

SANDRA B. GLIŠIĆ  
SRETKO V. POPADIĆ  
DEJAN U. SKALA

Tehnološko–metalurški fakultet,  
Univerzitet u Beogradu,  
Beograd, Srbija i Crna Gora

PREGLEDNI RAD

582.824+66.061:615.214:615.28

## KANTARION (*Hypericum perforatum* L.) – Natkritična ekstrakcija, antimikrobna i antidepresivna aktivnost ekstrakta i pojedinih komponenti

*Kantarion* (*Hypericum perforatum* L.) jedna je od najviše ispitivanih biljnih vrsta. Odlikuje se širokom ekološkom amplitudom i veoma lepom stabljikom sa žutim cvetovima. Kantarion se koristio i koristi u tradicionalnoj medicini širom sveta, a danas kada su izolovane njegove bioaktivne komponente kao što su hipericin, hiperforin, kvercitrin ali i samo etarsko ulje, počeo je da se koristi i u medicini. Najpoznatija je svakako primena ekstrakta kantariona kao antidepresivnog sredstva kod lečenja svih vrsta depresija i uznemirenosti. Primena bioaktivnih komponenti kantariona u medicini kao sredstva za lečenje raka je u razvoju posebno fotodinamička metoda ali se primenjuje kod lečenja raka kože. Ispitana je antimikrobna aktivnost ekstrakta kantariona i njegovih bioaktivnih komponenti i dobijeni su značajni rezultati i na patogene mikroorganizme. Izolovanje bioaktivnih komponenti etarskog ulja ili ekstrakta kantariona koje se mogu upotrebiti u medicinske svrhe moguće je primenom natkritične ekstrakcije tako da su mnoga istraživanja objavljena u literaturi usmerena ka utvrđivanju najboljih uslova ekstrakcije.

### KANTARION (*Hypericum perforatum* L.)

Carstvo: *Plantae*  
Podcarstvo: *Tracheobionta*  
Divizija: *Magnoliophyta*  
Klasa: *Magnoliopsida*  
Podklasa: *Dilleniidae*  
Red: *Theales*  
Familija: *Clusiaceae*  
Rod: *Hypericum*  
Vrsta: *Hypericum perforatum* L.

Kantarion, *Hypericum perforatum* L. je jedna od više od 1000 vrsta familije *Clusiaceae*. Ime roda potiče od grčkih reči hyper – nad, iznad i eikon – zamisao, pojam, što ukazuje na veliku lekovitost nekih vrsta ovog roda. Rod *Hypericum* sadrži različite vrste koje se koriste u tradicionalnoj medicini širom sveta. Lekovitost biljke opisana je već u starom veku (Dioskurid, Plinije drugi, Galen) i srednjem veku (Paracelsus, Kneipp, Flamm, Madaus, Eckstein) [1].

### OPIS BILJKE, STANIŠTE I BERBA

Kantarion je višegodišnja zeljasta, korovska biljka sa vretenastim i jako razgranatim korenom. Stabljika je okrugla i visoka od 20 do 100 cm. Ima vrlo čvrstu, uglastu, razgranatu stabljiku, uspravnu, sa naspramnim granama. Listovi su naspramno raspoređeni bez drške, duguljasto–jajastog oblika, goli, ravnog oboda, peraste nervature, svetlozelene boje, sa karakterističnim prozirnim tačkicama od žljezdi sa etarskim uljem tako da izgledaju fino izbušeni pa otuda i ime biljci. Na vrhovima izdanaka nalaze se srednjeveliki zvezdasti cvetovi žute krunice, sakupljeni u štitolike cvasti. Ima oko 50 prašnika sraslih u 3 snopića iznad kojih se diže trostruki tučak tamnocrvene boje. Cvetovi od maja do septembra. Trljanjem cvetovi ispuštaju krvavo–crveni sok [2–6].

Adresa autora: S. Glišić, Tehnološko–metalurški fakultet, Karne-  
gijeva 4, PO Box 494, YU–11001 Beograd, Srbija i Crna Gora  
E–mail: sglišic@tmf.bg.ac.yu  
Rad primljen: Februar 28, 2006  
Rad prihvaćen: April 20, 2006

Široko je rasprostranjena u Evropi, Aziji i Severnoj Africi. Na području širom Jugoistočne Evrope (prostor bivše Jugoslavije) izdvojene su četiri podvrste *Hypericum perforatum* L. [7] (Subsp. *Vulgare*, Subsp. *Latifolium*, Subsp. *Veronese*, Subsp. *Angustifolium*).

U Srbiji je pronađeno 19 vrsta ovog roda. Kantarion raste od nizijskih do planinskih predela, najčešće u pojasu hrastovih šuma, na livadama u šibljacima, požarištima, suvim brežuljcima, na osunčanim livadama, pustom i neobrađenom zemljištu, krčevinama, rubovima šuma, oko puteva, po kamenjarima i livadama i oko močvara. Vreme berbe: maj i jun. Razmnožava se semenom, bere se gornja polovina biljke u cvetu (*Hyperici herba*). Droga je svojstvenog mirisa, oporog, nagorkog i aromatičnog ukusa [1,5].

U narodu je poznat kao bluzgavac, bogorodična trava, vražji beg, gospin cvet, gospino zelje, greotajka, zvončac, ivanova trava, pljuskavica, smaknež, smicaljka, tantur, trava od izdati, trava od poseka, strašno zelje [1–6].

### PRIMENA U NARODNOJ MEDICINI

Kantarion se odvajkada u narodu ceni i mnogo upotrebljava. U narodnoj medicini kantarion se koristi kao sedativ, antiseptik, analgetik i diuretik. Koristi se kod klimatskih neuroza, neuralgije. U stomatologiji kod upalnih procesa (gingivitis, stomatitis i sl.) [2,3,5]. Deluje kao adstringens i pospešuje regeneraciju kože. Primjenjuje se za lečenje rana koje teško zaceljuju, opekline, hematoma, hemeroida te suve i raspucane kože, ragade, ljuskave kože, prišteva, akni, čireva [4,6]. Kantarion ulje odlično je sredstvo za masažu kod mnogobrojnih reumatskih tegoba (upalni reumatizam; degenerativni reumatizam – artroze kukova, kolena, ramena; metabolički reumatizam – giht, te bolnih sindroma ramena i krstalumbago) [5]. Smiruje upalne procese, otekline kod povreda (udarci, uganuća, iščašenja i dr.), hematome, umiruje bolove i grčevite spazme unutrašnjih organa, čisti rane i krv, steže rane, zaštićuje organizam od štetne radioaktivnosti, a ukoliko je organizam već ozračen tada tu radioaktivnost uklanja [2–6]. Koristi se za lečenje

sluzavosti pluća, grčeva u trbuhu i želucu, grušanja krvi, bolesti bubrega, jetre, slezine i mokraćnog mehura. Naročito se preporučuje kod nekontrolisanog mokrenja. Pomešan s drugim lekovitim biljkama odlično je sredstvo za lečenje zastarelog kašlja i astme. Etarsko ulje od kantariona deluje protiv crevnih parazita. Zbog značajne količine tanina, koncentrovani infuz droge se može koristiti kao antidijaroik [2-4, 6].

### GLAVNI SASTOJCI BILJKE

Kantarion je veoma kompleksnog sastava sa velikim brojem bioaktivnih komponenti. To su pre svega: naftodiantroni, flavonoidi, floroglucinoli i etarska ulja. Struktura bioaktivnih komponenti je prikazana u tabeli 1, a sadržaj različitih komponenti u kantarijonu u tabeli 2. Zastupljenost pojedinih bioaktivnih komponenti u biljci je različita i njihov sastav zavisi od vremena branja, fiziološke zrelosti i naslednih osobina biljke.

Tabela 1. Strukturne formule bioaktivnih komponenti kantariona (*Hypericum perforatum* L.)

Table 1. The structure of some bioactive components of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.)

