

Primorsko smilje (*Helichrysum italicum* (Roth) G.Don) u kozmetici i fitofarmaciji

Šimić, Franka

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:988830>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Franka Šimić

**Primorsko smilje (*Helichrysum italicum* (Roth)
G.Don) u kozmetici i fitofarmaciji**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakognoziju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Marijane Zovko-Končić. Rad je izrađen u sklopu projekta IP-2018-01-6504 koji je financirala Hrvatska zaklada za znanost.

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Marijani Zovko-Končić na savjetima i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji, dečku i prijateljima koji su mi pružali podršku tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Botanički podaci o vrsti <i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G.Don.....	1
1.1.1. Morfološka obilježja	2
1.1.2. Stanište i rasprostranjenost	3
1.2. Fitokemijski sastav	5
1.2.1. Arzanol.....	5
1.2.2. Flavonoidi	6
1.2.3. Fenolne kiseline	7
1.2.4. Eterično ulje.....	7
1.3. Tradicionalna upotreba.....	9
2. OBRAZLOŽENJE TEME	11
3. MATERIJALI I METODE	12
4. REZULTATI I RASPRAVA	13
4.1. Antimikrobno djelovanje.....	13
4.2. Antioksidativno djelovanje	16
4.3. Protuupalno djelovanje.....	18
4.4. Protutumorsko djelovanje	19
4.5. Djelovanje na kožu.....	19
4.6. Djelovanje na probavni sustav	23
4.7. Djelovanje na dišni sustav	24
4.8. Repelentno i insekticidno djelovanje	25
4.9. Ostali učinci smilja.....	26
4.10. Sigurnost primjene smilja.....	27
5. ZAKLJUČAK	28
6. LITERATURA	29
7. SAŽETAK/SUMMARY	40

7.1. Sažetak	40
7.2. Summary	40

1. UVOD

1.1 Botanički podaci o biljnoj vrsti *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don

Primorsko smilje (Slika 1), *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don, pripada porodici glavočika, Asteraceae, i rodu *Helichrysum* kojeg čini više od 500 različitih vrsta na području Afrike, Azije, Europe i Australije. Smatra se da ime roda potječe od grčkih riječi “*helios*” i “*chryos*” koje u prijevodu znače „sunce“ i „zlat“ (Perrini i sur., 2009). Smilje karakteriziraju cvatovi jarko žute boje koji zadržavaju svoj oblik i boju nakon sušenja. Neki od uobičajenih stranih naziva referiraju se na to svojstvo. Francuski naziv „*immortelle*“, engleski „*everlasting*“ i španjolski „*siempreviva*“ u prijevodu znače besmrtni, odnosno vječan (Akaberi i sur., 2019). Iako ne ulazi u sastav *curry* mješavine, neki ga autori zbog aromatičnog mirisa nazivaju *curry* biljkom (Pohajda i sur., 2019.).



Slika 1: Grm primorskog smilja (Preuzeto s www.wikimedia.org)

Primorsko smilje naziva se još i sredozemnim ili uskolisnim smiljem, a narodna imena su smilj, cmilj, cmilje, bilobrađa i margiž. Neki od sinonima za latinski naziv vrste su *H. anquistifolium* (DC), *H. numidicum* (Pomel), *H. rupestre ssp. glutinosum* (Ten.), *Gnaphalium italicum* (Roth) i *G. glutinosum* (Ten.) (www.hirc.botanic.hr).

1.1.1. Morfološka obilježja

Smilje je vazdazeleni polugrm visine 20-50 centimetara (Glavaš, 2019). Razgranati podzemni izdanak, rizom, sa širokim nitima ksilema prodire duboko u tlo osiguravajući time brz protok vode i prilagodbu na sušne uvjete. Iz rizoma se svake godine razvijaju deseci stabljika koje nose cvijet (Pohajda i sur., 2019.) Uspravna stabljika, u osnovi drvenasta, obrasla je bijelim svilenkastim dlakama. Uski šiljasti listovi su na licu zeleni, a na naličju srebrno dlakavi i jako aromatični (Slika 2). Pri osnovi stabljike skupljeni su u rozetu, dok su ostali naizmjenično raspoređeni po stabljici (Savković, 2017). Debela kutikula i guste dlačice na naličju štite puči i smanjuju transpiraciju čime osiguravaju smilju prilagođenost na sušne uvjete staništa (Pohajda i sur., 2019.). Zlatnožuti cjevasti cvjetovi intenzivnog mirisa nalaze se na vrhu stabljike i skupljeni su u guste glavice koje izgledaju kao jedan cvijet (Slika 3). Glavice su skupljene u gronju. Smilje cvjeta od lipnja do kolovoza.



Slika 2: Listovi primorskog smilja (Preuzeto s www.wikipedia.org)



Slika 3: Cvat primorskog smilja (Preuzeto iz Idžojić (2017) uz dopuštenje izdavača)

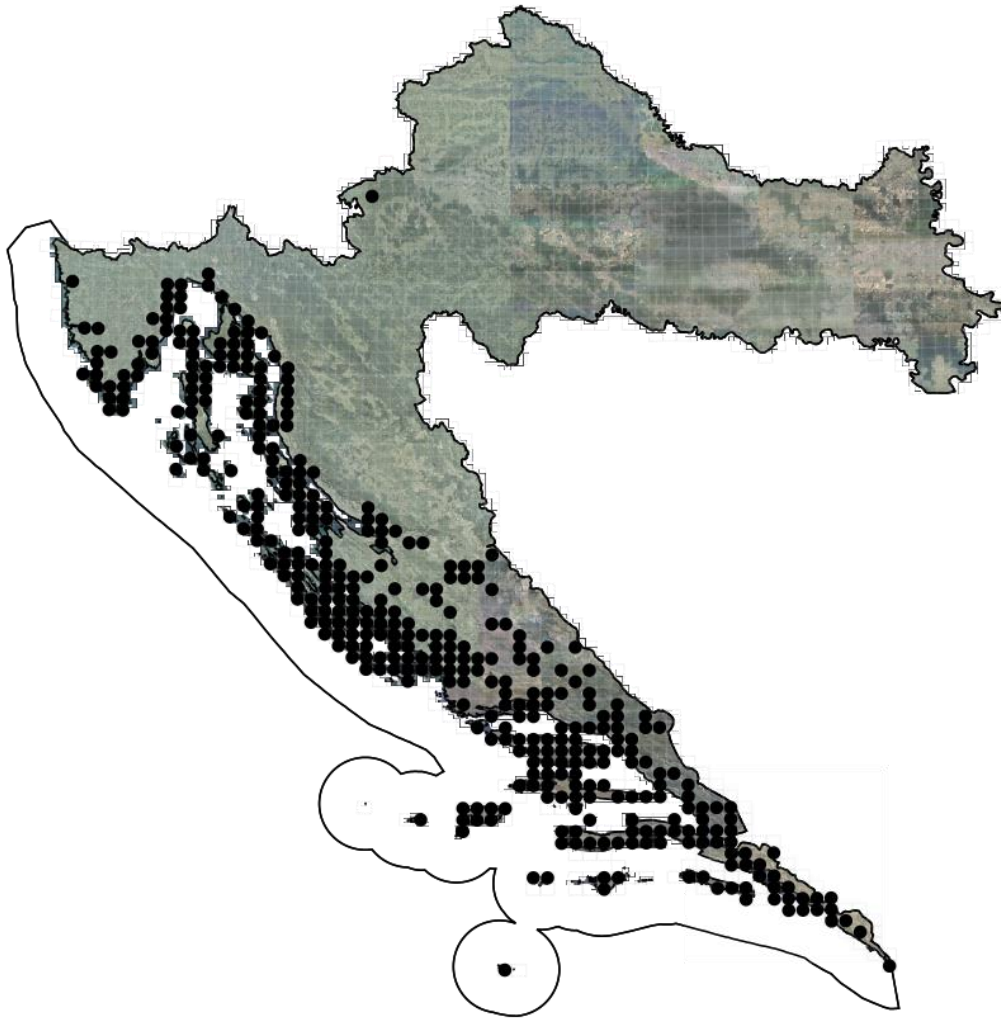
Plod smilja je jednosjemena roška na čijem se vrhu nalazi kunadra, prilagodba u obliku rasperjanih dlaka koja služi rasprostranjivanju sjemenaka (Glavaš, 2019) (Slika 4).



Slika 4: Plod primorskog smilja (Preuzeto iz Idžojić (2017) uz dopuštenje izdavača)

1.1.2. Stanište i rasprostranjenost

Smilje, biljka suhe i tople klime, prilagođeno je sušnim uvjetima staništa i raste na alkalnom, suhom, pješčanom tlu siromašnom hranjivim tvarima. Dobro podnosi dugotrajne suše, a zahvaljujući otpornosti na niske temperature može rasti i na visinama do 2200 metara nadmorske visine (Kramberger i sur., 2021b; Stepanović i sur., 2009). U Hrvatskoj, smilje nastanjuje kamenjare, bušike, stjenovite travnjake od obalnog do brdskog pojasa u području mediteranske i submediteranske klime (Grdinić and Kremer, 2009) (Slika 5). U hrvatskoj flori prisutne su dvije podvrste primorskog smilja, *H. italicum* (Roth) G. Don subsp. *italicum* i *H. italicum* (Roth) G. Don subsp. *microphyllum* (Willd.) Nyman. Od srodnih vrsta smilja na području Republike Hrvatske nalazi se još i pješčano smilje, *H. arenarium* (L.) Moench, a zabilježene su i *H. litoreum* Guss te *H. stoechas* (L.) Moench (www.hirc.botanic.hr).



Slika 5: Rasprostranjenost samoniklog smilja u Republici Hrvatskoj (Preuzeto s Flora Croatica Database 2022., www.hirc.botanic.hr/fcd)

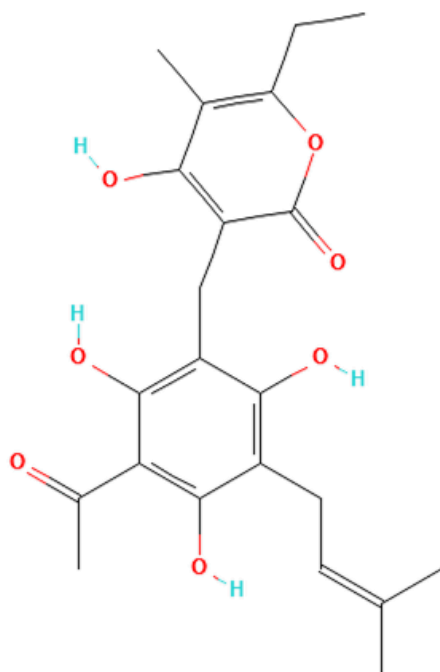
Smilje nije strogo zaštićena vrsta, no prema važećem Zakonu o zaštiti prirode sakupljanje se regulira izdavanjem dopuštenja za sakupljanje u komercijalne svrhe i propisivanjem uvjeta kao što su vremenski period i način branja samoniklog smilja. Sakupljanje smilja potpuno je zabranjeno u nacionalnim parkovima, strogim i posebnim rezervatima, a od 2015. godine i na otocima Krku, Rabu, Cresu, Lošinju i Pagu kako bi se zaštitilo stanište i osigurala dugoročna održivost smilja u osjetljivim otočnim ekosustavima (www.mingor.gov.hr).

1.2. Fitokemijski sastav

Različite metode ekstrakcije rezultiraju kvalitativno i kvantitativno različitim kemijskim sastavom ekstrakata, a time i različitom biološkom aktivnošću (Cerulli i sur., 2021). Za dobivanje ekstrakata smilja koriste se svi nadzemni dijelovi biljke; cvjetovi, listovi i herba. Ekstrakcija se može provoditi raznim otapalima kao što su etanol, metanol, dietil-eter i aceton, a u zadnje vrijeme sve je popularnija ekstrakcija ekološki prihvatljivim superkritičnim ugljikovim dioksidom (CO₂) (Ferraz i sur., 2022). Većina klasičnih metoda koristi organska otapala u velikim količinama te su okarakterizirane niskom selektivnošću i potrebom za visokim temperaturama, što može dovesti do degradacije termolabilnih spojeva. Ekstrakt smilja dobiven superkritičnom CO₂ ekstrakcijom bogatiji je lipofilnim aktivnim tvarima, poput sastavnica eteričnog ulja, te sadrži manje drugih sastavnica od ekstrakata dobivenih konvencionalnim metodama. Zahvaljujući visokom sadržaju voskova superkritični CO₂ ekstrakti izuzetno su pogodni za primjenu u kozmetičkoj industriji (Rajić i sur., 2015). S druge strane, eterično se ulje najčešće dobiva vodenom destilacijom svježih cvjetova smilja. Prinos eteričnog ulja varira od 0,08% do 0,32% (Ninčević i sur., 2019). Kao nusprodukt destilacije smilja vodenom parom nastaje cvjetna vodica ili hidrolat koji sadržava manje količine eteričnog ulja, a koristi se u industriji sapuna i mirisa te u kozmetičkim pripravcima kao tonik i sredstvo za njegu kože (Pohajda i sur., 2019.). Smatra se da hidrolat smilja djeluje regenerativno i pojačava protok krvi kroz kožu (www.plantagea.hr). Mnogi su kemijski spojevi, poput flavonoida, fenolnih kiselina, tanina i kumarina, gotovo odsutni u eteričnim uljima, ali su prisutni u vodenim ekstraktima kao i ekstraktima dobivenim pomoću drugih otapala (Rajić i sur., 2015).

