

# Utjecaj biljnih aktivnih tvari na rad srca

---

Cepić, Hana

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:828813>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**UTJECAJ BILJNIH AKTIVNIH TVARI NA RAD SRCA**

**THE INFLUENCE OF HERBAL ACTIVE SUBSTANCES ON HEART  
FUNCTION**

**SEMINARSKI RAD**

Hana Cepić

Preddiplomski studij molekularne biologije

Mentor: prof. dr. sc. Antun Alegro

Zagreb, 2020.

# SADRŽAJ

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 1. UVOD.....                     | 3  |
| 2. ALKALOIDI.....                | 4  |
| 2.1. Jedić.....                  | 4  |
| 2.2. Akonitin i mezakonitin..... | 6  |
| 2.3. Tisa.....                   | 7  |
| 2.4. Taksin.....                 | 8  |
| 3. SRČANI GLIKOZIDI.....         | 10 |
| 3.1. Đurđica.....                | 11 |
| 3.2. Kardenolidi.....            | 12 |
| 3.3. Morski luk.....             | 13 |
| 3.4. Bufadienolidi.....          | 14 |
| 4. ZAKLJUČAK.....                | 14 |
| 5. LITERATURA.....               | 15 |
| 6. SAŽETAK.....                  | 17 |
| 7. SUMMARY.....                  | 18 |

## 1.Uvod

Biljke i njihovi produkti koristili su se za borbu protiv bolesti otkad postoji ljudska civilizacija. Vještina liječenja biljkama i dalje se uvelike prakticira diljem svijeta. Biljke imaju i medicinsku i nemedicinsku svrhu. Neke sadržavaju otrovne spojeve koji utječu na jedan ili više organa i organskih sustava. (Senthilkumaran i sur., 2015.) Isti spojevi, ovisno o doziranju, mogu djelovati kao otrov ili kao lijek.

Bolesti srca postale su čest uzrok obolijevanja i smrtnosti u današnje vrijeme. Smrtnost zbog srčanih bolesti povećava se zbog sjedilačkog i nezdravog načina života. Ove bolesti manifestiraju se mnogobrojnim oblicima, kao srčana aritmija, kongestivno zatajenje srca, fibrilacija atrijska itd. Ohrabrujuće je da se ove bolesti uspješno mogu liječiti manipulacijom  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azne pumpe. Srčani glikozidi efikasno reguliraju pumpu, ali nedostatak specifičnosti i neznanje o točnom doziranju vode do slučajnog trovanja i terapijskih neuspjeha. Nadalje, samo ograničen broj biljaka ima bioaktivne srčane glikozide, što ostavlja puno prostora za istraživanje. (Patel, 2016.)

Osim srčanih glikozida, znatan utjecaj na srčani mišić imaju alkaloidi. U ovom radu obrađuju se akonitin, mekonitin i taksin. Akonitin i s njim povezani alkaloidi prisutni u vrstama roda *Aconitum* su visokotoksični kardiotoxini i neurotoxini. Slučajnom ingestijom divlje biljke ili konzumacijom pripravaka od korijena može doći do ozbiljnog trovanja akonitinom. (Chan, 2009.). Ipak, prokuhavanjem dolazi do hidrolize akonitina u manje toksične spojeve, te se kao i mekonitin često koristi za liječenje neuroloških, kardiovaskularnih i gastrointestinalnih bolesti. Taksini uzrokuju srčanu disritmiju koja često završava smrću. Mehanizam djelovanja alkaloida taksina uključuje antagonizam kalcijevih kanala u srčanim miocitima. (Wilson i sur., 2018.).

Cilj ovog rada je proučiti djelovanje aktivnih biljnih spojeva, poput alkaloida i glikozida, na rad srčanog mišića. Biljke koje se spominju u ovom radu te sadržavaju navedene spojeve često se koriste kao ukrasno bilje u vrtovima ili su prisutne u prirodi. Ipak, svijest o njihovoj potencijalnoj toksičnosti je vrlo niska. Slučajevi trovanja su i dalje uobičajeni, a nerijetko imaju fatalne posljedice.

## 2. Alkaloidi

Alkaloidi su prirodni organski spojevi koji sadrže dušik, najčešće unutar nekog heterocikličkog prstena. Sekundarni su metaboliti živih organizama i imaju izraziti farmakološki učinak, često na središnji živčani sustav. Neki alkaloidi stimuliraju rad srca i olakšavaju disanje, drugi stežu krvne žile, djeluju kao lokalni anestetici, kao sredstva za opuštanje mišića ili kao halucinogene droge. Zbog ovih svojstava alkaloidi su oduvijek pobuđivali zanimanje ljudi te je od davnina poznata njihova primjena kao lijekova i otrova. Mnogi današnji lijekovi sadrže te spojeve ili sintetičke analoge.

Poznato je preko 5000 alkaloida, koji su vrlo raznolike i složene strukture. Gotovo svi kemijski reagiraju kao baze pa s kiselinama daju kristalizirane soli. Najrasprostranjeniji su u biljnom svijetu, a nastaju sintezom iz jednostavnih aminokiselina. Rijetko su izolirani iz drugih organizama (sisavci, insekti, morski organizmi, gljive). Iz biljnog ili životinjskoga tkiva izoliraju se prevođenjem u kiselu vodenu otopinu, a zatim ekstrakcijom i separacijom (npr. kromatografijom).

