

# Vrste roda Echinacea kao imunomodulatori

---

Zadavec, Klara

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:308830>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

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



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Klara Zadravec**

7889/N

**VRSTE RODA *Echinacea* KAO IMUNOMODULATORI**

**ZAVRŠNI RAD**

**Modul:** Imunologija za nutricioniste

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Lidija Šver

**Zagreb, 2021.**

## DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski studij Nutricionizam  
Zavod za biokemijsko inženjerstvo  
Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

### VRSTE RODA *Echinacea* KAO IMUNOMODULATORI

Klara Zadravec, 0058216170

**Sažetak:** Rad predstavlja dosadašnje spoznaje vezane uz utjecaj vrsta roda *Echinacea* na imunosni sustav. Uz kratak opis funkcioniranja imunosnog sustava, ovaj rad predstavlja vrste roda *Echinacea* kao imunomodulatore. Navedene su kemijske sastavnice biljnih vrsta *Echinacea* te njihovo djelovanje na pojedine sastavnice imunosnog sustava. Vrste roda *Echinacea*, posebno *Echinacea purpurea*, iskazuju imunomodulacijski učinak. Učinak na imunosni sustav uvjetovan je s tri mehanizma: aktivacijom fagocitoze, stimulacijom fibroblasta te povećanjem pokretljivosti i aktivnosti leukocita. Pozitivno djeluju na aktivnost i brojnost dendritičkih stanica, makrofaga, NK-stanica, limfocita T te na citokine.

**Ključne riječi:** *Echinacea purpurea*, imunomodulacijsko djelovanje, protuupalno djelovanje, stanice imunosnog sustava, citokini

**Rad sadrži:** 23 stranice, 12 slika, 0 tablica, 29 literaturnih navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u:** Knjižnica

Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** *Izv. prof. dr.sc. Lidija Šver*

**Rad predan:** 1. rujna, 2021.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Final work

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**Undergraduate studies Nutrition**  
**Department of Department of Biochemical Engineering**  
**Laboratory for Biology and Microbial Genetics**

### SPECIES OF THE GENUS *Echinacea* AS IMMUNOMODULATORS

**Klara Zadavec, 0058216170**

**Abstract:** The paper presents the current knowledge related to the influence of the species of the genus *Echinacea* on the immune system. With a brief description of the functioning of the immune system, this paper presents species of the genus *Echinacea* as immunomodulators. The chemical components of plant species of *Echinacea* and their effect on individual components of the immune system are stated. Species of the genus *Echinacea*, especially *Echinacea purpurea*, indicate an immunomodulatory effect. The effect on the immune system is conditioned by three mechanisms: activation of phagocytosis, stimulation of fibroblasts and increase in motility and activity of leukocytes. They have a positive effect on the activity and number of dendritic cells, macrophages, NK-cells, lymphocytes T and cytokines.

**Keywords:** *Echinacea purpurea*, immunomodulatory effect, anti-inflammatory action, immune system cells, cytokines

**Thesis contains:** 23 pages, 12 figures, 0 tables, 29 references, 0 supplements

**Original in:** Croatian

**Final work in printed and electronic (pdf format) version is deposited in:** Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** dr.sc. Lidija Šver, Associate Professor

**Thesis delivered:** September 1<sup>th</sup>, 2021

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. IMUNOSNI SUSTAV I IMUNOST .....	2
2.1.1. STANICE, TKIVA I ORGANI IMUNOSNOG SUSTAVA .....	2
2.1.2. NESPECIFIČNA (UROĐENA) IMUNOST .....	3
2.1.3. SPECIFIČNA (STEČENA) IMUNOST .....	4
2.2. BILJKE RODA <i>Echinacea</i> .....	5
2.2.1. VAŽNIJE KEMIJSKE SASTAVICE BILJAKA IZ RODA <i>Echinacea</i> .....	7
2.3. IMUNOMODULACIJSKI UČINAK EHINACEJA.....	8
2.3.1. DJELOVANJE NA DENDRITIČKE STANICE.....	9
2.3.2. DJELOVANJE NA MAKROFAGE.....	11
2.3.3. DJELOVANJE NA NK-STANICE .....	12
2.3.4. DJELOVANJE NA LIMFOCITE T .....	14
2.3.5. DJELOVANJE NA LUČENJE CITOKINA .....	16
2.4. SIGURNOST UZIMANJA PRIPRAVAKA NA BAZI EHINACEJE .....	19
3. ZAKLJUČAK .....	20
4. LITERATURA .....	21

# 1. UVOD

Održavanje imunskog sustava u ravnoteži jedna je od glavnih okosnica zdravog života. Normalna funkcija imunskog sustava smanjuje učestalost, težinu simptoma i trajanje različitih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima i njihovim toksinima.

Mnoge tvari, nazvane imunomodulatori, moduliraju rad imunskog sustava te mogu pomoći u održavanju normalnog, zdravog imunskog sustava. Istraživanjima je utvrđeno da mnoge biljne vrste imaju imunomodulacijski učinak te da pozitivno djeluju na održavanje normalne funkcije imunskog sustava. U biljne vrste koja imaju imunomodulacijski učinak, odnosno potiču reakcije imunskog sustava, ubrajaju se i vrste roda *Echinacea*. Ehinaceje su biljke porijeklom iz Sjeverne Amerike koje imaju dugu tradiciju primjene u modulaciji imunskog sustava i imunskog odgovora. Brojna istraživanja su pokazala da ehinaceje mogu pomoći u prevenciji i ublažavanju simptoma virusnih infekcija gornjeg dišnog sustava. Ehinaceje sadrže niz bioaktivnih komponenti koje, djelujući sinergistički, pružaju povoljan učinak na rad imunskog sustava.

Ovaj rad objašnjava koje vrste roda *Echinacea* posjeduju imunomodulacijski učinak. Također, rad objašnjava mehanizam djelovanja ehinaceja kao imunomodulatora te objašnjava na koje dijelove imunskog sustava ehinaceje pozitivno utječu.

## **2. TEORIJSKI DIO**

### **2.1. IMUNOSNI SUSTAV I IMUNOST**

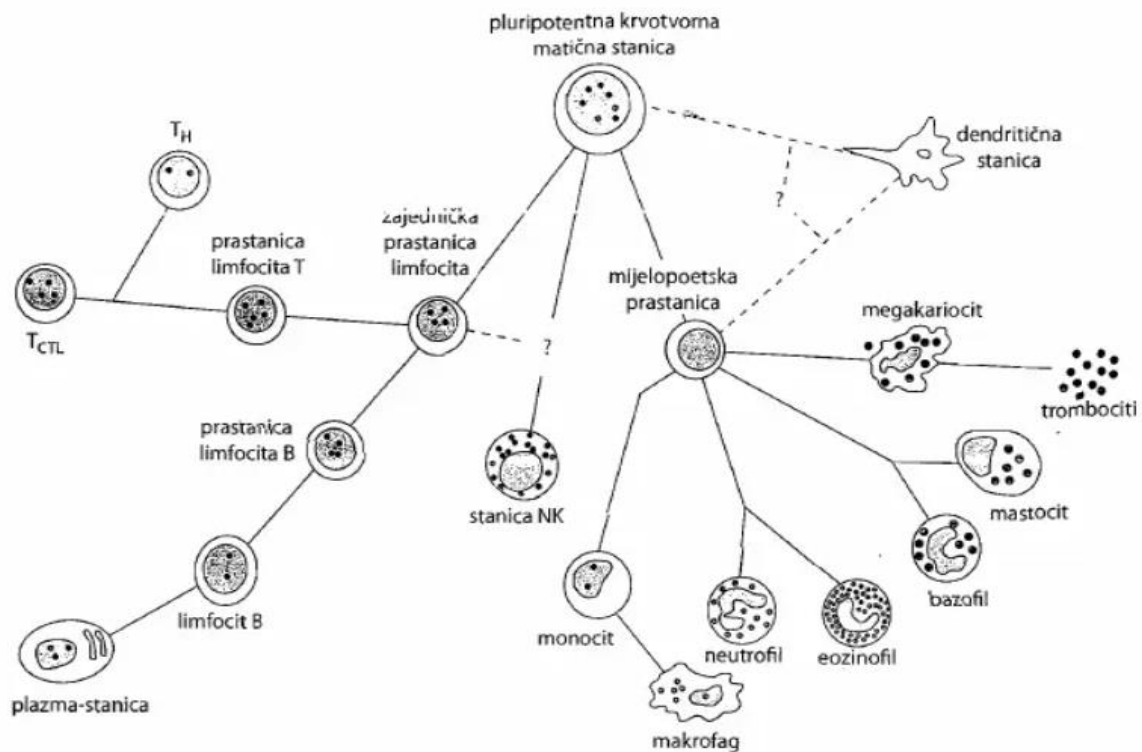
Imunosni sustav jedan je od najvažnijih sustava organizma. Čini ga sustav organa i tkiva zaduženih za zaštitu organizma od mikroorganizama, toksina mikroorganizama, vlastitih tumorskih stanica, vlastitih zaraženih stanica te tuđih organa i tkiva. Također, imunosni sustav ima ulogu u mehanizmu alergijskih reakcija te autoimunosti.