1.2.1. Arzanol

Arzanol (Slika 6), po strukturi prenilirani heterodimerni floriglucininil piron, može se izolirati iz acetonskog ekstrakta listova i cvjetova (Kothavade i sur., 2013), a prisutan je i u vodenom ekstraktu smilja (Kramberger i sur., 2021a). U posljednje se vrijeme intenzivno istražuje njegov učinak, a dokazano je da posjeduje snažno protuupalno, antioksidativno i antimikrobno djelovanje (Mammimo, 2017).



Slika 6: Struktura arzanola (Preuzeto s www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

1.2.2. Flavonoidi

Flavonoidi su fenolne supstance koje pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti. Studije su pokazale da konzumacija flavonoida smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, metaboličkih poremećaja i pojave nekih tipova karcinoma zahvaljujući smanjenju oksidacijskog stresa u organizmu. Zbog vazodilatacijskog učinka na krvne žile, inhibicije oksidacije lipoproteina niske gustoće (LDL) i inhibicije agregacije trombocita djeluju kardioprotektivno (Anand David i sur., 2016). U nadzemnim dijelovima smilja flavonoidi se nalaze u obliku glikozida ili kao aglikoni, a neki od izoliranih su pinocembrin, gnafalin, tilirozid, luteolin, kvercetin, naringenin, kemferol i apigenin. Antioksidativni učinak pinocembrina, gnafalina i tilirozida dokazan je *in vitro* istraživanjima, a njihova protuupalna aktivnost potvrđena je *in vivo* (Sala i sur., 2003a). Pinocembrin posjeduje i neuroprotektivno djelovanje, a istraživanja su pokazala da poboljšava kognitivnu funkciju kod osoba oboljelih od Alzheimerove demencije (Gonçalves et al., 2017). Luteolin ima antivirusno (Kramberger i sur., 2021b), antioksidativno i protutumorsko djelovanje (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Kvercetin je flavonoid prisutan u više od 20 biljaka, a u nadzemnim dijelovima smilja nalazi se većinom u obliku glikozida (Kramberger i sur., 2021b). Poznato je njegovo antimikrobno i

protuupalno djelovanje, a zbog snažne antioksidativne aktivnosti posjeduje kardioprotektivni i protutumorski učinak (Anand David i sur., 2016). Kvercetin i njegovi derivati koriste se kod upalnih stanja, poremećaja raspoloženja i cirkulatornih tegoba (Kramberger i sur., 2021b). Naringenin je flavonoid koji se često nalazi u plodovima biljaka iz roda *Citrus*. U smilju je prisutan u obliku glikozida, a posjeduje antioksidativno, antitumorsko, protuupalno i kardioprotektivno djelovanje (Salehi i sur., 2019). Žuta boja cvijeta *H. italicum* povezivana je s prisutnošću flavonoida iz skupine kalkona (Kuštrak, 2005) koji su karakteristični za vrstu *H. arenarium*. No, u novijim istraživanjima kalkoni nisu detektirani u cvijetu primorskog smilja stoga se pretpostavlja da žuta boja potječe od kemferola i njegovih derivata (Appendino i sur., 2015). Smatra se da kemferol ima geroprotektivni učinak, odnosno da može usporiti proces starenja i produžiti životni vijek (Kampkötter i sur., 2007). Kemferol djeluje antibakterijski i snažan je antioksidans koji se, zbog sposobnosti smanjenja razine oksidativnog stresa, trenutno razmatra kao potencijalna antitumorska terapija (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Apigenin se također pokazao kao potencijalni antitumorski agens jer modulira faktore važne za angiogenezu i progresiju karcinoma (Mirzoeva i sur., 2014).

1.2.3. Fenolne kiseline

Fenolne kiseline i njihovi esteri su spojevi koji se nalaze u velikom broju biljaka. Njihov učinak na zdravlje potvrđen je brojnim istraživanjima, a dokazano je da posjeduju protuupalno, antimikrobno, antioksidativno i protutumorsko djelovanje. Kod smilja su prisutne kavena kiselina i njeni derivati poput klorogenske kiseline, a detektirane su u metanolnim (Kramberger i sur., 2021b; Kutluk i sur., 2018) i vodenim ekstraktima (Kramberger i sur., 2021a). Uz gore navedene učinke, klorogenska kiselina ima i imunomodulatorno, hipolipemičko i hipoglikemijsko djelovanje što je potvrđeno *in vitro* i *in vivo* studijama (Kramberger i sur., 2021b).

1.2.4. Eterično ulje

Eterično ulje (Slika 7) prisutno je u svim zelenim dijelovima biljke te ima složen sastav s brojnim monoterpenima i seskviterpenima. Kematip, odnosno kemijski sastav eteričnog ulja prvenstveno ovisi o anatomskom i morfološkom polimorfizmu (Peršić i sur., 2019), ali i o lokalitetu, vegetacijskom ciklusu biljke (Mastelic i sur., 2005), kompoziciji i kiselosti tla, sadržaju anorganskih komponentata tla (Djihane i sur., 2017) te okolišnim

čimbenicima (Ninčević i sur., 2019) kao što su izloženost suncu i nadmorska visina na kojoj biljka raste (Ćavar Zeljković i sur., 2015).



Slika 7: Eterično ulje smilja (Preuzeto s www.bioplant.hr)

U eteričnom ulju smilja prikupljenog s jadranske obale najzastupljenije sastavnice su monoterpeni alkohol nerol, esteri neril-acetat i geranil-acetat, monoterpen α -pinen, seskviterpeni α - i γ - kurkumen te α -cedren (Mastelic i sur., 2005). Analizom sastava eteričnog ulja smilja s devet različitih lokacija uzduž jadranske obale i otoka utvrđeno je da je kvalitativni sastav svih uzoraka sličan, dok je udio pojedinih komponenata različit (Blažeković i sur., 1995). Novija istraživanja pokazuju prisutnost α -*trans*-bergamotena, β -akoradiena i rosifoliola kao primarnih komponenti u uzorcima prikupljenima na različitim lokacijama u Dalmaciji (otok Brač, Biokovo, okolica Makarske i okolica Tigarice) (Ćavar Zeljković i sur., 2015). Za djelovanje eteričnog ulja važni su ketonski spojevi itolidioni (Marković, 2010). Itolidioni, po strukturi seskviterpeni ketoni, doprinose mirisu eteričnog ulja i posjeduju izvrsna antihematomska (Matin et al., 2021) i antioksidativna svojstva. Kelacijom fibrina olakšavaju resorpciju hematoma, a djeluju i protuupalno te kao cikatrizanti (Voinchet and Giraud-Robert, 2007). Komponente koje sadrže kisik, kao što su monoterpeni geraniol i nerol te esteri neril-acetat i geranil-acetat, najvjerojatnije su odgovorne za antimikrobni učinak (Mastelic i sur., 2005). Neril-acetat posjeduje i analgetski učinak (Peršić i sur., 2019). Istraživanja su pokazala da α - i β -pinen mogu narušiti integritet bakterijske

stanice, inhibirati respiraciju i interferirati s prijenosom iona (Djihane i sur., 2017). Nadalje, α -pinen povoljno djeluje na zacjeljivanje rana osiguravajući brže zatvaranje rane te otpornost ožiljka (Andjić i sur., 2021), a posjeduje i protutumorski učinak (Chen i sur., 2015; Matsuo i sur., 2011). Visoke koncentracije monoterpena mogu imati iritabilan učinak na dišne puteve stoga je poželjno da je udio α -pinena manji od 25% (Peršić i sur., 2019). Uz α - i β -pinen, limonen je još jedna od sastavnica eteričnog ulja smilja koja posjeduje snažnu antibakterijsku aktivnost (Djihane i sur., 2017).

1.3. Tradicionalna uporaba

Na području Mediterana smilje je stoljećima korišteno kao tradicionalni lijek. Istraživanjem o upotrebi ljekovitog bilja na jadranskim otocima utvrđeno je da je smilje jedna od često korištenih ljekovitih biljaka (Łuczaj i sur., 2021). Zahvaljujući antimikrobnom, protuupalnom i antialergijskom učinku, primjenu najčešće pronalazi kod upalnih stanja kože, u terapiji upalnih i infektivnih stanja dišnih puteva kao što su bronhitis, laringitis, traheitits i kašalj te kod tegoba probavnog sustava, najčešće kao koleretik (Antunes Viegas i sur., 2014; Kuštrak, 2005). Infuzi (Slika 8), poznatiji kao čajevi, pripremaju se od cvjetova i listova smilja, a primjenu nalaze u terapiji simptoma prehlade i alergija. Dekokti se koriste u terapiji probavnih tegoba (Kramberger i sur., 2021a). Cvijet smilja nalazi se u čajnim mješavinama namijenjenima regulaciji rada jetre i žučnog mjehura (www.ljekarna.hr). Zabilježena je i primjena smilja kao sredstva za ublažavanje nesanice i glavobolje (Kramberger i sur., 2021a).



Slika 8: Čaj od cvjetova smilja (Preuzeto s www.blog.valamar.com)

Eterično ulje primorskog smilja jedno je od najpopularnijih eteričnih ulja u kozmetici, a najčešće se koristi u formulacijama namijenjenima regeneraciji i njezi kože te *anti-age* tretmanima (Ferraz i sur., 2022). U tradicionalnoj medicini poznato je kao sredstvo za tretiranje ožiljaka (Marković, 2010). U nerazrijeđenom obliku koristi za tretiranje rana u svrhu ubrzanja cijeljenja i olakšanja boli, dok se za sve ostale indikacije razrjeđuje baznim uljem. U kombinaciji s eteričnim uljem lavande (*Lavandula angustifolia*, Lamiaceae) i čajevca (*Melaleuca alternifolia*, Myrtaceae) koristi se za ublažavanje kožnih promjena uzrokovanih kemoterapijom, primjerice *hand-foot* sindroma (Appendino i sur., 2015). Zbog karakterističnog mirisa upotrebljava se u parfemima i sapunima (Ferraz i sur., 2022.). Eterično ulje ima antikoagulativni učinak stoga se koristi u dermalnim pripravcima namijenjenim smanjenju tegoba kod proširenih vena i flebitisa. Često se, u kombinaciji s maslinovim ili tamanu uljem, koristi za tretiranje opekline, rana i ožiljaka, a korisno je u tretmanu modrica (Andjić i sur., 2021; Appendino i sur., 2015) jer pojačava apsorpciju hematoma. Zbog protuupalnog djelovanja indicirano je u lokalnoj terapiji reumatoidnog artritisa. Zahvaljujući stimulaciji rada hepatocita i smanjenju razine kolesterola, formulacije s eteričnim uljem smilja za oralnu primjenu mogu biti korisne kao dodatna terapija hiperkolesterolemije te za stimulaciju funkcije jetre (Marković, 2010).

Cvijet smilja izvor je za proizvodnju toskanskog obalnog meda (*miele di spiaggia*), jednog od najskupljih i najtraženijih na europskom tržištu. U Tirenskom području listovi smilja koriste se kao začini u kulinarstvu. Zabilježena je i upotreba smilja u proizvodnji piva, a u Sardiniji se koristi za aromatiziranje rakije i proizvodnju likera. Gusjenice dudovog svilca koje se hrane cvjetovima smilja pomiješanim s listovima duda (*Morus spp.*, Moraceae) proizvode prirodnu žutu svilu koja se u središnjoj Sardiniji koristi za proizvodnju odjeće (Appendino i sur., 2015).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Suvremena medicinska i farmaceutska znanost ulažu velike napore u pronalazak sredstava za prevenciju i liječenje brojnih bolesti. Iako postoji cijeli niz sintetskih lijekova, pacijenti izbjegavaju njihovu svakodnevnu uporabu, dijelom i zbog percepcije o toksičnosti. Slična pojava se sve više primjećuje i u odabiru kozmetičkih proizvoda. Stoga se pažnja znanstvenika usmjerava na prirodne izvore ljekovitih tvari kao što su funkcionalna hrana i ljekovite biljne vrste. Tradicionalna primjena smilja potaknula je brojna takva istraživanja. Cilj ovog rada bio je proučiti znanstvenu i stručnu literaturu o učinkovitosti i sigurnosti primjene smilja u prevenciji i liječenju različitih bolesti i dermatoloških poremećaja, sažeti stečene spoznaje te prikazati relevantne podatke s ciljem racionalne primjene smilja u fitoterapiji i kozmetici.

3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade ovog teorijskog diplomskog rada korištena je stručna i znanstvena literatura vezana uz učinke primorskog smilja i pojedinih sastavnica te potencijalnu uporabu u liječenju različitih bolesti. Podaci su prikupljeni pregledom znanstvenih radova iz bibliografskih baza podataka kao što su *Scopus*, *PubMed*, *ScienceDirect* i *CROSB* uz korištenje ključnih riječi „*helichrysum AND italicum*“. Znanstveni radovi koji su se odnosili na uporabu smilja u medicini, farmaciji i kozmetici odabrani su na temelju naslova i sažetaka.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Antimikrobno djelovanje

Smilje posjeduje antibakterijski učinak, pretežno protiv Gram pozitivnih bakterija kao što je *Staphylococcus aureus* (Mastelic i sur., 2005). Poznato je da su Gram pozitivne bakterije osjetljivije na djelovanje eteričnih ulja od Gram negativnih što je povezano sa strukturom bakterijske stanične stjenke (Djihane i sur., 2017). Pretpostavlja se da su za antimikrobno djelovanje smilja dijelom zaslužni i flavonoidi koji se, najvjerojatnije, zbog svoje lipofilne strukture ugrađuju u citoplazmatske membrane mikroorganizama narušavajući pritom integritet i funkcionalnost membrane koja postaje permeabilna za ione i protone (Nostro i sur., 2001). Antimikrobni učinak posjeduje i arzanol, a pokazao se djelotvornim protiv *multidrug-resistant* (MDR) sojeva bakterije *S. aureus* (Tagliatalata-Scafati i sur., 2013). Za antibakterijski učinak eteričnog ulja smilja najvjerojatnije su odgovorni oksigenirani monoterpeni spojevi; geraniol, geranil- i neril-acetat (Ninčević i sur., 2019).