Neki od najpoznatijih alkaloida su higrin, kokain, koniin, nikotin, atropin, kinin, morfin, kodein, heroin, kofein itd.

(alkaloidi. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2020.)

### 2.1. Jedić (*Aconitum napellus* L.)

Jedić sadrži bar 224 različita alkaloida. Najotrovniji i najopasniji među njima su diterpenski alkaloidi akonitin, mezakonitin i 3-acetilkonitin. Osim njih također sadrži benzoilmezakonin, deoksiakonitin, hipakonitin, napulin, puberanin, N-acetilsepakonin, lapakonitin, ranakonitin, septentriodin, septentrionin, likakonitin, talatizamin, delfisin, neolin, izotalatizidin i mnoge druge.

Jedić je veliki biljni rod iz porodice žabnjakovki (Ranunculaceae) rasprostranjen većinom na sjevernoj hemisferi. Vrsta *Aconitum napellus* je zeljasta trajnica s gomoljasto zadebljalim korijenom. Stabljika je uspravna visine do 150 cm. Prizemni listovi su razdijeljeni na pet do sedam režnjeva s peteljkom. Listovi na stabljici su jednostavnije građeni, sjedeći su ili imaju kratku peteljku. Na vrhu stabljike razvijaju se grozdasti cvatovi. Boja cvijeta je većinom

tamnoplava, a često i ljubičasta. Cvjetovi su nalik na kacige i dosta nesimetrični. Cvjeta od lipnja do rujna. Plod je mjehur s mnogo sjemenki. Rasprostranjen je u velikom dijelu Europe, Sibiru, Turskoj, Iranu, na Kavkazu i na Himalaji. U malim ili većim skupinama raste uz putove, rubove šuma i na livadama od brdskog do planinskog područja. U Hrvatskoj raste tipična podvrsta *A. napellus* ssp. *napellus*.

Alkaloidi se nalaze u svim dijelovima biljke, a najviše u korijenu i cvjetovima. Mladi gomolji sadrže više alkaloida nego stari.

(<https://www.agroportal.hr/ljekovite-biljke/30815>)

Alkaloidi u biljkama dolaze u obliku soli, rijetko kao slobodne baze. U većini biljaka prevladava jedan alkaloid i njega smatramo glavnim, a ostali su sporedni. Dolaze u svim biljnim dijelovima, ali ne moraju biti podjednako zastupljeni u svim organima iste biljke. (Bukarica, Ivona Alkaloidi - izvor ljekovitosti i otrovnosti, 2015., diplomski rad, preddiplomski, Agronomski fakultet, Zagreb).



**Slika 1.** Modri jedić

(<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Falchetron.com%2FAconitum-napellus&psig=AOvVaw026P9RLQWGBwJRRhE4WlJv&ust=1601033439737000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJCgo8nYgewCFQAAAAAdAAAAABAK>)

## 2.2. Akonitin i mezakonitin

Akonitin je norditerpenoid kemijske formule  $C_{34}H_{47}NO_{11}$ . Dobro je topljiv u organskim otapalima kao što su kloroform i dietileter, a slabo je topljiv u vodi. Kao kod većine alkaloida bazični atom dušika u prstenastoj strukturi lako tvori ione i soli što akonitinu omogućava prolazak kroz krvno-moždanu barijeru. (Dewick PM, 2002.).

Akonitin je jedan od najotrovnijih alkaloida. Djeluje na centralni živčani sustav i na dišne organe, usporava bilo i izaziva ukočenost. Najjače pogađa centre u mozgu i u leđnoj moždini. Nastupaju bolovi u ustima, svrbež, jako znojenje, groznica, bolovi u crijevima, povraćanje, proljev, paraliza respiratornog sustava, uzetost mišića ruku i nogu, usporava se disanje, gubi svijest i nastupa smrt.

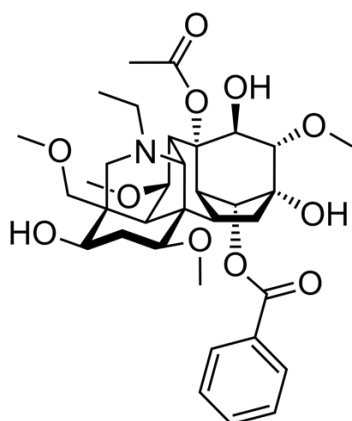
Kardiotoksičnost i neurotoksičnost akonitina i s njim povezanih alkaloida posljedica je njihovog utjecaja na natrijeve kanale staničnih membrana podražljivih tkiva osjetljive na napon, uključujući miokard, skeletne mišiće te neurone. Akonitin i mezakonitin vežu se s visokim afinitetom na natrijeve kanale i uzrokuju njihovu stalnu aktivaciju jer sprječava konformacijsku promjenu proteina iz aktivnog u neaktivno stanje. Priljev natrija se povećava 10 do 1000 puta u odnosu na izljev kalija i kao rezultat toga membrana ostaje depolarizirana (Chan, 2009.).

