



ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

«Χημική σύσταση και βιολογική δράση του Υπερικού»

Κρεμπενιού Άννα 71614033, Μανιφάβα Αθηνά 7161634

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Στεφάνου Βαλεντίνα

ΑΘΗΝΑ 2021



DEPARTMENT OF SCIENCE AND FOOD TECHNOLOGY

UNIVERSITY OF WEST ATTICA

«Chemical composition and biological action of *Hypericum perforatum*»

Krempeniou Anna 71614033, Manifava Athina 71616134

Supervisor: Stefanou Valentina

ATHENS 2021

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ : ΣΤΕΦΑΝΟΥ ΒΑΛΕΝΤΙΝΑ

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : ΧΟΥΧΟΥΛΑ ΔΗΜΗΤΡΑ

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ ΔΙΟΝΥΣΗΣ

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Κρεμπενιού Άννα του Παρασκευά, με αριθμό μητρώου 71614033 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα



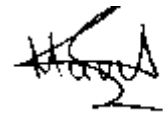
ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Μανιφάβα Αθηνά του Ευστάθιου, με αριθμό μητρώου 71616134 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα



Περίληψη

Το βαλσαμόχορτο ή St. John's Wort ή υπερικό (Hypericum), είναι γνωστό εδώ και πολλούς αιώνες για τη βιολογική του δράση. Τις τελευταίες δεκαετίες αποτελεί αντικείμενο πολλών ερευνητικών μελετών, λόγω της φύσης του και των πλούσιων δράσεων που προσφέρει. Είναι ένα βότανο πλούσιο σε φλαβονοειδή, διφλαβονοειδή, ναφθοδιανθρόνες και φλωρογλουκενόλες. Το υπερικό έχει αναγνωριστεί από πολλές χώρες παγκοσμίως ως ένα βότανο του οποίου τα βιοδραστικά συστατικά προσφέρουν μεγάλο εύρος ευνοϊκών δράσεων προς τους ανθρώπους από παλιότερα μέχρι και σήμερα.

Το φυτό αυτό χρησιμοποιήθηκε την αρχαία εποχή ως φάρμακο κατά των εγκαυμάτων, των φλεγμονών, των κοψιμάτων-μικροτραυμάτων, καθώς επίσης και για πνευμονικές παθήσεις, για την αϋπνία, την επιληψία και άλλες αρρώστιες.

Ορισμένες από τις φαρμακευτικές δράσεις του βοτάνου είναι η αντικαταθλιπτική, η αντικαρκινική, η αντιοξειδωτική, η αντιμικροβιακή και η επουλωτική δράση.

Στο πρώτο μέρος της παρούσας εργασίας παρουσιάζονται τα βιοδραστικά συστατικά του βοτάνου και στο δεύτερο μέρος επισημαίνεται και αναλύεται η βιολογική του δράση σε διάφορους τομείς της υγείας ενώ παράλληλα παρατίθενται πειραματικά δεδομένα και αποτελέσματα μελετών που έχουν δείξει αυτή την βιολογική δράση.

Abstract

Balsam or St. John's Wort or Hypericum, has been known for many centuries for its biological action. Over the last decades, it has been the subject of scientific investigations and studies, due to its rich characteristics and the numerous positive effects to the human body and mind. It is a herb rich in flavonoids, diflavonoids, naphthodiandrons and fluoroglucenols. Hypericum has been recognized by many countries, worldwide, as a herb whose bioactive ingredients offer a wide range of beneficial actions to humans, from the past till today.

In ancient times, Balsam was used as a medicine against any kind of burns, inflammation, cuts and minor injuries, as well as, for lung diseases, insomnia, epilepsy and many others. In addition, some of the extra medicinal actions of the herb are antidepressant, anti-cancer, antioxidant, antimicrobial and healing.

In the first part of the present dissertation, are described the bioactive components of the herb and in the second part its biological action in various fields of health, while, at the same time, there are pointed out experimental data and studies' results, that have been shown its biological action.

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract.....	7
Περιεχόμενα.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
Ιστορική αναδρομή.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΒΟΤΑΝΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	12
1.1 Καλλιέργεια και εξάπλωση	14
1.2 Φυτοχημική σύσταση	15
1.2.1 Φλωρογλουκενόλες	18
1.2.2 Ναφθοδιανθρόνες	21
1.2.3 Φλαβονοειδή	24
1.2.4 Διφλαβονοειδή	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΧΡΗΣΗ ΒΟΤΑΝΩΝ.....	28
2.1 Η χρήση του υπερικού στο παρελθόν	28
2.2 Η χρήση του υπερικού σήμερα	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΥΠΕΡΙΚΟΥ	32
3.1 Οξειδωτικό Stress	33
3.2 Αντιοξειδωτική Δράση	34
3.2.1 Πάρκινσον και Αντιοξειδωτική Δράση	35
3.3 Αντικαταθλιπτική Δράση	38
3.4 Αντιική Δράση	41
3.5 Αντιμυκητιασική δράση	44
3.6 Αντικαρκινική δράση	44
3.7 <i>Hypericum perforatum</i> και εξάρτηση από ουσίες	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΒΑΛΣΑΜΕΛΑΙΟ ΚΑΙ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΑ ΥΠΕΡΙΚΟΥ	50
4.1 Παραδοσιακή παρασκευή του βαλσαμέλαιου	50
4.2 Αντιμικροβιακή δράση.....	54
4.3 Επουλωτική δράση	55
4.4 Αντιφλεγμονώδης και αναλγητική δράση	58
4.4.1 Η δράση του υπερικού σε οξεία και χρόνια φλεγμονή.....	60
4.5 Επίδραση του υπερικού έναντι του διαβήτη	62
Παρενέργειες.....	64
Συζήτηση	65
Συμπεράσματα.....	66

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....67

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ιστορική αναδρομή

Το φυτό που μελετάται είναι γνωστό από τον μεσαίωνα μέχρι σήμερα .Συγκεκριμένα είναι γνωστό με αρκετές ονομασίες. Οι ονομασίες που του έχουν δοθεί ανά τα χρόνια έχουν θρησκευτική-μαγική προέλευση ή είναι σχετικές με την βοτανική περιγραφή ή τις θεραπευτικές του δράσεις (Μανώλης Μιτάκης, 2007).

Στην επιστημονική κοινότητα είναι γνωστό ως *Hypericum perforatum* . Η λέξη *perforatum* προέρχεται από την λατινική λέξη *perforations* που σημαίνει διατρήσεις ,χαρακτηριστικό δηλαδή του φυτού με τα διάτρητα φύλλα (Linde, 2009). Το *Hypericum* είναι η επικρατέστερη επιστημονική ονομασία , είναι σύνθετη λέξη , που αποτελείται από το «*hyper*» δηλαδή πάνω και «*icum*» που σημαίνει εικόνα .Αντίστοιχα και οι αρχαίοι Έλληνες το ονόμασαν υπερικό , καθώς θεωρούσαν ότι το συγκεκριμένο φυτό διώχνει τα φαντάσματα ή τους δαίμονες και για αυτό το τοποθετούσαν πάνω από τις εικόνες (Belwal *et al.*, 2018).

Επιπλέον , στην ξενόγλωσση κυρίως βιβλιογραφία , το φυτό αναφέρεται ως *St John's wort*, ονομασία θρησκευτικής προέλευσης. Η ονομασία αυτή οφείλεται στην περίοδο που το φυτό ανθοφορεί και μπορεί να γίνει η διαλογή του. Η περίοδος αυτή συμπίπτει με τον εορτασμό του Αγίου Ιωάννη του Βαπτιστή (23 Ιουνίου) (Linde, 2009). Καταγραφές αναφέρουν ότι εκείνη την ημέρα έκαιγαν το φυτό για να ξορκίσουν το κακό από τον αποκεφαλισμό του Αγίου και προς τιμήν του. Επιπρόσθετη αναφορά για την συγκεκριμένη ονομασία , είναι οι κόκκινες κηλίδες που έχει το φυτό στα πέταλα. Οι κηλίδες είναι ευδιάκριτες κατά την περίοδο της ανθοφορίας του άρα και την ημερομηνία που τιμάται ο Άγιος Ιωάννης (Μανώλης Μιτάκης, 2007)

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω , εκτός από το θρησκευτικό υπόβαθρο που έχουν οι ονομασίες που το έχουν αποδοθεί , έχουν ληφθεί υπόψιν και οι θεραπευτικές του δράσεις. Γνωστό λοιπόν και ως βαλσαμόχορτο καθώς βαλσαμώνει δηλαδή επουλώνει τις πληγές. Η ονομασία αυτή του δόθηκε κυρίως για την επουλωτική του δράση .(Μανώλης Μιτάκης, 2007)

Οι μελέτες που έχουν γίνει ανά τα χρόνια για το συγκεκριμένο φυτό είναι πολλές , για αυτό είναι θεωρείται και ένα από τα πιο καλά μελετημένα φυτά καθώς και ένα από τα φυτά που είναι γνωστό για τις θεραπευτικές του ιδιότητες από τα χρόνια του Μεσαίωνα μέχρι και τον 21ο αιώνα. Υπάρχει πλήθος τόσο γραπτών όσο και προφορικών παραδόσεων για την χρήση του στο παρελθόν. Γεγονός πολύ βοηθητικό για την κατανόηση και την κατάταξη των φαρμακευτικών ιδιοτήτων του. Οι πληθυσμοί που βοήθησαν κυρίως στις παραπάνω καταγραφές είναι πληθυσμοί ορεινών περιοχών και κανάριων νήσων.

Δεν θα μπορούσε να παραληφθεί βέβαια ότι με τις μαρτυρίες και καταγραφές αυτών των πληθυσμών γίνονται αναφορές και για τις αρνητικές επιπτώσεις που μπορούν να προέλθουν από την χρήση του φυτού. Πρώτοι οι βοσκοί παρατήρησαν σημάδια , σε σημεία του σώματος των ζώων των , γεγονός που προβάλλει την φωτοτοξικότητα του φυτού (Μανώλης Μιτάκης, 2007).



πηγή : www.dpi.nsw.gov.au, St John's Wort, Agfact P7.6.1, 5th edition 2005, Mikala

Ορόσημο για την αναγνωρισιμότητα του φυτού ως θεραπευτικό ήταν η παρουσία του στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποιία. Είναι επίσης γνωστό ότι εκτός από την Ευρώπη , το φυτό έχει χρησιμοποιηθεί για τις θεραπευτικές του ιδιότητες , κυρίως για την αντικαταθλιπτική . στην Αυστραλία και στην Κίνα. Οι περισσότεροι γιατροί στην Κίνα το πρότειναν για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης (Ng, Venkatanarayanan and Ho, 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΒΟΤΑΝΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Το βαλσαμόχορτο γνωστό και με άλλα ονόματα όπως σπαθόχορτο , St John's wort και με την λατινική ονομασία *hypericum perforatum* ανήκει στα φαρμακευτικά είδη φυτών. Συγκεκριμένα ανήκει στην οικογένεια των υπερικίδων και στην τάξη των τεωδών. Είναι ένα βότανο άξιο προς μελέτη από τα αρχαία χρόνια μέχρι και σήμερα κυρίως για τις πολλαπλές φαρμακευτικές ιδιότητες που έχουν επιβεβαιωθεί ανά τα χρόνια..

Το βαλσαμόχορτο είναι ένα ποώδες πολυετές φυτό που μπορεί να φτάσει το 1 μέτρο. Το στέλεχος του είναι όρθιο και διακλαδίζεται προς τα πάνω σε δυο τμήματα , μια ιδιαιτερότητα που βοηθά στον διαχωρισμό του φυτού από τα άλλα είδη του *hypericum*. Τα φύλλα του δεν διαθέτουν μίσχο ενώ είναι αντικριστά. Το χρώμα τους είναι κίτρινο-πράσινο και το σχήμα τους στενό και επιμήκη, το μήκος του μπορεί να φτάσει και τα 1-2 εκατοστά.



Εικόνα 1 : *Hypericum perforatum* L. (St. John's Wort)(Kumar, Singh and Bhattacharya, 2001)(Asgarpanah, 2012)

Πολύ σημαντική πληροφορία που δίνεται από την μορφολογία του φυτού και συγκεκριμένα των φύλλων του είναι ότι περιέχουν αδένες ο οποίοι αποτελούνται από πτητικό έλαιο και έχουν την μορφή σκόρπιων και διάφανων στιγμάτων (Schulz *et al.*, 2005) . Τοποθετώντας το φύλλο στο φως είναι ευδιάκριτα τα στίγματα αυτά , δίνοντας έτσι την εντύπωση πως υπάρχουν μικρές τρύπες στο φύλλο, από εκεί δικαιολογείται και η λατινική ονομασία του φυτού *perforatum* δηλαδή διάτρητο.



Εικόνα 2. Τα διάτρητα φύλλα του υπερικού (Asgarpanah, 2012)

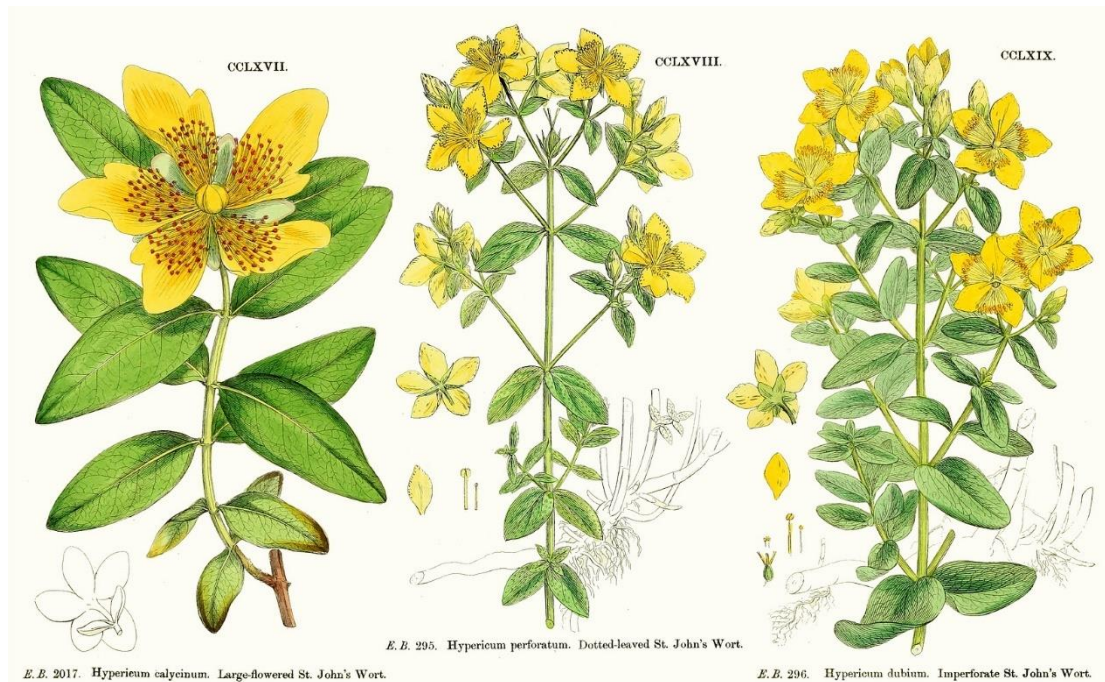
Άλλο ένα χαρακτηριστικό στην μορφολογία του που το κάνει να ξεχωρίζει, τα άνθη του τα οποία έχουν μήκος 2,5 εκατοστά και είναι χρώματος κίτρινο, αποτελούνται από πέντε πέταλα και σέπαλα. Στα πέταλα είναι εμφανείς ότι υπάρχουν μαυροκόκκινα στίγματα. Τα άνθη του βγαίνουν στην κορυφή του μπορούν να χαρακτηριστούν σαν σύμπλεγμα άνθεων. Τα σέπαλα, που στην ουσία βοηθούν στην προστασία του του οφθαλμού του λουλουδιού και συχνά στην υποστήριξη των πετάλων είναι όταν βρίσκονται στην άνθιση (Royal Botanic, 2010), έχουν σχήμα μυτερό και σε αυτά παρατηρούνται μαύρα αδενικά στίγματα.



Εικόνα 3. Τα άνθη του υπερικού (Asgarpanah, 2012)

Σημαντικό προς αναφορά είναι ότι το άνθος του υπερικού περιέχει ένα από τα σημαντικότερα επουλωτικά συστατικά, την υπερικίνη. Η υπερικίνη γίνεται ορατή με

γυμνό μάτι όταν συνθλίβονται τα άνθη του υπερικού και βγάζουν ένα βαθύ , κόκκινο χρώμα.



Από όλα τα μέρη του φυτού το μόνο που δεν θεωρείται σημαντικό είναι οι ρίζες του. Οι ως τώρα μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει ότι υπάρχει κάποιο χρήσιμο συστατικό στις ρίζες, γεγονός ασυνήθιστο για ένα φαρμακευτικό φυτό. Σε αντίθεση με μελέτες που έχουν γίνει για τον βλαστό , το άνθος και τα φύλλα, δηλαδή το εναέριο κομμάτι, που τα δραστικά και θεραπευτικά συστατικά τους είναι πολλά.

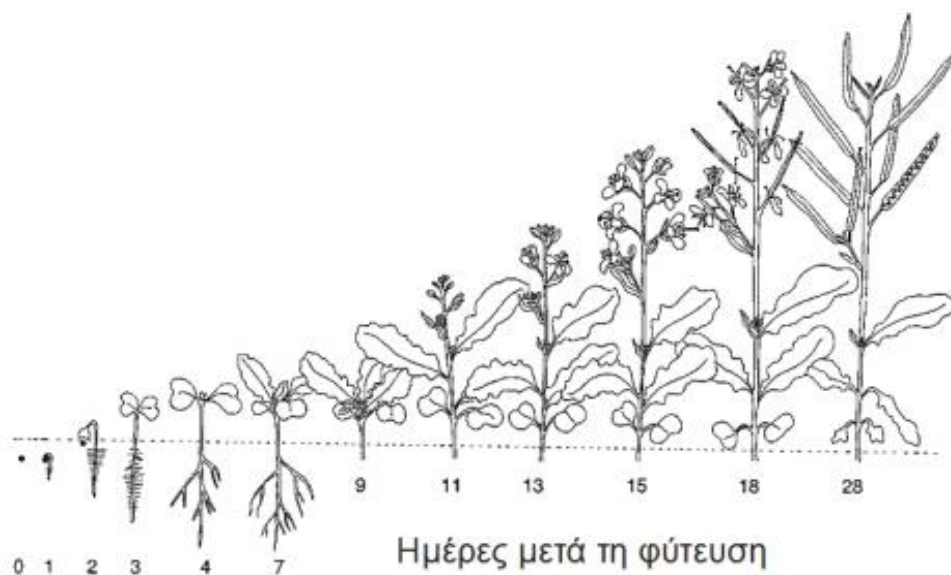
Να σημειωθεί , επίσης , ότι υπάρχουν πάνω από 350 είδη υπερικών αλλά το *hypericum perforatum* είναι αυτό που έχει χρησιμοποιηθεί και ελεγχθεί πειραματικά , περισσότερο.

1.1 Καλλιέργεια και εξάπλωση

Το βαλσαμόχορτο είναι ένα φυτό που υπάρχει άγριο στη φύση αλλά και ένα φυτό , που λόγω των πολλαπλών του θεραπευτικών ιδιοτήτων , καλλιεργείται σε πολλές χώρες. Στην Ελλάδα βρίσκεται κυρίως στην άγρια μορφή του. Στην πρώτη μορφή του επιλέγει ηλιόλουστες περιοχές και εδάφη τα οποία έχουν ασβεστολιθικά πετρώματα και το pH

τους είναι μέχρι 8 (Δόρδας, 2012). Να σημειωθεί βέβαια ότι μπορεί να αναπτυχθεί και σε χαμηλότερα pH μέχρι 6 , με την προϋπόθεση ότι οι τοποθεσίες αυτές με το ελαφρώς όξινο pH είναι καλά αποστραγγιζόμενες. Στην άγρια μορφή του ,φύεται επίσης σε βουνά , σε χέρσες και ξηρές τοποθεσίες , καθώς από θρεπτικά συστατικά και νερό οι απαιτήσεις του φυτού είναι μικρές (Lyles *et al.*, 2017).

Η μεγάλη ζήτηση του βαλσαμόχορτου οδήγησε και στην ανάγκη της καλλιέργειας του σε αρκετές χώρες της Κεντρικής Αμερικής και της κεντροανατολικής Ευρώπης. Συγκεκριμένα , στις αρχές της περιόδου της άνοιξης καθώς και κατά τους φθινοπωρινούς μήνες φυτεύονται στα χωράφια οι σπόροι του φυτού. Είναι από τα φυτά που δεν απαιτούν συχνά , πότισμα , κλάδεμα και λίπασμα αλλά για την ανάπτυξη τους απαιτούν τουλάχιστον 5 ώρες την ημέρα ηλιακό φως. Για να είναι εφικτή η συγκομιδή του φυτού πρέπει να περάσουν τρία χρόνια, καθώς τον πρώτο χρόνο παρατηρείται ανάπτυξη του φυτού μέχρι 15 εκατοστά και τον δεύτερο χρόνο αρχίζει να ανθίζει κατά ένα μεγάλο μέρος. Για αυτό τον λόγο, ο τρίτος χρόνος έχει θεωρηθεί ως ιδανικός, ώστε το φυτό να έχει ανθίσει και μεγαλώσει πλήρως. (Franconeri Silvana, 2010)



1.2 Φυτοχημική σύσταση

Το υπερίκο είναι από τα φαρμακευτικά φυτά που έχει αναλυθεί αρκετά, τόσο στο παρελθόν όσο και σήμερα. Από τις έρευνες που έχουν διεξαχθεί μέχρι στιγμής, έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερα από 150 συστατικά ή ομάδες συστατικών (Butterweck and Schmidt, 2007) (Nicolussi *et al.*, 2020). Σαν ποσοστό ο παραπάνω αριθμός μπορεί να εκφράσει ότι με τις έρευνες που έχουν γίνει σχετικά με τα φυσικοχημικά συστατικά του φυτού, υπάρχουν πληροφορίες για το 60-70% αυτών.

Τα δραστικά συστατικά που απαντώνται στο φυτό είναι αρκετά. Τα πιο σημαντικά διαχωρίζονται σε 5 βασικές κατηγορίες :

- A) Φλωρογλουκενόλες
- B) Ναφθοδιανθρόνες
- Γ)Φλαβονοειδή
- Δ) Διφλαβονοειδή
- E) Φαινολικά οξέα

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1) φαίνονται συγκεντρωτικά τα κύρια συστατικά του υπερίκου .

Φλαβονοειδή	Δομή	R ₁
Κερσετίνη Υπεροζίτης Ρουτίνη Ισοκερσιτρίνη Κερσιτρίνη		H Γαλακτόζη Γλυκόζη- Ραμνόζη Γλυκόζη Ραμνόζη
Ναφθοδιανθρόνες		
Υπερκίνη		CH ₃
Ψευδοϋπερκίνη		CH ₂ OH
Φαινολικά οξέα		
Χλωρογενικό οξύ		
Διφλαβονοειδή		
Διαπιγενίνη		I3, I18-διαπιγενίνη
Αμεντοφλαβόνη		I3', I18-διαπιγενίνη
Φλωρογλουκινόλες		
Υπερφορίνη		H
Αντι-υπερφορίνη		CH ₃

Στο σημείο αυτό αξιοσημείωτη είναι η αναφορά και άλλων συστατικών όπως είναι οι τανίνες, οι ξανθόνες, τα αιθέρια έλαια και τα αμινοξέα (σε πολύ μικρότερες ποσότητες).