Etanolni ekstrakt cvjetnih vršaka smilja je u *in vitro* studiji pokazao antibakterijsku aktivnost prema Gram pozitivnoj bakteriji *Streptococcus mutans* koja se smatra visoko kariogenim patogenom kod čovjeka. *S. mutans* hidrofobnim vezama prianja na površinu zubne cakline i metabolizira sukrozu pomoću enzima glukoziltransferaze pri čemu nastaje ljepljivi netopljivi glukan. Time se potiče čvrsta adherencija bakterija na površinu zuba što je jedna od kritičnih točaka za razvoj dentalnog karijesa i drugih oralnih bolesti. Iako subinhibitorne koncentracije etanolnog ekstrakta nisu pokazale jak učinak na inhibiciju rasta *S. mutans*, utjecale su na smanjenje hidrofobnosti i inhibiciju agregacije bakterija koji su važni faktori za adherenciju bakterija na površinu zuba. Za učinak inhibicije prianjanja bakterija na zubnu površinu najvjerojatnije su odgovorni flavonoidi koji inhibiraju aktivnost glukoziltransferaze i time onemogućuju bakterijama sintezu glukana koji je važan čimbenik adherencije. Uz utjecaj na *S. mutans*, ekstrakti smilja pokazali su i inhibitorni učinak na rast i enzimatsku aktivnost vrste *S. aureus*, patogena koji uzrokuje širok spektar infekcija, ali je također važan u razvoju dentalnih bolesti (Nostro i sur., 2004). Dietil-eterni ekstrakt cvjetnih vršaka smilja interferira s aktivnošću enzima, kao što su koagulaza, DNAaza, lipaza i termonukleaza, koji predstavljaju važne faktore virulencije *S. aureus* (Nostro i sur., 2001). Nadalje, dietil-eterni ekstrakt smilja interferira i s produkcijom enterotoksina, termostabilnih proteina koji su odgovorni za povraćanje i proljev kod stafilokoknog trovanja hranom (enterotoksini A i D), a povezani su i s bolničkim infekcijama (enterotoksin B), sindromom

toksičnog šoka te sindromom iznenadne smrti novorođenčadi (enterotoksin C) (Nostro i sur., 2002).

Eterično ulje smilja također pokazuje antibakterijski učinak na Gram pozitivne bakterije. Prema rezultatima istraživanja, eterično ulje razrijeđeno dimetil sulfoksidom u omjeru 1:1 bilo je učinkovitije od gentamicina u inhibiciji rasta dviju Gram pozitivnih bakterija, *S. aureus* i *Micrococcus luteus*. Iz omjera minimalne inhibitorne koncentracije i minimalne baktericidne koncentracije eteričnog ulja smilja može se zaključiti da djeluje baktericidno (Djihane i sur., 2017). Eterično ulje djeluje bakteriostatski i na vrstu *Staphylococcus epidermis* (Chinou i sur., 1996).

Neke vrste bakterija, kao što su *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* i *Pseudomonas aeruginosa*, u tkivima mogu formirati visoko organizirane zajednice, odnosno biofilme koji im olakšavaju preživljavanje i pružaju zaštitu od djelovanja antibiotika i imunskog sustava domaćina. Biofilmovi su povezani s rekurentnim urinarnim infekcijama, endokarditisom, upalom srednjeg uha, periodontitisom i prostatitisom. Formiranje biofilma bakterije *P. aeruginosa* u plućima povezano je s povećanim mortalitetom kod pacijenata s cističnom fibrozom. Stoga, molekule koje mogu inhibirati ili ograničiti stvaranje biofilma predstavljaju potencijalno rješenje u terapiji ovakvih infekcija, a pojedine fenolne sastavnice metanolnog ekstrakta smilja pokazale su značajno djelovanje na degradaciju biofilma bakterije *P. aeruginosa* (D'Abrosca i sur., 2013).

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) grupa su okolišnih bakterija izoliranih iz vode, tla, prašine, životinja, mlijeka i mliječnih proizvoda. Iako su većinom apatogene, neke vrste mogu uzrokovati oportunističke infekcije. Najčešće izolirani patogeni dišnog sustava iz ove skupine bakterija su *Mycobacterium avium* i *M. intracellulare* koje pripadaju skupini oportunističkih patogena vodovodnih sustava koji mogu izazvati infekcije kod imunokompromitiranih bolesnika (Peruč i sur., 2021). Zahvaljujući sposobnosti formiranja biofilma u vodenom okruženju, ove bakterije pokazuju otpornost prema dezinficijensima, kloriranju i povišenoj temperaturi, a biofilm doprinosi i rezistenciji na fagocitozu i antimikrobne lijekove. Zbog velike hidrofobnosti staničnog zida, ove se bakterije mogu vezati za razne površine te brzo kolonizirati cijevi te plastične i silikonske dijelove unutar sustava za opskrbu vodom. Vodovodna voda često je izvor infekcije NTM (Peruč i sur., 2020) U *in vitro* istraživanju eterično ulje smilja pokazalo je učinak razaranja mikobakterijskog biofilma na diskovima nehrđajućeg čelika u steriliziranoj vodovodnoj vodi. Pri koncentraciji dvostruko većoj od minimalne inhibitorne koncentracije (6,4 mg/mL) postotak degradacije biofilma *M.*

avium, *M. intracellulare* i *M. gordonae* iznosio je 99,9%, dok je minimalna inhibitorna koncentracija (3,2 mg/mL) pokazala nešto slabiji učinak razaranja biofilma (98,2-99,6%). (Peruč i sur., 2021). Nadalje, subinhibitorne koncentracije eteričnog ulja smilja, primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s eteričnim uljem borovice (*Juniperus communis*), sprječavaju adheziju netuberkuloznih mikobakterija na praživotinju *Acanthamoeba*. Zbog endosimbioze u vodenom mediju, ameba predstavlja rezervoar infekcije i igra ključnu ulogu u patogenezi ovih mikroorganizama te im pruža zaštitu od antibiotika, povišene temperature i promjene pH vrijednosti. Kombinacijom dva eterična ulja u subinhibitornim koncentracijama postiže se sinergistički antimikrobni učinak uz istovremeno smanjenje mogućeg toksičnog učinka na domaćina (Peruč i sur., 2020).

Eterično ulje posjeduje i dobar antifungalni učinak, a najosjetljivijom vrstom pokazala se *Candida albicans* (Djihane i sur., 2017; Mastelic i sur., 2005). Eterično ulje razrijeđeno dimetil sulfoksidom u omjeru 1:1 pokazalo je jaču inhibitornu aktivnost na rast gljivice od 5-fluorocitozina. Slično kao kod bakterija, omjer minimalne inhibitorne koncentracije i minimalne fungicidne koncentracije ukazuje na fungicidan učinak eteričnog ulja smilja (Djihane i sur., 2017). Etanolni ekstrakt smilja također je pokazao antifungalni učinak, a na njegovo djelovanje najosjetljiviji su dermatofiti roda *Trichophyton* i *Microsporum* (Blažeković i sur., 2006).

Iako su dosadašnja istraživanja pokazala slab utjecaj na Gram negativne bakterije (Mastelic i sur., 2005), eterično ulje smilja sadrži komponente koje moduliraju rezistenciju nekih vrsta Gram negativnih bakterija na antimikrobne lijekove. Aktivacija efluksnih pumpi, pomoću kojih bakterije izbacuju molekule lijeka iz stanice, jedan je od mehanizama važnih za stjecanje otpornosti na lijekove. *In vitro* istraživanjem pokazano da eterično ulje smilja može značajno smanjiti rezistenciju na kloramfenikol triju izrazito patogenih MDR bakterija; *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter aerogenes* i *Pseudomonas aeruginosa*. U usporedbi s fenilalanin-arginin- β -naftilamidom (PA β N), inhibitorom efluksnih pumpi, eterično ulje smilja pokazalo se učinkovitijim u smanjenju rezistencije bakterije *Acinetobacter baumannii* na kloramfenikol. Razina smanjenja rezistencije 2,5%-tnog eteričnog ulja smilja na kloramfenikol za *Enterobacter aerogenes* MDR soj EA27 usporediva je s učinkom PA β N, dok je učinak na izrazito kloramfenikol-rezistentne sojeve *P. aeruginosa* slabiji od učinka PA β N, no ipak je zabilježeno smanjenje rezistencije na ovaj fluorokinolonski antibiotik. Iz navedenih rezultata istraživanja može se zaključiti da eterično ulje smilja sadrži jednu ili više

komponenti koje inhibiraju efluksne pumpe od kojih se geraniol pokazao najpotentnijim (Lorenzi i sur., 2009).

Hidrolat smilja također posjeduje antimikrobna svojstva. U istraživanju Dzamic i sur. (2019.) ispitivan je antimikrobni učinak eteričnog ulja i hidrolata smilja, a rezultati su pokazali da su na njihovo djelovanje najosjetljivije bakterije *Bacillus cereus* i *Salmonella typhymurium*. Među ispitivanim vrstama gljivica, hidrolat i eterično ulje najbolji su učinak pokazali na inhibiciju rasta *C. albicans* (Dzamic i sur., 2019).

Ekstrakti smilja posjeduju antiviralno djelovanje, a učinak je potvrđen na *Herpes simplex* virus tipa 1 (Nostro et al., 2003). Za djelovanje su najvjerojatnije odgovorni flavonoidi, prvenstveno luteolin i apigenin kojima je ranijim istraživanjima potvrđena antiviralna aktivnost. Nadalje, dokazano je i antiviralno djelovanje arzanola koji je pokazao inhibitornu aktivnost na replikaciju virusa humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u T limfocitima (Kothavade i sur., 2013; Ninčević i sur., 2019).

4.2. Antioksidativno djelovanje

Oksidativni stres uzrokovan je poremećajem ravnoteže između produkcije i akumulacije reaktivnih kisikovih specija (ROS, engleski *reactive oxygen species*) u stanicama ili tkivima i sposobnosti organizma da ih detoksificira. Obrambeni mehanizmi stanica temelje se uglavnom na enzimskim sustavima, primjerice superoksid dismutazi ili katalazi, koji štite stanicu od nepovoljnih učinaka radikala i reaktivnih molekula. ROS, kao što su superoksidni radikali ($O_2^{\bullet-}$), vodikov peroksid (H_2O_2), hidroksi radikali ($\bullet OH$), i singlet kisika (1O_2), u normalnim uvjetima nastaju unutar organizma te imaju fiziološku ulogu u mnogim procesima, između ostalog važni su faktori u obrani od patogena, staničnoj signalizaciji i regulaciji nekih staničnih procesa (Preiser, 2012). S druge strane, povišena razina ROS unutar stanice dovodi do oštećenja staničnih struktura, odnosno njihovih komponenata; lipida, proteina i nukleinskih kiselina (Pizzino i sur., 2017). ROS nastaju u mnogim endogenim procesima, na primjer kod upala i infekcija, mentalnog stresa, starenja, a njihovo povećano stvaranje može biti posljedica i mnogih vanjskih faktora kao što su konzumacija nezdrave hrane i određenih lijekova, izloženost okolišnim zagađenjima, teškim metalima, ultraljubičastom (UV) i drugim vrstama zračenja. Oksidativni stres povezan je s pojavom i progresijom mnogih patoloških stanja, uključujući dijabetes, karcinome, upalne, kardiovaskularne i neurodegenerativne bolesti (Preiser, 2012). Tvari s antioksidativnim djelovanjem štite organizam od nepovoljnih učinaka ROS i na taj način doprinose prevenciji nastanka oštećenja tkiva i pojave bolesti

povezanih s povišenim oksidativnim stresom (Mammino, 2017). Antioksidativni učinak smilja, kao i pojedinih sastavnica koje se nalaze u ekstraktima, potvrđen je mnogim istraživanjima (Ninčević i sur., 2019). Za antioksidativno djelovanje je najvjerojatnije odgovorna prisutnost flavonoida (Schinella et al., 2002), arzanola (Ninčević i sur., 2019) i drugih polifenola. Među flavonoidima izoliranih iz smilja, tilirozid je pokazao najjači učinak. Djeluje kao potentni antioksidans, a u *in vitro* uvjetima značajno inhibira enzimsku i neenzimsku lipidnu peroksidaciju (Sala i sur., 2003) te, kao i gnafolin, oksidaciju LDL kolesterola (Schinella i sur., 2007). Ispitivanjem antioksidativne aktivnosti dokazano je da vodeni ekstrakti dobiveni od zelenih dijelova biljke imaju veću sposobnost neutralizacije slobodnih radikala od vodenih ekstrakata cvjetova smilja. Analiza infuza pripremljenih od nadzemnih dijelova smilja pokazala je da sadrže visoke koncentracije biološki aktivnih tvari. Potvrđena je prisutnost arzanola čija je snažna antioksidativna aktivnost dokazana brojnim istraživanjima. Uz arzanol, u infuzu su detektirane i ostale tvari s dokazanim antioksidativnim učinkom kao što su derivati hidroksicimene kiseline, primjerice kavenska kiselina i njeni esteri. Od fenolnih sastavnica infuz sadrži i flavonoide, od kojih su najzastupljeniji derivati kemferola odgovorni za gorak okus čaja, te kvercetin i njegovi derivati. Antioksidativna aktivnost vodenih ekstrakata je u provedenim istraživanjima bila usporediva s antioksidativnom aktivnošću etanolnih i metanolnih ekstrakata smilja, stoga se može pretpostaviti da čaj pripremljen od zeleni smilja može služiti kao vrijedan izvor fenolnih komponenti s antioksidativnim djelovanjem. S obzirom da ne sadrži kofein, čaj od smilja bi mogao biti alternativa popularnim pićima bogatim antioksidansima koja sadrže kofein, primjerice zelenom čaju (Kramberger i sur., 2021a).