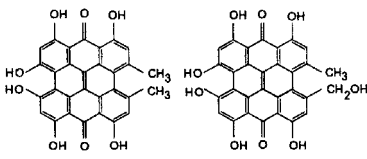
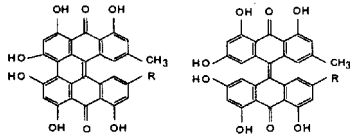
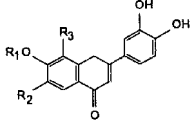
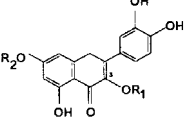
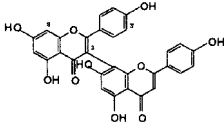
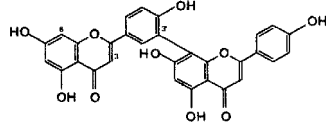
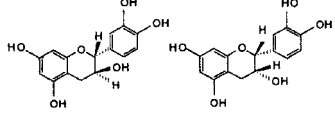
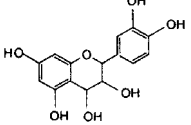
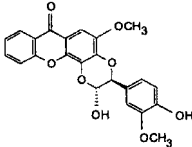
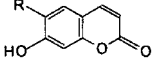
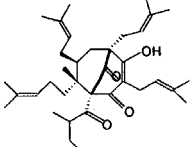
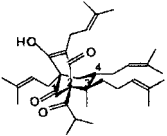
Naftodiantroni	 <p>Hypericin      Pseudohypericin</p>	 <p>Protopseudohypericin R=CH<sub>2</sub>OH Pseudohyperikodehidrodiantron R=CH<sub>2</sub>OH Protohypericin R=CH<sub>3</sub> Hyperikodehidrodiantron R=CH<sub>3</sub></p>
Flavoni		<p>Homoorjentin R<sub>2</sub> = glukozil Leutin R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H</p>
Flavonoidi		<p>Kvercetin R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H Hiperozid R<sub>1</sub> = galaktozil, R<sub>2</sub> = H Izokvercetin R<sub>1</sub> = glukozil, R<sub>2</sub> = H Kvercitrin R<sub>1</sub> = ramnozil, R<sub>2</sub> = H Rutin R<sub>1</sub> = ramnglukozil, R<sub>2</sub> = H</p>
Biflavonoidi	 <p>13,118-Biapiigenin</p>	 <p>13',118-Biapiigenin (amentoflavon)</p>
Flavonoli	 <p>Katehin      Epikatehin</p>	 <p>Leukoantocijanidin</p>
Ksantoni		<p>Klikorin</p>
Kumarini		<p>Skoleptin R=OCH<sub>3</sub> Umbeliferon R=H</p>
Floroglucinoli	 <p>Adhiperforin</p>	 <p>Hiperforin</p>

Tabela 2. Sadržaj različitih komponenti u biljci [8]

Table 2. Content of different components in the plant (*St. John's Wort*) [8]

Komponenta	Sadržaj u cvetu, µg			Standard	Sadržaj, mas. %
	min	max	prosečno		
Hipericin	2,88	22,81	11,22	4,05	0,086
Pseudohipericin	11,21	63,49	29,55	9,7	0,226
Hiperforin	206,02	606,77	363,05	106,3	2,793
Amentoflavon	11,24	71,37	34,12	13,6	0,262
Rutin	19,31	61,04	36,42	10,6	0,280
Hiperozid	43,91	139,98	85,37	24,2	0,657
Izokvercitrin	15,14	106,71	39,91	16,3	0,307
Kvercitrin	21,00	112,24	41,90	16,5	0,338

### Naftodiantroni, Hipericini

Jedno od najinteresantnijih bioaktivnih jedinjenja specifičnih za ovaj rod je crveni pigment hipericin. Izolovan je iz *Hypericum perforatum* L. krajem XIX veka, mada je njegovo prisustvo u biljci ustanovljeno znatno ranije. Određena mu je struktura [9], a kasnije izvršena i potpuna sinteza [10]. Nađeno je da je to 4,5,7,4',5',7'-heksaoksi -2,2'-dimetil-mezo-naftodiantron.

Detaljnijom analizom biljke otkriven je novi crveni pigment pseudohipericin a takođe i prekursori hipericina i pseudohipericina. To su frangulaemodinantranol, smeša protohipericina i protopseudohipericina i smeša hiperikodihidrodiatrona i pseudohiperikodehidrodiantrona [11]. Naftodiantroni nisu tako nestabilne komponente zbog njihove aromatične konjugacije, izuzev kada se nalaze u proto formi onda su nestabilne pod uticajem svetlosti. Kisela sredina rastvora utiče da se hipericini i njihove proto forme razlažu bilo da su izložene svetlosti ili ne [12].

U svežim cvetovima kantariona nisu nađeni emodinantron i hiperikodehidrodiantron, dok su iz *Hypericum montanum* L. izolovani. Zastupljenost raznih hipericina izučavana je u 220 vrsta roda *Hypericum* L. Ova ispitivanja dovela su do pretpostavke da biosinteza u biljkama kreće od frangulaemodina preko emodinantranola, diantrona i hiperikodehidrodiantrona i protohipericina do hipericina [13].

Količina i sadržaj hipericina u različitim vrstama, kao i istim vrstama različitog porekla varira. Ispitivanjem ćelijskih kultura deset *Hypericum perforatum* L. različitog porekla ustanovljena je količina hipericina od 0,2–1,45 mg i pseudohipericina od 0,46–10,83 mg na 100 g suvog materijala. Pored ovih postoje i podaci o količini hipericina u različitim delovima biljke (tabela 3) [14].

Hipericini se u biljci nalaze u crnkastim sekretornim žlezdama smeštenim blizu margine lista, na vrhu prašnika, kao i u mnogobrojnim žlezdama žučkastih kruničnih listića. Interesantna su istraživanja koja navode da postoji razlika u sadržaju hipericina širokolisnih (370–580 ppm) i uskolisnih varijeteta (1040–1630 ppm) i da su količine u uskoj vezi sa brojem sekretornih žlezda listova kojih je 2,2 odnosno 6,2 po mm<sup>2</sup> lista za svaki od varijeteta. Podaci dati u tabeli 1 odnose se na širokolisni varijetet (var. *perforatum*) [14].

Tabela 3. Sadržaj hipericina u *Hypericum perforatum* L. [14]Table 3. Content of hypericine in *Hypericum perforatum* L. [14]

Uzorak	mas%
Mlada biljka (visine oko 12 cm)	0,027
Cela biljka sa cvetovima	0,036–0,200
Cela biljka sa pupoljcima	0,042
Osušeni cvetovi	0,196–1,800
Sveži cvetovi	0,090–0,120
Latice	0,245
Stabljike	0,021
Cela biljka (slučajan izbor)	0,019

### Flavoni, flavonoli i njihovi kondenzovani proizvodi

Flavonoidna jedinjenja nađena su u 61-oj vrsti roda *Hypericum* L. i stoga se smatraju veoma rasprostranjenim u ovom rodu. Dugo se mislilo da se u vrstama ovog roda nalaze samo flavonoli, međutim prisustvo flavona ustanovljeno je izolovanjem leutina i njegovog C-glikozida homoorjentina iz *Hypericum hirsutum*-a. Sadržaj flavonoida u različitim delovima *Hypericum perforatum* L. prikazan je u tabeli 4.

Tabela 4. Sadržaj flavonoida u različitim delovima *Hypericum perforatum* L. [15–18]Table 4. Content of flavonoids in different parts of *Hypericum perforatum* L. [15–18]

Sadržaj	Deo biljke	Koncentracija u mas. %
Ukupni flavonoidi	Cvet	11,0
	Stablo sa listovima	7,0
Quercetin	Cvet	0,1
	Cela biljka sa cvetom	0,3–0,5
Isoquercitrin		0,3
Hyperin (hiperosid)		1,0
I3, I18 – biapigenin	Sveži cvet	0,1–0,5
	Stablo sa listovima	/
Amentoflavon (I3', I18 – biapigenin)	Cvet	0,01–0,05
Rutin	Cvet	0,1
	List	2,0

Sve do sada ispitivane vrste, sadrže kvercetin. Njegovi glikozidi zastupljeni su takođe u mnogim vrstama, a prvi izolovan u kristalnom obliku bio je hiperozid.

U kantarionu su nađeni i kvercetin-3-O-glukuronid, kvercetin-3-O-ksilozid kao i izokvercitrin, jedinjenje strukturno slično hiperozidu [15].

Hromatografskim metodama iz ove biljke izolovani su kvercitrin i izomorfna smeša 2 biozida, rutina i kvercetin-3-O-galaktroramnozida [16].

Od biflavonoida, po prvi put u rodu *Hypericum* L., iz nadzemnog dela *H. perforatum* L. u fazi cvetanja izolovani su I3, II8-Biapigenin [17] i I3', II8-Biapigenin (amentoflavon) [18].

Sadržaj I3, II8-Bipigenina iznosi oko 0,26%. Najviše ga ima u pupoljcima i cvetovima, koncentracija u plodovima je vrlo niska, dok ga u stablu i listovima nema.

Amentoflavon je izolovan u zanemarljivim količinama.

U rodu *Hypericum* L. najrasprostranjeniji flavonoidi su katehin, epikatehin i leukoantocijanidin [17,18].

U metanolnom ekstraktu listova nalazi se polileukoantocijanidin, a u listovima, stablu i cvetovima, leukoantocijanidin. Pored tanina katehinskog tipa, kantarion sadrži i galotanine. Ukupno ih je više od 10% [17,18].