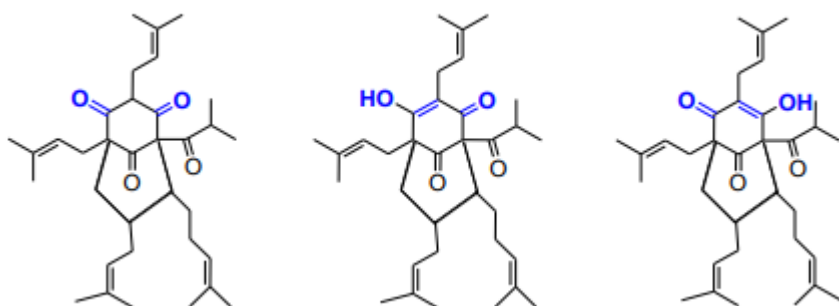
Πίνακας 2 : Κατανομή των συστατικών του υπερίκου στα μέρη του φυτού και οι κύριες δράσεις τους (Linde, 2009) (Margianni, 2011).

Χημική ομάδα	Παραδείγματα	Μέρη φυτού	Δράση
Ναφθοδιανθρόνες (λιπόφιλες)	υπερικίνη ψευδοϋπερικίνη	άνθη, βλαστός	αντικαταθλιπτική, αντιική, φωτοευαισθητοποιός
Φλωρογλουκινόλες (λιπόφιλες)	υπερφορίνη αντι-υπερφορίνη	άνθη, βλαστός	αντικαταθλιπτική, αντιβιοτική
Φλαβονοειδή (λιπόφιλο/υδρόφιλο)	κερσετίνη υπεροζίτης κερσιτρίνη ισοκερσιτρίνη ρουτίνη	φύλλα βλαστός	αντικαταθλιπτική, αντιφλεγμονώδης
Διφλαβονοειδή (λιπόφιλο)	διαπιγενίνη	άνθη	κατασταλτική, αντιφλεγμονώδης
Αιθέρια έλαια (λιπόφιλα)	μονοτερπένια αλκοόλες	άνθη, φύλλα	
Αμινοξέα (υδρόφιλα)	GABA	άνθη, φύλλα	αντικαταθλιπτική
Πολυφαινόλες (υδρόφιλες)	χλωρογενικό οξύ καφεϊκό οξύ	άνθη, φύλλα	αντιοξειδωτική
Ξανθόνες (λιπόφιλες)	νοραθυριόλη	ρίζα, άνθη	αντικαταθλιπτική

1.2.1 Φλωρογλουκενόλες

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα συστατικά υπερφορίνη και αντι-υπερφορίνη. Η αντι-υπερφορίνη είναι το παράγωγο της υπερφορίνης. Τα δύο αυτά συστατικά ανιχνεύονται κυρίως στον βλαστό και στα άνθη του φυτού. Η υπερφορίνη, που λαμβάνεται από εκχύλισμα του υπερίκου, έχει αναγνωριστεί κυρίως για την αντικαταθλιπτική του δράση αλλά και άλλες φαρμακευτικές ιδιότητες που παρουσιάζει το φυτό (Chatterjee *et al.*, 1998). Ο Bystrov και οι συνεργάτες το 1975 ήταν οι πρώτοι που από την

εκχύλιση του *H. Perforatum* απομόνωσαν και ονόμασαν την υπερφορίνη (Bystrom *et al.*, 1975). Γενικά το υπερίκιο είναι από τα φαρμακευτικά φυτά που έχει κινήσει το ενδιαφέρον στην επιστημονική κοινότητα και έχει μελετηθεί καλά. Έτσι λοιπόν και η υπερφορίνη είναι από τα συστατικά του φυτού που εξίσου έχουν γίνει πολλές μελέτες. Από έρευνες που έχουν διεξαχθεί ανά τα χρόνια, είναι πλέον γνωστό ότι η υπερφορίνη αποτελεί το 2-4,5% των συνολικών φλωρογλουκενολών που υπάρχουν στο φυτό ενώ η αντι-υπερφορίνη αποτελεί το 0.2-1.9% από το σύνολο των φλωρογλουκενολών.



Εικόνα 4 : Πιθανές δομές υπερφορίνης (Patočka J, 2003)

Σημαντικό ρόλο κατέχει και η περίοδος που θα γίνει η συγκομιδή του φυτού καθώς έχει παρατηρηθεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό υπερφορίνης και αντι-υπερφορίνης αντίστοιχα υπάρχει στους καρπούς των φυτών και όχι στα άνθη. Η συγκομιδή λοιπόν δεν συνιστάται την περίοδο που θα έχει ανθίσει το φυτό αλλά όταν αρχίσει η καρποφορία (Butterwick *et al.*, 2007).

Η υπερφορίνη είναι μία ουσία που λόγω της χημικής της σύστασης είναι ασταθείς σε αρκετούς διαλύτες κυρίως οργανικούς. Παρουσιάζει ευαισθησία στην οξείδωση και η έκθεση της σε φως ή σε αέρα μπορεί να συμβάλει με γρήγορους ρυθμούς στην αποικοδόμησή της. Σχετικές δοκιμές έγιναν και από τους (Liu *et al.*, 2005), παρατηρώντας την επίδραση που μπορεί να έχουν, σε μεθανολικά εκχυλίσματα υπερίκου, το φως και το pH. Μελετώντας τα μεθανολικά εκχυλίσματα 12 ώρες μετά την έκθεση τους σε φως, επιβεβαίωσαν την αποικοδόμηση της ουσίας συγκριτικά με τα μεθανολικά εκχυλίσματα που βρίσκονταν στο σκοτάδι που ακόμα και μετά από 36 ώρες η αποικοδόμηση ήταν ελάχιστη. Σε αυτή τη δοκιμή δεν φάνηκε το pH να κατέχει σημαντικό ρόλο στο αποτέλεσμα (Liu *et al.*, 2005). Το pH είχε καθοριστική θέση στην δοκιμή που έγινε σχετικά με την σταθερότητα των φλωρογλουκενολών, όπου σε όξινα

υδατικά διαλύματα παρατηρήθηκε αστάθεια (Ang *et al.*, 2004)(Bombardelli and Morazzoni, 1995)

Να σημειωθεί επίσης, ότι σύμφωνα με τον (Erdelmeier, 1998) υπάρχει συγκεκριμένη μέθοδος που πρέπει να γίνεται η συγκομιδή του φυτού και η ξήρανση του έτσι ώστε στο εκχύλισμα του να βρίσκεται η υπερφορίνη σε κατάλληλες ποσότητες. Παρ'όλο που η υπερφορίνη μπορεί να βρεθεί σε ποσότητες 2-5% ξηρής δρόγης και να αυξηθεί σε 6% στο εκχύλισμα, σε ένα παραδοσιακό εκχύλισμα υπάρχουν πολλές πιθανότητες να μην υπάρχει καθόλου εφόσον δεν έχουν τηρηθεί οι κατάλληλες συνθήκες που έχουν υποδείξει οι έρευνες που έχουν γίνει.

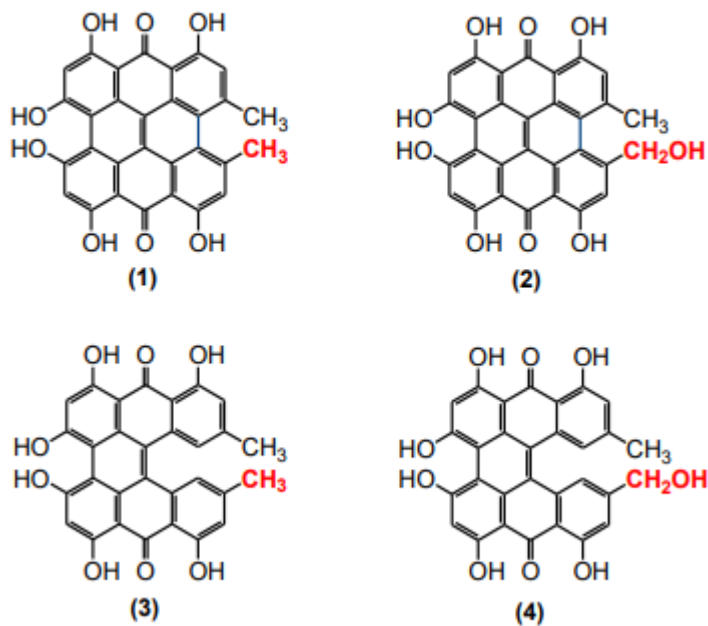
Τα αντικαταθλιπτικά και τα νευροδραστικά αποτελέσματα για τα οποία είναι γνωστά τα εκχυλίσματα του υπερίκου θα μπορούσαν να αποδοθούν στην παρουσία της υπερφορίνης. Μόνο η καθαρή υπερφορίνη μπορεί να αναπαραγάγει τα περισσότερα από αυτά (Chatterjee *et al.*, 1998) (Laakmann, 1998). Πολλά αντικαταθλιπτικά βασίζονται στην ικανότητα να αναστέλλουν την πρόσληψη σημαντικών νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη (DA) ή η νοραδρεναλίνη (NA). Η υπερφορίνη αποτελεί φυσικό συναπτοσωμικό αναστολέα της πρόσληψης νευροδιαβιβαστών. Η αποτελεσματικότητά του είναι συγκρίσιμη με εκείνη των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (TCA) ή ειδικών αναστολέων σεροτονίνης (SSRI) (Obata, 2017). Αυτό οφείλεται στον τρόπο δράσης της ο οποίος αντί να βασίζεται στις ανταγωνιστικές αλληλεπιδράσεις για τις θέσεις σύνδεσης του μεταφορέα, βασίζεται στην αύξηση του ενδοκυτταρικού Na⁺ που είναι γνωστό ότι είναι κρίσιμο για τη ρύθμιση της πρόσληψης νευροδιαβιβαστών (Müller, Singer and Wonnemann, 2001). Αυτά τα χαρακτηριστικά προσδίδουν στην υπερφόρτωση την κατάσταση ενός αναστολέα λήψης ευρέος φάσματος των νευροδιαβιβαστών, των οποίων τα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες συμπεριφοράς σε αρουραίους και ανθρώπους (Rizzo *et al.*, 2020).

Η υπερφορίνη θεωρείται επίσης μια ισχυρή αντιβακτηριακή ένωση, αποτελεσματική έναντι όλων των θετικών κατά gram βακτηρίων και ανθεκτικών σε πενικιλίνη (PRSA) και ανθεκτικών στη μεθικιλίνη (MRSA) *Staphylococcus aureus* (Rizzo *et al.*, 2020).

1.2.2 Ναφθοδιανθρόνες

Οι βασικές ναφθοδιανθρόνες είναι η υπερικίνη, η ψευδοϋπερικίνη, η πρωτοψευδοϋπερικίνη, η πρωτοϋπερικίνη, η κυκλοψευδοϋπερικίνη. Επίσης περιέχει σε μικρό ποσοστό 0,1-0,25% αιθέριο έλαιο (EMA,2009). Η υπερικίνη, και η ψευδοϋπερικίνη θα βρεθούν σε ένα πολύ μικρό αριθμό φυτών. Από το *Hypericum perforatum* απομονωθήκαν πρώτη φορά και για αυτό τον λόγο είναι χαρακτηριστικά συστατικά του φυτού.

Οι ενώσεις αυτές, βρίσκονται κυρίως στα φύλλα και στα άνθη του φυτού. Τα ποσοστά στα οποία εντοπίζονται είναι 0,05-0,3% στα φύλλα και 1-14% στα άνθη (Sirvent, Krasnoff and Gibson, 2003). Συγκεκριμένα στο άνθος είναι εύκολα ορατά καθώς βρίσκονται στους μαύρους αδένες, τρίβοντας ελαφρά κανείς το άνθος του φυτού θα αφήσει στο χέρι του ένα κόκκινο χρώμα. Αιτία για αυτό το χρώμα είναι η ψευδοϋπερικίνη και η υπερικίνη που χαρακτηρίζονται από αυτό το πορφυρό χρώμα. Βασικές προϋποθέσεις για τα ποσοστά των δύο αυτών συστατικών, που αναφέρθηκαν νωρίτερα, είναι η περίοδος κατά την οποία έγινε η συλλογή του φυτού, το υψόμετρο που υπάρχει στην περιοχή και η έκθεση του στο φως. Η πρωτοψευδοϋπερικίνη και η πρωτοϋπερικίνη είναι πρόδρομα μόρια της ψευδοϋπερικίνης και της υπερικίνης αντίστοιχα. (Mullaicharam and Halligudi, 2018a) οι δυο πρώτες είναι ασταθείς ενώσεις και μετά την έκθεση του σε ηλιακό φως παράγονται δύο πιο σταθερά προϊόντα. Τα παραπάνω συστατικά εκτός από το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα τους παρουσιάζουν και φωτοτοξικές ιδιότητες. Τέλος, σχετικά με την κυκλοψευδοϋπερικίνη, προέρχεται από την ψευδοϋπερικίνη, συγκεκριμένα είναι προϊόν οξείδωσης της τελευταίας.



Εικόνα 5 : Οι χημικές δομές των υπερικίνης (1), ψευδοϋπερικίνης (2) , πρωτοϋπερικίνης (3) και πρωτοψευδοϋπερικίνη (4) (Patočka J, 2003).

Σχετικά με την κατηγορία των ναφθοδιανθρόνων χρησιμοποιούνται δύο ορισμοί για να αποδώσουν τα ποσοστά των συστατικών που υπάρχουν. Οι δύο ορισμοί είναι ολικές υπερικίνες και ο δεύτερος συνολικές υπερικίνες ή συνολικές ναφθοδιανθρόνες. Ο πρώτος χρησιμοποιείται όταν γίνεται αναφορά στην υπερικίνη και στην ψευδοϋπερικίνη , καθώς θεωρείται ότι η περιεκτικότητα της υπερικίνης που είναι 0,1 έως 0,15% περιλαμβάνει τόσο την υπερικίνη όσο και την ψευδοϋπερικίνη (Mullaicharam and Halligudi, 2018b).Ο δεύτερος απευθύνεται στο σύνολο των υπόλοιπων συστατικών, την πρωτοψευδοϋπερικίνη , πρωτοϋπερικίνη και την κυκλοψευδοϋπερικίνη, οι οποίες βρίσκονται σε μικρότερη συγκέντρωση.

Σημαντικό είναι να σημειωθεί και η διαφορά που υπάρχει στην περιεκτικότητα ανάμεσα στην υπερικίνη και στην ψευδοϋπερικίνη. Η ψευδοϋπερικίνη έχει δύο έως 4 φορές μεγαλύτερη περιεκτικότητα από την υπερικίνη, συγκεκριμένα αν εκφραστεί με ποσοστά η παραπάνω πρόταση, η ψευδοϋπερικίνη απαντάται στο 0,03-0,34% ενώ της υπερικίνης είναι 0,03-0,9% (Pietta, 2000)

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την υπερικίνη και την ψευδοϋπερικίνη, κάποιιοι έχουν ήδη αναφερθεί και νωρίτερα. Ένας ακόμα παράγοντας είναι και το pH. Η υπερικίνη και η ψευδοϋπερικίνη που υπάρχει στο εκχύλισμα του *H. Perforatum* αποσυντίθενται σε όξινες συνθήκες. Το ίδιο αποτέλεσμα , αποσύνθεσης , υπάρχει και σε αλκαλικό περιβάλλον (Fourneron and Naït-Si, 2006) .

Επιπλέον, οι ναφθοδιανθρόνες είναι ευδιάλυτες στην μεθανόλη αλλά δυσδιάλυτες στο νερό σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Αντίθετα, σε θερμοκρασία 60-80° C , από το ξηρό φυτό μπορεί να εκχυλιστεί σε νερό ποσοστό μεγαλύτερο και από 40% από τις υπερικίνες που υπάρχουν στο ξηρό φυτό .Για να είναι εφικτό το παραπάνω αποτέλεσμα , προσοχή χρειάζεται και στις συνθήκες αποθήκευσης των πρότυπων ουσιών. Θα πρέπει να έχει εξασφαλιστεί θερμοκρασία -20 °C και σκοτάδι για να επιτευχθεί μεγαλύτερη σταθερότητα των ουσιών.

Αξιοσημείωτα είναι και τα αποτελέσματα ερευνών που αναφέρουν την άμεση κατανάλωση των πρότυπων διαλυμάτων υπερικίνης και ψευδοϋπερικίνης άμεσα έτσι ώστε να αποφευχθεί ή μείωση που παρουσιάζουν κατά 20% μετά το πέρας 4 ημερών σε θερμοκρασία δωματίου (Karioti, Vincieri and Bilia, 2009) .

Επίσης θα Πρέπει να τονιστεί ότι οι τύποι και οι ποσότητες των βιοενεργών συστατικών, συμπεριλαμβανομένου της υπερφορίνης και της υπερικίνης ,μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών τύπων παρασκευασμάτων υπερικού λόγω της γεωγραφικής προέλευση του φυτού, της μεθόδου καλλιέργειας, του βλαστικού σταδίου, της περιόδου συγκομιδής, το μέρος του το φυτό που χρησιμοποιήθηκε (δηλαδή, το ποσοστό των λουλουδιών και των φύλλων, το οποίο μπορεί επίσης να αλλάξει από ένα έτος σε άλλο), τη διαδικασία εξαγωγής και άλλες μεταβλητές (Bruni and Sacchetti, 2009).

Ύστερα από μελέτες , έχει γίνει πρόταση να χρησιμοποιηθεί η υπερικίνη σε φωτοδυναμική θεραπεία του καρκίνου καθώς είναι το λιγότερο φωτοευαισθητοποιό συστατικό του φυτού (Saddiqe, Naeem and Maimoona, 2010). Η επιτυχής εφαρμογή της υπερικίνης στην καρκινική φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) εκμεταλλεύεται τις ιδιότητες της υπερικίνης ως έναν από τους πιο ισχυρούς φωτοευαισθητοποιητές γνωστούς στη φύση. Όταν εκτίθεται σε φως, η υπερικίνη μπορεί να προκαλέσει

αποπτωτικό σήμα. Αυτό περιλαμβάνει το σχηματισμό ειδών αντιδραστικού οξυγόνου (ROS) που τελικά οδηγούν στη θανάτωση του όγκου (Rizzo et al., 2020).

Η πιο γνωστή δράση των ναφθοδιανθρόνων και συγκεκριμένα της υπερικίνης είναι η αντιϊκή, αφού καταρρίφθηκαν οι μελέτες που θεωρούσαν ότι η υπερικίνη είναι υπεύθυνη για την αντικαταθλιπτική ιδιότητα του φυτού (Linde, 2009). Όπως έχει ήδη αναφερθεί νωρίτερα υπεύθυνη γι' αυτή την ιδιότητα είναι η υπερφορίνη. Ένωση πολύ πιο ασταθείς σε σχέση με την υπερικίνη που χάρεις στις αρωματικές ενώσεις που διαθέτει παρουσιάζει και πιο σταθερή δομή. Πιο αναλυτικά οι αντικές ιδιότητες της υπερικίνης εμφανίστηκαν έναντι μεγάλου αριθμού ιών συμπεριλαμβανομένων του HIV, του ιού της γρίπης Α, του απλού έρπητα, της ηπατίτιδας C και του ιού της βρογχίτιδας (Rizzo et al., 2020). Η υπερικίνη φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι των περιβαλλόντων ιών στοχεύοντας και τροποποιώντας ιικές πρωτεΐνες (Degar et al., 1992).

Επιπλέον, η υπερικίνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τον παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ, ο οποίος ρυθμίζει τα γονίδια που κωδικοποιούν φλεγμονώδη μακρομόρια (Bork et al., 1999). Η υπερικίνη διαθέτει επίσης αντιοξειδωτική δράση και δρα ως καθαριστής ελεύθερων ριζών (Rizzo et al., 2020).

1.2.3 Φλαβονοειδή

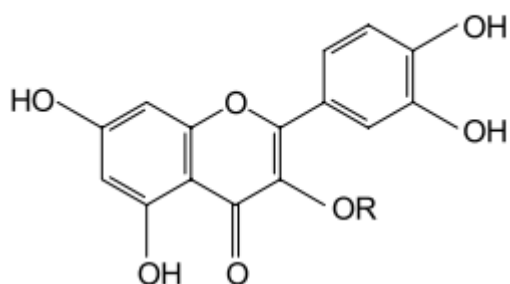
Τα φλαβονοειδή είναι ουσίες που έχουν αναγνωριστεί ως οι πιο βιοδραστικές ουσίες του *Hypericum perforatum* L. (2 με 4%). Ανήκουν στη μεγάλη κατηγορία των φαινολών μαζί με άλλες ουσίες που θα αναφερθούν παρακάτω. Γενικά είναι ουσίες που απαντώνται σε πολλά φυτά και σε όλο το μήκος αυτών (στο άνθος στο βλαστό τους, στις ρίζες τους) και μάλιστα είναι υπεύθυνες για το χρώμα των φυτών, εκτός του πράσινου. Η παρουσία τους στο φυτό είναι απαραίτητη καθώς προστατεύει το φυτό από παθογόνους μικροοργανισμούς, από το επιβλαβές ηλιακό φως όπως επίσης βοηθά κυρίως τα έντομα να εντοπίσουν το φυτό (Shirley, 1996).

Στο φυτό, συγκεκριμένα στους ιστούς των φυτών, παρουσιάζονται με την μορφή γλυκοζιτών. Οι αγλυκόνες φλαβονοειδών συμπεριλαμβάνουν τις,

καμφερόλη, λουτεολίνη, μυρισετίνη, ισομυρισετίνη, απιγενίνη, ραμνετίνη και κερσετίνη (VIIa). Στην κατηγορία των γλυκοζυλιωμένων φλαβονοειδών κατατάσσονται οι ρουτίνη (VIIc), υπεροζίτης (VIIb), ισοκερσιτρίνη (VIIe) και κερσιτρίνη (VIId) (Porzel *et al.*, 2014).

Στο *H. perforatum*, έχει διαπιστωθεί ότι υπερέχει η ρουτίνη, ο υπεροζίτης και η ισοκερσιτρίνη με ποσοστά 1,6%, 0,9% και 0,3% αντίστοιχα, συγκριτικά με τους υπόλοιπους γλυκοζίτες που υπάρχουν στο φυτό (Mullaicharam and Halligudi, 2018b). Παρατηρείται γενικά ότι η ρουτίνη εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό στο φυτό, παρ'όλα αυτά σημαντική σημείωση είναι τα αποτελέσματα ερευνών που αναφέρουν ότι δεν εντοπίστηκε ρουτίνη σε χημειότυπο.

Τα φλαβονοειδή δέχονται πολλές τροποποιήσεις στο μόριο τους και ανάλογα αυτών διακρίνονται σε κατηγορίες: φλαβανόλες, φλαβανόνες, φλαβόνες, ισοφλαβόνες και ανθοκυανίνες. Στο *H. perforatum* τα πιο σημαντικά φλαβονοειδή είναι η κερσετίνη, οι γλυκοζίτες κερσετίνης και οι διφλαβόνες. Γενικά τα περισσότερα φλαβονοειδή εμφανίζονται ως γλυκοζίτες πολλοί από τους οποίους προέρχονται από το άγλυκο φλαβονοειδές, κερσετίνη. Έρευνες έχουν δείξει πως το ποσοστό που καταλαμβάνουν οι γλυκοζίτες είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό της κερσετίνης. Ένα μέρος από το ποσοστό της κερσετίνης πιστεύεται ότι εντοπίζεται σαν προϊόν από υδρόλυση των γλυκοζιτών μετά από ξήρανση και επεξεργασία του φυτού (Nahrstedt, 1997) (Patočka J, 2003).