Antioksidativno djelovanje eteričnog ulja smilja povezano je s kemijskim sastavom; ulja bogata oksigeniranim monoterpenskim spojevima pokazuju jači antioksidativni učinak od ulja čije su glavne sastavnice seskviterpeni (Andjić i sur., 2021; Mollova i sur., 2020). U nekim *in vitro* istraživanjima eterično ulje smilja pokazalo je slab antioksidativni učinak (Andjić i sur., 2021; Kladar i sur., 2015). Iako postoji mogućnost da je slabije antioksidativno djelovanje eteričnog ulja u *in vitro* ispitivanjima posljedica slabe topljivosti komponenti u polarnim otapalima, a potrebno je uzeti u obzir i da konačan rezultat testa ovisi o metodi analize i vrsti radikala koji su korišteni u *in vitro* pokusu, uzrok relativno slabom antioksidativnom učinku najvjerojatnije je relativno nizak sadržaj oksigeniranih monoterpena (Emami i sur., 2007).

4.3. Protuupalno djelovanje

Upala je reakcija tkiva na vanjske ili unutarnje štetne podražaje i uključuje prisustvo mnogih medijatora. Važnu ulogu u regulaciji upalnog procesa imaju eikozanoidi, a u njihovu biosintezu uključeni su brojni enzimi; fosfolipaze, ciklooksigenaze, lipooksigenaze i mikrosomalne prostaglandin sintaze (Kothavade i sur., 2013). Protuupalna aktivnost smilja istraživana je još sredinom prošlog stoljeća. Leonardo Santini, talijanski liječnik, proveo je kliničku studiju primijenivši dekoka smilja pacijentima oboljelima od astme i bronhitisa. Osim poboljšanja respiratornih simptoma, primijećeno je poboljšanje simptoma psorijaze i artritisa kod pacijenata koji su, uz astmu, bolovali od tih bolesti. Pozitivan učinak smilja na simptome psorijaze Santini je kasnije potvrdio dvjema kliničkim studijama, a dva desetljeća kliničkih opservacija dovela su do zaključka da dekoka i sirup pripremljen od smilja imaju slično djelovanje kao kortizon. Isti autor zabilježio je pozitivan učinak aerosoliziranog dekoka na simptome alergijskog rinitisa. Ovi rezultati potaknuli su talijanskog farmakologa Renza Benignia na proučavanje protuupalnog učinka smilja. U svojim istraživanjima koristio je 5%-tni dekoka cvjetova smilja i otkrio da filtracija dekoka dovodi do gubitka protuupalnog učinka što je dovelo do zaključka da su aktivne komponente slabo topljive u vodi. Stoga je Benigni u svojim istraživanjima koristio ekstrakt dobiven pomoću organskog otapala. Ekstrakt, nazvan „frakcija H“, djelovao je slično kortizonu te je u dnevnoj dozi od 5 mg značajno produžio život štakora kojima je uklonjena nadbubrežna žlijezda. Serijom kliničkih studija Benigni je utvrdio da bi „frakcija H“, do određene razine, mogla zamijeniti kortikosteroide u terapiji određenih bolesti čime bi se izbjegle njihove nuspojave (Appendino i sur., 2015). Protuupalni učinak smilja posljedica je sinergističkog djelovanja pojedinih sastavnica, a uključuje inhibiciju upalnih enzima i antioksidativno djelovanje, odnosno sposobnost hvatanja slobodnih radikala (Sala i sur., 2010). Snažan antiinflamatorni učinak tilirozida dokazan je na životinjskom modelu akutne i kronične upale inducirane fosfolipazom A2 (Sala i sur., 2003a). Pinoembrin je pokazao protuupalno djelovanje na animalnim modelima reakcija odgođene preosjetljivosti (Sala i sur., 2003), a 4-hidroksi-3-(3-metil-2-butenil) acetofenon djeluje na metabolizam arahidonske kiseline inhibirajući ciklooksigenazu i 5-lipooksigenazu (Sala i sur., 2003b). Arzanol, inhibirajući mikrosomalnu prostaglandin E2 sintazu 1 (mPGE2-1), sprječava sintezu prostaglandina E2 koji ima važnu ulogu u mnogim biološkim procesima, uključujući upalu, febrilni odgovor i modulaciju boli (Kothavade i sur., 2013). Uz mPGE2-1, arzanol inhibira aktivnost 5-lipooksigenaze i ciklooksigenaze-1, a njegov protuupalni učinak dokazan je *in vivo* (Bauer i sur., 2011). Nadalje, arzanol snažno

inhibira aktivnost nuklearnog faktora κ B, jednog od glavnih regulatora genske ekspresije citokina, kemokina i ostalih molekula uključenih u upalni odgovor (Appendino i sur., 2007).

4.4. Protutumorsko djelovanje

Antitumorski učinak vrsta roda *Helichrysum* rijetko je zabilježen u literaturi (Gismondi i sur., 2020). U *in vitro* istraživanju, eterično ulje *H. italicum* subsp. *microphyllum*, čije su glavne sastavnice neril-aceat, rosifoliol te seskviterpeni γ - i δ -kadinen, pokazalo je snažan antiproliferativni učinak na stanice humanog malignog melanoma (A375) (Ornano i sur., 2015). Nadalje, eterično ulje *H. italicum*, dobiveno destilacijom cvjetova i listova biljaka prikupljenih u središnjoj Dalmaciji s α -pinenom, γ -kurkumenom i neril-acetatom kao najzastupljenijim sastavnicama, inducira apoptozu stanica stanične linije raka dojke (MCF-7) i stanične linije raka vrata maternice (HeLa stanice), dok je u stanicama stanične linije raka gušterače (MIA PaCa-2) uzrokovalo ubrzano starenje i nekrozu (Staver i sur., 2018). Također, eterično ulje smilja bogato neril-acetatom i α -pinenom značajno je inhibiralo rast tumorskih stanica stanične linije mišjeg melanoma (B16F10) (Gismondi i sur., 2020). Iako je α -pinen pokazao protutumorski učinak na staničnim linijama u *in vitro* istraživanjima (Matsuo i sur., 2011) te je antimetastatski učinak potvrđen i *in vivo* na stanicama tumora jetre (BEL-7402) u mišjem modelu (Chen i sur., 2015), uzrok citotoksične aktivnosti najvjerojatnije je sinergističko djelovanje komponenata prisutnih u eteričnom ulju (Staver i sur., 2018).

4.5. Djelovanje na kožu

Zahvaljujući regenerirajućem učinku, vjeruje se da eterično ulje smilja može prevenirati starenje kože, stoga je danas vrlo često prisutno u *anti-age* kozmetičkim pripravcima i formulacijama namijenjenima njezi zrele kože (Guinoiseau i sur., 2013). Eterično ulje smilja posjeduje sposobnost inhibicije dvaju enzima, kolagenaze i elastaze, što je pokazano *in vitro* istraživanjem (Ascrizzi i Flamini, 2017; Fraternali i sur., 2019). Kolagenaza je odgovorna za degradaciju kolagena, dok elastaza uzrokuje razgradnju elastina u ekstracelularnom matriksu, a njihova aktivnost povezana je s razvojem znakova starenja kao što su bore i obješenost kože (Ascrizzi i Flamini, 2017). Antikolagenaznu i antielastaznu aktivnost posjeduju i dvije komponente eteričnog ulja smilja; α -pinen i limonen (Fraternali i sur., 2019).

Kronično izlaganje UV zračenju potiče povećano stvaranje slobodnih radikala koji oštećuju DNA, proteinske i lipidne strukture u stanicama kože što dovodi do pojave upalnih

procesa, akni i preuranjenog starenja (Combes i sur., 2017). Uz UV zračenje, za koje se procjenjuje da je odgovorno za 80% pojava znakova starenja kože lica, infracrveno (IR) i vidljivo zračenje sunčevog spektra kao i zagađenje zraka doprinose stvaranju oksidacijskog stresa i preuranjenom starenju kože. Ponavljano izlaganje sunčevom zračenju i ostalim vanjskim čimbenicima može narušiti kožnu barijeru te uzrokovati iritacije i povećanu osjetljivost kože (Granger i sur., 2020). Zahvaljujući učinkovitoj neutralizaciji peroksidnih radikala i prevenciji oksidacije lipida sebuma, eterično ulje smilja može zaštititi kožu od oksidativnog stresa izazvanog UV zračenjem i zagađenjem zraka. Sposobnost neutralizacije slobodnih radikala usporediva je s aktivnošću vitamina E, glavnog antioksidansa prisutnog na površini kože, što je potvrđeno *in vitro* ispitivanjem učinka eteričnog ulja smilja koncentracije 0,1% i 1% na prevenciju peroksidacije skvalena, sterolne komponente sebuma. Rezultati ispitivanja pokazali su da eterično ulje smilja pruža bolju zaštitu skvalena od oksidacije ozonom ili kisikom od vitamina E u istoj koncentraciji. Najveći postotak zaštite skvalena od oksidacije postignut je kombinacijom vitamina E i eteričnog ulja smilja, a autori smatraju da se učinak može pripisati njihovom sinergističkom djelovanju. Zaštitni učinak kombinacije ovih komponenata u kozmetičkom pripravku potvrđen je na dobrovoljcima koji žive u urbanoj sredini (Combes i sur., 2017). Granger i sur. (2020.) proveli su *ex vivo* istraživanje u kojem su eksplantate ljudske kože izlagali UV-A i IR zračenju, plavom svjetlu i zagađenju u svrhu određivanja učinka noćne kreme na smanjenje oksidativnog stresa u koži. Noćna krema je, uz ekstrakt smilja, sadržavala melatonin, karnozin, niacin amid, hijaluronsku kiselinu te matricinske peptide. Oštećenje kože uzrokovano oksidacijskim stresom nakon izlaganja zagađenju, UV-A i IR zračenju značajno se smanjilo aplikacijom noćne kreme, a nakon pet dana uzastopne primjene primijećeno je povećanje razine hijaluronske kiseline koja inače opada pri kroničnom izlaganju UV-A zračenju. Razina kolagena tipa 1 također je bila povećana, dijelom zahvaljujući smanjenju aktivnosti matriksne metaloproteinaze 1 koja je odgovorna za remodeliranje ekstracelularnog matriksa i razgradnju kolagena. Isti autori (2020.) proveli su i otvorenu kliničku studiju koja je uključivala 117 ispitanika, a procjenjivali su *anti-age* učinak i umirujuća svojstva noćne kreme. Uz povećanu hidrataciju kože i smanjenje transepidermalnog gubitka vode (TEWL) unutar jednog sata od aplikacije kreme na kožu, pokazan je pozitivan učinak na smanjenje broja i dubine bora na licu prilikom dugotrajne primjene (84 dana). Uočeno je i blago smanjenje broja i veličine pigmentacijskih mrlja te povećanje čvrstoće i elastičnosti kože. Nadalje, primijećeno je značajno smanjenje kliničkih znakova osjetljive kože kao što su suhoća i eritem. Ispitanici su potvrdili umirujući

učinak i poboljšanje izgleda kože u skladu s prethodno opisanim rezultatima. Tijekom studije nije prijavljen niti jedan štetni učinak noćne kreme. Uz niacinamid i hijaluronsku kiselinu koji povećavaju razinu hidratacije kože i smanjuju TEWL te melatonin koji je potentni „hvatač“ ROS i regulator antioksidativne aktivnosti enzima kože, autori smatraju da noćna krema djeluje antioksidativno i fotoprotektivno zahvaljujući ekstraktu smilja. Navedni učinak pripisali su visokom sadržaju flavonoida koji neutraliziraju aktivnost slobodnih radikala, djeluju protuupalno te inhibiraju otpuštanje histamina, prostaglandina i proupalnih citokina u iritiranoj, upaljenoj koži (Granger i sur., 2020).