### Ksantoni

Do pre desetak godina u rodu *Hypericum* L. pronađeno je 17 prostih ksantona i njihovih C-glikozida. Iz kantariona su izdvojeni ksantonolignoid kilkorin i ksantonoglikozid mangiferin (1,3,6,7-tetroksi-2-C-glukozid) [19].

### Kumarini i fenolne kiseline

Mali broj vrsta roda *Hypericum* L. ispitivan je na sadržaj kumarina, a izolovani su samo skopoletin i umbeliferon iz četiri vrste, među kojima je i *H. perforatum* L.

Osnovne fenolkarbonske kiseline ovog roda su kofeinska, hlorogenska, p-kumarinska, ferulinska, izoferulinska i gentistinska. Sadržaj kofeinske kiseline je oko 0,1% [20].

Utvrđeno je prisustvo sledećih organskih kiselina: laurinska, miristinska, izovalerijanska, nikotinska (oko 0,12%), palmitinska i stearinska [20].

### Proizvodi floriglucina. Hiperforin

Strukturno raznoliki floriglucinol derivati, nađeni u nekoliko vrsta roda *Hypericum* L. pokazali su se biološki veoma interesantnim. Floriglucinolne komponente su veoma osetljive na reakciju oksidacije i nestabilne u rastvorima naročito kada su izložene svetlosti i vazduhu. U neutralnom rastvoru izložen svetlosti hiperforin i adhiperforin se potpuno raspadaju posle deset sati. Kiselost rastvora veoma utiče i stabilizuje floriglucinolne derivate [12].

Sredinom XX veka u lekarsku praksu kao antibiotska sredstva uvedeni su Imanin i Novoimanin. Ubrzo potom izolovan je i okarakterisan njihov aktivni sastojak, hiperforin [21]. Hiperforin ima biciklo (3,3,1) nonansku strukturu.

Detaljnijom analizom ekstrakta cvetova razdvojen je od ostalih homologa hiperforina acilfloriglucinol adhiperforin kod koga 2-metilpropil ketonski lanac zamenjuje izopropil ketonski hiperforina [22,23].

Sadržaj hiperforina, adhiperforina i njima sličnih jedinjenja praćen je tokom razvoja biljke. Sadržaj hiperforina raste od 2,0% u cvetu do 4,5% u plodu početkom sazrevanja, dok se kod adhiperforina desetostruko povećava, od 0,2% (cvetovi) do 1,9% (čaura). Hiperforin do sada nije pronađen niti u jednoj drugoj biljnoj vrsti sem u kantarionu. Biološke osobine adhiperforina nisu ispitane [24].

### Ostala jedinjenja

Mali je broj radova koji se bave izučavanjem ostalih grupa jedinjenja. Samo u nekoliko vrsta postoje podaci o sadržaju karotena (luetein, luteoksantin, violaksantin cis-troliksantin), masnih kiselina, askorbinske kiseline, saponina, alkaloida, aminokiselina (cistein, GABA, glutamin, leucin, lizin, ornitin, prolina, treonin). GABA je neurotransmiter koji ima sedativno dejstvo. Iz kantariona je izolovan beta-sitosterol, dok su u kulturi kalusnog tkiva i izdanka pored njega nađeni stigmasterol i kamfesterol [8].

### Etarsko ulje i alkani

Etarsko ulje je locirano u sekretornim kanalima plodova i stabla biljke. Kod kantariona su početkom XX veka izučavane njegove fizičke karakteristike, potom i sastav. Identifikovano je 29 jedinjenja: 10 monoterpena, 6 seskviterpena i 13 alifatičnih ugljovodonika.

Količina etarskog ulja je veća u biljci pre cvetanja (0,26%), nego u toku cvetanja (0,09-0,11%). Do sada je izdvojeno etarsko ulje iz 40 vrsta roda *Hypericum* L. (tabela 5) [24].

U kantarionu su prisutni svi n-alkani u seriji od C<sub>16</sub>-C<sub>29</sub>. Kao osnovna komponenta, u čistom stanju je izolovan i identifikovan nonakozan C<sub>29</sub>H<sub>60</sub>, dok su n-al-

Tabela 5. Sadržaj etarskih ulja u različitim delovima *Hypericum perforatum* L. [1,2,22-24]

Table 5. Content of essential oils in different parts of *Hypericum perforatum* L. [1,2,22-24]

Uzorak	Sadržaj u mas.%
Cela biljka	>0,07-0,33
Procvetala biljka	0,059-0,11
Biljka pre cvetanja	0,26
Biljka bez stabljike	do 0,35
Sveži cvetovi	0,25

Tabela 6. Sastav etarskog ulja kantariona [22–24]  
Table 6. Composition (typical) of essential oil of *St. John's Wort* [22–24]

Vrsta jedinjenja	Komponenta	mas%
Monoterpeni	$\alpha$ -Pinen	4,2–16
	$\beta$ -Pinen	2,2
	$\alpha$ -Terpinen	1,7
	$\beta$ -Mircen	2,6
	p-Cimen	3,3
Ugljovodonici	2-Me-oktan	13–15
	n-Nonan	1,4–5,6
	3-Me-nonan	3,1
	2-Me-dekan	6,3–7,9
	n-Undekan	2,1–3,9
	n-Tridekan	1,3
	2-Me-dodekan	4,5
	2-Me-tetradekan	1,7
Alkoholi	Dodekanol	5,0
	Terpineol-4	0,7
	4-Tetradekanol	4,1
	n-Tetradekanol	2,2
Oksidi terpena	Kariofilen oksid	2,5–8,69
	1,8-Cineol	2,5
Seskviterpeni	$\beta$ -Kariofilen	3–20
	$\beta$ -Farnesen	3,2
	Germakren-D	18–26
	$\delta$ -Kadinen	1,5
Ketoni	6-Me-5-hepten-2-on	2,1

kanoli predstavljani 1-tetrakozanolom, 1-oktakoanolom i 1-triakontanolom (tabela 6) [24,25].

### Dobijanje etarskog ulja kantariona

Konvencionalni postupci za dobijanje biološki aktivnih supstanci iz biljnih materijala su destilacija vodenom parom, destilacija vodenom parom i vodom i destilacija vodom. Osnovni cilj svakog procesa je da se dobije maksimalna količina etarskog ulja najboljeg kvaliteta [25,26]. Tokom ove faze procesa treba voditi računa da se mirisna jedinjenja što manje promene u toku procesa izolovanja. Ovo naravno, nije moguće u potpunosti ispoštovati jer u toku proizvodnje etarskih ulja neminovno dolazi do promene sastava usled enzimske ili toplotne razgradnje, hidrolize, izomerizacije ili polimerizacije različitih komponenti složene smeše koja čini etarsko ulje. Pažljivim izborom postupka za izdvajanje etarskog ulja njegove promene organoleptičkih karakteristika, odnosno hemijskog sastava u odnosu na biljku iz koje se dobija, mogu se svesti na minimum. Pre izolovanja moraju se pre svega uzeti u obzir tip biljke, hemijski sastav ulja i deo biljke (koren, kora, stabljika, list, cvet, plod i/ili seme) u kome je smešteno ulje.

### Natkritična ekstrakcija

Ekstrakcija ugušćenim gasom koji se nalazi u natkritičnom stanju tj. na temperaturi i pritisku iznad kritičnih vrednosti pritiska odnosno temperature za dati

fluid (iznad tzv. kritične tačke) se danas se sve češće primenjuje za dobijanje termički degradabilnih i lako isparljivih jedinjenja. U natkritičnim uslovima postoji samo jedna faza. Iznad kritične temperature, smanjenjem pritiska, dato jedinjenje se ne može više prevesti u tečnost, niti se povećanjem temperature na pritisku iznad kritičnog, može prevesti u gasovito stanje. Ugušćeni gas ili gas u natkritičnim uslovima, dakle, nije ni gas ni tečnost, već je u stanju koje se po fizičkim karakteristikama nalazi između ta dva stanja. Vrednosti gustine, viskositeta i difuzivnosti za ugušćene gasove su između vrednosti ovih parametara za gasove i tečnosti dok je njihova kompresibilnost i toplotni kapacitet znatno veća nego kod gasova. Za ekstrakciju etarskih ulja i biljnih ekstrakata najčešće se koristi ugušćeni ugljen dioksid. Njegova velika primena se ogleda u tome što je hemijski čist, nereaktivan, netoksičan i stabilan rastvarač bez boje, ukusa i mirisa, nema zaostalih tragova u proizvodu, tako da je potpuno neškodljiv i ne utiče negativno na zdravlje čoveka. Lako je dostupan, ekonomičan i lak za rukovanje. Termolabilne supstance mogu se izolovati uz minimalne gubitke i transformacije zato što se ekstrakcija realizuje radi na relativno niskim temperaturama. Komponente sa visokim temperaturama ključanja mogu se na taj način izolovati na relativno niskim temperaturama. Moć rastvaranja natkritičnog fluida (selektivnost) može se kontrolisati promenom pritiska i temperature, odnosno gustinom ugušćenog fluida.