Ista stvar se događa u neuronima. Akonitin povećava propusnost membrane za natrijeve ione, ogromna količina natrija se priljeva u vršni dio aksona i membrana se depolarizira. Zbog jake depolarizacije, propusnost membrane za kalijeve i kalcijeve ione brzo se povećava. Povećanje koncentracije kalcija u stanici potiče otpuštanje neurotransmitera acetilkolina u sinaptičku pukotinu. Acetilkolin se veže na acetilkolinske receptore na postsinaptičkoj membrani da bi tamo otvorili natrijske kanale, stvarajući novi akcijski potencijal.

Istraživanja s mišjim preparatima živčane hemidijafragme pokazuju da pri niskim koncentracijama ( $<0,1 \mu\text{M}$ ) akonitin povećava električno izazvano oslobađanje acetilkolina uzrokujući induciranu napetost mišića. Pri većoj koncentraciji ( $0,3\text{--}3 \mu\text{M}$ ) akonitin smanjuje električno izazvano otpuštanje acetilkolina, što rezultira smanjenjem mišićne napetosti. U visokoj koncentraciji natrij-ionski kanali se neprestano aktiviraju, potiskuje se prijenos akcijskih potencijala, što dovodi do paralize. Konzumacija dva miligrama čistog akonitina ili grama same biljke ( $15\text{--}30 \mu\text{g/kg}$  tjelesne težine) uzrokuje paralizu respiratornog sustava i srca te smrt. Simptomi se pojavljuju 20 minuta do dva sata nakon konzumiranja biljke. Kao

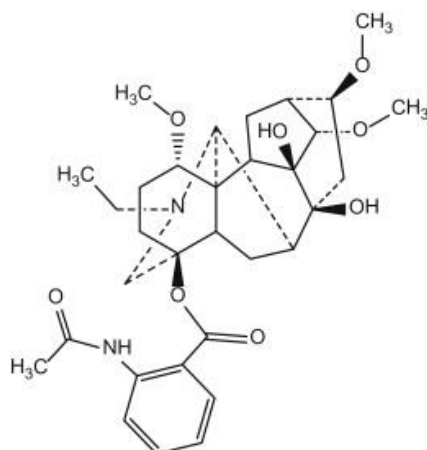
učinkoviti protuotrovi su se pokazali neki antiaritmički lijekovi kao lidokain (Okazaki i sur., 1994.).

Mezakonitin je kemijski analog akonitina. Djelovanje na natrijeve ionske kanale je jače nego kod akonitina, ali trajanje neurotoksičnog učinka je kraće (Ye i sur., 2011.)



**Slika 2.** Struktura akonitina

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fsh.wikipedia.org%2Fwiki%2FAkonitin&psig=AOvVaw316BHGy16PvSeBPpQ9eUNT&ust=1598392852927000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCMjm8MPrtOsCFQAAAAAdAAAAABAD>



**Slika 3.** Struktura mezakonitina

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Ftopics%2Fpharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science%2Fmesaconitine&psig=AOvVaw1ZWvuTFQgnA9e-8BiFDcEx&ust=1598392991332000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCICijYrstOsCFQAAAAAdAAAAABAT>

### 2.3. Tisa (*Taxus baccata* L.)

Obična tisa vrsta je zimzelenog stabla iz porodice Taxaceae. Rod sadrži 7-8 vrsta, koje su rasprostranjene uglavnom na sjevernoj hemisferi: Europi, Zapadnoj Aziji, Sjevernoj Africi, Kavkazu i Sjevernoj Americi. Obična tisa naraste do 22 m u visinu, s promjerom do 2 m. Grane su joj prilično duge, kora je tanka i crvenkastosmeđa. Iglice su duge do 3 cm i široke 2-2,5 mm,

ostaju na drvetu do osam godina kada ih zamjenjuju nove. Cvjetovi se pojavljuju odvojeno na muškim i ženskim stablima. Razmnožava se sjemenom.

U osušenim sjemenkama ima blizu 1%, a u listovima i do 1,7% otrovnog alkaloida taksina koji smrtonosno djeluje na srce. Svi dijelovi stabla, osobito iglice i mladi izbojci, ali i sjemenke sadrže otrovni alkaloid taksin. Neotrovan je jedino arilus, vanjski, crveni ovoj sjemenke. Iglice sadrže i alkaloid milosin, glikozid taksikatin, saharozu, rafinozu, galusovu kiselinu i efedrin. Osim taksina, značajne toksične supstance su različiti biflavonoidi koji deprimiraju središnji živčani sustav.

Nekad su se za liječenje upotrebljavale iglice i sjeme. Tisom su se liječile bolesti mjehura, kašlja, plućnog katara, crijevni paraziti, epilepsije, upale krajnika i difterije.