Osim potencijalnog djelovanja na negativne posljedice oksidacijskog stresa induciranog UV-A zračenjem, smilje ima i pozitivan učinak na crvenilo i eritem kože uzrokovan UV-B zračenjem zahvaljujući visokom sadržaju flavonoida. Da bi dokazali ovakav učinak, Facino i sur. (1988) su proveli istraživanje najprije na koži zamoraca, a potom i na ljudima. Nakon samo jednog nanošenja flavonoidne frakcije ekstrakta smilja na kožu izloženu UV-B zračenju u dozi tri puta većoj od minimalne eritemske doze, crvenilo kože smanjeno je za 60-70%, snižena je povišena temperatura kože i smanjena je povećana osjetljivost izloženog mjesta na bol, odnosno hiperalgezija. Anti-eritematozni učinak ekstrakta bio je najjači unutar prva 24h nakon izlaganja UV-B zračenju. Ako je ekstrakt bio primijenjen prije izlaganja UV-B zračenju, pokazao je protektivni učinak i spriječio razvoj eritema. Uz sposobnost filtriranja UV-B zračenja, spektrofotometrijskim ispitivanjima potvrđen je i visok kapacitet filtriranja UV-A zračenja (Facino i sur., 1988).

Melanin, pigment koji štiti stanice kože od oštećenja uzrokovanih UV zračenjem, sintetizira se pomoću enzima tirozinaze. Iako posjeduje važnu zaštitnu ulogu, hiperprodukcija melanina povezana je s poremećajima pigmentacije, ali i s razvojem nekih neurodegenerativnih poremećaja, prvenstveno Parkinsonove bolesti. Ekstrakt smilja značajno inhibira tirozinaznu aktivnost, stoga bi se potencijalno mogao koristiti u terapiji poremećaja povezanih s hiperprodukcijom melanina. Takav učinak povezan je sa sadržajem derivata hidroksicimetne kiseline i flavonoida pinocembrina (Gonçalves i sur., 2017).

Tradicionalna primjena eteričnog ulja smilja u tretiranju rana, hematoma i ožiljaka opravdana je znanstvenim istraživanjima i kliničkim studijama. Andjić i suradnici (2021) proveli su istraživanje učinka masti i gela s 0,5% eteričnog ulja smilja na zacjeljivanje rana kod štakora oboljelih od dijabetesa tipa 2. Jedna od mnogih komplikacija šećerne bolesti je otežano zacjeljivanje rana koje je posljedica oksidativnog stresa, promijenjenog upalnog odgovora i smanjenog sadržaja kolagena te je uzrok stvaranja kroničnih rana i amputacija. U

studiji su u kontrolnim skupinama korišteni bazni gel i mast te pripravak 1%-tnog srebrovog sulfadiazina, široko-spektralnog baktericidnog lijeka koji se koristi za prevenciju infekcija i tretiranje inficiranih rana. Analizom kemijskog sastava eteričnog ulja utvrđeno je da su najzastupljenije sastavnice seskviterpeni γ -kurkumen i α -selinen te monoterpeni neril-acetat i α -pinen. Prema sadržaju hidroksiprolina, aminokiseline koja omogućuje uvijanje kolagenske zavojnice, moguće je indirektno odrediti sadržaj kolagena. Kolagen je strukturni protein koji daje čvrstoću ekstracelularnom matriksu i osigurava integritet tkiva. Visoke koncentracije hidroksiprolina potiču procese diferencijacije stanica, sinteze i sazrijevanja kolagena koji su izravno povezani sa zacjeljivanjem rana. Kod grupe čije su rane tretirane gelom i masti s eteričnim uljem smilja sadržaj hidroksiprolina bio je značajno veći u odnosu na kontrolne grupe što pokazuje da eterično ulje smilja potiče sintezu i odlaganje kolagena u izvanstanični matriks te na taj način ubrzava procese epitelizacije. Postotak kontrakcije zarezniha rana tretiraniha gelom i masti s eteričnim uljem smilja veći je od postotka kontrakcije rana u kontrolnim grupama, a pozitivan učinak bio je vidljiv već nakon 7 dana primjene. Nadalje, oksidativni stres jedan je od važnih faktora koji utječu na smanjenu sposobnost zacjeljivanja rana. Kod rana tretiraniha s eteričnim uljem je, zahvaljujući antioksidativnim svojstvima, smanjeno oslobađanje vodikovog peroksida, neradikalnog ROS, i razina superoksid anion radikala, dok je aktivnost katalaze, staničnog enzima zaduženog za obranu od oksidacijskog stresa, značajno povećana. Histološkom analizom uočena je citoarhitektonska rekonstitucija dermisa čime je potvrđen pozitivan učinak eteričnog ulja na zacjeljivanje rana. Kod jedinki čije su rane tretirane gelom s eteričnim uljem smilja restitucija adneksalnih struktura bila je toliko izražena da je mjesto zareza bilo vidljivo jedino po defektu mišićnog tkiva ispod same rane. Autori su ubrzavanje zacjeljivanja rana pripisali prisutnosti terpena, prvenstveno α -pinena, koji zahvaljujući adstringentnom i antimikrobnom djelovanju ubrzavaju re-epitelizaciju i potiču zatvaranje rana (Andjić i sur., 2021). Istraživanjem koje su proveli Han i sur. (2017.) pokazano je da eterično ulje smilja posjeduje antiproliferativni učinak te da djeluje na proces remodeliranja tkiva što potvrđuje pozitivan učinak na zacjeljivanje rana (Han i sur., 2017). Voinchet i Giraud-Robert (2007.) proveli su studiju koja je imala dva cilja; prvi je bio proučiti učinak peroralne primjene eteričnog ulja smilja u upalnoj fazi dermo-epidermalnog popravka kože neposredno nakon operacije i procijeniti učinkovitost u smanjenju lokalne reakcije koja prati kirurške zahvate. Takva se upalna reakcija očituje postoperativnim edemom te pojavom hematoma i modrica. Drugi cilj studije bio je procijeniti djelotvornost lokalne primjene 10%-tnog eteričnog ulja smilja tijekom faze remodeliranja

tkiva i sazrijevanja ožiljka. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije grupe; 25 ispitanika na kojima su provedene estetske operacije lica i vrata peroralno je primjenjivalo dvije kapi eteričnog ulja smilja dva puta dnevno kroz 10 dana nakon operacije pri čemu je primijećeno smanjenje pojave postoperativnog edema i razvoj hematoma. U drugoj grupi od 25 ispitanika koji su podvrgnuti plastičnim i estetskim operacijama prsnog koša, eterično ulje smilja primjenjivalo se oralnim putem istim režimom doziranja kao i u prvoj grupi, ali se 10%-tno eterično ulje razrijeđeno uljem vinske ruže, *Rosa rubiginosa*, koristilo i topikalno jednom dnevno kroz dva do tri mjeseca nakon operacije. Uz smanjenje lokalne upale, edema i pojave modrica, uočeno je poboljšanje kvalitete ožiljaka te smanjenje komplikacija koje se javljaju tijekom sazrijevanja ožiljaka, a najčešće uključuju hipertrofiju i atrofiju, formiranje keloida i poremećaje pigmentacije. Analizom je utvrđen sastav eteričnog ulja smilja; u najvećem udjelu bili su prisutni neril-acetat, italidioni i γ -kurkumen. Pretpostavlja se da su italidioni odgovorni za antihematomska svojstva eteričnog ulja smilja jer olakšavaju resorpciju hematoma, a posjeduju i protuupalna svojstva te potiču cijeljenje kože (Voinchet i Giraud-Robert, 2007).

U nekoliko istraživanja provedenih tijekom 20. stoljeća uočen je pozitivan učinak interne primjene 5%-tnog dekokta smilja na simptome psorijaze. Takav učinak posljedica je protuupalnog djelovanja smilja (Appendino i sur., 2015).

4.6. Djelovanje na probavni sustav

Spazmolitički učinak etanolnog ekstrakta cvjetova smilja na intestinalni sustav potvrđen je *in vitro* istraživanjem pri čemu je uočen inhibitorni učinak na inducirane spazme u izoliranom mišjem ileumu. *In vivo*, u miševa s induciranom upalom crijeva, primjenom etanolnog ekstrakta smilja normalizirana je crijevna pokretljivost i prolaz sadržaja kroz intestinalni trakt koji su često poremećeni kod upalnih bolesti crijeva. Rezultati ovog istraživanja, osim potvrde tradicionalne uporabe smilja kod tegoba probavnog sustava, predstavljaju potencijalan klinički značaj smilja u terapiji simptoma upalnih crijevnih bolesti (Rigano i sur., 2013).

U *in vitro* uvjetima, metanolni ekstrakt smilja inhibirao je probavne enzime, α -glukozidazu i α -amilazu, koji su važni za intestinalnu razgradnju složenih ugljikohidrata i škroba iz hrane na manje jedinice koje se mogu apsorbirati u krvotok. Time se, osim smanjenja postprandijalnog porasta glukoze u krvi, smanjuje i kalorijski unos. Za takav učinak najvjerojatnije su odgovorne fenolne kiseline. Klorogenska i kavena kiselina inhibiraju amilaznu aktivnost (Narita i Inouye, 2009), a esteri kavene i kina kiseline posjeduju snažno

inhibitorno djelovanje na α -glukozidazu (Gonçalves i sur., 2017). Dekokti i infuzi pripremljeni od podvrste smilja *H.italicum* ssp. *picardii* također posjeduju umjeren inhibitorni učinak na aktivnost α -glukozidaze (Pereira i sur., 2017). Nadalje, ekstrakt smilja interferira i s apsorpcijom glukoze u tankom crijevu zahvaljujući inhibiciji SGLT1 transportera. *In vivo* studijom potvrđen je učinak smanjenja razine glukoze u krvi nakon oralnog testa tolerancije maltoze i škroba. U štakora s inzulinskom rezistencijom peroralnom primjenom ekstrakta smilja poboljšana je hiperinzulinemija i HOMA indeks (engleski *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*), parametar koji se koristi za procjenu inzulinske rezistencije kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti (de la Garza i sur., 2013).

Pilotskom studijom na 11 ispitanika otkriveno je da infuz zeleni smilja nakon ingestije utječe na metabolizam lipida povećavajući potrošnju energije u mirovanju i oksidaciju masti (Kenig i sur., 2021). Za takav učinak odgovorne su fenolne kiseline, prvenstveno klorogenska kiselina koja ima ulogu u regulaciji metabolizma glukoze i lipida, stoga može pozitivno utjecati na prevenciju pretilosti (Tajik i sur., 2017).

4.7. Djelovanje na dišni sustav

Kašalj, bilo kao simptom akutnih respiratornih infekcija ili akutnog bronhitisa, jedna je od najčešćih tegoba u pedijatrijskoj populaciji (Worrall, 2011). Kašalj ometa san, otežava obavljanje svakodnevnih aktivnosti i negativno utječe na kvalitetu života djeteta, a time i roditelja, stoga je primjena pripravaka za ublažavanje kašlja ili olakšavanje iskašljavanja, od kojih velik broj sadrži prirodne komponente, vrlo česta (Murgia i sur., 2021). Primjena sintetskih mukolitika, lijekova koji smanjuju viskoznost sluzi i olakšavaju njeno iskašljavanje, zbog nuspojava nije preporučena kod djece mlađe od dvije godine. Sredinom prošlog stoljeća provedena je mala studija na djeci oboljeloj od traheo-bronhitisa u kojoj se dekokt smilja pokazao visoko učinkovitim u terapiji simptoma tog stanja (Kramberger i sur., 2021b). Iako se zbog svog antioksidativnog i protuupalnog djelovanja smilje tradicionalno koristi u terapiji kašlja, za sad niti jedna randomizirana klinička studija nije potvrdila učinkovitost monoterapije smiljem u liječenju tegoba dišnog sustava (Murgia i sur., 2021). Cohen i sur. (2015.) proveli su kliničku studiju u kojoj je uspoređivana učinkovitost mukolitika karbocisteina i biljnog sirupa u terapiji kašlja povezanog s infekcijom gornjeg respiratornog trakta. Biljni sirup, zaštićenog imena *Grintuss*, koji je sadržavao med, ekstrakte smilja, grindelije (*Grindelia robusta*) i trputca (*Plantago lanceolata*) ispitan je na 105 ispitanika u dobi od dvije do pet godina. Kroz tri uzastopna dana sirupi su se primjenjivali u dnevnoj dozi

od 20 mililitara podijeljenoj na tri pojedinačne doze. Iako su se oba sirupa pokazala učinkovitima i sigurnima kod djece starije od dvije godine, biljni je sirup pokazao brže djelovanje i bolje rezultate od karbocisteina. Nakon samo jednog dana primjene, značajno je smanjena učestalost i jačina kašlja, a poboljšana je kvaliteta sna kod djece i roditelja. Ovim istraživanjem potvrđena je sigurnost interne primjene ekstrakta smilja kod djece (Cohen i sur., 2015). U studiji koju su proveli Canciani i sur. (2014.) učinkovitost biljnog sirupa *Grintuss* u terapiji ustrajnog kašlja uspoređivana je s placebom. Studija je provedena na 102 ispitanika u dobi od tri do šest godina, a sirupi su se primjenjivali četiri puta dnevno u dozi od pet mililitara kroz osam dana. Usporedbi s placebom, biljni sirup je značajno smanjio kašalj što je bilo izrazito izraženo preko noći. Niti u ovoj studiji nisu zabilježene nuspojave biljnog sirupa (Canciani i sur., 2014).

