

Utjecaj gospine trave na zdravlje

Knezović, Nikolina

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:681677>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno - biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Prehrambena tehnologija

Nikolina Knezović

7608/PT

UTJECAJ GOSPINE TRAVE NA ZDRAVLJE
ZAVRŠNI RAD

Predmet: Kemija i biokemija hrane

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Zagreb, 2020.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno - biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Prehrambena tehnologija

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija

UTJECAJ GOSPINE TRAVE NA ZDRAVLJE

Nikolina Knezović, 0058212673

Sažetak: Gospina trava, botanički poznata kao *Hypericum perforatum*, je aromatična, višegodišnja biljka koja raste na isušenom, grubom tlu u većem području umjerenih dijelova svijeta. Upotreba gospine trave kao biljnog lijeka za liječenje raznih vanjskih i unutarnjih tegoba poznata je od davnina te se koristi za liječenje anksioznosti, depresije, posjekotina i opekotina. Nedavna istraživanja sugeriraju učinkovitost ove biljke u liječenju drugih bolesti, uključujući rak, bakterijske i virusne bolesti, te kao neuroprotektivno sredstvo i antioksidans. Nadalje, u pripravcima gospine trave izolirano je desetak biološki aktivnih spojeva, ali dva - hipericin (naftodiantron) i hiperforin (floroglucinol) pokazuju najveću medicinsku aktivnost. Pripravci gospine trave pokazuju malo štetnih učinaka ukoliko se uzimaju sami u preporučenim dozama. Ipak, zabilježene su brojne interakcije s drugim lijekovima. Najnovija istraživanja pokazuju kako sastojci gospine trave imaju sposobnost inducirati crijevne ili jetrene enzime koji ili uklanjaju lijekove iz tijela ili ih metaboliziraju u inaktivne oblike.

Ključne riječi: gospina trava, antibakterijski učinak, antitumorski učinak, hipericin, hiperforin

Rad sadrži: 33 stranice, 8 slika, 1 tablica, 93 literaturna navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničnom (pdf format) pohranjen u: Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Rad predan: 10. srpanj, 2020.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Undergraduate studies Food Technology

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Food Technology

THE IMPACT OF ST. JOHN`S WORT ON HEALTH

Nikolina Knezović, 0058212673

Abstract: St. John's wort, botanically known as *Hypericum perforatum* is an aromatic, perennial plant that grows on dry, rough soil throughout much of the world's temperate regions. The use of St. John's wort as an herbal remedy for the treatment of various external and internal ailments has been known since ancient times. Since then, it has remained a popular treatment for depression, anxiety, cuts and burns. Recent research suggests the effectiveness of this plant in treating other diseases, including cancer, bacterial and viral diseases and as a neuroprotective agent and antioxidant. Furthermore, a dozen biologically active compounds have been isolated in St. John's wort preparations, but two- hypericin (a naphthodianthrone) and hyperforin (a phloroglucinol) show the highest medical activity. St. John's wort preparations show few harmful effects if taken alone at the recommended dosages. However, numerous interactions with other drugs have been reported. Recent research shows that St. John's wort ingredients have the ability to induce intestinal or hepatic enzymes that either remove drugs from the body or metabolize them to inactive forms.

Key words: St. John`s wort, antibacterial effect, antitumor effect, hypericin, hyperforin

Thesis contains: 33 pages, 8 figures, 1 table, 93 references

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in: the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: PhD. Irena Landeka Jurčević, Full professor

Defence date: July 10th, 2020

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. Botanički podaci o vrsti <i>Hypericum perforatum</i> (<i>Hypericaceae</i>).....	2
2.2. Biološki aktivni spojevi.....	3
2.2.1. Naftodiantroni.....	4
2.2.2. Floroglucinoli.....	5
2.2.3. Flavonoidi.....	6
2.2.4. Biflavoni.....	7
2.2.5. Fenilpropani.....	7
2.2.6. Proantocijanidini.....	8
2.2.7. Hlapljiva ulja.....	8
2.2.8. Ostali kemijski spojevi.....	8
2.3. Gospina trava i depresija.....	8
2.3.1. Mehanizam djelovanja.....	9
2.3.2. Klinička ispitivanja i učinkovitost.....	10
2.4. Antibakterijski i antivirusni učinak.....	11
2.5. Antitumorsko djelovanje.....	12
2.6. Antioksidativna i neuroprotektivna svojstva.....	13
2.7. Protuupalno djelovanje.....	15
2.8. Utjecaj gospine trave na kožne bolesti.....	16
2.8.1. Zacjeljivanje rana.....	16
2.8.2. Atopijski dermatitis.....	17
2.9. Štetni učinci gospine trave i interakcije s drugim lijekovima.....	20
2.9.1. Nuspojave i fotosenzibilnost.....	20
2.9.2. Interakcije s drugim lijekovima.....	21
2.9.2.1. P-glikoprotein.....	21
2.9.2.2. Citokrom P450.....	22
2.9.2.3. Specifične interakcije s lijekovima.....	23
3. ZAKLJUČAK.....	24
4. LITERATURA.....	26

1. UVOD

Gospina trava (gorač, kantarion, rupičasta pljuska) ili lat. *Hypericum perforatum* višegodišnja je zeljasta biljka iz porodice *Hypericaceae*. Prirodno je rasprostranjena Europom i dijelovima Azije te se kao invazivna vrsta proširila i na druge kontinente. Smatra se jednom od najstarijih i najopsežnije istraživanih tradicionalnih ljekovitih biljaka (Galeotti, 2017).

Biološki aktivne tvari gospine trave s najvećom medicinskom aktivnošću su hipericin (naftodiantron) i hiperforin (lipofilni floriglucinol). Ostali sastojci s farmakološkom važnosti su naftodiantroni (pseudohipericin, protohipericin, ksantoni, biflavoni, terpeni), floriglucinoli (adhiperforin), flavonoidi (kvercetin, izokvercetin, rutin), tanini, procijanidi te male koncentracije klorogenska kiseline (Klemow i sur., 2011). Ipak stvarne koncentracije navedenih sastojaka u pripravcima ovise o mnogim čimbenicima, uključujući zemljopisno podrijetlo biljke pa sve do metoda proizvodnje pojedinih pripravaka (Wolfe i sur., 2014).

Ljekovitost gospine trave širokog je opsega stoga se pripravci, obzirom na način primjene, mogu podijeliti u dvije osnovne skupine: oralni i lokalni. Oralni pripravci se koriste u obliku tableta i čajeva, a lokalni u obliku ulja, tinktura, gelova, otopina te krema (Wolfe i sur., 2014). *Hypericum perforatum* poznata je kao tradicionalni narodni lijek koji se koristi za liječenje rana, ogrebotina, ulkusa, opekline te upalnih poremećaja kože. Istraživanja pokazuju kako se antibakterijski učinak gospine trave zasniva na djelovanju hiperforina dok kvercetin i kempferol pokazuju antifungalno djelovanje (Oliveira i sur., 2016). Osim protuupalnog i antimikrobnog učinka, gospina trava pokazuje i antitumorsko (hipericin) i antidepresivno djelovanje (Kubin i sur., 2005). Smatra se da je antidepresivni učinak posljedica djelovanja mnoštva bioaktivnih spojeva, a ne samo jednog sastojka (Oliveira i sur., 2016).

Pripravci gospine trave pokazuju relativno malo štetnih učinaka, ukoliko se uzimaju u preporučenim dozama. Međutim, zabilježene su brojne interakcije s drugim lijekovima (Klemow i sur., 2011).

Cilj ovog rada je istražiti utjecaje biološki aktivnih spojeva gospine trave na zdravlje, opisati biokemijske reakcije do kojih dolazi u organizmu primjenom pripravaka te definirati neke od interakcija s drugim lijekovima i/ili nuspojave.

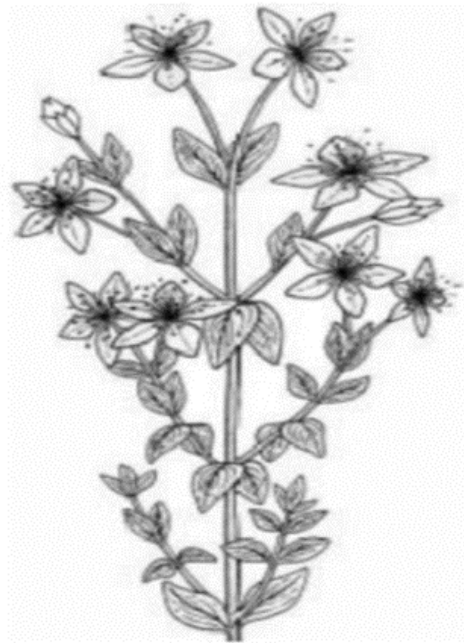
2. TEORIJSKI DIO

2.1. Botanički podaci o vrsti *Hypericum perforatum* (*Hypericaceae*)

Gospina trava, botanički poznata kao *Hypericum perforatum*, je aromatična, zeljasta višegodišnja biljka koja pripada porodici *Hypericaceae* (slika 1).

Prema izvoru latinsko ime roda *Hypericum* potječe od dviju grčkih riječi *hyper* (iznad) i *eikon* (slika) jer se u prošlosti koristila za zaštitu od zlih duhova. Navedeni izraz može se povezati s današnjom, sve više raširenom uporabom kod depresije. Vrsta je porijeklom iz Europe, ali se proširila i na umjerena područja u Aziji, Africi, Australiji te Južnoj i Sjevernoj Americi. Uspijeva na izrazito siromašnim tlima te se uobičajeno nalazi na livadama, poljima, uz cestu i napuštenim rudnicima u skupinama ili ponegdje kao pojedinačna biljka (Klemow i sur., 2011).

Najbolje raste na isušenom, grubom tlu dok vlažni uvjeti inhibiraju rast biljke. Ističe se kao jedna od prvih biljaka koja se pojavljuje na opustošenim područjima pogođenih požarom ili sječom drveća (Campbell, 1985).



Slika 1. *Hypericum perforatum* (Miller, 1998)

Hypericum perforatum ima uspravnu, голу te u gornjem dijelu razgranatu stabljiku visine 60-100 cm. Grane i stabljike gusto su prekrivene duguljastim, nasuprotnim, glatko obrubljenim lišćem, na kojem su vidljive prozirne mrlje (točkice) zbog žlijezda s eteričnim uljem. Gledano prema svjetlu, sitne točkice izgledaju kao perforacije zbog čega je njeno latinsko ime *perforatum*. Gornji listovi se sužuju u peteljku, dok su donji sjedeći. Nadalje, gornji dijelovi zrelih biljaka mogu proizvesti nekoliko desetaka petokrakih žutih cvjetova, koji su gusto skupljeni u cvatove na vrhovima stabljika. Cvijet promjera 2-3 cm ima čašku od pet lapova i vjenčić od 5 žutih latica. Rubovi latica obično su prekriveni crnim točkicama te protrljani među prstima ostavljaju krvavo crvenu boju koja potječe od biljnog pigmenta hipericina. Do kraja ljeta, cvjetovi proizvode kapsule koje sadrže desetke sitnih, tamno smeđih sjemenki (Klemow i sur., 2011).

Na temelju morfoloških kriterija diferencijacije (veličina lista, oblik i izgled, oblik i položaj hipericina koji sadrži crne čvoriće na rubovima latica ili lamele) razlikuju se 3 do 4 podvrste ili sorte *Hypericum perforatum*, što ju čini izuzetno varijabilnom vrstom (Males i sur., 2006).

Gospina trava cvate tijekom ljetnih mjeseci (od svibnja do rujna) te se pokazalo da je tada najveća koncentracija hipericina i pseudohipericina. Cvjetajući vrhovi se obično beru u rano ljeto kad je cvat mješavina pupova i cvjetova. Ipak, neka istraživanja pokazala su kako kasnije sakupljanje u sezoni cvatnje može sadržavati i veće koncentracije hipericina i pseudohipericina. Međutim, na varijacije u koncentraciji hipericina mogu utjecati i uvjeti okoliša, stupanj razvoja biljke, način sušenja i uvjeti skladištenja (Walker i sur., 2001).

2.2. Biološki aktivni spojevi

Iz hidroalkoholnog ekstrakta (60% etanola ili 80% metanola) gospine trave je izolirano više biološki aktivnih spojeva, koji se mogu svrstati u šest osnovnih grupa: naftodiantroni, floroglucinoli, flavonoidi, biflavoni, fenilpropani i proantocijanidini. Uz to, izolirane su i manje količine tanina, ksantona, esencijalnih ulja i aminokiselina.