Pod pojmom imunosti podrazumijeva se sposobnost organizma da se odupre djelovanju stranih tvari (antigena). U širem smislu značenje pojma imunost uključuje sve obrambene mehanizme, dok se u užem smislu odnosi samo na specifičnu imunoreakciju. Imunost se dijeli na nespecifičnu (urođenu) imunost i na specifičnu (stečenu) imunost (Andreis i sur., 2010).

#### **2.1.1. STANICE, TKIVA I ORGANI IMUNOSNOG SUSTAVA**

Imunosni sustav nije lokalizirani sustav u organizmu već su stanice, tkiva i organi imunosnog sustava difuzno raštrkani po organizmu. Prema funkciji, stanice, tkiva i organi imunosnog sustava dijele se na primarne (središnje) i sekundarne (periferne) organe i tkiva. Središnji limfni organi i tkiva opskrbljuju periferne limfne organe i tkiva zrelim leukocitima. Središnji limfni organi, u koje se ubrajaju koštana srž i timus, osiguravaju odgovarajući mikrokoliš za sazrijevanje nezrelih limfocita. Formirani zreli limfociti ulaze u cirkulaciju te se dalje raznose do perifernih tkiva. Periferni limfni organi i tkiva podrazumijevaju slezenu, limfne čvorove, tonzile i limfno tkivo pridruženo koži i sluznicama. Neki od limfnih organa i tkiva su inkapsulirani i dobro organizirani, dok su drugi neinkapsulirani i slabije organizirani. Začetnici i nosioci imunosti su stanice limfocitnog i mijeloičnog reda koje se nazivaju leukocitima ili bijelim krvnim stanicama. Leukociti nastaju iz zajedničke hematopoetske matične stanice u koštanoj srži, koja dalje diferencira u prekursore različitih leukocita. Zreli oblici leukocita nalaze se u krvi i limfi, tkivu limfatičkih organa te brojnim drugim tkivima. Limfociti posjeduju antigen-specifičnu imunoreakciju na antigen te su nosioci velike većine reakcija specifične imunosti. Svi leukociti kao i brojne druge stanice uključene u obranu organizma luče citokine. Citokini su polipeptidi koji koordiniraju i reguliraju imunosni odgovor. Stanice koje sudjeluju u imunoreakciji nastaju iz pluripotentne krvotvorne matične stanice dvama diferencijacijskim putovima (Slika 1). Diferencijacijskim putem limfopoeze nastaju sve vrste limfocita, a diferencijacijskim putem mijelopoeze nastaju granulociti, monociti/makrofagi, dendritičke stanice te različite posredničke stanice. Dendritičke stanice jesu predočne stanice koje uz

makrofage i brojne druge stanice fagocitiraju i predočuju antigen limfocitima T. Neutrofilni granulociti, mastociti, u manjoj mjeri eozinofilni i bazofilni granulociti te druge stanice su fagociti, osnovna zadaća im je fagocitoza stranih čestica. Neutrofilni, bazofilni i eozinofilni granulociti nazivaju se još i polimorfonuklearnim leukocitima (PMN). Fagocitozom stranih čestica fagociti sudjeluju u nespecifičnoj obrani organizma. Uz već spomenute predočne stanice, postoje i posredničke stanice koje izlučuju različite topljive tvari. Topljive tvari najčešće djeluju na način da pojačavaju upalu (Andreis i sur., 2010).



Slika 1. Razvoj stanica imunskog sustava iz zajedničke pluripotentne krvotvorne matične stanice (Andreis i sur., 2010).

## 2.1.2. NESPECIFIČNA (UROĐENA) IMUNOST

Sustav nespecifične imunosti filogenetski je najstariji. Nespecifična (urođena) imunost je prva i glavna linija obrane organizma protiv štetnog utjecaja neke tvari ili mikroorganizma, bez prethodnog kontakta s tim antigenom. Za razliku od specifične imunosti, urođena imunost prepoznaje „molekularne uzorke“ (engl. *molecular patterns*) koji su karakteristični za određene mikroorganizme (Malenica, 2005). Urođena imunost nije usmjerena na točno određeni antigen, kao specifična imunost. Temelji nespecifične imunosti ugrađeni su u organizam genski ili epigenetski. Nespecifična obrana organizma može se razmatrati na lokalnoj i sistemskej razini. Lokalna se obrana obavlja na mjestu ulaska antigena u organizam te podrazumijeva



mehaničku, fizičku i kemijsku zaštitu. Sistemska nespecifična imunost vrši se na razini cijelog organizma te podrazumijeva fagocitozu, upalnu reakciju i nespecifične tvari u izvanstaničnoj tekućini. U sistemske nespecifične imunosti sudjeluju monociti, urođenoubilačke stanice (engl. *natural killer cells*, NK-stanice), polimorfonuklearni leukociti (engl. *polymorphonuclear leukocytes*, PMN), sustav komplementa te interferoni.

Anatomske zapreke nespecifične imunosti podrazumijevaju fizičku i kemijsku obranu organizma. Fizičku obranu čine koža i sluznice, a nepovoljni kemijski okoliš pojačava obranu na mjestu ulaska antigena u organizam. Također, anatomske zapreke čini i normalna mikroflora koja sprječava rast patogene mikroflore. Fiziološke zapreke koje brane organizam od prodora antigena jesu temperatura, pH vrijednost, koncentracija kisika i brojne druge otopljene tvari. Također u fiziološke zapreke uključuju se sustav komplementa i interferoni. Glavni nosioci nespecifične stranične obrane su dvije vrste profesionalnih fagocita: mononuklearni fagociti, makrofagi i PMN, koji se uključuju u obranu organizma ukoliko je probijena anatomska zapreka. Funkcije fagocita u obrani organizma od antigena jesu endocitoza i fagocitoza, pokretanje i usmjeravanje imunosnog odgovora, aktivacija specifične imunosti, predočavanje antigena (Andreis i sur., 2010). Urođeni imunosni sustav, uz sve navedeno, uključuje i razne klase receptora kao što su receptori građom slični Toll proteinu (engl. *toll-like receptor*, TLR). Navedeni receptori su članovi porodice receptora za prepoznavanje obrazaca (engl. *pattern-recognition receptor*, PRR) (Catanzaro i sur., 2018).

### **2.1.3. SPECIFIČNA (STEČENA) IMUNOST**

Specifična imunost ne djeluje neovisno od nespecifične imunosti nego se nadograđuje na nespecifičnu imunost te ove dvije vrste imunosti usko surađuju. Specifičnu imunost za razliku od nespecifične imunosti karakterizira specifično imunosno pamćenje prvog susreta s antigenom te brža, jača i specifičnija reakcija nakon ponovnog susreta s tim istim antigenom. Usmjerena je protiv antigena koji je već ušao u organizam i podražio imunosni sustav. Razlikuju se dva oblika specifične imunosti: humoralni i stanični oblik specifične imunosti (Malenica, 2005).

Humoralna imunost je imunost posredovana protutijelima koja se stvaraju nakon ulaska antigena u organizam. Protutijela se sintetiziraju u procesu diferencijacije limfocita B. Stanična imunost je imunost posredovana stanicama, pretežito limfocitima T. Osnovni izvršni mehanizam djelovanja sastoji se od izravnog citotoksičnog djelovanja limfocita T odnosno, učinka njihovih granzima koji liziraju ciljne stanice (Andreis i sur., 2010).

Prema načinu stjecanja, specifična imunost se dijeli na aktivnu i pasivnu imunost. Aktivna imunost stječe se aktivnošću organizma kod izravnog dodira s antigenom, što se

događa prilikom prirodnog ulaska antigena u organizam ili prilikom umjetnog unošenja antigena u organizam, cijepljenjem. Pasivna imunost stječe se prijenosom specifičnih protutijela u organizam te se može steći prirodnim ili umjetnim putem (Malenica, 2005).

## **2.2. BILJKE RODA *Echinacea***

Vrste roda *Echinacea* biljke su iz porodice glavočika porijeklom iz Sjeverne Amerike. Porodica glavočika iz razreda dvosupnica raznolika je i široko rasprostranjena diljem svijeta. Ehinaceje su zeljaste, višegodišnje biljke otporne na sušu. Cvjetovi su, karakteristično za porodicu glavočika, sitni i mnogobrojni skupljeni u pojedinačne glavičaste cvatove. Također, kao i kod većine glavočika, tučak ima podraslu plodnicu iz koje se razvija plod roška (Anonymus, 2021). Određene vrste roda *Echinacea* smatraju se jednim od najpopularnijih biljnih dodataka prehrani s dokazanim pozitivnim učinkom na ublažavanje različitih respiratornih infekcija (El-Ashmawy i sur., 2015). Poznato je deset vrsta roda *Echinacea*, dok se u ljekovite svrhe koriste tri biljne vrste *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Slika 2), *Echinacea angustifolia* DC. (Slika 3) i *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. (Slika 4) (Catanzaro i sur., 2018). Davno prije uvođenja lijekova domoroci u Sjevernoj Americi koristili su navedene tri vrste roda *Echinacea* kao lijek za liječenje različitih bolesti, prvenstveno za infekcije dišnog sustava. Korisna svojstva ehinaceja najčešće se povezuju sa stimulacijom imunskog sustava, ali također se smatra da imaju protuupalna, antibiotska i analgetička svojstva. Tradicionalno se u ljekovite svrhe koristi ekstrakt korijena ili cvijeta (Cardinale i sur., 2021).