4.8. Repelentno i insekticidno djelovanje

Komarci su vektori mnogih bolesti, posebice u tropskim područjima. U Europi predstavljaju zdravstveni problem jer njihovi ubodi izazivaju lokalne iritacije kože, a mogu uzrokovati ozbiljne alergijske i sistemske reakcije (Benelli i sur., 2014). Masivna upotreba sintetskih insekticida dovela je do negativnih učinaka na okoliš, ali i ljudsko zdravlje, stoga se prirodni produkti, kao što su eterična ulja, danas istražuju kao alternative konvencionalnim insekticidima i pesticidima (Benelli i sur., 2018). Azijski tigrasti komarac, *Aedes albopictus*, jedna je od najinvazivnijih vrsta komaraca te služi kao vektor mnogim virusima i filarijama. Eterično ulje smilja posjeduje larvicidan učinak, odnosno učinkovito suzbija ličinke azijskog tigrastog komarca (Benelli i sur., 2014; Conti i sur., 2010). Nadalje, eterično ulje smilja djeluje kao repelent i odbija komarca žute groznice, *Aedes aegypti*, čime se smanjuje rizik od infekcije uzročnicima koje ova vrsta komarca prenosi (Drapeau i sur., 2009). Uz larvicidno i repelentno djelovanje na komarce, eterično ulje smilja posjeduje učinak protiv drugih insekata. U istraživanju koje su proveli Bertoli i sur. (2012.) eterično ulje smilja djelovalo je toksično na jedinke skladišnog nametnika kukuruznog žižka (*Sitophilus zeamais*) (Bertoli i sur., 2011). Također, eterično ulje smilja pokazalo je dobar insekticidni učinak na odrasle jedinke kućne muhe (*Musca domestica*) (Benelli et al., 2018).

4.9. Ostali učinci smilja

Osim znanstvenih istraživanja koja su provedena kako bi se ispitao učinak smilja na kožne, respiratorne i probavne tegobe smilja te time opravdala tradicionalna primjena u tim indikacijama, smilje se, u kombinaciji s drugim biljkama, u nekoliko istraživanja pokazalo potencijalno korisnim u terapiji stanja koja nisu zabilježena u tradicionalnoj medicini. Dva klinička istraživanja provedena su s medicinskim proizvodom u obliku supozitorija koji je, uz smilje, sadržavao ekstrakte indijskog tamjanovca (*Boswellia serrata*), gotu kole (*Centella asiatica*) i bundeve (*Cucurbita pepo*). U prvoj studiji supozitoriji su korišteni u kombinaciji s antibiotikom kod pacijenata s kroničnim prostatitisom. Studija je uključivala 60 ispitanika, a nakon dva mjeseca primjene kombinacije supozitorija i antibiotika uočen je dvostruko veći učinak na smanjenje simptoma prostatitisa i urinarnih simptoma u odnosu na kontrolnu grupu koja je primala samo antibiotik (Galeone i sur., 2012). U drugoj studiji supozitoriji su korišteni kao monoterapija boli kod 30 pacijenata s kroničnim abakterijskim prostatitisom ili sindromom kronične zdjelične boli. Nakon mjesec dana primjene ublažena je bol i urinarni simptomi, a poboljšana je kvaliteta života pacijenata (Di Vico i sur., 2020). Pilotskom studijom provedenom na 14 ispitanika ispitivao se učinak mješavine eteričnih ulja smilja, paprene metvice (*Mentha x piperita*) i bosiljka (*Ocimum basilicum* kemotip *linalol*) na simptome mentalnog umora i *burnout* sindroma u usporedbi s placebo. Eterično ulje paprene metvice koristi se za povećanje budnosti i lucidnosti, eterično ulje bosiljka za redukciju mentalnog umora, a eterično ulje smilja posjeduje smirujući učinak (Kramberger i sur., 2021b). Mješavina eteričnih ulja primjenjivala se intranazalno po tri puta u svaku nosnicu svakog sata tijekom radnog vremena kroz pet dana. U grupi koja je primjenjivala eterična ulja opažen je dvostruko veći učinak na smanjenje mentalnog umora i simptoma *burnout* sindroma u odnosu na placebo (Varney i Buckle, 2013).

U *in vitro* istraživanju, ekstrakt smilja pokazao je inhibitorno djelovanje na aktivnost acetil-kolin esteraze. Ekstrakti smilja bogati su i flavonoidom pinocembrinom koji, iako kao izolirana komponenta ne inhibira acetil-kolin esteraznu aktivnost, djeuje neuroprotektivno i poboljšava kognitivnu funkciju. Stoga, smilje posjeduje potencijal za prevenciju i terapiju neurodegenerativnih bolesti kao što je Alzheimerova demencija (Gonçalves et al., 2017).

Zahvaljujući antimikrobnoj i antioksidativnoj aktivnosti, ekstrakti smilja se potencijalno mogu primjenjivati kod prezervacije, odnosno zaštite namirnica i eliminacije bakterijskih kontaminacija iz hrane (Ninčević i sur., 2019). Također, smilje inhibira enzim tirozinazu čija je aktivnost povezana s tamnjenjem voća i povrća (Gonçalves i sur., 2017).

Neka istraživanja fokusirana su na različite učinke smilja; od uporabe vodenih ekstrakata za proizvodnju jestivih filmova za oblaganje te kao sredstava za bojenje i zaštite materijala od UV zračenja do korištenja eteričnog ulja smilja kao inhibitora korozije čelika (Ninčević i sur., 2019). Također, Brunetti i sur. (2018.) ispitali su fitoremedijacijski učinak smilja. Rezultati studije pokazali su da smilje posjeduje sposobnost apsorpcije teških metala iz zemlje čime smanjuje njihov sadržaj i dekontaminira tlo. Teški metali akumuliraju se u podzemnim organima smilja, stoga su nadzemni dijelovi koji se koriste za dobivanje ekstrakata i eteričnog ulja sigurni za upotrebu (Brunetti i sur., 2018).

4.10. Sigurnost primjene smilja

U *in vitro* istraživanjima, vodeni ekstrakti smilja pokazali su se netoksičnima i sigurnima za primjenu (Kramberger i sur., 2021b). Potencijalna genotoksična aktivnost ispitivana je za dietil-eteri ekstrakt smilja, a rezultati su pokazali da do oštećenja DNA ne dolazi čak niti u visokim koncentracijama (Nostro i sur., 2003). Zbog inhibicije enzima citokroma p450 (CYP), sustava odgovornog za metabolizam ksenobiotika, tilirozid potencijalno može stupiti u interakcije s lijekovima i drugim supstratima (Sun i sur., 2010). No, zbog niskih koncentracija koje su raspoložive nakon oralne primjene malo je vjerojatno da će ekstrakti smilja stupiti u klinički značajne interakcije s drugim supstratima CYP sustava. U kliničkim istraživanjima u kojima su korišteni ekstrakti smilja nisu prijavljene nuspojave niti štetni učinci (Kramberger i sur., 2021b). Također, prema rezultatima kliničkih istraživanja provedenih na djeci, ekstrakti smilja sigurni su za primjenu i u dječjoj dobi (Canciani i sur., 2014; Cohen i sur., 2015). S druge strane, eterično ulje može izazvati alergijske reakcije kod osjetljivih pojedinaca (Kramberger i sur., 2021b), no kako se u kozmetici nalazi u koncentracijama od 0,1% - 2%, rijetko izaziva nuspojave (www.plantagea.hr). Zbog eteričnog ulja koje djeluje slabo neurotoksično (Marković, 2010), uporaba smilja se ne preporuča trudnicama, epileptičarima i teškim kroničnim bolesnicima (Glavaš, 2019).

5. ZAKLJUČAK

Brojnim *in vitro* i *in vivo* znanstvenim istraživanjima dokazano je da smilje posjeduje protuupalna, antioksidativna i antimikrobna svojstva, a zahvaljujući takvim učincima predstavlja potencijal za prevenciju i liječenje mnogih bolesti. Također, opravdana je tradicionalna primjena smilja kao sredstva za ubrzavanje zacjeljivanja rana i tretiranja ožiljaka. *In vitro* i *in vivo* istraživanjima dokazano je spazmolitičko i hipoglikemijsko djelovanje smilja, a pilotskom studijom utvrđen učinak na metabolizam lipida čime se otvara mogućnost primjene smilja u prevenciji pretilosti. Nadalje, istraživanjima su otkrivene nove mogućnosti primjene smilja koje izlaze iz okvira tradicionalne uporabe, primjerice kao prirodnog insekticida i repelenta. Zahvaljujući antiproliferativnom djelovanju, smilje predstavlja potencijalni izvor novih molekula koje bi mogle pridonijeti razvoju protutumorskih lijekova. Kliničkim opservacijskim studijama dokazano je fotoprotektivno i anti-eritematozno djelovanje ekstrakta prilikom topikalne primjene te pozitivan učinak interne primjene ekstrakata na respiratorne tegobe, alergijski rinitis i upalne bolesti poput psorijaze i artritisa. Također, provedene su i kliničke studije s pripravcima i medicinskim proizvodima koji u svom sastavu sadrže ekstrakte smilja. Rezultati su pokazali pozitivan učinak kombiniranih pripravaka na kašalj, mentalni umor i simptome prostatitisa. Nadalje, rezultatima kliničkog ispitivanja potvrđena su umirujuća svojstva na simptome osjetljive kože te je opravdana kozmetička primjena pripravaka sa smiljem za korekciju bora i ostalih znakova starenja kože. Ipak, iz kliničkih se istraživanja, iako pružaju važne podatke o sigurnosti interne i topikalne primjene smilja, ne može direktno procijeniti učinkovitost smilja u navedenim indikacijama jer je korišteno u kombinaciji s drugim biljkama, stoga su potrebna daljnja klinička istraživanja koja će pružiti više znanstvenih dokaza o učinkovitosti i sigurnosti primjene smilja.

6. LITERATURA

Akaberi, M., Sahebkar, A., Azizi, N., Emami, S.A. Everlasting flowers: Phytochemistry and pharmacology of the genus *Helichrysum*. *Ind Crop Prod*, 2019, 138, 111471.

Anand David, A., Arulmoli, R., Parasuraman, S., 2016. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Phcog Rev*, 2016, 10, 84.

Andjić, M., Božin, B., Draginić, N., Kočović, A., Jeremić, J.N., Tomović, M., Milojević Šamanović, A., Kladar, N., Čapo, I., Jakovljević, V., Bradić, J.V. Formulation and Evaluation of *Helichrysum italicum* Essential Oil-Based Topical Formulations for Wound Healing in Diabetic Rats. *Pharmaceuticals*, 2021, 14, 813.

Antunes Viegas, D., Palmeira-de-Oliveira, A., Salgueiro, L., Martinez-de-Oliveira, J., Palmeira-de-Oliveira, R. *Helichrysum italicum*: From traditional use to scientific data. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151, 54–65.

Appendino, G., Ottino, M., Marquez, N., Bianchi, F., Giana, A., Ballero, M., Sterner, O., Fiebich, B.L., Munoz, E. Arzanol, an Anti-inflammatory and Anti-HIV-1 Phloroglucinol α -Pyrone from *Helichrysum italicum* ssp. *microphyllum*. *J. Nat. Prod*, 2007, 70, 608–612.

Appendino, G., Tagliatela-Scafati, O., Minassi, A., Pollastro, F., Ballero, M., Maxia, A., Cinzia, S. *Helichrysum italicum*: The Sleeping Giant of Mediterranean Herbal Medicine. *Herb. J. Am. Bot. Counc*, 2015, 34–45.

Ascrizzi, R., Flamini, G. The antiaging properties of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don essential oil: collagenase and elastase inhibition activities. 112° Congresso della Società Botanica Italiana IV INTERNATIONAL PLANT SCIENCE CONFERENCE (IPSC), Parma, 2017, 60.

Bauer, J., Koeberle, A., Dehm, F., Pollastro, F., Appendino, G., Northoff, H., Rossi, A., Sautebin, L., Werz, O. Arzanol, a prenylated heterodimeric phloroglucinyl pyrone, inhibits eicosanoid biosynthesis and exhibits anti-inflammatory efficacy in vivo. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81, 259–268.

Benelli, G., Canale, A., Conti, B. Eco-friendly Control Strategies Against the Asian Tiger Mosquito, *Aedes albopictus*(Diptera: Culicidae): Repellency and Toxic Activity of Plant Essential Oils and Extracts. *Pharmacology online*, 2014, 1, 44–50.

Benelli, G., Pavela, R., Giordani, C., Casettari, L., Curzi, G., Cappellacci, L., Petrelli, R., Maggi, F. Acute and sub-lethal toxicity of eight essential oils of commercial interest against the filariasis mosquito *Culex quinquefasciatus* and the housefly *Musca domestica*. *Ind Crop Prod*, 2018, 112, 668–680.

Bertoli, A., Conti, B., Mazzoni, V., Meini, L., Pistelli, L. Volatile chemical composition and bioactivity of six essential oils against the stored food insect *Sitophilus zeamais* Motsch. (Coleoptera Dryophthoridae). *Nat Prod Res*, 2011, 26 (22), 2063-2071.

Blažeković, B., Pepeljnjak, S., Stanić, G. & Vladimir-Knežević, S. Određivanje antifungalne aktivnosti etanolnih ekstrakata vrste *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don. U: Besendorfer, V. & Klobučar Goran (ur.)Zbornik radova 9. hrvatskog biološkog kongresa s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 2006, 128-129

Blažeković, N., Petričić, J., Stanić, G., Maleš, Ž. Variations in yields and composition of immortelle (*Helichrysum italicum* Roth Guss.) essential oil from different locations and vegetation periods along Adriatic coast. *Acta Pharmaceut*, 1995, 45, 517–522.