Tablica 1. prikazuje glavne identificirane kemijske spojeve u suhoj sirovoj biljci *H. perforatum* (Nahrstedt i Butterweck, 1997).

Tablica 1. Identificirani kemijski spojevi u biljci *Hypericum perforatum* (Miller, 1998)

Naftodiantroni	Hipericin Pseudohipericin Ciklopseudohipericin Izohipericin Protohipericin
Flavonoidi	Hiperozid Rutin Kvercetin Izokvercetin Kempferol Luteolin Mangiferin
Proantocijanidini	Katehin
Biflavonoli	13,118-biapigerin Amentoflavon
Ksantoni	1,3,6,7-tetrahidroksiksanton
Floroglucinoli	Hiperforin Adhiperforin
Eterična ulja	
Derivati aminokiselina	GABA Melatonin
Fenilpropani	

2.2.1. Naftodiantroni

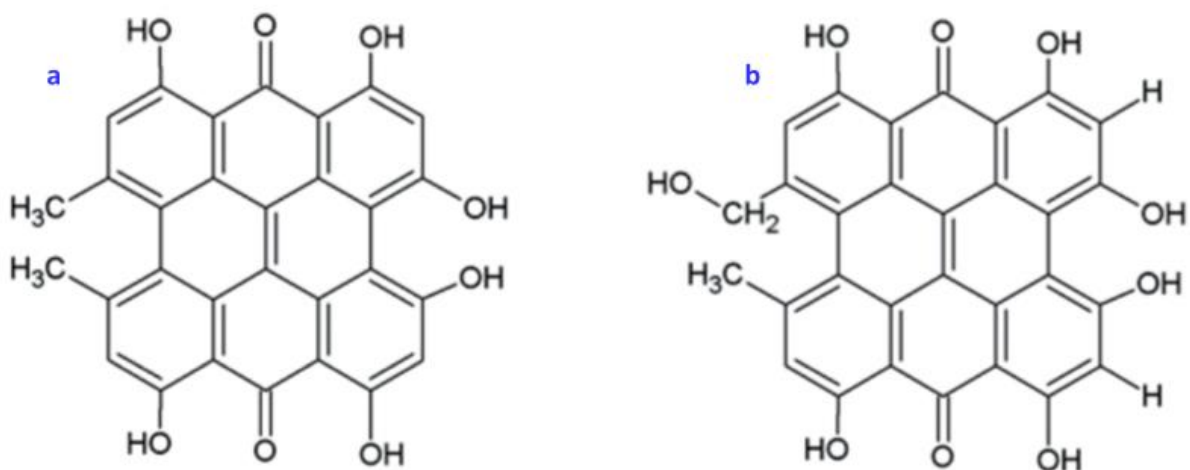
Naftodiantroni su spojevi intenzivno crvene boje i fototoksičnih svojstava koji su tipični za rod *Hypericum* (Schey i sur., 2000). Glavne komponente ovih spojeva su hipericini. Iz biljke su izolirana dva nestabilna protoderivata, protohipericin i pseudoprotohipericin koji se učinkovito i respektivno prevode u stabilne spojeve tj. hipericin i pseudohipericin (slika 2).

Hipericin i pseudohipericin nalaze se u cvjetovima i lišću sirovog biljnog materijala u koncentracijama od 0.03% do 0.3%, sa značajnim odstupanjima ovisno o razvoju stadija biljke. Pseudohipericin je prisutan u dva do četiri puta većoj koncentraciji od hipericina. Ciklopseudohipericin, produkt oksidacije pseudohipericina, je također prisutan i djelomično odgovoran za crvenu boju ekstrakta *H. perforatum* (Haeberlain i sur., 1992). Sadržaj hipericina uključuje i hipericin i pseudohipericin te se ponekad naziva i „ukupnim hipericinima“ (Saddiqe i sur., 2010).

Naftodiantroni pokazuju slabu topljivost u gotovo svim otapalima, posebno hipericin koji je netopljiv u vodi na sobnoj temperaturi. Ipak, postoje tvari u biljnom materijalu koje

povećavaju topljivost prisutnih naftodiantrona. Primjerice kalijeve soli hipericina i pseudohipericina su identificirane kao topljivi pigmenti *Hypericum* vrste (Falk i Schmitzberger, 1992). Osim toga, pripremom čaja s vodom na 60-80 °C se može izdvojiti više od 40% naftodiantrona iz sirove biljke (Niesel i Schilcher, 1990).

Hipericini su najzanimljiviji spojevi biljke *H. perforatum* te imaju brojne farmakološke učinke. Konkretno hipericin i pseudohipericin inhibiraju protein kinazu te pokazuju antiproliferativno djelovanje (Lavie i sur., 2000). Hipericin je glavni fotosenzibilizacijski spoj gospine trave te je predložen za fotodinamičku terapiju raka. Dok pseudohipericin ne pokazuje fototoksična svojstva (Vandenbogaerde i sur, 1998). Ipak, pseudohipericin je glavni uzročnik protuupalnog djelovanja gospine trave te se smatra da postoje dva moguća mehanizma protuupalnog djelovanja.



Slika 2. Kemijska struktura: a) hipericina; b) pseudohipericina (Muzykiewicz i sur., 2019)

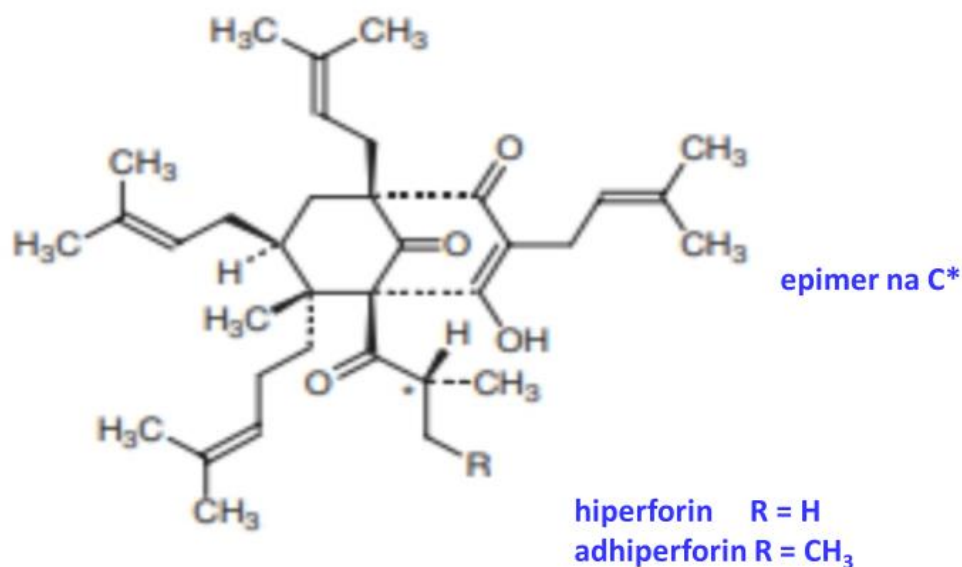
2.2.2. Floroglucinoli

Derivati floroglucinola su široko rasprostranjeni kod roda *Hypericum*. Dva usko povezana spoja iz grupe floroglucinola koja su izolirana kod *H. perforatum* su: hiperforin (2-4,5% sadržaja floroglucinola) te adhiperforin (0,2- 1,9%) koji sadrži dodatnu metilnu skupinu (slika 3) (Saddiqe i sur., 2010).

Prisutni su u reproduktivnim dijelovima biljke: oko 2% u cvjetovima, 4,4% u zrelim plodovima te 4.5% u nezrelom plodu (Tekel`ova i sur., 2000). Furohiperforin, glavni

oksidacijski produkt hiperforina, javlja se u vršnim dijelovima biljke i čini 5% koncentracije hiperforina (Verotta i sur., 1999). Hiperforin izrazito je nestabilan spoj te je posebno osjetljiv na toplinu i svjetlost. Stoga, tradicionalni pripravci kao što su čajevi i tinkture sadrže male koncentracije hiperforina ili ga uopće ne sadrže (Meier, 2001). S druge strane, komercijalni ekstrakti sadržavaju hiperforin u koncentraciji od 0 do 6% (Melzer i sur., 1998). Produkti razgradnje hiperforina su 2-metil-3-buten-2-ol i dva oksidacijska produkta s netaknutim hiperforinskim ugljikovim kosturom (Orth i sur., 1999).

S farmakološkog stajališta, hiperforini su izrazito zanimljivi spojevi. Istraživanja su pokazala kako hiperforin *in vitro* inhibira ili modulira nekoliko neurotransimterskih sustava. Moćan je inhibitor unosa serotonina, dopamina i noradrenalina što objašnjava činjenicu da se preparati gospine trave koriste za liječenje depresije (Chatterjee i sur., 2001). Osim toga, dokazano je kako hiperforin ima učinak i na uništavanje slobodnih radikala što objašnjava njegovo protuupalno i UV zaštitno djelovanje (Meinke i sur., 2012).



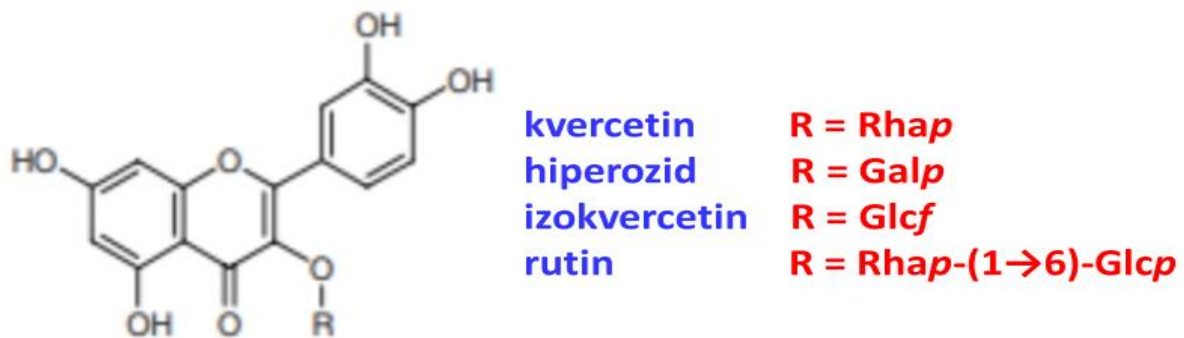
Slika 3. Kemijska struktura hiperforina i adhiperforina (Organization WH, 2002)

2.2.3. Flavonoidi

Flavonoidi čine glavnu skupinu biološki aktivnih spojeva kod gospine trave (2 – 4%) (slika 4). Identificirani flavonoidi uključuju kempferol, luteolin, miricetin i kvercetin (Naeem i

sur., 2010). Hiperozid (hiperin) i rutin obično dominiraju među glikozidima kod gospine trave, a zatim kvercitrin i izokvercitrin (Pietta i sur., 2001).

Morales i Lozoya (1994) navode kako flavonolni glikozidi posjeduju spazmolitičku aktivnost. Uz to, ovi spojevi inhibiraju monoamin oksidazu A, enzim odgovoran za katabolizam biogenih amina. Neke studije su pokazale kako najveću aktivnost pokazuju kvercetin, kempferol i luteolin (Saddiqe i sur., 2010). Međutim, koncentracija flavonoida prisutna kod gospine trave je preniska da bi bila odgovorna za terapijsku učinkovitost pripravaka *H. perforatum* (Jurgenliemk i Nahrstedt, 2002).



Slika 4. Kemijska struktura flavonoida. Šećeri: ramnoza (Rha), galaktoz (Gal) i glukoza (Glc); *f* i *p* označavaju oblik prstena (furanosa, piranoza) (Organization WH, 2002)

2.2.4. Biflavoni

Biflavoni su rijetka skupina dimernih flavona koji se nalaze u nekom povrću i biljkama. Tri biflavona otkrivena u *H. perforatum* su: 13,118-biapigenin (0,1-0,5%), amentoflavon (0,01-0,05%) i 6,8-dikvercetin (Kurkin i Pravdivtseva, 2007). Terapeutski značaj ovih biflavona kod gospine trave još nije poznat. Međutim, Kim i sur. (1998) navode kako amentoflavoni posjeduju analgetsko i protuupalno djelovanje.

2.2.5. Fenilpropani

Fenilpropani su spojevi koji se uglavnom pojavljuju kao hidroksicinamski esteri kiseline, kao što je p-kumarinska kiselina i kofeinska kiselina. Klorogena kiselina izolirana je u koncentraciji manjoj od 1% u ekstraktu gospine trave (Nahrstedt i Butterweck, 1997).