Natkritičnom ekstrakcijom kantariona moguće je dobiti totalni ekstrakt (etarsko ulje zajedno sa bioaktivnim komponentama, smolama i voskovima) ili etarsko ulje i ostatak na aparaturi opremljenoj sa više separatora. Natkritični ugljen dioksid je veoma selektivan za lipofilne komponente (hiperforin i adhiperforin) i voskove iz kantariona, dok se hidrofilne komponente uopšte ne ekstrahuju (hipericin i njegovi derivati) [27–30]. Pri natkritičnoj ekstrakciji kantariona veoma je značajna ekstrakcija hiperforina i adhiperforina kao glavnih bioaktivnih komponenti ekstrakta. U literaturi je objavljeno više radova iz oblasti natkritične ekstrakcije bioaktivnih komponenti iz raznih vrsta kantariona. Za rod *Hypericum perforatum* L. na različitim pritiscima i temperaturama su dobijeni razulatači koji su prikazani u tabeli 7.

Sa povećanjem pritiska na konstantnoj temperaturi povećava se gustina fluida, samim tim raste moć rastvaranja ali se smanjuje selektivnost ekstrakcije. Sa povećanjem pritiska na konstantnoj temperaturi povećava se prinos hiperforina ali i prinos ukupnog ekstrakta tako da se udeo hiperforina i adhiperforina u ekstraktu smanjuje (slika 1 i 2) [27,30].

Hiperforin je veoma nestabilno jedinjenje i pri povećanju pritiska, temperature i vremena ekstrakcije njegov udeo u ekstraktu se smanjuje a počinje da se indentifikuje i prisustvo njegovog derivata ortoforina (slika 3) [28,30].

Pri ekstrakciji na 40°C i kod povećanja pritiska od 90 do 158 bara ukupna količina ekstrakta se povećava

Tabela 7. Pregled literature o natkritičnoj ekstrakciji kantariona [27–30]

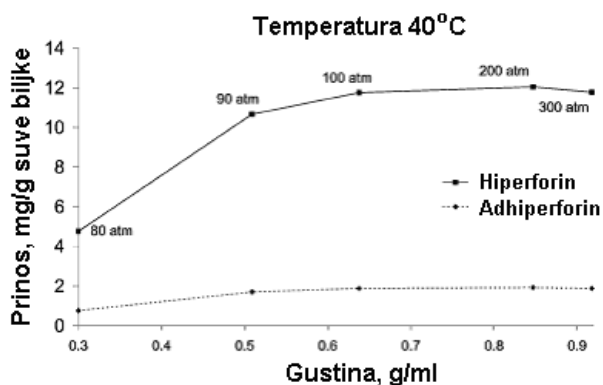
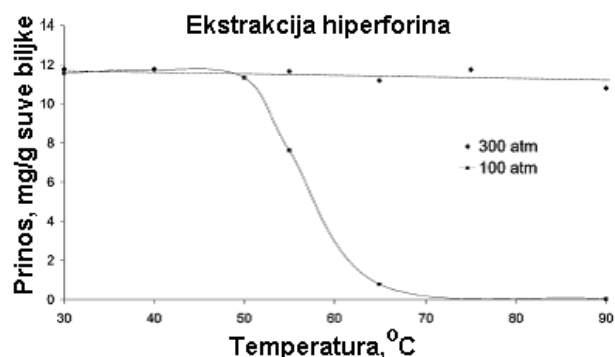
Table 7. Literature review of the supercritical extraction of *St. John's Wort* [27–30]

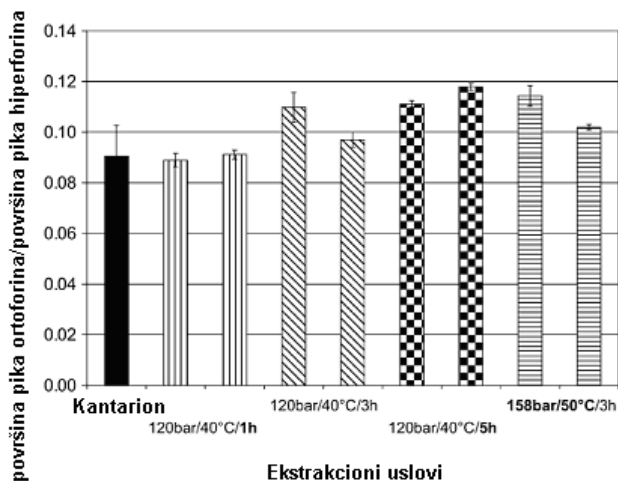
Ime uzorka	Prinos ekstrakta, mas %	Hiperforin mg/g suvog biljnog materijala	Adhiperforin mg/g suvog biljnog materijala	Hiperforin mas % u ekstraktu	Adhiperforin mas% u ekstraktu
(O.J. Catchpole, 2002) [29]					
Tečni CO <sub>2</sub> (70 bar i 22°C)	5.73	29.1	5.1	50.7	8.9
300 bar i 40°C	5.99	22.9	3.9	38.2	6.5
300 bar i 40°C i sa 10 mas% etanola	8.91	25.6	4.3	28.7	4.8
(H. Römpp i saradnici, 2004) [28]					
90 bar/40°C/8 kg h <sup>-1</sup> /3 h	1.275	4.40	NP	34.5	NP
120 bar/40°C/8 kg h <sup>-1</sup> /1 h	1.65	5.40	NP	32.7	NP
120 bar/40°C/4 kg h <sup>-1</sup> /6 h	2.19	5.66	NP	26.1	NP
120 bar/40°C/8 kg h <sup>-1</sup> /3 h	1.98	55.00	NP	25.2	NP
120 bar/40°C/12 kg h <sup>-1</sup> /2 h	2.03	55.36	NP	26.3	NP
120 bar/40°C/8 kg h <sup>-1</sup> /5 h	2.16	5.27	NP	24.5	NP
150 bar/40°C/8 kg h <sup>-1</sup> /3 h	2.095	5.19	NP	24.7	NP
158 bar/50°C/8 kg h <sup>-1</sup> /3 h	2.435	5.45	NP	22.4	NP
(M. Mannila, 2002) [27]					
80 bar i 40°C	NP	4.8	0.8	NP	NP
90 bar i 40°C	NP	10.7	1.3	NP	NP
100 bar i 40°C	NP	11.8	1.6	NP	NP
200 bar i 40°C	NP	12.4	1.7	NP	NP
300 bar i 40°C	NP	12.0	1.7	NP	NP
(A. Šmelcerović, 2004) [30]					
100 bar i 40°C (d = 0.235)	1.40	NP	NP	NP	NP
250 bar i 40°C (d = 0.235)	3.05	NP	NP	NP	NP
350 bar i 40°C (d = 0.235)	3.47	NP	NP	NP	NP
100 bar i 40°C (d = 0.491)	1.10	NP	NP	NP	NP
250 bar i 40°C (d = 0.491)	2.03	NP	NP	NP	NP
350 bar i 40°C (d = 0.491)	2.06	NP	NP	NP	NP

NP – nema podataka

ali se količina hiperforina smanjuje usled njegovog raspadanja. Pri ekstrakciji hiperforina iz biljnog materijala postoje dva mehanizma: rastvaranje hiperforina iz već razbijenih ćelija biljnog materijala i difuzija fluida i hiperforina iz nerazorenih ćelija. Sa povećanjem protoka ugušćenog fluida kroz ekstraktor povećava se rastvor-

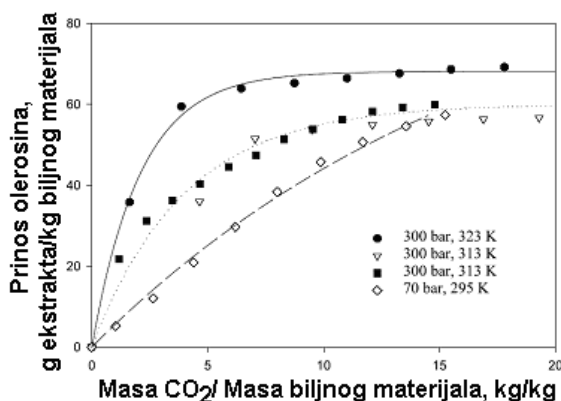
ljivost hiperforina ali se smanjuje brzina difuzije u biljnom materijalu. Seger i saradnici (2004) [28] su pokazali da sa povećanjem protoka fluida difuzija nema uticaja na ukupnu ekstrakciju i da se povećava prinos hiperforina. Catchpole i saradnici (2002) [29] su ekstrahovali hiperforin i adhiperforin sa tečnim ugljen dioksidom (70 bar i