Brunetti, G., Ruta, C., Traversa, A., D’Ambruso, G., Tarraf, W., De Mastro, F., De Mastro, G., Coccozza, C. Remediation of a heavy metals contaminated soil using mycorrhized and non-mycorrhized *Helichrysum italicum* (Roth) Don. *Land Degrad Dev*, 2018, 29, 91–104.

Canciani, M., Murgia, V., Caimmi, D., Anapurapu, S., Licari, A., Marseglia, G.L. Efficacy of Grintuss® pediatric syrup in treating cough in children: a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Ital J Pediatr*, 2014, 40, 56.

Ćavar Zeljković, S., Šolić, M.E., Maksimović, M. Volatiles of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don from Croatia. *Nat Prod Res*, 2015, 29, 1874–1877.

Cerulli, A., Masullo, M., Piacente, S. Metabolite Profiling of *Helichrysum italicum* Derived Food Supplements by 1H-NMR-Based Metabolomics. *Molecules*, 2021, 26, 6619.

Chen, W., Liu, Y., Li, M., Mao, J., Zhang, L., Huang, R., Jin, X., Ye, L. Anti-tumor effect of α -pinene on human hepatoma cell lines through inducing G2/M cell cycle arrest. *J Pharmacol Sci*, 2015, 127, 332–338.

Chinou, I., Roussis, V., Perdetzoglou, D., Loukis, A. Chemical and Biological Studies on Two *Helichrysum* Species of Greek Origin. *Planta Med*, 1996, 62, 377–379.

Cohen, H.A., Blau, H., Gur, S., Moshe, H., Ran, B. Randomized, single-blinded study to evaluate the efficacy of grintuss and mucolit pediatric syrups for cough due to upper respiratory tract infection. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50, S53–S83.

Combes, C., Legrix, M., Rouquet, V., Rivoire, S., Grasset, S., Cenizo, V., Moga, A., Portes, P. 166 *Helichrysum italicum* essential oil prevents skin lipids peroxidation caused by pollution and UV. *J Invest Dermatol*, 2017, 137, S221.

Conti, B., Canale, A., Bertoli, A., Gozzini, F., Pistelli, L. Essential oil composition and larvicidal activity of six Mediterranean aromatic plants against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res*, 2010, 107, 1455–1461.

Čajevi i ljekovito bilje, 2022., <https://ljekarna.hr>, pristupljeno 20.4.2022.

D'Abrosca, B., Buommino, E., D'Angelo, G., Coretti, L., Scognamiglio, M., Severino, V., Pacifico, S., Donnarumma, G., Fiorentino, A. Spectroscopic identification and anti-biofilm properties of polar metabolites from the medicinal plant *Helichrysum italicum* against *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorgan Med Chem*, 2013, 21, 7038–7046.

de la Garza, A.L., Etxeberria, U., Lostao, M.P., San Román, B., Barrenetxe, J., Martínez, J.A., Milagro, F.I. *Helichrysum* and Grapefruit Extracts Inhibit Carbohydrate Digestion and Absorption, Improving Postprandial Glucose Levels and Hyperinsulinemia in Rats. *J. Agric. Food Chem*, 2013, 61, 12012–12019.

Di Vico, T., Durante, J., Polito, C., Tognarelli, A., Canale, D., Caglieresi, C., Morelli, G., Bartoletti, R. Pumpkin seeds, *Centella asiatica*, *Boswellia*, *Helichrysum*, acetate vitamin E, *Melaleuca alternifolia* and hyaluronic acid phytocomplex monotherapy effects in patients with chronic pelvic pain syndrome. *Minerva Urol Nefrol*, 2020, 72.

Djihane, B., Wafa, N., Elkhamssa, S., Pedro, D.H.J., Maria, A.E., Mohamed Mihoub, Z. Chemical constituents of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don essential oil and their antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, filamentous fungi and *Candida albicans*. *Saudi Pharm J*, 2017, 25, 780–787.

Drapeau, J., Fröhler, C., Touraud, D., Kröckel, U., Geier, M., Rose, A., Kunz, W. Repellent studies with *Aedes aegypti* mosquitoes and human olfactory tests on 19 essential oils from Corsica, France. *Flavour Fragr. J*, 2009, 24, 160–169.

Dzamic, A.M., Mileski, K.S., Ciric, A.D., Ristic, M.S., Sokovic, M.D., Marin, P.D. Essential Oil Composition, Antioxidant and Antimicrobial Properties of Essential Oil and Deodorized Extracts of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don. *J Essent Oil Bear Pl*, 2019, 22, 493–503.

Emami, S.A., Javadi, B., Hassanzadeh, M.K. Antioxidant Activity of the Essential Oils of Different Parts of *Juniperus communis* . subsp. *hemisphaerica* . and *Juniperus oblonga* . *Pharm Biol*, 2007, 45, 769–776.

Essential oil of Immortelle, 2018., <https://www.bioplant.hr>, pristupljeno 15.4.2022.

Facino, R.M., Carini, M., Mariani, M., Cipriani, C. Anti erythematous and photoprotective activities in guinea pigs and in man of topically applied flavonoids from *helichrysum italicum* g. don. *Acta Therap*, 1988, 14, 323–346.

Ferraz, C.A., Sousa, A.C.A., Caramelo, D., Delgado, F., de Oliveira, A.P., Pastorinho, M.R. Chemical profile and eco-safety evaluation of essential oils and hydrolates from *Cistus ladanifer*, *Helichrysum italicum*, *Ocimum basilicum* and *Thymbra capitata*. *Ind Crop Prod*, 2022, 175, 114232.

Fraternale, D., Flamini, G., Ascrizzi, R. *In Vitro* Anticollagenase and Antielastase Activities of Essential Oil of *Helichrysum italicum* subsp. *italicum* (Roth) G. Don. *J Med Food*, 2019, 22, 1041–1046.

Galeone, G., Spadavecchia, R., Balducci, M.T., Pagliarulo, V. The role of Proxelan in the treatment of chronic prostatitis. Results of a randomized trial. *Minerva Urol Nefrol*, 2012, 64, 135–141.

Gismondi, A., Di Marco, G., Canini, A. Helichrysum italicum (Roth) G. Don essential oil: Composition and potential antineoplastic effect. *S Afr J Bot*, 2020, 133, 222–226.

Glavaš, M., Enciklopedija domaćeg ljekovitog bilja. Zagreb, Naklada Ceres, 2019, str. 1030-1031.

Gonçalves, S., Moreira, E., Grosso, C., Andrade, P.B., Valentão, P., Romano, A. Phenolic profile, antioxidant activity and enzyme inhibitory activities of extracts from aromatic plants used in Mediterranean diet. *J Food Sci Technol*, 2017, 54, 219–227.

Granger, C., Brown, A., Aladren, S., Narda, M. Night Cream Containing Melatonin, Carnosine and Helichrysum italicum Extract Helps Reduce Skin Reactivity and Signs of Photodamage: Ex Vivo and Clinical Studies. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020, 10, 1315–1329.

Grdinić, V., Kremer, D. Ljekarnički priručnik 1: Ljekovito bilje i ljekovite droge. Zagreb, Hrvatska Ljekarnička komora, 2009., str. 330. .

Guinoiseau, E., Lorenzi, V., Luciani, A., Muselli, A., Costa, J., Casanova, J., Berti, L. Biological properties and resistance reversal effect of Helichrysum italicum (Roth) G. Don. Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education, Badajoz, Formatex, 2013, 1073-1080

Han, X., Beaumont, C., Stevens, N. Chemical composition analysis and in vitro biological activities of ten essential oils in human skin cells. *Biochim Open*, 2017, 5, 1–7.

Helichrysum italicum (Roth) G. Don u Hrvatskoj, Flora Croatica baza podataka, 2022., <http://hirc.botanic.hr/fcd>, pristupljeno 1.2.2022

Helichrysum italicum, 2018, <https://en.wikipedia.org>, pristupljeno 5.3.2022.

Helichrysum italicum, 2009., <https://commons.wikimedia.org>, pristupljeno 1.4.2022.

Hidrolati - tonici, 2019., <https://www.plantagea.hr>, pristupljeno 20.2.2022.

Idžojtić, M. Helichrysum italicum (Roth) G. Don - smilje, obično smilje, primorsko smilje (Asteraceae). *Šumar list*, 2017, 141 (5-6), 334-334.

Kampkötter, A., Gombitang Nkwonkam, C., Zurawski, R.F., Timpel, C., Chovolou, Y., Wätjen, W., Kahl, R.. Effects of the flavonoids kaempferol and fisetin on thermotolerance, oxidative stress and FoxO transcription factor DAF-16 in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Arch Toxicol*, 2007. 81, 849–858.

Kenig, S., Kramberger, K., Petelin, A., Bandelj, D., Baruca Arbeiter, A., Miklavčič Višnjevce, A., Peeters, K., Mohorko, N., Šik Novak, K., Jenko Pražnikar, Z. Helichrysum italicum ssp. italicum Infusion Promotes Fat Oxidation in Hepatocytes and Stimulates Energy Expenditure and Fat Oxidation after Acute Ingestion in Humans: A Pilot Study. *Plants*, 2021, 10, 1516.

Kladar, N.V., Anačkov, G.T., Rat, M.M., Srđenović, B.U., Grujić, N.N., Šefer, E.I., Božin, B.N. Biochemical Characterization of *Helichrysum italicum* (ROTH) G.DON subsp. *italicum* (Asteraceae) from Montenegro: Phytochemical Screening, Chemotaxonomy, and Antioxidant Properties. *Chem Biodivers*, 2015, 12, 419–431.

Kothavade, P.S., Nagmoti, D.M., Bulani, V.D., Juvekar, A.R. Arzanol, a Potent mPGES-1 Inhibitor: Novel Anti-Inflammatory Agent. *Sci World J*, 2013, 1–9.

Kramberger, K., Jenko Pražnikar, Z., Baruca Arbeiter, A., Petelin, A., Bandelj, D., Kenig, S. A Comparative Study of the Antioxidative Effects of *Helichrysum italicum* and *Helichrysum arenarium* Infusions. *Antioxidants*, 2021a, 10, 380.

Kramberger, K., Kenig, S., Jenko Pražnikar, Z., Kočevar Glavač, N., Barlič-Maganja, D. A Review and Evaluation of the Data Supporting Internal Use of *Helichrysum italicum*. *Plants*, 2021b, 10, 1738.

Kuštrak, D.: Farmakognozija: fitofarmacija. Zagreb, Golden marketing-Tehnicka knjiga, 2005., str. 409.

Kutluk, I., Aslan, M., Orhan, I.E., Özçelik, B. Antibacterial, antifungal and antiviral bioactivities of selected *Helichrysum* species. *S Afr J Bot*, 2018, 119, 252–257.

Lorenzi, V., Muselli, A., Bernardini, A.F., Berti, L., Pagès, J.-M., Amaral, L., Bolla, J.-M. Geraniol Restores Antibiotic Activities against Multidrug-Resistant Isolates from Gram-Negative Species. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53, 2209–2211.

Łuczaj, Ł., Jug-Dujaković, M., Dolina, K., Jeričević, M., Vitasović-Kosić, I. Insular Pharmacopoeias: Ethnobotanical Characteristics of Medicinal Plants Used on the Adriatic Islands. *Front. Pharmacol*, 2021, 12, 623070.

Make a Cup of Tea, 2020., <https://blog.valamar.com>, pristupljeno 15.4.2022.

Mammino, L. Intramolecular Hydrogen Bonding and Conformational Preferences of Arzanol—An Antioxidant Acylphloroglucinol. *Molecules*, 2017, 22, 1294.

Marković, S.: Fitoaromaterapija : monografije esencijalnih ulja i ljekovitih biljaka : temeljni fitoaromaterapije, 2.izdanje, Zagreb, Centar Cedrus, 2010. str. 245-247.

Mastelic, J., Politeo, O., Jerkovic, I., Radosevic, N. Composition and Antimicrobial Activity of Helichrysum italicum Essential Oil and Its Terpene and Terpenoid Fractions. *Chem Nat Compd*, 2005, 41, 35–40.

Matin, A., Pavkov, I., Grubor, M., Jurišić, V., Kontek, M., Jukić, F., Krička, T. Influence of Harvest Time, Method of Preparation and Method of Distillation on the Qualitative Properties of Organically Grown and Wild Helichrysum italicum Immortelle Essential Oil. *Separations*, 2021, 8, 167.

Matsuo, A.L., Figueiredo, C.R., Arruda, D.C., Pereira, F.V., Borin Scutti, J.A., Massaoka, M.H., Travassos, L.R., Sartorelli, P., Lago, J.H.G. α -Pinene isolated from Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae) induces apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model. *Biochem Bioph Res Co*, 2011, 411, 449–454.

Mirzoeva, S., Franzen, C.A., Pelling, J.C. Apigenin inhibits TGF- β -induced VEGF expression in human prostate carcinoma cells via a Smad2/3- and Src-dependent mechanism. *Mol. Carcinog*, 2014, 53, 598–609.

Mollova, S., Fidan, H., Antonova, D., Bozhilov, D., Stanev, S., Kostova, I., Stoyanova, A. Chemical composition and antimicrobial and antioxidant activity of Helichrysum italicum (Roth) G.Don subspecies essential oils. *Turk J Agric For*, 2020, 44, 371–378.

Murgia, V., Ciprandi, G., Votto, M., De Filippo, M., Tosca, M.A., Marseglia, G.L. Natural remedies for acute post-viral cough in children. *Allergol Immunopath*, 2021, 49, 173–184.