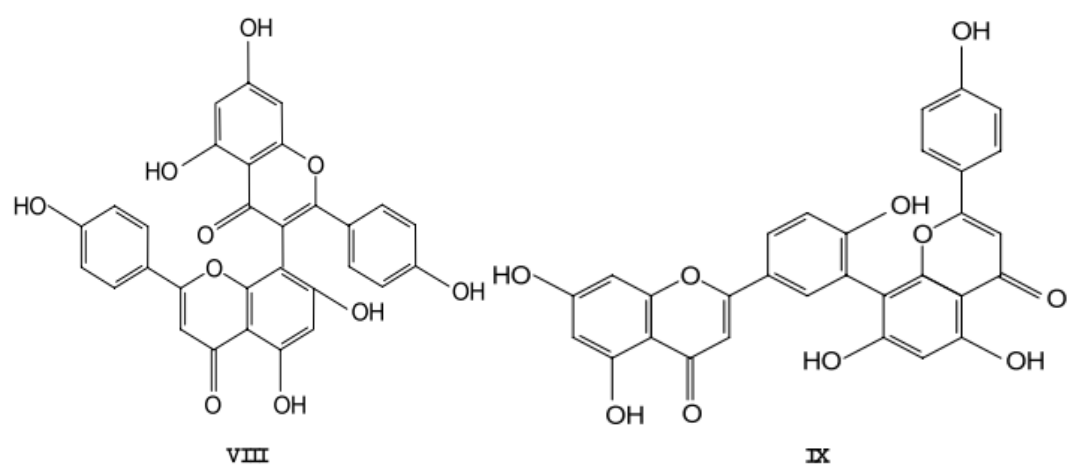
- | | |
|--------------|-----------------------|
| VIIa | R = H |
| VIIb | R = beta-D-galactosyl |
| VIIc | R = beta-rutinosyl |
| VIIId | R = alpha-L-rhamnosyl |
| VIIe | R = beta-D-glucosyl |

Εικόνα 6 : Χημικές δομές των φλαβονοειδών (Patočka J, 2003)

Τα φλαβονοειδή όπως η κερσετίνη, η καμφερόλη και η διαπιγενίνη έχουν επίσης γαστροπροστατευτικές και νευροπροστατευτικές λειτουργίες λόγω της ικανότητάς τους να αναστέλλουν την υπεροξειδωση των μιτοχονδριακών μεμβρανών. Διατηρώντας το μιτοχονδριακό διαμεμβρανικό ηλεκτρικό δυναμικό, αποφεύγεται η υπερφόρτωση της πρόσληψης ασβεστίου στο μιτοχόνδριο (Rizzo et al., 2020). Επιπλέον, ορισμένα φλαβονοειδή και διφλαβόνες έχουν αποδειχθεί ότι δρουν ως αντιοξειδωτικά και σαρωτές ελευθέρων ριζών, για την αναστολή της νιτρικής συνθετάσης οξειδίου και ουδετερόφιλης ελαστάσης και να έχουν αποτελεσματική δραστηριότητα κατά της φλεγμονής *in-vivo* (Luo et al., 2004).

1.2.4 Διφλαβονοειδή.

Τα διφλαβονοειδή είναι μια μορφή φλαβονοειδών. Στο *H. perforatum* εντοπίζονται ως I3',II8'' διαπιγενίνη (VIII) και αμεντοφλαβόνη (IX) , παράγωγο της διαπιγενόνης (Mullaicharam and Halligudi, 2018b), σε ποσοστά 0,1-0,5% και 0.01-0.005% αντίστοιχα. Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστή η θεραπευτική δράση όλων των διφλαβονοειδών αλλά υπάρχουν στοιχεία μετά από έρευνες που διεξάχθηκαν μόνο για την αμεντοφλαβόνη , που της έχουν αποδοθεί αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση (Patočka J, 2003).



Εικόνα 7 : Χημικές δομές των διφλαβονοειδών του Υπερικού (Ratočka J, 2003).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΧΡΗΣΗ ΒΟΤΑΝΩΝ

2.1 Η χρήση του υπερικού στο παρελθόν

Από την αρχαιότητα μέχρι και σήμερα , το υπερικό είναι ένα φυτό που έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον στην επιστημονική κοινότητα. Γι' αυτόν τον λόγο είναι ένα φυτό για το οποίο έχουν διεξαχθεί πολλές έρευνες σχετικά με την χρήση του, κυρίως τα 30 τελευταία χρόνια τόσο κλινικές όσο και εργαστηριακές μελέτες, καθώς από τα χρόνια του μεσαίωνα κιόλας του είχαν αποδοθεί ιδιότητες , στην αρχή μαγικές ιδιότητες που με το πέρασμα των χρόνων έγιναν φαρμακευτικές.

Γενικά , η διάδοση του φυτού στην αρχή γινόταν στόμα με στόμα κατά τις λαϊκές παραδόσεις χωρίς να υπάρχουν βιβλία ή κάποιες επιστημονικές επιγραφές. Έτσι λοιπόν στις αρχές το χρησιμοποιούσαν εμπειρικά. Δηλαδή, ένα παράδειγμα είναι η χρήση του στις πληγές ή στα καψίματα , υπέθεσαν λοιπόν πως ίσως μπορεί να βοηθήσει στην καταπολέμηση αυτού του προβλήματος λόγω του κόκκινου χρώματος που έχει το βάμμα του υπερικού , συνδυάζοντας το κόκκινο αίμα του ανθρώπου που κυλάει στις περιοχές που 'ήθελαν να γιατρέψουν, κάτι το οποίο επιβεβαιώθηκε μετά από αρκετά χρόνια από την επιστημονική κοινότητα (Istikoglou, Mavreas and Geroulanos, 2016)

Στην Βοτανοθεραπευτική έχει αναγνωριστεί η χρήση του σχεδόν πάνω από 2400 χρόνια. Οι πρώτες αναφορές για το υπερικό έγιναν από τον Νίκανδρο (Αλεξιφάρμακα, γραμμή 603) και στη συνέχεια υπάρχουν αναφορές και από τον Διοσκουρίδη (Πέρι ύλης Ιατρικής, κεφάλαιο 3, 171) τον Γαληνό, τον Ιπποκράτη (Πέρι Νούσων) και τον Πλίνιο. Στη συνέχεια την καταγραφή ακολούθησαν και οι Ρωμαίοι και πολύ αργότερα υπάρχουν αναφορές από τους μεσαιωνικούς συγγραφείς όπως ο Παράκελσος.

Στην αρχαία Ελλάδα όπως και στην Ρώμη οι χρήσεις ήταν πολλαπλές. Μια από τις χρήσεις του , που σχετίζεται και με την ονομασία που του έχει δοθεί το σπαθόχορτο , έχει να κάνει με την επούλωση των πληγών που δημιουργούνταν από σπαθιά και συγκεκριμένα για βαθιά κοψίματα. Ως συνέχεια της χρήσης αυτής , η επιλογή του γινόταν επίσης σε περιπτώσεις εγκαύματος , φλεγμονών , διαστρεμμάτων και στις μελανιές. Επιπρόσθετα , χρησιμοποιείτο και ως φάρμακο για την καταπολέμηση νευρικού πόνου , του βήχα και γενικά για παθήσεις πνευμονικές , για στοματικά προβλήματα, για την αυπνία , την επιληψία , την νευρική εξάντληση και για την

κατάθλιψη (Dimopoulos *et al.*, 2016) και ως ρυθμιστής των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης (Γεωργιάδης, 2019).

Η χρήση του ήταν τόσο διαδεδομένη που το επέλεξαν ακόμα και για να αντιμετωπίσουν το δάγκωμα από κάποιο δηλητηριώδες φίδι. Μια τέτοια αναφορά έχουμε και από τον Πλίνιο, ο οποίος συγκεκριμένα προτείνει να γίνει επάλειψη αφού το υπερίκιο αναμειχτεί με κόκκινο κρασί (Istikoglou, Mavreas and Geroulanos, 2016)

Από το βάλσαμο μπορεί να παραχθεί μετά από συγκεκριμένη διεργασία ένα χαρακτηριστικό αφέψημα κόκκινου χρώματος το οποίο το χρησιμοποιούσαν οι Σταυροφόροι Ιππότες που ήταν ταγμένοι στον Άγιο Ιωάννη, για την θεραπεία πληγών. Αναλυτικά, χρησιμοποίησαν εγχυμένα λουλούδια αλλά και φύλλα για να θεραπεύσουν τις πληγές του πολέμου. Όπως επίσης χρησιμοποιούσαν συχνά θρυμματισμένα φύλλα και τα λουλούδια του φυτού για να περιορίσουν την αιμορραγία από τις πληγές κατά τον 11^ο, 12^ο και 13^ο αιώνα (Istikoglou, Mavreas and Geroulanos, 2016). Το επέλεξαν επειδή όχι μόνο έχει αντιφλεγμονώδη δράση, αλλά έχει επίσης αντισηπτικά και αντιβακτηριακά αποτελέσματα (Γεωργιάδης, 2019).

Από τους συγγραφείς του Μεσαίωνα, έχουν σωθεί έγγραφα στα οποία είναι ευδιάκριτη η επιρροή από τους Αρχαίους Έλληνες, για την ακρίβεια, έχουν κατονομάσει τις παρατηρήσεις των Αρχαίων Ελλήνων με την διαφορά ότι έχουν επικαλεστεί και υποστηρίζει περισσότερο τις δράσεις του φυτού για την αντιμετώπιση ψυχικών παθήσεων όπως υστερία, νευρική κατάθλιψη (Μιτάκης, 2007). Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθεί ότι το πρότειναν όταν υπήρχε πρόβλημα στο ουροποιητικό, για την δυσεντερία, την αιμορραγία και για να βοηθήσουν τα παιδιά που πάσχουν από νυχτερινή ενοούρηση (Dimopoulos *et al.*, 2016). Τέλος, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο Παράκελσος πρότεινε την χρήση του υπερίκου για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης αλλά και παρόμοιων διαταραχών καθώς και ως επουλωτικό, σύμφωνα με γραπτές πηγές που έχουν σωθεί.

Ένας διάσημος Άγγλος βοτανολόγος, ο Gerand το 1957, αναφέρθηκε αρχικά στο υπερίκιο και συγκεκριμένα στην αλοιφή που έφτιαχνε, ότι είναι η καλύτερη και η πιο πολύτιμη θεραπεία για τη φυσική επούλωση των πληγών. Εκτός όμως από την

επούλωση έχει αναφέρει και άλλες χρήσεις του φυτού. Συγκεκριμένα όπως ο ίδιος έχει πει :

«Το βαλσαμόχορτο , με τα άνθη του και τους σπόρους του όταν βράσεις και καταναλωθεί προκαλεί την ούρηση και είναι ακριβώς κατά της πέτρας στην ουροδόχο κύστη. Τα φύλλα λιωμένα, είναι καλό να τοποθετούνται πάνω σε πληγές, καψίματα και έλκη.»

Σε συνέχεια της έρευνας του , το 1633 ο ίδιος , προσθέτει την αποτελεσματικότητα που έχει η χρήση του φυτού κατά των τσιμπημάτων και τη χρήση του βαλσαμόλαδου, που ήταν ήδη διαδεδομένο για την χρήση του εκείνα τα χρόνια (Saddiqe, Naeem and Maimoona, 2010)

Την ίδια περίπου περίοδο ,το 1652 έχει αναφερθεί στο φυτό και ο βοτανολόγος Culpreper και συγκεκριμένα στην επούλωση των πληγών, με την χρήση της αλοιφής ή του βαλσαμόλαδου που φτιάχνετε από το φυτό, όπως και στην χρήση του ενάντια στο τσίμπημα από δηλητηριώδες ζώο (Kotsiou *et al.*, 2016).

Σε άλλες αναφορές, αναγράφεται η κατανάλωση αφεψήματος του φυτού κατά της άμμου και της πέτρας στον ουρητήρα (Hill, 1808), ενάντια στη πέτρα στα νεφρά , στον ίκτερο , στην ουρική αρθρίτιδα , στους ρευματισμούς και τέλος ως αντιπυρετικό (Hobbs, 1990)

Το 1876 , στο « The American Dispensatory » , ο King έγραψε σχετικά με την χρήση του υπερικού. Ανέφερε συγκεκριμένα την δράση του σε λοιμώξεις που έχουν να κάνουν με το ουροποιητικό σύστημα , την αντιμετώπιση της διάρροιας , του ίκτερου , της έμμηνορροίας , της υστερίας , του νευρικού κλονισμού , της κατάθλιψης και ως επουλωτικό για τις πληγές (King, 1876). Μετά από λίγα χρόνια , μελέτες έδειξαν και την δράση που έχει το βάμμα του φυτού στην αντιμετώπιση των ερεθισμών στην σπονδυλική στήλη και στην διάσειση (Harvey Wickes Felter, M.D., and John Uri Lloyd, Phr. M., 1898) .

Δεν θα μπορούσε στις χρήσεις του φυτού να μην αναφερθεί η χρήση του βαλσαμόλαδου. Λαϊκές παραδόσεις , αλλά και επιστημονικές αναφορές , έχουν αναφερθεί για τα οφέλη που έχει η χρήση του. Το βαλσαμόλαδο δημιουργείται από την εκχύλιση του φυτού μέσα σε ελαιόλαδο. Στις έρευνες που έχουν γίνει , αναφέρεται

ότι το βαλσαμόχορτο έχει γαστρεντερική προστασία, θεραπευτική και καταπραϊντική δραστηριότητα του γαστρικού έλκους (Kotsiou *et al.*, 2016). Επιπροσθέτως, η χρήση του λαδιού από το υπερικό φαίνεται πως ήταν από τις πρώτες επιλογές για την αποτελεσματική θεραπεία των πληγών και των μολώπων, αφού μετά την χρήση του δεν έμενε κάποιο σημάδι στην επιδερμίδα (Saddiqe, Naeem and Maimoona, 2010). Ήταν τόσο αποτελεσματικό που μέχρι και οι γιατροί εκείνης της εποχής το χρησιμοποιούσαν για να καθαρίζουν πληγές. Γι' αυτό και έχει καταγραφεί στον κατάλογο της πρώτης επίσημης φαρμακοποιίας στο Λονδίνο με την ονομασία *Oleum Hyperici* (Galeotti, 2017).

Σαν εκχύλισμα του φυτού δεν υπάρχει μόνο αυτό στο έλαιο , καθώς υπάρχουν αναφορές για εκχυλίσματα του υπερικού που έχουν σαν βάση το νερό ή την αιθανόλη , όπως είναι φανερό έχουν και διαφορετικές ιδιότητες από εκείνες που έχει το βαλσαμόλαδο. Στην παραδοσιακή ιατρική της Κεντρικής και Νότιας Ευρώπης , η έγχυση με νερό έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως. Μετά από στοματική ή τοπική εφαρμογή , η χρήση του περιγράφεται στην ευρωπαϊκή λαϊκή ιατρική είναι για την θεραπεία παθήσεων της χολής, για κρυολόγημα ,εγκαύματα ,διαβήτη , δυσπεψία και νευραλγία (Bombardelli and Morazzoni, 1995) .

Εκτός από την Αρχαία Ελλάδα και την Ρωμαϊκή αυτοκρατορία , το φυτό, όπως ήδη έχει αναφερθεί, χρησιμοποιούνται σχεδόν σε όλο τον κόσμο. Φυλές Ινδιάνων , όπως οι Cherokee , Iroquois και Montagnais χρησιμοποιούσαν τον φυτό για την αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων (Galeotti, 2017).Συγκεκριμένα η φυλή Cherokee, το επέλεξαν για να θεραπεύσουν πληγές, αφροδίσια νοσήματα , για να σταματήσουν την αιμορραγία στην μύτη και ως εμμηναγωγό. Επίσης επέλεξαν την ρίζα μόνο του φυτού για να πλένονται τα παιδιά της φυλής με στόχο να γίνουν πιο δυνατά .Άλλη μια χρήση της ρίζας του φυτού ήταν να το τοποθετούν σαν κατάπλασμα κατά του δαγκώματος από φίδι. Τέλος κατέφευγαν στο έγχυμα του φυτού για να αντιμετωπίσουν τον πυρετό (Milliken, 1999) Η φυλή των Iroquois , το χρησιμοποιήσουν σαν αντιπυρετικό αλλά και για να προλαμβάνουν την στειρότητα. Τέλος , οι Montagnais , κατανάλωναν το αφέψημα του φυτού όταν κάποιος είχε βήχα (Saddiqe, Naeem and Maimoona, 2010).

2.2 Η χρήση του υπερικού σήμερα

Τα εκχυλίσματα του υπερικού έχουν χρησιμοποιηθεί για αιώνες για τη θεραπεία του άγχους, της κατάθλιψης, της ισχιαλγίας ή ακόμη και των πληγών. Τα τελευταία χρόνια, τα εκχυλίσματα του φυτού έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως για τις αντικαταθλιπτικές τους ιδιότητες. Έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες μελέτες συμπεριφοράς σε ανθρώπους και αρουραίους και έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά τους. Αυτό οδήγησε σε μια αγορά πολλών δισεκατομμυρίων δολαρίων για προϊόντα με βάση το *Hypericum* που αποτελείται από περισσότερο από το 13% του συνολικού εμπορίου συμπληρωμάτων βοτάνων στην Ευρώπη και περίπου 6 δισεκατομμύρια δολάρια παγκοσμίως (Rizzo *et al.*, 2020). Επιπλέον το υπερικό χρησιμοποιείται ακόμα και για πόνο και φλεγμονή που προκαλείται από νευρική βλάβη (Dimopoulos *et al.*, 2016).

Άλλη μια χρήση του στο σήμερα έχει να κάνει με τον ιό HIV. Το φυτό περιέχει υπερικίνη, μια ουσία που παρουσιάζει αντιϊκή δράση. Οι μελετητές βασιζόμενοι σε αυτή την πληροφορία προχώρησαν σε μελέτες τόσο για τον ιό HIV που αναφέρθηκε και νωρίτερα όσο και για άλλες χρήσεις όπως κατά του έρπητα και της ηπατίτιδας (Istikoglou, Mavreas and Geroulanos, 2016)

Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα για το υπερικό έχει προσελκύσει το επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω της δυνατότητας των πρόσφατα ανακαλυφθέντων βιολογικά δραστικών ουσιών του και της ικανότητάς του να χρησιμοποιείται ως αντικαρκινικό φάρμακο και να θεραπεύει νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Rizzo *et al.*, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΥΠΕΡΙΚΟΥ

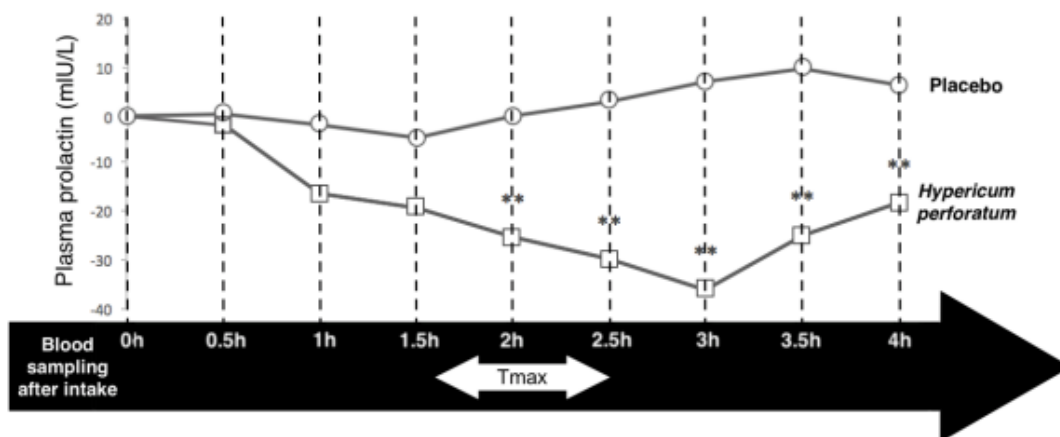
3.1 Οξειδωτικό Stress

Επίσης, σε πρόσφατη έρευνα του 2019 αναλύθηκε η χρήση του *Hypericum* για την ρύθμιση του οξειδωτικού stress αλλά και της φλεγμονής (OSI), με σκοπό να ωφελήσουν την υγεία του ανθρώπου . Το μοντέλο *in silico* Phytochemical Absorption Prediction (PCAP) (Selby-Pham *et al.*, 2017) προέβλεψε τους χρόνους των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (Tmax) των *H. perforatum* phytochemicals στον άνθρωπο μετά την κατάποση του φυτού (Selby-Pham *et al.*, 2018), που αναφέρονται ως «λειτουργικά δακτυλικά αποτυπώματα» και τα σχετικά αντιοξειδωτικά δακτυλικά αποτυπώματα. Το λειτουργικό δακτυλικό αποτύπωμα του *H. perforatum* σε στερεή μορφή προέβλεψε ότι τα φυτοχημικά *H. perforatum* φτάνουν τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ως 3 χρονικά συμπλέγματα: 1,6-2,3 ώρες, 2,5–3,6 ώρες και 7,1–8,2 ώρες, που αντιστοιχούν σε φλαβονοειδή, υπερικίνες και υπερφορίνες , αντίστοιχα.

Ωστόσο, το αντιοξειδωτικό δακτυλικό αποτύπωμα του *H. perforatum* έδειξε ότι μόνο τα φλαβονοειδή είναι υπεύθυνα για τις αντιοξειδωτικές επιδράσεις του *H. perforatum* (Shukla *et al.*, 2021). Οι ενώσεις αυτές, περιέχουν πολλαπλές φαινολικές υδροξυλομάδες με πολυδιάστατες αντιοξειδωτικές λειτουργίες όπως χηλίωση, δωρεά υδρογόνου και απλή απόσβεση οξυγόνου (Rice-Evans, Miller and Paganga, 1996) .

Επομένως, εκτός από τις καθιερωμένες ψυχοδραστικές επιδράσεις, τα φυτοχημικά *H. perforatum* μπορούν επίσης να δράσουν ως αντιοξειδωτικά για την προστασία της υγείας και συγκεκριμένα τα φλαβονοειδή: γλυκεσίδες της κουερσετίνης και γλυκεσίδης της κερσετίνης (υπεροσίδη, ρουτίνη, ισοκερσιτρίνη , κουρκιτρίνη,) όπως υποδεικνύονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 : Προβλεπόμενα δακτυλικά αποτυπώματα φυτοχημικών «λειτουργικών» και «αντιοξειδωτικών» για το *Hypericum perforatum*.