Međutim, njena uloga u farmakološkom smislu nije poznata. Osim klorogene kiseline, izolirane su i kofeinska, p-kumarinska, ferulinska i izoferulinska kiselina (Bilia i sur., 2001).

2.2.6. Proantocijanidini

Ukupna koncentracija proantocijanidina kod gospine trave kreće se od 2 do 4%, s maksimalnom koncentracijom u vrijeme predcvjetanja. Različiti biološki učinci proantocijanidina uključuju antioksidativno, antivirusno i antimikrobno djelovanje. Međutim, antidepresivni učinak nije zabilježen (Saddiqe i sur., 2010).

2.2.7. Hlapljiva ulja

Alifatski spojevi (2-metil oktan, n-nonan, n-dekan) s terpenoidima (β -pinen, geraniol, β -kariofilen) su izolirani iz eteričnog ulja gospine trave (Akhbari i Batooli, 2009).

Radusiene i sur. (2005) navode kako su koncentracije β -kariofilena i kariofilen oksida u esencijalnim uljima iz lišća veće nego iz cvjetova, dok su dodekanol, karotol i tetradekanol prisutni u većim koncentracijama u cvjetovima.

2.2.8. Ostali kemijski spojevi

Ostali tipični sastojci su: ksantoni (1,3,6,7-tetrahidroksiksanton i kielkorin C), kiseline (izovalerijanska, nikotinska, palmitinska, stearinska), karotenoidi, nikotinamid, pektini, β -sitosterol, masne kiseline, aminokiseline, vitamin C i tanini (Saddiqe i sur., 2010).

2.3. Gospina trava i depresija

Depresija je bolest kod koje dolazi do čestih poremećaja raspoloženja te je sve više pojedinaca koji potražuju liječničku pomoć. Simptomi koji se javljaju kod ove bolesti su tužno (sniženo) raspoloženje, gubitak interesa ili zadovoljstva, nesanica, smanjena koncentracija, gubitak energije te poremećaji apetita. Čak 3-5% stanovništva diljem svijeta zahtijeva liječenje depresije. Razmišljanja o samoubojstvu i smrti su neki od ozbiljnijih simptoma (Remick, 2002).

Nedostatak aminskih neurotransmitera poput acetilkolina, norepinefrina, dopamina i serotonina potiče nastanak depresije. Stoga, lijekovi protiv depresije obično podižu razinu tih neurotransmitera, posebno u živčanim sinapsama (Remick, 2002). Sintetički antidepresivi se mogu svrstati u nekoliko osnovnih kategorija: triciklički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i inhibitori monoaminooksidaze.

Međutim, navedeni sintetički antidepresivi pokazuju brojne nuspojave pa se sve više pacijenata odlučuje za prirodne metode liječenja, tj. za uporabu biljnih antidepresiva. Jedan od najpoznatijih prirodnih antidepresiva je svakako gospina trava koja pokazuje sličnu učinkovitost u usporedbi sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina. Ipak, prednost korištenja preparata gospine trave naspram sintetičkih antidepresiva je što ne izazivaju ovisnost, mučninu, vrtoglavicu, gubitak koncentracije ili oslabljene reakcije na signale iz okoline.

2.3.1. Mehanizam djelovanja

Prema ranije provedenim istraživanjima hipericin se smatrao glavnim odgovornim sastojkom za antidepresivno djelovanje gospine trave (DerMarderosian i Beutler, 2002). Mnoge studije, provedene na mitohondrijima mozga štakora, su otkrile kako hipericin snažno inhibira enzime monoaminooksidaze tipa A i B (Barnes i sur., 2001).

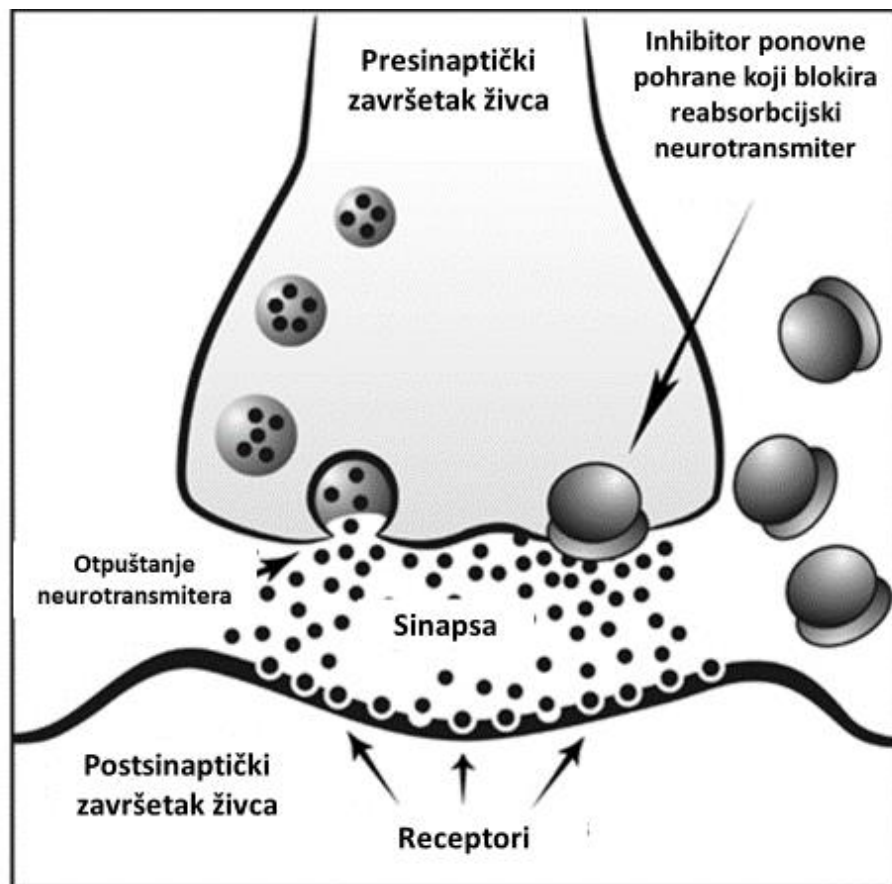
Monoaminooksidaza razgrađuje aminske neurotransmitere i na taj način potiče nastanak depresije. Daljnjim istraživanjem pokazalo se kako hipericin ima jak afinitet prema sigma receptorima, koji reguliraju razinu dopamina te djeluje kao antagonist receptora na adenozinu, benzodiazepinu i inozitol trifosfatnim receptorima, koji su regulatori akcijskog potencijala uzrokovanog neurotransmiterima (Jellin i sur., 2002). Usprkos dokazanim antidepresivnim svojstvima hipericina, on sam po sebi ne može u potpunosti objasniti antidepresivno djelovanje gospine trave.

Cervo i sur. (2002) navode kako su novija istraživanja fokusirana na hiperforin kao antidepresivno sredstvo. Hiperforin djeluje slično sintetskim antidepresivima (selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina), inhibirajući ponovnu pohranu neurotransmitera norepinefrina, serotonina i dopamina (Laakmann i sur., 2002). Navedeni neurotransmiteri služe kao kemijski glasnici koji u mozgu prenose informacije između živčanih stanica ili neurona te pomažu u reguliranju raspoloženja i emocija (slika 5).

Neravnoteža serotonina, norepinefrina i/ili dopamina može uzrokovati depresiju, tjeskobu ili umor. Smanjujući aktivnost ponovne pohrane, hiperforin povećava razinu tih

neurotransmitera u mozgu, što dovodi do poboljšanja raspoloženja i emocionalne ravnoteže (Teufel-Mayer i Gleitz, 2000).

Također, hiperforin smanjuje anksioznost i utječe na opuštanje inhibirajući ponovnu pohranu GABA. Međutim, za razliku od sintetskih inhibitora, hiperforin je nekonkurentni inhibitor ponovnog unosa. To znači da se hiperforin zapravo ne veže i ne blokira transportere ponovnog unosa. Umjesto toga, utječe na presinaptičke natrijske kanale koji kontroliraju aktivnost transportera. Navedeni mehanizam može objasniti zašto preparati gospine trave ne izazivaju mnoge nuspojave povezane sa sintetskim antidepresivima.



Slika 5. Mehanizam djelovanja antidepresiva (Anonymous 1, 2020)

2.3.2. Klinička ispitivanja i učinkovitost

Od 1980-ih, nekoliko kliničkih studija je istraživalo učinkovitost preparata gospine trave za liječenje depresije.

Linde i Mulrow (1998) otkrili su kako su pripravci koji sadrže ekstrakte *H. perforatum* značajno bolji od placeba te jednako učinkoviti kao standardni antidepresivi. Na temelju

navedenih dokaza, autori su zaključili kako su ekstrakti gospine trave učinkoviti za kratkotrajno liječenje blagih do umjereno teških depresivnih poremećaja. Ipak, nije bilo dovoljno dokaza da je gospina trava učinkovita poput ostalih sintetskih antidepresiva.

Barnes i suradnici (2001) napravili su dodatnih sedam kliničkih istraživanja u kojima su ispitivali učinkovitost pripravaka gospine trave. Općenito, pacijenti koji su primali ekstrakte gospine trave osjetili su smanjenje simptoma depresije, slično onim pacijentima koji su uzimali sintetičke antidepresive. Ipak, autori su naveli kako su ispitivanja koja su uspoređivala ekstrakte gospine trave sa sintetskim antidepresivima bila kritizirana zbog male doze pripravaka te kratkog vremena trajanja analize (6 tjedana).

S druge strane, dvije studije provedene u SAD-u zaključile su kako je gospina trava neučinkovita u liječenju umjerene do velike depresije. Shelton i sur. (2001) radili su ispitivanja na 200 odraslih bolesnika kojima je dijagnosticirana velika i teška depresija. Zaključili su kako je gospina trava sigurna i izrazito podnošljiva biljka, s tim da je glavobolja jedina nuspojava koja je bila veća u biljnoj skupini nego u skupini s placebo. Naposljetku, autori su se složili kako gospina trava nije učinkovita za liječenje velike depresije te su čak doveli u pitanje i učinkovitost u liječenju umjerene depresije.

Unatoč negativnim nalazima pojedinih studija većina istraživanja jasno upućuje na to da je primjena *H. perforatum* korisna u liječenju blage do umjerene depresije. Linde i sur. (2009) su u novijim pregledima opet dokazali djelotvornost pripravaka gospine trave za liječenje umjerene depresije. Ipak, bitno je istaknuti da se navedeni antidepresivni učinak postiže samo primjenom standardiziranih ekstrakata gospine trave. Također, sva nedavna klinička ispitivanja koja se spominju sugeriraju kako je *H. perforatum* podnošljiviji od sintetskih antidepresiva jer uzrokuje manje nuspojave, a prikazuje slične nuspojave kao kod placebo kontroliranih skupina. Naposljetku, to čini gospinu travu izuzetno atraktivnom opcijom za liječenje depresije.

2.4. Antibakterijski i antivirusni učinak

Gospina trava izuzetno je cijenjena u narodnoj medicini te je jedna od rijetkih biljaka koja pokazuje antibakterijsko, antivirusno i antimikotično djelovanje. Također, tisućama godina koristi se za liječenje ogrebotina, posjekotina i drugih rana. Korisnost gospine trave u smanjenju upala dobro je poznata te se smatra da je dijelom povezana i sa sposobnošću da služi kao antibakterijsko sredstvo. Novija istraživanja također sugeriraju da je korisna u borbi protiv virusa (Imširović i sur., 2013).

Ruski su znanstvenici već davne 1959. godine izvijestili o antibakterijskim svojstvima ekstrakta gospine trave. Hiperforin je utvđen kao glavna antibakterijska komponenta gospine trave. Provedena istraživanja pokazuju kako hiperforin inhibira rast određenih vrsta mikroorganizama. Bystrov i sur. (1975) utvrdili su inhibiciju rasta određenih gram-pozitivnih bakterija, dok kod gram-negativnih bakterija nije zabilježen efekt inhibicije. Posebno osjetljivi na hiperforin pokazali su se meticilin-rezistentni (MRSA) i rezistentni na penicilin (PRSA) *Staphylococcus aureus* sojevi.