Narita, Y., Inouye, K.. Kinetic Analysis and Mechanism on the Inhibition of Chlorogenic Acid and Its Components against Porcine Pancreas α -Amylase Isozymes I and II. *J Agric Food Chem*, 2009, 57, 9218–9225.

National Center for Biotechnology Information; PubChem Compound Summary for CID 54682566, Arzanol, 2022., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 9.3.2022.

National Center for Biotechnology Information; PubChem Compound Summary for CID 5280863, Kaempferol, 2022., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 9.3.2022.

National Center for Biotechnology Information; PubChem Compound Summary for CID 5280445, Luteolin, 2022., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 9.3.2022.

Nikolić T. ur. (2015): Rasprostranjenost *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don u Hrvatskoj, Flora Croatica baza podataka, 2022., <http://hirc.botanic.hr/fcd>, pristupljeno 1.2.2022

Ninčević, T., Grdiša, M., Šatović, Z., Jug-Dujaković, M. *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don: Taxonomy, biological activity, biochemical and genetic diversity. *Ind Crop Prod*, 2019, 138, 111487.

Nostro, A., Bisignano, G., Angela Cannatelli, M., Crisafi, G., Paola Germanò, M., Alonzo, V. Effects of *Helichrysum italicum* extract on growth and enzymatic activity of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Ag*, 2001, 17, 517–520.

Nostro, A., Cannatelli, M.A., Crisafi, G., Musolino, A.D., Procopio, F., Alonzo, V. Modifications of hydrophobicity, in vitro adherence and cellular aggregation of *Streptococcus mutans* by *Helichrysum italicum* extract. *Lett Appl Microbiol*, 2004, 38, 423–427.

Nostro, A., Cannatelli, M.A., Marino, A., Picerno, I., Pizzimenti, F.C., Scoglio, M.E., Spataro, P. Evaluation of antiherpesvirus-1 and genotoxic activities of *Helichrysum italicum* extract. *New Microbiol*, 2003, 26, 125–128.

Nostro, A., Cannatelli, M.A., Musolino, A.D., Procopio, F., Alonzo, V. *Helichrysum italicum* extract interferes with the production of enterotoxins by *Staphylococcus aureus*. *Lett Appl Microbiol*, 2002, 35, 181–184.

Ornano, L., Venditti, A., Sanna, C., Ballero, M., Maggi, F., Lupidi, G., Bramucci, M., Quassinti, L., Bianco, A. Chemical composition and biological activity of the essential oil

from *Helichrysum microphyllum* Cambess. ssp. *tyrrhenicum* Bacch., Brullo e Giusso growing in La Maddalena Archipelago, Sardinia. *J Oleo Sci*, 2015, 64, 19–26.

Pereira, C.G., Barreira, L., Bijttebier, S., Pieters, L., Neves, V., Rodrigues, M.J., Rivas, R., Varela, J., Custódio, L. Chemical profiling of infusions and decoctions of *Helichrysum italicum* subsp. *picardii* by UHPLC-PDA-MS and in vitro biological activities comparatively with green tea (*Camellia sinensis*) and rooibos tisane (*Aspalathus linearis*). *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2017, 145, 593–603.

Perrini, R., Alba, V., Ruta, C., Morone-Fortunato, I., Blanco, A., Montemurro, C. An evaluation of a new approach to the regeneration of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don, and the molecular characterization of the variation among sets of differently derived regenerants. *Cell Mol Biol Lett*, 2009, 14, 377-394.

Peršić, M., Leko, K., Dudaš, S. Kriteriji kvalitete biljnog materijala i eteričnog ulja primorskog smilja (*Helichrysum italicum* (Roth.) G. Don). *Zb. Veleuč. Rij. (Online)* 7, 2019, 425–431.

Peruč, D., Broznić, D., Maglica, Ž., Marijanović, Z., Karleuša, L., Gobin, I. Biofilm Degradation of Nontuberculous Mycobacteria Formed on Stainless Steel Following Treatment with Immortelle (*Helichrysum italicum*) and Common Juniper (*Juniperus communis*) Essential Oils. *Processes*, 2021, 9, 362.

Peruč, D., Tićac, B., Broznić, D., Gobin, I. Juniper and immortelle essential oils synergistically inhibit adhesion of nontuberculous mycobacteria to *Acanthamoeba castellanii*. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2020, 71, 223–230.

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., Bitto, A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 1–13.

Pregled važnijih eteričnih ulja u kozmetici, 2019., <https://www.plantagea.hr>, pristupljeno 12.4.2022.

Preiser, J.C. Oxidative Stress. *J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36, 147–154.

Rajić, M., Bilić, M., Aladić, K., Šimunović, D., Pavković, T., Jokić, S. Od tradicionalne uporabe do znanstvenog značaja: Cvijet smilja. *Glas. zašt. bilja*, 2015, 38, 16-26.

Rigano, D., Formisano, C., Senatore, F., Piacente, S., Pagano, E., Capasso, R., Borrelli, F., Izzo, A.A. Intestinal antispasmodic effects of *Helichrysum italicum* (Roth) Don ssp. *italicum* and chemical identification of the active ingredients. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150, 901–906.

Sala, A., Recio, M. del C., Giner, R.M., Máñez, S., Tournier, H., Schinella, G., Ríos, J.-L. Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Helichrysum italicum*. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 54, 365–371.

Sala, A., Recio, M.C., Schinella, G.R., Máñez, S., Giner, R.M., Cerdá-Nicolás, M., Ríos, J.-L. Assessment of the anti-inflammatory activity and free radical scavenger activity of tiliroside. *Eur J Pharmacol*, 2003a, 461, 53–61.

Sala, A., Recio, M.C., Schinella, G.R., Máñez, S., Giner, R.M., Ríos, J.-L. A new dual inhibitor of arachidonate metabolism isolated from *Helichrysum italicum*. *Eur J Pharmacol*, 2003b, 460, 219–226.

Salehi, B., Fokou, P., Sharifi-Rad, M., Zucca, P., Pezzani, R., Martins, N., Sharifi-Rad, J. The Therapeutic Potential of Naringenin: A Review of Clinical Trials. *Pharmaceuticals*, 2019, 12, 11.

Savković, D.: Enciklopedija ljekovitog, korisnog i medonosnog bilja. Zagreb, Begen, 2017, str.534 .

Schinella, G.R., Tournier, H.A., Máñez, S., de Buschiazzo, P.M., del Carmen Recio, M., Ríos, J.L. Tiliroside and gnaphaliin inhibit human low density lipoprotein oxidation. *Fitoterapia*, 2007, 78, 1–6.

Schinella, G.R., Tournier, H.A., Prieto, J.M., de Buschiazzo, P.M., Ríos, J.L. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life Sci*, 2002, 70, 1023–1033.

Staver, M.M., Gobin, I., Ratkaj, I., Petrovic, M., Vulinovic, A., Dinarina-Sablic, M., Broznic, D. *In vitro* Antiproliferative and Antimicrobial Activity of the Essential Oil from the Flowers and Leaves of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don Growing in Central Dalmatia (Croatia). *J Essent Oil Bear Pl*, 2018, 21, 77–91.

Stepanović, B., Radanović, D., Turšić, I., Nemčević, N., Ivanec, J., 2009. Uzgoj ljekovitog i aromatičnog bilja. Pitomača, Jan-Spider, str. 243-245

Sun, D.-X., Lu, J.-C., Fang, Z.-Z., Zhang, Y.-Y., Cao, Y.-F., Mao, Y.-X., Zhu, L.-L., Yin, J., Yang, L. Reversible inhibition of three important human liver cytochrome p450 enzymes by tiliroside. *Phytother Res*, 2010, 24, 1670–1675.

Taglialatela-Scafati, O., Pollastro, F., Chianese, G., Minassi, A., Gibbons, S., Arunotayanun, W., Mabebie, B., Ballero, M., Appendino, G. Antimicrobial Phenolics and Unusual Glycerides from *Helichrysum italicum* subsp. *microphyllum*. *J Nat Prod*, 2013, 76, 346–353.

Tajik, N., Tajik, M., Mack, I., Enck, P. The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: a comprehensive review of the literature. *Eur J Nutr*, 2017, 56, 2215–2244.

Uvjeti za komercijalno sakupljanje smilja, 2015., <https://mingor.gov.hr>, pristupljeno 31.1.2022.

Varney, E., Buckle, J. Effect of Inhaled Essential Oils on Mental Exhaustion and Moderate Burnout: A Small Pilot Study. *J Altern Complem Med*, 2013, 19, 69–71.

Voinchet, V., Giraud-Robert, A.-M. Utilisation de l'huile essentielle d'hélichryse italienne et de l'huile végétale de rose musquée après intervention de chirurgie plastique réparatrice et esthétique. *Phytothérapie*, 2007, 5, 67–72.

Worrall, G. Acute cough in children. *Can Fam Physician*, 2011, 57, 315–318.

7. SAŽETAK/SUMMARY

7.1. Sažetak

Cvijet primorskog smilja (*Helichrysum italicum*) i ostali nadzemni dijelovi biljke predstavljaju bogat izvor bioaktivnih sekundarnih metabolita koji su posljedica prilagodbe biljke na izazovne uvjete u kojima raste. Iako je danas zbog karakterističnog mirisa popularno u parfemskoj industriji, a zahvaljujući antioksidativnim i regenerativnim svojstvima dobro poznato kao sastojak anti-age kozmetike te proizvoda za njegu i revitalizaciju kože, primorsko smilje se u tradicionalnoj medicini koristi u tretiranju rana, ožiljaka, hematoma i upalnih stanja kože te terapiji bolesti dišnog i probavnog sustava. U posljednje vrijeme sve je češće predmet znanstvenih istraživanja kojima je dokazano protuupalno, antimikrobno i antioksidativno djelovanje ove mediteranske biljke i time opravdana tradicionalna uporaba. Navedena istraživanja otvaraju mogućnosti primjene smilja i u indikacijama koje nisu dio narodne medicine.

7.2. Summary

The flowers of immortelle (*Helichrysum italicum*), as well as the other aerial parts of the plant, are a rich source of bioactive secondary metabolites that are synthesized as a result of the plant's adaptation to the challenging growing environment. Although nowadays it is popular in perfume industry due to its characteristic scent and owing to its antioxidant and regenerative properties it is a well-known ingredient in anti-age cosmetics, skin care and revitalization products, in traditional medicine immortelle is used in the treatment of wounds, scars, hematomas, and inflammatory skin conditions as well as in therapy of respiratory and gastrointestinal disorders. Recently, it has been the subject of scientific research which has proved the anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant action of this Mediterranean plant and thus justified its traditional use. New findings open the possibility of using immortelle for the new indications that are not part of folk medicine.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmakognoziju
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Primorsko smilje (*Helichrysum italicum* (Roth) G.Don) u kozmetici i fitofarmaciji

Franka Šimić

SAŽETAK

Tekst sažetka

Cvijet primorskog smilja (*Helichrysum italicum*) i ostali nadzemni dijelovi biljke predstavljaju bogat izvor bioaktivnih sekundarnih metabolita koji su posljedica prilagodbe biljke na izazovne uvjete u kojima raste. Iako je danas zbog karakterističnog mirisa popularno u parfemskoj industriji, a zahvaljujući antioksidativnim i regenerativnim svojstvima dobro poznato kao sastojak anti-age kozmetike te proizvoda za njegu i revitalizaciju kože, primorsko smilje se u tradicionalnoj medicini koristi u tretiranju rana, ožiljaka, hematoma i upalnih stanja kože te terapiji bolesti dišnog i probavnog sustava. U posljednje vrijeme sve je češće predmet znanstvenih istraživanja kojima je dokazano protuupalno, antimikrobno i antioksidativno djelovanje ove mediteranske biljke i time opravdana tradicionalna uporaba. Navedena istraživanja otvaraju mogućnosti primjene smilja i u indikacijama koje nisu dio narodne medicine.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 40 stranica, 8 grafičkih prikaza, i 103 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Smilje, *Helichrysum italicum*, tradicionalna medicina, biološka aktivnost

Mentor: **Dr. sc. Marijana Zovko-Končić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Marijana Zovko-Končić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Maja Bival Štefan, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Jasna Jablan, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Srpanj, 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacognosy
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

Immortelle (*Helichrysum italicum* (Roth) G.Don) in cosmetics and phytopharmacy

Franka Šimić

SUMMARY

Text

The flowers of immortelle (*Helichrysum italicum*), as well as the other aerial parts of the plant, are a rich source of bioactive secondary metabolites that are synthesized as a result of the plant's adaptation to the challenging growing environment. Although nowadays it is popular in perfume industry due to its characteristic scent and owing to its antioxidant and regenerative properties it is a well-known ingredient in anti-age cosmetics, skin care and revitalization products, in traditional medicine immortelle is used in the treatment of wounds, scars, hematomas, and inflammatory skin conditions as well as in therapy of respiratory and gastrointestinal disorders. Recently, it has been the subject of scientific research which has proved the anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant action of this Mediterranean plant and thus justified its traditional use. New findings open the possibility of using immortelle for the new indications that are not part of folk medicine.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 40 pages, 8 figures, 103 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Immortelle, *Helichrysum italicum*, traditional medicine, biological activity

Mentor: **Marijana Zovko-Končić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Marijana Zovko-Končić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Bival Štefan, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jasna Jablan, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2022