Slika 1. Uticaj pritiska i gustine CO<sub>2</sub> na ekstrakciju hiperforina iz kantariona na 40°C [27]Figure 1. Influence of the pressure and density of CO<sub>2</sub> on the extraction of hyperforine from *St. John's Wort* at 40°C [27]Slika 2. Uticaj pritiska i temperature CO<sub>2</sub> na ekstrakciju hiperforina iz kantariona [27]Figure 2. Influence of the pressure and temperature of CO<sub>2</sub> on the extraction of hyperforin from *St. John's Wort* [27]



Slika 3. Ortoferin/hiperferin-odnos u kantarionu i ekstraktima (dva ponavljanja) [28]

Figure 3. Ortoferin/hyperferin ratio in *St. John's Wort* and in the extracts (two repetitions) [28]



Slika 4. Prinos ekstrakta kantariona kao funkcija iskorišćenog CO<sub>2</sub> na tri ekstrakciona uslova [29]

Figure 4. Yield of *St. John's Wort* extract as a function of the used CO<sub>2</sub> under three extraction conditions [29]

40°C) i dobili su ekstrakt sa preko 50 mas% hiperferina i adhiperferina i bez etarskog ulja, dok se sa povećanjem pritiska na 300 bara i dodatkom kosolventa (etanola) povećao udeo voskova u ekstraktu i prinos etarskog ulja (slika 4).

#### Antimikrobno, antiviralno i antikancerano dejstvo kantariona i njegovih bioaktivnih komponenti

Nekoliko antifungalnih [31], antibiotskih [32], antiviralnih [33] i antikanceranih [34] komponenti izolovano je iz *Hypericum* vrste. U najvećem broju izolovane aktivne komponente su fenolne strukture. Ove biljke akumuliraju fenolne komponente koje imaju kao osnovnu strukturu floriglucinol. Iz roda *Hypericum* izolovani su mnogi floriglucinolni derivati, od kojih je hiperferin izolovan iz *H. perforatum* [35] a druge komponente su floriglucinolna struktura konjugovana sa delom filicilne kiseline [36,37]. Floriglucinolni derivati, identifikovani u

lipofilnoj frakciji nekoliko vrsta *Hypericum*, pokazuju antifungalnu i antibakterijsku aktivnost protiv mikroorganizama kao što su *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *B. subtilis* and *Nocardia gardenen* [35,37–40]. Njihovo prisustvo potvrđuje široku upotrebu nekih *Hypericum* vrsta kao sredstva za zarastanje rana i u lečenju zaraznih mikrobioloških bolesti [32,38–49]. Druge komponente koje su prisutne u *Hypericum* vrstama takođe pokazuju antimikrobnu aktivnost protiv raznih vrsta bakterija i gljivica, uključujući i benzopirane [31,34], ksantone [50], flavonoide [36], i tanine, kojima se pripisuje antimikrobna aktivnost [51].

Rod *Hypericum* je bogat izvor antibakterijskih metabolita od kojih je hiperferin iz roda *Hypericum perforatum* L. (*St. John's Wort*) veoma značajan. Vrednost minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za ovaj prirodni produkt je u opsegu od 0.1 do 1 µg/ml protiv penicilin-rezistentne *Staphylococcus aureus* (PRSA) i meticilin-rezistentne *S. aureus* (MRSA) [21,52]. Ovi rezultati potvrđuju korišćenje kantariona u nekoliko zemalja u lečenju površinskih opekotina i rana koje sporo zarastaju [21]. Osim toga, moguće korišćenje hiperferina kao antibiotika potvrđeno je ispitivanjima in vitro rezistencije kod korišćenja malih količina hiperferina i da čak kod sojeva sa smanjenom osetljivošću nema sinergijskih rezistencija kada se koristi sa kliničkim antibioticima [53]. Zbog neophodnosti da se pronađe nova anti-stafilokokalna komponenta i zapanjujuće činjenice da do sada nema komponente biljnog porekla koja je korišćena antibakteriološki kod kliničkog lečenja molekul sa aktivnošću kao hiperferin je svakako veoma perspektivan kandidat u ovoj oblasti. Hiperferin je član acilfluoroglikinolne grupe prirodnih produkata koje su specifične za Guttiferae familiju, dok su metaboliti iz malog broja vrsta *Hypericum* ispitivani antimikrobiološki [54–58]. Ovi prirodni produkti su sastavljeni od aromatičnog prstena koji je u manjim slučajevima redukovan ili ima keto-enolnu grupu. Mnogi od ovih produkata su prenilovani i/ili farnezilovani i sadrže jednostavne acil grupe kao što je 2-metilpropanoil koja je nađena kod hiperferina.

*Hypericum perforatum* L. je medicinska biljka koja se tradicionalno koristi u nekoliko Evropskih zemalja u tretiranju kožnih oboljenja, opekotina, nesanice, migralgije, neuralgije, depresije [59], u Turskoj protiv stomaćnih bolesti i čira [60]. Danas u literaturi ima dosta podataka o antimikrobnom dejstvu ove biljke. Petroletarski ekstrakt je dao najbolje rezultate i širok spektar delovanja na gram pozitivne i gram negativne mikroorganizme sa vrednošću MIC-a od 0.31–1.25 mg/ml. Metanolni i hloroformski ekstrakt su manje efikasni, a vodeni je potpuno antimikrobno neaktivan [58]. U Rusiji je acetonski ekstrakt kantariona korišćen klinički u lečenju bakterijske infekcije i može se naći u apoteci pod imenom Novoimanine [62,63]. Ruski naučnici su izolovali hiperferin iz tog ekstrakta i pripisali mu antibakterijsko dejstvo jer je veoma efektivan protiv gram-nega-

tivnih bakterija (MIC 0.1–1.0 µg/ml) [21, 62, 63]. Schempp i saradnici 1999 godine su ponovili istraživanje antimikrobnog dejstva hiperforina i to protiv multiresistentne bakterije *Staphylococcus aureus* sa vrednošću MIC-a od 1.0 µg/ml [52]. Iste godine naučnici su u Turskoj utvrdili da butanolska frakcija *Hypericum perforatum* inhibira rast 5 od 9 vrsta *Helicobacter pylori* koji su odgovorni za čir na želucu i vrednost MIC-a 15.6–31.2 µg/ml [60].

Ekstrakt kantariona *Hypericum perforatum* L.ssp. angustifolium sa lokaliteta Sobina, Južna Srbija, koji je dobijen ekstrakcijom sa CO<sub>2</sub> pod visokim pritiskom (p=100 bar, T=40°C, t=2h; p=300 bar, T=40°C, t=2h), takođe pokazuje antimikrobnu aktivnost protiv više vrsta mikroorganizama (*Candida albicans* 24493 ATCC, *Aspergillus niger*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli* 95, *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* 6538 ATCC, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis* S, *Sarcina Lutea* 9341) dok je najveća inhibicija rasta uočena kod gljivice *Candida albicans* [64]. Grupa autora [65] je ispitivala antimikrobnu aktivnost produkata degradacije hipericina (hiperforina, deoksifurohiperforina, furohiperforina, furoadhiperforina, furohiperforina A, furohiperforina B i dr.) i pokazala da nijedna od ovih komponenti ne pokazuje aktivnost protiv Gram-negativnih bakterija i da su veoma inaktivne protiv spora. Smeša furohiperforina A i furohiperforina B ima MIC vrednost 50 µg/ml protiv *S. Aureus*, i fungistatičnu zonu od 5 mm protiv *C. albicans* dok hiperforin i furohiperforin ne pokazuju aktivnost protiv *C. albicans*.

Antivirusno i antitumorno delovanje biljke potiče od prisutnog hipericina za koji se smatra da istovremeno ima i anksioličko i antidepresivno dejstvo. Hipericin pokazuje i toksičnu aktivnost na ćelije karcinoma kod čoveka [24].

Utvrđeno je da se kod domaćih životinja usled unošenja hranom (goveda na paš) velikih količina (3 do 7 g/dan) hipericina izaziva hipericizam koji se manifestuje pojavom nepigmentisanih delova kože koji preras-taju u plikove sa jakim psihomotornim nadražajima. U ozbiljnim slučajevima fotosenzitivnost rezultuje hemolizom sa epileptičkim napadima i uginućem životinje [24]. Pretpostavlja se da visoke doze hipericina kod ljudi mogu izazvati fotosenzitivnost što ograničava njihovo izlaganje sunčevim zracima u toku primene.

