

Review

PLANT MATERIALS USED IN EYE DISEASES - FROM USE IN TRADITIONAL MEDICINE TO RESEARCH IN ANTIOXIDANT, ANTI - INFLAMMATORY, AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY

Kinga Sosnowicz¹ and Monika E. Czerwińska*^{2,3}

¹ Student Scientific Association, Department of Biochemistry and Pharmacogenomics, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

² Department of Biochemistry and Pharmacogenomics, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

³ Centre for Preclinical Research, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

* Correspondence, e-mail: monika.czerwinska@wum.edu.pl

Received: 26.03.2024 / Accepted: 06.05.2024 / Published: 10.07.2024

ABSTRACT

Preparations from eyebright (*Euphrasia officinalis*), ribwort plantain (*Plantago lanceolata*), chamomile (*Matricaria chamomilla*), cornflower (*Centaurea cyanus*), common mallow (*Malva sylvestris*), witch-hazel (*Hamamelis virginiana*), and bilberry (*Vaccinium myrtillus*) have been widely used in medicine, both conventional and folk, for centuries, including the treatment of eye diseases. The study aimed to review the literature on current research confirming the healing effects of plant substances described in historical sources as agents of ophthalmological importance. Therefore, the analysis of sources in the PubMed, Scopus, and Science Direct databases was performed for the years 1993-2022. Attention was paid to the antioxidant, anti-inflammatory, and, in particular, antibacterial effects of selected plant materials. The article also describes the use of the above plants and their products in traditional herbal medicine.

KEYWORDS: eye diseases, phytotherapy, traditional medicine.

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Choroby oczu według Instytutu Ochrony Zdrowia stanowią coraz większy problem zdrowotny i społeczny, szczególnie ze względu na starzejącą się populację. Są one przyczyną pogorszenia jakości życia, utrudnienia w funkcjonowaniu, a w skrajnych przypadkach - nawet ślepoty. Według przewidywań *World Health Organization* (WHO) jakiegokolwiek upośledzenie wzroku dotyczy ponad 285 milionów ludzi w skali ogólnoświatowej [1]. Niemniej jednak upośledzenia narządu wzroku dotyczą coraz częściej nie tylko ludzi starszych, u których pogorszenie widzenia jest niejako zjawiskiem fizjologicznym, ale również młodych pacjentów. Liczba dzieci hospitalizowanych w oddziałach okulistycznych z kolejnym rokiem systematycznie się zwiększa. Trzema najczęstszymi przyczynami pobytu w szpitalu pacjentów w wieku 0-18 lat jest niedrożność kanalików łzowych, choroba zezowa, gradówka [2]. Interesującym jest fakt, że problemy zdrowotne u pacjentów w wieku 2-14 lat są spowodowane głównie upośledzeniem narządu wzroku [1]. U seniorów, oprócz procesów chorobowych, które są o wiele częstsze niż u osób w młodym wieku, zaczynają pojawiać się fizjologiczne zmiany w funkcjonowaniu gałki ocznej. Należą do nich: pogorszenie widzenia utrudniające

niektóre czynności obciążające narząd wzroku (m.in. czytanie), nadmierne zmęczenie oka czy zmiana wyglądu i wielkości powiek oraz oczu [3]. Choroby oczu występujące w podeszłym wieku i wymagające hospitalizacji to przede wszystkim zaćma (katarakta), jaskra, AMD (ang. *age-related macular degeneration*), czyli zwyrodnienie plamki żółtej, oraz będąca powikłaniem cukrzycy - retinopatia cukrzycowa. Należy pamiętać, że o ile zaćma jest wynikiem starzenia się tkanek i korygować ją można jedynie poprzez stosowanie korekcji okularowej oraz leczenie operacyjne, to zapadalność i skutki pozostałych wymienionych chorób można zredukować przez ograniczenie czynników ryzyka - wyrównanie cukrzycy, obniżenie stężenia cholesterolu we krwi i nadciśnienia tętniczego [4]. Mniej niebezpieczne, ale bardzo uciążliwe schorzenia, z którymi pacjenci zgłaszają się do lekarzy, to przede wszystkim dolegliwości związane z chorobami aparatu ochronnego i przydatków oka, objawiające się bólem, podrażnieniem, obrzękiem i przekrwieniem gałki ocznej. Towarzyszy temu często swędzenie, uczucie ciała obcego w oku. Pacjenci często skarżą się również na dolegliwości związane z zespołem suchego oka, nadmierne łzawienie, czy jednostronny wytrzeszcz, spowodowany zapaleniem tkanek miękkich oczodołu. Często występują również

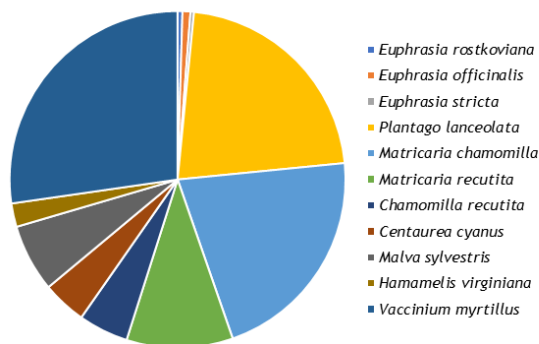
choroby przedniego odcinka oka - zapalenie rogówki i tęczówki, wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze, przede wszystkim przez wirusy. Choroby te często mają łagodny przebieg, a zbagatelizowane mogą doprowadzić do poważnych konsekwencji - zrostów pozapalnych tęczówki, osłabienia czucia rogówkowego, utraty ostrości widzenia [5]. Dolegliwości oczne niewymagające pilnego kontaktu z lekarzem bardzo często są związane ze współczesnym trybem życia. Głównie z powodu nadmiernego korzystania z monitorów pacjenci skarżą się na zmęczenie i podrażnienie oczu. Badanie przeprowadzone na 50 osobach pracujących cztery godziny dziennie przed monitorem nie wykazało co prawda istotnego wpływu na film łzowy, ale duża część osób zgłaszała zmęczenie oczu - zjawisko to było szczególnie nasilone u osób cierpiących z powodu zespołu suchego oka (ZSO) [6]. W okresie znacznej popularyzacji ziołolecznictwa, wskazane jest poszerzenie wiedzy na temat leczniczych substancji roślinnych stosowanych od wielu wieków w medycynie tradycyjnej w chorobach oczu oraz rozpowszechnianie ich

stosowania w okulistyce, co może być wykorzystane w zabiegach higienicznych, prewencji chorób oczu, a także może uzupełnić farmakoterapię konwencjonalną. Nazwy substancji roślinnych zostały przedstawione tak jak opisano je w cytowanej literaturze.

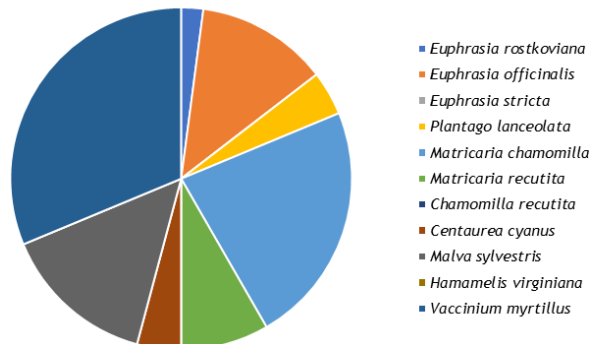
2. Materiały i metody

Dokonano przeglądu naukowych baz danych, takich jak PubMed, Scopus, Science Direct. Jako kryteria wyboru zastosowano słowa kluczowe: „*Euphrasia*”, „*Hamamelis*”, „*Plantago*”, „*Matricaria*”, „*Vaccinium*”, „*Malva*”, „*Centaurea*”, „antibacterial”, „antioxidant”, „eye disorders”, „anti-inflammatory”. Dodatkowo wykonano przegląd literatury dotyczącej medycyny tradycyjnej, receptariuszy, monografii na temat ziołolecznictwa oraz monografii historycznych. Na Ryc. 1. oraz 2. przedstawiono wyniki analizy literatury dostępnej w bazie Scopus i PubMed.

A. liczba badań w bazie Scopus

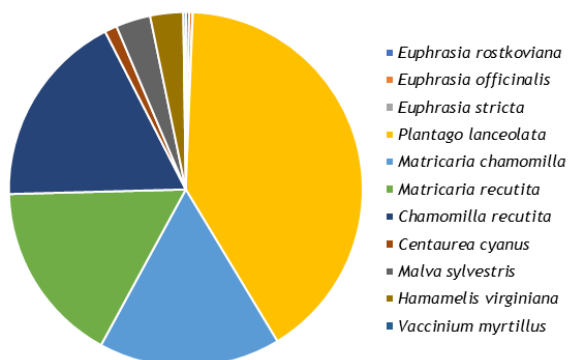


B. liczba badań w zakresie schorzeń oczu w bazie Scopus

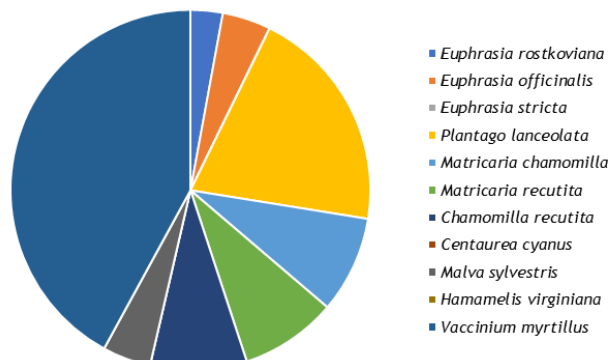


Ryc. 1. Liczba dostępnych badań naukowych dla wybranych substancji roślinnych (A) w zakresie schorzeń oczu (B) w bazie Scopus.

A. liczba badań w bazie PubMed



B. liczba badań w zakresie schorzeń oczu w bazie PubMed



Ryc. 2. Liczba dostępnych badań naukowych dla wybranych substancji roślinnych (A) w zakresie schorzeń oczu (B) w bazie PubMed.

3. *Euphrasia officinalis* subsp. *pratensis* Fr., *Euphrasia rostkoviana* Hayne - świetlik lekarski lub świetlik łąkowy, *Euphrasia stricta* D. Wolff ex J. F. Lehm - świetlik wyprężony z rodziny zarzawatych (Orobanchaceae)

3.1. Zastosowanie według źródeł historycznych

Nazwa „świetlik” pochodzi od charakterystycznych kwiatów, które na tle zielonych liści wyglądają jak świeczki bądź świetliki [7]. W gwarze słowiańskiej często określano tą roślinę jako sporysz, kurzyniec, ptasze bądź ptasie oczka [8]. Inne potoczne nazwy świetlika to świeczki albo złodziej mleczny. Jako surowiec leczniczy było wykorzystywane ziele (*Euphrasiae herba*) [7]. Według Maud Grieve nazwa *Euphrasia* jest oryginalną grecką nazwą, pochodzącą od Eufrozyny, która była jedną z mitologicznych Gracji, bogiń wdzięku i radości. Mimo to wydaje się, że ziele świetlika pozostało niezauważone przez starożytnych, gdyż nie wspomina o nim ani Dioskorides, ani żaden z rzymskich lekarzy - Galen czy Pliniusz [9]. Leczniczo świetlik jest stosowany od średniowiecza. Był dodawany do piw i win, ale głównie wykorzystywany w celach leczniczych, szczególnie w problemach związanych z narządem wzroku [10]. Był opisywany jako źródło „cennej wody, która oczyszcza wzrok człowieka”. Surowiec ten w chorobach oczu polecał Mattheus Sylvaticus, lekarz Mantui, a Arnoldus Villanovanus był autorem traktatu wychwalającego zalety świetlika pt. „*Euphrasiati tantopere celebrati*”. *Euphrasia* ssp. była również wymieniona w „*Liticism Medicina*” Gordona wśród leków na oczy, zalecana zarówno do stosowania wewnętrznego, jak i zewnętrznego. Można więc przyjąć, biorąc pod uwagę daty tych dzieł, że tradycyjne stosowanie świetlika w schorzeniach oczu miało początek w XIV wieku. Na przełomie XVIII i XIX stulecia pojawiło się wiele opracowań podkreślających ważną rolę świetlika w chorobach narządu wzroku, m.in. „*The British flora medica*” (Barton and Castle 1837), „*Flora veneta*” (Naccari 1827) i „*Flora scotica*” (Lightfoot 1777). W pracach Feltera i Lloyd’a z 1898 roku znajdujemy prócz tradycyjnego zastosowania okulistycznego inne wskazania do stosowania tej substancji roślinnej. Świetlik okazał się korzystny w chorobach przebiegających z wydzielaniem śluzu, w kaszlu, chrypce, bólu ucha, szczególnie specyficzne działanie wykazywał w wodnistym katarze. Co ciekawe, świetlik okazywał się korzystny również podczas odry, gdyż zapobiegał nieprzyjemnym skutkom towarzyszącym tej chorobie

- głuchocie kataralnej czy zapaleniu spojówek. Świetlikiem leczono nawet nieżytowe zapalenia jelit i padaczkę [9]. W polskiej literaturze o świetliku jako o roślinie miododajnej i pomocnej w leczeniu chorób oczu wspomina osiemnastowieczny ksiądz - botanik, Krzysztof Kluk [11]. Według Jana Biegańskiego, przedwojennego zielarza, napary ze świetlika pomagały w sklerozie, czyli zwapnieniu naczyń. Przedwojenny przepis na mieszanekę przeciwko sklerozie zawierał prócz ziela świetlika rosiczkę, jemiolę, liść czernicy, liść poziomki i ziele dziurawca [12]. Z ziela świetlika, często w połączeniu z kwiatami chabra bławatka, przyrządzano ciepłe okłady, stosowane zewnętrznie w chorobach oczu [7]. Napar z ziela świetlika w połączeniu z innymi substancjami roślinnymi: zielem dziurawca, liśćmi poziomki, koszyczkiem rumianku, liściem pokrzywy, zielem bukwy i zielem rzepiku miał pomagać w chorobie Burgera [13].

3.2. Chemizm

Ziele świetlika znane jest głównie jako substancja roślinna bogata w glikozydy irydoidowe. Wśród nich w *E. rostkoviana* wymieniane są aukubina i katalpol, ale także iksorozyd, eufrozyd, mussenozyd, genipozyd, eurostozyd, kwasy mussenozydowy i genipozydowy [14, 15]. W *E. stricta* ponadto zidentyfikowano dafylozyd, makfadienozyd, asperulozyd, kwas asperulozydowy oraz plantarenalozyd [15,16]. Według doniesień literaturowych w ziele *E. rostkoviana* zawartość flawonoidów wynosi 0,38 mg/100 g w przeliczeniu na hiperozyd, polifenoli - 1,47 mg/100 g w przeliczeniu na pirogallol, garbników - 0,56 mg/100 g w przeliczeniu na pirogallol, a pochodnych kwasu hydroksycynamonowego - 1,97 mg/100 g w przeliczeniu na kwas rozmarynowy [20]. We frakcjach uzyskanych z wyciągu metanolowego z ziela *E. rostkoviana* zidentyfikowano kwas kawowy, kwas chlorogenowy, kwas kumarowy i glikozydy flawonoidowe, takie jak heksozydy apigeniny, luteoliny, ramnetyny, heksozyd i rutynozyd kemferolu, a także rutynę [17]. Podobnie jak w wielu surowcach zawierających irydoidy, w ziele świetlika zidentyfikowane zostały - obok irydoidów - fenylopropanoidy. Wśród nich najczęściej wymieniane są eukowozyd, werbaskozyd (syn. akteozyd), ehrenozyd,krassifoliozyd [15, 18, 19]. Ze względu na zróżnicowanie gatunkowe w rodzaju *Euphrasia* poszukiwane są markery chemotaksonomiczne pozwalające na identyfikację substancji roślinnych. Do związków, które zostały zaproponowane jako markery zalicza się kwas salicylowy i protokatechowy w przypadku *E. stricta*, a kwas 5-O-kawoilochinowy w przypadku *E. rostkoviana* [20].