Nadalje, ekstrakti gospine trave se već dugi niz godina smatraju učinkovitim protiv raznih vrsta virusa. Dokazano je kako frakcije gospine trave djeluju protiv virusa gripe, dok se virucidne aktivnosti ekstrakta hipericina ispituju protiv mnogih drugih oblika virusa. Hipericinski spojevi učinkovito djeluju na zamotane viruse, ali ne i na nerazvijene (Diwu, 1995).

Smatra se kako hipericin inaktivira viruse mijenjajući virusne proteine, a ne nukleinske kiseline koje ciljaju antivirusni nukleozidi. Radeći s virusom humane imunodeficijencije (HIV), Degar i sur. (1992) uočili su učinak u inhibiciji oslobađanja aktivnosti reverzne transkriptaze.

Maury i sur. (2009) utvrdili su kako 3-hidroksilaurinska kiselina izolirana iz *H. perforatum* ima anti-HIV djelovanje. S time se razvija mogućnost jeftinije terapije, proširujući trenutni učinak antiretrovirusnih lijekova.

2.5. Antitumorsko djelovanje

Hipericin i hiperforin, kao najvažniji spojevi gospine trave ispitani su i na antikancerogena svojstva.

Prema Schemppu i sur. (2002) hiperforin *in vitro* inhibira rast tumorskih stanica. Mehanizam djelovanja uključuje indukciju apoptoze aktivacijom kaspaza, cisteinskih proteaza koje pokreću kaskadu pojave proteolitičkog cijepanja u stanicama sisavaca. Također, hiperforin uzrokuje oslobađanje citokroma c iz izoliranih mitohondrija. Hiperforin-posredovana apoptoza vrši ranu aktivaciju mitohondrija, dok hiperforin inhibira rast tumora. Schempp i njegovi kolege složili su se kako hiperforin ima potencijal da postane zanimljivo novo antineoplastično sredstvo, budući da ima značajno antitumorsko djelovanje, lako je dostupan u velikim količinama te *in vivo* ima malu toksičnost. Osim toga, ostala istraživanja pokazala su kako hiperforin u kombinaciji s polifenolnim procijanidinom B2 učinkovito inhibira rast leukemičnih stanica, stanica glioblastoma mozga te normalnih ljudskih astrocita (Hostanska i sur., 2003).

Hipericin je također ispitan kao antitumorsko sredstvo te navodno inhibira rast stanica dobivenih iz različitih neoplastičnih tkiva, uključujući gliom, neuroblastom, adenom, melanom,

karcinom, sarkom i leukemiju (Fox i sur., 1998). S druge strane, aktivnost hipericina pripisuje se njegovim fotodinamičkim svojstvima (Agostinis i sur., 2002). U prisutnosti svjetla i kisika, hipericin djeluje kao snažan prirodni fotosenzibilizator, stvarajući superoksidne radikale koji tvore peroksidne ili hidroksilne radikale i/ili singletne molekule kisika koji ubijaju tumorske stanice. Iako se u početku hipericin koristio samo za kožne lezije, postaje sve prihvaćeniji za liječenje mnogih vrsta tumora. Fox i sur. (1998) otkrili su kako hipericin fotoaktiviran bijelom ili UV svjetlosti može izazvati gotovo potpunu apoptozu (programirana smrt stanica) u malignim kožnim T stanicama i T stanicama limfoma. Također, dokazano je sinergističko djelovanje hipericina s antikancerogenim sredstvom 5-aminolevulinskom kiselinom (5-ALA). Hipericin i 5-ALA djeluju sinergistički na indukciju protoporfirina IX, koji nakon pretvorbe u porfirin pretvara kisik u više reaktivne spojeve koji ubijaju stanice raka (Schneider-Yin i sur., 2009). Hipericin zajedno s laserskim zračenjem imao je pozitivan učinak na rak prostate kod ljudi (Colasanti i sur., 2000), karcinom mokraćnog mjehura i gušterače.

Kacerovska i sur. (2008) utvrdili su kako lokalna primjena ekstrakta gospine trave uz zračenje ima učinak na aktiničku keratozu, karcinom bazalnih stanica i Bowenov karcinom. Međutim, svi pacijenti su se žalili na peckanje i bol prilikom zračenja. Također, otkriveno je kako hipericin ubija stanice melanoma preko dva mehanizma koja ovise o pigmentaciji. U nepigmentiranim stanicama melanoma intracelularna akumulacija hipericina inducira mitohondrijski povezan apoptotski način stanične smrti. S druge strane, u pigmentiranim stanicama hipericin povećava koncentraciju reaktivnih spojeva kisika koji uzrokuju izlazak toksičnih prekursora melanina u citoplazmu što dovodi do nekrotične smrti (Davids i sur., 2008).

Hostanska i sur. (2003) dokazali su kako hipericin i hiperforin djeluju sinergistički i na taj način sprječavaju rast leukemičnih stanica. Dodatna ispitivanja pokazuju kako sama upotreba hipericina ima samo slab inhibitorski učinak na rast karcinoma, dok metanolni ekstrakt gospine trave zajedno s hipericinom dovodi do dugotrajne inhibicije staničnog rasta (Schmitt i sur., 2006). Iako i hipericin i hiperforin imaju potencijalno antikancerogen učinak, potrebno je još više istraživanja kako bi se procijenila njihova učinkovitost i štetne interakcije.

2.6. Antioksidativna i neuroprotektivna svojstva

Kao što je prethodno spomenuto, gospina trava izvor je flavonoida, skupine spojeva s dokazanim antioksidacijskim djelovanjem. Njihov sadržaj u biljci je 2-5%. Uzimajući u obzir negativan utjecaj oksidativnog stresa na tijelo i zaštitni učinak antioksidansa, gospina trava

izrazito je važna u potrazi za prirodnim izvorima antioksidansa. Postoje brojna istraživanja u kojima se potvrđuje antioksidacijski potencijal ekstrakata gospine trave. Međutim, potrebno je uzeti u obzir i mogućnost štetnih učinaka pripravka gospine trave, uključujući poremećaje probavnog trakta te kožne reakcije koje su uglavnom posljedica fotosenzibilizirajućeg potencijala hipericina i pseudohipericina (Muzykiewicz i sur., 2019).

Oksidativni stres u osnovi predstavlja neravnotežu između stvaranja slobodnih radikala i sposobnosti tijela da se usprotivi ili detoksicira njihove štetne učinke. Reaktivne kisikove čestice ili skraćeno ROS (Reactive Oxygen Species) predstavljaju kolektivni pojam koji obuhvaća sve visoko reaktivne kisikove oblike, uključujući slobodne radikale. Antioksidansi su molekule koje sprječavaju reakcije oksidacije doniranjem elektrona slobodnim radikalima, pri čemu ne dolazi do njihove destabilizacije. Ukoliko imunološki i obrambeni antioksidacijski sustav organizma optimalno funkcionira, dolazi do povećanja količine vlastitih antioksidansa koji neutraliziraju nesparene kisikove čestice. Međutim, u nekim slučajevima kad u stanicama ne nastaje dovoljna količina antioksidantnih enzima, slobodni radikali, u potrazi za elektronima u našem tijelu, mogu kemijski utjecati na stanične dijelove poput DNK, lipida ili proteina. Takav niz procesa dovodi do destabilizacije molekula staničnih komponenti koje zatim traže i uzimaju elektrone iz drugih molekula, izazivajući tako veliki lanac reakcija slobodnih radikala koje dovode do oštećenja stanica. Ukoliko se oštećenja ne poprave dolazi do razvoja kroničnih i neizlječivih bolesti, poput srčanih bolesti, dijabetesa, Alzheimerove bolesti i autizma. Naposljetku, promjene nastale djelovanjem slobodnih radikala u stanicama, mogu dovesti i do stanične smrti.

Najnovija istraživanja pokazuju kako ekstrakti *H. perforatum* smanjuju oksidativni stres i posljedično sprječavaju neurotoksičnost, upale i gastrointestinalne probleme. Apoptoza izazvana vodikovim peroksidom u stanicama PC12 (stanice iz feokromocitoma medule nadbubrežne žlijezde štakora) se učinkovito može spriječiti primjenom flavonoidnih ekstrakata gospine trave. Standardni ekstrakti gospine trave mogu spriječiti fragmentaciju DNK i skupljanje stanica kao rezultat djelovanja vodikovog peroksida (Lu i sur., 2004). Stoga, flavonoidni ekstrakti gospine trave se mogu koristiti za učinkovito liječenje oksidativnih stresnih neurodegenerativnih poremećaja poput Alzheimerove i Parkinsonove bolesti (Zou i sur., 2010).

Silva i sur. (2008) utvrdili su kako flavonoidi kvercetin i kempferol pružaju neuroprotektivno djelovanje smanjenjem oksidacije lipidne membrane mitohondrija i održavanjem električnog potencijala. Ekstrakti gospine trave štite od stanične smrti uzrokovane amiloidnim P peptidima (Abeta) koji tvore plakove u mozgu onih koji pate od Alzheimerove bolesti. Dokazano je da etanolni ekstrakti smanjuju peroksidaciju lipida i staničnu smrt u

uzgajanim štakorima (Silva i sur., 2004). Flavonoidi također povećavaju preživljavanje mikroglije (stanica koje fagocitiziraju strana tijela u središnjem živčanom sustavu) te su smanjili stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta izazvanih amiloidima u mikrogliji (Kraus i sur., 2007). Dinamarca i sur. (2006) otkrili su kako hiperforin razdvaja amiloidne naslage na način ovisan o dozi i vremenu, čime se sprječava neurotoksičnost. Dakle, razne komponente pronađene u ekstraktima gospine trave mogu se aktivno boriti protiv Alzheimerove bolesti.

Sanchez-Reus i sur. (2007) otkrili su da ekstrakti gospine trave smanjuju oksidativni stres u mozgu štakora liječenih prooksidantom Rotenonom. Učinci su pripisani liposomalnom kvercetin u koji je značajno očuvao djelovanje antioksidativnih enzima koji se nalaze u moždanom tkivu. Zaključak je kako se standardizirani ekstrakti *H. perforatum* mogu koristiti kod depresivnih starijih pacijenata koji pokazuju degenerativne poremećaje povezane s povišenim oksidativnim stresom.

2.7. Protuupalno djelovanje

Gospina trava pokazuje izrazito dobra svojstva kao protuupalno sredstvo. Dost i sur. (2009) dokazali su utjecaj ekstrakta gospine trave na smanjivanje razine enzima u krvi i crijevima povezane s upalom debelog crijeva i čira na želucu. Uz to, otkriveno je da lipofilni ekstrakti *H. Perforatum* imaju veću protuupalnu aktivnost od etilacetatnih ili hidroalkoholnih ekstrakata (Sosa i sur., 2007). Flavonoid kvercetin i biflavon 13, 118-biapigenin pokazala su posebno protuupalno i gastroprotektivno djelovanje (Zdunic i sur., 2009).

Predložena su tri mehanizma za protuupalni odgovor gospine trave. Tedeschi i sur. (2003) utvrdili su kako ekstrakti gospine trave inhibiraju ekspresiju prouupalnih gena poput ciklooksigenaze-2, interleukina 6 i inducibilne sintaze dušičnog oksida. Dodatna istraživanja pokazala su kako ekstrakti *H. perforatum* smanjuju aktivnost janus kinaze 2 što je nizom reakcija dodatno poremetilo transkripciju gena (Tedeschi i sur., 2003). S druge strane, Hammer i sur. (2007) otkrili su da pseudohipericin i hiperforin inhibiraju proizvodnju upalnog agensa prostaglandina E2. Međutim, naknadnim istraživanjem utvrđeno je kako su četiri glavna spoja- klorogenska kiselina, amentoflavon, kvercetin i pseudohipericin iz etanolnog ekstrakta gospine trave djelovala zajedno kako bi smanjila upalu uzrokovanu prostaglandinom E2 (Hammer i sur., 2008). Ipak, navedeni četverokomponentni sustav je djelovao samo kad se pseudohipericin aktivirao u prisutnosti svjetlosti. Menegazzi i sur. (2006) utvrdili su kako je ekstrakt gospine trave smanjio upalu kod pokusnih miševa koji su imali pleuriziju izazvanu karagenanom.

2.8. Utjecaj gospine trave na kožne bolesti

Hypericum perforatum predstavlja jedan od najpoznatijih tradicionalnih lijekova koji se topikalno koristi za liječenje rana, ogrebotina, opekлина, ulkusa te upalnih poremećaja kože. Uz to, dokazano je njeno djelovanje u liječenju atopijskog dermatitisa.