Zahvaljujući prisustvu flavonoida, biljka pokazuje izuzetno diuretsko i antiinflamatorno delovanje. Hiperozid širi krvne sudove tako da se kantarion može primeniti i kao kardi-tonično sredstvo [16].

U metanolnom ekstraktu listova nalazi se polileukocijanidin, a u listovima, stablu i cvetovima, leukoantocijanidin. Pored tanina katehinskog tipa, kantarion sadrži i galotanine. Ukupno ih je više od 10%. Ova jedinjenja određuju njegovu unutrašnju primenu kao antiinflamatornog agensa i spoljnu pri zaustavljanju krvarenja. Pro-cijanidini iz *Hypericum perforatum* L. menjaju koronarni tok na isti način kao ekstrakt gloga (*Crataegus* vrsta),

povećavajući ga u opsegu nižih koncentracija, bez modifikovanja drugih funkcionalnih parametara srca, pa se smatraju aktivnim principom ekstrakta biljke i mogu se koristiti za tretman srčanih oboljenja [19].

Ksantoni pokazuju antidepresivna, a njihovi glikozidi depresivna svojstva. Pored ovih pripisuju im se i antituberkulozno, antimikrobnno, antiviralno i kardi-tonično dejstvo.

Kantarionovo ulje, sirovi produkt maceracije kantariona biljnim uljem u prisustvu sunčeve svetlosti, nalazi se u spoljnoj upotrebi za tretman rana, opekotina, modrica, otoka ali i kao lek protiv dispepsije [24]. Dugo se mislilo da je hipericin njegov aktivni sastojak, ali je ekstrakcijom i HPLC analizom utvrđeno da ulje ne sadrži hipericin već lipofilne produkte razlaganja hipericina i verovatno pseudohipericin od kojih potiče i boja ulja. Ustanovljeno je da je zapravo hiperforin glavni bioaktivni sastojak, ali se zbog visoke lipofilnosti kao i ograničene stabilnosti teško izoluje [24].

Utvrđeno je da etarsko ulje pokazuje mikrobiološku aktivnost na *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Proteus vulgaris* i *Escherichia coli* [66,67].

Otkrića *in vitro* i *in vivo* antiviralne aktivnosti hipericina izazvala su veliko interesovanje za ovo jedinjenje, naročito kod lečenja AIDS-a. Mada su se negativna dejstva hipericina pokazala *in vitro* i na životinjskim testovima [68–76], skorija istraživanja ne potvrđuju ove efekte čak i kada se koristi velika doza hipericina [77,78]. Mnoge *in vivo* studije su potvrdile antiviralnu aktivnost hipericina. Od interesa u današnje vreme su istraživanja hipericina kao fotozavisnog krvnog sterilizatora [79].

Hipericin je jedan od najjačih fotosenzitiva u prirodi. Generalno, fotosenzitivi se opisuju kao komponente koje u prisustvu kiseonika i pod uticajem svetlosti prave radikal superoksida, koji može da formira peroksid ili hidrosil radikal. Antitumorna fotodinamička terapija (PDT) se sastoji od sistematskog upravljanja fotosensitizera i ciljanog dovodenja vidljive svetlosti do tumornog područja gde se stvara reaktivni oksidovani radikal koji dovodi do razaranja tumora. Osim direktnog ubijanja ćelija tumora fotodinamička terapija izaziva duboke promene u tumornoj vaskulaturi. Fotodinamička terapija izaziva i vaskularni kolaps, vaskularno krvarenje, otpuštanje citokineze i druge upalne medijatore iz tretiranih ćelija koji mogu da izazovu druge upalne procese [80]. Različit udeo ovih mehanizama pri razaranju tumora u velikome zavise od tipa tkiva koje se tretira i prirodni fotosensitizera, ali ovi efekti su često sinergetski i udruženi čime se povećava efikasnost delovanja hipericina. Selektivno zadržavanje fotosensitizera u neoplastičnim tkivima i *in situ* aktivaciji droge iradijacijom pokazuje da fotodinamička terapija ima velike prednosti u odnosu na klasično zračenje tumora i pokazuje minimalnu toksičnost sa veoma selektivnom fotodinamičkom destrukcijom tumornih ćelija. Antitumorna fo-



todinamička terapija je idealna za tretiranje lezija kože koje se lako mogu osvetliti, ali se koristi i za mnoge druge vrste tumora. Fotodinamička terapija je danas u fazi istraživanja kod terapije odmaklog raka jednjaka, rano raka pluća, raka krvi, mozga, glave i vrata, oka, jajnika kao i raka kože. Razvoj moćnih lasera kombinovanih sa fleksibilnim optičkim valnkima su tehnička podrška ovim kliničkim primenama fotodinamičke terapije Š81Ć. Danas je prihvaćena kod tretmana malih, površinskih tumora i kod operacija tumora velike mase [82–84]. Mnoga in vivo istraživanja [85–90] su sprovedena i razmatrana je značajnost različitih doza hipericina (1–20 mg/kg), vremenu ponavljanja i tretiranju droge sa laserskim osvetljenjem (595 nm). Sprovedene studije su pokazale da je fotodinamička terapija sa hipericinom ima značajan antitumorni efekat.

## ANTIDEPRESIVNA SVOJSTVA

Hipericum ekstrakt se danas koristi kod lečenja blage i umerene depresije, manične depresije i nemirnog ponašanja. Dnevna doza je oko 500 mg ekstrakta koji odgovara ukupnoj dozi od 1–2 mg hipericina. U tabeli 9 su data poređenja komercijalnih antidepresanata i maksimalna dnevna količina koju je moguće uzimati. Ova doza hipericina uzeta oralno ne izaziva fototoksičnost kože [91,92]. Nekoliko kliničkih studija pokazuje da je kantarion efikasan kao i konvencionalni sintetički antidepresanti [93,94]. Kontraindikativni efekti uzimanja ekstrakta kantariona su gastrointestinalni problemi, vrtoglavice, konfuzije i umirenje, dok su fotosensitivnost, manija i kardiovaskularni kolaps retki ali veoma ozbiljni. U novijim istraživanjima pokazano je da antidepresivna aktivnost kantariona ne potiče od hipericina kako se mislilo u početku nego od hiperforina koji je kasnije izolovan [95–97]. Depresija se pojavljuje kao posledica smanjenja koncentracije neurotransmitera u mozgu. Kantarion, kao i sintetički antidepresanti deluju tako što inhibiraju enzim monoaminoksidazu (MAO) i povećavaju nivo serotonina, odnosno povećavaju sinaptički nivo monoamin neurotransmitera. Pored pozitivnog dejstva kantariona kao leka protiv depresije u literaturi su zabeležene i neke kontraindikacije [98–111]. Usled dugog uzimanja ekstrakta kantariona kod pacijenata su zapaženi hipotenzija, cirkulatorni šok, pri anesteziji dolazi do pojave stresa, kardiovaskularnog kolapsa, anafilaktičke reakcije. Kod jednog pacijenta je došlo do pojave visokog krvnog pritiska, ubrzanog pulsa, visoke temperature, teškog disanja, konfuzije i dezorijentisanosti. To je usledilo kao posledica, što je i potvrđeno i u drugim radovima, interakcije ekstrakta sa medikamentima kao što su ciklosporini, inhibitori proteaza, kardiovaskularni lekovi. Žene koje koriste kontraceptivne pilule ne treba da uzimaju ekstrakt kantariona jer može doći do pojačanog krvarenja i poništenja dejstva kontraceptiva.

Tabela 8. Preparati kantariona koji se upotrebljavaju protiv depresije [24]

Table 8. St. John's Wort remedy for the treatment of depression [24]

Naziv preparata	Ukupan ekstrakt dnevno, mg	Ukupan hipericin dnevno, mg
Esbericum	/	0,75
Extract z 90017	500–1000	1–2
Hiperforat	/	0,4–0,6
Jarsin (tablete)	900	1,08
Jarsin 300 (tablete)	900	2,7
Neurapas	600	0,48
Neuroplant (kapsule)	500	1,0
Psychonin M (kapi)	350–500	0,5–0,75
Sedariston (sadrži i ekstrakt valerijane)	300–600	0,45–0,9

## ZAKLJUČAK

Kantarion kao biljna vrsta veoma bogata bioaktivnim komponentama, koje su našle primenu od davnina u tradicionalnoj medicini tako i sadašnjoj medicini, otvara polja za nova istraživanja i primenu kantariona i njegovih izolovanih komponenti pri lečenju bolesti koje se nazivaju "kugom" 21 veka (AIDS, rak, oboljenja koje izazivaju na lekove rezistentni mikroorganizmi i virusi). Upotreba bioaktivnih komponenti iz kantariona zavisi od mogućnosti da se te komponente izoluju u čistom stanju. Tako da može da se zaključiti iz do sada objavljenih naučnih radova da natkritična ekstrakcija ugušćenim ugljen dioksidom predstavlja najbolji način za izolovanje istih u čistom stanju.