3.3. Aktywność biologiczna

Badania aktywności przeciwbakteryjnej olejku eterycznego z ziela *E. rostkoviana* przeprowadzono na trzech szczepach bakterii Gram-dodatnich - *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, trzech szczepów bakterii Gram-ujemnych - *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa* oraz jednego drożdżaka - *Candida albicans*, mikroorganizmów, które zazwyczaj są związane z infekcjami ocznymi. Stwierdzono, że olejek eteryczny wykazywał aktywność wobec 6 spośród 7 badanych drobnoustrojów, nie wykazał aktywności tylko wobec *P. aeruginosa*. Wartość MIC dla *E. faecalis*, *S. aureus* i *S. epidermidis* wynosiła 512 µg/ml, dla *K. pneumoniae* i *E. coli* - 2048 µg/ml, a dla *C. albicans* - 128 µg/ml. Wyniki porównywano z cyprofloksacyną, a wobec drożdżaka - z tiokonazolem. Badanie nie wykazało, który konkretnie składnik olejku eterycznego odpowiada za jego działanie przeciwdrobnoustrojowe, aczkolwiek podejrzewa się, że to kwas palmitynowy, który już wcześniej został zidentyfikowany jako działający na bakterie Gram-ujemne. Ponadto średniołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe oraz długołańcuchowe nienasycone kwasy tłuszczowe hamują wzrost bakterii Gram-dodatnich. Kwas laurynowy zaś działa przeciwgrzybiczo. Dodatkowo działanie przeciwdrobnoustrojowe olejku eterycznego wzmacniają takie substancje jak anetol, tymol czy linalol [21]. Formulację zawierającą ekstrakt z liści *E. officinalis* zbadano za pomocą modelu stanu zapalnego indukowanego przez lipopolisacharydy w mysich makrofach linii RAW264.7. Wykazano, że

zsyntetyzowane nanocząstki z ekstraktem ze świetlika tłumiły uwalnianie tlenu azotu, czynnika martwicy nowotworów (TNF)- α , interleukiny (IL)-1 β i IL-6 - hamowanie było intensywniejsze wraz ze wzrostem stężenia od 40 do 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Formułacje hamowały również ekspresję mRNA i białka iNOS w komórkach, również zależnie od stężenia [22]. W badaniu Liu i wsp. (2018) przeanalizowano ochronne działanie ekstraktu etanolowego z suszonych liści *E. officinalis* na modelu normalnych ludzkich fibroblastów skóry (NHDF), które zostały poddane działaniu promieniowania ultrafioletowego B (UVB). Wykazano, że wyciąg chronił ludzkie fibroblasty skóry przed fotostarzeniem wywołanym przez promieniowanie UVB tłumiąc stres oksydacyjny, hamując apoptozę komórek i szlaki stanu zapalnego. Działanie to wynika prawdopodobnie ze zdolności wychwytywania rodników, co wykazano w teście ABTS⁺ (kwas 2,2'-azyno-bis(3-etylobenzotiazolino-6-sulfonowy) (w stężeniu 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ obniżenie stężenia o 72,8%) i redukcji reaktywnych form tlenu (RFT; w stężeniach 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ zmniejszone odpowiednio o 36,3% i 43,0%). W stężeniu 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ wyciąg obniżał wydzielanie metaloproteinazy (MMP)-1 o 42,2%, a zwiększał poziom prokolagenu typu I o 63,2% [23]. Działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne płynnego ekstraktu z substancji roślinnej oceniono na linii komórkowej ludzkiego śródbłonna rogówki HCEC-12. W badaniu tym testowano dostępne na rynku krople do oczu, które zawierały wyciągi z *E. officinalis* oraz z *M. chamomilla*. Badaną linię komórkową HCEC-12 indukowano promieniowaniem. Krople wykazały zależny od stężenia efekt ochronny na komórki. Wykazano efekt redukujący ilość RFT w komórkach rogówki podczas naświetlania. Nie wykazano efektu przeciwutleniającego przed naświetlaniem. Najbardziej istotną redukcję wykazano podczas stosowania kropli o stężeniu 5%. Jednoprocentowe krople po 24 godzinach wykazały pozytywny wpływ na proces gojenia rany. W ludzkich komórkach rogówki, po zastosowaniu kropli do oczu, nastąpiła również redukcja wywołanych promieniowaniem uszkodzeń oksydacyjnych białek. Najbardziej znaczący efekt odnotowano w przypadku kropli o stężeniu 3%. Ilość substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym, które powstały w komórkach po napromieniowaniu UVB, również uległa obniżeniu po zastosowaniu leku o stężeniu 3%. Dodatkowo zbadano wpływ kropli o stężeniu 3% na ekspresję genów czynników zapalnych i przeciwutleniających. Po napromieniowaniu komórek badane krople zmniejszyły o połowę ekspresję mRNA COX-2. Redukowały one także indukowaną promieniowaniem UVB ekspresję mRNA IL-1 β , oraz przeciwdziały wzrostowi iNOS i zmniejszyły ekspresję oksygenazy hemowej (HO)-1. Reasumując, w badaniu tym uzasadniono celowość stosowania kropli do oczu zawierających rumianek pospolity i świetlik lekarski w celu ochrony komórek śródbłonna rogówki przed promieniowaniem UV [24]. We Włoszech w jednym z ośrodków stosowano nawilżające krople do oczu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których zastosowano terapię dupilumabem. skutkiem ubocznym jego stosowania jest między innymi zapalenie spojówek, które ze względu na nasilenie jest częstą przyczyną przerwania terapii. Jednym ze składników badanych kropli jest ekstrakt z *E. officinalis*. Dzięki zastosowaniu tych kropli znacznie spadła częstość występowania zapalenia spojówek. Uważa się, że krople zawierające wyciąg z ziela świetlika można stosować w profilaktyce zapalenia

spojówek wywołanym przyjmowaniem dupilumabu [25]. W Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Bernie przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie sprawdzające wpływ kropli do oczu ze świetlikiem u wcześniaków z wydzieliną z oka. Wydzielina z oka u noworodków może być związana z CNLDO (wrodzona niedrożność przewodu nosowo-łzowego) albo z *ophthalmia neonatorum* (noworodkowe zapalenie spojówek). To drugie schorzenie może być spowodowane przez bakterie *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp. Przebadano wcześniaki ze zdiagnozowaną białą, żółtą bądź zieloną wydzieliną w płynie łzowym lub bez oraz z zaczerwienieniem oka. Wykazano, że badane krople nie poprawiły skuteczności leczenia, ale mogą łagodzić objawy, takie jak zaczerwienienie i łzawienie, co może poprawiać komfort pacjentów [26]. Badano również skuteczność homeopatycznych kropli ocznych, które prócz ekstraktu ze świetlika (cała roślina) zawierały olejek z róży. W badaniu wzięto udział 80 pacjentów, którym zalecono aplikację preparatu od jednego do trzech razy dziennie. Oceniano działanie kropli na podstawie określenia nasilenia takich objawów jak zaczerwienienie, obrzęk, wydzielina, pieczenie spojówek i uczucie ciała obcego. Końcowe wyniki dotyczyły 65 osób, u których średni czas leczenia trwał 11 dni. U 53 pacjentów stwierdzono całkowite wyleczenie, u 11 osób obserwowano redukcję nasilenia objawów, a tylko u jednego pacjenta zaobserwowano zaostrzenie dolegliwości. Warto podkreślić, że pacjenci bardzo dobrze tolerowali lek i tylko 4 z nich zgłaszało łagodne bądź umiarkowane dolegliwości [27]. Ponadto w badaniu przeprowadzonym przez Porchezian i wsp. (2000) określono wpływ wyciągu z liści świetlika na zdolność obniżenia stężenie glukozy u szczurów z cukrzycą indukowaną za pomocą alloxanu. Wykazano, że wyciąg wodny z ziela świetlika działa hipoglikemizująco, co może stanowić podstawę do potencjalnego zastosowania u pacjentów z cukrzycą [28].

4. *Plantago lanceolata* L. - babka lancetowata z rodziny babkowatych (Plantaginaceae)

4.1. Zastosowanie według źródeł historycznych

Babka lancetowata w gwarze słowiańskiej była określana jako skorocel, barankowy język, baranie języki, bażki, języczki, babczaki czy pobabczaki [8]. Leczniczą substancją roślinną są liście [7]. Liście babki lancetowatej od wieków stosowano na dolegliwości takie jak: owrzodzenia, ukąszenia, krwotoki, choroby nerek, czyraki, malarię, ale również na choroby oczu [10]. Pierwsze zapiski o niej pozostawili już Sumerowie - babka występowała jako jeden ze składników recept kapłanów sumeryjskich [29]. Z jej dobrodziejstw korzystano w starożytnych Chinach [13]. W czasach starożytnych sok z liści babki lancetowatej stosowano na ukąszenia skorpionów i węży [30,10,29]. W starożytnym Rzymie i Grecji całą roślinę uważano za *panaceum*, domniemany środek leczniczy, który miał leczyć wszelkie dolegliwości. Pliniusz zalecał jej używanie w 24 chorobach [7]. Zalecano ją szczególnie w leczeniu czerwonki [10]. W średniowieczu o zastosowaniu babki dowiadujemy się głównie od świętej Hildegardy, która wykorzystywała babkę w wielu schorzeniach:

w likwidowaniu piegów z twarzy, w zapobieganiu poronieniom, w leczeniu ran i stłuczeń, w schorzeniach stawów. Sok z babki wykorzystywała do leczenia krwawych wymiotów i ukąszeń, a korzeniami i liśćmi leczyła malarię [31]. W średniowieczu sądzono również, że babka lancetowata może pomóc na miłosne oczarowanie [30]. W X wieku również lekarze perscy i arabscy zaczęli wprowadzać ją do leczniczych zestawów ziółowych [13]. W czasach nowożytnych z dobrodziejstw babki korzystał między innymi Paracelsus, który wykorzystywał ją jako środek przeciwkrwotoczny i w leczeniu schorzeń nerkowych. Z kolei Bock stosował babkę w leczeniu gruźlicy, ale także w stanach zapalnych oczu, skóry, jamy ustnej i czyrakach. Matthiolus dodatkowo stwierdził korzystne działanie babki w leczeniu podagry, astmy i padaczki, Osiander opisał jej działanie przeciwbólowe, Friedrich zaś potwierdził jej działanie w schorzeniach płucnych, krwawieniach dziąseł, niezycie żołądka [31]. W medycynie ludowej stosowano liść babki jako środek przeciwbakteryjny i przeciwzapalny, wykorzystywano ją w schorzeniach przewodu pokarmowego i układu moczowego [29]. Stosowano ją również w leczeniu trudno gojących się ran, a nawet po ugryzieniu przez żmiję. Nasiona stosowano u chorych na malarię i choroby jelit [13].

4.2. Chemizm

Plantago lanceolata zawiera glikozydy irydoiowe (aukubina i katalpol), glikozydy fenylopropanoidowe (akteozyd), flawonoidy (luteolina i 7-O-glukozyd luteoliny) oraz kwasy fenylokarboksylowe [32]. Spośród irydoidów aukubina występuje w znacznej ilości - 7,5 mg/g (HPLC), 7,13 mg/g (HPTLC), 8,00 mg/g (LC-ESI-MS) [33], niekiedy porównywalnej z katalpolem [34]. Charakterystycznym dla liści babki fenylopropanoidem jest plantamajozyd i bardziej rozpowszechniony w substancjach leczniczych - werbaskozyd (akteozyd) [35]. Ponadto w wyciągu etanolowym (70%) stwierdzono obecność kilku kwasów fenolowych, takich jak kwas syryngowy ($1,29 \pm 0,04 \mu\text{g/ml}$ ekstraktu), kwas cynamonowy ($0,57 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ ekstraktu), kwas kawowy ($10,99 \pm 0,12 \mu\text{g/ml}$ ekstraktu), kwas ferulowy ($22,47 \pm 0,19 \mu\text{g/ml}$ ekstraktu). Nie wykryto kwasu chlorogenowego ani (+)-katechiny. Zawartość rutyny w tym ekstrakcie wynosiła $42,67 \pm 0,19 \mu\text{g/ml}$, a kwercetyny - $6,44 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$. Stwierdzono też pewną ilość resweratrolu ($0,45 \pm 0,03 \mu\text{g/ml}$ ekstraktu) [36].

4.3. Aktywność biologiczna

Przeprowadzono badania, podczas których zsyntetyzowano nanocząstki srebra z wykorzystaniem wodnego surowego ekstraktu z *P. lanceolata*, a następnie zbadano i oceniono ich aktywność przeciwdrobnoustrojową i antyoksydacyjną. Do analizy przeciwbakteryjnej zsyntetyzowanych nanocząstek wykorzystano cztery szczepy bakteryjne posiane na pożywkach agarowych: *Proteus vulgaris*, *Agrobacterium tumefaciens*, *E. coli* i *S. aureus*. Nanocząstki z ekstraktem z *P. lanceolata* zbadano w trzech stężeniach - 10, 50 i 100 $\mu\text{g/ml}$. Jako odniesienie zastosowano ampicylinę. Badanie wykazało, że wzrost testowanych szczepów ulegał redukcji po potraktowaniu roztworem zsyntetyzowanych nanocząstek w porównaniu z antybiotykiem kontrolnym, a działanie antybakteryjne nasilało się wraz ze wzrostem stężenia nanocząstek związanych z ekstraktem. Porównując wartości LD50, zauważono, że największą wrażliwość na ich działanie wykazały szczepy: *E. coli* - LD50 wynosiła 45,66 $\mu\text{g/ml}$ oraz *S. aureus* - odpowiednio 45,54 $\mu\text{g/ml}$. Największą oporność

wykazywał szczep *P. vulgaris*- wartość LD50 w przypadku tego szczepu wynosiła 726,46 $\mu\text{g/ml}$. Aktywność antyoksydacyjną nanocząstek z ekstraktem zbadano w zakresie stężeń 10-100 $\mu\text{g/ml}$ za pomocą testu zmiatania DPPH (rodnik 2,2-difenylo-1-pikrylohydryzylowy). Zbadano również aktywność samego wodnego ekstraktu z *P. lanceolata*, niezwiązanego z nanocząstkami, w takich samych stężeniach. Jako odniesienie wykorzystano kwas askorbinowy, również w sześciu wyżej wymienionych stężeniach. Wykazano znaczną aktywność zmiatania wolnych rodników, która wzrastała wraz ze wzrostem stężenia zarówno w przypadku samego ekstraktu, jak i nanocząstek z ekstraktem. Wartość IC50 dla ekstraktu z *P. lanceolata* wyniosła 369,5 $\mu\text{g/ml}$, dla nanocząstek związanych z ekstraktem 159,5 $\mu\text{g/ml}$, a dla kwasu askorbinowego 66,12 $\mu\text{g/ml}$. Pokazuje to, że istotnie zarówno sam ekstrakt, jak i nanocząstki związane z nim posiadają właściwości antyoksydacyjne, są jednak one niższe niż dla kontrolnego kwasu askorbinowego [37]. Badano również wpływ różnego rodzaju wyciągów z liści babki lancetowatej - wodnego, etanolowego 96%, wodno-glicerynowego i wodno-glikolowego na aktywność antyoksydacyjną, absorpcję promieniowania UV i na stymulację wzrostu ludzkich fibroblastów CRL-2522. Aktywność antyoksydacyjną analizowano za pomocą testów z DPPH i ABTS⁺, przeprowadzono również test chelatowania Fe²⁺. Wyniki pokazały, że spośród wszystkich badanych ekstraktów najsilniej rodnik DPPH wymiatał ekstrakt etanolowy - wartość IC50 w jego przypadku wyniosła 1,25 $\mu\text{g/ml}$. W teście ABTS⁺ najbardziej korzystny wynik uzyskano w przypadku ekstraktu wodno-glicerynowego - 80,10 $\mu\text{g/ml}$. Natomiast w teście chelatacji Fe²⁺ najniższą wartość IC50, czyli świadcząca o najwyższej zdolności antyoksydacyjnej, wynik otrzymano dla ekstraktu etanolowego. Zbadano także wpływ ekstraktów z *P. lanceolata* na promieniowanie UV za pomocą spektroskopii UV-Vis. Wszystkie ekstrakty przebadano w dwóch stężeniach: 4 i 20 $\mu\text{g/ml}$. Wykazano, że każdy z ekstraktów w obu stężeniach posiadał zdolność pochłaniania promieniowania ultrafioletowego. Silnie zależało to od polarności rozpuszczalnika - najefektywniej działały wyciągi wodno-glikolowe i etanolowe. Zbadano również aktywność stymulującą wzrost fibroblastów w warunkach *in vitro*. Wszystkie rodzaje ekstraktów wykorzystano we wzrastających stężeniach od 6,25 do 100 mg/ml, zbadano wychwyty czerwień neutralnej przez badane komórki po 48 godzinach od zastosowania. Jako odniesienie zastosowano odpowiedni rozpuszczalnik. Wykazano, że w stężeniu 50 mg/ml ekstrakty etanolowy i wodno-glikolowy zmniejszyły żywotność komórek o około 40%, drugi z wymienionych ekstraktów zrobił to również w stężeniu 25 mg/ml i nieznacznie w stężeniu 12,5 mg/ml. Jednakże, ekstrakt wodno-glicerynowy nawet w bardzo wysokich stężeniach nie wywołał działania toksycznego wobec komórek. Ekstrakt wodny jedynie nieznacznie obniżył żywotność komórek w najwyższym stężeniu. Badanie ukierunkowane na poszukiwanie zastosowania *P. lanceolata* w kosmetykach naturalnych dowiodło, że ekstrakty z liści babki lancetowatej mogą być wykorzystywane w kosmetyce jako źródło naturalnych antyoksydantów, a dzięki temu, że są pochłaniaczami promieniowania UV, mogą działać jako naturalne filtry przeciwsłoneczne. Przydatna może się okazać również ich zdolność do pobudzania wzrostu proliferacji fibroblastów, co może stymulować regenerację skóry [38]. W jednym