2.8.1. Zacjeljivanje rana

Zacjeljivanje rana i dalje predstavlja područje intenzivnog istraživanja i razvoja jer se odnosi na uporabu i pronalazak odgovarajućeg biološkog ili sintetičkog materijala u adekvatnom liječenju rana. Trenutne metode liječenja rana uključuju uporabu antibiotskih krema, kirurškog debridmana (čišćenje rane) i vakuumske negativne tlaka. Svi navedeni postupci potiču razvoj granulacijskog tkiva i usporavaju razvoj upale, ali ipak uz sve koristi imaju i neke nedostatke, poput relativnih troškova materijala ili neželjenih nuspojava. Stoga, sve je veća potražnja za prirodnim materijalima u svrhu zacjeljivanja rana (Rusak i Rybak, 2013).

Zacjeljivanje rana je kompleksan multifaktorijski proces koji rezultira zatvaranjem rane i popravkom funkcionalne barijere. Upala, proliferacija i migracija raznih vrsta stanica predstavlja niz procesa koji se odvijaju pri popravku i obnovi ozlijeđenog tkiva (Das i sur., 2017). Četiri osnovne faze kod postupka zacjeljivanja rana su: fibroplazija, sinteza kolagena, kontrakcija rane i epitelizacija (Thangapazham i sur., 2016).

Uporaba gospine trave u zacjeljivanju rana može se opravdati protuupalnim i antimikrobnim učincima. Hiperforin kao jedan od glavnih sastojaka aktivira kanal TRPC6, koji je prepoznat kao aktivator diferencijacije keratinocita, i na taj način stimulira rast tkiva i diferencijaciju stanica. Nadalje, hiperforin djeluje i kao inhibitor Langerhansovih stanica. Dikmen i sur. (2011) predložili su migraciju fibroblasta kao i stimulaciju sinteze kolagena glavnim mehanizmom odgovornim za zacjeljivanje rana u ispitivanim ekstraktima.

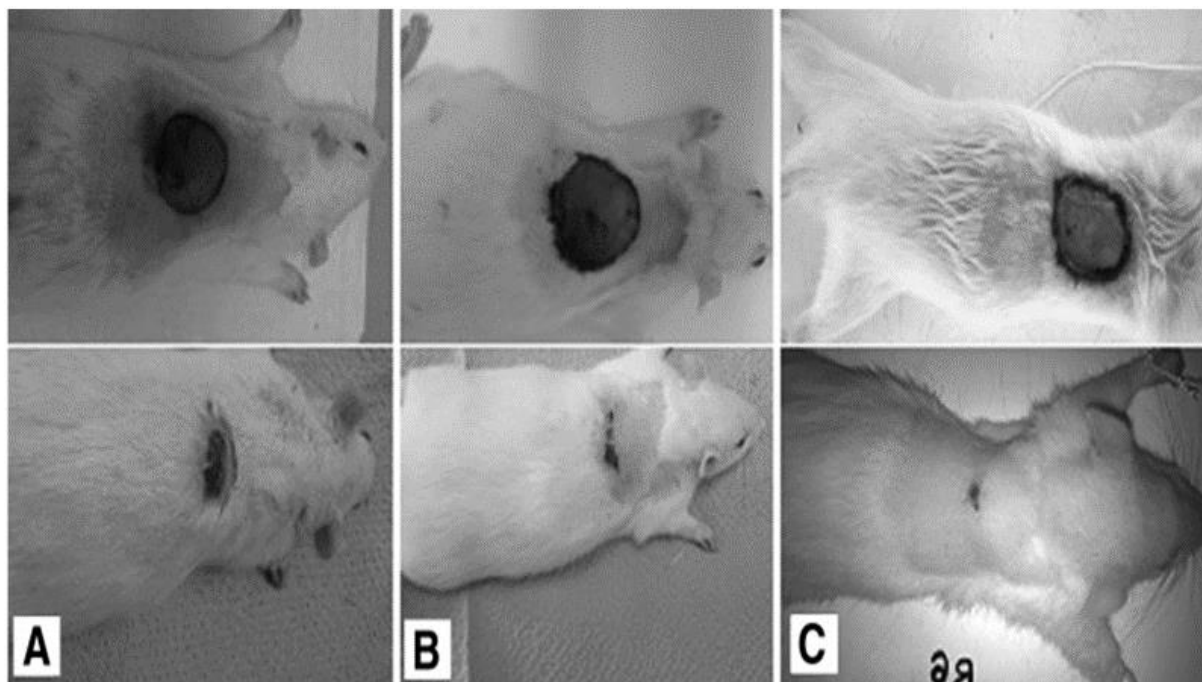
Shivananada i sur. (2017) ispitali su učinkovitost ekstrakta gospine trave na zacjeljivanje rane kod pokusnih miševa te su uspoređivali brzinu zacjeljivanja primjenom različitih topikalnih pripravaka, uključujući i pripravak gospine trave. Rezultati istraživanja pokazali su kako je nakon nekog vremena (11 dana) došlo do značajnog porasta zarastanja rana kod životinja liječenih *H. perforatum* u usporedbi sa životinjama liječenim mupirocinom i

vazelinom (slika 6). Prema ovom istraživanju pokazalo se kako gospina trava pokazuje značajan potencijal kod zacjeljivanja rana.

Ozturk i sur. (2007) otkrili su da pileći embrionalni fibroblasti izloženi ekstraktu gospine trave pokazuju pojačanu proizvodnju kolagena. Nakon toga slijedi poligonalna aktivacija stanica fibroblasta koja je odgovorna za zatvaranje rana.

Glavni sastojci gospine trave, hiperforin i hipericin pokazuju značajno protuupalno djelovanje koje je usporedivo s indometacinom i ostalim protuupalnim lijekovima (Wölfle i sur., 2014).

Ozturk i sur. (2007) pokazali su kako hipericin značajno utječe na proliferaciju u fazi zacjeljivanja rana, pridonoseći povećanoj proliferaciji fibroblasta, sazrijevanju i kasnijem taloženju kolagena. Slika 6 pokazuje kako hiperforin, hipericin i pseudohipericin čine biološki najučinkovitije komponente u odgovarajućim fazama zacjeljivanja rana.



Slika 6. (A) Kontrolna skupina 1. i 11. dana koja je tretirana vazelinom, (B) standardna skupina tretirana mupirocinskim mazivom, (C) ekscizijska rana ispitne skupine liječena *Hypercium perforatum* (Shivananada i sur., 2017)

2.8.2. Atopijski dermatitis

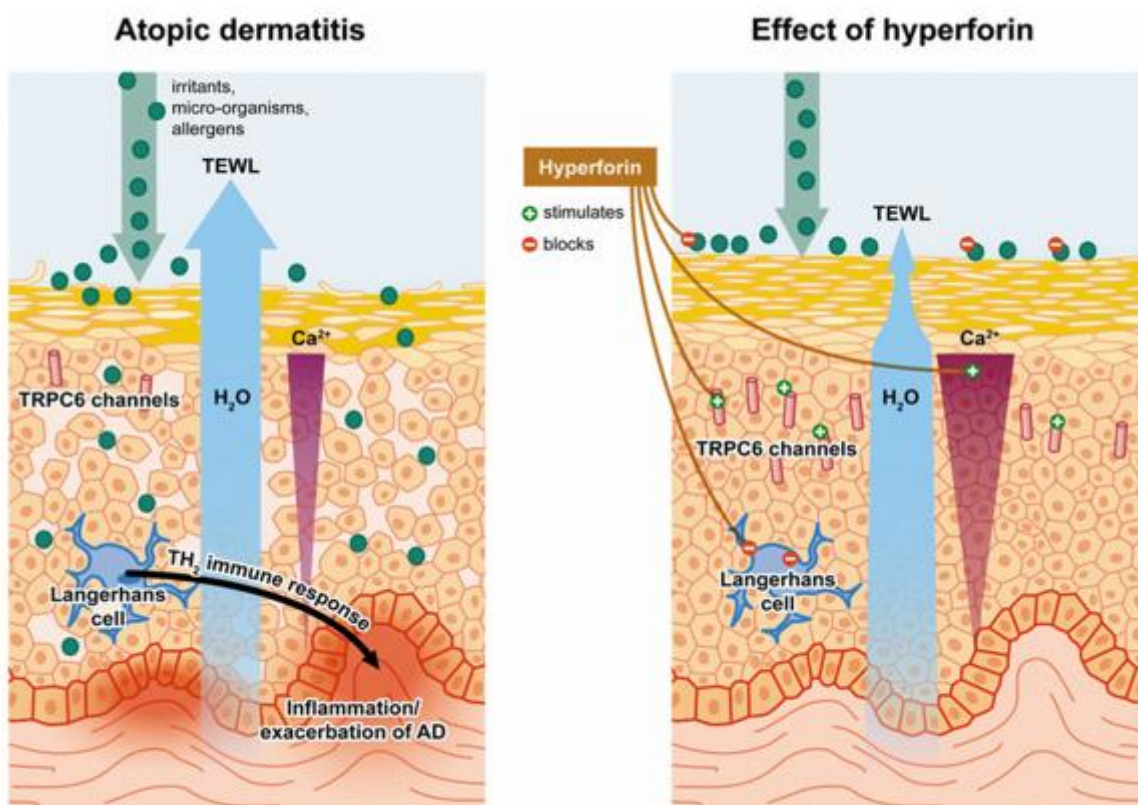
Atopijski dermatitis predstavlja kroničnu upalnu bolest kože. Simptomi koji se javljaju su crvenilo, svrbež, suha koža te dugotrajni tijek bolesti s razdobljima pogoršanja i poboljšanja. Obično se javlja kod osoba koje su sklone alergijama. Naziv „atopijski“ odnosi se na grupu bolesti koje podrazumijevaju alergijske manifestacije zbog slijeda različitih očitovanja odgovora na imunoglobulin IgE.

Ovisno o starosti osobe, alergijski odgovor očituje se kao alergija na hranu, atopijski dermatitis, astma ili alergijski rinitis. S vremenom simptomi se postepeno smanjuju ili potpuno nestaju. Za liječenje se primjenjuju lokalni kortikosteroidi koji djeluju protuupalno i ublažavaju svrbež. Unatoč dobrom učinku na simptome, kortikosteroidi se ne smiju upotrebljavati duže vrijeme jer dovode do negativnih učinaka, poput atrofije i proširenja krvnih žila. Uz to, mogu se koristiti i antihistaminici i imunomodulatori za lokalnu primjenu (Spergel i Paller, 2003). Ipak i oni pokazuju određene nuspojave, stoga je sve više pacijenata koji se okreću primjeni prirodnih metoda liječenja.

Iako se možda čini kako su ekstrakti gospine trave prikladni i sigurni za liječenje atopijskog dermatitisa s obzirom na simptome do kojih dolazi, ipak treba pripaziti. Primjena biljnih ekstrakata s brojnim sastojcima na atopijskoj koži također uključuje rizik daljnje senzibilizacije. Međutim, istraživanja su pokazala kako hiperforin ispunjava navedene zahtjeve za liječenje atopijskog dermatitisa, ali bez potencijalne fotosenzibilizacije.

Učinak gospine trave nije ograničen samo na proliferativnu fazu zacjeljivanja rana, već poboljšava i funkcionalnu organizaciju epidermisa kod novonastalih ozljeda ili bolesti poput atopijskog dermatitisa i psorijaze. Nepotpuna tvorba gornjih epidermalnih slojeva dovodi do povećanih transdermalnih gubitaka vode, mikrobne infekcije, upale i svrbeža.

Osim svog antimikrobnog i protuupalnog djelovanja, hiperforin može utjecati i na oštećenu epidermu stimulirajući diferencijaciju keratinocita i formiranjem tzv. kornificirane omotnice. Diferencijacija keratinocita potiče se aktiviranjem specifičnog prolaznog kanala TRPC6 na gotovo isti način kao i kod povećanja fiziološkog podražaja (antidepresivni mehanizam djelovanja hiperforina), reguliranjem izvanstanične koncentracije kalcija (slika 7) (Müller i sur., 2008).