Danas su biljni pripravci na bazi ehinaceje ponovno postali sve traženiji, kako u Sjevernoj Americi tako i u Europi. Pripravci na bazi ehinaceje koji se danas koriste uglavnom uključuju vrstu *Echinacea purpurea* (L.) Moench, purpurna ehinaceja, koja se pokazala najučinkovitijim imunomodulatorom. Komercijalno je ehinaceja dostupna u mnogim oblicima, kao sušeni dijelovi izdanka ili korijenja, kao tekući ekstrakt ili u kapsulama i tabletama. Različiti pripravci bitno se razlikuju po kemijskom sastavu. Čest problem kod ehinaceje, kao i kod drugih biljaka, je da točan kemijski sastav može prilično varirati ovisno o različitim dijelovima biljke, godišnjem dobu i sezoni berbe. Stoga se provodi standardizacija pripravaka ehinaceje kako bi se osigurale odgovarajuće antivirusne i protuupalne koncentracije aktivnih kemijskih spojeva. Rezultati provedenih istraživanja pokazali su da je etanolna otopina purpurne ehinaceje imala jače antivirusno djelovanje od vodene otopine. Za ublažavanje simptoma prehlade i gripe obično se primjenjuju alkoholna ili vodena otopina ehinaceje te pripravci ehinaceje u obliku tableta za oralnu primjenu. Aktivni sastojci nakon oralne primjene pripravka ehinaceje izlučuju se na epitel sluznice (Hudson, 2012).



Slika 2. *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Anonymus 2021)



Slika 3. *Echinacea angustifolia* DC (Anonymus, 2021)

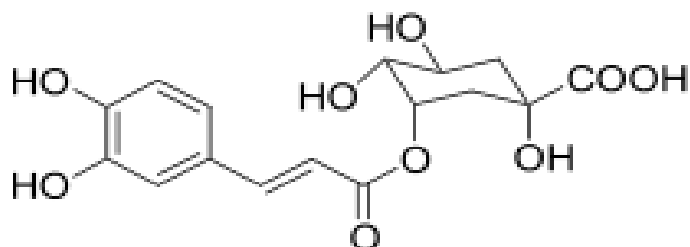


Slika 4. *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. (Anonymus, 2021)

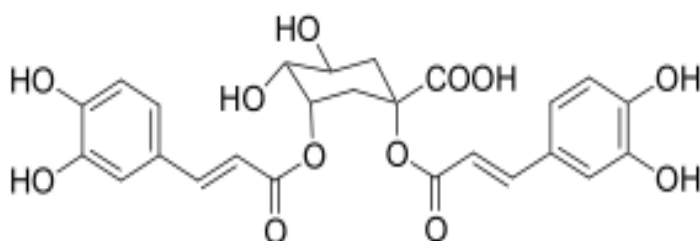
### 2.2.1. VAŽNIJE KEMIJSKE SASTAVICE BILJAKA IZ RODA *Echinacea*

Vrste roda *Echinacea* međusobno se razlikuju raznolikošću i obiljem bioaktivnih sastojaka. Ekstrakti ehinaceja pokazali su složeni kemijski sastav koji uključuje polarne spojeve kao što su derivati kavene kiseline. Također, kemijski sastav uključuje i nepolarne spojeve kao što su alkilamidi i acetilenski sekundarni metaboliti. U kemijski sastav ehinaceja ulaze i polisaharidi te glikoproteini. Polisaharidi uključuju inulin, arabinogalaktane i heteroksilane. Sve tri vrste roda *Echinacea* koje se koriste u ljekovite svrhe imaju raznolik sastav fitokemikalija.

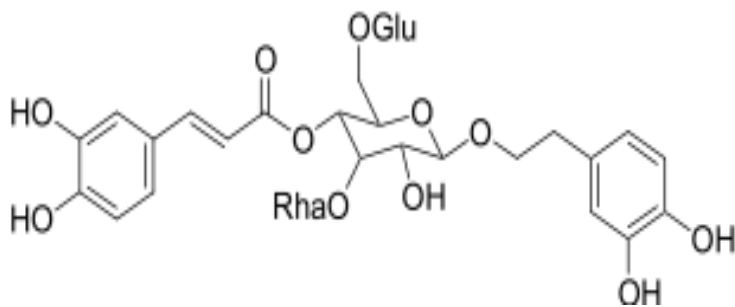
U kemijski sastav vrsta roda *Echinacea* ulazi čitav niz polifenolnih spojeva. Kod svih vrsta roda *Echinacea* prisutna je klorogena kiselina (Slika 5), a nalazi se u minimalnim količinama dok je kod vrste *Echinacea purpurea* u povećanoj količini prisutna korionska kiselina. Za vrstu *Echinacea angustifolia* karakterističan je cinarin (Slika 6), derivat kavene kiseline. Ehinakozid (Slika 7), derivat kavene kiseline, karakterističan je za vrste *Echinacea pallida* i *Echinacea angustifolia*, a u tragovima se nalazi u vrsti *Echinacea purpurea* (Bruni i sur., 2018). Cikorijska kiselina (Slika 8) i klorogena kiselina su fenolni spojevi koji pružaju jako antioksidacijsko djelovanje. Također, istraživanja su pokazala da cikorijska i klorogena kiselina imaju antimikrobne učinke (Molaveisi i sur., 2021).



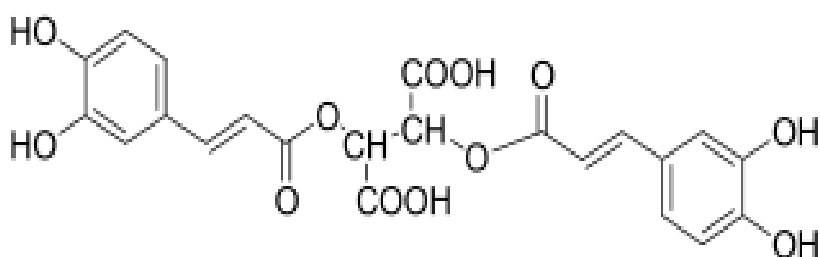
Slika 5. Klorogena kiselina (Bruni i sur., 2018)



Slika 6. Cinarin (Bruni i sur., 2018)



Slika 7. Ehinakozid (Bruni i sur., 2018)



Slika 8. Cikorijska kiselina (Bruni i sur., 2018)

Poznato je da alkilamidi i derivati cimetne kiseline iz ekstrakta purpurne ehinaceje imaju imunomodulacijske učinke. Alkilamidi su spojevi za koje se smatra da su odgovorni za protuupalno djelovanje ehinaceja. Novija istraživanja pokazuju da bi alkilamidi mogli biti odgovorni za modulaciju makrofaga te smanjene razine čimbenika tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ). Također, neka su istraživanja pokazala da bogatstvo alkilamida izaziva učinak na proupalne citokine, IL-8 i TNF- $\alpha$ . Nekoliko *in vivo* i *in vitro* studija navedenih u ovom radu je pokazalo da alkilamidi iz ehinaceja imaju imunomodulacijske učinke (Bruni i sur., 2018).

### 2.3. IMUNOMODULACIJSKI UČINAK EHINACEJA

Purpurna ehinaceja ima sposobnost ometati viruse na samom početku, prilikom njihovog početnog kontakta na stanicama domaćina. Istraživanja su pokazala da je purpurna ehinaceja uspješno zaustavila vezanje virusa gripe A na stanične receptore domaćina čime je spriječen ulaz virusa u stanice domaćina (Sharifi-Rad i sur., 2018). Prve studije koje su provedene s ciljem da bi se saznalo antivirusno djelovanje ehinaceja pokazale su da nadzemni dijelovi biljke i korijenje pokazuju snažno antivirusno djelovanje. Međutim, kod prvih

provedenih studija problem je bio što se nije mogla odrediti povezanost između prisutnosti poznatih bioaktivnih komponenti iz ehinaceja te njihovog antivirusnog djelovanja. Rezultati novijih istraživanja potvrdili su da njihovi pripravci imaju snažna antivirusna svojstva. Antivirusna aktivnost vrsta roda *Echinacea* potvrđena je za virus gripe tipa A kod ljudi te za rinoviruse. Također, daljnja istraživanja pokazala su da je purpurna ehinaceja učinkovita protiv virusa. Purpurna ehinaceja, osim što može djelovati tijekom početnog kontakta s virusom na samom početku infekcije, može djelovati i tijekom prijenosa virusa iz zaraženih stanica (Hudson, 2012). Isto tako, dokazano je da je purpurna ehinaceja pozitivno djelovala protiv patogena *Hemophilus influenzae* koji uzrokuje upalu srednjeg uha, upalu pluća i bronhitis (Sharifi-Rad i sur., 2018). Istraživanja su pokazala da pripravci na bazi ehinaceje imaju višestruke imunomodulacijske učinke. Pokazalo se da ehinaceje stimuliraju određene fiziološke funkcije kao što je fagocitoza makrofaga te suzbijanje proupalnih odgovora epitelnih stanica na viruse i bakterije. Navedeno suzbijanje proupalnog odgovora doprinosi ublažavanju simptoma uobičajenih za respiratorne infekcije za koje je zaslužna aktivnost proupalnih citokina. Suzbijanje proupalnog odgovora očituje se u promjenama u lučenju citokina i kemokina (Hudson, 2012). Cikorijska kiselina, bioaktivna fitokemikalija koja se nalazi u sastavu purpurne ehinaceje najvećim je dijelom zaslužna za antioksidativnu, antivirusnu i protuupalnu aktivnost navedene biljne vrste. Također, cikorijska kiselina pokazuje inhibicijski učinak na čimbenik transkripcije kappa B iz jezgre (engl. *nuclear factor kappa B*, NF- $\kappa$ B) koji kontrolira transkripciju DNA, proizvodnju citokina i preživljavanje stanica. Cikorijska kiselina uz NF- $\kappa$ B pokazuje inhibicijski učinak na TNF- $\alpha$ , interleukin 6 (IL-6) i interleukin 10 (IL-10) te na taj način modulira aktivnost makrofaga (Chen i sur., 2017).