Znakovi trovanja su raširene zjenice, blijedi obrazi, vrtoglavica, jaka glavobolja, nepravilan rad srca, po tijelu se pojavljuju crveni krugovi i dolazi do gušenja. Ako je pomoć prekasna, nastupa smrt. Za dijete je i nekoliko sjemenki otrovno. Prije su se sjemenke koristile i kao abortivno sredstvo, 4 do 6 usitnjenih sjemenki bilo je dovoljno da se izazove pobačaj.  
(<https://www.mediteranka.com/index.php/hr/component/k2/item/135-tisa>)



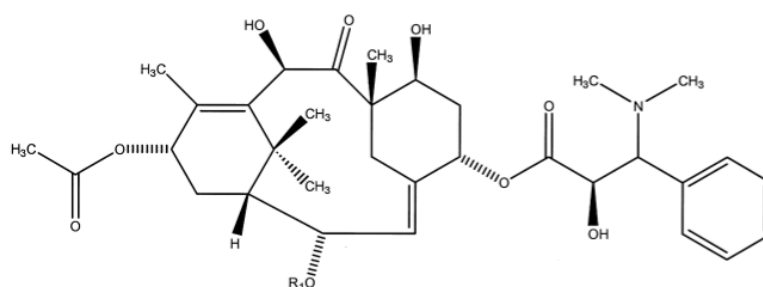
**Slika 4. Tisa**

([https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.agroklub.com%2Fhortikultura%2Ftisa-tisucijetni-grm-koji-ubija-i-lijeci%2F29761%2F&psig=AOvVaw3HGGZOMM7GTe2rX8tx-AoBe&ust=1598390243104000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCOjwx\\_HhtOsCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.agroklub.com%2Fhortikultura%2Ftisa-tisucijetni-grm-koji-ubija-i-lijeci%2F29761%2F&psig=AOvVaw3HGGZOMM7GTe2rX8tx-AoBe&ust=1598390243104000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCOjwx_HhtOsCFQAAAAAdAAAAABAD))

## 2.4. Taksin

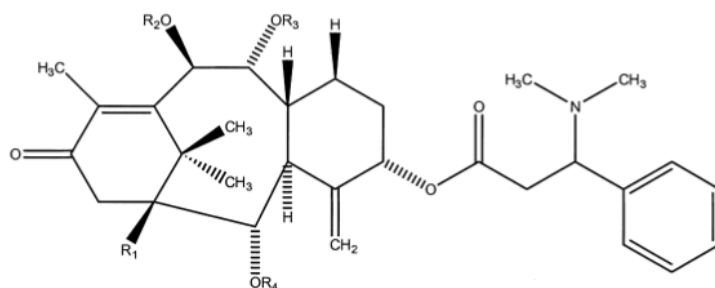
Taksin je smjesa više heterogenih komponenata. Najveći udio imaju taksin A, molekulske formule  $C_{35}H_{47}NO_{10}$ , i taksin B, molekulske formule  $C_{33}H_{45}NO_8$  (Graf, 1956.). Također su izolirani analog taksina A 2-deacetiltaksin A, izotaksin B, 1-deoksitaksin B, 1-deoksiizotaksin B i pseudoalkaloidi taksina B. Taksin A je zastupljen s ukupnim udjelom od 1,3%, a taksin B s udjelom od 30% (Graf i sur. 1957.).

Najveći utjecaj imaju na kardiovaskularni sustav, dovode do poremećaja u provođenju srčanog podražaja zbog interferiranja s ionskim kanalima srčanog mišića. Taksin B je više kardiotoksičan nego taksin A. Letalna doza je 0.004-0.009 g/kg tjelesne težine. Djeluju kao antagonisti za  $Ca^{2+}$  i  $Na^+$  ionske kanale, tj. povećavaju koncentraciju kalcija u citoplazmi. (Wilson i sur., 2001.). Također smanjuju brzinu depolarizacije akcijskog potencijala. To stvara bradikardiju, hipotenziju, depresiranu kontraktilnost miokarda, kašnjenje provođenja, aritmije i druge komplikacije. Iz ekstrakta iglica tise dobiva se paklitaksel (Taxol), jedan od najkorištenijih lijekova za liječenje malignih bolesti.



|     | Taxine Alkaloids    | R <sub>1</sub> |
|-----|---------------------|----------------|
| 2a. | Taxine A            | Ac             |
| 2b. | 2-Deacetyl taxine A | H              |

**Slika 5.** Strukturne formule taksina A. Na R<sub>1</sub> mjestu taksin A ima acetilnu skupinu (Ac), a 2-deacetiltaksin A ima vodikov atom. (Wilson i sur., 2001.).



|     | Taxine Alkaloids   | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> |
|-----|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 3a. | Taxine B           | OH             | Ac             | H              | H              |
| 3b. | Isotaxine B        | OH             | H              | Ac             | H              |
| 3c. | 1-Deoxytaxine B    | H              | Ac             | H              | H              |
| 3d. | 1-Deoxyisotaxine B | H              | H              | Ac             | H              |

**Slika 6.** Strukturne formule taksina B. Taksin B na R<sub>1</sub> mjestu ima OH skupinu, na R<sub>2</sub> mjestu acetilnu skupinu (Ac), a na R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> vodikov atom. Isotaksin B na R<sub>1</sub> ima Oh skupinu, na R<sub>2</sub> i R<sub>4</sub> vodikov atom, a na R<sub>3</sub> acetilnu skupinu. 1-deoksitaksin B na R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> ima vodikov atom, a na R<sub>2</sub> acetilnu skupinu. 1-deoksiisotaksin B na R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>4</sub> ima vodikov atom, a an R<sub>3</sub> acetilnu skupinu (Wilson i sur., 2001.).