3.2 Αντιοξειδωτική Δράση

Η παχυσαρκία, που είναι ένα σοβαρό διατροφικό πρόβλημα, έχει χαρακτηριστεί ως η ασθένεια του 21ου αιώνα . (Evans *et al.*, 2014) (Jodayree *et al.*, 2014) (Emami *et al.*, 2016) (Emami *et al.*, 2016) Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (HFD) προκαλεί οξειδωτικό στρες στον εγκέφαλο και ενισχύει το σχηματισμό ειδών οξυγόνου (ROS) . (Zhang *et al.*, 2005) (Neha *et al.*, 2014) Δεδομένου ότι ο εγκέφαλος είναι πολύ ευάλωτος στο οξειδωτικό στρες (Jikumaru and Inoue, 2013), το παθολογικά επαγόμενο οξειδωτικό στρες θα μπορούσε να προκαλέσει δυσλειτουργία του εγκεφάλου και να οδηγήσει σε μειωμένη μάθηση και μνήμη (Serrano and Klann, 2004) (Alzoubi *et al.*, 2013). Οι ελεύθερες ρίζες βλάπτουν οξειδωτικά, κρίσιμα βιολογικά μόρια και την άμυνα, έτσι οι οργανισμοί χρησιμοποιούν αντιοξειδωτικά, όπως υπεροξειδίου δισμουτάση, καταλάση (CAT) και υπεροξειδάση γλουταθειόνης (GPx), καθώς και μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά, όπως γλουταθειόνη (GSH), ασκορβικό και τοκοφερόλη για την προστασία του οργανισμού (Halliwell, 1991) (Cechetti *et al.*, 2012)

Το *Hypericum perforatum* είναι ευρέως γνωστό ότι περιέχει πολλαπλές ενώσεις φλαβονοειδών (Jiang *et al.*, 2015) με την αντιοξειδωτική τους ικανότητα να είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη των βιταμινών C και E (Procházková, Boušoná and Wilhelmová, 2011) . Αποδείχθηκε ότι, οι επιδράσεις της διαίτας με υψηλή

περιεκτικότητα σε λιπαρά (HFD) μειώθηκαν ουσιαστικά με τη χορήγηση του διαιτητικού εκχυλίσματος *H. scabrum*

3.2.1 Πάρκινσον και Αντιοξειδωτική Δράση

Δεδομένου ότι το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της άνοιας και της κατάθλιψης, αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει την προ-οξειδωτική δράση της ροτενόνης, τον προστατευτικό ρόλο του τυποποιημένου εκχυλίσματος *Hypericum perforatum* (SHP), καθώς και τα επίπεδα mRNA αντιοξειδωτικών ενζύμων, σε ομογενοποιημένα μυαλά αρουραίων μετά από έκθεση σε ροτενόνη και εκχύλισμα *Hypericum perforatum* (SHP).

Η θεραπεία με ροτενόνη αύξησε τις δραστηριότητες της υπεροξειδίου δισμουτάσης (SOD), της υπεροξειδάσης γλουταθειόνης (GPx) και των επιπέδων μηλονδιαλδεΰδης (MDA). Το περιεχόμενο μειωμένης γλουταθειόνης (GSH) μειώθηκε λόγω της χρόνιας θεραπείας με ροτενόνη. Η ροτενόνη προκάλεσε σημαντικά τη γονιδιακή έκφραση των CuZnSOD, MnSOD, CAT και GPx στον εγκέφαλο. Σε αντίθεση, το εκχύλισμα SHP άσκησε αντιοξειδωτική δράση που σχετίζεται με μειωμένη δραστηριότητα MnSOD και επίπεδα mRNA ορισμένων αντιοξειδωτικών ενζύμων που αξιολογήθηκαν. Η θεραπεία με λιποσωματική κουερσετίνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική διατήρηση των δραστηριοτήτων των αντιοξειδωτικών ενζύμων και μείωση των επιπέδων mRNA αυτών των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Ένας πιθανός μηχανισμός δράσης του εκχυλίσματος SHP μπορεί να σχετίζεται με την κουερσετίνη στην προστασία των νευρώνων από οξειδωτική βλάβη.

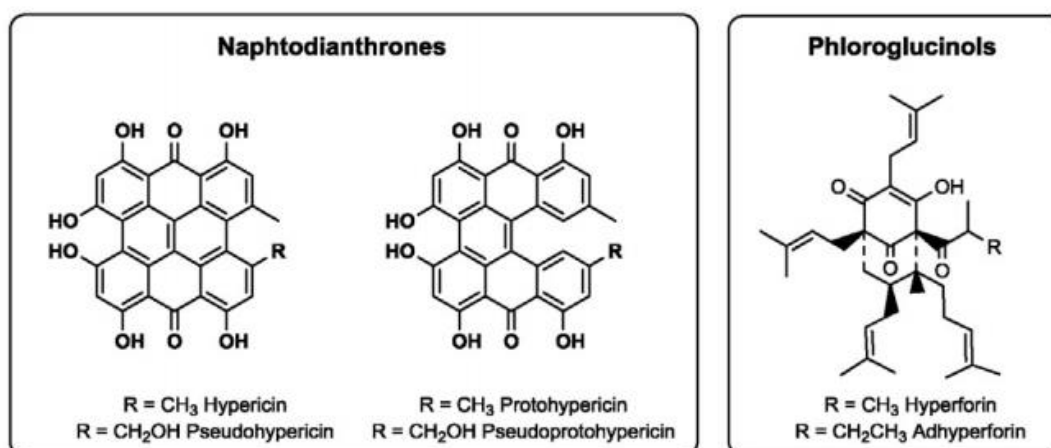
Συμπερασματικά, το τυποποιημένο εκχύλισμα *H. perforatum* με ισχυρές αντιοξειδωτικές ενώσεις θα μπορούσε να είναι πολύ χρήσιμο στη θεραπεία εκφυλιστικών διαταραχών όπως η άνοια, η νόσος του Alzheimer ή του Parkinson, στην οποία εμπλέκεται η παραγωγή ROS.

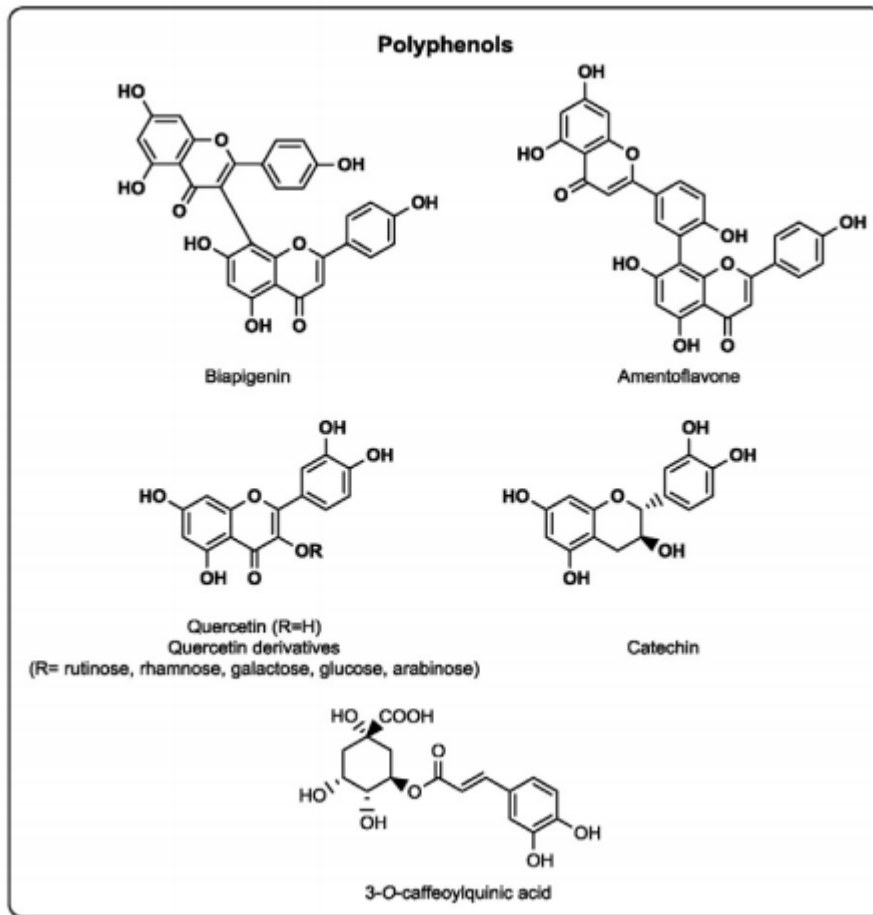
Επίσης, μία ακόμη χρήσιμη μελέτη έχει πραγματοποιηθεί για την αντιοξειδωτική δράση του υπερικού και παράλληλα την αξιολόγηση της φωτοτοξικής δραστηριότητας 11 ειδών *Hypericum* (*H. perforatum* L., *H. aegypticum* L., *H. androsaemum* L., *H. calycinum* L., *H. hircinum* L., *H. hirsutum* L., *H. montanum* L., *H. patulum* Thunb., *H.*

perfoliatum L., *H. pubescens* Boiss., *H. tetrapterum* Fr.), συγκρίνοντας κοινά χρησιμοποιούμενα είδη φυτοϊατρικών υπερικού με άλλα άγνωστα, έχοντας ως σκοπό την ανάδειξη νέων πιθανών βιολογικών δραστηριοτήτων.

Συγκεκριμένα έγινε μία αξιολόγηση της φωτοτοξικότητας των ειδών αυτών, μέσω της μελέτης των μεταβολικών τους προφίλ. Η φυτοχημική ανάλυση εντόπισε 20 μεταβολίτες που ανήκουν στις χημικές οικογένειες των ναφθοδιανθρονών, των ακυλογλωρογλυκινών και των πολυφαινολών, οι οποίοι διαθέτουν γνωστές βιολογικές δραστηριότητες.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, το *H. perforatum* περιέχει πολυάριθμες ενώσεις που ανήκουν σε διαφορετικές χημικές οικογένειες, με καθιερωμένες βιολογικές δραστηριότητες (Εικ. 9).





Εικόνα 9: Επιλεγμένα χαρακτηριστικά συστατικά στα εκχυλίσματα *Hypericum*

Τα βιοχημικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής, επιβεβαίωσαν ότι αυτά τα είδη *Hypericum* είναι μια καλή πηγή αντιοξειδωτικών / ριζικών καθαριστικών ενώσεων, και είναι χρήσιμα για την πρόληψη και την θεραπεία παθολογικών καταστάσεων που συνοδεύονται από το οξειδωτικό στρες.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συνολική ποσότητα των ταυτοποιημένων ναφθοδιανθρονών, των ακυλογλωρογλυκινών και των πολυφαινόλων που προσδιορίστηκαν δείχνοντας ότι τουλάχιστον τρία είδη, *H. tetrapatum*, *H. pubescens* και *H. montanum*, είναι δυνητικοί υποψήφιοι μαζί με προηγουμένως γνωστά είδη *H. perforatum* και *H. perforatum*, ως πηγές αυτών των βιοδραστικών μεταβολιτών χρήσιμων στη φυτοθεραπεία. Επιπλέον, διερευνήθηκε η φωτοτοξικότητα των αιθανολικών εκχυλισμάτων *Hypericum* σε ινοβλάστες ποντικού με τα αποτελέσματα να δείχνουν ενδιαφέρουσα κυτταροτοξική δράση και για τα 11 είδη του υπερικού, τόσο σε σκοτεινές όσο και σε συνθήκες φωτός.

Τελικώς, η έρευνα αυτή μπορεί να ανοίξει τον δρόμο για την χρήση των υπολοίπων ειδών του υπερικού, όσον αφορά τόσο τις ιατρικές χρήσεις όσο και τη διατήρηση της βιοποικιλότητας.

3.3 Αντικαταθλιπτική Δράση

Εκχυλίσματα που παρασκευάζονται από τα ανθισμένα άνω μέρη του *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae), κοινώς γνωστό ως Saint John's wort, χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία της κατάθλιψης από ήπιας έως μέτριας μορφής (Joanne Barnes, Anderson and Phillipson, 2001). Η δράση αυτή έχει αποδοθεί στις υψηλές συγκεντρώσεις της υπερικίνης ναφθοδιανθρόνης και της προπυλιωμένης υπερφορίνης φθορογλουκινόλης (Khan *et al.*, 2018). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η υπερφορίνη είναι η μόνη φυτοχημική ουσία στο *H. perforatum* που διασχίζει το φράγμα αίματος-εγκεφάλου (Wurglics and Schubert-Zsilavec, 2006) και έχει αποδειχθεί ότι αλληλοεπιδρά με νευροδιαβιβαστές (Bilia, Gallori and Vincieri, 2002) (Karioti and Bilia, 2010), θεωρώντας έτσι, ότι είναι το κύριο φυτοχημικό που προκαλεί την αντικαταθλιπτική δράση.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το εκχύλισμα έγχυσης και μεθανόλης λαμβάνεται από την κεραία, το εναέριο μέρος του άνθους των *Hypericum canariense* L. και *Hypericum glandulosum* Ait., και τα δύο ενδημικά ποώδη φυτά των Καναρίων Νήσων, έχουν αντικαταθλιπτική δράση σε ποντίκια καθώς αξιολογήθηκαν στη δοκιμή τετραβεναζίνης και καταναγκαστικής κολύμβησης, χωρίς να προκαλείται σημαντική χαλάρωση των μυών, αντιχολινεργικές και κατασταλτικές ιδιότητες (Prado, Rabanal and Sánchez-Mateo, 2002). Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα των *Hypericum canariense* και *Hypericum glandulosum*, πραγματοποιήθηκε μελέτη για τη διερεύνηση της επίδρασης των υδατικών κλασμάτων βουτανόλης και χλωροφορμίου που ελήφθησαν από εκχυλίσματα μεθανόλης αυτών των ειδών *Hypericum* στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ιδιαίτερα σε ζωικά μοντέλα κατάθλιψης.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της έρευνας δείχνουν ότι η χορήγηση των κλασμάτων βουτανόλης και χλωροφορμίου που ελήφθησαν από εκχυλίσματα μεθανόλης αυτών των ειδών *Hypericum*, παρήγαγαν ένα σημαντικό αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα στο

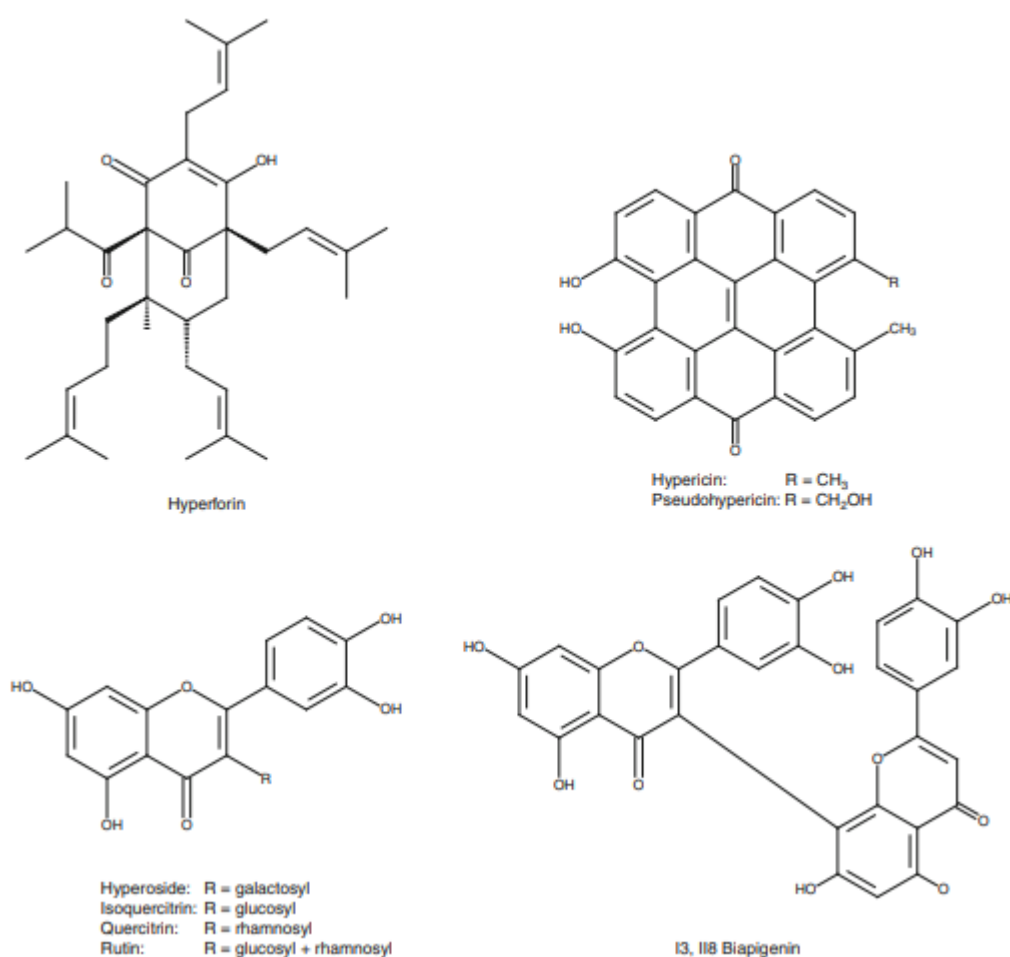
τεστ καταναγκαστικής κολύμβησης σε ποντίκια, (με την ιμιπραμίνη να χρησιμοποιείται ως φάρμακο αναφοράς) ένα ευρέως αποδεκτό φαρμακολογικό μοντέλο για την ανίχνευση της αντικαταθλιπτικής δράσης. (Porsolt, Bertin and Jalfre, 1977) (Bougin, 1990). Η ακινησία είναι γνωστό ότι αντικατοπτρίζει την απελπισία συμπεριφοράς όπως φαίνεται και στην ανθρώπινη κατάθλιψη γνωστοποιώντας ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα είναι ικανά να μειώσουν τον χρόνο ακινησίας στα ποντίκια. (Porsolt, Bertin and Jalfre, 1977).

Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι τα υδροαλκοολικά εκχυλίσματα *Hypericum perforatum* μπορούν να είναι τόσο πολύτιμα όσο τα συμβατικά αντικαταθλιπτικά σε ήπια έως μέτρια κατάθλιψη, με λιγότερες παρενέργειες. Μία κλινική δοκιμή χρησιμοποιώντας δύο εκχυλίσματα με διαφορετικά περιεχόμενα υπερφορίνης, το έδειξε ως την κύρια δραστική αρχή υπεύθυνη για την αντικαταθλιπτική δράση. Τα μοντέλα συμπεριφοράς στα τρωκτικά επιβεβαιώνουν την αντικαταθλιπτική επίδραση των εκχυλισμάτων *Hypericum* και επίσης της καθαρής υπερφορίνης και της υπερκίνης. Ένα υδροαλκοολικό εκχύλισμα που στερείται υπερφορίνης στερείται επίσης της αντικαταθλιπτικής δράσης.

Σύμφωνα με φαρμακοκινητικά δεδομένα και μελέτες δέσμησης, φαίνεται ότι η αντικαταθλιπτική δράση του εκχυλίσματος *Hypericum* είναι απίθανο να οφείλεται σε αλληλεπίδραση της υπερκίνης με τους κεντρικούς υποδοχείς νευροδιαβιβαστών. Οι κύριες *in vitro* επιδράσεις της υπερφορίνης (σε συγκεντρώσεις 0,1-1 AM) είναι μη ειδικές προσυναπτικές επιδράσεις, με αποτέλεσμα την μη εκλεκτική αναστολή της πρόσληψης πολλών νευροδιαβιβαστών και την αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς ντοπαμίνης D1 και οπιοειδών. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη σαφές εάν αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να ενεργοποιηθούν *in vivo*, αφού μετά τη χορήγηση του εκχυλίσματος *Hypericum* οι συγκεντρώσεις της υπερφορίνης στον εγκέφαλο είναι πολύ χαμηλότερες από αυτές που είναι δραστικές *in vitro*. Στον αρουραίο, το εκχύλισμα *Hypericum* μπορεί έμμεσα να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς σίγμα *in vivo* (μέσω του σχηματισμού ενός άγνωστου μεταβολίτη ή της παραγωγής ενός ενδογενούς συνδέτη), υποδηλώνοντας έναν νέο στόχο για τα αντικαταθλιπτικά του αποτελέσματα.

Έχουν διεξαχθεί αρκετές κλινικές μελέτες για την επαλήθευση της αποτελεσματικότητας των αιθανολικών ή μεθανολικών εκχυλισμάτων του *Hypericum*.

Τα αλκοολούχα εκχυλίσματα *Hypericum* είναι ένα μείγμα ουσιών με ποικίλες φυσικές και χημικές ιδιότητες και δραστηριότητες. Η υπερφορίνη (Hyperforin) (Εικόνα 8), ένα παράγωγο της φλωρογλουκενόλης, είναι η κύρια πηγή φαρμακολογικών επιδράσεων που προκαλούνται από την κατανάλωση αλκοολικών εκχυλισμάτων *hypericum* στη θεραπεία της κατάθλιψης.



Εικόνα 8 : Χημική δομή συστατικών από το *Hypericum perforatum*.

Ωστόσο, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι παράγωγα φλαβόνης, π.χ. ρουτίνη, καθώς και η υπερφίνη και η ψευδοϋπερικήνη των ναφθοδιανθρονών, συμμετέχουν στην αντικαταθλιπτική αποτελεσματικότητα. Σε αντίθεση με την ποσότητα τεκμηρίωσης σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα, η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα και τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σχετικά με τα δραστικά συστατικά είναι μάλλον σπάνια.

Η συγκέντρωση της υπερφορίνης στο πλάσμα στον άνθρωπο διερευνήθηκε σε μικρό αριθμό μελετών τα αποτελέσματα των οποίων δείχνουν μια σχετική συγκέντρωση στο πλάσμα, συγκρίσιμη με εκείνη που χρησιμοποιείται σε δοκιμές in vitro.

Επιπλέον, η υπερφορίνη είναι το μόνο συστατικό του *H. perforatum* που θα μπορούσε να προσδιοριστεί στον εγκέφαλο των τρωκτικών μετά από του στόματος χορήγηση αλκοολούχων εκχυλισμάτων. Οι συγκεντρώσεις των υπερκινινών στο πλάσμα ήταν, σε σύγκριση με την υπερφορίνη, μόνο το ένα δέκατο και, μέχρι τώρα, οι υπερκίνες δεν μπορούσαν να βρεθούν στον εγκέφαλο μετά από του στόματος χορήγηση αλκοολικών εκχυλισμάτων *H. Perforatum* ή καθαρής υπερκίνης. Μέχρι τώρα, το φαρμακοκινητικό προφίλ των φλαβονοειδών στους ανθρώπους μετά από του στόματος χορήγηση αλκοολικού εκχυλίσματος *H. perforatum* έχει διερευνηθεί σε μία μόνο μελέτη. Περισσότερα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη ρουτίνη και την κρυκετίνη αγλυκόνης μετά τη χορήγηση καθαρών ουσιών ή άλλων πηγών φλαβονοειδών

3.4 Αντιϊκή Δράση

Είναι γνωστό ότι η υπερκίνη έχει δύο τρόπους αντιϊκής δράσης, ο ένας κατευθύνεται στα βιρίονια, πιθανώς στα συστατικά της μεμβράνης (αν και δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλοι στόχοι ισοωμάτων) και ο άλλος κατευθύνεται σε κύτταρα μολυσμένα με ιό. Και οι δύο δραστηριότητες ενισχύονται ουσιαστικά από το φως. Η υπερκίνη, μια φωτοδυναμική φυτική κινίνη, απενεργοποιεί εύκολα τον κυτταρομεγαλοϊό ποντικού (MCMV), τον ιό Sindbis και τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1), ειδικά όταν εκτίθεται σε φθορίζον φως.

Η συμπυκνωμένη υπερκίνη ανθρακινόνης (συντακτικός τύπος, Σχήμα 1) είναι γνωστή εδώ και πολλές δεκαετίες ως ένας φωτοευαισθητοποιητής που βρίσκεται σε ορισμένα μέλη του γένους *Hypericum* και είναι ιδιαίτερα διαδεδομένος στο *H. perforatum* (St. John's Wort). Διερευνήθηκαν πειραματικά οι επιδράσεις της υπερκίνης σε τρεις ιούς θηλαστικών: κυτταρομεγαλοϊό ποντικού (MCMV), ιό Sindbis (SV) και ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) δείχνοντας ότι το φως μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο σε αυτές τις αντικές δραστηριότητες και ότι μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι από ένας ιστότοποι δράσης.