z przeprowadzonych w warunkach *in vivo* badań na myszach analizowano wpływ akteozydu wyizolowanego z babki lancetowatej na rozwój zapalenia okrężnicy [39]. Wykazano zarówno antyoksydacyjne, jak i przeciwzapalne działanie wyizolowanego związku [40]. U samic myszy Balb/c wywołano ostre i przewlekłe zapalenie okrężnicy poprzez zastosowanie soli sodowej siarczanu dekstranu (DSS). Grupa kontrolna była leczona tylko zbuforowanym roztworem soli fizjologicznej (PBS), grupa badawcza dodatkowo - akteozydem w dawce 600 µg/mysz dziennie w przypadku ostrego zapalenia, w przypadku zapalenia przewlekłego część myszy była leczona niższą dawką, 120 µg/mysz dziennie. Wykazano, że u zwierząt leczonych akteozydem w dawce 600 µg z ostrym zapaleniem okrężnicy spadek wagi był wolniejszy i mniej znaczący. Spadek wagi oceniano przez 8 dni, a ostatniego dnia masa myszy, której był podawany akteozyd była średnio o 1,5 g wyższa niż w przypadku zwierząt, którym nie był on podawany. W analizie skrawków okrężnicy myszy wykazano, że liczba pęcherzyków limfatycznych w obu przypadkach była porównywalna, ale w przypadku myszy leczonych krypty nie były naruszone, jak i nie występowała infiltracja ani pogrubienie błony śluzowej. U myszy z przewlekłym zapaleniem okrężnicy również nie zauważono istotnej różnicy w liczności pęcherzyków limfatycznych. Zauważono różnicę u myszy leczonych wyższą dawką akteozydu - krypty pozostały bez zmian, nie wystąpiła infiltracja ani zmiany w grubości błony śluzowej. U myszy w ostrym zapaleniu zbadano również czynniki zapalenia. Stężenie TNF- α obniżyło się o ponad 100 pg/ml, interferonu- γ (INF- γ) o około 750 pg/ml, a stężenie GM-CSF o około 200 pg/ml. Co ciekawe, ponad trzykrotnie obniżył się również poziom cytokiny przeciwzapalnej IL-10, co jest zjawiskiem niekorzystnym. U myszy z przewlekłym zapaleniem zmierzono poziom INF- γ , który był znacznie niższy w przypadku obu podanych dawek: w dawce niższej wynosił o około 100 pg/ml mniej niż w kontroli, a w wyższej nawet o 400 pg/ml mniej niż u myszy nieleczonych. Do określenia działania antyoksydacyjnego wykorzystano test mieloperoksydazy (MPO). Wykonano go zarówno u myszy z ostrym, jak i przewlekłym zapaleniem okrężnicy, u których poziom MPO był znacznie podwyższony. W ostrym przebiegu zapalenia nie zauważono istotnych zmian, zaś w przewlekłym zapaleniu okrężnicy wywołanym DSS wykazano znacznie - o kilka razy - zmniejszoną aktywność MPO podczas leczenia akteozydem niż bez niego, w obu badanych dawkach [39]. Zbadano również zdolność maści zawierającej wyciąg z *P. lanceolata* na gojenie się ran, które jest najbardziej charakterystycznym zastosowaniem babki lancetowatej. W badaniu wykorzystano dwie maści z ekstraktem z całej rośliny - jedną o stężeniu 10%, drugą - 20%. Badania przeprowadzono na 72 myszach albinosach szwajcarskich, u których wykonano wycięcie 1 cm na grzbiecie każdej. Podzielono je na 4 grupy. Na rany myszy z grupy 1 nałożono 10% maść, grupa 2 otrzymała maść 20%, grupa 3 - wazelinę, a w grupie 4 rany nie leczono. W trakcie badania prowadzono analizę powierzchni rany. Wykazano, że w grupie 1, leczonej maścią o niższym stężeniu, podczas trzech kolejnych pomiarów w 7., 14. i 21. dniu powierzchnia rany była najmniejsza. Kolejne wymienione czynniki zbadano mikroskopowo, oceniając je w skali od 0 do 3, przy czym 3 oznacza największe nasilenie danego czynnika, a 0 najmniejsze. Zbadano wpływ na epitelializację - najwyższą skuteczność stwierdzono w przypadku bardziej stężonej maści. Przeanalizowano również stopień angiogenezy. We wszystkich badanych grupach otrzymane

wyniki były porównywalne, podobnie jak przy badaniu nacieku komórek zapalnych. Analizując stopień zwłóknienia w ostatnim - 21. - dniu, wykazano, że było ono wyraźnie niższe w przypadku maści 20% - o 0,7 punktu w porównaniu do myszy nieleczonych. Warte zauważenia jest to, że u myszy leczonych maścią z ekstraktem z *P. lanceolata* zwłóknienie zanikało o wiele szybciej niż u dwóch pozostałych grup myszy. W 7. dniu we wszystkich grupach zwłóknienie oceniono na 3 punkty, gdzie już w 14. dniu zwłóknienie dla grupy 1 wynosiło 1,8 punktu, dla grupy 2 - 1,4 punktu, dla grupy 3 - 2,5 punktu, a dla grupy 4 - 2,1 punktu. Podczas tworzenia kolagenu w ranie, w obu grupach, które były leczone maścią z babką lancetową, jego poziom gwałtownie wzrósł pomiędzy 7 a 14 dniem - w przypadku mniej stężonej maści o 2,5 punktu, w przypadku bardziej stężonej o 2,2. Tak istotnego wzrostu nie zauważono w dwóch pozostałych grupach, odpowiednio w grupie 3 wzrost o 1,3 punktu, w grupie 4 - o 1,4 punktu. Analizując wszystkie te czynniki, wykazano, że obie maści - zarówno o stężeniu 10%, jak i o stężeniu 20% - są skuteczne w leczeniu ran [41].

5. *Matricaria chamomilla* L., *Matricaria recutita* L., *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert - rumianek pospolity z rodziny astrowatych (Asteraceae)

5.1. Zastosowanie według źródeł historycznych

Matricaria chamomilla jest określana pospolicie jako maruna, marunka, remionk, rumen, rumień a także kamelka - określenie tej rośliny dość często używane na Śląsku [13]. Nazwa gatunkowa rośliny *Chamomilla* pochodzi od greckiego *chamos*, co oznacza ziemię, i *melos* - słowa oznaczającego jabłko. Słowa te odnoszą się do niewielkiego rozmiaru rośliny, jakby miała wręcz przylegać do ziemi, i zapachu kwiatów, który przypomina jabłko. Nazwa rodzajowa - *Matricaria* - odnosi się do łacińskiego słowa *matrix* oznaczającego macicę - można pochodzenie tej nazwy wytłumaczyć faktem, że rumianek był często stosowany w schorzeniach kobiecych [42]. Jako substancję roślinną wykorzystuje się koszyczki rumianku [7]. Rumianek jest niewątpliwie jedną z najstarszych stosowanych leczniczo roślin w historii. Z najstarszych zapisków dotyczących ziołolecznictwa wynika, że był stosowany już około 3000 r. p.n.e przez starożytną mezopotamską cywilizację Sumerów [43]. O rumianku wspominali najstawniejsi starożytni lekarze - Grek Dioskorides umieścił rumianek w swoim dziele „*Peri hyles jatirkes*” („*O rzeczech leczniczych*”), wymieniając rumianek jako roślinę, która niesie ze sobą „pożytki medyczne”. Przyrodnik rzymski - Pliniusz Starszy umieścił tę roślinę w encyklopedii nauk przyrodniczych [13]. Polecał ją również Hipokrates [44]. Znana była Asklepiadesowi i Galenowi [45]. W średniowieczu rumianek miał przypisywaną moc przeciw demonom, chociaż był zaliczany do roślin ozdobnych [13]. Zbiór jego kwiatów zalecano w dniu św. Jana [45]. Również Anglosasi używali rumianku jako jednego z tajemnych ziół [10]. W okresie nowożytnym w przeróżnych dziełach bardzo często o nim wspomniano - botanik Hieronimus Bock w „*Kreutterbuch*” (1539), lekarz i botanik Matthiolus w „*Compendium de plantis omnibus de quibus scripsit suis in commentariis in Dioscoridem*” (1571) oraz botanik Lonicerus w „*Vollständiges Kräuterbuch*” (1737). W tych dziełach zwracano uwagę na stosowanie rumianku na rany skórne, co miało przyspieszyć ich

gojeniu. Korzystano z niego również w przypadku aft, a wewnętrznie polecano go jako spazmolityk w dolegliwościach żołądkowo-jelitowych [46]. Był także wspominany przez polskich renesansowych lekarzy, między innymi przez Stefana Falimirza, który polecał okłady z niego jako rzekomo ułatwiające poród, a także w przypadku bóleści głowy i oczu, oraz na bolącą wątrobę i zimnicę [7]. Znalazł się również w herbariuszu szwedzkiej królowej, siostry Zygmunta III Wazy, Anny Wazówny [45]. W XIX wieku rumianek był rośliną zbieraną na łąkach i polach, a następnie po odpowiednim przetworzeniu przechowywaną w domowych apteczkach [47]. W przedwojennej medycynie ludowej rumianek jako jedną z najpopularniejszych roślin leczniczych stosowało się w prawie każdej przypadłości. Często używano również rumiankowego olejku eterycznego, który w połączeniu z innymi olejkami (melisowym, walerianowym, arcydzięgłowym i mięętowym) oraz po rozcieńczeniu spirytusem działał korzystnie przy kurczach, szczególnie tych spowodowanych menstruacją [12].

5.2. Chemizm

Rumianek pospolity znany jest przede wszystkim jako substancja roślinna olejkowa. Dominującymi składnikami olejku są (-)-*a*-bisabolol oraz tlenki bisabololu A, B i C, farnezen, myrcen, kadinen, a także matrycyna i chamazulen [44]. W maceratach oraz naparach z kwiatów dzikich odmian rumianku zidentyfikowano m.in. alizarynę, chryzynę, pinocembrynę, likwiritigeninę, formononetynę, diosmetynę, hesperetynę, ramnetynę, glikozydy apigeniny i luteoliny, kwasy fenolowe oraz ich pochodne (kwas galusowy, kwas kawowy, kwas *p*-kumarowy, kwas chlorogenowy), a także kwas ursolowy i glicyryzynę [48]. W badaniach ilościowych za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC-PDA) stwierdzono, że zawartość apigeniny wynosi 0,071 mg/ml ekstraktu, natomiast luteoliny - 0,012 mg/ml, kwercetyny - 0,032 mg/ml, kemferolu - 0,001 mg/ml, a izoramnetyny - 0,023 mg/ml. Całkowitą zawartość związków polifenolowych określono na poziomie 83,22 mg/g substancji roślinnej w przeliczeniu na kwas galusowy [49]. Szczególną uwagę zwraca się na obecność pochodnych apigeniny, w tym pochodnych acetylowanych w kwiatach rumianku [50]. Związki te podlegają przemianom pod wpływem zmiennego pH, temperatury i światła, a w związku z tym także degradacji w środowisku przewodu pokarmowego. 7-*O*-(4-malonylo)-*D*-glukozyd apigeniny nie ulega znacznemu rozkładowi w soku żołądkowym czy jelitowym, podczas gdy 7-*O*-(4-malonylo-6-acetylo)-*D*-glukozyd apigeniny w soku żołądkowym ulega hydrolizie do 7-*O*-(6-acetylo)-*D*-glukozydu apigeniny i w mniejszym stopniu do 7-*O*-*D*-glukozydu apigeniny [51].

Z frakcji dichlorometanowej uzyskanej z 75 - procentowego wyciągu etanolowego wyizolowano aksillarynę, trycynę, chryzoeriol, centaureidynę i chryzosplenetynę, które mogły wpływać na największą aktywność tej frakcji w porównaniu z frakcją eterową, octanu etylu, butanolową czy wodną [52]. Ponadto Zhao i wsp. z zieleń rumianku uzyskali pochodne ergosterolu, stigmasterolu oraz sitosterolu, a także dimeryczny izowalerianian koniferylowy [53]. Rumianek znany jest również z obecności związków kumarynowych takich jak umbeliferon (7-hydroksykumaryna) czy herniaryna (7-metoksykumaryna). W 50-procentowym wyciągu wodno-etanolowym stwierdzono 11,80 mg umbeliferonu/100 g, a herniaryny 82,79 mg/100 g [54].

5.3. Aktywność biologiczna

W badaniu Kazemi i wsp. (2015) analizowano wpływ olejku eterycznego z nadziemnych części rumianku na bakterie Gram-dodatnie: *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *S. aureus* i Gram-ujemne: *P. aeruginosa*, *Proteus* sp., *Shigella shiga* i *Shigella sonnei*. Wszystkie bakterie, choć w różny sposób, były podatne na działanie olejku eterycznego z *M. chamomilla*. Na jego działanie zdecydowanie bardziej wrażliwe były bakterie Gram-dodatnie. Najbardziej wrażliwy był szczep *S. aureus* - wartość MIC wyniosła w tym przypadku 0,011 µg/ml, dla *B. cereus* - 0,022 µg/ml i dla *B. subtilis* 0,03 µg/ml. Dla bakterii Gram-ujemnych te wartości były o wiele wyższe, wynosiły: dla *S. shiga* - 0,14 µg/ml, dla *S. sonnei* - 0,2 µg/ml, dla *P. aeruginosa* - 4 µg/ml, dla *Proteus* ssp. 0,15 µg/ml. Można to wytłumaczyć budową ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych, które na swojej powierzchni mają głównie lipopolisacharydy, zapobiegające gromadzeniu się olejku na powierzchni bakterii. Dodatkowo wykazano, że najsilniejsze działanie przeciwdrobnoustrojowe spośród składników olejku eterycznego wykazuje bisabolol i jego pochodne [55]. W badaniu Malm i wsp. (2015) przeanalizowano wpływ ekstraktu etanolowego i octanowo-etylowego na żywotność *Helicobacter pylori*. Minimalna aktywność hamująca dla obu ekstraktów wyniosła 31,3-62,5 µg/ml [56]. Mimo licznych badań, wyniki testów mikrobiologicznych dla tego surowca są niejednoznaczne. W niektórych badaniach wykazano aktywność przeciwbakteryjną [55, 56], w innych wykazano niską [57, 58] lub brak [59, 60] aktywności przeciwbakteryjnej, mierząc strefę zahamowania wzrostu bakterii. Z kolei w badaniach *in vivo* na myszach oceniono działanie przeciwbakteryjne ekstraktu etanolowego z kwiatu *M. chamomilla*, jak również jego właściwości lecznicze w gojeniu ran, w tym właściwości przeciwzapalne. U myszy wykonano nacięcie skóry, i zakażono ranę bakterią *S. aureus*. Po 24 godzinach rozpoczęto leczenie ekstraktem z *M. chamomilla* lub maścią z gentamycyną. Wykazano, że grupy leczone ekstraktem z rumianku 60 mg/ml powodowały wygojenie i przywrócenie owłosienia w okolicach rany szybciej niż gentamycyna. Antybiotyk spowodował wyleczenie po 21 dniach, a ekstrakt z rumianku po 14. Daje to obiecujące wskazanie do wykorzystania rumianku w leczeniu zainfekowanych ran [61].

Z suchych kwitnących części *M. chamomilla* wyizolowano koniugaty polifenolowo-polisacharydowe. Następnie przeprowadzono testy wymiatania wolnych rodników DPPH i ABTS⁺, które wykazały wysokie działanie przeciwdrobnoustrojowe. Koniugaty badano w zakresie stężeń 0,5-300 µg/ml. Koniugaty w stężeniu 300 µg/ml zmiały wolne rodniki najefektywniej - 71,63% rodnika DPPH i 95,63% ABTS⁺. Ponadto osocze z ekstraktem koniugatów poddano działaniu stresu oksydacyjnego indukowanego przez nadtlenoazotyn. Istotny efekt uzyskano w redukcji grup tiolowych oraz powstałej 3-nitrotyrozyny. Koniugaty z *M. chamomilla* wykazały także ochronne działanie przed karbonylacją białek i lipoperoksydacją. Stwierdzono także znaczny wzrost zdolności redukcji żelaza zwłaszcza w stężeniu 300 µg/ml [62]. Wykazano również działanie przeciwzapalne ekstraktu wodnego z suchego kwiatu rumianku, badając jego wpływ na mysie makrofagi RAW264.7 stymulowane lipopolisacharydem.

Przeprowadzono testy akumulacji PGE-2 (prostaglandyna E2) oraz aktywności enzymatycznej cyklooksigenaz (COX-1 i COX-2). Badania wykazały, że wyciąg w najwyższym stężeniu 40 µg/ml znacząco hamuje uwalnianie PGE2 z makrofagów. Wykazano również hamowanie aktywności COX-2 porównywalnie do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Wyraźny spadek ekspresji mRNA COX-2 zauważono przy zastosowaniu dawek 20 µg/ml i 40 µg/ml. Wykorzystywane w badaniu stężenia wyciągów z rumianku nie wpłynęły na aktywność COX-1 [63]. Zbadano również neuroprotektoryjne działanie wyciągu metanolowego z kwiatów rumianku u szczurów (100 mg/kg, 200 mg/kg i 300 mg/kg) poddanych stresowi oksydacyjnemu, który indukowano fluorkiem glinu. Wyniki porównywano z kwercetyną (25 mg/kg) jako kontrolą pozytywną w tym teście. W badaniu histopatologicznym wykazano, że ekstrakt metanolowy z kwiatów rumianku spowodował działanie ochronne wobec komórek mózgu, gdyż znacznie odwrócił uszkodzenia hipokampu i naciek leukocytów z martwicą, które spowodował fluorek glinu. Uszkodzenia zostały cofnięte niezależnie od dawki ekstraktu porównywalnie z kwercetyną. W porównaniu z kontrolą negatywną, u szczurów spadł poziom peroksydacji lipidów niezależnie od dawki. Jednak najbardziej znaczącą redukcję odnotowano w grupie szczurów, którym podana została kwercetyna (25 mg/kg). Obniżyła ona poziom peroksydacji lipidów wyrażonej w postaci substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) do 8 nmol/mg białka w porównaniu do kontroli negatywnej - 57,25 nmol TBARS/mg białka. Zaobserwowano również wzrost poziomu dysmutazy ponadtlenkowej - porównywalnie dla każdej dawki ekstraktu, choć nie tak znaczący jak w grupie otrzymującej kwercetynę (281,9 U/mg białka, kontrola negatywna - 32,4 U/mg białka). Wzrost poziomu katalazy w grupie, której została podana kwercetyna wyniósł 0,57 U/mg białka, a w kontroli negatywnej 0,01 U/mg. Wzrósł też poziom glutationu o ponad 50% w grupie otrzymującej wyciąg w dawce 200 mg/kg oraz kwercetynę w porównaniu do kontroli negatywnej. Ekstrakt w dawce 200 mg/kg oraz kwercetyna obniżyły poziom związków tiolowych do - odpowiednio - 19,82 µmol/mg oraz 20,25 µmol/mg białka [64]. Frakcja dichlorometanowa uzyskana w wyniku frakcjonowania 75-procentowego wyciągu z rumianku znacząco obniżyła poziom ekspresji białek czynników zapalnych (PGE2, MCP-1, IL-6, TNF- α), iNOS, COX-2, NF- κ B (p-p65 i p-I κ B), MAPK (p-p38, p-ERK i p-JNK) i zwiększyła poziom ekspresji białek Nrf2, HO-1 i CYP2E1. Ponadto blokowała ona translokację białka p65 do jądra i promowała translokację jądrową Nrf2 w komórkach RAW264.7 indukowaną przez LPS [64].