## LITERATURA

- [1] P. Lukić, Farmakognozija (1993), 289.
- [2] [www.fid.org.yu/projekti/kopaonik%25202002.pdf+kantarion+stanis+te&hl=en&ie=UTF-8](http://www.fid.org.yu/projekti/kopaonik%25202002.pdf+kantarion+stanis+te&hl=en&ie=UTF-8)
- [3] <http://www.avia.croadria.com/mar/kantarion.htm>
- [4] <http://www.kirka.co.yu/kirkapharma/lekovitobilje/kantarion.htm>
- [5] [www.herbataka.com/?q=node/83](http://www.herbataka.com/?q=node/83)
- [6] <http://66.102.9.104/search?q=cache:sozrztIR2Byj>
- [7] Srpska akademija nauka i umetnosti, Flora SR Srbije III (1974) 104.
- [8] American herbal Pharmacopoeia St. John's Wort, Monography. 1997.
- [9] H. Brockmann, E.H. Falkenhausen, R. Neeff, G. Budde, Chem. Ber., **84** (1951) 856.
- [10] H. Brockmann, F. Kluge, H. Muxfelget, Chem. Ber., **90** (1957) 2302.
- [11] H. Brockmann, G. Pampus, W. Sanne, Chem. Ber., **90** (1957) 2480.
- [12] F. Liu, C. Pan, P. Drumm, C.Y.W. Ang, J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **37** (2005) 303.
- [13] H. Brockmann, W. Sanne, Naturwiss., **41** (1954) 509.
- [14] A. Southwel, M.H. Campbell. Phytochemistry **30** (1991) 475.
- [15] R. Benigni, C. Capra, P.E. Catorini, Plante Medicinali: Chimica, Farmacologia e Terapia, **6** (1964) 775.
- [16] G.M. Kitanov, K.F. Bilnova, Himija Prirodnih Soedinenij, **2** (1987) 185.

- [17] R. Bergofer, J. Hozl, *Planta Medica.*, **53** (1987) 216.
- [18] R. Bergofer, J. Hozl, *Planta Medica.*, **55** (1991) 91.
- [19] R.M. Sebra, M.H. Vasconcelos, M.A. Cruz Costa, *Fitoterapia*, **63** (1992) 473.
- [20] B. Broda, W. Iaroniewski, L. Swiatek, *Acta Polo. Pharma.* **17** (1960) 301.
- [21] J. Reichling, A. Weseler, R. Saller, *Pharmacopsychiatry* **34** (2001) S116.
- [22] S. Trifunović, *Magistarski rad*, PMF, Beograd, 1998.
- [23] F. Chialva, G. Gabri, P. P. Lidde, *Riv. Ital. EPPOS* **63** (1981) 286.
- [24] S. Popadić, *Izdvajanje etarskog ulja kantariona (*Hypericum perforatum* L.) primenom različitih tehnika*, *Diplomski rad*, Beograd 2000.
- [25] P. Franchomme, R. Jollois, J. Mars, *L'aromatherapie, exactament*, (1996) 358.
- [26] D. Ciccarelli, A.C. Andreucci, A.M. Pagni, *Annals of botany*, **88** (2001) 637.
- [27] M. Mannila, K. Hakwon, C. Isaacson, C. Wai, *Green Chemistry* **4** (2002) 331.
- [28] C. Seger, H. Römpf, S. Sturm, E. Haslinger, P.C. Schmidt, F. Hadacek, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **21** (2004) 453.
- [29] O.J. Catchpole, N.B. Perry, B.M.T. da Silva, J.B. Grey, B.M. Smallfield, *Journal of Supercritical Fluids* **22** (2002) 129.
- [30] A. Šmelcerović, Z. Lepojević, S. Đorđević, *Chem. Eng. Technol.* **27** (2004) 1327.
- [31] L. Décosterd, H. Stoeckli-Evan, J.D. Msonthi, K. Hostettmann, *Planta Med* **55** (1986) 429.
- [32] K. Ishiguro, M. Yamaki, M. Kashihara, S. Takagi, *Planta Med.* **52** (1986) 288.
- [33] J.M. Jacobson, L. Feinman, L. Liebes, N. Ostrow, V. Koslowski, A. Tobia, B.E. Cabana, D. Lee, J. Spritzler, A.M. Prince, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **45** (2001) 517.
- [34] H. Jayasuriya, J.D. McChesney, *J. Nat. Prod.* **52** (1989) 325.
- [35] S. Trifunovic, V. Vais, S. Macura, N. Juranic, *Phytochemistry*, **49** (1998) 1305.
- [36] K. Ishiguro, S. Nagata, H. Fukumoto, M. Yamaki, K. Isoi, Y. Oyama, *Phytochemistry*, **32** (1993) 1583.
- [37] L. Rocha, A. Marston, O. Potterat, M.A.C. Kaplan, H. Stoeckli-Evans, K. Hostettmann, *Phytochemistry*, **40** (1995) 1447.
- [38] K. Ishiguro, M. Yamaki, M. Kashihara, S. Takagi, *Planta Med.* **53** (1987) 415.
- [39] L.A. Décosterd, E. Hoffmann, R. Kyburz, D. Bray, K. Hostettmann, *Planta Med.* **57** (1991) 548.
- [40] H. Jayasuriya, A.M. Clark, J.D. McChesney, *J. Nat. Prod.* **54** (1991) 1314.
- [41] M. Yamaki, K. Ishiguro, *Phytother. Res.* **8** (1994) 112.
- [42] V. Schulz, *Phytomedicine*, **8** (2001) 152.
- [43] V. Butterweck, A. Wall, U. Lieflander-Wulf, H. Winterhoff, A. Nahrstedt, *Pharmacopsychiatry*, **30** (1997) 117.
- [44] R. Brenner, V. Azbel, S. Madhusoodanan, M. Pawlowska, *Clinical. Therapeutics*, **22** (2000) 411.
- [45] E. Bombardelli, P. Morazzoni, *Fitoterapia* **66** (1995) 43.
- [46] S. Axarlis, A. Mentis, C. Demetzos, S. Mitaku, A.L. Skaltsounis, M. Marselos, M. Malamas, *Phytotherapy Research*, **12** (1998) 507.
- [47] J. Barnes, L.A. Anderson, J.D. Phillipson, *J. Pharm. Pharmacol.* **53** (2001) 583.
- [48] O.A. Flausino Jr., H. Zangrossi Jr., J.V. Salgado, M.B. Viana, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **71** (2002) 259.
- [49] G. Mattace Raso, M. Pacilio, G. Di Carlo, E. Esposito, L. Pinto, R. Meli, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **54** (2002) 1379.
- [50] K. Ishiguro, R. Yakamoto, H. Oku, *J. Nat. Prod.* **62** (1999) 113.
- [51] A. Scalbert, *Phytochemistry*, **30** (1991) 3875.
- [52] C.M. Schempp, K. Pelz, A. Wittmer, E. Schopf, J.C. Simon, *Lancet*, **353** (1999) 2129.
- [53] A.T. Hubner, *Phytomedicine* **10** (2003) 206.
- [54] K. Winkelmann, J. Heilmann, O. Zerbe, T. Rali, O. Sticher, *Journal of Natural Products*, **63** (2000) 104.
- [55] K. Winkelmann, J. Heilmann, O. Zerbe, T. Rali, O. Sticher, *Journal of Natural Products*, **64** (2001) 701.
- [56] S. Gibbons, E. Moser, S. Hausmann, M. Stavri, E. Smith, C. Clennett, *Phytochemistry*, **66** (2005) 1472.
- [57] S. Gibbons, B. Ohlendorf, I. Johnsen, *Fitoterapia* **73** (2002) 300.
- [58] S. Gibbons, *Natural Product Reports*, **21** (2004) 263.
- [59] F. Neuwald, U. Hagenstrom, *Arch Pharm.* **287** (1954) 439.
- [60] E. Yesilada, I. Gurbuz, H. Shibata, *J. Ethnopharmacol.* **66** (1999) 289.
- [61] C. Barbagallo, G. Chisari, *Fitoterapia*, **58** (1987) 175.
- [62] N.S. Bystrov, B.K. Chernov, V.N. Dobrynin, M.N. Kolosov, *Tetrahedron Lett.* **32** (1975) 2791.
- [63] A.I. Gurevich, V.N. Dobrynin, M.N. Kolosov, *Antibiotiki (Moscow)*, **16** (1971) 510.
- [64] A. Šmelcerović, S. Đorđević, B. Gudžić, M. Dimić, Ž. Lepojević, *Facta Univesitatis, Working and Living Environmental Protection* **1** (1998) 9.
- [65] V. Vajs, S. Vugdeliya, S. Trifunović, I. Karadžić, N. Juranic, S. Macura, S. Milosavljevic, *Fitoterapia* **74** (2003) 439.
- [66] B. Gudzic, S. Dordevic, R. Palic, G., Stojanovic, *Flavour Fragrance J.* **16** (2001) 201.
- [67] E. Fox, R.F. Murphy, C.L. McCully, P.C. Adamson, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **47** (2001) 41.
- [68] D. Meruelo, G. Lavie, D. Lavie, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **85** (1988) 5230.
- [69] G.A. Kraus, D. Pratt, J. Tossberg, S. Carpenter, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **172** (1990) 149.
- [70] J. Tang, J.M. Colacino, L.H. Larsen, W. Spitzer, *Antiviral Res.* **13** (1990) 313.
- [71] I. Lopez-Bazzocchi, J.B. Hudson, G.H. Towers, *Photochem. Photobiol.* **54** (1991) 95.
- [72] S. Carpenter, M.J. Fehr, G.A. Kraus, J.W. Petrich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91** (1994) 12273.
- [73] J.B. Hudson, I. Lopez-Bazzocchi, G.H. Towers, *Antiviral Res.* **15** (1991) 101.
- [74] J.B. Hudson, L. Harris, G.H. Towers, *Antiviral Res.* **20** (1993) 173.
- [75] G. Lavie, Y. Mazur, D. Lavie, A.M. Prince, D. Pascual, L. Liebes, B. Levin, D. Meruelo, *Transfusion* **35** (1995) 392.
- [76] T.T. Moraleda, A.R. Wu, C.E. Jilbert, L.D. Aldrich, S.H. Condreay, J.C. Larsen, J.M. Tang, W.S. Colacino, Mason, *Antiviral Res.* **20** (1993) 235.
- [77] J.M. Jacobson, L. Feinman, L. Liebes, N. Ostrow, V. Koslowski, A. Tobia, B.E. Cabana, D. Lee, J. Spritzler, A.M. Prince, *Antimicrob. Agents Chemother.* **45** (2001) 517.
- [78] R.M. Gulick, V. McAuliffe, J. Holden-Wiltse, C. Crum-packer, L. Liebes, D.S. Stein, P. Meehan, S. Hussey, J. Forcht, F.T. Valentine, *Ann. Intern. Med.* **130** (1999) 510.
- [79] A.M. Prince, D. Pascual, D. Meruelo, L. Liebes, Y. Mazur, E. Dubovi, M. Mandel, G. Lavie, *Photochem. Photobiol.* **71** (2000) 188.
- [80] T.J. Dougherty, C.J. Gomer, B. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng, *J. Natl. Cancer Inst.* **90** (1998) 889.
- [81] J.C. Mizeret, H.E. van den Bergh, *Lasers Surg. Med.* **19** (1996) 159.
- [82] H.I. Pass, *J. Natl. Cancer Inst.* **85** (1993) 443.