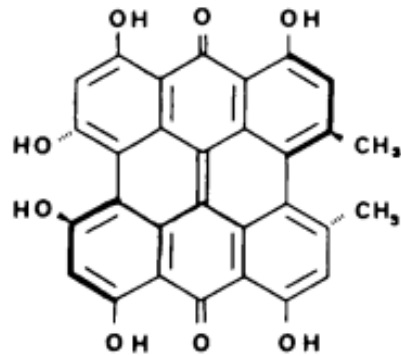
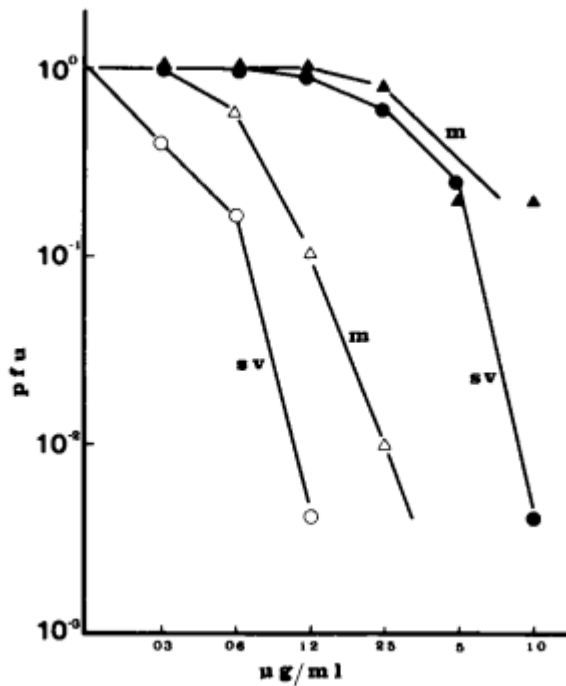


Fig. 1. Structural formula of hypericin.

Όσον αφορά την επίδραση του φωτός στην αντιϊκή ιδιότητα στο Σχήμα 1 φαίνονται οι καμπύλες επιβίωσης για MCMV και SV που έχουν υποστεί αγωγή με διάφορες συγκεντρώσεις υπερικίνης, παρουσία και απουσία φωτός. Περισσότερο από το 99% της μολυσματικότητας του SV χάθηκε κατά την έκθεση στο φως, γεγονός που υποδεικνύει την ευαισθησία του Sindbis από το MCMV. Επομένως, το φως είναι απαραίτητο για το βέλτιστο αντιικό αποτέλεσμα, αν και ένα συγκεκριμένο ποσοστό δραστηριότητας εκδηλώνεται στο σκοτάδι.



Σχήμα 1. Απενεργοποίηση MCMV (m) και Sindbis (sv) από διάφορες συγκεντρώσεις υπερικίνης. Ανοιχτά σύμβολα: + φως, κλειστά σύμβολα: σκοτεινό. Οι τιμές pfu σε κάθε συγκέντρωση αφαιρέθηκαν

από τους μάρτυρες (10 °) χωρίς υπερικίνη. Οι τιμές ελέγχου rfu ήταν MCMV: dark 420, light 465; sv: σκοτεινό 153, φως 140. Όλες οι τιμές + _ 5% μεταξύ τετραπλών.

Έχουν γίνει μελέτες για την αντιϊκή δράση του *H. perforatum* σε ιό μολυσματικής βρογχίτιδας (IBV) εκτελεσμένες *in vitro* και *in vivo*. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων *in vitro* επιβεβαίωσαν ότι το αντικό συστατικό του *H. perforatum* ήταν το τμήμα εκχύλισης οξικού αιθυλεστέρα (HPE), με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι η θεραπεία με το υπερικό κατάφερε να μειώσει σημαντικά την έκφραση του mRNA, τον τίτλο του ιού IBV καθώς και το θετικό πράσινο σήμα ανοσοφθορισμού του IBV σε κύτταρα νεφρού εμβρύου κοτόπουλου (CEK).

Επιπλέον, οι κυρίως δραστικές συνθέσεις του υπερικού, οι οποίες κατάφεραν τις μειώσεις αυτές σε λίγες μόνο μέρες, είναι η υπεροσίδη, η κουρκιτρίνη, η κουερσετίνη, η ψευδοϋπερικίνη και η υπερικίνη. Συνεπώς, ο συνδυασμός αυτών των ενώσεων έχει την δυνατότητα να προκαλεί αντιικές δράσεις, γεγονός που μπορεί να αξιοποιηθεί και για την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών. Σε αυτή τη μελέτη, βρέθηκε λοιπόν ότι το εκχύλισμα *H. perforatum* είχε σημαντικά αντιϊκή επίδραση στο IBV *in vitro* και *in vivo*, αντίστοιχα.

Έχοντας δείξει ωστόσο, ορισμένες μελέτες την επίδραση του εκχυλίσματος *H. perforatum* ως προς την αντιϊκή δράση έναντι του ιού της γρίπης Α και του ιού HIV (J Barnes, Anderson and Phillipson, 2001) , είναι φανερό ότι το υπερικό έχει τη δυνατότητα να αναπτυχθεί και να χρησιμοποιηθεί ως αντικό φάρμακο.

Επιπλέον, οι κυρίως δραστικές συνθέσεις του υπερικού, οι οποίες κατάφεραν τις μειώσεις αυτές σε λίγες μόνο μέρες, είναι η υπεροσίδη, η κουρκιτρίνη, η κουερσετίνη, η ψευδοϋπερικίνη και η υπερικίνη. Συνεπώς, συμπεραίνεται πως ο συνδυασμός αυτών των ενώσεων έχει την δυνατότητα να προκαλεί αντιικές δράσεις, γεγονός που μπορεί να αξιοποιηθεί και για την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών.

3.5 Αντιμυκητιασική δράση

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, τα περιστατικά μυκητιασικών λοιμώξεων έχουν αυξηθεί και η συχνά συνοδευτική αποτυχία των διαθέσιμων αντιμυκητιασικών θεραπειών είναι το κύριο πρόβλημα. Η άμεση ανάγκη για νέα αντιμυκητιασικά φάρμακα έδωσε ιδιαίτερη προσοχή στη μελέτη των φυσικών προϊόντων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το γένος *Hypericum* περιλαμβάνει πολλά είδη που χρησιμοποιούνται στην παραδοσιακή ιατρική για τη θεραπεία παθολογικών καταστάσεων που προκαλούνται από μύκητες. Σε πρόσφατη μελέτη του 2018 αξιολογήθηκαν πέντε είδη *Hypericum autochthonous* της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης σχετικά με το πολυφαινολικό τους περιεχόμενο, την τοξικολογική τους ασφάλεια και το αντιμυκητιακό δυναμικό τους έναντι ενός ευρέος φάσματος κλινικών απομονωμένων μυκήτων.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση LC-MS που οδήγησε στον προσδιορισμό και τον ποσοτικό προσδιορισμό 52 ενώσεων, αποκαλύπτοντας ότι τα εκχυλίσματα *Hypericum* είναι πλούσιες πηγές φλαβονολών, βενζοϊκών και κινναμικών, και flavan-3-ols. Επίσης, αποκαλύφθηκε το *H. hircinum* subsp. *majus* ως υποσχόμενο υποψήφιο είδος για την αναζήτηση νέων αντιμυκητιασικών, το οποίο διαχέεται στη λεκάνη της Μεσογείου από την Ισπανία έως την Τουρκία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η έγχυση *H. hircinum* subsp. *majus* απέκλεισε ευρεία αντιμυκητιακή δράση έναντι των στελεχών *Penicillium*, *Aspergillus* και non-albicans *Candida* που περιλαμβάνουν στελέχη ευαίσθητα και ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη.

Συνεπώς, τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν επιστημονικά την παραδοσιακή χρήση εκχυλισμάτων *H. hircinum* για τη θεραπεία λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος από την στιγμή μάλιστα που δεν παρουσιάζουν και κυτταροτοξικότητα στα ανθρώπινα κύτταρα, γεγονός που ωθεί στην ανάπτυξη νέων αντιμυκητιασικών θεραπειών με βάση αυτό το είδος του υπερικού.

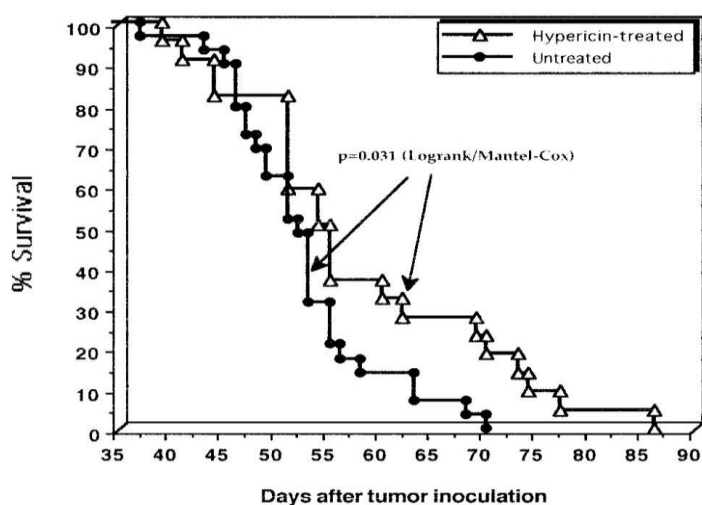
3.6 Αντικαρκινική δράση

Μελέτες πάνω στην αντικαρκινική δράση του *Hypericum* δείχνουν πως μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη πολύ μεταστατικού αδενοκαρκινώματος μαστού ποντικού

και όγκων καρκινώματος πλακωδών κυττάρων σε καλλιέργεια. Επιπλέον, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη αυτών των όγκων σε ποντίκια μειώνοντας το μέγεθος του όγκου και παρατείνοντας την επιβίωση των ζώων σε πλήρη απουσία φωτός. Η αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων DA3H1 και SQ2 στο σκοτάδι in vitro συνέβαλε ώστε να αξιολογηθούν οι επιδράσεις του Hypericum στην ανάπτυξη όγκων αδενοκαρκινώματος του μαστού in vivo.

Το υπερικό συνδέεται καλά με μια ποικιλία τύπων καρκινικών κυττάρων, συσσωρεύεται κατά προτίμηση σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε κύτταρα όγκου in vivo και διατηρείται επίσης εντός όγκων για μεγαλύτερες περιόδους από ότι σε φυσιολογικούς ιστούς (Brito, Berenger and Figueiredo, 2017). Οι σπάνιες χορηγήσεις είναι επομένως επαρκείς για τη δημιουργία όγκων. Αυτές αποτελούν επιπρόσθετες πλεονεκτικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες που δικαιολογούν περαιτέρω την κλινική ανάπτυξή της ως αντικαρκινική θεραπευτική αγωγή τόσο ως ογκοκτόνο παράγοντα για πρωτογενείς όγκους σε συνδυασμό με ακτινοβολία φωτός όσο και ως ογκοστατικό παράγοντα σε ορισμένους τύπους όγκων που διαδίδονται στο σκοτάδι.

Οι επιδράσεις του Hypericum στο μέγεθος του όγκου εμφανίζονται κιόλας από την δέκατη ημέρα της θεραπείας, ενώ στην εικοστή έγινε πιο αισθητή με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση αύξησης του όγκου κατά 60% και κατά συνέπεια ο χρόνος ζωής των ποντικών να παραταθεί σημαντικά όπως απεικονίζεται και στο Σχήμα 2.



‘Σχήμα 2’

Η θεραπεία με υπερικό φαίνεται να έχει δύο αντίθετα αποτελέσματα. Σε ποντίκια στα οποία οι όγκοι του αδενοκαρκινώματος του μαστού αναπτύσσονται ταχέως η θεραπεία με *Hypericum* επιταχύνει ελαφρώς το θάνατο. Από την άλλη πλευρά, στο 40% των ποντικών που επέζησαν πέραν του μέσου όρου των 57,6 ημερών, η θεραπεία με *Hypericum* παράτεινε την επιβίωση κατά 10-16 ημέρες, ενώ μέσος χρόνος επιβίωσης για ολόκληρη την ομάδα παρατάθηκε μέτρια κατά 5,4 ημέρες

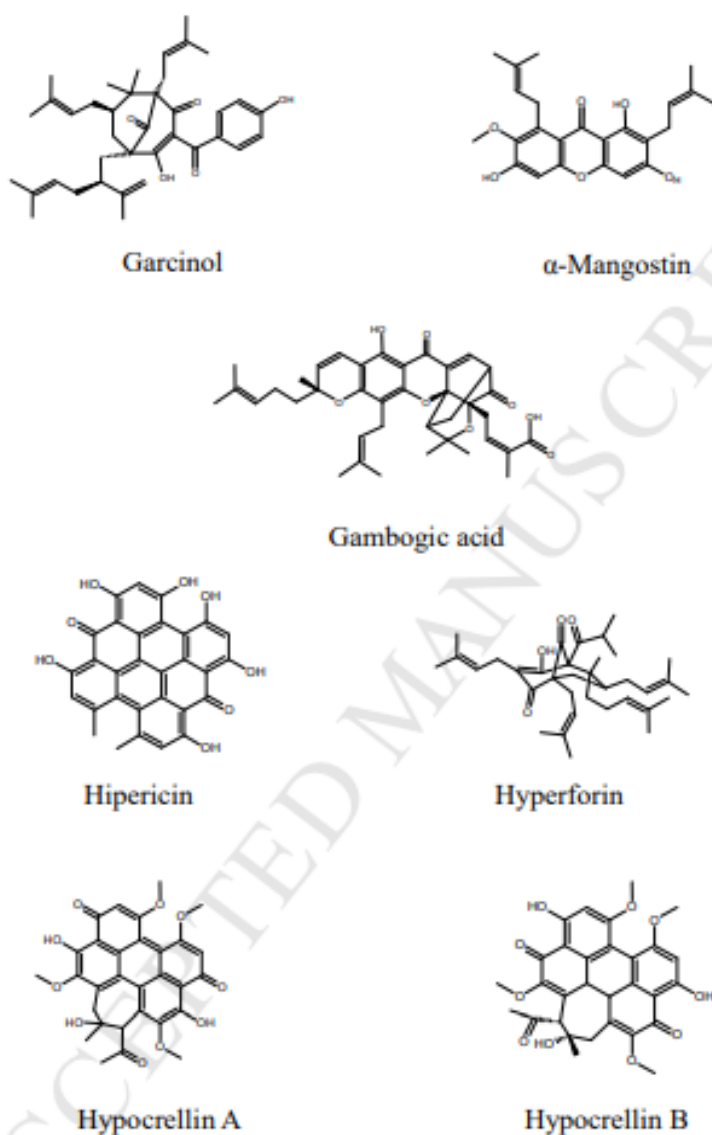
Η υπερικίνη, που λαμβάνεται από φυτά του γένους *Hypericum*, είναι ένας ισχυρός φωτοευαισθητοποιητής που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου μέσω φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT), στην οποία τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) παράγονται σε κύτταρα, προκαλώντας απόπτωση, νέκρωση ή αυτοφαγία. Επιπλέον, η συσσώρευση της υπερικίνης είναι σημαντικά υψηλότερη στον νεοπλασματικό ιστό από ό, τι στον κανονικό, καθώς θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στη φωτοδυναμική διάγνωση (PDD) ως αποτελεσματικός δείκτης φθορισμού για την ανίχνευση και οπτικοποίηση του όγκου.

Υπάρχουν τρεις μηχανισμοί PDT που πιθανώς αλληλοσυνδέονται: i) βλάβη του αγγειακού συστήματος του όγκου, προκαλώντας στέρωση οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών και έμφραγμα του όγκου ii) απόπτωση και/ή νέκρωση και iii) ενεργοποίηση της ανοσοαπόκρισης. Η χρήση του PDT ως καρκινικής θεραπείας είναι ιδιαίτερα ελκυστική λόγω της επιλεκτικότητάς της (Karioti and Bilia, 2010). Η αποτελεσματικότητα PDT της υπερικίνης μελετήθηκε σε μοντέλο όγκου ποντικού P388 υπό διάφορες συνθήκες.

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT) στον καρκίνο του πνεύμονα θα μπορούσε να ενισχυθεί με ένα σύστημα παράδοσης φωτοευαισθητοποιητών και αντικαρκινικών παραγόντων εγκλεισμένων σε νανοσωματίδια υαλουρονικού οξέος. Έτσι, αξιολογήθηκε η *in vitro* φωτοτοξικότητα στα κύτταρα A549 (ανθρώπινο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα) και η *in vivo* αποτελεσματικότητα κατά του όγκου σε ποντίκια που φέρουν όγκο A549 που υποβλήθηκαν σε αγωγή με νανοσωματίδια φορτωμένα με υποπελλίνη Β (HB) ή νανοσωματίδια φορτωμένα με υποπελλίνη Β και πακλιταξέλη (HB-P -NP).

Συνοπτικά, η συνδυαστική θεραπεία PDT και χημειοθεραπείας, βρέθηκε να βελτιώνει τις επιδράσεις της PDT στον καρκίνο του πνεύμονα σε ποντίκια (Liang, 2016) (Chang *et al.*, 2016). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο πρωταρχικός μηχανισμός του φαινομένου υπερ-μεσολαβούμενης PDT βασίστηκε στη βλάβη του αγγειακού όγκου. Αυτό το ισχυρό δευτερογενές αγγειακό αποτέλεσμα θα μπορούσε να εξηγήσει την αδυναμία των τροποποιητών οξυγόνωσης του όγκου να επηρεάσουν την απόκριση του όγκου μετά από PDT με υπερικίνη . (Chen, Zurkó and de Witte, 2001)

Παρακάτω στον πίνακα 1 δίνονται ενδεικτικά κάποιες δομές των γενών *Garcinia* και *Hypericum* με νεοπλασματική δραστηριότητα.



3.7 *Hypericum perforatum* και εξάρτηση από ουσίες

Η κατάχρηση ουσιών και η εξάρτηση είναι ένα από τα σοβαρότερα πρόβλημα σε ολόκληρο τον κόσμο. Συγκεκριμένα, το αλκοόλ και ο καπνός είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ουσίες παγκοσμίως. Ένα εκχύλισμα *Hypericum perforatum* L. (HPE) εμφάνισε μια σαφή αντικαταθλιπτική δράση και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας κατάθλιψης. Πρόσφατες αναφορές υποδηλώνουν ότι το HPE μπορεί να είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της κατάχρησης ουσιών. Οι μελέτες επικεντρώθηκαν στην εξάρτηση από το αλκοόλ και τη νικοτίνη, οι οποίες ουσίες εκτός από πολλά ψυχιατρικά προβλήματα εμφανίζουν κυρίως και κατάθλιψη με πολλούς αλκοολικούς ασθενείς να έχουν συμπτώματα κατάθλιψης ((Weissman, 1980) (Miguel-Hidalgo and Rajkowska, 2003) .

Οι περισσότερες μελέτες για την χρήση HPE και την εξάρτηση από ουσίες επικεντρώθηκαν στην αιθανόλη. Έχει προταθεί ότι το HPE αναστέλλει την πρόσληψη και προτίμηση αιθανόλης σε διάφορα στελέχη αρουραίων και ποντίκια, που προτιμούν αιθανόλη (Rezvani *et al.*, 1999) (Perfumi *et al.*, 1999) (Wright *et al.*, 2003)

Συνεπώς, φαίνεται ότι το HPE μπορεί να έχει θεραπευτικό δυναμικό στην κλινική θεραπεία της κατάχρησης ουσιών και της εξάρτησης και βάση της απόφραξης της κινητικής υπερκινητικότητας της νικοτίνης και της καφεΐνης, μπορεί να βρεθεί αποτελεσματικό και σε άλλα είδη διεγερτικού τύπου εξαρτήσεως, όπως η αμφεταμίνη και η κοκαΐνη.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα εκχυλίσματα του *H. perforatum* μειώνουν την πρόσληψη αιθανόλης σε αρουραίους που προτιμούν το αλκοόλ (Perfumi *et al.*, 1999) (Rezvani *et al.*, 1999) (Panocka *et al.*, 2000) .Αρκετές αναφορές έχουν περιγράψει αγχολυτικές, αναλγητικές και βελτιωτικές μνήμες σε

αρουραίους, ιδιότητες που προσφέρει το εκχύλισμα του *H. Perforatum* (Kumar, Singh and Bhattacharya, 2001) (Vandenbogaerde *et al.*, 2000).

Η ναλτρεξόνη, ένας ειδικός ανταγωνιστής των οπιοειδών, έχει μειώσει την κατανάλωση αιθανόλης στους ανθρώπους και έχει εγκριθεί για θεραπεία κατά του αλκοολισμού, (Volpicelli *et al.*, 1992)(Davidson *et al.*, 1999). Σε σχέση με την ποικιλία των νευροχημικών και βιοχημικών μηχανισμών που επηρεάζονται από την αιθανόλη, έχει προταθεί ότι η συγχορήγηση διαφορετικών παραγόντων που μειώνουν την πρόσληψη της αιθανόλης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια στρατηγική για τη θεραπεία της κατάχρησης αλκοόλ (Rezvani *et al.*, 1999). Η συγκεκριμένη έρευνα, αξιολόγησε την επίδραση της συνδυασμένης χορήγησης CO₂, που περιείχε 24,33% υπερφορίνη και 0,08% υπερικίνη, με εκχύλισμα *H. Perforatum* και ανταγωνιστές οπιοειδών ναλοξόνη και ναλτρεξόνη για την πρόσληψη αιθανόλης σε γενετικά επιλεγμένο αλκοόλ Marchigian Sardinian (msP) - προτιμώντας αρουραίους.

Παρόλο που προκλήθηκε σημαντική μείωση της πρόσληψης αιθανόλης, δεν τροποποιήθηκε η κινητική δραστηριότητα των αρουραίων. Συγκεκριμένα, η συνδυασμένη θεραπεία δεν προκάλεσε μείωση της πρόσληψης τροφής, η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως αντιπαραγωγική παρενέργεια στη θεραπεία του αλκοολισμού, καθώς οι χρόνιοι αλκοολικοί συχνά υποσιτίζονται.

Συμπερασματικά, αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν στοιχεία για συνεργιστική δράση ανταγωνιστών υποδοχέα οπιοειδών και εκχυλίσματος *H. Perforatum* CO₂ στην πρόκληση μιας έντονης και επιλεκτικής μείωσης της πρόσληψης αιθανόλης σε αρουραίους msP.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΒΑΛΣΑΜΕΛΑΙΟ ΚΑΙ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΑ ΥΠΕΡΙΚΟΥ

Από τα αρχαία χρόνια, το βαλσαμέλαιο ή αλλιώς *Oleum Hyperici* , όπως αναφέρεται στην επιστημονική κοινότητα , είναι ευρέως γνωστό για τις ευεργετικές και θεραπευτικές ιδιότητες του. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί εξωτερικά με επάλειψη αλλά και εσωτερικά με κατάποση.(Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2009)

4.1 Παραδοσιακή παρασκευή του βαλσαμέλαιου

Το βαλσαμέλαιο είναι το αποτέλεσμα της εκχύλισης των υπέργειων τμημάτων του φυτού σε έλαιο. Συγκεκριμένα, μέσα σε ένα διάφανο μπουκάλι, πλαστικό ή γυάλινο, τοποθετούνται τα ανθισμένα εναέρια τμήματα του φυτού και καλύπτονται με ελαιόλαδο ή ηλιέλαιο. Το μπουκάλι στη συνέχεια τοποθετείται σε σημείο τέτοιο όπου να εκτίθεται στο ηλιακό φως για τουλάχιστον 40 μέρες , μέχρι να μετατραπεί το χρώμα του σε κόκκινο (Lyles *et al.*, 2017). Πιο αναλυτικά , τα υπέργεια τμήματα του φυτού αποτελούνται από την φύλλα αλλά και από τα άνθη του φυτού. Σχετικά με την αναλογία που πρέπει να υπάρχει μεταξύ φυτού και ελαιόλαδου εξαρτάται από την κάθε περιοχή , αλλά η πιο συχνή είναι 1:4. Μετά το πέρας των 40 ημερών , το επόμενο βήμα είναι να γίνει η στράγγιση και η απομάκρυνση των φύλλων και των ανθών του φυτού. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας είναι ευδιάκριτο το σκούρο κόκκινο χρώμα του προϊόντος. Η αλλαγή του χρώματος οφείλεται στην εκχύλιση των βιοδραστικών ουσιών που έχει το φυτό στο λάδι (Isacchi *et al.*, 2007).