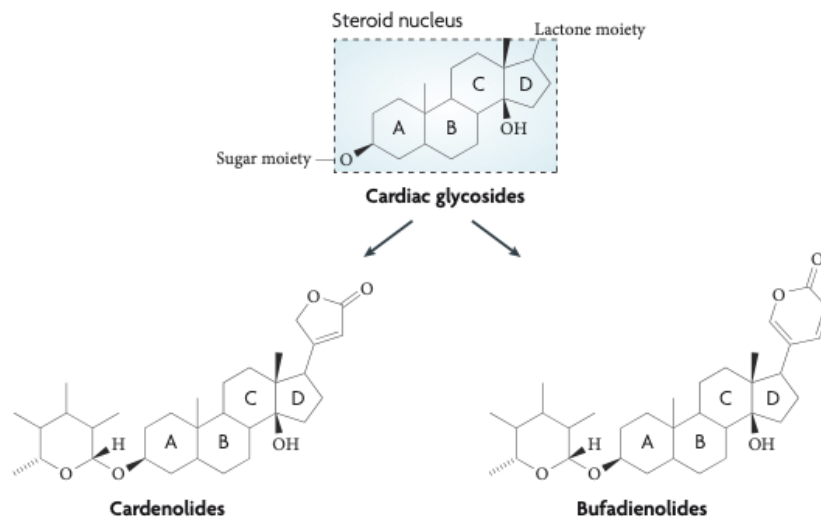
### 3. Srčani glikozidi

Srčani glikozidi su raznovrsna skupina prirodno izoliranih spojeva koji se vežu za Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azu i inhibiraju je (Prassas i sur., 2008.).

Koriste se za liječenje srčanih zatajenja i atrijskih aritmija, kada srce ne može ispumpati dovoljnu količinu krvi u tkiva. Pri tome dolazi do smanjenja srčanog minutnog volumena, te se javljaju simptomi poput kratkog daha, kašlja, umora, teškog obavljanja fizičkih aktivnosti.

Detaljna istraživanja načina djelovanja ovih spojeva rezultirala su dosad najbolje definiranim mehanizmom djelovanja lijeka: inhibicija Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-aze povećava koncentraciju natrijevih iona u miocitima srca, što vodi do povećanja koncentracije kalcijevih iona i rasta snage kontrakcije srca (Prassas i sur., 2008.).

Kod srčanih glikozida prisutna je velika strukturna raznovrsnost, ali dijele zajednički strukturni motiv. Središnja struktura sastoji se od steroidnog okvira koji se smatra odgovornim za aktivnost ovih spojeva. Steroidna jezgra je dvostruko supstutuirana s nezasićenim laktonskim prstenom na sedamnaestoj poziciji i šećerom na trećoj. Priroda laktonskog prstena određuje podgrupu glikozida. Kardenolidi imaju peteročlani nezasićeni butirolaktonski prsten, dok bufadienolidi sadrže šesteročlani nezasićeni pironski prsten (Prassas i sur., 2008.).



**Slika 7.** Strukturne karakteristike srčanih glikozida. Svaka molekula iz ove skupine sastoji se od tri strukturna dijela: steroidnog, šećernog i laktonskog. Laktonski dio definira funkcionalnu grupu svakog spoja. Kardenolidi sadrže peteročlani nezasićeni butirolaktonski prsten, a bufadienolidi šesteročlani nezasićeni pironski prsten. (Prassas i sur., 2008.).

### 3.1. Đurđica (*Convallaria majalis* L.)

Đurđica je trajna zeljasta biljka iz porodice šparagovki (*Asparagaceae*). Stabljika je uspravna, gola, jednostavna, bez listova, visoka do 20 cm. Podanak je razgranat, debeo, člankovit i horizontalan, bjelkaste boje. Na dugoj stapci razvijaju se 1-3 duguljasto epileptična, ušiljena lista, koji su goli i glatki, paralelne nervature. Cvjetovi su bijeli, zvonoliki, ugodna mirisa, skupljeni po 5-8 na vrhu stabljike. Plodnica je trodijelna, u svakom pretincu ima 4-8 sjemenih zametaka. Cvate u petom mjesecu. Plodovi su kuglaste, jarkocrvene bobice s 2-6 smečkastih sjemenki. Đurđica je vrlo otrovna biljka. Svi dijelovi biljke su ljutog i gorkog okusa te otrovni, posebice cvjetovi i plodovi. Sadrži glikozide konvalotoksin i konvaloizid koji, ispravno dozirani, pomažu kod srčanih bolesti. Konzumiranje bobica uzrokuje mučninu, povraćanje, proljev, ubrzan puls, u težim stanjima i smrt. (<https://www.plantea.com.hr/durdica/>)

Koncentracije kardenolida najviše su u korijenu, ali sadržavaju ih i ostali dijelovi biljke. (Gupta, 2012.).