6. *Malva sylvestris* L. - śláz dziki z rodziny ślázowatych (Malvaceae)

6.1. Zastosowanie według źródeł historycznych

Śláz dziki, w gwarze słowiańskiej zwany również chlebiczkim albo kędzierzawcem [8], czasami także ślázikiem leśnym [12], jest znaną i przez wieki używaną rośliną leczniczą. Dawniej jednak był spożywany jako jarzyna - dodawano go do sałatek, surówek, a nawet robiono z niego zupy ziołowe [10]. Aktualnie śláz jest niekiedy używany w krajach śródziemnomorskich - młode liście i łodygi ślazu są tam spożywane zarówno na surowo,

jak i po ugotowaniu [66]. Jako leczniczej substancji roślinnej używano zarówno liści, jak i kwiatów [12]. Istnieją dowody na to, że śláz dziki był stosowany w Europie od bardzo dawna - podczas badań archeologicznych znaleziono pozostałości tej rośliny wśród mieszkańców Dolnej Saksonii, którzy przebywali w Europie już 6000 lat temu. W starożytnej Grecji i Rzymie *Malva sylvestris* była stosowana dzięki jej działaniu przeczyszczającemu i zmiękcżającemu. O ślázie wspominał Dioskorides [45]. Pierwszy dokument, który potwierdził lecznicze zastosowanie kwiatów ślazu to „*Materia Pharmaceutica of the 1st Polish Pharmacopoeia: Pharmacopoeia Regni Poloniae*”. Wymienione są one również w leksykonie Wiorogórskiego i Zajączkowskiego wydanym na przełomie XIX i XX wieku. Wyróżniono ich skuteczność, dzięki obecności śluzów, w leczeniu schorzeń układu oddechowego oraz łagodzeniu dolegliwości żołądkowo-jelitowych [65]. W XIX-wiecznej Polsce ze względu na swoje właściwości lecznicze był sadzony w ogródkach [47]. W medycynie ludowej był wykorzystywany głównie w infekcjach i związanych z nimi schorzeniach dróg oddechowych [10]. Jest składnikiem mieszanek ziołowych pomocnych w leczeniu takich schorzeń jak astma oskrzelowa czy wrzody dwunastnicy [13]. Śláz dziki jest szeroko stosowany we włoskiej medycynie ludowej. Najczęściej używany jest miejscowo w stanach zapalnych, zmiękcżając na rany i owrzodzenia, w bólach zębów i zapaleniu dziąseł - zarówno poprzez nakładanie na bolące zęby jak i w formie płukanek do ust, również wewnętrznie jako środek przeczyszczający, w zapaleniu gardła i oskrzeli, wykrztuśnię oraz w schorzeniach układu pokarmowego [65]. W krajach Półwyspu Iberyjskiego śláz stosowany jest przede wszystkim zewnętrznie jako okład bądź do kąpieli - w leczeniu ran i stanów zapalnych, działa przeciwświądowo i antyseptycznie, wewnętrznie w postaci herbaty wykorzystywany jest w problemach z układem oddechowym i przy bólach brzucha [65]. Na Bałkanach śláz również stosuje się wewnętrznie jako herbatę, a także w schorzeniach układu oddechowego, skurczach, w bolesnym oddawaniu moczu; zewnętrznie natomiast wykorzystuje się go w leczeniu trudno gojących się ran i owrzodzeń [65].

6.2. Chemizm

Śláz dziki dostarcza tzw. śluzowych substancji roślinnych - kwiatów i liści. Podstawowymi jednostkami strukturalnymi polisacharydów są glukoza, galaktoza i ramnoza, występujące w różnych proporcjach zarówno w kwiatach, jak i liściach. Te wysokocząsteczkowe kwaśne polisacharydy odpowiadają za lepkość i wzrost wskaźnika pęcznienia roztworów wodnych. Około 10% śluzu występuje w kwiatach [65]. Ponadto już sama barwa kwiatów wskazuje na obecność związków barwnych z grupy antocyjanów. Jak dotąd zidentyfikowano głównie pochodne malwidyny i delfinidyny - 3,5-diglukozyd malwidyny, 3-glukozyd malwidyny, 3-(6-malonyloglukozyl)-5-glukozyd malwidyny oraz 3-glukozyd delfinidyny [66]. W kwiatach *M. sylvestris* stwierdzono znaczne ilości antocyjanów (3,784 mMol/g suchej masy), a także chlorofilu a (2,491 µg/g suchej masy) i b (4,025 µg/g suchej masy). W badaniu tym w przygotowanych frakcjach octanu etylu, acetonu, wody i metanolu określono zawartość fenoli w zakresie od 9,049 do 12,839 mg w przeliczeniu na kwas galusowy, a całkowitą zawartość flawonoidów - od 3,251 do 6,509 mg

w przeliczeniu na (+)-katechinę. Kwiat ślazu jest źródłem witamin, zwłaszcza witaminy C [67]. W pyłku kwiatowym całkowita zawartość fenoli wyniosła 9,20 mg/g pyłku, a flawonoidów - 2,5 mg/g. W analizie za pomocą HPLC-DAD stwierdzono obecność glikozydów kwercetyny, apigeniny oraz kwasu salicylowego [68, 69]. W wyciągu wodnym z kwiatów znajdują się głównie kwasy fenolowe, spośród których w największej ilości występuje kwas kawowy i kwas wanilinowy. Flawonoidy, poza genisteiną i chryzyną, nie zostały w tym wyciągu wykryte. Stwierdzono natomiast ich obecność, zwłaszcza mirycetyny i kemferolu w wyciągu etanolemym. Ekstrakt ten charakteryzował się szczególnie wysoką zawartością kwasu rozmarynowego [70].

6.3. Aktywność biologiczna

Zbadano zdolność wymiatania wolnych rodników przez ekstrakt z liści *M. sylvestris*. Wykonano testy DPPH i ABTS⁺. W obu przypadkach zdolność antyoksydacyjna wzrastała wraz ze stężeniem. W teście DPPH wynosiła 74,52% dla najbardziej stężonego ekstraktu (200 µg/ml), dla porównania witamina C o tym samym stężeniu zmiała rodnik DPPH w 85,03%, a Trolox - w 82,98%. W teście ABTS⁺ ekstrakt w stężeniu 500 µg/ml zmiała badany rodnik w 83,27%, podczas gdy witamina C w 91,98%, a Trolox - w 88,70%. W teście FRAP potwierdzono zdolność redukującą badanego ekstraktu wzrastającą wraz ze wzrostem stężenia. W przypadku najwyższego stężenia wynosiła 502,57 µM w przeliczeniu na kwas askorbinowy i 440,09 µM w przeliczeniu na siarczan żelaza [71]. Zbadano również aktywność przeciwbakteryjną ekstraktu metanolowego z części nadziemnych *M. sylvestris*. Przebadano następujące szczepy: *S. aureus*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. coli* i *P. aeruginosa*. Oceniono także wpływ ekstraktu ze ślazu na tworzenie biofilmu, który dość często jest czynnikiem utrudniającym terapię przeciwbakteryjną. Strefa zahamowania w teście dyfuzji w studzienice agarowej rosła wraz ze wzrastającym stężeniem ekstraktu z *M. sylvestris*. Strefa zahamowania wzrostu *S. aureus* przez ekstrakt w stężeniu 200 mg/ml wyniosła 18,2 mm. Według tego testu najbardziej odporny na działanie ekstraktu z *M. sylvestris* był szczep *P. aeruginosa* (MIC 51,9 mg/ml). Wartość MIC w przypadku *S. aureus* wynosiła 21,9 mg/ml. Ponownie najbardziej odporny okazał się szczep *P. aeruginosa*. Ekstrakt hamował również tworzenie biofilmu, co zbadano w teście wykonanym za pomocą fioletu krystalicznego, mierząc gęstość optyczną (wartość BIC50, czyli minimalne stężenie, które hamuje w 50% biofilm bakteryjny). Wartość BIC50 była najwyższa w przypadku szczepów *K. pneumoniae*, *S. aureus* i *E. faecalis* - 40 mg/ml [69]. Przeprowadzono badanie *in vivo* na myszach albinosach Balb/c analizując aktywność przeciwwzapalną ekstraktu metanolowego z liści *M. sylvestris* i otrzymanych z niego frakcji. Badanie składało się z trzech części: w pierwszej wykonano test migracji neutrofilii, która została wywołana przez wstrzyknięcie karageniny, w drugiej również tym związkem wywołano obrzęk łapy u zwierząt, a w trzeciej wykonano ilościową ocenę cytokin, których wyrzut również został spowodowany karageniną. W pierwszej części badań przeanalizowano: ekstrakt etanolemym, frakcję heksanową, frakcję chloroformową, frakcję octanu etylu i frakcję wodną. Podano je zwierzętom w trzech stężeniach: 3, 10 i 30 mg/kg m.c. Frakcja wodna zmniejszała migrację neutrofilii dwukrotnie efektywniej w porównaniu do próby kontrolnej. W drugiej części badania, po wywołaniu obrzęku łapy zwierząt, podano im

ekstrakt etanolemym w dawce 30 mg/kg m.c. i frakcję wodną w tej samej dawce. Obrzęk zmierzono w pierwszych pięciu godzinach od podania. Wykazano, że ekstrakt wodny zmniejszył obrzęk porównywalnie do kontroli dodatniej - indometacyny. Frakcja wodna *M. sylvestris* zmniejszała obrzęk łapy najefektywniej (58,8%) w porównaniu z NLPZ (52,9%) w trzeciej godzinie eksperymentu. W trzeciej części badania wykorzystano ekstrakt etanolemym oraz frakcję wodną w dawce 30 mg/kg. Badana frakcja zmniejszała poziom IL-1β o 54% w porównaniu do grupy kontrolnej [72]. Przeanalizowano również wpływ ekstraktu etanolemowego ze świeżych kwiatów *M. sylvestris* (200 - 400 mg/kg m.c.) na parametry wątrobowe i nerkowe u szczurów Wistar potraktowanych gentamycyną (100 mg/kg m.c.). Oceniono stężenie azotu mocznikowego, kreatyniny, AST, ALT i ALP w osoczu. Zbadano także poziom MDA i FRAP. Wykazano, że po podaniu gentamycyny wraz z wyciągiem z *M. sylvestris* w obu stężeniach zarówno poziom kreatyniny, jak i azotu mocznikowego uległ znacznemu obniżeniu w porównaniu do szczurów, u których zastosowano jedynie gentamycynę. Próby wątrobowe również uległy obniżeniu po podaniu wyciągu z gentamycyną w stosunku do samej gentamycyny. Wyciąg w dawce 200 mg/kg m.c. obniżał AST w porównaniu do gentamycyny z 286,4 U/l do 206,7 U/l - chociaż poziom ten był dwukrotnie wyższy niż w próbie kontrolnej. Stężenie ALT zostało obniżone z 73,5 U/l do 49,6 U/l, a fosfatazy alkalicznej - z 762,8 U/l do 493,2 U/l. Stężenie MDA uległo obniżeniu w grupie, u której prócz antybiotyku zastosowano wyciągi w porównaniu z grupą, która otrzymywała tylko gentamycynę. Gentamycyna z ekstraktem w dawce 400 mg/kg m.c. zwiększała całkowitą pojemność antyoksydacyjną FRAP. Był on istotnie wyższy niż u zwierząt, które otrzymywały gentamycynę [73].

7. *Centaurea cyanus* L. - chaber bławatek z rodziny astrowatych (Asteraceae)

7.1. Zastosowanie według źródeł historycznych

Chaber zazwyczaj był, jak i jest uważany bardziej za chwast, co jest przekonaniem bardzo mylnym, szczególnie że ma bardzo szerokie zastosowanie. W gwarze słowiańskiej możemy znaleźć cały wachlarz osobliwych nazw określających tę roślinę. Nazwy jej przypisywane to barwiczka, bławacz, bławat, bławatnik, modrak, modrzeńczyk, modrzeńec, biały kwiatek, kwiat chabrkowy, modrokwiat, głowacz [8], a także chaber zbożowy, wołóżka, wołoszek i wasilek [7]. Jako substancję roślinną wykorzystywano rozkwitające kwiaty [7]. Dawniej wykorzystywano go również jako barwnik [45]. Specyficzna łacińska nazwa chabra została zaproponowana przez samego Hipokratesa, który uważał, że roślinę wskazał Grekom *centaur* - stworzenie mitologiczne o ciele konia i twarzy człowieka [74]. Chaber pojawił się już w erze neolitycznej - znaleziono go na naskalnych rysunkach pochodzących z około 4000 r. p.n.e. Był stosowany w starożytnym Egipcie jako roślina odnawiająca i odradzająca. W średniowieczu wykorzystywała go Hildegarda z Bingen, a renesansowy botanik Culpepper wykorzystywał kwiat bławatka w leczeniu kruchości naczyń krwionośnych, przy ukąszeniach skorpionów oraz chorobach oczu [10]. W przedwojennej Polsce był wykorzystywany do terapii wielu schorzeń. Przede wszystkim stosowano go moczopędnie w leczeniu chorób pęcherza - komponowano

mieszanki ziołowe do picia z kwiatami chabra w połączeniu z zieleciem nawłoci, korzeniem tataraku, korzeniem lubczyku, zieleciem dziurawca, zieleciem pomurnika lekarskiego i zieleciem podróżnika [12]. Miał wywoływać menstruację, a także pomagać w chorobach dróg oddechowych [12]. W schorzeniach ocznych był często wykorzystywany w połączeniu ze świetlikiem. Przykładowy przepis na napar, za pomocą którego wykonywano tak zwane przymoczki, czyli okłady z gazy nasączonej naparem, zawierał 40 g kwiatów bławatka i 30 g ziela świetlika; 2 łyżki takiej mieszanki zalewano szklanką wrzątku, po 10 minutach odcedzano i przykładano w stanach zapalnych oczu [7]. Był stosowany w medycynie ludowej w chorobach wątroby i przy złej przemianie materii [7]. Kwiat bławatka był także składnikiem mieszanek ziół stosowanych w okresie przekwitania [13].

7.2. Chemizm

W wyciągach z kwiatów *C. cyanus* lub próbkach miodu stwierdzono obecność wielu związków lotnych, głównie związków aromatycznych, heterocyklicznych i kwasów tłuszczowych [75,76]. Analiza HPLC-DAD próbek wykazała obecność lumichromu (4,7-10,0 mg/kg), ryboflawiny (1,9-2,7 mg/kg) i kwasu fenylomlekowego (112,1-250,5 mg/kg), które uznano za charakterystyczne dla tego rodzaju miodu [75]. W kwiatach *C. cyanus* stwierdzono obecność kwasu szczawowego, chinowego, jabłkowego, szikimowego, cytrynowego, bursztynowego i fumarowego. Kwiaty charakteryzowały się ich większą zawartością w porównaniu z innymi badanymi częściami rośliny. Z kolei kwasy fenolowe w wyciągu wodno-metanolowym z kwiatów występowały w mniejszej ilości ($0,134 \pm 0,003$ mg/g) niż ekstraktach z części niejadalnych. Oceniono, że głównym kwasem fenolowym (właściwie depsydem) w surowcu jest kwas 5-O-kawoilochinowy (kwas chlorogenowy). Całkowita zawartość związków nieantocyjanowych (suma flawonów, flawonoli, flawanonoli i flawanonoli) była natomiast wyższa w ekstrakcie kwiatowym ($10,7 \pm 0,02$ mg/g). Spośród związków flawonoidowych zidentyfikowano glikozydy apigeniny, m. in. 7-O-glukozyd oraz glukuronidy. W największej ilości występował 4'-O-(6-O-malonylo-glukozylo)-7-O-glukuronid apigeniny ($5,5 \pm 0,1$ mg/g ekstraktu). Pod względem ilościowym w surowcu dominują związki antocyjanowe (27 ± 1 mg/g ekstraktu). Charakterystycznymi dla kwiatów chabra bławatka są pochodne cyjanidyny. Lockowandt i wsp. (2019) zidentyfikowała 3,5-di-O-glukozyd cyjanidyny, 3-O-(6"-malonylglukozylo)-5-O-glukozyd cyjanidyny, 3-O-glukozyd cyjanidyny, a w największej ilości 3-O-(6"-sukcynylglukozylo)-5-O-glukozyd cyjanidyny ($15,7 \pm 0,9$ mg/g ekstraktu) [77]. Ponadto w kwiatach wykryto α - i γ -tokoferol [77, 78].