Εικόνα 10 : Αριστερά, αρχικό στάδιο παρασκευής βαλσαμόλαδου, Δεξιά το τελικό στάδιο.

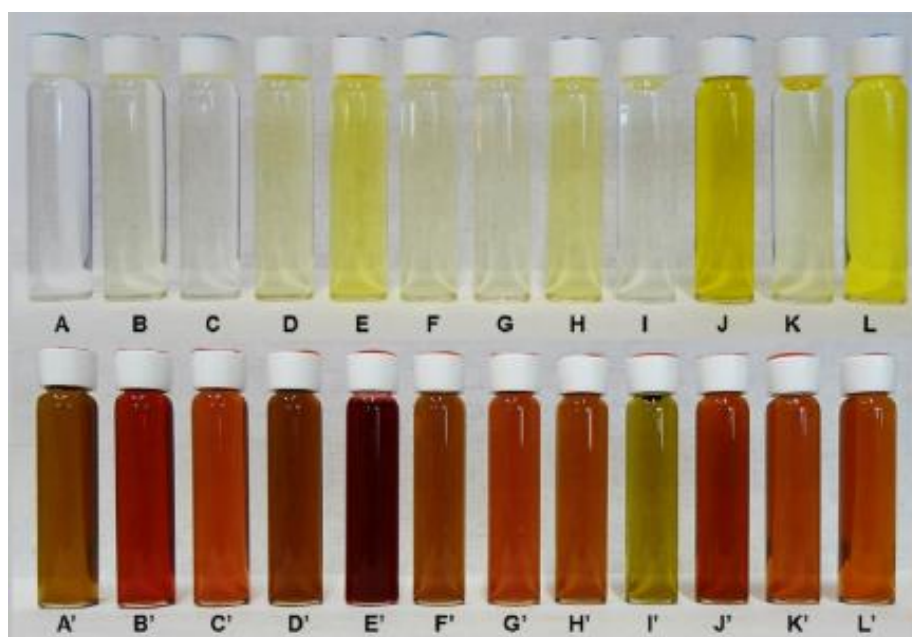
Στην λαϊκή παραδοσιακή ιατρική οι χρήσεις του βαλσαμόλαδου είναι πολλές, όπως για παράδειγμα η χρήση κατά των γαστρικών ελκών , των εγκαυμάτων και της επούλωσης

των πληγών, των ιογενών λοιμώξεων και για τις κράμπες (Heinrich *et al.*, 2017). Οι περισσότερες από τις χρήσεις αυτές όμως δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμα επιστημονικά ή δεν έχουν μελετηθεί ακόμα επαρκώς. Υπάρχει όμως ένας αριθμός από μελέτες που προσπαθούν να αναλύσουν τις ουσίες που έχει το εκχύλισμα του φυτού αλλά και η μίξη του με άλλες ουσίες (Jang *et al.*, 2008). Από την Επιτροπή Φυτικών Φαρμάκων (HMPC) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) συνιστά την εφαρμογή υγρού εκχυλίσματος του υπερικού που έχει παρασκευαστεί από φυτικά έλαια, για την θεραπεία του δέρματος και του υποδόριου ιστού, δηλαδή για εγκαύματα και πληγές, και για μυοσκελετικές διαταραχές, όπως μυαλγία και ρευματισμοί (Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2009).

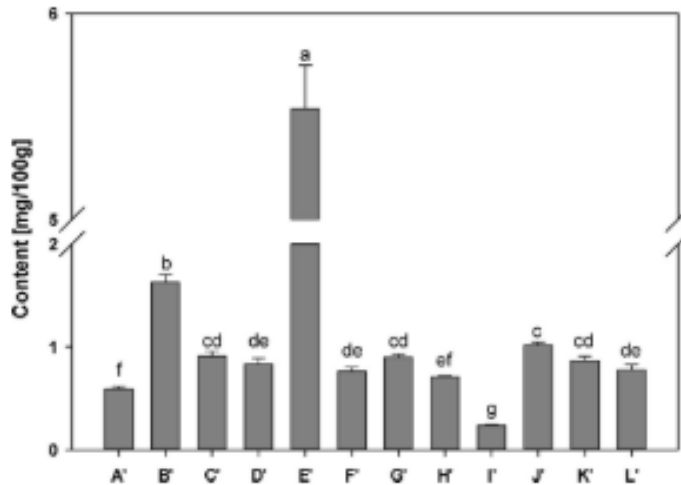
Σημαντική σημείωση είναι επίσης ότι ένα εκχύλισμα από υπερικό μπορεί να φτιαχτεί με πολλούς και διαφορετικούς διαλύτες, όπως για παράδειγμα, με ελαιόλαδο, με ηλιέλαιο, με αραχιδέλαιο, με έλαιο μακαντέμια με μεθανόλη και σίγουρα σε διαφορετικές αναλογίες κάθε φορά. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται διάφορες διαδικασίες παραγωγής στις οποίες οι σημαντικές παράμετροι διεργασίας ή επιλογής του διαλύτη που χρησιμοποιείται για εκχύλιση, είναι διαφορετικές (Heinrich *et al.*, 2017).

Συγκεκριμένα διεξήχθη έρευνα στην οποία τα εκχυλίσματα του υπερικού ελήφθησαν με δώδεκα διαφορετικά λιπαρά έλαια σύμφωνα με ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο. Χρησιμοποιήθηκαν, τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας, ραφιναρτισμένο έλαιο αραχιδίου, βιολογικό ραφιναρτισμένο έλαιο αραχιδίου, εξευγενισμένο σογιέλαιο, αμυγδαλέλαιο, βιολογικό εξευγενισμένο ηλιέλαιο, εξευγενισμένο ηλιέλαιο, ραφιναρτισμένο έλαιο φύτρου αραβοσίτου, βιολογικό ραφιναρτισμένο έλαιο μακαντέμια, βιολογικό ελαιόλαδο, εξευγενισμένο σησαμέλαιο, σπορέλαιο Jojoba- *Simmondsia chinensis*. Το φυτοχημικό προφίλ των εκχυλισμάτων ελαίου υπερικού που περιλάμβαναν διφλαβόνες, ναφθοδιανθρόνες, φλωρογλουκενόλες και φλαβανόλες αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας UHPLC-DAD (υγρή χρωματογραφία αντίστροφης φάσης) και UV-VIS-φασματοσκοπικές μεθόδους. Λαμβάνοντας υπόψη το συνολικό περιεχόμενο σε υπερικίνες, η εκχύλιση με αμυγδαλέλαιο έφερε τις υψηλότερες ποσότητες (5,5 0.2 0,21 mg / 100 g) (Εικόνα ω). Αντίθετα, τα παρασκευάσματα με έλαιο μακαντέμια είχαν ως αποτέλεσμα την υψηλότερη περιεκτικότητα σε υπερφορίνη και υπερφορίνη,

ενώ ένα ημι-συνθετικό εκχυλιστικό που αποτελείται από τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας έδωσε τις υψηλότερες αποδόσεις φλαβονοειδών, δηλαδή κερσετίνη, καμφερόλη και Ι3, Π8-διαπιγενίνη. Επίσης παρατηρήθηκε διαφορά στο χρώμα του τελικού εκχυλίσματος ανάλογα με το έλαιο που χρησιμοποιήθηκε (Εικόνα χ) (Heinrich *et al.*, 2017).



Εικόνα 11 : Έγχρωμη εμφάνιση λιπαρών ελαίων πριν και μετά τον διαβροχή του υπεριστικού. Οι απόστροφοι επισημαίνουν δείγματα μετά την εκχύλιση. Α (τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας), Β (ραφινρισμένο έλαιο αραχιδίου.), C (βιολογικό ραφινρισμένο έλαιο αραχιδίου.), D (εξευγενισμένο σογιέλαιο), E (αμυγδαλέλαιο), F (βιολογικό εξευγενισμένο ηλιέλαιο), G (εξευγενισμένο ηλιέλαιο), H (ραφινρισμένο έλαιο φύτρου αραβοσίτου), I (βιολογικό ραφινρισμένο έλαιο μακαντέμια), J (βιολογικό ελαιόλαδο), K (εξευγενισμένο σησαμέλαιο), L (σπορέλαιο Jojoba- *Simmondsia chinensis*)(Heinrich *et al.*, 2017).



Εικόνα 12 : Συνολική περιεκτικότητα σε υπερικίνη Α (τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας), Β (ραφιναρισμένο έλαιο αραχιδίου.), C (βιολογικό ραφιναρισμένο έλαιο αραχιδίου.), D (εξευγενισμένο σογιέλαιο), E (αμυγδαλέλαιο), F (βιολογικό εξευγενισμένο ηλιέλαιο), G (εξευγενισμένο ηλιέλαιο), H (ραφιναρισμένο έλαιο φύτρου αραβοσίτου), I (βιολογικό ραφιναρισμένο έλαιο μακαντέμια), J (βιολογικό ελαιόλαδο), K (εξευγενισμένο σησαμέλαιο), L (σπορέλαιο Jojoba- *Simmondsia chinensis*) (Heinrich *et al.*, 2017).

Στην ίδια έρευνα , τα εκχυλίσματα λαδιού υπερικού αποθηκεύτηκαν υπό διαφορετική θερμοκρασία (5 ° C, 20 ° C, 50 ° C) και συστήματος φωτός (τεχνητό φως, σκοτάδι) για μια περίοδο έξι μηνών για την αξιολόγηση της σταθερότητας αποθήκευσης τους. Για τη μεγιστοποίηση της κατακράτησης των δευτερευόντων μεταβολιτών που ερευνήθηκαν στα αντίστοιχα εκχυλίσματα λαδιού, συνιστάται η αποθήκευση σε κρύο (5 ° C) με την εξαίρεση του φωτός (Heinrich *et al.*, 2017).

Το υπερικό αλλά και τα εκχυλίσματα αυτού είναι γνωστά από την αρχαιότητα. Σε έρευνα στην Σερβία , που πήραν μέρος οι ηλικιωμένοι κάτοικοι της περιοχής , έγινε σύγκριση ανάμεσα σε 45 διαφορετικά φαρμακευτικά φυτά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ως πιο δημοφιλές το υπερικό , με ποσοστό 40,05 % . Επίσης αυτό που φαίνεται να χρησιμοποιείται και πιο συχνά , με ποσοστό 47,3% , ανάμεσα σε 7 διαφορετικούς παρασκευής , είναι το βαλσαμέλαιο (Zlatković *et al.*, 2014).

Οι βιβλιογραφικές έρευνες έχουν δείξει πως υπάρχει έλλειψη της υπερικίνης από τα συστατικά του εκχυλίσματος. Να τονιστεί όμως ότι το κόκκινο χρώμα του βαλσαμόλαδου οφείλεται σε λιπόφιλα συστατικά που προέρχονται από την αποικοδόμηση της υπερικίνης. Η ουσία αυτή , είναι ασταθείς στον ήλιο και στις μεγάλες θερμοκρασίες , σύμφωνα λοιπόν με τον τρόπο που παρασκευάζεται ένα

εκχύλισμα του φυτού παρατηρείται η αποικοδόμηση της (Maisenbacher and Kovar, 1992).

4.2 Αντιμικροβιακή δράση

Ένα εκχύλισμα ελαίου μπορεί να παρασκευαστεί και με ξηρές ανθισμένες κορυφές με ζεστό φυτικό έλαιο ή και με διαβροχή της αιθανόλης . Σύμφωνα με έρευνα που έγινε σε αυτή την περίπτωση είναι πιθανό να ανιχνευτούν στο εκχύλισμα και η υπερφορίνη αλλά και η υπερικίνη. Οι ερευνητές πιθανολογούν πως αυτό οφείλεται στους μεθόδους εξαγωγής τους. Αν έγινε με φωτοεκχύλιση σε διάλυμα λαδιού που δίνει πολύ διαφορετικές ενώσεις από ένα οργανικό ή υδατικό εκχύλισμα χαμηλού φωτισμού (Lyles *et al.*, 2017). Στη συγκεκριμένη έρευνα έγινε μελέτη και σύγκριση του παραδοσιακού βαλσαμόλαδου , οργανικών εκχυλισμάτων αλλά και υδατικών για να ερευνηθεί αν παρουσιάζουν αντιβακτηριακές ιδιότητες έναντι των Gram-θετικών βακτηρίων και συγκεκριμένα του *S.aureus*. Στο βαλσαμέλαιο δεν παρουσιάστηκε ανασταλτική δράση έναντι στον σταφυλόκοκκο , σε αντίθεση με τα οργανικά και υδατικά διαλύματα και συγκεκριμένα το αιθανολικό εκχύλισμα , που παρουσιάζουν ανασταλτική δράση . Η χρήση του παραδοσιακού βαλσαμέλαιου σε αυτή την περίπτωση δεν είναι αντιβιοτική αλλά έχει μεγαλύτερη χρησιμότητα στην ρύθμιση της σταφυλοκοκκικής μολυσματικότητας (Lyles *et al.*, 2017)

Σε σχετική έρευνα χρησιμοποιήθηκαν αιθέρια έλαια από *Myrrhis odorata*, *Hypericum perforatum* και *Helichrysum arenarium*. Αφού παρουσιάστηκε η χημική σύσταση των ελαίων αυτών έγινε αξιολόγηση της αντιμικροβιακής δραστηριότητάς τους έναντι 6 μυκήτων και 7 ειδών βακτηρίων. Για τον έλεγχο της δραστηριότητας κατά των βακτηρίων έγινε με τη χρήση βιοαυτογραφικών δοκιμών σε πλάκες TLC ενώ για τους μύκητες χρησιμοποιήθηκε δοκιμή μικροαραίωσης. Το υπερίκο στην έρευνα αυτή παρουσίασε ισχυρότερη αντιβακτηριδιακή δράση από ότι αντιμυκητιασική και συγκεκριμένα , φαίνεται να είναι αποτελεσματικό έναντι των *E.coli* , *M.luteus* και *S.aureus* (Rančić *et al.*, 2005).

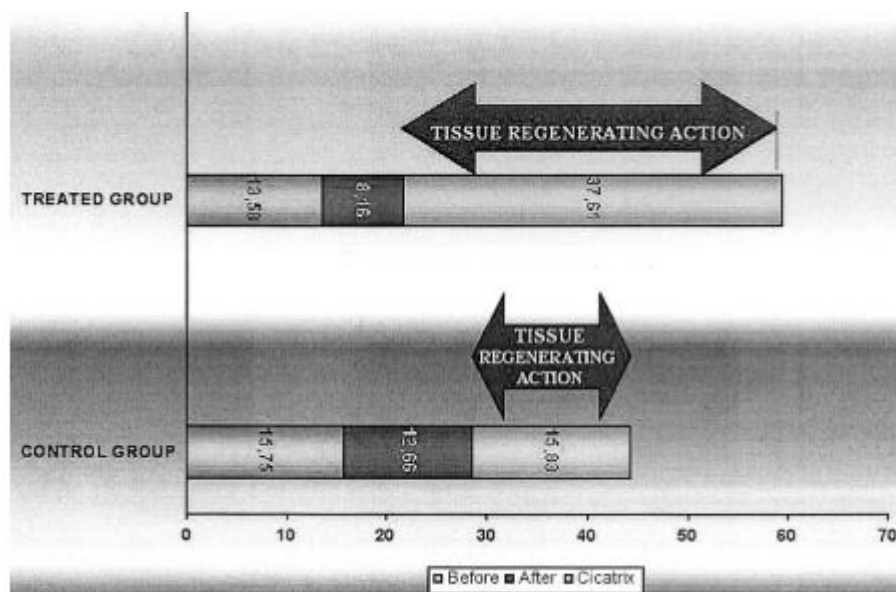
4.3 Επουλωτική δράση

Άλλη μια ιδιότητα για την οποία φημίζεται το βαλσαμέλαιο από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα είναι για την επουλωτική του δράση. Με την χρήση χρωμοτοφραφικών δεδομένων, από μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα ,ως το ενεργό συστατικό που περιέχει το ελαικό εκχύλισμα *Hypericum perforatum* και είναι υπεύθυνο για την επουλωτική δράση που παρουσιάζει, αναγνωρίζεται η υπερφορίνη (Süntar *et al.*, 2010).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί , η χρήση του υπερικού ήταν διαδομένη στην αρχαιότητα για την επουλωτική του δράση. Αυτό μαζί με άλλα φυτά το χρησιμοποιούσαν σύμφωνα με την λαϊκή παράδοση. Γενικά τα ευεργετικά αποτελέσματα της χρήσης φαρμακευτικών φυτών από την περιοχή των Βαλκανίων για την επούλωση πληγών σύμφωνα με τις παραδοσιακές πρακτικές έχουν αποδειχθεί σε πολλές επιστημονικές μελέτες, με *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Με βάση το παραπάνω έγινε μια μελέτη η οποία αναλύει την παραδοσιακή χρήση φαρμακευτικών φυτών στη θεραπεία τραυμάτων και τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων ειδών στα Βαλκάνια. Καταγράφηκαν 128 είδη φυτών (105 άγρια, 22 καλλιεργημένα και 1 άγριο / καλλιεργημένο) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία τραυμάτων. Η εφαρμογή τους είναι εξωτερική, σαν μορφή εγχύσεων, αφέψημα, βάμματα, σιρόπια, έλαια, αλοιφές ή απευθείας στο δέρμα. Μεταξύ αυτών των φυτών που καταγράφονται, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι το *Plantago major* με 3 εργαστηριακές μελέτες ,το *Calendula officinalis* με 6 εργαστηριακές μελέτες και 1 κλινική δοκιμή και το *Hypericum perforatum* με 5 εργαστηριακές μελέτες και 3 κλινικές δοκιμές (Jarić *et al.*, 2018).

Σχετικά με την ιδιότητα αυτή έχουν γίνει έρευνες και μελέτες τόσο για την χρήση του βαλσαμέλαιου , όσο και για την μίξη του με κάποιο άλλο λάδι. Σχετικά με την μίξη του υπερικού με κάποιο άλλο φυτό , 24 γυναίκες που γέννησαν με καισαρική υποβλήθηκαν σε έλεγχο σχετικά με την επούλωση της τομής μετά το χειρουργείο. Οι γυναίκες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 12 ατόμων. Στην πρώτη ομάδα η περιποίηση της πληγής έγινε με μείγμα του βαλσαμέλαιου και λάδι καλέντουλας σε αναλογία 70/30 ενώ στη δεύτερη ομάδα έγινε η χρήση έλαιο φύτρου σίτου. Και στις δύο περιπτώσεις η χρήση των ελαίων έγινε εξωτερικά. Στην πρώτη ομάδα σε σύγκριση με την δεύτερη , το μείγμα λιπαρού εκχυλίσματος του υπερικού με το λάδι καλέντουλας είχαν θετικά

αποτελέσματα στην επούλωση των πληγών και των σημαδιών από την καισαρική τομή, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3 (Lavagna *et al.*, 2001).



Σχήμα 3.

Η επουλωτική δράση του ελαιικού εκχυλίσματος έχει μελετηθεί και από τους (Süntar *et al.*, 2010) στην Τουρκία , με μια *in vivo* μελέτη. Θέλοντας να συγκρίνουν το φυτό και αυτά που έχουν γραφτεί για αυτό στην λαϊκή ιατρική , χρησιμοποίησαν εκτός από *Hypericum perforatum*, και το *Hypericum scabrum*. Αρχικά παρασκευάσαν την ελαιικό εκχύλισμα του υπερικού ακολουθώντας την διαδικασία της λαϊκής παράδοσης και ακολούθησαν τα αιθανολικά εκχυλίσματα και των δυο φυτών. Παράλληλα με αυτή την έρευνα ασχολήθηκαν και με την αντιφλεγμονώδη δράση που υποστηρίζεται ότι παρουσιάζει το φυτό. Τα εναέρια μέρη του φυτού έδειξαν ότι παρουσιάζουν τόσο επουλωτική δράση όσο και αντιφλεγμονώδης. Σύμφωνα με τους μελετητές , τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η αντιφλεγμονώδη δράση που παρουσιάζει το φυτό να έχει πολύ σημαντικό ρόλο στην επουλωτική δραστηριότητα. Χρησιμοποιώντας χρωματογραφικές μεθόδους , σαν ενεργά συστατικά αναγνωρίστηκαν η υπερφορίνη . υπεροσίδη και ισοκερτίνη. Το δεύτερο αιθανολικό εκχύλισμα δεν παρουσίασε επουλωτική δράση , γι' αυτό οι μελετητές τονίζουν την σημαντικότητα της σωστής επιλογής φυτικών ειδών που προορίζονται για φαρμακευτική χρήση (Süntar *et al.*, 2010).

Η επιστημονική κοινότητα βασιζόμενη στην δράση αυτή του φυτού , προχώρησε σε μελέτες στις οποίες φυτικό έλαιο υπερίκου που εγχύθηκε , ενσωμάτωσε το την χιτοζάνη κρυοζέλ ως υλικό επικάλυψης πληγών για να χρησιμοποιηθεί στη διαδικασία επούλωσης πληγών. Η κύρια στρατηγική είναι να συνδυαστεί η παραδοσιακή προοπτική της χρήσης φαρμακευτικών ελαίων με πολυμερή ικρίωματα που κατασκευάζονται με τεχνική προσέγγιση για την κατασκευή ενός δυνητικού προϊόντος μηχανικής ιστών που παρέχει τόσο νέο σχηματισμό ιστού όσο και επούλωση πληγών. Τα ικρίωματα που κατασκευάστηκαν με κρυοπήξη ήταν μαλακά, σπογγώδη, πολύ πορώδη, φυσικά σταθερά, ελαστικά και θα μπορούσαν εύκολα να κοπούν σε οποιοδήποτε επιθυμητό σχήμα. Φυσικοχημικές, μηχανικές και μορφολογικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν για τον χαρακτηρισμό των παραγόμενων cryogels. Περαιτέρω, διερευνήθηκαν οι αντιμικροβιακές μελέτες, τα αντιοξειδωτικά και τα αποτελέσματα διάσπασης του DNA. Επιπρόσθετα, 20% κρυογέλη χιτοζάνης με φορτίο λαδιού υπερίκου έδειξε δραστικότητα διάσπασης DNA μονής ποικιλίας σε συγκέντρωση 500μg / mL. Σχετικά με τις αντιμικροβιακές μελέτες , εφαρμόστηκαν έναντι επτά στελεχών. . Οι χαμηλότερες δραστικότητες επιτεύχθηκαν έναντι του *E. hirae* και του *B. cereus*, οι υψηλότερες έναντι του *E. coli* και του *L. pneumophila*. Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα πρόσφατα αναπτυγμένα ικρίωματα κίτοζέλης χιτοζάνης με το έλαιο του υπερίκου που παρουσιάζει αντιμικροβιακές και αντιοξειδωτικές δράσεις είναι πολλά υποσχόμενα υποψήφια για χρήση σε εφαρμογές μηχανικής ιστών ως επικάλυψη τραυμάτων για εξιδρωματικές και μακροχρόνιες θεραπευτικές πληγές (Bölgen et al., 2020). Σχετικά με την συγκεκριμένη χρήση έχει γίνει και άλλη έρευνα , σε φιλμ χιτοζάνης στα οποία ενσωματώθηκε έλαιο υπερίκου. Και σε αυτή την έρευνα έγινε έλεγχος τις αντιμικροβιακής δράσης σε *Escherichia coli* και *Staphylococcus aureus*. Το ενσωματωμένο έλαιο του υπερίκου στα φιλμ χιτοζάνης είχε αντιμικροβιακή επίδραση και στους δύο μικροοργανισμούς. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής ,έδειξαν ότι το έλαιο υπερίκου ενσωματωμένο σε φιλμ χιτοζάνης φαίνεται να είναι ένα πιθανό και νέο βιοϋλικό για εφαρμογές επούλωσης πληγών καθώς δείχνει να έχει συνεργική δράση η χιτοζάνη με το έλαιο υπερίκου (Güneş and Tihminlioğlu, 2017).