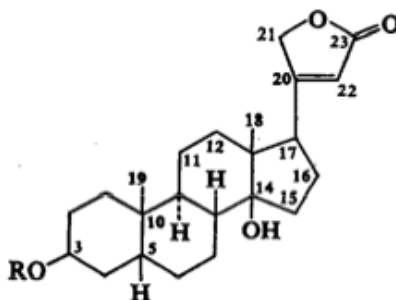


**Slika 8.** Đurđica

([https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.facebook.com%2Fnotes%2Fpriroda-u-cve%25C4%2587u%2Fcvijet-%25C4%2591ur%25C4%2591ica-convallaria-majalis%2F155470167842212%2F&psig=AOvVaw1lBmP\\_LFMK0LKgCbXqHFk&ust=1598390707198000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJiozMbjtOsCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.facebook.com%2Fnotes%2Fpriroda-u-cve%25C4%2587u%2Fcvijet-%25C4%2591ur%25C4%2591ica-convallaria-majalis%2F155470167842212%2F&psig=AOvVaw1lBmP_LFMK0LKgCbXqHFk&ust=1598390707198000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJiozMbjtOsCFQAAAAAdAAAAABAD))

### 3.2. Kardenolidi

Steroidni kardenolidi čine jednu od najzanimljivijih skupina prirodnih spojeva koji su efikasni u liječenju srčanih bolesti. Stare civilizacije koristile su ih i kao sastojak otrovnih strijela. Obično se nalaze u cijeloj biljci, ali ukupan iznos ili relativna raspodjela u biljci ovise o ekološkim faktorima, stadiju razvoja, vremenu branja, načinu sušenja itd. Kardenolidi su predominantna grupa u prirodi, oni su  $C_{23}$  steroidi s  $\alpha$ :  $\beta$ -nezasićenim  $\gamma$ -laktonskim prstenom. Nestabilnost kardenolida prema kiselinama i bazama, njihova labilnost prema hidrolitičkim enzimima prisutnost u biljci u malim koncentracijama uvelike otežavaju njihovu detekciju i izolaciju (Singh i sur., 1970.).



**Slika 9.** Struktura kardenolida. Na mjestu R je vodikov atom ili šećer.  
(Singh i sur., 1970.).

### 3.3. Morski luk (*Drimia maritima* (L.) Stearn)

Morski luk (*D. maritima*, syn. *Urginea maritima*, *Scilla maritima*), sredozemna je biljka iz porodice ljiljana (*Liliaceae*). Ima bijele cvjetove u grozdastome cvatu koji se razvija prije listova. Velika podzemna lukovica sadrži glikozid scilain. Ako se pojede, uzrokuje mučninu, povraćanje i proljev. Raste na pjeskovitoj morskoj obali. U Hrvatskoj je vrlo rijetka i ugrožena biljka.

(morski luk. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2020.)

Morski luk koristio se u medicini od davnina zbog svog snažnog utjecaja na srce nalik djelovanju naprstka. (Krenn i sur., 2000.). Lukovice su se koristile kao sredstvo za deratizaciju, a kasnije su zamijenjene varfarinom i modernim antikoagulacijskim otrovima za štakore. Scilirozid, visokotoksični bufadienolid glikozid, je glavna aktivna tvar. (Pascual-Villalobos, 2002.).



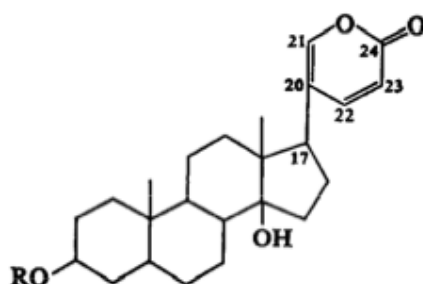
**Slika 10.** Morski luk

([https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.llifile.com%2FEncyclopedia%2FBULBS%2FFamily%2FHyacinthaceae%2F18245%2FUrginea\\_maritima&psig=AOvVaw29n8dn4m6nLhKpFUasXeHL&ust=1598390796080000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIj-svTjtOsCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.llifile.com%2FEncyclopedia%2FBULBS%2FFamily%2FHyacinthaceae%2F18245%2FUrginea_maritima&psig=AOvVaw29n8dn4m6nLhKpFUasXeHL&ust=1598390796080000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIj-svTjtOsCFQAAAAAdAAAAABAD))

### 3.4. Bufadienolidi

Bufadienolidi su  $C_{24}$  steroidi s dvostruko nezasićenim šesteročlanim laktonskim ( $\alpha$ -pironskim ili heksadienolidnim) prstenom. Uglavnom se teoretski istražuju zbog slabog terapijskog djelovanja i ozbiljnih nuspojava. (Singh i sur., 1970.).

Scilaren A, najzastupljeniji bufadienolid u morskom luku, hidrolizom prisutnim enzimima daje proscilaridin A i glukozu. Potpuna hidroliza daje aglikonski scilaridin A i scilabiozu (ostatci glukoze i ramnoze) (Jha, 1988.).



Slika 11. Struktura bufadienolida. Na mjestu R je vodikov atom ili šećer.  
(Singh i sur., 1970.).