7.3. Aktywność biologiczna

Przeprowadzono badania *in vitro* analizujące aktywność antyoksydacyjną ziela *C. cyanus*, jak i również jego aktywność mikrobiologiczną. Wykonano i zbadano trzy wyciągi: frakcję polifenolową, frakcję polisacharydową i dwie połączone frakcje. Badanie aktywności wymiatania nadtlenu wodoru frakcji polifenolowych i polisacharydowych przeprowadzono metodą luminescencji luminolu. Najsilniejsze działanie antyoksydacyjne wykazała frakcja polifenolowa (IC₅₀ = 3,12 µg/ml), a naj słabsze frakcja polisacharydowa (wodna IC₅₀ = 6,50 µg/ml; DMSO IC₅₀ = 9,10 µg/ml) [79]. W tym samym badaniu analizowano

wpływ ekstraktu złożonego z frakcji polifenolowej i polisacharydowej na wzrost bakterii. Badano dwa szczepy: *S. aureus* (bakteria Gram-dodatnia) i *E. coli* (bakteria Gram-ujemna). Działanie ekstraktu porównano z oksacykliną i cyprofloksacyną. Dla obu testowanych bakterii strefy zahamowania wzrostu były porównywalne - dla *S. aureus* MIC = 11,5 mm, a dla *E. coli* MIC = 10 mm. Jednakże były one dwukrotnie niższe od tych otrzymanych dla kontrolnych antybiotyków - dla oksacykliny MIC = 22 mm, a dla cyprofloksacyny MIC = 23 mm. Działanie to może uzasadniać zastosowanie wyciągów z kwiatów chabra bławatka w zakażeniach oczu [79]. Przeprowadzono badania *in vivo* na szczurach rasy Wistar, określające działanie przeciwwzapalne wyciągów o zróżnicowanej rozpuszczalności w wodzie i etanolu z główek kwiatowych *C. cyanus* w dawkach 30, 60 i 80 mg/kg. W grupach kontrolnych zastosowano indometacynę (4 mg/kg) oraz kwas acetylosalicylowy (120 lub 200 mg/kg). Obrzęk tylnej łapy u szczurów wywołano za pomocą karageniny lub zymosanu. Ekstrakt w dawce 60 mg/kg silnie zmniejszył obrzęk wywołany karageniną - o 69% - w porównaniu z kwasem salicylowym (odpowiednio dla dawki 120 mg/kg - 58% i dla dawki 200 mg/kg - 47%) i indometacyną (44%). Z kolei zapalenie skóry na lewym uchu poprzez zastosowanie oleju krotonowego wywołano u myszy albinosów. Na naruszone ucho nałożono szczurom wybraną badaną frakcję nierozpuszczalną w etanolu z *C. cyanus*, w dawkach od 100 do 800 µg bądź indometacynę (250 µg). Frakcja w najwyższej dawce zmniejszyła obrzęk o 52%, słabiej niż indometacyna, która zmniejszyła go o 72%. Przeprowadzone badanie potwierdza działanie przeciwwzapalne kwiatu bławatka [80].

8. *Hamamelis virginiana* L. - oczar wirginijski z rodziny oczarowatych (Hamamelidaceae)

8.1. Zastosowanie według źródeł historycznych

Etymologia nazwy łacińskiej oczaru wirginijskiego jest dość ciekawa, zważywszy na to, że jego nazwa angielska brzmi dosłownie „*witch hazel*”. Jedną z wielu teorii dotyczących pochodzenia tej nazwy głosi, że „*witch*” pochodzi od staroangielskiego „*wych*”, co oznacza zginać - oczar ma wyjątkowo giętkie gałęzie - a „*hazel*” może wynikać z podobieństwa liści oczaru do liści leszczyny. Natomiast obecnie używana nazwa łacińska została przypisana w 1742 roku - rodzaj *Hamamelis* wziął się od greckiego „*hama*” - w tym samym czasie, i „*melon*” - owoc/jabłko. Nazwa gatunkowa pochodzi od miejsca, które jest siedliskiem gatunku - Wirginia [81]. Jako leczniczą substancję roślinną stosowano zarówno łodygi, jak i liście [82]. Oczar ma długą tradycję stosowania w Ameryce Północnej. Używali go już Indianie. Thomas Hariot, angielski kolonista, podaje w swojej książce „*A Briefe and True Report of the New Found Land of Virginia*” (1588), że plemię Algonkinów wykorzystywało oczar do wytwarzania łuków, jako że nie posiadali innej broni [81]. Leczniczo Indianie gotowali łodygi, i używali powstałego z nich płynu, który wykorzystywali w leczeniu hemoroidów, siniaków, skaleczeń, obrzęków, guzów, a także obolałych oczu. Holenderski botanik, Gronovius z Leyden, który był gubernatorem stanu Nowy Jork, pisał w 1744 roku, że Indianie leczyli oczarem nawet ślepotę. Siedem lat później, szwedzki botanik Per Kalm opisał przypadek wyleczenia indiańskiego chłopca z północnej ślepoty. Analizując doniesienia botaników mieszkających

w Ameryce, można wywnioskować, że Indianie przez wiele lat korzystali z dobrodziejstw oczaru wirginijskiego, szczególnie w leczeniu chorób oczu, wykorzystując jego działanie ściągające, wspomagające gojenie ran i niedoskonałości skórnych. W 1848 roku do obrotu wprowadzono nawet ekstrakt z oczaru, który nosił nazwę „Golden Treasure” [82]. Indianie wykorzystywali również przeciwbiegunkowe działanie oczaru. Europejscy osadnicy natomiast robili z gałązek oczaru różdżki, które miały im pomóc w znalezieniu wody i złota [45]. Liść oczaru po raz pierwszy pojawił się w Farmakopei amerykańskiej w 1880 roku. Był rekomendowany jako lek na hemoroidy, łagodzący świąd, pieczenie, podrażnienie, poprzez wykazywanie działania znieczulającego, przeciwbólowego i przeciwświądowego. Był też polecany w małych zadraniach, skaleczeniach i ugryzieniach owadów [83]. W Stanach Zjednoczonych oczar wirginijski jest do dziś bardzo popularny w wielu preparatach (ang. *Over The Counter Drug*) OTC, szczególnie działających ściągająco i hemostatycznie, często w połączeniu z aloesem, w łagodzeniu objawów hemoroidów, drobnych podrażnień skóry, a także w kosmetyce [84]. Używanie oczaru w Europie stało się popularne w XIX wieku. Maść z oczaru była dostępna w Niemczech od 1878 roku. Wielka Brytania wspominała o oczarze wirginijskim w swojej farmakopei z 1932 roku [84]. Do Polski sprowadzono go w 1808 roku, do Krakowskiego Ogrodu Botanicznego. Roślina nie jest jednak przystosowana do dużych spadków temperatury, więc hoduje się ją głównie na zachodzie Polski [85].

8.2. Chemizm

W 50-procentowym wyciągu etanolem z *H. virginiana* zidentyfikowano 13 kwasów fenolowych, 12 flawonoidów, 3 monoterpeny, 2 seskwiterpeny, poza tym witaminy i aminokwasy [86]. W liściach i korze oczaru głównymi składnikami chemicznymi są garbniki. Garbniki skondensowane lub proantocyjanidyny składają się z jednostek flawanowych, takich jak (+)-katechina, (-)-epikatechina lub pokrewne związki chemiczne, podczas gdy garbniki ulegające hydrolizie to estry cukrów lub cyklitole z kwasem galusowym i/lub pokrewnymi polifenolami. Polifenole kory to głównie hamamelitanina (2',5-di-O-galloilohamamelozyna) i różne proantocyjanidyny. Wykazano, że hamamelitanina jest mieszaniną formy α - i β -hamamelozyny w proporcji ok. 2 : 1 [87]. Galoilowe pochodne heksozy zawierające od 6 do 11 reszt galoilowych, którym towarzyszą glikozydy kemferolu i kwercetyny, a także izomery kwasu 3-, 4- i 5-kawoilochinowego (kwasy chlorogenowe) zidentyfikowano w liściach *H. virginiana*. Ponadto w surowcu występują niewielkie ilości dimeru i trimeru procyjanidyny, jak również niektóre estry kwasu hydroksycynamonowego (izomery kwasu kumaroilochinowego, kwas kawoiloszikimowy) [88]. W procesie fermentacji wodnego wyciągu z liści oczaru związki fenolowe, przede wszystkim garbniki hydrolizujące i glikozydy flawonoli, ulegają konwersji. Po 24 godzinach konwersja do penta- i tetragalloiloheksozy rozpoczęła się od rozpadu na jednostki tri- i digalloiloheksozy. Po miesiącu wszystkie wysokocząsteczkowe galotaniny przekształciły się głównie w niższe galoilowane tetra- i trigalloiloheksozy. Zaobserwowano, że zwiększyła się zawartość monogalloiloheksozy oraz kwasu galusowego w tym samym czasie. W wyciągu wodnym z liści *H. virginiana* zidentyfikowane zostały heksozydy kwercetyny, rutyna, heksozyd galoilo-kemferolu, heksozydy kemferolu, heksozyd,

deoksyheksozyd kemferolu. Po 6 miesięcznej fermentacji poziom glikozydów flawonolowych zmniejszył się, podczas gdy zawartość kwercetyny i kemferolu nieznacznie wzrosła [88,89]. W badaniu tym nie zaobserwowano degradacji pochodnych kwasu hydroksycynamonowego [89].

8.3. Aktywność biologiczna

Dotychczas oceniono właściwości antybakteryjne wyciągów chloroformowych, wodnych, metanolowych, octanu etylu i heksanowych z liści *H. virginiana*. Przebadano ich wpływ na wzrost następujących bakterii: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *S. epidermidis* i *S. aureus*. W celu kontroli zastosowano penicylinę, erytromycynę, tetracyklinę, chloramfenikol i cyprofloksacynę. Wykazano, że aktywność przeciwbakteryjną wykazywały zarówno wyciągi wodne, jak i metanolowe. Żaden z pozostałych wyciągów nie działał hamująco na wzrost bakterii. Biorąc pod uwagę rozwój paciorkowców, wspomniane dwa wyciągi nie wykazywały działania wobec *S. mutans*, a wobec dwóch pozostałych paciorkowców wykazywały raczej umiarkowaną aktywność. Wartości MIC dla *S. oralis* wyniosły dla roztworu wodnego 1478 $\mu\text{g/ml}$, a dla metanolowego - 838 $\mu\text{g/ml}$, a dla *S. pyogenes*- 1724 $\mu\text{g/ml}$ i 503 $\mu\text{g/ml}$. Z kolei MIC dla *S. epidermidis* dla wyciągu wodnego wyniósł 308 $\mu\text{g/ml}$, a dla metanolowego - 210 $\mu\text{g/ml}$. Działanie wobec *S. aureus* było słabsze - MIC 493 $\mu\text{g/ml}$ i 251 $\mu\text{g/ml}$ [90]. Oprócz właściwości antybakteryjnych za pomocą testów ABTS⁺, DPPH, HNTTM (rodnik tris(2,4,6-trichloro-3,5-dinitrofenilo)-metylowy), TNPTM (rodnik tris(2,3,5,6-tetrachloro-4-nitrofenilo)-metylowy) zbadano również właściwości przeciwutleniające łodyg oczaru. W jednym z badań otrzymano frakcje polifenolowe, bogate w pochodne garbnikowe. Frakcje wykazały wysoką aktywność przeciwutleniającą. Frakcja złożona z mieszaniny polifenoli wykazywała największą całkowitą zdolność antyoksydacyjną zmierzoną w teście ABTS⁺. Wynosiła około 6,5 mmol ekwiwalentu Troloxu w przeliczeniu na g badanej mieszaniny polifenolowej. W przypadku rodnika DPPH ED50 wyniosła 42,4 μg frakcji/ μmol rodnika, w przypadku rodnika HNTTM- 49,8 μg frakcji/ μmol rodnika, a dla rodnika TNPTM - 1225,5 μg frakcji/ μmol rodnika [91]. Maść hamamelisową i różne wyciągi z *H. virginiana* badano już wielokrotnie z udziałem pacjentów. Badano ich zdolność przeciwzapalną w celu zapobiegania negatywnym skutkom napromieniowania skóry przez promieniowanie UV [92,93]. Jednym z ciekawszych badań jest badanie analizujące wpływ maści hamamelisowej na dziecięce dolegliwości skórne: pieluszkowe zapalenie skóry, niewielkie skórne uszkodzenia czy zapalenia. Działanie leku porównywano do działania maści z dekspantenolem. Badanie objęło 309 dzieci, podzielonych na dwie grupy: jedna otrzymywała 47 dekspantenol, druga - maść z oczarem. Po 8 dniach badania oceniono objawy i ogólny stan kliniczny w pięciostopniowej skali od 0 do 5. Im niższa ocena, tym mniej nasilone objawy po stosowaniu preparatu. Ponadto zarówno lekarze, jak i rodzice ocenili ogólną tolerancję i skuteczność preparatu. Po leczeniu badaną maścią, punktacja ogólna obniżyła się o średnio 5,1 punktu w przypadku pacjentów z niewielkimi uszkodzeniami skóry, u dzieci z pieluszkowym zapaleniem skóry o 6,0 punktów, a u tych zmagających się z miejscowym zapaleniem o średnio 5,2 punktu, w porównaniu ze stanem przed leczeniem. Wyniki dla dekspantenolu były porównywalne.

Ponadto należy wspomnieć, że podczas badania ogólnej tolerancji i skuteczności obu preparatów, gdzie można było wskazać dwie odpowiedzi: „doskonała” albo „dobra”, masło z *H. virginiana* zarówno przez większość rodziców, jak i lekarzy była oceniana jako „doskonała”, przy czym dekspanthenol w większości otrzymywał ocenę „dobrą” [94].

9. *Vaccinium myrtillus* L. - borówka czarna z rodziny wrzosowatych (Ericaceae)

9.1. Zastosowanie według źródeł historycznych

Inne nazwy borówki czarnej lub borówki czernicy to czarna jagoda, czernica, borówka, borowina, jagodzina, leśna jagoda [13]. Jako surowiec roślinny wykorzystywano najczęściej owoce, niekiedy również liście [11]. Roślina ta jako dodatek do żywności była znana już od czasów prehistorycznych. Pozostałości borówki czarnej znaleziono w przewodzie pokarmowym człowieka odkrytego w Alpach [97]. Borówkę czarną zbierały również plemiona słowiańskie [13]. Najslawniejsi starożytni lekarze również korzystali z jej dobrodziejstw. Dioskorides zalecał stosowanie borówki w biegunkach i niezżytach przewodu pokarmowego. [7] Pliniusz Starszy również wymieniał borówkę w źródłach pisanych. Skandynawowie i Celtowie używali borówki do farbowania odzieży. W średniowieczu podobnie jak w starożytności stosowano ją w leczeniu biegunki, czerwonki czy hemoroidów ze względu na jej działanie ściągające. Jednakże ciemny kolor owoców budził wątpliwości co do jej stosowania u ludzi średniowiecza, którzy dość często wierzyli w zjawiska nadprzyrodzone. Hildegarda z Bingen określała borówkę jako „nieprzydatną jako lekarstwo”. W nowożytności korzystał z niej zielarz Hieronymus Bock, zalecając w usuwaniu kamieni pęcherza moczowego, zaś Culpeper w „*Complete Herbal*” (1653) podkreślił jej właściwości hamujące wymioty, łagodzące choroby wątroby i żółtą, a również powstrzymujące płucie krwią i jakiegokolwiek inne krwawienia. Borówkę od wieków stosowano w krajach skandynawskich - szwedzki botanik Carl von Linné (1707 - 1778) podkreślał jej właściwości kulinarne, a fiński lekarz Elias Lonnrot we „*Flora Fennica*” (1860) pisał o jagodzie jako korzystnie działającej podczas gorączki i problemach gastrycznych [95]. Tradycyjne zastosowanie suchych owoców borówki opiera się na jej działaniu przeciwbiegunkowym. Ponadto surowiec działa korzystnie przy przewlekłej niewydolności żyłnej oraz przy kruchości naczyń krwionośnych [96]. W lecznictwie ludowym borówka stosowana jest również w stanach zapalnych dróg moczowych, poprawia ostrość widzenia o zmierzchu [13], a również pomaga w leczeniu owisy, w owrzodzeniach dziąseł i stanach zapalnych [7]. Istnieją dwie ciekawe historie dotyczące zastosowania leczniczego borówki. Pierwsza z nich dotyczy brytyjskich pilotów, którzy walczyli podczas II wojny światowej. Rzekomo, aby lepiej widzieć nocą, jedli oni dzem jagodowy [10,96]. Z kolei kariera Rasputina, rosyjskiego chłopa i znachora, na dworze carskim rozpoczęła się właśnie od zastosowania owoców borówki. Carewiczka Aleksego, syna cara Mikołaja II, trapiła dyzenteria, inaczej czerwonka, objawiająca się uporczywymi biegunkami. Rasputin wyleczył dziecko, podając mu odwary z borówki czernicy i pięciornika. To cudowne „uzdrowienie” spowodowało, że Rasputin zdobył zaufanie i sympatię cara, a później wpływ na cały dwór i sprawy państwowe [13, 12, 10].

9.2. Chemizm

Owoc borówki czarnej jest znanym źródłem związków antocyjanowych, nadających mu barwę od czerwonej, przez niebieską, po fioletową [97]. Ich zawartość wynosi ok. 300-530 mg/100 g świeżych owoców. Zidentyfikowano ok. 15 związków antocyjanowych, m.in. 3-glukozyd i 3-galaktozyd cyjanidyny, 3-galaktozyd i 3-glukozyd delfinidyny, 3-arabinozyd delfinidyny i 3-glukozyd petunidyny występujących w największych ilościach. Owoce borówki charakteryzują się znaczną zawartością polifenoli - 525-905 mg/100 g świeżej substancji roślinnej [98]. Spośród flawonoidów dominującym składnikiem jest apigenina [97]. Składniki, zwłaszcza antocyjanowe, są szczególnie wrażliwe na przechowywanie, ale jak się okazuje, nie tracą swoich właściwości antyoksydacyjnych.

Już od dawna wiadomo, że antocyjany ulegają w warunkach *in vivo* szybkiej dystrybucji w organizmie i częściowo są również łatwo eliminowane. Eliminacja antocyjanów następuje głównie z moczem i w mniejszym stopniu z żółcią. Antocyjany *V. myrtillus* wykazują większe powinowactwo do niektórych tkanek - nerek i skóry. Wykazują mniejsze powinowactwo do osocza czy wątroby. Fakt ten może wyjaśniać długotrwałe działanie antocyjanów na oporność naczyń włosowatych, która ma miejsce nawet gdy substancje te nie są już wykrywalne w osoczu [99, 100].

Związki z grupy flawonoidów i kwasów fenolowych zostały zidentyfikowane w wyciągach wodnych z liści *V. myrtillus*. W największej ilości występował kwas chlorogenowy (923,25 µg/ml) oraz heksuronid kwercetyny (106,22 µg/ml) [101].