Σχετικά με την επουλωτική δράση του φυτού έχουν γίνει έρευνες σχετικά με την επίδραση που μπορεί να έχει σε περιπτώσεις που η πληγή προέρχεται από έγκαυμα. Ο στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση της θεραπείας με υπερίκο σε σύγκριση με τη

νιτροφουραζόνη σε πειραματικά θερμικά εγκαύματα σε αρουραίους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση του υπερικού 4 φορές την ημέρα παρουσίασε σημαντική βελτίωση στα πειραματικά θερμικά εγκαύματα έναντι της νιτροφουραζόνης. Η πληγή εγκαύματος είναι ένα περιβάλλον για ανάπτυξη μικροοργανισμών. Για να γίνει άμεσα και γρήγορα η επούλωση μιας πληγής είτε προέρχεται από έγκαυμα είτε όχι, υπάρχουν 3 φάσεις: προστασία από τη φλεγμονή κυτταρικός πολλαπλασιασμός και αναδιαμόρφωση. Οι μελετητές βασιζόμενοι στις αντιβακτηριακές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του, επέλεξαν να ελέγξουν και να αποδείξουν την ικανότητα του φυτού να αποτρέψει τη μόλυνση που οδηγεί σε γρήγορη και αποτελεσματική αποκατάσταση πληγών. Οι μολυσμένες πληγές προσελκύουν υψηλά επίπεδα φαγοκυτταρικών κυττάρων, που μπορούν να βλάψουν τα κύτταρα ξενιστές και να καθυστερήσουν τη διαδικασία επούλωσης (Kotsiou and Tesseromatis, 2020).

4.4 Αντιφλεγμονώδης και αναλγητική δράση

Ένας από τους εθνοφαρμακολογικούς ισχυρισμούς αναφερόταν στην αντιφλεγμονώδη αλλά και γαστροπροστατευτική δράση που παρουσιάζουν τα συστατικά του φυτού. Με ένασμα τους παραπάνω ισχυρισμούς έχουν διεξαχθεί μελέτες *in vivo* και *in vitro* για να επιβεβαιωθούν και επιστημονικά (Sosa *et al.*, 2010). Συγκεκριμένα σε έρευνα που έγινε, παρασκευάστηκαν εκχυλίσματα ελαίου *Hypericum perforatum*, με 3 διαφορετικούς τρόπους σύμφωνα με τις συνταγές της παραδοσιακής ιατρικής με στόχο να γίνει αξιολόγηση της μεταβλητότητας των συστατικών του φυτού καθώς και να μελετηθεί η βιολογική δραστηριότητα των εκχυλισμάτων. Για τον έλεγχο της αντιφλεγμονώδους δράσης χρησιμοποιήθηκε τεστ οιδήματος αρουραίου που προκλήθηκε από καρραγενάνη ενώ η αξιολόγηση της γαστροπροστατευτικής δραστηριότητας έγινε με δοκιμή βλάβης του γαστρικού βλεννογόνου του αρουραίου που προκαλείται από ινδομεθακίνη. Όλα τα εξεταζόμενα εκχυλίσματα λαδιού παρουσίασαν αντιφλεγμονώδη και γαστροπροστατευτική δράση. Μεταξύ αυτών, το εκχύλισμα που παρασκευάστηκε με διαβροχή με 96% αιθανόλη, ακολούθησε εκχύλιση με ηλιάνθο λάδι και θέρμανση σε υδατόλουτρο και χορηγήθηκε σε δόση 1,25 mL/Kg *p.o*, παρουσίασε την υψηλότερη αντιφλεγμονώδη και γαστροπροστατευτική επίδραση. Το ίδιο εκχύλισμα λαδιού είχε και την υψηλότερη περιεκτικότητα σε κουερσετίνη και I3',II8'' διαπιγενίνη, δεδομένα που συλλέχθηκαν από χρήση μεθόδου

HPL. Τα δυο αυτά συστατικά παρουσίασαν παρόμοια αντιφλεγμονώδη δράση με εκείνη της ινδομεθακίνης καθώς και σημαντική γαστροπροστατευτική ιδιότητα (Zdunić *et al.*, 2009)

Επιπλέον πραγματοποιήθηκε πείραμα για την αξιολόγηση της γαστροπροστατευτικής επίδρασης του εκχυλίσματος φύλλων *Hypericum perforatum* σε γαστρικό έλκος που προκαλείται από αιθανόλη σε αρουραίους σε σύγκριση με την εσομεπραζόλη (το φάρμακο επιλογής για έλκη στομάχου). Σαν φάρμακο αναφοράς για το έλκος χρησιμοποιήθηκε το εσομεπραζόλη. Η δράση του υπερικού επιβεβαιώθηκε με μετρήσεις ελκών και καταστολή της γαστρικής φλεγμονής που ήταν παρόμοιες με αυτές του φαρμάκου αναφοράς εσομεπραζόλη. Ο μηχανισμός της γαστροπροστατευτικής δράσης του, σύμφωνα με τους μελετητές, μπορεί να αποδοθεί στη μείωση της αγγειακής διαπερατότητας και στην ενίσχυση του βλεννογόνου φραγμού. Συμπερασματικά αυτή η μελέτη έδειξε ότι το υπερικό είναι σχεδόν εξίσου αποτελεσματικό με την εσομεπραζόλη για την πρόληψη του γαστρικού έλκους (Sofi *et al.*, 2020).

Επιπλέον σε πείραμα που έχει γίνει επίσης σε αρουραίους οι Kumar *et al.*, διαπίστωσαν ότι τυποποιημένο 50% υδατικό αιθανολικό εκχύλισμα της ινδικής ποικιλίας του υπερικού ενίσχυσε την αντιφλεγμονώδη δράση της ινδομεθακίνης και των αναλγητικών ενεργειών της ασπιρίνης και της πενταζοκίνης. Πιο αναλυτικά σ αυτό το πείραμα χορηγήθηκε στους αρουραίους, η ινδομεθακίνη ως τυπικό αντιφλεγμονώδες φάρμακο και η ασπιρίνη και η πενταζοκίνη ως αναλγητικά για να μπορέσουν να τα συγκρίνουν με το υδατικό αιθανολικό εκχύλισμα του υπερικού το οποίο παρουσίασε αντιφλεγμονώδης και αναλγητική δράση (Kumar, Singh and Bhattacharya, 2001).

Εκτός από τις μελέτες που έχουν γίνει *in-vivo*, αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν γίνει και *in-vitro* σχετικά με την αντιφλεγμονώδη δράση του υπερικού. Οι μελέτες *in-vitro* έχουν δείξει ότι το εκχύλισμα ή ακόμα και τα καθαρά συστατικά του υπερικού μπορούν να αναστείλουν ορισμένα σχετικά συμβάντα φλεγμονής (Sosa *et al.*, 2010)

Συγκεκριμένα το εκχύλισμα του *Hypericum perforatum* αναστέλλει την έκφραση επαγωγίσιμης κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2) και συνθάσης νιτρικού οξειδίου (Raso *et al.*, 2010). Αυτά τα δυο ένζυμα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή μεγάλου αριθμού

προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως και του νιτρικού οξειδίου και προσταγλανδινών στην περιοχή που δημιουργείται η φλεγμονή (Kumar, Singh and Bhattacharya, 2001). Στην περίπτωση που έχει ήδη παραχθεί προσταγλανδίνη E(2) PGE₂, η ψευδοϋπερικήνη, η υπερφορίνη και τα φλαβονοειδή του υπερικού έχουν την ιδιότητα να την αναστείλουν (Kimberly D. P. Hammer, 2007). Επιπλέον η υπερικήνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τον παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ, ο οποίος μπορεί να ρυθμίσει τα γονίδια που κωδικοποιούν φλεγμονώδη μακρομόρια (Sosa *et al.*, 2010).

4.4.1 Η δράση του υπερικού σε οξεία και χρόνια φλεγμονή

Το υπερικό και η ουσία που περιέχει, η υπερφορίνη, ασκούν ισχυρά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα σε διάφορα ζωικά μοντέλα οξείας και χρόνιας φλεγμονής μειώνοντας την έκφραση ή τη δραστηριότητα των φλεγμονωδών μεσολαβητών (Novelli *et al.*, 2020).

Μια *in vivo* μελέτη σε αρσενικά διερεύνησε την επίδραση του εκχυλίσματος *H. Perforatum* στην ηπατοτοξικότητα, τη θνησιμότητα, τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες που προκαλούνται από την παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη) (Hohmann *et al.*, 2015)

Η παρακεταμόλη, επίσης γνωστή ως ακεταμινοφαίνη, είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αναλγητικό και αντιπυρετικό φάρμακο που είναι ασφαλές σε θεραπευτικές δόσεις. Ωστόσο, όταν λαμβάνεται σε υπερβολική δόση, μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή ηπατοτοξικότητα, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, μέχρι και θάνατο. Στην πραγματικότητα, η υπερδοσολογία παρακεταμόλης θεωρείται η πιο κοινή αιτία οξείας ηπατικής ανεπάρκειας σε πολλές δυτικές χώρες. Στην συγκεκριμένη έρευνα διερευνήθηκε η επίδραση του εκχυλίσματος *H. Perforatum* έναντι της παρακεταμόλης, ο μεταβολισμός της οποίας οδηγεί στην παραγωγή N-ακετυλο-ρ-βενζοκινόνης ιμίνης (NAPQI). (Karlowitz, 2004) Αυτή η επίδραση φαίνεται να σχετίζεται με τη μείωση της παραγωγής κυτοκίνης που προκαλείται από την παρακεταμόλη, την πρόσληψη ουδετερόφιλων και το οξειδωτικό στρες. Επίσης βάση ανάλυσης HPLC, υπήρξε παρουσία ρουτίνης, κερσετίνης, υπερικής, ψευδοϋπερικής και υπερφορίνης στο εκχύλισμα του *H. Perforatum* (Hohmann *et al.*, 2015).

Η παραγωγή κυτοκίνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της ηπατοτοξικότητας που προκαλείται από παρακεταμόλη, με την πρόσληψη και την

ενεργοποίηση μακροφάγων και ουδετερόφιλων στο ήπαρ .Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα παράγουν φλεγμονώδη και οξειδωτικά μόρια συμπεριλαμβανομένων κυτοκινών, λευκοτριενίων και αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, τα οποία αυξάνουν τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, με αποτέλεσμα περαιτέρω τραυματισμό στο ήπαρ. Το υπερίκο στην παρούσα μελέτη μείωσε την πρόσληψη και την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων, την έκφραση κυτοκινών και μορίων προσκόλλησης καθώς και το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από ηπατική ισχαιμία / επαναιμάτωση. Επιπλέον, η υπερφορίνη, η οποία υπάρχει στο υπερίκο, ανέστειλε την 5-λιποξυγενάση, ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην ηπατοτοξικότητα και τη θνησιμότητα που προκαλείται από την παρακεταμόλη. Συμπερασματικά , η παρακεταμόλη προκάλεσε σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις AST και ALT στο πλάσμα σε ποντίκια, η οποία μειώθηκε με θεραπεία του εκχύλισματος, αποδεικνύοντας ότι το υπερίκο προστατεύει από ηπατική βλάβη που προκαλείται από την ουσία αυτή. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην επίδραση του υπερίκου περιλαμβάνουν την αναστολή της παραγωγής κυτοκίνης που προκαλείται από παρακεταμόλη, την πρόσληψη ουδετερόφιλων και την αντιοξειδωτική ικανότητα στο ήπαρ (Hohmann *et al.*, 2015).

Επίσης , άλλη μια έρευνα για την συγκεκριμένη δράση του υπερίκου , μελέτησε τις επιδράσεις του *Hypericum Perforatum*, σε ένα τρωκτικό μοντέλο περιοδοντίτιδας. Η περιοδοντίτιδα προκλήθηκε σε ενήλικες αρσενικούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε υπερίκο για 8 ημέρες , καθημερινά. Η περιοδοντίτιδα σε αρουραίους οδήγησε σε μια φλεγμονώδη διαδικασία που χαρακτηρίζεται από οίδημα, διείσδυση ουδετερόφιλων και παραγωγή κυτοκίνης. Ακολούθησε η στρατολόγηση άλλων φλεγμονωδών κυττάρων, η παραγωγή μιας σειράς φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως η έκφραση NF-κB και iNOS, η νίτρωση των καταλοίπων τυροσίνης και ενεργοποίηση της πολυμεράσης πυρηνικού ενζύμου (ADP-ριβόζη).Από την παραπάνω ανάλυση οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με *Hypericum Perforatum* μειώνει την ανάπτυξη φλεγμονής και τραυματισμού ιστών, γεγονότα που σχετίζονται με περιοδοντίτιδα (Paterniti *et al.*, 2010)

Συμπερασματικά, το εκχύλισμα του υπερίκου και της υπερφορίνης μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονώδη απόκριση και τους επακόλουθους τραυματισμούς στους ιστούς σε διάφορα ζωικά μοντέλα τροποποιώντας ορισμένες δυνητικά επιβλαβείς διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής ROS ή της υπερβολικής

δραστηριότητας της μυελοϋπεροξειδάσης και των λευκοκυττάρων (Novelli *et al.*, 2020).

Σε συνέχεια του παραπάνω συμπεράσματος , πρόσφατα έγινε έρευνα με σκοπό να συγκρίνει τις επιδράσεις του *Calendula officinalis* και του *Hypericum perforatum* σε αντιοξειδωτικούς, αντιφλεγμονώδεις και ιστοπαθολογικούς δείκτες επαγόμενης περιοδοντίτιδας σε αρσενικούς αρουραίους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η χρήση ενός μείγματος υδροαλκοολικών εκχυλισμάτων *C. officinalis* και *H. perforatum* για τη θεραπεία της περιοδοντικής νόσου οδήγησε σε μείωση του βαθμού φλεγμονής, απώλεια κυψελιδικών οστών και οξειδωτικό στρες του ιστού (Tanideh *et al.*, 2020).

4.5 Επίδραση του υπερικού έναντι του διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια πολύ συχνή χρόνια ασθένεια με προοδευτικά αυξανόμενο επιπολασμό. Εκτός από τη γνωστή αυτοάνοση και φλεγμονώδη παθογένεση του διαβήτη τύπου 1, σε πολλούς ανθρώπους, οι μεταβολικές αλλαγές και ο ακατάλληλος τρόπος ζωής ευνοούν μια λεπτή χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και προοδευτική απώλεια της λειτουργίας και της μάζας των β-κυττάρων, με αποτέλεσμα τελικά μεταβολικό σύνδρομο ή εμφανής διαβήτη τύπου 2 (Novelli *et al.*, 2020). Η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη, όπως η χρήση ινσουλίνης και φαρμάκων κατά της υπεργλυκαιμίας, είναι σχετικά ακριβή, χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα και μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες παρενέργειες. Οι μέχρι στιγμής έρευνες έχουν αποδείξει , πρώτον ότι υπάρχουν φυτά που μπορούν να δράσουν ως φάρμακα ενάντια στην υπεργλυκαιμία και δεύτερον ότι μια από τις πιο δραστικές ενώσεις ενάντια αυτής είναι τα φλαβονοειδή. Τα φλαβονοειδή είναι γνωστό ότι έχουν την ικανότητα να καθαρίζουν τις ελεύθερες ρίζες (όπως ROS ή RNS) ή να δρουν ως φυσικά αντιοξειδωτικά. Με βάση τα παραπάνω, στην Ινδονησία διεξήχθη έρευνα με στόχο να μελετηθούν τα φλαβονοειδή που προέρχονται από διάφορους τύπους φυτών αν δρουν ως αντιυπεργλυκαιμικοί παράγοντες. Συνολικά μελετήθηκαν 13 φυτά που περιέχουν φλαβονοειδή, μέσα σε αυτά ήταν και το *Hypericum perforatum*, και η ανάλυση έδειξε ότι παρουσιάζουν αντιυπεργλυκαιμική δραστηριότητα (Hidayat and Hayati, 2020).

Πιο αναλυτικά , έγινε αξιολόγηση του εκχυλίσματος οξικού αιθυλεστέρα του *Hypericum perforatum* σε διαβητικούς αρουραίους που προκαλείται από στρεπτοζοτοκίνη (STZ). Με την δόση στρεπτοζοτοκίνης που τους χορηγήθηκε δημιουργήθηκε διαβήτης τύπου 2. Το εκχύλισμα δόθηκε στους αρουραίους από το στόμα για 2 βδομάδες. Το εκχύλισμα οξικού αιθυλεστέρα *H. perforatum* έδειξε δόσοεξαρτώμενη πτώση της γλυκόζης αίματος. Μετά από 30 λεπτά χορήγησης εκχυλίσματος, η γλυκόζη αίματος μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς αρουραίους. Το εκχύλισμα οξικού αιθυλεστέρα *H. perforatum* παρήγαγε σημαντική μείωση στα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα, την ολική χοληστερόλη στον ορό, τα τριγλυκερίδια και τα επίπεδα γλυκόζης-6-φωσφατάσης. Η περιεκτικότητα σε ιστό γλυκογόνου, HDL-χοληστερόλη, αφυδρογονάση 6-φωσφορικής γλυκόζης αυξήθηκε σημαντικά σε σύγκριση με τον διαβητικό έλεγχο. Οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το εκχύλισμα οξικού αιθυλεστέρα *H. Perforatum* διαθέτει ισχυρή αντιπεργλυκαιμική δράση σε διαβητικούς αρουραίους (Arokiyaraj, Balamurugan and Augustian, 2011).

Παρενέργειες

Το υπερικό παρουσιάζει και έναν μικρό αριθμό από παρενέργειες. Βιβλιογραφικές αναφορές παρουσιάζουν ορισμένες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με το υπερικό και συγκεκριμένα περιπτώσεις θεραπευτικών αλληλεπιδράσεων με αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης, κυκλοσπορίνης, ινδιναβίρης, περιπτώσεις αλληλεπιδράσεων μέσω του στόματος, αντισυλληπτικά και με τεοφυλλίνη και αναφορές για σεροτονινεργικά και μανιακά σύνδρομα (Chatterjee, 2005).

Το υπερικό γενικά έχει την δυνατότητα να επηρεάζει τους νευροδιαβιβαστές και των μεταβολισμών μερικών ενζύμων , για αυτό τον λόγο χρειάζεται προσοχή με ποια φάρμακα μπορεί να χορηγηθεί για να αποφευχθούν οι παρενέργειες. Σε κάποια άτομα , οι παρενέργειες που έχουν εμφανιστεί αφορούν στομαχικές διαταραχές , κόπωση , διαταραχή του ύπνου και δερματικούς ερεθισμούς (Dimopoulos *et al.*, 2016).

Συζήτηση

Από όλες αυτές τις πληροφορίες που λαμβάνουμε για το υπερικό, για την χρήση του από παλιότερα μέχρι και σήμερα, δεν είναι δυνατόν να μην δεχτούμε τον θετικό του χαρακτήρα.

Από την άλλη πλευρά, έχουν παρουσιαστεί και ορισμένες παρενέργειες σε σχέση με το υπερικό όπως εμφάνιση φωτοτοξικών αντιδράσεων σε ασθενείς του ιού HCV (ηπατίτιδα C) και σε περιπτώσεις θεραπευτικών αλληλεπιδράσεων με αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης, ινδιναβίρης, σεροτονινεργικά κ.α.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα των πειραματικών ερευνών που διεξήχθησαν υποδηλώνουν ότι το υπερικό έχει την δυνατότητα να φανεί χρήσιμο στην ιατρική επιστήμη και στις επιστήμες των τροφίμων. Έχει βρεθεί αρκετά αποτελεσματικό σε διάφορους τομείς βάση των δράσεων που προκαλεί (αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές, αντικαταθλιπτικές, αντικές κλπ) από τις οποίες οι άνθρωποι έχουν την δυνατότητα να επωφεληθούν πλήρως.

Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί, ότι τα πειράματα για τις δράσεις που προσφέρει το υπερικό ποικίλουν ανά κατηγορίες, γεγονός που κάνει πιο έγκυρες τις ευεργετικές τους δράσεις προς τους ανθρώπους.

Συμπερασματικά, οι ευεργετικές ιδιότητες του φυτού που μπορεί να αποκομίσει ο άνθρωπος από αυτό είναι πάρα πολλές. Παρ'όλο που έχει εμφανίσει ένα μικρό ποσοστό παρενεργειών, αυτό δεν εμπόδισε την επιστήμη να αξιοποιήσει πλήρως και ορθώς τη χρήση του για το ανθρώπινο καλό. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το ότι το φυτό λειτουργεί ευεργετικά τόσο χάρη στις βιοενεργές ενώσεις του όσο και χάρη στην αντιοξειδωτική του δράση, καθώς το οξειδωτικό στρες αποτελεί πολλές φορές αιτία πρόκλησης ή επιδείνωσης ασθένειας.

Συνεπώς, με το εύρος των θεραπευτικών του ιδιοτήτων έχει γίνει γνωστό στον κόσμο της επιστήμης. Με βάση τα πειράματα *in vitro* και *in vivo* που έχουν πραγματοποιηθεί και βάση των αποτελεσμάτων που έχουν δώσει, το υπερικό ωθεί και άλλους επιστήμονες να ανακαλύψουν νέες τεχνικές και δράσεις για την χρήση που μπορεί να προσφέρει στους ανθρώπους και όχι μόνο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alzoubi, K. H. *et al.* (2013) 'Vitamin E prevents high-fat high-carbohydrates diet-induced memory impairment: the role of oxidative stress.', *Physiology & behavior*. United States, 119, pp. 72–78. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.06.011.
- Ang, C. Y. W. *et al.* (2004) 'Instability of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) and Degradation of Hyperforin in Aqueous Solutions and Functional Beverage', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. American Chemical Society, 52(20), pp. 6156–6164. doi: 10.1021/jf0490596.
- Arokiyaraj, S., Balamurugan, R. and Augustian, P. (2011) 'Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats', *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Asian Pacific Tropical Biomedical Magazine, 1(5), pp. 386–390. doi: 10.1016/S2221-1691(11)60085-3.
- Asgarpanah, J. (2012) 'Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Hypericum perforatum* L.', *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(19), pp. 1387–1394. doi: 10.5897/ajpp12.248.
- Barnes, Joanne, Anderson, L. A. and 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(5), pp. 583–600. doi: 10.1211/0022357011775910.
- Barnes, J, Anderson, L. A. and Phillipson, J. D. (2001) 'St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties.', *The Journal of pharmacy and pharmacology*. England, 53(5), pp. 583–600. doi: 10.1211/0022357011775910.
- Belwal, T. *et al.* (2018) *St. John's Wort (Hypericum perforatum)*, *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-812491-8.00056-4.
- Bilia, A. R., Gallori, S. and Vincieri, F. F. (2002) 'St. John's wort and depression: Efficacy, safety and tolerability-an update', *Life Sciences*, 70(26), pp. 3077–3096. doi: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01566-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01566-7).