## 4. Zaključak

Biljne aktivne tvari često se koriste za liječenje različitih bolesti. Srčani glikozidi su uobičajena terapija za bolesti srca i dio su narodne medicine već stoljećima. Također su se koristili kao otrov za strijele, otrov za glodavce i sredstvo za suicide. Ovi biljni sekundarni metaboliti manipuliraju kontraktilnu snagu srčanog mišića. Iako mogu izliječiti patologiju srca, mogu joj i pridonijeti, vodeći pritom do fatalnih posljedica. (Patel, 2016.). Djelovanjem na  $Na^+/K^+$ -ATP-azu povećavaju snagu kontrakcije srca.

Slično djelovanje imaju i alkaloidi. Akonitin i mezakonitin vežu se s visokim afinitetom na natrijeve kanale i uzrokuju njihovu stalnu aktivaciju. Priljev natrija se višestruko povećava u odnosu na izljev kalija i kao rezultat toga membrana ostaje depolarizirana. To dovodi do usporavanja bila, paralize respiratornog sustava i često smrti. Djelovanjem taksina na ionske kanale produžava se depolarizacija što dovodi do bradikardije, aritmije i drugih komplikacija. Napredak u razumijevanju mehanizma djelovanja taksina na ionske kanale srčanih miocita

mogao bi dovesti do razvoja korisnih farmakoloških tvari za specifično, uspješno liječenje srčanih poremećaja izazvanih izloženosti životinja i ljudi taksinu. (Wilson i sur., 2001.).

Javnost bi trebala biti upozorena na opasnosti konzumiranja divljih biljaka i educirati se o potencijalnoj opasnosti tretmana korijenom jedića. (Chan, 2009.). Izloženost biljkama je četvrti najčešći uzrok trovanja, a 85% te izloženosti uključuje dječju populaciju. Napori edukacije javnosti često su otežani zbog praznovjerja i folklora (Krenzelok i sur., 1997.).

## 5. Literatura

- Bukarica, Ivona Alkaloidi - izvor ljekovitosti i otrovnosti, 2015., diplomski rad, preddiplomski, Agronomski fakultet, Zagreb
- Chan, T. Y. (2009). Aconite poisoning. *Clinical Toxicology*, 47(4), 279-285.
- Dewick, P. M. (2002). *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons.
- Graf, E., Bertholdt, H., 1957. Das amorphe taxin und das kristallisierte taxin A. *Pharm. Zentralhalle*. 96, 385395.
- Graf, E., 1956. Zur chemie des taxins. *Angew. Chem*. 68, 249250.
- Gupta, R. C. (Ed.). (2012). *Veterinary toxicology: basic and clinical principles*. Academic press.
- Jha, S. (1988). Bufadienolides. In *Phytochemicals in Plant Cell Cultures* (pp. 179-191). Academic Press.
- Krenn, L., Jelovina, M., & Kopp, B. (2000). New bufadienolides from *Urginea maritima* sensu strictu. *Fitoterapia*, 71(2), 126-129.
- Krenzelok, E. P., & Jacobsen, T. D. (1997). Plant exposures... a national profile of the most common plant genera. *Veterinary and human toxicology*, 39(4), 248.
- Okazaki M, Kimura I, Kimura M (December 1994). "Aconitine-induced increase and decrease of acetylcholine release in the mouse phrenic nerve-hemidiaphragm muscle preparation" (pdf). *Japanese Journal of Pharmacology*. 66 (4): 421–6. doi:10.1254/jjp.66.421. PMID 7723217.
- Pascual-Villalobos, M. J. (2002). Anti-insect activity of bufadienolides from *Urginea maritima*. *Trends in new crops and new uses*.

- Patel, S. (2016). Plant-derived cardiac glycosides: Role in heart ailments and cancer management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1036-1041.
- Prassas, I., & Diamandis, E. P. (2008). Novel therapeutic applications of cardiac glycosides. *Nature reviews Drug discovery*, 7(11), 926-935.
- Senthilkumaran, S., Meenakshisundaram, R., & Thirumalaikolundusubramanian, P. (2015). Plant toxins and the heart. In *Heart and toxins* (pp. 151-174). Academic Press.
- Singh, B., & Rastogi, R. P. (1970). Cardenolides—glycosides and genins. *Phytochemistry*, 9(2), 315-331.
- Wilson, C. R., & Hooser, S. B. (2018). Toxicity of yew (*Taxus* spp.) alkaloids. In *Veterinary toxicology* (pp. 947-954). Academic Press.
- Wilson, C. R., Sauer, J. M., & Hooser, S. B. (2001). Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus* spp.) alkaloids. *Toxicon*, 39(2-3), 175-185.
- Ye, L., Wang, T., Yang, C., Tang, L., Zhou, J., Lv, C., ... & Liu, Z. (2011). Microsomal cytochrome P450-mediated metabolism of hypaconitine, an active and highly toxic constituent derived from *Aconitum* species. *Toxicology letters*, 204(1), 81-91.

<https://www.agroportal.hr/ljekovite-biljke/30815> (pristupljeno 20.8.2020.)

<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=1790> (pristupljeno 20.8.2020.)

<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=42019> (pristupljeno 24. 8. 2020.)