9.3. Aktywność biologiczna

W warunkach *in vitro* oceniono wpływ wyciągu etanolowego z borówki czarnej na żywotność mysich komórek fotoreceptorowych siatkówki 661W przed oraz po napromieniowaniu światłem LED. W zastosowanych stężeniach (1, 3, 10 µg/ml) wyciąg działał protekcyjnie w sposób zależny od stężenia. Produkcja RFT została również zmniejszona po zastosowaniu ekstraktu z *V. myrtillus*. Wraz ze wzrostem stężenia zastosowanego wyciągu, poziom RFT był niższy, w najwyższym stężeniu o około 70% w porównaniu do kontroli [102]. Przeprowadzono również badanie dotyczące aktywności przeciwbakteryjnej ekstraktu z owoców *V. myrtillus*. Przebadano trzy rodzaje ekstraktów z owoców i liści - octanu etylu, wodne i etanolowe. Badania przeprowadzono na 30 szczepach klinicznych: *E. coli*, *E. faecalis* i *P. vulgaris*. Analizując owoce borówki, które lepiej hamowały wzrost bakterii niż liście, najskuteczniejszy okazał się ekstrakt etanolowy i octanowy wobec *E. faecalis*. Wartość MIC dla wszystkich szczepów badanych wynosiła 10 mg/ml, z wyjątkiem jednego szczepu pod wpływem ekstraktu etanolowego, w przypadku którego wartość MIC wyniosła 5 mg/ml.

Najsilniejsze zdolności antyoksydacyjne posiadają liście borówki. Zarówno ekstrakt wodny, jak i etanolowy w stężeniach 500 mg/ml i 250 mg/ml wykazywał ponad 90% zdolności wymiatania wolnych rodników. Jednakże, w całym badaniu najwyższy wynik, bo niemal 95%, zaobserwowano w przypadku wyciągu etanolowego z owoców borówki w najwyższym badanym stężeniu 1000 mg/ml [103]. Przeprowadzono badanie na królikach

analizujące wpływ ekstraktu antocyjanów z borówki czarnej na stopień uszkodzeń siatkówki wywołanych przez poddanie zwierząt działaniu światła widzialnego. Wykazano, że badany ekstrakt w obu badanych dawkach podwyższał grubość zewnętrznej warstwy jądrowej, jak i długość segmentu zewnętrznego wzrastając wraz ze wzrostem dawki. Badany ekstrakt w obu podanych dawkach zwiększał poziom enzymów odpowiedzialnych za redukcję wolnych rodników - dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy oraz peroksydazy glutationowej, a także zwiększał poziom całkowitej zdolności antyoksydacyjnej. Dodatkowo znosił, wywołany naświetlaniem, wzrost IL-1 β i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF. W przypadku badanej cytokiny w obu dawkach otrzymane wyniki były porównywalne, i dość znaczące w stosunku do próby kontrolnej - stężenie IL-1 β było około dwa razy niższe u królików, które otrzymały ekstrakt w porównaniu z próbą kontrolną. W przypadku badanego czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego działanie tłumiące jego wzrost potęgowało się wraz ze zwiększeniem dawki [104]. Przeprowadzono również badania kliniczne na grupie 22 pacjentów dotyczące wpływu ekstraktów z borówki na funkcjonowanie narządu wzroku. W jednym z takich badań zbadano wpływ suszonego standaryzowanego ekstraktu z mrożonych owoców *V. myrtillus* na występowanie objawów zespołu suchego oka. U pacjentów wykonano test Schirmera, który bada całkowitą ilość wody w wydzielanych łzach. Po wykonaniu testu wykazano, że badany ekstrakt zwiększa ilość wydzielanych łez - u osób z próby badawczej w porównaniu do stanu przed badaniem ten parametr wzrósł o średnio 7 mm. Wzrost ilości wydzielanych łez wpływa znacząco na złagodzenie objawów zespołu suchego oka, dlatego biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań, można rozważyć zastosowanie przetworów z owoców borówki w przebiegu tego schorzenia [105].

10. Podsumowanie i wnioski

Opisane substancje roślinne są szeroko stosowane w ziołolecznictwie. Są one rozpowszechnione na terenie Polski i nie wymagają szczególnych warunków w uprawie. Często stosowano je tradycyjnie w schorzeniach oczu, a niektóre są obecnie wykorzystywane do produkcji wyrobów medycznych lub suplementów diety przeznaczonych do stosowania w przypadku dolegliwości ze strony narządu wzroku. Borówka czarna rośnie w polskich lasach i jest często spożywana; chaber bławatek, rumianek pospolity czy babka lancetowata są szeroko rozpowszechnione i często traktowane jako chwasty. Jedynie oczar wirginijski nie jest rodzimym gatunkiem i występuje raczej jako roślina ozdobna. W tradycyjnych preparatach stosowanych w schorzeniach wykorzystuje się właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne i przeciwbakteryjne substancji w nich występujących. Ich zadaniem jest ochrona przed szkodliwym wpływem promieniowania UV, złagodzenie zaczerwienienia oczu jako objawu stanu zapalnego i zapobieganie infekcjom, a także ochrona komórek siatkówki czy rogówki oraz zmniejszanie obrzęków powiek. Spośród opisanych substancji roślinnych ziele świetlika jest najbardziej popularnym surowcem w terapii chorób oczu. Jest ono wykorzystywane zarówno w preparatach kosmetycznych łagodzących podrażnienia wokół oczu (żele, ekstrakty, kompresy), jak i w kroplach do oczu stosowanych w celu złagodzenia podrażnień i zaczerwienień oka. W badaniu *in vitro* potwierdzono działanie

przeciwbakteryjne olejku eterycznego wyizolowanego z surowca, szczególnie wobec bakterii Gram-dodatnich: gronkowców i enterokoków, a także wobec drożdżaków [21]. W kilku badaniach *in vivo*, m. in. wśród dzieci dotkniętych wrodzoną niedrożnością przewodu nosowo-łzowego bądź noworodkowym zapaleniem spojówek, które może być spowodowane przez bakterie, wykazano, że krople zawierające wyciąg z ziela świetlika zmniejszały dolegliwości, takie jak zaczerwienienie, łzawienie czy pieczenie oczu [26]. Ponadto wyciągi z *E. officinalis* działają ochronnie na komórki rogówki [24], a wyciągi z liści *E. officinalis* chronią przed promieniowaniem UV ludzkie fibroblasty skóry, co może stanowić uzasadnienie ich zastosowania w kosmologii [23].

Wyciągi z liści babki lancetowatej (*Plantaginis lanceolatae folium*), kwiatów rumianku (*Matricariae flos*) oraz kwiatów chabra bławatka (*Cyani flos*) w preparatach ocznych, zwłaszcza kosmetykach stosowanych w pielęgnacji powiek, wspomagają gojenie się ran, złagodzenie opuchlizny, podrażnień, czy urazów mechanicznych. Dlatego wyciągi z liści babki lancetowatej czy kwiatów rumianku stosowane są w formie żeli do powiek i pod oczy, często w połączeniu ze świetlikiem lekarskim. W badaniach *in vitro* potwierdzono działanie przeciwbakteryjne wodnego ekstraktu z *P. lanceolata*, szczególnie wobec *E. coli* i *S. aureus* [37] oraz działanie protekcyjne przed promieniowaniem UV [38]. Napary wodne z koszyczków rumianku czy kwiatów bławatka są również stosowane w postaci kompresów na oczy, które wykorzystuje się w leczeniu stanów zapalnych spojówek i brzegów powiek w leczeniu jęczmienia i gradówki. Czynnikiem etiologicznym tych zakażeń są gronkowce [106]. Działanie przeciwbakteryjne nadziemnych części rumianku lub samych kwiatów zostało wielokrotnie potwierdzone w badaniach naukowych [55, 56, 57, 58, 61]. Poza działaniem przeciwutleniającym i przeciwbakteryjnym przetworów z chabra bławatka wykazano aktywność przeciwzapalną *Cyani flos* w warunkach *in vivo* [80, 81]. Wydaje się, że szczególnie rutyna może mieć działanie protekcyjne na gałkę oczną. W badaniach wykazano jej działanie zapobiegawcze wobec rozwoju katarakty [107]. Zaobserwowano także jej działanie protekcyjne wobec jaskry podczas suplementacji w badaniach klinicznych [108, 109]. Nieco mniejszą rolę w schorzeniach oczu przypisuje się współcześnie kwiatom ślazu dzikiego (*Malvae flos*), ale wzmianki o jego zastosowaniu w postaci naparów w schorzeniach oczu pojawiają się niekiedy w literaturze [110]. Zastosowanie to może być uzasadnione przez działanie antybakteryjne substancji roślinnej. Kwiat ślazu wykazuje silne działanie na biofilm bakteryjny gronkowca *S. aureus* [70]. Zarówno kwiat ślazu dzikiego jak i owoc borówki czarnej (*Myrtilli fructus*) są istotnym źródłem antocyjanów, które ze względu na właściwości antyoksydacyjne mogą korzystnie wpływać na siatkówkę oka. W badaniach wykazano skuteczność stosowania soku z owoców borówki bądź wyciągów z owoców borówki w takich schorzeniach jak: zespół suchego oka, jaskra, retinopatia cukrzycowa, a także w poprawie widzenia o zmroku [10]. Ponadto, wykazano działanie przeciwbakteryjne substancji roślinnej - szczególnie silnie działał ekstrakt etanolowy i octanowy na szczep *E. faecalis* [103]. W badaniach *in vivo* stwierdzono, że ekstrakt z owoców borówki obniżał parametry oksydacyjne i zapalne w siatkówce królików [104]. Potwierdzono też zasadność stosowania ekstraktu borówki w objawach zespołu suchego

oka [105]. Zasadna więc wydaje się suplementacja owoców borówki w chorobach narządów wzroku, a nawet prewencyjne spożywanie ich w celu zapobiegania tym chorobom. Liść oczaru (*Hamamelidis folium*) jest z kolei w ostatnim czasie dość popularnym składnikiem kosmetyków - kremów, żeli, hydrolatów. Jako produkt leczniczy wykorzystywany jest w maściach i żelach. Jest także składnikiem kropli do oczu, prócz tego jest stosowany jako środek łagodzący podrażnienia, a także likwiduje cienie i opuchliznę pod oczami. W badaniach naukowych wykazano

działanie przeciwbakteryjne tej substancji roślinnej - szczególnie wobec gronkowców *S. aureus* i *S. epidermidis* [90]. W badania *in vivo* potwierdzono zasadność stosowania maści z oczarem wirginijskim jako środka przeciwzapalnego i chroniącego przed promieniowaniem UV [92, 93, 94].

W Tabeli 1 podsumowano i zebrano najważniejsze badania potwierdzające zasadność stosowania opisanych substancji roślinnych w chorobach oczu.

Tabela 1. Podsumowanie badań w zakresie schorzeń ocznych

Gatunek	Dodatkowe informacje	Efekty	Cytowanie
Euphrasia spp.	badanie kliniczne (n=80): punkty końcowe- obrzęk, zaczerwienienie spojówek, pieczenie i obecność wydzieliny	skuteczność leczenia (5 x dziennie) zapalenia spojówek - 70% pacjentów	[111]
	wywiady półstrukturyzowane z hodowcami przeżuwaczy - przegląd substancji roślinnych w etnoweterynarii	zastosowanie w problemach oftalmologicznych u zwierząt	[112]
Plantago lanceolata	randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z placebo; punkt końcowy - wskaźnik chorób powierzchni oka (OSDI)	4 x dziennie, 6 tygodni, substancje śluzowe jako lubrykant w zespole suchego oka	[113]
	badanie <i>in vivo</i> ekstraktu etanolowego z nasion: samce szczurów Wistar, model cukrzycy wywołanej streptozotocyną	łagodzenie objawów retinopatii cukrzycowej u szczurów	[114]
	wywiady z hodowcami kur	zastosowanie w problemach oftalmologicznych u zwierząt	[115]
	badanie <i>in vivo</i> olejku: model oparzenia oka u królików	korzystne działanie w leczeniu oparzeń chemicznych	[116]
Matricaria chamomila	wywiady z hodowcami przeżuwaczy - przegląd substancji roślinnych w etnoweterynarii	zastosowanie w problemach oftalmologicznych (zapalenie spojówek) u zwierząt	[112]
Malva sylvestris	badanie kropli z ekstraktem wzbogaconym kwasem hialuronowym; punkty końcowe - czas przerwania filmu łzowego (TBUT), redukcja zielonego zabarwienia powierzchni oka (OS)	działanie wspomagające leczenie zespołu suchego oka	[117]
Vaccinium myrtillus	badanie kliniczne: ocena ostrości wzroku u pacjentów suplementujących borówkę czarną	pozytywny wpływ na przeżywalność komórek zwojowych siatkówki w przebiegu jaskry	[118]
	przegląd randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych	brak jednoznacznych wyników badań potwierdzających poprawę widzenia o zmroku; brak efektu u osób zdrowych; brak rygorystycznych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami widzenia w nocy lub ze zdiagnozowaną chorobą oczu	[119, 120]
	badanie <i>in vivo</i> produktu na bazie ekstraktu*: pigmentowane kawie domowe (n=30)	przeciwdziałanie powstawaniu krótkowzroczności	[121]
	badanie <i>in vivo</i> ekstraktu*: przeprowadzono u szczurów z cukrzycą wywołaną streptozotocyną	redukcja markerów odpowiedzialnych za rozwój retinopatii cukrzycowej	[122]
	badanie kliniczne, prospektywne, randomizowane, zastosowano podwójne zaślepienie i placebo (n=281)	łagodzenie zmęczenia, bólu, ciężkości oczu spowodowane używaniem urządzeń <i>video</i>	[123]
	badanie <i>in vivo</i> : samce szczurów Sprague-Dawley; badanie kliniczne (n= 22); zespół suchego oka	zwiększenie objętości wydzielanych łez	[105]
	badanie <i>in vivo</i> : model myszy BALB/C	działanie wspomagające leczenie zapalenia błony naczyniowej	[124]
	randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne (n=30); zwyrodnienie plamki związanej z wiekiem (AMD)	pozytywny wpływ na plamkę żółtą u pacjentów z AMD	[125]
	przypadek kliniczny AMD, suplementacja nutraceutykami	poprawa widzenia, zmniejszenie zmęczenia wzroku, poprawa ostrości obrazu	[126]

* brak danych o rodzaju zastosowanego przetworu

Mimo wielu publikacji dotyczących substancji roślinnych stosowanych w schorzeniach oczu, wyniki niektórych raportów pozostają niejednoznaczne. Dlatego wciąż istnieje potrzeba prowadzenia badań, zwłaszcza klinicznych, które pozwolą na potwierdzenie zastosowania tradycyjnego opisanego gatunków. Wyniki dotychczasowych badań klinicznych mających na celu np. potwierdzenie skuteczności owoców borówki czy antocyjanów w poprawie widzenia po zmroku, są niespójne, jak podsumowano w systematycznym przeglądzie dostępnych badań klinicznych oraz pracy przeglądowej Vaneková i Rollinger (2022) [119, 120]. Istnieje potrzeba dalszych badań z udziałem osób cierpiących na zaburzenia widzenia w nocy z powodu patologicznych chorób oczu, zwłaszcza zwyrodnienia plamki żółtej, ale także zespołu suchego oka czy retinopatii, które dotyczą coraz większego odsetka społeczeństwa.

Niezwykle istotną kwestią jest ponadto opracowywanie modeli i poszerzanie zakresu metod badawczych umożliwiających ocenę roli i skuteczności substancji roślinnych w terapii schorzeń oczu. Z drugiej strony odkrywanie innych surowców oraz pozyskiwanie z nich związków o potencjale ochronnym w dolegliwościach ze strony narządu wzroku stanowi perspektywę dla dalszego rozwoju tego obszaru terapeutycznego.