Slika 7. Djelovanje hiperforina na kožu (Wölfle i sur., 2014)

Stoga se došlo na ideju za provođenje istraživanja o učinku kreme koja sadrži izrazito malu koncentraciju flavonoida i hipericina, ali je obogaćena hiperforinom, u bolesnika s atopijskim dermatitisom. Provedeno istraživanje uspoređivalo je djelotvornost kreme koja sadrži 1,5% hiperforina s odgovarajućim placebo pripravkom za liječenje subakutnog atopijskog dermatitisa. Placebo krema sadržavala je vodu, propilen glikol, PEG-20, pantenol, tokoferol, alantoin i ekstrakt *H. perforatum*. Dvadeset bolesnika koji pate od blagog do umjerenog atopijskog dermatitisa liječeni su nasumično pravim (koji sadrži 1,5% hiperforina) i placebo pripravkom, koji su bili raspoređeni na lijevoj ili desnoj strani tijela. Učinkovitost liječenja prikazana je mjerenjem SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) indeksa. SCORAD indeks predstavlja klinički alat za procjenu inteziteta (opsega) atopijskog dermatitisa što je moguće objektivnije. Nakon četiri tjedna provedene terapije, inteziteti atopijskog dermatitisa su se na oba mjesta liječenja smanjila, tj. došlo je do poboljšanja. Međutim, krema s 1,5% hiperforina je pokazala znatno veći učinak i poboljšanje od placebo pripravka. Međutim, terapijska učinkovitost kreme s 1,5% hiperforina mora se procijeniti u daljnjim istraživanjima s većim

brojem bolesnika i u odnosu na standardne terapijske lijekove tj. kortikosteroide (Schempp i sur., 2003).

2.9. Štetni učinci gospine trave i interakcije s drugim lijekovima

Iako se općenito smatra kako su tretmani koji uključuju pripravke gospine trave sigurni, ipak može doći do nekih nuspojava ili interakcija s drugim lijekovima.

2.9.1. Nuspojave i fotosenzibilnost

Općenito je potvrđeno kako normalne doze pripravaka gospine trave imaju relativno malo nuspojava. Ipak, neke od najčešćih nuspojava do kojih dolazi su gastrointestinalni simptomi, alergijske reakcije, vrtoglavica, nemir, letargija te suhoća usta (Barnes i sur., 2001). Navedene nuspojave najčešće su blage, umjerene ili prolazne. Pri ispitivanju antidepresivnog djelovanja gospine trave štetni učinci bili su daleko niži nego kod terapije konvencionalnih antidepresiva (Schulz, 2006). Barnes i sur. (2001) otkrili su kako ekstrakti gospine trave ne pokazuju genotoksični potencijal i mutageno djelovanje.

Nadalje, hipericin pokazuje jedinstven fototoksični učinak koji može rezultirati fotodermatitisom, ukoliko se uzima u velikim dozama.

Onoue i sur. (2006) istraživali su fototoksičan učinak 19 spojeva izoliranih iz gospine trave. Došli su do zaključka kako mnogi od ispitivanih spojeva sudjeluju u fotokemijskim reakcijama i stvaraju reaktivne kisikove spojeve, ali samo hipericin, pseudohipericin i hiperforin izazivaju peroksidaciju lipida. Ipak, fotoiritantan potencijal gospine trave uglavnom se može pripisati hipericinu koji apsorbira UVA na 300 nm i vidljivu svjetlost u rasponu od 550 nm do 590 nm. Liječenje hipericinom uz svjetlosno zračenje dovodi do stvaranja singletnog kisika i superoksida iz triplet stanja nakon čega slijedi stvaranje hidrogen peroksida.

Međutim, pokazalo se kako terapijske oralne doze pripravaka gospine trave za liječenje blage do umjerene depresije ne uzrokuju fotosenzibilizaciju (Clemmensen i sur., 2011). Lokalna primjena ekstrakta gospine trave ili izoliranog hipericina uzrokuje fotoiritaciju ili fototoksičnost ovisno o koncentraciji i intenzitetu zračenja. Iako predstavlja nepoželjan učinak u liječenju rana ili upala, ipak otvara mogućnost u fotodinamičkoj terapiji raka kože ili psorijaze. Upotreba hipericina u fotodinamičkoj terapiji može se poboljšati posebnim formulacijama ili derivatima povećavajući prodiranje u kožu.

2.9.2. Interakcije s drugim lijekovima

Osim fototoksičnosti, pripravci gospine trave ne pokazuju neke značajnije opasnosti ili nuspojave, ukoliko se uzimaju samostalno bez drugih lijekova. Međutim, problem nastaje kad osoba uzima i druge lijekove koji potencijalno djeluju na sastavne dijelove gospine trave. Istraživanja su pokazala kako gospina trava u nekim slučajevima povećava učinkovitost drugih spojeva. Povećanje učinkovitosti može biti ponekad i korisno, ali također može dovesti do povećanja učinka spoja na razinu toksičnosti. Parker i sur. (2001) navode kako biljka može i umanjiti ili čak poništiti učinak pojedinih sastojaka nekog lijeka. Mnoga istraživanja navode kako ekstrakt gospine trave inducira P-glikoprotein zajedno s nizom enzima citokrom P450 (Di i sur., 2008; Zhou i Lai, 2008).

2.9.2.1. P-glikoprotein

P-glikoprotein je transportni protein stanične membrane koji djeluje kao lokalizirani transporter stranih tvari, aktivno izvozeći lijekove i ostale tvari iz stanice pri čemu koristi energiju ATP-a. Primarno se nalazi u epitelnim stanicama koje imaju ekskretornu ulogu, uključujući apikalnu površinu epitelnih stanica u debelom crijevu, tankom crijevu, žučnim kanalima, proksimalnim tubulima bubrega i nadbubrežne žlijezde. Istraživanja provedena *in vivo* i *in vitro* pokazala su kako P-glikoprotein ima značajnu ulogu u apsorpciji i dispoziciji lijeka. Jedna molekula P-glikoproteina može prepoznati i transportirati brojne lijekove, u rasponu molekulske mase od 250 g/mol do 1202 g/mol. Stotine supstrata (obično hidrofobnih) interaktivno djeluju s ovim ATP ovisnim transporterom, uključujući antikancerogena sredstva, imunosupresive, steroidne hormone, blokatore kalcijevih kanala i srčane glikozide. Na taj način P-glikoprotein uvelike doprinosi izbacivanju mnogih lijekova iz krvi u crijevni lumen. P-glikoprotein je također odgovoran za pojačano izlučivanje lijekova iz hepatocita i bubrežnih tubula u susjedni luminalni prostor. Stoga, P-glikoprotein može potencijalno smanjiti apsorpciju i oralnu bioraspoloživost te skratiti vrijeme zadržavanja određenih lijekova (Varma i sur., 2003).

Gospina trava stupa u farmakokinetiku interakciju s lijekovima koji su supstrati CYP3A4, CYP2C enzima i P-glikoproteina inducirajući njihovu aktivnost. Induktivni učinak gospine trave najvjerojatnije je rezultat indukcije humanog transkripcijskog faktora pregnan X receptora (h-PXR) koji regulira ekspresiju nekoliko enzima, uključujući CYP3A4 i P-glikoprotein. Indukcija dovodi do smanjenja koncentracije lijeka u plazmi i smanjenog terapijskog odgovora na lijek. To je izrazito izraženo kod lijekova uske terapijske širine. Mannel

i sur. (2004) navode kako je hipericin glavni sastojak odgovoran za stimulaciju aktivnosti P-glikoproteina. S druge strane, Tian i sur. (2005) utvrdili su kako hiperforin povećava ekspresiju P-glikoproteina, dok hipericin nema učinka.

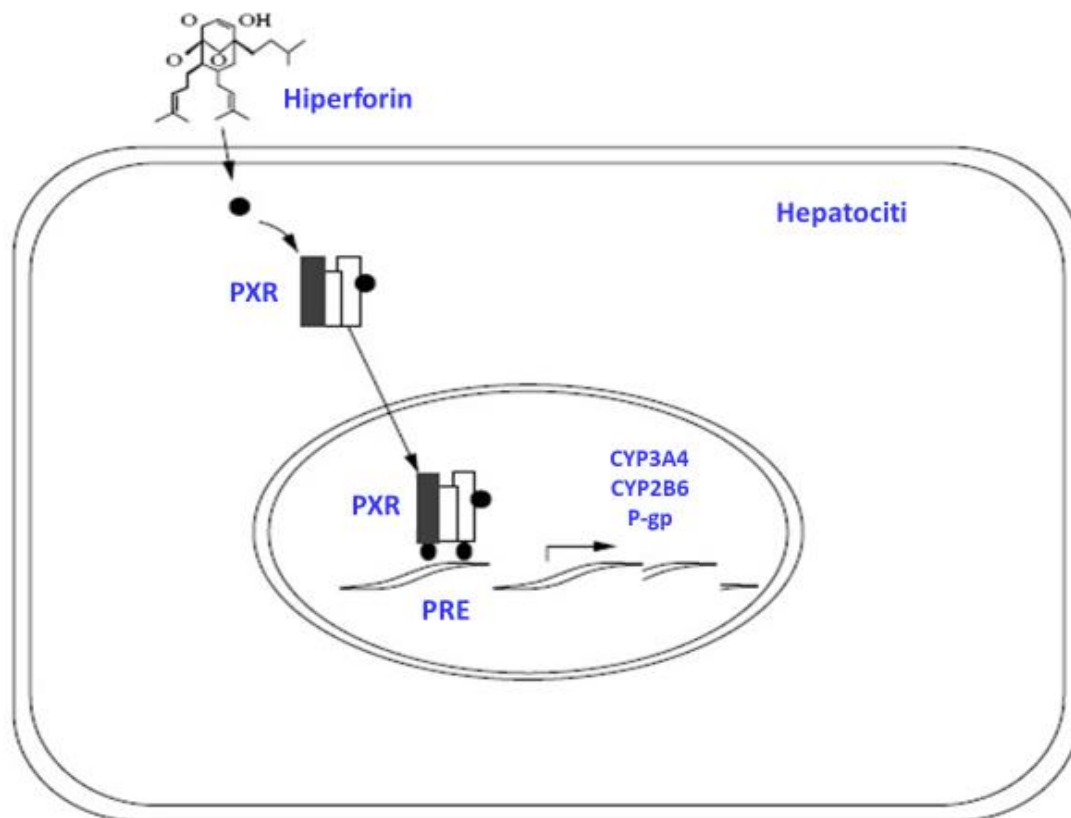
2.9.2.2. Citokrom P450

Citokrom P450 predstavlja heterogenu skupinu enzima koji kataliziraju monooksigenaciju raznih endogenih i egzogenih spojeva. Mogu se pronaći u bakterijama, kvascima, biljkama i mnogim tkivima viših organizama. U sisavaca su enzimi vezani za membranu (obično u endoplazmatskom retikulumu) te se nalaze u svakom tkivu, osim u koštanim mišićima i crvenim krvnim stanicama (Guengerich, 2005).

Naziv im potječe od činjenice da su vezani za membrane unutar stanice (cito) i sadrže pigment hema (krom i P) koji apsorbira svjetlost na valnoj duljini od 450 nm kada je izložen ugljičnom monoksidu u reduciranim uvjetima (Wilkinson, 2005).

Funkcija citokroma P450 je različita te uključuje metabolizam steroida, masnih kiselina, vitamina A i D, kao i metabolizam stranih spojeva, uključujući prirodne proizvode, lijekove i kancerogene tvari (Guengerich, 2005). Tijekom metabolizma lijekova, P450 najčešće inaktivira lijek, kao što je slučaj s kofeinom.

Istraživanja su pokazala kako ekstrakti gospine trave induciraju CYP izotipove. Zhou i Lai (2008) otkrili su porast aktivnosti CYP3A, posebno CYP3A4, dok su Gurley i sur. (2002) potvrdili da je porast CYP3A4 posebno vidljiv kod žena. Nelson i sur. (1993) uveli su nomenklaturu koja uključuje upotrebu troznamenkastog koda nakon prefiksa CYP. Prvi znak je broj koji se odnosi na obitelj, sljedeće slovo označava potporodicu, a drugi broj se odnosi na specifični gen. Dakle, CYP3A4 pripada obitelji 3, potporodici A, genu 4. Hiperforin se pokazao najučinkovitijim u aktiviranju CYP izotipova, dok su Pal i Mitra (2006) utvrdili kako i flavonoidi kempferol i kvercetin pokazuju pojačanu ekspresiju CYP3A4. Dokazano je kako sposobnost hiperforina da inducira CYP3A4 i druge izotipove ovisi o trajanju i dozi. Primjerice, Bray (2002) nije primjetio indukciju jetrenih CYP3A i CYP2E1 kod miševa nakon 4 dana liječenja, ali je nakon 3 tjedna došlo do pojačane ekspresije oba gena.