- Bölgen, N. *et al.* (2020) ‘Development of Hypericum perforatum oil incorporated antimicrobial and antioxidant chitosan cryogel as a wound dressing material’, *International Journal of Biological Macromolecules*, 161, pp. 1581–1590. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.056.
- Bombardelli, E. and Morazzoni, P. (1995) ‘Hypericum perforatum’, *Fitoterapia (Milano)*. Elsevier, Amsterdam, 66(1), pp. 43–68.
- Bork, P. M. *et al.* (1999) ‘Hypericin as a Non-Antioxidant Inhibitor of NF- κ B’, *Planta Medica*, 65(4), pp. 297–300. doi: 10.1055/s-1999-13989.
- Bourin, M. (1990) ‘Is it possible to predict the activity of a new antidepressant in animals with simple psychopharmacological tests?’, *Fundamental & clinical pharmacology*. England, 4(1), pp. 49–64. doi: 10.1111/j.1472-8206.1990.tb01016.x.
- Brito, L. de C., Berenger, A. L. R. and Figueiredo, M. R. (2017) ‘An overview of anticancer activity of Garcinia and Hypericum’, *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd, 109, pp. 847–862. doi: 10.1016/j.fct.2017.03.053.
- Bruni, R. and Sacchetti, G. (2009) ‘Factors affecting polyphenol biosynthesis in wild and field grown St. John’s Wort (*Hypericum perforatum* L. Hypericaceae/Guttiferae)’, *Molecules*, 14(2), pp. 682–725. doi: 10.3390/molecules14020682.
- Butterweck, V. and Schmidt, M. (2007) ‘St. John’s wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy’, *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 157(13–14), pp. 356–361. doi: 10.1007/s10354-007-0440-8.
- Bystrov, N. S. *et al.* (1975) ‘The structure of hyperforin’, *Tetrahedron Letters*, 16(32), pp. 2791–2794. doi: 10.1016/S0040-4039(00)75241-5.
- Cechetti, F. *et al.* (2012) ‘Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat.’, *Neurobiology of learning and memory*. United States, 97(1), pp. 90–96. doi: 10.1016/j.nlm.2011.09.008.
- Chang, J.-E. *et al.* (2016) ‘Hypocrellin B and paclitaxel-encapsulated hyaluronic acid-ceramide nanoparticles for targeted photodynamic therapy in lung cancer’, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 158, pp. 113–121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.02.035>.

Chatterjee, S. S. *et al.* (1998) 'Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts', *Life Sciences*, 63(6), pp. 499–510. doi: 10.1016/S0024-3205(98)00299-9.

Chatterjee, S. S. (2005) 'Hyperforin and efficacy in animal models for anxiety and cognition BT - St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety', in Müller, W. E. (ed.). Basel: Birkhäuser Basel, pp. 85–97. doi: 10.1007/3-7643-7338-5_8.

Chen, B., Zupkó, I. and de Witte, P. A. (2001) 'Photodynamic therapy with hypericin in a mouse P388 tumor model: vascular effects determine the efficacy.', *International journal of oncology*. Greece, 18(4), pp. 737–742.

Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) (2009) 'Assessment report on Hypericum perforatum', *European medicines agency Evaluation of Medicines for Human Use*, (November), pp. 1–77. Available at: london.

Davidson, D. *et al.* (1999) 'Effects of naltrexone on alcohol self-administration in heavy drinkers.', *Alcoholism, clinical and experimental research*. England, 23(2), pp. 195–203.

Degar, S. *et al.* (1992) 'Inactivation of the Human Immunodeficiency Virus by Hypericin: Evidence for Photochemical Alterations of p24 and a Block in Uncoating', *AIDS Research and Human Retroviruses*, 8(11), pp. 1929–1936. doi: 10.1089/aid.1992.8.1929.

Dimopoulos, V. *et al.* (2016) 'Βασικες Αρχες Σχεδιασμου Και Αναπτυξης Φαρμακων: Εισαγωγή', pp. 13–23.

Emami, S. R. *et al.* (2016) 'Impact of eight weeks endurance training on biochemical parameters and obesity-induced oxidative stress in high fat diet-fed rats', *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 20(1), pp. 30–36. doi: 10.20463/jenb.2016.03.20.1.5.

Erdelmeier, C. A. J. (1998) 'Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of Hypericum perforatum L.', *Pharmacopsychiatry*, 31(SUPPL. 1), pp. 2–6. doi: 10.1055/s-2007-979339.

Evans, C. C. *et al.* (2014) 'Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota

in a mouse model of high fat diet-induced obesity.’, *PloS one*, 9(3), p. e92193. doi: 10.1371/journal.pone.0092193.

Fourneron, J.-D. and Naït-Si, Y. (2006) ‘Effect of eluent pH on the HPLC-UV analysis of hyperforin from St. John’s Wort (*Hypericum perforatum* L.)’, *Phytochemical Analysis*. John Wiley & Sons, Ltd, 17(2), pp. 71–77. doi: <https://doi.org/10.1002/pca.888>.

Franconeri Silvana (2010) *Αρωματικά Φυτά*. 1st edn. Ψύχαλος.

Galeotti, N. (2017) ‘*Hypericum perforatum* (St John’s wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions’, *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier Ireland Ltd, 200(October 2016), pp. 136–146. doi: 10.1016/j.jep.2017.02.016.

Güneş, S. and Tihminlioğlu, F. (2017) ‘*Hypericum perforatum* incorporated chitosan films as potential bioactive wound dressing material’, *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, pp. 933–943. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.04.080.

Halliwell, B. (1991) ‘Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease.’, *The American journal of medicine*. United States, 91(3C), pp. 14S-22S. doi: 10.1016/0002-9343(91)90279-7.

Harvey Wickes Felter, M.D., and John Uri Lloyd, Phr. M., P. D. (1898) *King’s American Dispensatory*.

Heinrich, M. *et al.* (2017) ‘Characterization of *Hypericum perforatum* L. (St. John’s wort) macerates prepared with different fatty oils upon processing and storage’, *Phytochemistry Letters*. Phytochemical Society of Europe, 20(2016), pp. 470–480. doi: 10.1016/j.phytol.2017.01.004.

Hidayat, R. and Hayati, L. (2020) ‘Eureka Herba Indonesia’, *Eureka Herba Indonesia*, 1(1), pp. 1–5.

Hobbs, C. (1990) ‘St. John’s wort--ancient herbal protector.’, *Pharmacy in history*.

Hohmann, M. S. N. *et al.* (2015) ‘*Hypericum perforatum* Reduces Paracetamol-Induced Hepatotoxicity and Lethality in Mice by Modulating Inflammation and Oxidative Stress’, *Phytotherapy Research*, 29(7), pp. 1097–1101. doi: 10.1002/ptr.5350.

Isacchi, B. *et al.* (2007) ‘Analysis and stability of the constituents of St. John’s wort

oils prepared with different methods’, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45(5), pp. 756–761. doi: 10.1016/j.jpba.2007.08.025.

Istikoglou, C. I., Mavreas, V. and Geroulanos, G. (2016) ‘History and therapeutic properties of *Hypericum Perforatum* from antiquity until today.’, *Psychiatrike = Psychiatriki*, 21(4), pp. 332–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21914616>.

Jang, M. H. *et al.* (2008) ‘Inhibition of cholinesterase and amyloid- β aggregation by resveratrol oligomers from *Vitis amurensis*’, *Phytotherapy Research*, 22(4), pp. 544–549. doi: 10.1002/ptr.

Jarić, S. *et al.* (2018) ‘Traditional wound-healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe)’, *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier Ireland Ltd, 211, pp. 311–328. doi: 10.1016/j.jep.2017.09.018.

Jiang, L. *et al.* (2015) ‘Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of *Hypericum scabrum* L.’, *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(6), pp. 11257–11271. doi: 10.3390/molecules200611257.

Jikumaru, M. and Inoue, M. (2013) ‘[Pathophysiology of oxystress-induced tissue damage in cerebrovascular disease].’, *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo*. Japan, 65(7), pp. 871–878.

Jodayree, S. *et al.* (2014) ‘Blood and liver antioxidant capacity of mice fed high fat diet supplemented with digested oat bran proteins’, *International Journal of Food Science and Nutrition Engineering*, 4(1), pp. 9–14. doi: doi:10.5923/j.food.20140401.02.

Kaplowitz, N. (2004) ‘Acetaminophen hepatotoxicity: What do we know, what don’t we know, and what do we do next?’, *Hepatology*, 40(1), pp. 23–26. doi: 10.1002/hep.20312.

Karioti, A. and Bilia, A. R. (2010) ‘Hypericins as potential leads for new therapeutics.’, *International journal of molecular sciences*, 11(2), pp. 562–594. doi: 10.3390/ijms11020562.

Karioti, A., Vincieri, F. F. and Bilia, A. R. (2009) ‘Rapid and efficient purification of naphthodianthrones from *St. John’s wort* extract by using liquid-liquid extraction and SEC’, *Journal of Separation Science*, 32(9), pp. 1374–1382. doi:

10.1002/jssc.200800700.

Khan, S. *et al.* (2018) 'Development of enhanced hypericin yielding transgenic plants and somaclones: High throughput direct organogenesis from leaf and callus explants of *Hypericum perforatum*', *Industrial Crops and Products*, 111. doi: 10.1016/j.indcrop.2017.11.032.

Kimberly D. P. Hammer, M. L. H. (2007) 'Hammer et al. - 2007 - Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constitu.pdf'.

Kotsiou, A. *et al.* (2016) 'Pleiotropic activity of *Hypericum perforatum* L', *Journal of Medicinal Plants Studies*, 4(4), pp. 256–258.

Kotsiou, A. and Tesseromatis, C. (2020) '*Hypericum perforatum* for experimental skin burns treatment in rats in comparison to nitrofurazone', 8(4), pp. 227–231.

Kumar, V., Singh, P. N. and Bhattacharya, S. K. (2001) 'Anti-inflammatory and analgesic activity of Indian *hypericum perforatum* L.', *Indian Journal of Experimental Biology*, 39(4), pp. 339–343.

Laakmann, G. (1998) 'St. John's Wort in mild to moderate depression: The relevance of hyperforin for the clinical efficacy', *Pharmacopsychiatry*, 31(SUPPL. 1), pp. 54–59. doi: 10.1055/s-2007-979346.

Lavagna, S. M. *et al.* (2001) 'Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section', *Farmaco*, 56(5–7), pp. 451–453. doi: 10.1016/S0014-827X(01)01060-6.

Liang, S. Y. (2016) 'Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly', *Emergency Medicine Clinics of North America*. W.B. Saunders, pp. 501–522. doi: 10.1016/j.emc.2016.04.005.

Linde, K. (2009) 'St. John's Wort - An overview', *Forschende Komplementarmedizin*, 16(3), pp. 146–155. doi: 10.1159/000209290.

Liu, F. *et al.* (2005) 'Liquid chromatography–mass spectrometry studies of St. John's wort methanol extraction: active constituents and their transformation', *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37(2), pp. 303–312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.10.034>.

- Luo, L. *et al.* (2004) 'Inhibitory effects of flavonoids from *Hypericum perforatum* on nitric oxide synthase', *Journal of Ethnopharmacology*, 93(2–3), pp. 221–225. doi: 10.1016/j.jep.2004.03.042.
- Lyles, J. T. *et al.* (2017) 'The chemical and antibacterial evaluation of St. John's Wort oil macerates used in Kosovar traditional medicine', *Frontiers in Microbiology*, 8(SEP), pp. 1–19. doi: 10.3389/fmicb.2017.01639.
- Maisenbacher, P. and Kovar, K. A. (1992) 'Analysis and stability of *Hyperici Oleum*', *Planta Medica*, 58(4), pp. 351–354. doi: 10.1055/s-2006-961483.
- Margianni, E. (2011) 'Πανεπιστημιο πατρων σχολη θετικων επιστημων τμημα χημειας'.
- Miguel-Hidalgo, J. J. and Rajkowska, G. (2003) 'Comparison of prefrontal cell pathology between depression and alcohol dependence.', *Journal of psychiatric research*, 37(5), pp. 411–420. doi: 10.1016/s0022-3956(03)00049-9.
- Milliken, W. (1999) 'Native American Ethnobotany. Daniel E. Moerman. Portland, Oregon: Timber Press. 1998. 927pp. ISBN 0 88192 453 9. US\$ 79.95 (hardback).', *Edinburgh Journal of Botany*. 2010/04/26. Cambridge University Press, 56(2), pp. 317–318. doi: DOI: 10.1017/S0960428600001244.
- Mullaicharam, A. and Halligudi, N. (2018a) 'St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A Review of its Chemistry, Pharmacology and Clinical properties', *International Journal of Research In Phytochemical And Pharmacological Sciences*, 1(1), pp. 5–11. doi: 10.33974/ijrpps.v1i1.7.
- Mullaicharam, A. and Halligudi, N. (2018b) 'St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A Review of its Chemistry, Pharmacology and Clinical properties', *International Journal of Research In Phytochemical And Pharmacological Sciences*, 1(1), pp. 5–11. doi: 10.33974/ijrpps.v1i1.7.
- Müller, W. E., Singer, A. and Wonnemann, M. (2001) 'Hyperforin - Antidepressant activity by a novel mechanism of action', *Pharmacopsychiatry*, 34(SUPPL. 1), pp. 98–102. doi: 10.1055/s-2001-15512.
- Nahrstedt, A. (1997) 'Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L', *Pharmacopsychiatry*, 30(SUPPL. 2), pp. 129–134. doi:

10.1055/s-2007-979533.

Neha *et al.* (2014) ‘Silymarin ameliorates memory deficits and neuropathological changes in mouse model of high-fat-diet-induced experimental dementia.’, *Naunyn-Schmiedeberg’s archives of pharmacology*. Germany, 387(8), pp. 777–787. doi: 10.1007/s00210-014-0990-4.

Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N. and Ho, C. Y. X. (2017) ‘Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John’s wort) in depression: A meta-analysis’, *Journal of Affective Disorders*. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048.

Nicolussi, S. *et al.* (2020) ‘Clinical relevance of St. John’s wort drug interactions revisited’, *British Journal of Pharmacology*, 177(6), pp. 1212–1226. doi: 10.1111/bph.14936.

Novelli, M. *et al.* (2020) ‘Protective role of st. John’s wort and its components hyperforin and hypericin against diabetes through inhibition of inflammatory signaling: Evidence from in vitro and in vivo studies’, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), pp. 1–35. doi: 10.3390/ijms21218108.

Obata, H. (2017) ‘Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain’, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11). doi: 10.3390/ijms18112483.

Panocka, I. *et al.* (2000) ‘Effects of *Hypericum perforatum* extract on ethanol intake, and on behavioral despair: a search for the neurochemical systems involved.’, *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. United States, 66(1), pp. 105–111. doi: 10.1016/s0091-3057(00)00193-3.

Paterniti, I. *et al.* (2010) ‘Effects of *Hypericum Perforatum*, in a rodent model of periodontitis’, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10. doi: 10.1186/1472-6882-10-73.

Patočka J (2003) ‘The chemistry, pharmacology, and toxicology of the biologically active constituents of the herb *Hypericum perforatum* L.’, *Journal of Applied Biomedicine*, 1, pp. 61–70.

Perfumi, M. *et al.* (1999) ‘Effects of *Hypericum perforatum* extraction on alcohol intake in Marchigian Sardinian alcohol-preferring rats.’, *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. England, 34(5), pp. 690–698. doi: 10.1093/alcalc/34.5.690.

- Pietta, P.-G. (2000) 'Flavonoids as Antioxidants', *Journal of natural products*, 63, pp. 1035–1042. doi: 10.1021/np9904509.
- Porsolt, R. D., Bertin, A. and Jalfre, M. (1977) 'Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants.', *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. Belgium, 229(2), pp. 327–336.
- Porzel, A. *et al.* (2014) 'Metabolite profiling and fingerprinting of Hypericum species: A comparison of MS and NMR metabolomics', *Metabolomics*, 10(4), pp. 574–588. doi: 10.1007/s11306-013-0609-7.
- Prado, B., Rabanal, R. M. and Sánchez-Mateo, C. C. (2002) 'Evaluation of the central properties of several Hypericum species from the Canary Islands', *Phytotherapy Research*. John Wiley & Sons, Ltd, 16(8), pp. 740–744. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.1060>.
- Procházková, D., Boušová, I. and Wilhelmová, N. (2011) 'Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids.', *Fitoterapia*. Netherlands, 82(4), pp. 513–523. doi: 10.1016/j.fitote.2011.01.018.
- Rančić, A. *et al.* (2005) 'Chemical composition and antimicrobial activities of essential oils of myrrhis odorata (L.) Scop, hypericum perforatum L and helichrysum arenarium (L.) Moench', *Journal of Essential Oil Research*, 17(3), pp. 341–345. doi: 10.1080/10412905.2005.9698925.
- Raso, G. M. *et al.* (2010) 'In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of Echinacea purpurea and Hypericum perforatum ', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54(10), pp. 1379–1383. doi: 10.1211/002235702760345464.
- Rezvani, A. H. *et al.* (1999) 'Attenuation of alcohol intake by extract of Hypericum perforatum (St. John's Wort) in two different strains of alcohol-preferring rats.', *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. England, 34(5), pp. 699–705. doi: 10.1093/alcalc/34.5.699.
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J. and Paganga, G. (1996) 'Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids.', *Free radical biology & medicine*. United States, 20(7), pp. 933–956. doi: 10.1016/0891-5849(95)02227-9.
- Rizzo, P. *et al.* (2020) 'The biochemical and genetic basis for the biosynthesis of

bioactive compounds in hypericum perforatum L., one of the largest medicinal crops in Europe', *Genes*, 11(10), pp. 1–21. doi: 10.3390/genes11101210.

Royal Botanic, H. B. (2010) *The Kew Plant Glossary*. Edited by Sharon Whitehead.

Saddiqe, Z., Naeem, I. and Maimoona, A. (2010) 'A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L.', *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier Ireland Ltd, 131(3), pp. 511–521. doi: 10.1016/j.jep.2010.07.034.

Schulz, H.-U. *et al.* (2005) 'Investigation of pharmacokinetic data of hypericin, pseudohypericin, hyperforin and the flavonoids quercetin and isorhamnetin revealed from single and multiple oral dose studies with a hypericum extract containing tablet in healthy male volunteers', *Arzneimittel-Forschung*. LAFAA Laboratory for Contract Research in Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical Analytics GmbH, Bad Schwartau, Germany. lafaa_gmbh@t-online.de, 55(10), pp. 561–568. doi: 10.1055/s-0031-1296905.

Selby-Pham, J. *et al.* (2018) 'Understanding health-related properties of bushmint (*Hyptis*) by pharmacokinetic modelling of intestinal absorption', *Phytochemistry Letters*, 26, pp. 16–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2018.05.011>.

Selby-Pham, S. N. B. *et al.* (2017) 'Transport rates of dietary phytochemicals in cell monolayers is inversely correlated with absorption kinetics in humans', *Journal of Functional Foods*, 39(October), pp. 206–214. doi: 10.1016/j.jff.2017.10.016.

Serrano, F. and Klann, E. (2004) 'Reactive oxygen species and synaptic plasticity in the aging hippocampus.', *Ageing research reviews*. England, 3(4), pp. 431–443. doi: 10.1016/j.arr.2004.05.002.

Shirley, B. W. (1996) 'Flavonoid biosynthesis: "New" functions for an "old" pathway', *Trends in Plant Science*, 1(11), pp. 377–382. doi: 10.1016/1360-1385(96)10040-6.

Shukla, M. R. *et al.* (2021) 'Selection and Micropropagation of an Elite Melatonin Rich Tulsi (*Ocimum sanctum* L.) Germplasm Line', *Agronomy*, 11(2), p. 207. doi: 10.3390/agronomy11020207.

Sirvent, T. M., Krasnoff, S. B. and Gibson, D. M. (2003) 'Sirvent, Krasnoff, Gibson - 2003 - Induction of hypericins and hyperforins in *Hypericum perforatum* in respon.pdf', 29(12), pp. 2667–2681.

- Sofi, S. H. *et al.* (2020) ‘Gastroprotective activity of *Hypericum perforatum* extract in ethanol-induced gastric mucosal injury in Wistar rats: A possible involvement of H⁺/K⁺ ATPase α inhibition’, *Heliyon*, 6(10). doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05249.
- Sosa, S. *et al.* (2010) ‘ Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L. ’, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(5), pp. 703–709. doi: 10.1211/jpp.59.5.0011.
- Süntar, I. P. *et al.* (2010) ‘Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L.’, *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), pp. 468–477. doi: 10.1016/j.jep.2009.10.011.
- Tanideh, N. *et al.* (2020) ‘Effects of *Calendula Officinalis* and *Hypericum Perforatum* on Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Histopathology Indices of Induced Periodontitis in Male Rats.’, *Journal of dentistry (Shiraz, Iran)*, 21(4), pp. 314–321. doi: 10.30476/DENTJODS.2020.83660.1056.
- Vandenbogaerde, A. *et al.* (2000) ‘Evidence that total extract of *hypericum perforatum* affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats’, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65(4), pp. 627–633. doi: 10.1016/S0091-3057(99)00233-6.
- Volpicelli, J. R. *et al.* (1992) ‘Naltrexone in the treatment of alcohol dependence.’, *Archives of general psychiatry*. United States, 49(11), pp. 876–880. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820110040006.
- Weissman, M. (1980) ‘Clinical depression in alcoholism’, *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Publishing, 137(3), pp. 372–373. doi: 10.1176/ajp.137.3.372.
- Wright, C. W. *et al.* (2003) ‘Correlation of hyperforin content of *Hypericum perforatum* (St John’s Wort) extracts with their effects on alcohol drinking in C57BL/6J mice: a preliminary study.’, *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. United States, 17(4), pp. 403–408. doi: 10.1177/0269881103174018.
- Wurglics, M. and Schubert-Zsilavecz, M. (2006) ‘*Hypericum perforatum*: a “modern” herbal antidepressant: pharmacokinetics of active ingredients.’, *Clinical pharmacokinetics*, 45, pp. 449–468.

Zdunić, G. *et al.* (2009) ‘Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an antiinflammatory and gastroprotective activity in rats’, *Phytotherapy Research*. John Wiley & Sons, Ltd, 23(11), pp. 1559–1564. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.2809>.

Zhang, X. *et al.* (2005) ‘High dietary fat induces NADPH oxidase-associated oxidative stress and inflammation in rat cerebral cortex.’, *Experimental neurology*. United States, 191(2), pp. 318–325. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.10.011.

Zlatković, B. K. *et al.* (2014) ‘Traditional use of the native medicinal plant resource of Mt. Rtanj (Eastern Serbia): Ethnobotanical evaluation and comparison’, *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), pp. 704–713. doi: 10.1016/j.jep.2013.11.037.

Γεωργιάδης, Α. (2019) *Βάλσαμο (βαλσαμόχορτο) και Χρόνιος Πόνος*.

Δόρδας (2012) ‘Αρωματικά και Φαρμακευτικά Φυτά – τάσεις και προοπτικές’, in.

Μανώλης Μιτάκης (2007) ‘Η Εθνοφαρμακολογία του υπερίκου’, pp. 99–117.