Purpurna ehinaceja ima brojne prednosti, posebno aktiviranje imunskog sustava, povećanjem broja bijelih krvnih stanica, poticanjem fagocitoze, limfocitnom aktivnošću te proizvodnjom citokina. (El-Ashmawy i sur., 2015).

Imunostimulacijsko djelovanje purpurne ehinaceje rezultat je zajedničkog djelovanja nekoliko kemijskih komponenti koje ulaze u sastav biljke. Učinak na imunski sastav uvjetovan je s tri mehanizma: aktivacijom fagocitoze, stimulacijom fibroblasta te povećanjem pokretljivosti i aktivnosti leukocita. Postoji niz *in vitro* i *in vivo* studija koje su proučavale učinak vrsta roda *Echinacea* na urođenu i stečenu imunost. Istraživanja su temeljena na istraživanju imunomodulacijskih i protuupalnih učinaka (Ross, 2016).

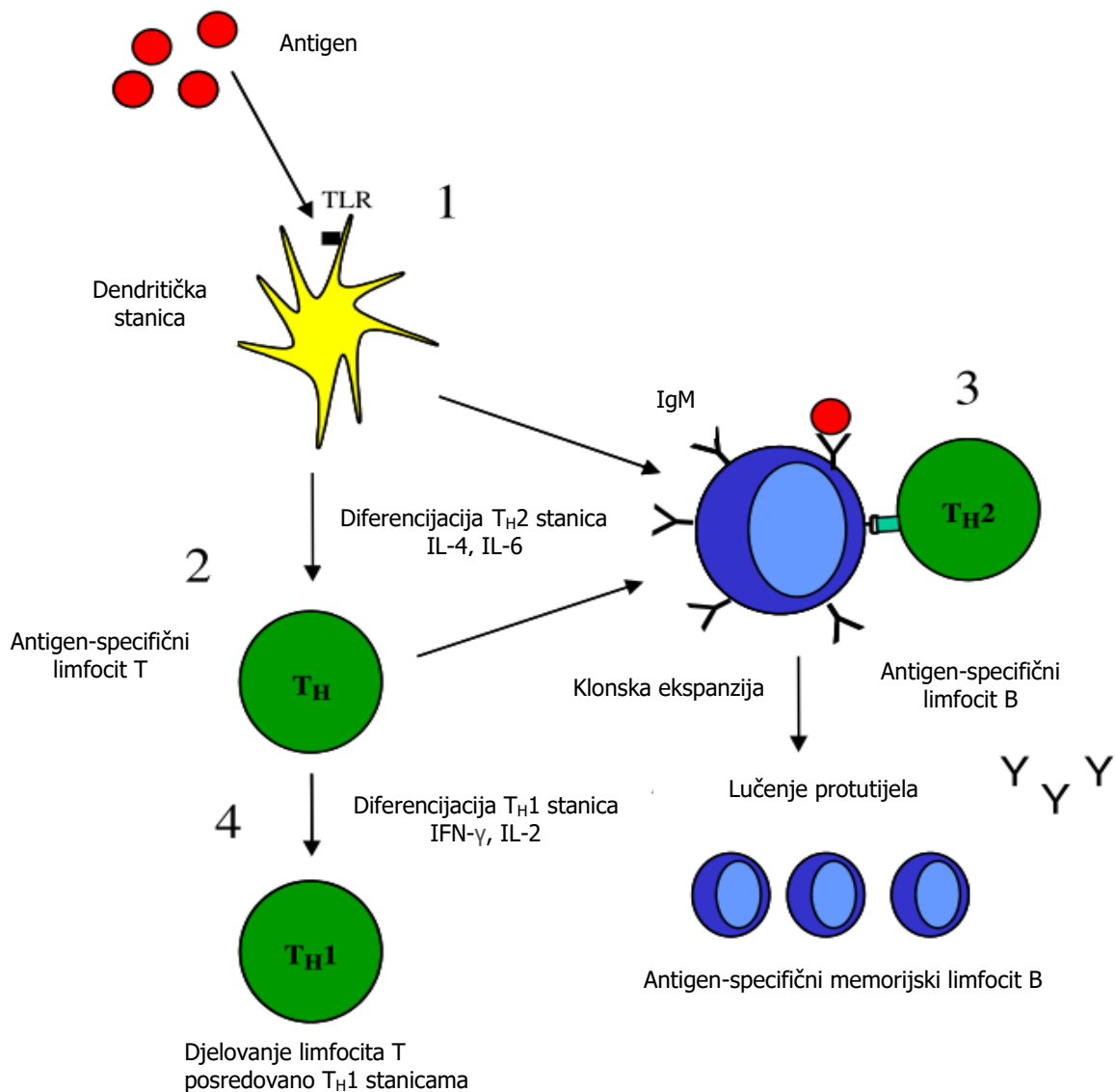
### **2.3.1. DJELOVANJE NA DENDRITIČKE STANICE**

Dendritičke stanice ubrajaju se u skupinu antigen-prezentirajućih stanica imunskog sustava. Zadaća antigen-prezentirajućih stanica je da na svojoj membrani izlože antigen te na

taj način omogućuje limfocitima T prepoznavanje antigena. Svojim dugim i razgranatim citoplazmatskim izdancima nalikuju na živčane stanice. Kod čovjeka se dendritičke stanice nalaze u gotovo svim tkivima i organima te imaju važnu ulogu u funkciji imunskog sustava. Dendritičke stanice koje potječu od zajedničke mijelopoetske prastanice koštane srži imaju različite daljnje putove diferencijacije u tkivima. Stoga se razlikuje nekoliko podskupina dendritičkih stanica: Langerhansove stanice, intersticijske dendritičke stanice, dendritičke stanice porijekla monocita, konvencionalne dendritičke stanice te plazmocitoidne dendritičke stanice (Andreis i sur., 2010). Dendritičke stanice u perifernim limfnim tkivima aktiviraju se nakon susreta s antigenom i fagocitoze posredovane receptorima na staničnoj površini, na primjer TLR. Aktivirane dendritičke stanice ulaze u interakciju sa specifičnim CD4<sup>+</sup> limfocitima T i zajedno s njima putuju na zaraženo mjesto. Ovisno o signalima koje primaju limfociti, imunski sustav može pokrenuti T<sub>H</sub>1 ili T<sub>H</sub>2 stanični odgovor. Glavni parametri na koje mogu utjecati pripravci biljnog podrijetla uključuju: 1) unos i preradu antigena od strane antigenprezentirajućih stanica poput dendritičkih stanica putem TLR, 2) prezentaciju antigenskog peptida putem limfocita T<sub>H</sub>2, 3) prezentaciju antigena izravno limfocitima B (Slika 9) (Licciardi i Underwood, 2011).

Yin i sur. (2010) u svom radu navode utjecaj purpurne ehinaceje na dendritičke stanice. Istraživali su učinak butanolnog ekstrakta stabljike i lista purpurne ehinaceje na dendritičke stanice miša. Rezultati istraživanja pokazali su da tretman butanolnim ekstraktom stabljike i lista ne utječe na fenotipsko sazrijevanje dendritičkih stanica. Međutim, pokazalo se da se dendritičke stanice tretirane ekstraktom kreću učinkovitije do tkiva slezene i perifernih limfnih čvorova nego što se kreću dendritičke stanice koje nisu tretirane ekstraktom. Istraživanje je pokazalo da butanolni ekstrakt stabljike i lista purpurne ehinaceje poboljšava sposobnost pokretanja dendritičkih stanica (Yin i sur., 2010).

Manayi i sur. (2015) u svom radu navode kako vodeni ekstrakt polisaharida korijena biljke i alkamidima bogat etanolni ekstrakt lista purpurne ehinaceje utječu na dendritičke stanice. Rezultati su pokazali da polisaharidi u vodenom ekstraktu mogu aktivirati dendritičke stanice. Rezultati istraživanja otkrili su da je ekspresija biljega CD83 značajno poboljšana ekstraktima cvijeta i korijena biljke. Biljeg CD83 igra vrlo važnu ulogu u kontroli imunskih odgovora, važan je čimbenik tijekom diferencijacije limfocita T i limfocita B.



Slika 9. Putevi aktivacije limfocita.  $T_H$ , pomoćni limfocit T; TLR, receptori građom slični Toll proteinu; IFN, interferon. Preuzeto i prilagođeno prema Licciardi i Underwood, 2011.