Bibliografia

- Raciborski, F.; Kłak A.; Gawińska E.; Figurska M. Choroby oczu - problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. W *Raport Instytutu Ochrony Zdrowia*; Raciborski, F., Gujski, M., Red.; Instytut Ochrony Zdrowia: Warszawa, Polska **2016**; 13,38.
- Gołębiak, I; Nitsch- Osuch, A.; Pawlak, M. , Życińska, K., Wardyn, K. Analiza przyczyn hospitalizacji dzieci w wybranym oddziale okulistycznym w Warszawie w latach 2002-2011. *Fam. Med. Primary Care Rev.* **2013**. *15(4)*, 532-535.
- Dzięgielewska, M.; Dzięgielewski K. Choroby oczu ludzi starszych a ich jakość życia. W *Niepełnosprawność. Poznać, przeżyć, zrozumieć*; Halicka, M., Halicki, J. Czykiera, K., Red.; Wydawnictwo Uniwersytetu w Białymstoku: Białystok, Polska **2016**, 103-116.
- Topczewska- Cabanek, A.; Kaleńczuk, K; Nitsch-Osuch, A., Gyrczuk, E., Życińska, K., Wardyn, K. Epidemiologia schorzeń okulistycznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat w wybranej poradni w Markach. *Fam. Med. Primary Care Rev.* **2013**, *15 (4)*, 532-535.
- Stankiewicz A. Najważniejsze (najczęstsze) problemy okulistyczne w praktyce lekarza rodzinnego. *Fam. Med. Primary Care Rev.* **2013**, *15(3)*, 477- 482.
- Pas- Wyroślak, A.; Wągrowska- Koski, E. Wpływ pracy wzrokowej na film łzowy i stopień zmęczenia oczu. *Medycyna Pracy* **2010**, *61(5)*, 527-535.
- Kuźnicka, B.; Dziak M. w *Zioła i ich stosowanie*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, **1987**, 19, 39, 40, 41, 46, 48, 71, 144, 145, 157, 159.
- Waniakowa J. w *Polskie gwarowe nazwy dziko rosnących roślin zielnych na tle słowiańskim*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, **2012**, 31, 34, 36, 37, 68, 75, 86, 87, 101, 121, 122, 123, 127, 128, 130, 135, 163, 165, 177.
- European Medicine Agency, Assessment report on *Euphrasia officinalis* L. and *Euphrasia rostkoviana* Hayne, herba. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/finalassessment-report-euphrasia-officinalis-l-euphrasia-rostkoviana-hayne-herba_en.pdf (accessed on 25.03.2024).
- Tuszyński P.K. w *Ziołolecznictwo w praktyce*, Kraków, opieka.farm sp. z. o.o, **2019**, 35, 42, 43, 49, 200,217, 218.
- Różański H.; Czerny E. Wybrane aspekty dziejów badań leczniczych roślin pasożytniczych w ujęciu filozoficznym. *Herbalism.* **2021**, *3(1)*, 150-179. DOI: 10.12775/HERB.2017.013
- Biegański J. w *Ziołolecznictwo- nasze zioła i leczenie się nimi*, St. Jamiołkowski & T.J. Evert Spółka z ogran.odpow.: Łódź, Polska **1948**, 93, 109, 110, 144, 145, 154, 240, 241
- Skarżyński A. w *Zioła czynią cuda*, Agencja Wydawnicza Comes: Warszawa, Polska **1994**, 49, 58, 152, 153, 174, 176, 178, 186, 187.
- Salama O.; Sticher, O. Iridoidglucoside von *Euphrasia rostkoviana* iridoid glucosides from *Euphrasia rostkoviana*. *Planta Med.* **1983**, *47(2)*, 90-4. DOI: 10.1055/s-2007-969960
- Mari A, Ciocarlan A, Aiello N, Scartezzini F, Pizza C, D'Ambrosio M. Research survey on iridoid and phenylethanoid glycosides among seven populations of *Euphrasia rostkoviana* Hayne from the Alps. *Phytochemistry* **2017**, *137*, 72-80. DOI: 10.1016/j.phytochem.2017.02.013
- Rasmussen, L.S.; Rank, C.; Jensen, S.R. Transfer of iridoid glucosides from host plant *Galium verum* to hemiparasitic *Euphrasia stricta*. *Biochem. Sys. Ecol.* **2006**, *34(10)*, 763-765. DOI: 10.1016/j.bse.2006.05.006
- Blazics, B.; Ludanyi, K.; Szarka, S.; Kery, A. Investigation of *Euphrasia rostkoviana* Hayne Using GC-MS and LC-MS. *Chroma* **2008**, *68(1)*, 119-124. DOI: 10.1365/s10337-008-0630-6
- Blazics, B.; Alberti, A.; Kursinszki, L.; Kéry, A., Béni, S.; Tölgyesi, L. Identification and LC-MS-MS determination of acteoside, the main antioxidant compound of *Euphrasia rostkoviana*, using the isolated target analyte as external standard. *J.Chromatogr. Sci.* **2011**, *49(3)*, 203-208. DOI: 10.1093/chrscl/49.3.203
- Tóth, G.; Sólyomváry, A.; Boldizsár, I.; Noszá, B. Characterization of enzyme-catalysed endogenous *B*-hydroxylation of phenylethanoid glycosides in *Euphrasia rostkoviana* Hayne at the molecular level. *Process Biochem.* **2014**, *49(9)*, 1533-1537. DOI: 10.1016/j.procbio.2014.05.023
- Gawenda-Kempczyńska, D.; Olech, M.; Balcerek, M; Nowak, R; Zaluski, T.; Zaluski, D. Phenolic acids as chemotaxonomic markers able to differentiate the *Euphrasia* species. *Phytochemistry* **2022**, *203*, 113342, DOI: 10.1016/j.phytochem.2022.113342
- Novy, P.; Davidova, H.; Serrano-Rojero, C.S.; Rondevaldova, J.; Pulkrabek, J; Kokoska, L. Composition and antimicrobial activity of *Euphrasia rostkoviana* Hayne essential oil. *Evid Based Complement Alternat Med.* **2015**, 2015:734101. DOI: 10.1155/2015/734101
- Liu, Y.; Kim, K.S.Y.; Kim, Y.J.; Perumalsamy, H.; Lee, S.; Hwang, E.; Yi, T.H. Green synthesis of gold nanoparticles

- using *Euphrasia officinalis* leaf extract to inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation through NF- κ B and JAK/STAT pathways in RAW 264.7 macrophages. *Int. J. Nanomedicine* **2019**, *14*, 2945- 2959. DOI: 10.2147/IJN.S199781
23. Liu, Y.; Hwang, E.; Ngo, H.T.T.; Perumalsamy, H.; Kim Y.J.; Li, L., Yi, T.H. Protective effects of *Euphrasia officinalis* extract against ultraviolet B-induced photoaging in normal human dermal fibroblasts. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*(11). DOI: 3327. 10.3390/ijms19113327
 24. Bigagli, E.; Cinci, L.; D'Ambrosio, M.; Luceri, C. Pharmacological activities of an eye drop containing *Matricaria chamomilla* and *Euphrasia officinalis* extracts in UVB-induced oxidative stress and inflammation of human corneal cells. *J Photochem Photobiol B.* **2017**, *173*, 618-625. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.06.031
 25. Simonetti, O.; Radi, G.; Diotallevi, F.; Molinelli, E.; Rizzetto, G.; Offidani, A. Prevention of conjunctivitis in patients with atopic dermatitis undergoing treatment with dupilumab: an Italian single-centre experience. *Clin Exp Dermatol.* **2021**, *46*(5), 939-940. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.06.031
 26. Meier-Girard, D.; Gerstenberg, G.; Stoffel, L.; Kohler, T.; Klein, S.D.; Eschenmoser, M.; Mitter, V.R.; Nelle, M.; Wolf, U. *Euphrasia* eye drops in preterm neonates with ocular discharge: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Front Pediatr.* **2020**, *8*, 449. DOI:10.3389/fped.2020.00449
 27. Stoss, M.; Michels, C.; Peter, E.; Beutke, R.; Gorter, R.W. Prospective cohort trial of *Euphrasia* single-dose eye drops in conjunctivitis. *J. Altern. Complement. Med.* **2000**, *6*(6), 499-508. DOI: 10.1089/acm.2000.6.499
 28. Porchezian, E.; Ansari, S.H.; Shreedharan, N.K. Antihyperglycemic activity of *Euphrasia officinale* leaves. *Fitoterapia* **2000**, *71*(5), 522-6. DOI: 10.1016/s0367-326x(00)00204-5
 29. Ogonowski, J.; Kotkowska, A.; Preparaty kosmetyczne na bazie ekstraktu z babki lancetowatej. LAB Laboratoria, Aparatura, *Badania* **2011**, *16*(5), 17-23.
 30. Parus, A., Gryś, A.; Babka lancetowata (*Plantago lanceolata* L.) - właściwości lecznicze. *Postępy Fitoterapii* **2010**, *3*, 162-165.
 31. Różański, H. *Plantago lanceolata* Linne - Babka lancetowata w XIX wieku. Available online: <https://rozanski.li/863/plantago-lanceolata-linne-babka-lancetowata-w-xix-wieku> (accessed on 25.03.2024).
 32. Živković, J.; Šavikin, K.; Čujić-Nikolić, N.; Janković, T. Optimization of ultrasound-assisted extraction parameters for improving content of acteoside, luteolin-7-O-glucoside, and total polyphenols in extracts of *Plantago lanceolata* aerial parts. *J. Food Process. Preserv.* **2021**, *45*, 15866. DOI: 10.1111/jfpp.15866
 33. Janković, T.; Menković, N.; Zdunić, G.; Beara, I.; Balog, K.; Šavikin, K.; Mimica-Dukić, N. Quantitative determination of aucubin in seven *Plantago* species using HPLC, HPTLC, and LC-ESI-MS methods. *Anal. Lett.*, **2010**, *43*(16), 2487-2495. DOI: 10.1080/00032711003725581
 34. Jurisić, R.; Debeljak, Z.; Vladimir-Knezević, S.; Vuković, J. Determination of aucubin and catalpol in *Plantago* species by micellar electrokinetic chromatography. *Z Naturforsch C J Biosci.* **2004**, *59*, 27-31. DOI: 10.1515/znc-2004-1-206
 35. Gonda, S.; Nguyen, N.M.; Batta, G.; Gyémánt, G.; Máthé, C.; Vasas, G. Determination of phenylethanoid glycosides and iridoid glycosides from therapeutically used *Plantago* species by CE-MEKC. *Electrophoresis* **2013**, *34*(17), 2577-84. DOI: 10.1002/elps.201300121
 36. Gligor, F.C.; Frum, A.; Vicaș, L. G.; Totan, M.; Roman-Filip, C.; Dobrea, C. Determination of a mixture of *Plantago lanceolata* L. and *Salvia officinalis* L. by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection (HPLC-UV). *Anal. Lett.* **2020**, *53*(9), 1-16. DOI:10.1080/00032719.2019.1708373
 37. Shah, M.Z.; Guan, Z.H.; Din, A.U.; Ali, A.; Rehman, A.U.; Jan, K.; Faisal, S.; Saud, S.; Adnan, M.; Wahid, F.; Alamri, S.; Siddiqui, M.H.; Ali, S.; Nasim, W.; Hammad, H.M.; Fahad, S. Synthesis of silver nanoparticles using *Plantago lanceolata* extract and assessing their antibacterial and antioxidant activities. *Sci Rep.* **2021**, *11*(1), 20754. DOI: 10.1038/s41598-021-00296-5
 38. Nizioł-Łukaszewska, Z.; Gawel- Bęben, K. Biochemical properties, UV-protecting and fibroblast growthstimulating. *Ind. Crop. Prod.* **2019**, *138*, 111453. DOI: 10.1016/j.indcrop.2019.06.016
 39. Hausmann, M.; Obermeier, F.; Paper, D.H.; Balan, K.; Dunger, N.; Menzel, K.; Falk, W.; Schoelmerich, J.; Herfarth, H.; Rogler, G. *In vivo* treatment with the herbal phenylethanoid acteoside ameliorates intestinal inflammation in dextran sulphate sodium-induced colitis. *Clin. Exp. Immunol.* **2007**, *148*(2), 373- 81. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03350.x
 40. Pan, N.; Hori, H. Antioxidant action of acteoside and its analogs on lipid peroxidation. *Redox Rep.* **1996**, *2*(2), 149-54. DOI: 10.1080/13510002.1996.11747042.
 41. Kurt, B.; Bilge, N.; Sözmen, M.; Aydın, U.; Önyay, T.; Özyayın, I. Effects of *Plantago lanceolata* L. extract on fullthickness excisional wound healing in a mouse. *Biotech. Histochem.* **2018**, *93*(4), 249-257. DOI: 10.1080/10520295.2017.1421773
 42. Engels, G.; Brinckmann, J. Chamomile *Matricaria chamomilla* (syn. *M. recutita*, *Chamomilla recutita*) Family: Asteraceae. *HerbalGram* **2015**, *108*, 8-17.
 43. Dyduch, J. Historia ziółarstwa w Polsce, Nauki Przyrodnicze, **2014**, *4*, 6.
 44. Gryś, A.; Kania, M.; Baraniak, J. Rumianek - pospolita roślina zielarska o różnorodnych właściwościach biologicznych i leczniczych. *Postępy Fitoterapii* **2014**, *2*, 90-93.
 45. Strzelecka, H.; Kowalski, J. W *Encyklopedia ziółarstwa i ziółolecznictwa*; Wydawnictwo naukowe PWN: Warszawa Polska **2000**, 84,204,379,493,548.
 46. European Medicine Agency, Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-matricaria-recutita-l-flos-matricaria-recutita-l-aetheroleum-first-version_en.pdf (accessed on 25.03.2024).
 47. Chodurska H. Cała zielna domowa apteka Wojszczanki? O ziołach leczniczych w Soplicowskim dworze. *Synchroniczne i diachroniczne aspekty badań polszczyzny* **2018**, *17*, 47-65.
 48. Temerdashev, Z.A.; Chubukina T.K.; Vinitzkaya, E. A.;

- Kiseleva, N. V. Chromatographic assessment of the concentration of phenolic compounds in wild chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) extracts obtained under various extraction conditions. *J. Anal. Chem.* **2023**, *78*, 497-506. DOI: 10.1134/s1061934823040147
49. Qureshi, M.N.; Stecher, G.; Bonn, G.K. Determination of total polyphenolic compounds and flavonoids in *Matricaria chamomilla* flowers. *Pak. J. Pharm. Sci.*, **2019**, *32*(5) 2163-2165.
50. Xie, X.Y.; Chen, F.F.; Shi, Y.P. Simultaneous determination of eight flavonoids in the flowers of *Matricaria chamomilla* by high performance liquid chromatography. *J. AOAC Int.* **2014**, *97*(3), 778-83. DOI: 10.5740/jaoacint.13-029
51. Olennikov, D.N.; Kashchenko, N.I. New acylated apigenin glycosides from edge flowers of *Matricaria chamomilla*. *Chem Nat Compd.* **2016**, *52*, 996-999. DOI: 10.1007/s10600-016-1845-7
52. Duan, X.; Li, J.; Cui, J.; Li, H.; Hasan, B.; Xin X. Chemical component and in vitro protective effects of *Matricaria chamomilla* (L.) against lipopolysaccharide insult. *J. Ethnopharmacol.* **2022**, *5*(296), 115471. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115471
53. Zhao, Y.F.; Sun, P.; Ma, Y.; Wang, K.; Chang, X.-q.; Bai, Y.; Yang, L.-y.; Zhang, D.; Yang, L. Chemical constituents of *Matricaria chamomilla*. *Chem Nat Compd.* **2020**, *56*, 364-365. DOI: 10.1007/s10600-020-03034-x
54. Molnar, M.; Mendešević, N.; Šubarić, D.; Banjari I.; Stela, J. Comparison of various techniques for the extraction of umbelliferone and herniarin in *Matricaria chamomilla* processing fractions. *Chem. Cent. J.* **2017**, *11*, 78. DOI: 10.1186/s13065-017-0308-y
55. Kazemi, M. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Matricaria recutita*. *Int. J. Food Prop.* **2015**, *18*(8), 1784-1792. DOI: 10.1080/10942912.2014.939660
56. Malm, A; Glowniak-Lipa, A.; Korona-Glowniak, I.; Baj, T. Anti-*Helicobacter pylori* activity in vitro of chamomile flowers, coneflower herbs, peppermint leaves and thyme herbs - a preliminary report. *Curr. Issues Pharm.* **2015**, *28*(1), 30-32. DOI: 10.1515/cipms-2015-0038
57. Omran, A.M. Antimicrobial and phytochemical study of *Matricaria chamomilla* L., *Mentha longifolia* L. and *Salvia officinalis* L. *Plant Archives* **2018**, *18*(1), 387- 397.
58. Rahman, H.; Chandra, A. Microbiologic evaluation of *Matricaria* and chlorhexidine against *E. faecalis* and *C. albicans*. *Indian J. Dent.* **2015**, *6*(2), 60-4. DOI: 10.4103/0975-962X.155876
59. Sakkas, H.; Economou, V.; Gousia, P.; Bozidis, P.; Sakkas, V.A.; Petsios, S.; Mpekoulis, G.; Ilia, A.; Papadopoulou, C. Antibacterial efficacy of commercially available essential oils tested against drug-resistant Gram-positive pathogens. *Appl. Sci.* **2018**, *8*(11), 2201, 2018. DOI: 10.3390/app8112201
60. Mekonnen, A.; Yitayew, B.; Tesema, A.; Taddese, S. In vitro antimicrobial activity of essential oil of *Thymus schimperi*, *Matricaria chamomilla*, *Eucalyptus globulus*, and *Rosmarinus officinalis*. *Int. J. Microbiol.* **2016**, 9545693. DOI: 10.1155/2016/9545693
61. Khashan, A.A.; Hamad, M.A.; Jadaan, M.S. In vivo antimicrobial activity of *Matricaria chamomilla* extract against pathogenic bacteria induced skin infections in mice. *Sys. Rev. Pharm.* **2020**, *11*(12), 672-676. DOI:10.31838/srp.2020.12.107
62. Kołodziejczyk-Czepas, J.; Bijak, M.; et al. Radical scavenging and antioxidant effects of *Matricaria chamomilla* polyphenolic-polysaccharide conjugates. *Int. J. Biol. Macromol.* **2015**, *72*, 1152-1158. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.09.032. Epub 2014 Oct 5.
63. Srivastava, J.K. Pandey, M.; Gupta, S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Live Sci.* **2009**, *85*(19-20), 663-669, 2009. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.09.007
64. Ranpariya, V.L.; Parmar, S.K.; Sheth, N. R.; Chandrashekhar, V. M. Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* against fluoride-induced stress in rats. *Pharm. Biol.* **2011**, *49*(7), 696-701. DOI: 10.3109/13880209.2010.540249
65. European Medicine Agency, Assessment report on *Malva sylvestris* L. and/or *Malva neglecta* Wallr., folium and *Malva sylvestris* L., flos. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbalreport/final-assessment-report-malva-sylvestris-l/malva-neglecta-wallr-folium-malvasylvestris-l-flos-first-version_en.pdf (accessed on 25.03.2024).
66. Farina, A.; Doldo, A.; Cotichini, V.; Rajevic, M.; Quaglia, M.G.; Mulinacci, N.; Vincieri, F.F. HPTLC and reflectance mode densitometry of anthocyanins in *Malva sylvestris* L.: a comparison with gradient-elution reversed-phase HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1995**, *14*(1-2), 203-11. DOI: 10.1016/0731-7085(95)01632-5.
67. Mohajer, S.; Mat Taha, R.; Ramli, R.B.; Mohajer, M. Phytochemical constituents and radical scavenging properties of *Borago officinalis* and *Malva sylvestris*. *Ind. Crop. Prod.* **2016**, *94*, 673-681. DOI:10.1016/j.indcrop.2016.09.045
68. Bakour, M.; Campos, M. da G.; Imtara, H.; Lyoussi, B. Antioxidant content and identification of phenolic/flavonoid compounds in the pollen of fourteen plants using HPLC-DAD. *J. Apic. Res.* **2020**, *59*(1), 35-41. DOI: 10.1080/00218839.2019.1675336
69. Fathi, M.; Ghane, M.; Pishkar, L. Phytochemical composition, antibacterial, and antibiofilm activity of *Malva sylvestris* against human pathogenic bacteria. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* **2022**, *17*(1), 114164. DOI: 10.5812/jjnpp.114164
70. Villani, V.; Di Marco, G.; Iacovelli, F.; Pietrucci, D; Canini, A.; Gismondi, A. Profile and potential bioactivity of the miRNome and metabolome expressed in *Malva sylvestris* L. leaf and flower. *BMC Plant Biol.* **2023**, *23*(1) DOI: 10.1186/s12870-023-04434-1
71. Sarmiento Tomala, G.M.; Gutiérrez Gaitén, Y.I.; Delgado Hernández, R.; Burbano Gómez, Z. del C.; Soledispa Cañarte, P. A.; Jaramillo Sarmiento, N. D.; Vargas Prias, L. A. Phytochemical composition and antioxidant capacity of the aqueous extracts of *Malva sylvestris* L. and *Malva pseudolavatera* Webb & Berthel. *J. Pharm. Pharmacogn. Res.* **2022**, *10*(3), 551-561. DOI: 10.56499/jppres22.1342_10.3.551
72. Benso, B.; Franchin, M.; Massarioli, A.P., Paschoal, J.A., Alencar, S.M., Franco, G.C., Rosalen, P.L. Anti-inflammatory, anti-osteoclastogenic and antioxidant