Slika 8. Mehanizam indukcije nekih citokroma (Zhou i Lai, 2008)

Predložen je mehanizam kojim ekstrakti gospine trave, posebno hiperforin, induciraju neke citokrome. Sve započinje s pregnan X receptorom (PXR) koji djeluje kao regulator transkripcije za nekoliko gena, uključujući one koji kodiraju enzime CYP i različite transportere lijekova, poput P-glikoproteina. Intracelularni hiperforin veže se s PXR kako bi stvorio funkcionalni kompleks koji zatim ulazi u jezgru vežući se na PRE gena CYP3A4, CYP2B6 i MDR1. Nastali PXR/PRE kompleks aktivira i pokreće ciljane gene, proizvodeći aktivne CYP3A4, CYP2B6 i P-glikoprotein. Zbog navedenog procesa, ekstrakt gospine trave ima značajnu interakciju s bilo kojim lijekom metaboliziranim CYP3A4 i CYP2B6 ili transportiranim P-glikoproteinom (slika 8) (Zhou i Lai, 2008)..

2.9.2.3. Specifične interakcije s lijekovima

Dugi niz godina provode se različita klinička ispitivanja kako bi se utvrdilo s kojim sve lijekovima gospina trava ulazi u interakcije.

Klinička ispitivanja otkrila su kako učinci gospine trave na feksofenadin variraju ovisno o dozi i trajanju. Feksofenadin je antihistaminik koji se koristi u liječenju alergijskog rinitisa i

urtikarije. Do nuspojava će doći i prilikom zajedničkog konzumiranja kardioaktivnih lijekova, poput digoksina s preparatima gospine trave. Ipak, istraživanja su pokazala kako će samo višestruke doze preparata gospine trave s visokim sadržajem hiperforina imati utjecaj na farmakokinetiku digoksina kao posljedica indukcije crijevnog P-glikoproteina. S druge strane, pojedinačna doza preparata gospine trave nije pokazala mjerljivi utjecaj (Mueller i sur., 2004).

Nadalje, studije su pokazale kako ekstrakti gospine trave ulaze u interakciju i s nekim imunosupresivima, antitumorskim lijekovima, selektivnim inhibitorima kanala sinusnih čvorova, antihipertenzivima, benzodiazepimskim sedativima (Zhou i Lai, 2008). Zajedničko svojstvo svim prethodno navedenim lijekovima je da se metaboliziraju putem CYP3A4 te se prenose P-glikoproteinom.

SSRI su uobičajeni spojevi za liječenje depresije, anksioznosti i poremećaja ličnosti, a primarno ih metabolizira CYP2D6 (Zhou i Lai, 2008). Primjena preparata gospine trave s antidepressivima koji sadrže paroksetin, sertralin, venlafaksin i drugi mogu stvoriti serotoniniski sindrom. Simptomi koji se javljaju su drhtanje, tahikardija, hipertenzija, dijaforeza i hipertermija.

Primjena gospine trave istodobno s drugim biljem koji se uzima kao dodatak prehrani, također može dovesti do drugih interakcija. Dokumentirani su slučajevi u kojima gospina trava ulazi u interakciju s celerom, sibirskim ginsengom, njemačkom kamilicom, kavom, kaduljom, pastirskom torbicom, valerijanom, divljom zelenom salatnom, divljom mrkvom i mnogim drugim biljem (Jellin i sur., 2002).

3. ZAKLJUČAK

Gospina trava ima dugu povijest upotrebe kao biljni tretman za različite tegobe i bolesti. Tijekom posljednjih 20 godina pripravci gospine trave postali su alternativa za liječenje depresije, ali i kao terapija protiv raka, upale, bakterijskih i virusnih infekcija te drugih poremećaja. Zahvaljujući popularnosti i dugoj povijesti biljke, učinkovitost gospine trave

intenzivno se proučava od sredine 1980-ih godina. Istraživanja su se usredotočila na farmakologiju sastojaka gospine trave i klinička ispitivanja. Hipericin i hiperforin predstavljaju dva medicinski najvažnija spoja izolirana iz ekstrakta gospine trave.

Jedan od najviše istraživanih učinaka gospine trave na zdravlje je antidepresivni učinak. Brojne studije pokazale su kako pacijenti s blagom do umjerenom depresijom koji uzimaju pripravke gospine trave pokazuju poboljšanje raspoloženja u odnosu od onih koji uzimaju placebo. Također, pokazalo se kako su stope poboljšanja slične onima kod kojih su pacijenti uzimali sintetičke antidepresive.

Daljnja istraživanja dovela su do zaključka kako gospina trava predstavlja učinkovit tretman i za druge poremećaje, posebno za neke bolesti kože, upale i određene oblike karcinoma. Dokazano je i antibakterijsko i antivirusno djelovanje te neuroprotektivna i antioksidativna svojstva.

Većina kliničkih ispitivanja pokazala su kako je gospina trava relativno sigurna za upotrebu, posebno u preporučenim dozama. Međutim, visoke doze mogu dovesti do fototoksičnosti kod osjetljivijih osoba. Dokazano je kako ekstrakti gospine trave ulaze u interakcije s drugim lijekovima, posebno onima koji utječu na rad enzima jetre i crijeva. Stoga osobe koje uzimaju gospinu travu zajedno s drugim lijekovima trebaju biti svjesne potencijalnih interakcija s lijekovima.

Naposljetku, kao i kod bilo kojeg biljnog dodatka prehrani, prije konzumacije pripravka gospine trave potrebno se konzultirati sa svojim liječnikom kako bi se postiglo najučinkovitije djelovanje, uz što manje nuspojava ili interakcija s drugim lijekovima.

Iako su klinička istraživanja provedena zadnjih godina dovela do brojnih otkrića u upotrebi gospine trave za mnoge bolesti, ostaje neodgovoreno pitanje o njenoj terapijskoj vrijednosti, mehanizmima djelovanja i štetnim interakcijama. Posebno zbunjujuće pitanje odnosi se na terapijsku vrijednost u liječenju depresije. Također su potrebna dodatna istraživanja koja se odnose na terapijske vrijednosti gospine trave kod liječenja drugih bolesti poput karcinoma i kožnih rana. Naposljetku, potencijal specifičnih sastojaka poput hipericina, hiperforina i flavonoida zaslužuju daljnje ispitivanje.

4. LITERATURA

- Akhbari, M., Batooli, H. (2009) Composition of *Hypericum perforatum* L. volatile oil from kashan oil composition of *Hypericum perforatum* L. *American–Eurasian Journal of Sustainable Agriculture* **3**: 107–110.
- Anonymous 1, (2020) Mehanizam djelovanja antidepresiva, <http://www.stjohnswortinfo.com/science_mechanism.html>. Pristupljeno 25. travnja 2020.
- Barnes, J., Anderson, L. A, Phillipson, J. D. (2001) St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A review of its chemistry, pharmacology, and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **53**: 583–600.
- Bilia, A. R., Bergonzi, M. C., Mazzi, G., Vincieri, F. F. (2001) Analysis of plant complex matrices by use of nuclear magnetic resonance spectroscopy: St. John's Wort extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **49**: 2115–2124.
- Bray, B. J., Brennan, N. J., Perry, N. B., Menkes. D. B., Rosengren, R. J. (2002) Short term treatment with St. John's wort, hypericin or hyperforin fails to induce CYP450 isoforms in the Swiss Webster mouse. *Life Science* **70**(11):1325–35.
- Bystrov, N. S., Chernov, B. K., Dobrynin, V. N., Kolosov M. N. (1975) The structure of hyperforin. *Tetrahedron Letters* **32**:2791–4.
- Campbell, M. H. (1985) Germination, emergence and seedling growth of *Hypericum perforatum* L. *Weed Research* **25**(4): 259–266.
- Cervo, L., Rozio, M., Ekalle-Soppo, C. B., Guiso, G., Morazzoni, P., Caccia S. (2002) Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts. *Psychopharmacology* (Berlin) **164**: 423–8.
- Chatterjee, S. S., Bhattacharya, S. K., Wonnemann, M., Singer, A., Muller, W.E. (1998) Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. *Life Sciences* **63**: 499–510.
- Clemmensen, A., Andersen, F., Petersen, T. K., Hagberg, O., Andersen, K. E. (2011) Applicability of an exaggerated forearm wash test for efficacy testing of two corticosteroids, tacrolimus and glycerol, in topical formulations against skin irritation induced by two different irritants. *Skin Research Technology* **17**(1): 56-62.
- Das, U., Behera, S. S., Pramanik K. (2017) Ethno-Herbal-Medico in Wound Repair: An Incisive Review. *Phytotherapy Research* **31**(4): 579-90.

- Davids, L. M., Kleemann, B., Kacerovská, D., Pizinger, K., Kidson, S. H. (2008) Hypericin phototoxicity induces different modes of cell death in melanoma and human skin cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology* **91**(2-3): 67–76.
- Degar, S., Prince, A. M., Pascual, D. (1992) Inactivation of the human immunodeficiency virus by hypericin: Evidence for photochemical alterations of p24 and a block in uncoating. *AIDS Res Hum Retroviruses* **8**: 1929–1936.
- DerMarderosian, A., Beutler, J. (2002) *The Natural Review of Products*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons
- Di, Y. M., Li, C. G., Xue, C. C., Zhou, S. F. (2008) Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Current Pharmaceutical Design* **14**(17): 1723–42.
- Dikmen, M., Ozturk, Y., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., Maggi, F. (2011) Evaluation of the wound healing potentials of two subspecies of *Hypericum perforatum* on cultured NIH3T3 fibroblasts. *Phytotherapy Research* **25**(2): 208-14.
- Dinamarca, M. C., Cerpa, W., Garrido, J., Hancke, J. L., Inestrosa, N. C. (2006) Hyperforin prevents betaamyloid neurotoxicity and spatial memory impairments by disaggregation of Alzheimer's amyloid-beta-deposits. *Mol Psychiatry* **11**(11):1032–48.
- Diwu, Z. (1995) Novel therapeutic and diagnostic applications of hypocrellins and hypericins. *Photochem Photobiology* **61**: 529–39.
- Dost, T., Ozkayran, H., Gokalp, F., Yenisey, C., Birincioglu, M. (2009) The effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) on experimental colitis in rat. *Digestive Diseases and Sciences* **54**(6): 1214–21.
- Falk, H., Schmitzberger, W. (1992) On the nature of "soluble" hypericin in *Hypericum* species. *Monatshefte fur Chemie* **123**: 731–739.
- Fox, F. E., Niu, Z., Tobia, A., Rook, A. H. (1998) Photoactivated hypericin is an anti-proliferative agent that induces a high rate of apoptotic death of normal, transformed, and malignant T-lymphocytes: Implications for the treatment of cutaneous lymphoproliferative and inflammatory disorders. *Journal of Investigative Dermatology* **111**(2):327–32.
- Galeotti, N. (2017) *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *Journal of Ethnopharmacology* **200**: 136-46.

- Guengerich, F. P. (2005) Human Cytochrome P450 Enzymes. U: Cytochrome P450 Structure, Mechanism, and Biochemistry, Ortiz de Montellano PR., urednik, New York, Springer, str. 63-75
- Gurley, B. J., Gardner, S. H., Hubbard M. A. (2002) Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clinical pharmacology and therapeutics* **72**(3): 276–87.
- Haeberlain, H., Tschiersch, K. P., Stock, S., Hoelzl, J. (1992) St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): Part I. Identification of an additional naphthodianthrone. *Pz Wiss* **5**: 169-174.
- Hammer K. D, Hillwig M. L, Neighbors J. D. et al. (2008) Pseudohypericin is necessary for the light-activated inhibition of prostaglandin E2 pathways by a 4 component system mimicking an *Hypericum perforatum* fraction. *Phytochemistry* **69**(12): 2354–2362.
- Hammer, K. D., Hillwig, M. L., Solco A. K. (2007) Inhibition of prostaglandin E(2) production by antiinflammatory hypericum perforatum extracts and constituents in RAW264.7 Mouse Macrophage Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **55**(18): 7323–7331.
- Hostanska, K., Reichling, J., Bommer, S., Weber, M., Saller R. (2003) Hyperforin a constituent of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **56**(1): 121–132.
- Jellin, J. M., Gregory, P. J., Batz, F., Hitchen K. (2002) Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 4th ed. Stockton, CA: *Therapeutic Research Faculty*.
- Jurgenliemk, G., Nahrstedt, A. (2002) Phenolic compounds from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* **68**: 88–91.
- Kacerovská, D., Pizinger, K., Majer, F., Smid, F. (2008) Photodynamic therapy of nonmelanoma skin cancer with topical *Hypericum perforatum* extract-a pilot study. *Photochemistry and Photobiology* **84**(3): 779–85.
- Kim, H. K., Son, K. H., Chang, H. W., Kang, S. S., Kim, H. P. (1998) Amentoflavone, a plant biflavone: anewpotential anti-inflammatory agent. *Archives of Pharmacal Research* **21**: 406–410.