### 2.3.2. DJELOVANJE NA MAKROFAGE

Makrofagi su jedni od nositelja nespecifične imunosti, ali na nekoliko načina sudjeluju i u specifičnoj imunosti. Ubrajaju se u fagocitne stanice te se smatraju glavnim čistačima tkivnih prostora. Neke od primarnih funkcija makrofaga su fagocitoza, lučenje različitih tvari, kemotaksija, liziranje mikroorganizama i predočavanje antigena limfocitima T i B. Tvari koje izlučuju makrofagi jesu proupalni citokini, većinom TNF- $\alpha$ , interleukini, kemokini i enzimi. Fagocitne stanice su među prvima koje dolaze u dodir s antigenima koji prođu tjelesne barijere i dospiju u organizam. Zadaća makrofaga je uništavanje bakterija i virusa koji prođu tjelesne barijere te uništavanje oštećenih i apoptotičkih stanica. Makrofagi se nalaze u različitim tkivima i seroznim šupljinama kao fiksne ili slobodne stanice. Slobodni makrofagi se većinom mogu



pronaći u pleuralnoj i peritonealnoj šupljini, plućima, koštanoj srži i manje u slezeni i limfnim čvorovima. Fiksni makrofagi mogu se pronaći u različitim tkivima te se mogu pronaći pod različitim imenima. Oko mišićja i u vezivnom tkivu jesu histociti, Kupfferove stanice nalaze se u jetri, u mozgu su mikroglialne stanice, u bubrezima mezangijalne stanice, a makrofagi u plućima nazivaju se alveolarni makrofagi. Makrofagi spadaju i u skupinu antigenprezentirajućih stanica odnosno stanica koje predaju antigene porijeklom od fagocitiranih čestica i mikroorganizama. Navedenom funkcijom makrofagi povezuju nespecifičnu i specifičnu imunost. Međutim, primarna uloga makrofaga je njihovo fagocitno djelovanje, „čišćenje“ organizma (Andreis i sur., 2010).

Wen i sur. (2012) u svom preglednom radu navode da su rezultati istraživanja pokazali aktivaciju fagocitoze makrofaga nakon *in vitro* izlaganja stanica makrofaga ekstraktima purpurne ehinaceje. Također, istraživanja su pokazala povećanu fagocitnu aktivnost stanica makrofaga iz mišje jetre i slezene nakon oralne primjene ekstrakta purpurne ehinaceje. Pojačana fagocitna aktivnost makrofaga u ovom slučaju očitovala se u pojačanoj ekspresiji citokina, uključujući TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-10 (Wen i sur., 2012). Međutim, još jedno provedeno istraživanje pokazalo je da iako ehinaceja stimulira proliferaciju nestimuliranih makrofaga, u staničnim linijama makrofaga koje su već stimulirane bakterijskim lipopolisaharidom koči lučenje citokina. Navedeni učinak zamijećen je u stanicama stimuliranim rinovirusima. Takva zapažanja podupiru teoriju o tome da pripravci na bazi ehinaceje uz to što pojačavaju aktivnost imunskog sustava, ponovno uspostavljaju normalne imunodne funkcije odnosno, da nisu samo stimulatori imunskog odgovora, već imunomodulatori složenijeg djelovanja (Kembuan i sur., 2020).

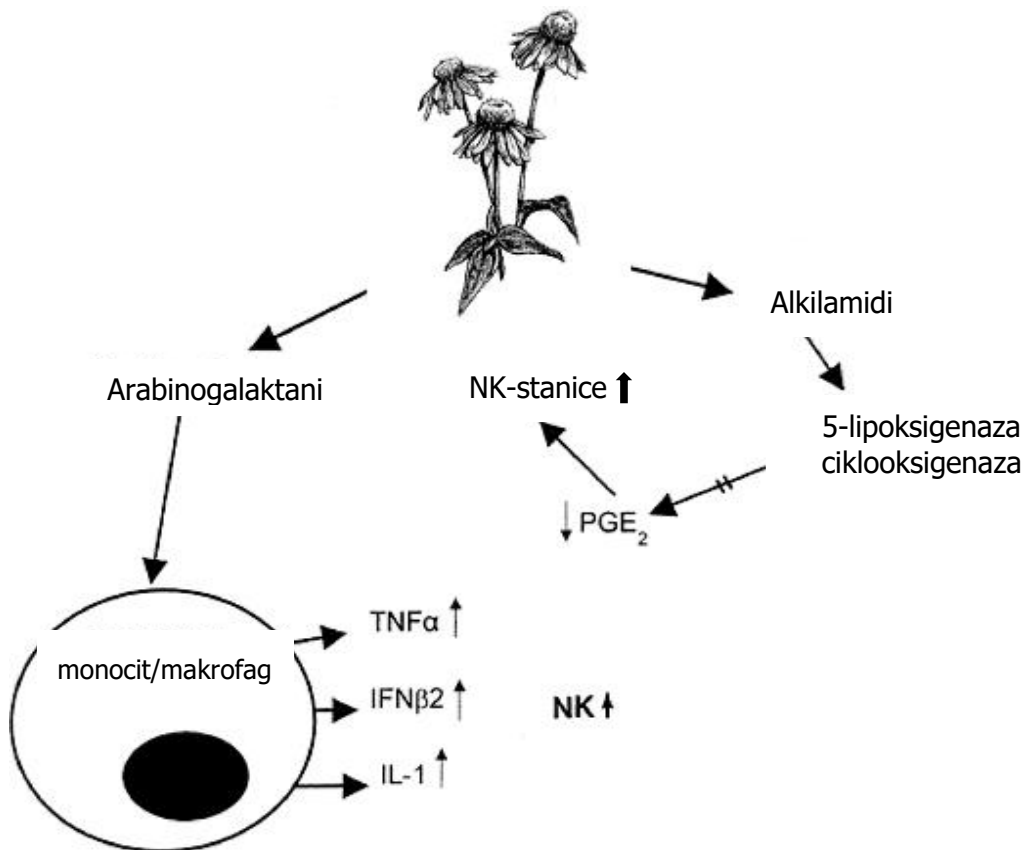
Cech i sur. (2010) istraživali su protuupalno djelovanje purpurne ehinaceje na stanice makrofaga koje su bile inficirane virusom influenze H1N1. Istraživanje je provedeno na način da se promatrao učinak na smanjenje lučenja citokina, kemokina i prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Alkilamidi izolirani iz purpurne ehinaceje smanjili su produkciju TNF- $\alpha$  i PGE<sub>2</sub> iz inficiranih stanica. Istraživanje je u konačnici pokazalo da purpurna ehinaceja ima potencijal u olakšavanju simptoma i liječenju zaraze uzrokovanom virusom influenze H1N1 (Cech i sur., 2010).

### **2.3.3. DJELOVNJE NA NK-STANICE**

NK-stanice su dio urođene imunosti te su posebna vrsta velikih limfocita. Većina NK-stanica morfološki pripada skupini velikih granuliranih limfocita (engl. *large granular lymphocytes*, LGL), a granule sadrže proteolitičke enzime. Proteolitički enzimi u granulama NK-stanica nužni su za njihovo citotoksično djelovanje. NK-stanice mogu bez prethodnog dodira s

antigenom prepoznati i ubiti tumorske stanice i neke virusom zaražene stanice. Za razliku od drugih limfocita, NK-stanice većinom ne izražavaju specifični receptor za antigen. Također, ciljne stanice prepoznaju i liziraju u kratkom vremenu. Njihova osnovna funkcija je izlučivanje citokina koji reguliraju upalni odgovor na zarazu, liza te izazivanje stanične smrti ciljnih stanica. Prilikom prepoznavanja ciljne stanice ne prepoznaju antigen u sklopu glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) nego prepoznaju ciljne stanice prepoznavanjem ugljikohidratnih dijelova glikoproteina. Lizu ciljnih stanica posreduje perforin, topljivi protein koji se luči u međustanični prostor iz granula. Mehanizam stanične smrti koristi vezanje membranskih liganda na recepte čime se pokreće programirana stanična smrt, apoptoza (Andreis i sur., 2010).

Ardjomand-Woelkart i Bauer (2015) u svom preglednom radu navode rezultate studije utjecaja ekstrakta korijena purpurne ehinaceje na NK-stanice miševa (Slika 10).



Slika 10. Ekstrakt korijena purpurne ehinaceje sadrži složene polisaharide poznate kao arabinogalaktani. Arabinogalaktani stimuliraju aktivaciju makrofaga te potiču makrofage da pojačano luče citokine, IL-1, TNF- $\alpha$  i IFN- $\beta$ 2. Navedeni citokini izravno stimuliraju NK-stanice, povećavaju proizvodnju, broj i litičku funkciju NK-stanica. S druge strane, unutar ekstrakta korijena ehinaceje prisutni su alkamidi. Neki od alkamida

ulaze u interakciju s dva ključna enzima važna za proizvodnju prostaglandina E<sub>2</sub>. Prostaglandin E<sub>2</sub> uglavnom supresira NK-stanice. Posljedično, kada su osnovni enzimi pod utjecajem alkamida blokirani, razina prostaglandina E<sub>2</sub> je zanemariva. S obzirom da je sada zanemariva razina supresora NK-stanica, one postaju brojnije i aktivnije. Zaključno, putem dva navedena načina ekstrakt korijena ehinaceje stimulira NK-stanice. Preuzeto i prilagođeno prema Miller, 2005.