- [83] F. Stewart, P. Baas, W. Star, *Radiother. Oncol.* **48** (1998) 233.
- [84] P. Agostinis, A. Vantieghem, W. Merlevede, P.A.M. de Witte, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **34** (2002) 221.
- [85] B. Chen, P.A.M. de Witte, *Cancer Lett.* **150** (2000) 111.
- [86] C.D. Liu, D. Kwan, R.E. Saxton, D.W. McFadden, *J. Surg. Res.* **93** (2000) 137.
- [87] P.S. Chung, C.K. Rhee, K.H. Kim, W. Paek, J. Chung, M.B. Paiva, A.A. Eshraghi, D.J. Castro, R.E. Saxton, *Laryngoscope* **110** (2000) 1312.
- [88] I. Zupkó, A.R. Kamuhabwa, M.A. D'Hallewin, L. Baert, P.A.M. de Witte, *Int. J. Oncol.* **18** (2001) 1099.
- [89] B. Chen, Y. Xu, T. Roskams, E. Delaey, P. Agostinis, J.R. Vandenneede, P.A.M. de Witte, *Int. J. Cancer* **93** (2001) 275.
- [90] B. Chen, I. Zupkó, P.A.M. de Witte, *Int. J. Oncol.* **18** (2001) 737.
- [91] C.M. Schempp, B. Winghofer, M. Langheinrich, E. Schopf, J. C. Simon, *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* **12** (1999) 299.
- [92] C.M. Schempp, K. Muller, B. Winghofer, J. Schulte-Monting, J.C. Simon, *Arch. Dermatol.* **137** (2001) 512.
- [93] K. Linde, G. Ramirez, C.D. Mulrow, A. Pauls, W. Weidenhammer, D. Melchart, *Br. Med. J.* **313** (1996) 565.
- [94] H. Woelk, *Br. Med. J.* **321** (2000) 536.
- [95] S.S. Chatterjee, S.K. Bhattacharya, M. Wonnemann, A. Singer, W.E. Muller, *Life Sci.* **63** (1998) 499.
- [96] W.E. Muller, A. Singer, M. Wonnemann, U. Hafner, M. Rolli, C. Schafer, *Pharmacopsychiatry* **1** (1998) 16.
- [97] S.T. Kaehler, C. Sinner, S.S. Chatterjee, A. Philippu, *Neurosci. Lett.* **262** (1999) 199.
- [98] I. Schwob, J.M. Bessiere, J. Viano, *C.R. Biol.* **325** (2002) 781.
- [99] R. Dall'Agnol, A. Ferraz, A.P. Bernardi, D. Albring, C. Nör, L. Sarmento, L. Lamb, M. Hass, G. von Poser, E.E.S. Schapoval, *Phytomedicine*, **10** (2003) 511.
- [100] I. Schwob, J.M. Bessiere, M. Dherbomez, J. Viano, *Fitoterapia* **73** (2002) 511.
- [101] J. Heilmann, K. Winkelmann, O. Sticher, *Planta Medica* **69** (2003) 202.
- [102] K. Morikawa, M. Nonaka, M. Narahara, I. Torii, K. Kawaguchi, T. Oyoshikawa, Y. Kumazawa, S. Morikawa, *Life Sciences* **74** (2003) 709.
- [103] V. Schulz, *Phytomedicine* **9** (2002) 468.
- [104] S. Irefin, *Journal of Clinical Anesthesia* **12** (2000) 498.
- [105] S. Patel, R. Robinson, M. Burk, *The American Journal of Medicine* **112** (2002) 507.
- [106] Z.-Q. Yin, Y. Wang, W.-C. Ye, S.-X. Zhao, *Biochemical Systematics and Ecology* **32** (2004) 521.
- [107] W.E. Müller, *Pharmacological Research* **47** (2003) 101.
- [108] G.A., Mansoor, *American Journal of Hypertension* **14** (2001) 971.
- [109] S.D. Hall, Z. Wang, S.-M. Huang, M.A. Hamman, N. Vasavada, A.Q. Adigun, J.K. Hilligoss, M. Miller, C. Gorski, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **74** (2003) 525.
- [110] P.A. Murphy, *Journal of Midwifery and Women's Health* **47** (2002) 447.
- [111] M.K. Sakar, A.U. Tamer, *Fitoterapia* **61** (1990) 464.

## SUMMARY

St. John's Wort *Hypericum perforatum* L. – Supercritical extraction, antimicrobial and antidepressant activity of extract and some component

(Review paper)

Sandra B. Glišić, Sretko V. Popadić, Dejan U. Skala

Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia and Montenegro

St. John's Wort, the *Hypericum perforatum* L. is one of the most analysed plant species today. Plant was characterized with a wide ecological spectrum and is a plant with beautiful yellow flowers. St. John's Wort was used and still is in used in traditional medicine all over the World. Many bioactive components from St. John's Wort like hypericine, hyperforine, qercetrine and essential oil, were isolated and have been used in medicine. The most popular use of Hipericum extract is as an antidepressant for the medicinal treatment of mild and high depression. The medical use of hyperforine in photodynamic therapy for cancer treatment has now been intensively analyzed. The extract of St. John's Wort showed high antimicrobial, even on pathogenic microorganisms as well as antiviral activity. The use of bioactive components from St. John's Wort depends on the possibility to isolate them in the pure state. It seems that supercritical extraction with carbon dioxide might to be the best solution for obtaining pure extract as well as some of the components present in the essential oil and extract of St. John's Wort. Such a conclusion is supported by the many results of recently performed and published in scientific journals.

Key words: St. John's Wort • *Hypericum perforatum* L. • Supercritical extraction • Antimicrobial activity • Photodynamic method • Antidepressants •

Ključne reči: Kantarion • *Hypericum perforatum* L. • Natkrićna ekstrakcija • Antimikrobna aktivnost • Antidepresanti •