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Falchetron.com%2FAconitum-napellus&psig=AOvVaw026P9RLQWGBwJRRhE4WlJv&ust=1601033439737000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJCgo8nYgewCFQAAAAAdA AAAABAK> (pristupljeno 24.9.2020.)

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.agroklub.com%2Fhortikultura%2Ftisa-tisucijetni-grm-koji-ubija-ilijeci%2F29761%2F&psig=AOvVaw3HGGZOMM7GTe2rX8tx-AoBe&ust=1598390243104000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTC Ojwx\\_HhtOsCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.agroklub.com%2Fhortikultura%2Ftisa-tisucijetni-grm-koji-ubija-ilijeci%2F29761%2F&psig=AOvVaw3HGGZOMM7GTe2rX8tx-AoBe&ust=1598390243104000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTC Ojwx_HhtOsCFQAAAAAdAAAAABAD) (pristupljeno 25.8.2020.)

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.facebook.com%2Fnotes%2Fpriroda-u-cve%25C4%2587u%2Fcvijet-%25C4%2591ur%25C4%2591ica-convallaria-majalis%2F155470167842212%2F&psig=AOvVaw1lBmP\\_LFMK0LKgCbXqHFk&ust=1598390707198000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJiozMb jtOsCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.facebook.com%2Fnotes%2Fpriroda-u-cve%25C4%2587u%2Fcvijet-%25C4%2591ur%25C4%2591ica-convallaria-majalis%2F155470167842212%2F&psig=AOvVaw1lBmP_LFMK0LKgCbXqHFk&ust=1598390707198000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJiozMb jtOsCFQAAAAAdAAAAABAD) (pristupljeno 25.8.2020.)

[https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.llifile.com%2FEncyclopedia%2FBULBS%2FFamily%2FHyacinthaceae%2F18245%2FUrginea\\_maritima&psig=AOvVaw29n8dn4m6nLhKpFUasXeHL&ust=1598390796080000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIj-svTjtOsCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.llifile.com%2FEncyclopedia%2FBULBS%2FFamily%2FHyacinthaceae%2F18245%2FUrginea_maritima&psig=AOvVaw29n8dn4m6nLhKpFUasXeHL&ust=1598390796080000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIj-svTjtOsCFQAAAAAdAAAAABAD) (pristupljeno 25.8.2020.)

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Ftopics%2Fpharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science%2Fmesaconitine&psig=AOvVaw1ZWvuTFQgnA9e-8BiFDcEx&ust=1598392991332000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCICijYrstOsCFQAAAAAdAAAAABAT> (pristupljeno 25.8.2020.)

<https://www.mediteranka.com/index.php/hr/component/k2/item/135-tisa> (pristupljeno 21.8.2020.)

<https://www.plantea.com.hr/durdica/> (pristupljeno 23.8.2020.)

## 6. Sažetak

Biljke i njihovi produkti koriste se za liječenje raznih bolesti od početka ljudske civilizacije. Osim medicinske upotrebe, raširena je i upotreba toksičnih spojeva. Često isti spojevi imaju oba djelovanja ovisno o doziranju. Alkaloidi su prirodni organski spojevi, sekundarni metaboliti živih organizama s izrazitim farmakološkim učinkom. Akonitin je jedan od najotrovnijih alkaloida. Akonitin i mezakonitin vežu se s visokim afinitetom na natrijeve kanale i uzrokuju njihovu stalnu aktivaciju. Dolazi do stalne depolarizacije membrane, usporavanja bila i paralize respiratornih mišića. Taksin najveći utjecaj ima na kardiovaskularni sustav, dovodi do poremećaja u provođenju srčanog podražaja zbog interferiranja s ionskim kanalima srčanog mišića. Smanjuje brzinu depolarizacije akcijskog potencijala, a to stvara bradikardiju, kašnjenje provođenja, aritmiju itd. Srčani glikozidi se vežu za  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azu i inhibiraju je što vodi do povećanja koncentracije kalcijevih iona i rasta snage kontrakcije srca. Ovisno o strukturi dijele se na kardenolide i bufadienolide. Djelovanje navedenih spojeva nepoznato je široj javnosti što može dovesti do ozbiljnih posljedica u vidu trovanja.

## 7. Summary

Plants and their products have been used to treat various diseases since the beginning of human civilization. In addition to medical use, the use of toxic compounds is also widespread. Often the same compounds have both dosage-dependent effects. Alkaloids are natural organic compounds, secondary metabolites of living organisms with a pronounced pharmacological effect. Aconitine is one of the most toxic alkaloids. Aconitine and mesaconitine bind with high affinity to sodium channels and cause their constant activation. There is a constant depolarization of the membrane, slowing down heart rate and paralysing the respiratory muscles. Taxin has the greatest impact on the cardiovascular system, leading to disturbances in the conduction of cardiac stimuli due to interference with the ion channels of the heart muscle. It reduces the rate of depolarization of the action potential, which creates bradycardia, conduction delay, arrhythmia, etc. Cardiac glycosides bind to and inhibit  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase}$ , leading to an increase in calcium ion concentration and an increase in cardiac contraction strength. Depending on the structure, they are divided into cardenolides and bufadienolides. The action of these compounds is unknown to the general public, which can lead to serious consequences in the form of poisoning.