Primjenjivano je 0,45 mg ekstrakta tijekom 14 mjeseci, od puberteta do starosti miševa. Aktivnost NK-stanica obično se smanjuje s godinama te pridonosi povećanoj smrtnosti. Primjena ekstrakta tijekom 14 mjeseci rezultirala je očuvanjem aktivnosti NK-stanica miševa. Pripravak purpurne ehinaceje, osim što je očuvao aktivnost NK-stanica, produljio je i životni vijek miševa. Također, bez obzira na dugotrajnu primjenu pripravka, nije zabilježen nikakav toksični učinak (Ardjomand-Woelkart i Bauer, 2015).

#### **2.3.4. DJELOVANJE NA LIMFOCITE T**

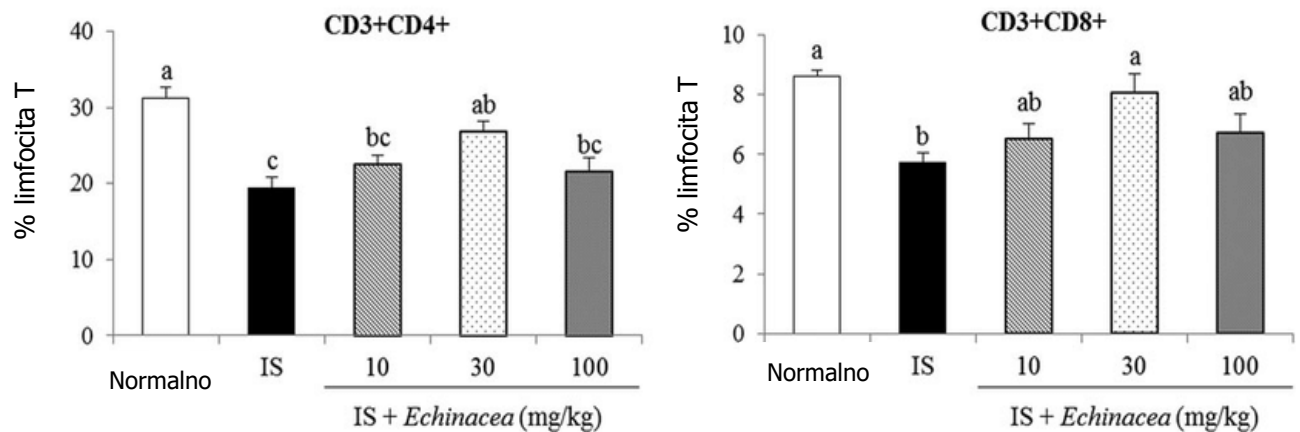
Najvažnije stanice imunskog sustava jesu limfociti koji su nosioci velike većine reakcija specifične imunosti. Limfociti T sazrijevaju u timusu te se svrstavaju u subpopulacije prema limfocitnim biljezima, odnosno prema CD-klasifikaciji. U timusu limfociti T dobivaju biljege CD4 odnosno CD8. Nakon izlaska iz timusa, limfociti CD8<sup>+</sup> postaju citotoksični, a limfociti CD4<sup>+</sup> imaju nekoliko mogućnosti koje ovise o lokalnom mikrokolišu citokina kojemu najviše pridonose predočne stanice. Pomoćnički CD4<sup>+</sup> limfociti T potiču reakciju drugih stanica imunskog sustava, a dijele se na T<sub>H1</sub>, T<sub>H2</sub>, T<sub>H0</sub>, T<sub>H17</sub>, T<sub>reg</sub> i druge. Osnovna razlika subpopulacija limfocita T je u tome koju vrstu citokina luče nakon aktivacije. S obzirom na to, T<sub>H1</sub> luče uglavnom IL-2, IFN- $\gamma$  i čimbenik tumorske nekroze  $\beta$ , TNF- $\beta$ . Glavna zadaća spomenutih citokina je razvoj stanične imunosti, točnije aktivacija makrofaga i pomoć pri diferencijaciji citotoksičnih limfocita T. Limfociti T<sub>H2</sub> uglavnom luče citokine IL-4, IL-5, IL-6 i IL-10. Navedeni citokini jesu pomoć kod diferencijacije limfocita B i pomoć pri proizvodnji protutijela. Limfociti T<sub>H17</sub> luče citokine IL-17 i IL-22 koji sudjeluju u razvoju lokalne upale. Vrlo važnu ulogu imaju i regulacijski limfociti T<sub>reg</sub> koji igraju ključnu ulogu u održavanju homeostaze imunskog sustava. Regulacijski limfociti T luče IL-10 i transformirajući čimbenik rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor*  $\beta$ , TGF- $\beta$ ). Uloga regulacijskih limfocita T je da sprečavaju imunski odgovor na vlastite i tuđe antigene te su važni za sprečavanje autoimunosti i alergija (Andreis i sur., 2010).

Fonseca i sur. (2014) su objavili istraživački rad o utjecaju vodenog ekstrakta purpurne ehinaceje na limfocite T, humane stanične linije Jurkat E6-1. Istraživali su koje komponente iz slabo kiselog vodenog ekstrakta nadzemnih dijelova purpurne ehinaceje imaju utjecaj na

limfocite T te kakav je njihov učinak. Koristili su različite doze vodenog ekstrakta na limfocite T u staničnoj kulturi koncentracije  $0,5 \times 10^6$  ili  $5 \times 10^6$  stanica/mL te pratili lučenje IL-2 i IFN- $\gamma$ . Provedena tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. *High performance liquid chromatography*, HPLC) pokazala je da ekstrakt primijenjen u istraživanju sadrži većinom polisaharide i manjim dijelom fenolne spojeve. Rezultati istraživanja pokazali su da je vodeni ekstrakt purpurne ehinaceje pojačao proizvodnju IL-2 i IFN- $\gamma$  limfocita T u kulturi veće koncentracije stanica. Što se tiče linije limfocita T u manjoj koncentraciji, zabilježen je inhibicijski učinak istraživnog ekstrakta na IFN- $\gamma$  te smanjen broj stanica CD25<sup>+</sup> regulacijskih limfocita T. Dakle, rezultati istraživanja pokazuju da polisaharidi vodenog ekstrakta purpurne ehinaceje imaju adjuvantno djelovanje na lučenje citokina limfocita T koje ovisi o dozi ekstrakta, ali i imunomodulacijsko djelovanje (pojačani i supresivni učinci) koje je regulirano gustoćom T-stanica (Fonseca i sur., 2014).

Kim i sur. (2014) istraživali su utjecaj ekstrakta korijena purpurne ehinaceje na regulacijske limfocite T *in vivo* na miševima. Miševi su tri tjedna tretirani ekstraktom korijena purpurne ehinaceje. Metodom protočne citometrije mjerena je zastupljenost CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> limfocita T u slezeni miševa. Također, istraživana je i supresivna funkcija CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> limfocita T u slezeni miševa. Protein FoxP3 (engl. *forkhead box P3*) je jedan od glavnih regulatora u reguliranju genskog izražajnog puta tijekom sazrijevanja te funkcije regulacijskih limfocita T. Nedostatak proteina FoxP3 rezultira limfoproliferativnim i autoimunim poremećajima. Rezultati istraživanja pokazali su smanjenu količinu CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulacijskih limfocita T, kao i oslabljenu supresivnu funkciju CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> limfocita T. Također, zabilježena je poboljšana aktivnost antigen-prezentirajućih stanica kod miševa koji su tretirani istraživanim ekstraktom. Zaključno, rezultati sugeriraju da smanjeni broj i funkcija regulacijskih limfocita T zajedno s poboljšanom aktivnošću antigen-prezentirajućih stanica mogu pridonijeti poboljšanju imunosti utjecajem purpurne ehinaceje (Kim i sur., 2014).

Rondanelli i sur. (2018) u svom preglednom radu navode da je liječenje ekstraktom ehinaceje povećalo udjele CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> limfocita T u krvi miševa (Slika 11). Također, istraživanja su pokazala da vodeni ekstrakt purpurne ehinaceje ima pozitivne učinke na citokinski odgovor humanih limfocita T. Mehanizam djelovanja uključivao je modulacijske učinke koji ukazuju na moguću ulogu vodenog ekstrakta purpurne ehinaceje u pojačanoj mobilizaciji kalcija i aktivaciji limfocita T (Rondanelli i sur., 2018).



Slika 11. Udio CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> limfocita T u krvi miševa nakon primjene ekstrakta purpurne ehinaceje. IS, imunosupresija; a, skupina miševa s normalnom funkcijom imunskog sustava; c, imunosuprimirana skupina miševa; bc, IS + 10 mg/kg tjelesne mase ehinaceje; ab, IS + 30 mg/kg tjelesne mase ehinaceje; bc, IS + 100 mg/kg tjelesne mase ehinaceje. Preuzeto i prilagođeno prema Park i sur., 2018.

### 2.3.5. DJELOVANJE NA LUČENJE CITOKINA

Citokini su niskomolekularni glikoproteini koji posreduju međustaničnu komunikaciju. Djeluju na imunost, upalne, hematopoezne i razne druge stanice. Također, mogu djelovati i na one stanice koje ih izlučuju. Potiču aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju stanica te posreduju ili reguliraju imunoreakcije i upalne procese te djeluju kemotaktički. Postoji i druga skupina citokina koji inhibiraju rast stanica ili djeluju citotoksično.