- Klemow, K. M., Bartlow, A., Crawford, J., Kocher, N., Shah, J., Ritsick, M. (2011) Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). U: 2. izd, Benzie IFF, Wachtel-Galor S, urednici. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*
- Kraus, B., Wolff, H., Heilmann, J., Elstner, E. F. (2007) Influence of *Hypericum perforatum* extract and its single compounds on amyloid-beta mediated toxicity in microglial cells. *Life Science* **81**(11): 884–894.
- Kubin, A., Wierrani, F., Burner, U., Alth, G., Grunberger, W. (2005) Hypericin--the facts about a controversial agent. *Current Pharmaceutical Design* **11**(2): 233-253.
- Kurkin, V. A., Pravdivtseva, O. E. (2007) Flavonoids from the aerial parts of *Hypericum perforatum*. *Chemistry of Natural Compounds* **43**(5): 620–621.
- Laakmann, G., Jahn, G., Schule, C. (2002) *Hypericum perforatum* extract in treatment of mild to moderate depression. *Clinical and Pharmacological Aspects* **73**(7): 600-612.
- Lavie, G., Mazur, Y., Lavie, D., Meruelo, D. (1995) The chemical and biological properties of hypericin – a compound with a broad spectrum of biological activities. *Medicinal Research Reviews* **15**: 111–119.
- Linde, K., Berner, M., Kriston, L. (2008) St John's wort for major depression. Cochrane Database SystRev. doi:10.1002/14651858.
- Linde, K., Mulrow, C. D. The Cochrane Library. Vol. 4. Oxford: (1998) St. John's wort for depression (Cochrane Review) pp. 1–15.
- Lu, Y. H., Du, C. B., Liu, J. W., Hong, W., Wei, D. Z. (2004) Neuroprotective effects of *Hypericum perforatum* on trauma induced by hydrogen peroxide in PC12 cells. *American journal of Chinese medicine* **32**(3): 397–405.
- Males, Z., Brantner, A. H., Sović, K., Pilepić, K. H., Plazibat, M. (2006) Comparative phytochemical and antimicrobial investigations of *Hypericum perforatum* L. subsp. *perforatum* and *H. perforatum* subsp. *angustifolium* (DC.) Gaudin. *Acta Pharmaceutica* **56**(3): 359-367.
- Mannel, M. (2004) Drug interactions with St. John's wort: Mechanisms and clinical implications. *Drug Safety* **27**(11): 773–797.
- Maury, W., Price, J. P., Brindley, M. A. (2009) Identification of light-independent inhibition of human immunodeficiency virus-1 infection through bioguided fractionation of *Hypericum perforatum*. *Journal of virology* **6**: 101.
- Meier, B. (2001) Comparing phytochemicals: the example of St. John's Wort. *Advances in Therapy* **18**: 35–45.

- Melzer, M., Fuhrken, D., Kolkmann, R. (1998) Hyperforin im Johanniskraut. Hauptwirkstoff oder nur Leitsubstanz? *Deutsche Apotheker Zeitung* **13**: 4754–4760.
- Ap Orth, H. C., Rentel, C., Schmidt, P. C. (1999) Isolation, purity analysis and stability of hyperforin as a standard material from *Hypericum perforatum* L. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **51**: 193–200.
- Menegazzi, M., Di Paola, R., Mazzon, E. (2006) *Hypericum perforatum* attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice. *Free radical biology & medicine* **40**(5): 740–753.
- Miller, A. L. (1998) St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): clinical effects on depression and other conditions. Alternative medicine review. *Journal of Clinical Therapeutic* **3**(1): 18-26.
- Morales, M.A., Lozoya, X. (1994) Calcium-antagonist effects of quercetin on aortic smooth muscle. *Planta Medica* **60**: 313–317.
- Mueller, S. C., Uehleke, B., Woehling, H., Petzsch, M., Majcher-Peszynska, J., Hehl, E-M., Sievers, H., Frank, B., Riethling, A-K., Drewelow, B. (2004) Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol* **75**(6): 546–57.
- Muzykiewicz, A., Florkowska, K., Nowak, A., Zielonka-Brzezicka, J., Klimpicz A. (2019) Antioxidant activity of St. John`s Wort extracts obtained with ultrasound-assistend extraction. *Pomeranian Journal of Life Sciencs* **65**(4): 89-93.
- Müller, M., Essin, K., Hill, K., Beschmann, H., Rubant, S., Schempp, C. M., Gollasch, M., Boehncke, W.H., Harteneck, C., Müller, W. E., Leuner, K. (2008) Specific TRPC6 channel activation, a novel approach to stimulate keratinocyte differentiation. *Journal of Biological Chemistry* **283**: 33942–33954.
- Naeem, I., Saddiqe, Z., Patel, A.V., Hellio, C. (2010) Flavonoid analysis and antibacterial activity of extracts of *Hypericum perforatum*. *Asian Journal of Chemistry* **22**: 3596–3600.
- Nahrstedt, A., Butterweck, V. (1997) Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacology* **30**: 129–134.
- Nelson, D. R., Kamataki, T., Waxman, D. J. (1993) The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biology* **12**(1): 1–51.
- Oliveira, A. I., Pinho C., Sarmiento B., Dias A. C. (2016) Neuroprotective Activity of *Hypericum perforatum* and Its Major Components. *Frontiers in plant science*. **7**: 1004.

- Organization WHO. In WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume 2. Geneva; 2002. p. 149-171.
- Ozturk, N., Korkmaz, S., Ozturk, Y. (2007) Wound-healing activity of St. John's Wort on chicken embryonic fibroblast. *Journal of ethnopharmacology* **111**: 33–39.
- Pal, D., Mitra, A. K. (2006) MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life Science* **78**(18): 2131–2145
- Parker, V., Wong, A., Boon, H., Seeman, M. (2001) Adverse reactions to St John's wort. *Canadian journal of psychiatry* **46**: 77–9.
- Pietta, P., Gardana, C., Pietta, A. (2001) Comparative evaluation of St. John's wort from different Italian regions. *Farmacology* **56**: 491–496.
- Radusiene, J., Judzentiene, A., Bernotiene, G. (2005) Essential oil composition and variability of *Hypericum perforatum* L. growing in Lithuania. *Biochemical Systematics and Ecology* **33**: 113–124.
- Remick, R. A. (2002) Diagnosis and management of depression in primary care: A clinical update and review. *Canadian Medical Association journal* **167**: 1253–1260.
- Rusak, A., Rybak, Z. (2013) New directions of research related to chronic wound healing. *Polimery w medycynie* **43**: 199–204.
- Saddiqe, Z., Naeem I., Maimoona A. (2010) A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology* **131**: 511-521.
- Sanchez-Reus, M. I., Gomezdel Rio, M. A., Iglesias, I., Elorza, M., Slowing, K., Benedi, J. (2007) Standardized *Hypericum perforatum* reduces oxidative stress and increases gene expression of antioxidant enzymes on rotenone-exposed rats. *Neuropharmacology* **52**(2): 606–616.
- Schempp, C. M., Kirkin, V., Simon-Haarhaus, B. (2002) Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* **21**: 1242–1250.
- Schempp, C. M., Windeck, T., Hezel, S., Simon, J. C. (2003) Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream – a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine* **10**: 31–37.
- Schey, K. L., Patat, S., Chignell, C. F., Datillo, M., Wang, R. H., Roberts, J. E. (2000) Photooxidation of lens alpha-crystallin by hypericin (active ingredient in St. John's Wort). *Journal of Photochemistry and Photobiology* **72**: 200–203.

- Schmitt, L. A., Liu, Y., Murphy, P. A., Petrich, J. W., Dixon, P. M., Birt, D. F. (2006) Reduction in hypericin-induced phototoxicity by *Hypericum perforatum* extracts and pure compounds. *Journal of Photochemistry and Photobiology* **85**(2): 118–130.
- Schneider-Yin, X., Kurmanaviciene, A., Roth, M. (2009) Hypericin and 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX induce enhanced phototoxicity in human endometrial cancer cells with non-coherent white light. *Photodiagnosis and photodynamic therapy* **6**(1): 12–18.
- Schulz, V. (2006) Safety of St. John's wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine* **13**(3): 199–204.
- Shelton, R. C., Keller, M. B., Gelenberg, A. (2001) Effectiveness of St John's wort in major depression: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* **285**: 1978–1986.
- Shivananada, B. N., Kubra, I., Marshall, J. R. (2017) Wound-Healing Potential of *Hypericum perforatum* in Excision Wounds of Male Dawley Rats. **6**(12): 401-406.
- Silva, B. A., Dias, A. C., Ferreres, F., Malva, J. O., Oliveira, C. R. (2004) Neuroprotective effect of *H. perforatum* extracts on beta amyloid induced-neurotoxicity. *Neurotoxicity research* **6**(2): 119–130.
- Silva, B., Oliveira, P. J., Dias, A., Malva, J. O. (2008) Quercetin, kaempferol and biapigenin from *Hypericum perforatum* are neuroprotective against excitotoxic insults. *Neurotoxicity research* **13**(3-4): 265–279.
- Sosa, S., Pace, R., Bornancin, A. (2007) Topical anti-inflammatory activity of extracts from *Hypericum perforatum* L. *Journal of pharmacy and pharmacology* **59**(5): 703–709.
- Spergel, J. M., Paller, A. S. (2003) Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of allergy and clinical immunology* **112**: 118-127.
- Tedeschi, E., Menegazzi, M., Margotto, D., Suzuki, H., Förstermann, U. (2003) Anti-inflammatory actions of St. John's wort: Inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by downregulating signal transducer and activator of transcription-1alpha (STAT-1alpha) activation. *Journal of pharmacology* **307**(1): 254–261.
- Tekel'ova, D., Repcak, M., Zemkova, E., Toth, J. (2000) Quantitative changes of dianthrones, hyperforin and flavonoids content in the flower ontogenesis of *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* **66**: 778–780.

- Teufel-Mayer, R., Gleitz, J. (1997) Effects of long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Pharmacopsychiatry* 30 Suppl **2**: 113-116.
- Thangapazham, R. L., Sharad, S., Maheshwari, R. K. (2016) Phytochemicals in Wound Healing. *Advances in wound care* **5**(5): 230-41.
- Tian. R., Koyabu, N., Morimoto, S., Shoyama, Y., Ohtani, H., Sawada. Y. (2005) Functional induction and de-induction of P-glycoprotein by St. John's wort and its ingredients in a human colon adenocarcinoma cell line. *Drug metabolism and disposition* **33**(4): 547–554.
- Vandenberghe, A. L., Kamuhabwa, A., Delaey E., Himpens B. E., Merlevede W. J., de Witte P. A. (1998) Photocytotoxic effect of pseudohypericin versus hypericin. *Journal of Photochemistry and Photobiology* **45**: 87–94.
- Varma, M. V. S., Ashokraj, Y., Dey, C. S., Panchagnula, R. (2003) P-glycoprotein inhibitors and their screening: a perspective from bioavailability enhancement. *Pharmacological research* **48**(4): 347–59.
- Verotta. L., Appendino, G., Belloro, E., Jakupovic, J., Bomardelli, E. (1999) Furohyperforin, a prenylated phloroglucinol from St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Journal of Natural Products* **62**: 770–772.
- Walker, L., Sirvent, T., Gibson, D., Vance, N. (2001) Regional differences in hypericin and pseudohypericin concentrations and five morphological traits among *Hypericum perforatum* plants in the northwestern United States. *Canadian Journal of Botany* **79**(10): 1248-1255.
- Wilkinson, G. R. (2005) Drug metabolism and variability among patients in drug response. *New England Journal of Medicine* **352**(21): 2211-2221.
- Wölfle, U., Seelinger, G., Schempp, C. M. (2014) Topical application of St. John's Wort. *Planta Medica* **80**: 109–120.
- Zdunic, G., Godevac, D., Milenkovic, M. (2009) Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an antiinflammatory activity in rats. *Phytotherapy research* **11**: 1159–1164.
- Zou, Y. P, Lu, Y. H, Wei, D. Z. (2010) Protective effects of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* against hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells. *Phytotherapy research* **24**: 6–10.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Nikolina Knezović