Klasična podjela citokina je prema povijesnom otkriću, a u novije vrijeme se sve više dijele prema građi ili prema građi receptora za koje se vežu. Prema povijesnom otkriću dijele se na IL, IFN, citoksine, čimbenike rasta hematopoetskih stanica i na druge specifične citokine. Prema građi receptora dijele se na: porodicu hematopoetina (tip I receptora), porodicu interferona (tip II receptora), porodicu transformirajućih faktora rasta, porodicu faktora nekroze tumora i porodicu kolonija-stimulirajućih faktora. Citokini se prema funkciji dijele na: citokine urođene imunosti (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ), citokine stečene imunosti (IL-2, IL-4, IL-5, IL-15, IL-17, IFN- $\gamma$ ), čimbenike rasta kolonija i inhibicijske citokine (Andreis i sur., 2010).

Ritchei i sur. (2011) su istraživali promjenu u proizvodnji pojedinih citokina nakon primjene etanolnog ekstrakta purpurne ehinaceje. Istraživanje je provedeno na 30 volontera koji su tijekom 8 dana oralno primjenjivali etanolni ekstrakt purpurne ehinaceje. Svakodnevno su ispitanicima uzimani uzorci krvi koji su stimulirani lipopolisaharidom. U uzorcima krvi mjerene su i analizirane razine pojedinih citokina. Rezultati su pokazali da je tretman

primijenjenim etanolnim ekstraktom smanjio razinu proupalnih citokina, medijatora upale, TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  za 24 %. Također, rezultati su pokazali za 13 % povećanu razinu protuupalnog citokina IL-10 u usporedbi s početnim vrijednostima. Interleukin 10 djeluje na način da usmjerava imunski odgovor prema humoralnoj imunosti. Razine kemokina MCP1 i IL-8 povećane su za 15 % nakon primjene ekstrakta. Interleukin 8 je kemokin koji privlači neutrofile, a protein MCP1 (engl. *Monocyte chemoattractant protein-1*) je jedan od ključnih kemokina koji reguliraju migraciju monocita. Kod volontera koji su prije tretmana ekstraktom imali niske razine citokina MCP1, IFN- $\gamma$ , IL-8 i IL-10 došlo je do porasta razine navedenih citokina za 30 – 49 % što pozitivno utječe na funkcije imunskog sustava. Kod ispitanika koji su bili izloženi stresu i imali nekoliko prehlada godišnje došlo je do porasta razine TNF- $\alpha$  za više od 50 %. Također, kod ispitanika koji imaju smanjenu razinu kortizola došlo je do smanjenja razine citokina akutne faze upale. Smanjile su se razine IL-6, IL-12, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ . Etanolni ekstrakt purpurne ehinaceje pozitivno djeluje na funkcije imunskog sustava ovisno o zdravstvenom i imunskom statusu pojedinca (Ritchie i sur., 2011).

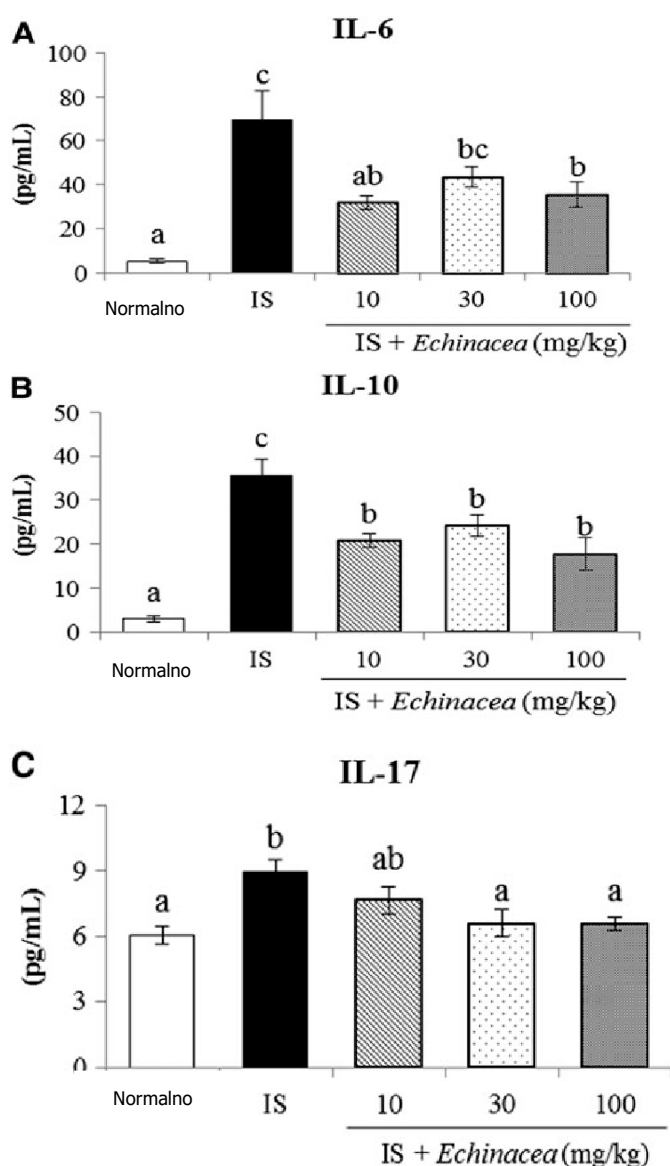
Hudson (2012) navodi utjecaj purpurne ehinaceje na staničnu ekspresiju gena te izlučivanje citokina i kemokina, glavnih medijatora upale. Za potrebe istraživanja korištene su ljudske bronhijalne i plućne epitelne stanice zaražene rinovirusom. Zaraza rinovirusom stimulirala je izlučivanje mnogih citokina poput IL-1, IL-6, IL8 i TNF- $\alpha$ . Navedeni citokini zajedno su uključeni u mnoge simptome koji su zajednički respiratornim infekcijama. Nekoliko preparata na bazi purpurne ehinaceje uspjelo je potpuno ili djelomično preokrenuti stimulaciju koju je uzrokovala zaraza rinovirusom. Kako bi se postigao navedeni učinak, purpurna ehinaceja može se dodati prije ili nakon zaraze virusom (Hudson, 2012).

Haria i sur. (2016) navode da fitokemikalije u sastavu ehinaceja mogu selektivno inhibirati proupalne citokine poput TNF- $\alpha$ , istodobno promičući djelovanje citokina poput IL-10. Navedeno svojstvo fitokemikalija može smanjiti jačinu simptoma uzrokovanih infekcijom gornjih dišnih putova. Međutim, važan je točno određeni sastav fitokemikalija kako bi navedeni učinak bio moguć. Ekstrakti korišteni u istraživanju sadržavali su pretežito alkamide te druge spojeve poput derivata kavene kiseline. Zaključno, skupina različitih fitokemikalija u adekvatnom omjeru imati će pozitivan učinak na smanjenje težine simptoma uzrokovanih infekcijom gornjih dišnih putova.

Rondanelli i sur. (2018) u preglednom radu navode da je ekstrakt purpurne ehinaceje smanjio rizik komplikacija respiratornih infekcija zbog upale potiskivanjem ekspresije NF- $\kappa$ B, proteinskog kompleksa koji potiče transkripciju DNA, proizvodnju citokina i preživljavanje stanica (Rondanelli i sur., 2018). Park i sur. (2017) istraživali su utjecaj ekstrakta ehinaceje na razine određenih citokina u serumu miševa. Rezultati su pokazali da je ehinaceja obnovila

razinu citokina u serumu nakon stresom inducirane imunosupresije. Obnovljene su razine IL-6, IL-10 i IL-17 kao i ekspresija mRNA navedenih citokina u slezeni imunosuprimiranih miševa (Slika 12). Opisani imunomodulatorni učinak ehinaceje potvrđen je i pilot istraživanjem na zdravim ispitanicima. Točnije, dokazani su pozitivni učinci na ekspresiju citokina IL-2, IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  u limfocitima (Park i sur., 2018).

Osim što jačaju imunosni sustav, pripravci ehinaceje pokazuju protuupalno djelovanje. Djeluju na način da regulacija ekspresiju citokina mononuklearnih stanica periferne krvi stimulacijom protuupalnog citokina IL-10 i supresijom proupalnog citokina TNF- $\alpha$  (Tafazoli, 2020).



Slika 12. Razina citokina u serumu miševa nakon primjene ekstrakta ehinaceje. IS, imunosupresija; a, skupina miševa s normalnom funkcijom imunosnog sustava; c, imunosuprimirana skupina miševa; bc, IS + 10 mg/kg tjelesne mase ehinaceje; ab, IS

+30 mg/kg tjelesne mase ehinaceje; bc, IS + 100 mg/kg tjelesne mase ehinaceje.  
Preuzeto i prilagođeno prema Park i sur., 2018.

## **2.4. SIGURNOST UZIMANJA PRIPRAVAKA NA BAZI EHINACEJE**

*Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida* i *Echinacea angustifolia* ne bi se prema preporukama trebale uzimati duže od 2 tjedna u kontinuitetu. Također, ne preporučuje se uzimati ove pripravke kod progresivnih sistemskih bolesti (tuberkuloza, leukemija), autoimunih bolesti, zaraze virusom humane imunodeficijencije (HIV), kod trudnica, dojilja i djece mlađe od 1 godine (NN 160/2013).

Iako većina provedenih istraživanja ne ukazuje na toksične učinke pripravaka na bazi ehinaceje, potrebno je biti oprezan. Prijavljeno je nekoliko slučajeva akutne hepatotoksičnosti povezanih s pripravcima na bazi ehinaceje. U jednom prijavljenom slučaju, kod pacijentice srednje životne dobi, dijagnosticiran je hepatitis uzrokovan pripravcima na bazi ehinaceje (Kesar i sur., 2015). Također, zabilježen je slučaj akutnog zatajenja jetre, kod dvogodišnjeg djeteta, koji se povezuje s primjenom pripravaka na bazi ehinaceje. Nakon prestanka konzumacije pripravaka stanje se poboljšalo (Lawreson i sur., 2014).



### 3. ZAKLJUČAK

Mnoga istraživanja usmjerena su na imunomodulacijski učinak biljnih pripravaka. Biljni pripravci na bazi određenih vrsta roda *Echinacea* u velikom broju su zastupljeni u istraživanjima utjecaja na imunostni sustav. Rezultati većine provedenih istraživanja opravdavaju ulogu ehinaceja kao imunomodulatora. Najznačajniji imunomodulacijski i protuupalni učinak pokazuje purpurna ehinaceja. Pripravci na bazi ehinaceje utječu na različite dijelove imunostnog sustava. Najizraženiji stimulacijski učinak ehinaceje pokazuju prema makrofagima, limfocitima T, NK-stanicama i citokinima. Imunomodulacijski učinak vrsta roda *Echinacea* pripisuje se kemijskom sastavu biljke. Tvari, kao što su alkamidi, derivati kavene kiseline, cikorična kiselina, polisaharidi i fitokemikalije, zaslužni su za imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje pojedinih vrsta roda *Echinacea*.

Kako bi se postigao zadovoljavajući imunostimulacijski učinak, važno je odabrati adekvatnu vrstu roda *Echinacea*. Istraživanja su najbolje učinke pokazala primjenom purpurne ehinaceje. Prema preporukama, pripravci se ne bi trebali uzimati duže od 2 tjedna u kontinuitetu. Važno je napomenuti da je učinkovitost biljnih pripravaka u vezi sa uzgojem biljke, sastavom i načinom proizvodnje pripravka.

## 4. LITERATURA

1. Andreis I., Batinić D., Čulo F., Gračević D., Lukinović-Škudar V., Marušić M., Taradi M., Višnjic D. (2010) *Imunologija*, 7. izd., Medicinska naklada.
2. Anonymus (2021) *Echinacea* <<https://en.wikipedia.org/wiki/Echinacea>> Pristupljeno 20. kolovoza 2021.
3. Ardjomand-Woelkart K., Bauer R. (2015) Review and Assessment of Medicinal Safety Data of Orally Used *Echinacea* Preparations. *Planta Medica* **82**: 17–31.
4. Bruni R., Brighenti V., Caesar L. K., Bertelli D., Cech N. B., Pellati F. (2018) Analytical methods for the study of bioactive compounds from medicinally used *Echinacea* species. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **160**: 443–477.
5. Cardinale M., Viola M., Miceli E., Faddetta T., Puglia A. M., Maggini V., Tani C., Firenzuoli F., Schiff S., Bogani P., Fani R., Papini A. (2021) The cypsela (achene) of *Echinacea purpurea* as a diffusion unit of a community of microorganisms. *Applied Microbiology and Biotechnology* **105**: 2951–2965.
6. Catanzaro M., Corsini E., Rosini M., Racchi M., Lanni,đ C. (2018) Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and *Echinacea*. *Molecules* **23**: 1–17.
7. Cech N. B., Kandhi V., Davis J. M., Hamilton A., Eads D., Laster S. M. (2010) *Echinacea* and its alkylamides: Effects on the influenza A-induced secretion of cytokines, chemokines, and PGE2 from RAW 264.7 macrophage-like cells. *International Immunopharmacology* **10**: 1268–1278.
8. Chen L., Huang G., Gao M., Shen X., Gong W., Xu Z., Zeng Y., He F. (2017) Chicoric acid suppresses BAFF expression in B lymphocytes by inhibiting NF-κB activity. *International Immunopharmacology* **44**: 211–215.
9. El-Ashmawy N. E., El-Zamarany E. A., Salem M. L., El-Bahrawy H. A., Al-Ashmawy G. M. (2015) *In vitro* and *in vivo* studies of the immunomodulatory effect of *Echinacea purpurea* on dendritic cells. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology* **13**: 185–192.
10. Fonseca F. N., Papanicolaou G., Lin H., Lau C. B. S., Kennelly E. J., Cassileth B. R., Cunningham-Rundles S. (2014) *Echinacea purpurea* (L.) Moench modulates human T-cell cytokine response. *International Immunopharmacology* **19**: 94–102.
11. Haris E.N., Perera M., Senchina D.N., David S. (2016) Immunomodulatory effects of *Echinacea laevigata* ethanol tinctures produced from different organs. *Bioscience Horizons* **9**: 1-7.

12. Hudson J. B. (2012) Applications of the phytomedicine *Echinacea purpurea* (purple coneflower) in infectious diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* **2012**: 769896.
13. Kembuan G., Lie W., Tumimomor A. (2020) Potential usage of immune modulating supplements of the *Echinacea* genus for COVID-19 infection. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports* **4**: 13-17.
14. Kesar V., Ahmad J., Kesar V., Odin J. (2015) *Echinacea* induced acute hepatitis transitioning to autoimmune hepatitis: 925. *The American Journal of Gastroenterology* **110**: S397.
15. Kim H. R., Oh S. K., Lim W., Lee H. K., Moon B. I., Seoha J. Y. (2014) Immune enhancing effects of *Echinacea purpurea* root extract by reducing regulatory T cell number and function. *Natural Product Communications* **9**: 511–514.
16. Lawreson J. A., Walls T., Day A. S. (2014) *Echinacea*-induced acute liver failure in a child. *Journal of Paediatrics and Child Health* **50**: 841.
17. Licciardi P. V., Underwood J. R. (2011) Plant-derived medicines: A novel class of immunological adjuvants. *International Immunopharmacology* **11**: 390–398.
18. Malenica B. (2005) *Nespecifična i specifična imunost*. **49**: 23–30.
19. Molaveisi M., Shahidi Noghabi M., Parastouei K., Taheri R. A. (2021) Fate of nano-phytosomes containing bioactive compounds of *Echinacea* extract in an acidic food beverage. *Food Structure* **27**: 100177.
20. Manay A., Vazirian M., Saeidnia S. (2015) *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacognosy Reviews* **9**: 63-72.
21. Pravilnik o tvarima koje se mogu dodavati i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno (2013) Narodne novine **160** (NN 160/2013).
22. Park S., Lee M. S., Jung S., Lee S., Kwon O., Kreuter M. H., Perrinjaquet-Moccetti T., Min B., Yun S. H., Kim Y. (2018) *Echinacea purpurea* Protects Against Restraint Stress-Induced Immunosuppression in BALB/c Mice. *Journal of Medicinal Food* **21**: 261–268.
23. Ritchie M. R., Gertsch J., Klein P., Schoop R. (2011) Effects of Echinaforce® treatment on ex vivo-stimulated blood cells. *Phytomedicine*, **18**: 826–831.
24. Rondanelli M., Miccono A., Lamburghini S., Avanzato I., Riva A., Allegrini P., Faliva M. A., Peroni G., Nichetti M., Perna S. (2018) Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and *Echinacea* in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds - Practical Advice on Dosages. *Evidence-Based Complementary and*

*Alternative Medicine* **29**: 5813095.

25. Ross S. M. (2016) *Echinacea purpurea*: A proprietary extract of *Echinacea purpurea* is shown to be safe and effective in the prevention of the common cold. *Holistic Nursing Practice*, **30**: 54–57.
26. Sharifi-Rad M., Mnayer D., Morais-Braga M. F. B., Carneiro J. N. P., Bezerra C. F., Coutinho H. D. M., Salehi B., Martorell M., del Mar Contreras M., Soltani-Nejad A., Uribe Y. A. H., Yousaf Z., Iriti M., Sharifi-Rad J. (2018) *Echinacea* plants as antioxidant and antibacterial agents: From traditional medicine to biotechnological applications. *Phytotherapy Research* **32**: 1653–1663.
27. Tafazoli A. (2020). *Echinacea* for Cancer Patients: To Give or Not to Give. *Complementary Medicine Research* **27**: 112–116.
28. Wen C. C., Chen H. M., Yang N. S. (2012) Developing Phytochemicals from Medicinal Plants as Immunomodulators. In *Advances in Botanical Research* **62**:197-272.
29. Yin S. Y., Wang W. H., Wang P. H., Aravindaram K., Hwang P. I., Wu H. M., Yang, N. S. (2010) Stimulatory effect of *Echinacea purpurea* extract on the trafficking activity of mouse dendritic cells: Revealed by genomic and proteomic analyses. *BMC Genomics* **11**: 612.

## **IZJAVA O IZVORNOSTI**

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

*Klara Zadavec*

---

Klara Zadavec