- effects of *Malva sylvestris* extract and fractions: *in vitro* and *in vivo* studies. *PLoS One* **2016**, *11*(9), 0162728. DOI: 10.1371/journal.pone.0162728
73. Mohamadi Yarijani, Z.; Najafi, H.; Shackebaei, D., Madani, S.H., Modarresi, M., Jassemi, S.V. Amelioration of renal and hepatic function, oxidative stress, inflammation and histopathologic damages by *Malva sylvestris* extract in gentamicin induced renal toxicity. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *112*, 108635. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108635
 74. Okay Y.; Demir, K. Critically endangered endemic *Centaurea tchihatcheffii* Fisch. and Mey. and its propagation possibilities. *Afr. J. Agric. Res.* **2010**, *525*(25), 3536-3541.
 75. Kuš, P.M.; Jerković, I.; Giovanni Tuberoso, C.I.; Marijanović, Z.; Congiu, F. Cornflower (*Centaurea cyanus* L.) honey quality parameters: chromatographic fingerprints, chemical biomarkers, antioxidant capacity and others. *Food Chem.* **2014**, *1*(142), 12-8. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.07.050
 76. Sharonova, N.; Nikitin, E.; Terenzhev, D.; Lyubina, A.; Amerhanova, S.; Bushmeleva, K.; Rakhmaeva, A.; Fitsev, I.; Sinyashin, K. Comparative assessment of the phytochemical composition and biological activity of extracts of flowering plants of *Centaurea cyanus* L., *Centaurea jacea* L. and *Centaurea scabiosa* L. *Plants* **2021**, *10*, 1279. DOI: 10.3390/plants10071279
 77. Lockowandt, L.; Pinela, J.; Roriz, C.L.; Pereira, C.; Abreu, R.M.V.; Calheta R.C.; Alves, M.J.; Barros, L.; Bredol, M.; Ferreira I.C.F.R. Chemical features and bioactivities of cornflower (*Centaurea cyanus* L.) capitula: the blue flowers and the unexplored non-edible part. *Ind. Crop. Prod.* **2019**, *128*, 496-503. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.11.059
 78. Fernandes, L.; Pereira, J.A. Phytochemical characterization of *Borago officinalis* L. and *Centaurea cyanus* L. during flower development. *Food Res. Int.* **2019**, *123*, 771-778. DOI: 10.1016/j.foodres.2019.05.014
 79. Pirvu, L.; Bubueanu, C. *Centaurea cyanus* L. polysaccharides and polyphenols cooperation in achieving strong rat gastric ulcer protection. *Open Chem.* **2015**, *13*, 910-921. DOI: 10.1515/chem-2015-0102
 80. Garbacki, N.; Gloaguen, V.; Damas, J.; Bodart, P.; Tits, M.; Angenot, L. Antiinflammatory and immunological effects of *Centaurea cyanus* flower-heads. *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *68*(1-3), 235-41. DOI: 10.1016/s0378-8741(99)00112-9
 81. Engels, G.; Brinckmann, J. Witch hazel- *Hamamelis virginiana*. *HerbalGram* **2017**, *116*, 8-19.
 82. Fulling, E.H. American witch hazel-history, nomenclature and modern utilization. *Economic Botany* **1953**, *7*, 359-381.
 83. Mathe, A. Medicinal and aromatic plants of North America. Springer Cham. **2020**, 61. DOI: 10.1007/978-3-030-44930-8
 84. European Medicine Agency, Assessment report on *Hamamelis virginiana* folium. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-hamamelis-virginiana-l-cortex-hamamelis-virginiana-l-folium-hamamelis-virginiana-en.pdf> (accessed on 25.03.2024).
 85. Arct, J.; Pytkowska K.; Dzierzowski, S.; Neofitna, M. Oczar wirginijski (*Hamamelis virginiana*) w kosmetyce. *Pol. J. Cosmetol.* **2018**, *21*(2), 139-144.
 86. Dzabijeva, D.; Boroduske, A.; Ramata-Stunda, A.; Mazarova, N.; Nikolajeva, V.; Boroduskis, M.; Nakurte, I. Anti-bacterial activity and online HPLC-DPPH based antiradical kinetics of medicinal plant extracts of high relevance for cosmetics production. *Key Eng. Mater.* **2018**, *762*, 8-13. DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.762.8
 87. Erdelmeier, C.A.; Cinatl, J. Jr, Rabenau H; Doerr, H.W., Biber, A.; Koch, E. Antiviral and antiphlogistic activities of *Hamamelis virginiana* bark. *Planta Med.* **1996**, *62*(3), 241-5. DOI: 10.1055/s-2006-957868
 88. Duckstein, S.M.; Stintzing, F.C. Investigation on the phenolic constituents in *Hamamelis virginiana* leaves by HPLC-DAD and LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *401*(2), 677-88. DOI: 10.1007/s00216-011-5111-3
 89. Duckstein, S.M.; Lorenz, P.; Stintzing, F.C. Conversion of phenolic constituents in aqueous *Hamamelis virginiana* leaf extracts during fermentation. *Phytochem. Anal.* **2012**, *23*(6), 588-97. DOI: 10.1002/pca.2359
 90. Cheesman, M.J.; Alcorn, S.; Verma, V.; Cock, I.E. An assessment of the growth inhibition profiles of *Hamamelis virginiana* L. extracts against *Streptococcus* and *Staphylococcus* spp. *J. Tradit. Complement. Med.* **2021**, *11*(5), 457-465. DOI: 10.1016/j.jtcme.2021.03.002
 91. Touriño, S.; Lizárraga, D.; Carreras, A.; Lorenzo, S.; Ugartondo, V.; Mitjans, M.; Vinardell, M.P.; Juliá, L.; Cascante, M.; Torres, J.L. Highly galloylated tannin fractions from witch hazel (*Hamamelis virginiana*) bark: electron transfer capacity, *in vitro* antioxidant activity, and effects on skin-related cells. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*(3), 696-704. DOI: 10.1021/tx700425n
 92. Hughes-Formella, B.J.; Filbry, A.; Gassmueller, J.; Rippke, F. Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10% hamamelis distillate in a UV erythema test. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* **2002**, *15*(2), 125-32. DOI: 10.1159/000049400
 93. Korting H.C.; Schäfer-Korting, M.; Hart, H.; Laux, P.; Schmid M. Anti-inflammatory activity of hamamelis distillate applied topically to the skin. Influence of vehicle and dose. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1993**, *44*(4), 315-8. DOI: 10.1007/BF00316465
 94. Wolff, H.H.; Kieser, M. *Hamamelis* in children with skin disorders and skin injuries: results of an observational study. *Eur. J. Pediatr.* **2007**, *166*(9), 943-8. DOI: 10.1007/s00431-006-0363-1
 95. Zoratti, L.; Klemettilä, H.; Jaakola, L. Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) ecotypes. *Nutr. Compos. Fruit Cultivar.* **2016**, 83-99. DOI: 10.1016/B978-0-12-408117-8.00004-0
 96. European Medicine Agency, Assessment report on *Vaccinium myrtillus* L., fructus recens and *Vaccinium myrtillus* L., fructus siccu". Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbalreport/final-assessment-report-vaccinium-myrtillus-l-fructus-recens-vacciniummyrtillus-l-fructus-siccus_en.pdf (accessed on 25.03.2024).
 97. Rotaru, L.T. Correlation of the theoretical study with the experimental determination of the antibacterial effect of *Vaccinium myrtillus* folium (VM-f) plant extract. *Rev. Chim.* **2019**, *70*(3), 990-992, DOI: 10.37358/RC.19.3.7046
 98. Michalczyk, M.; Macura, R.; Matuszak, I. The effect of air-drying, freeze-drying and storage on the quality and antioxidant activity of some selected berries. *J. Food Process. Preserv.* **2009**, *33*(1), 11-21. DOI: 10.1111/j.1745-

- 4549.2008.00232.x
99. Lietti, A.; Forni G., Studies on *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides. II. Aspects of anthocyanins pharmacokinetics in the rat. *Arzneimittelforschung* **1976**, *26*(5), 832-5.
100. Fornasaro, S.; Ziberna, Gasperotti, M.; Tramer, F.; Urška V.; Mattivi, F.; Passamonti, S. Determination of cyanidin 3-glucoside in rat brain, liver and kidneys by UPLC/MS-MS and its application to a short-term pharmacokinetic study. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 22815. DOI: 10.1038/srep22815
101. Ziemlewska, A.; Nizioł-Łukaszewska, Z.; Zagórska-Dziok, M.; Bujak, T.; Wójciak, M.; Sowa, I. Evaluation of cosmetic and dermatological properties of kombucha-fermented berry leaf extracts considered to be by-products. *Molecules* **2022**, *27*(7), 2345. DOI: 10.3390/molecules27072345
102. Ogawa, K.; Kuse, Y.; Tsuruma, K.; Kobayashi, S.; Shimazawa, M.; Hara, H. Protective effects of bilberry and lingonberry extracts against blue light-emitting diode light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro. *BMC Complement. Altern. Med.* **2014**, *14*, 120. DOI: 10.1186/1472-6882-14-120
103. Vučić, D.M.; Petković, M.R.; Rodić-Grabovac, B.B.; Stefanović, O.D.; Vasić, S.M.; Čomić, L.R. Antibacterial and antioxidant activities of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) in vitro. *Afr. J. Microbiol. Res.* **2013**, *7*(45), 5130-5136. DOI: 10.5897/AJMR2013.2524
104. Wang, Y.; Zhao, L.; Lu, F.; Yang, X.; Deng, Q.; Ji, B.; Huang, F. Retinoprotective effects of bilberry anthocyanins via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms in a visible light-induced retinal degeneration model in pigmented rabbits. *Molecules* **2015**, *20*(12), 22395-22410. DOI: 10.3390/molecules201219785
105. Riva, A.; Togni, S.; Franceschi, F.; Kawada, S.; Inaba, Y.; Eggenhoffner, R.; Giacomelli, L. The effect of a natural, standardized bilberry extract (Mirtoselect®) in dry eye: a randomized, double blinded, placebo-controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2017**, *21*(10), 2518-2525.
106. Szeleszczuk, Ł.; Zielińska- Pisklak, M. Rumianek lekarski-dlaczego warto mieć go w domowej apteczce. *Lek w Polsce* **2013**, *23*(9), 72-79.
107. Isai, M.; Sakthivel, M.; Ramesh, E., Thomas, P.A., Geraldine, P. Prevention of selenite-induced cataractogenesis by rutin in Wistar rats. *Mol. Vis.* **2009**, *15*, 2570- 2577.
108. Vetrugno, M.; Uva, M.G.; Russo, V.; Iester, M.; Ciancaglini, M.; Brusini, P.; Centofanti, M.; Rossetti, L.M. Oral administration of forskolin and rutin contributes to intraocular pressure control in primary open angle glaucoma patients under maximum tolerated medical therapy. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **2012**, *28*(5), 536-541. DOI: 10.1089/jop.2012.0021
109. Nebbioso, M.; Rusciano, D.; Pucci, B.; Zicari, A.M.; Grenga, R.; Pescocolido, N. Treatment of glaucomatous patients by means of food supplement to reduce the ocular discomfort: a double blind randomized trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2013**, *17*(8), 1117-1122.
110. Gasparetto, J.C.; Ferreira Martins, C.A.; Hayashi, S.S.; Otuky, M.F.; Pontarolo, R. Ethnobotanical and scientific aspects of *Malva sylvestris* L.: a millennial herbal medicine. *J. Pharm. Pharmacol.* **2012**, *64*(2), 172-189. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01383.x
111. Stoss, M.; Michels, C.; Peter, E.; Beutke, R.; Gorter, R.W. Prospective cohort trial of *Euphrasia* single-dose eye drops in conjunctivitis. *J. Altern. Complement. Med.* **2000**, *6*(6) 499-508. DOI: 10.1089/acm.2000.6.499.
112. Lans, C.; Turner, N.; Khan, T., Brauer, G., Boepple, W. Ethnoveterinary medicines used for ruminants in British Columbia, Canada. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* **2007**, *26*, 3-11. DOI: 10.1186/1746-4269-3-11
113. Haji-Ali-Nili, N.; Khoshzaban, F.; Karimi, M.; Roja, R.; Ashrafi, E.; Ghaffari, R.; Ghobadi, A.; Jabarvand Behrouz M. Effect of a natural eye drop, made of *Plantago ovata* mucilage on improvement of dry eye symptoms: a randomized, double-blind clinical trial. *Iran. J. Pharm. Res.* **2019**, *18*(3), 1602-1611. DOI:10.22037/ijpr.2019.1100717
114. Tzeng, T.F.; Liu, W.Y.; Liou, S.S.; Hong, T.Y., Liu, I.M. Antioxidant-rich extract from *Plantaginis semen* ameliorates diabetic retinal injury in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Nutrients* **2016**, *8*(9), 572. DOI: 10.3390/nu8090572
115. Lans, C.; Georges, K.; Brown, G. Non-experimental validation of ethnoveterinary plants and indigenous knowledge used for backyard pigs and chickens in Trinidad and Tobago. *Trop. Anim. Health Prod.* **2007**, *39*(5), 375-85. DOI: 10.1007/s11250-007-9026-0
116. Nikulin, A.A.; Iakusheva, E.N.; Zakharova, N.M. comparative pharmacological evaluation of sea buckthorn, rose and plantain oils in experimental eye burns. *Eksp. Klin. Farmakol.* **1992**, *55*(4), 64-66.
117. Basile, A.A.; Mandelli G.; Cendali, M.; Hufnagel, R. The lubricating effect of eye drops containing hyaluronic acid and mallow extract in patients with dry eye disease - a pilot study. *Medicina (Kaunas)* **2023**, *59*(5), 958. DOI: 10.3390/medicina59050958.
118. Ige M., Liu J.Y. Herbal Medicines in glaucoma treatment. *Biol. Med.* **2020**, *93*(2), 347-353.
119. Canter, P.H.; Ernst, E. Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision -a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv. Ophthalmol.* **2004**, *49*(1), 38-50. DOI: 10.1016/j.survophthal.2003.10.006
120. Vaneková, Z.; Rollinger, J. M. Bilberries: curative and miraculous - a review on bioactive constituents and clinical research. *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*, 909914. DOI:10.3389/fphar.2022.909914
121. Deng H.W.; Tian Y.; Zhou, X.J.; Zhang, X.M.; Meng, J. Effect of bilberry extract on development of form-deprivation myopia in the guinea pig. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **2016**, *30*(4), 196-202. DOI: 10.1089/jop.2015.0053
122. Kim, J.K.; Kim, C.S.; Lee, Y.M.; Sohn, E.; Jo, K.; Kim, J.S. *Vaccinium myrtillus* extract prevents or delays the onset of diabetes--induced blood-retinal barrier breakdown. *Food Sci. Nutr.* **2015**, *66*(2), 236-242. DOI: 10.3109/09637486.2014.979319
123. Ozawa, Y.; Kawashima, M; Inoue, S.; Inagaki, E.; Suzuki, A.; Ooe, E.; Kobayashi, S.; Tsubota K. Bilberry extract supplementation for preventing eye fatigue in video display terminal workers. *Nutr. Health Aging* **2015**, *19*(5), 548-554. DOI: 10.1007/s12603
124. Yao, N.; Lan, F.; He, R.R.; Kurihara, H. Protective effects

of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract against endotoxin- induced uveitis in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*(8), 4731-6. DOI: 10.1021/jf904572a

125. Parravano, M.; Tedeschi, M.; Manca, D.; Costanzo, E.; Di Renzo, A.; Giorno, P.; Barbano, L., Ziccardi, L., Varano, M., Parisi, V. Effects of Macuprev® supplementation in age-related macular degeneration: a double-blind randomized morpho-functional study along 6 months of follow-up. *Adv. Ther.* **2019**, *36*(9), 2493-2505. DOI: 10.1007/s12325-019-01016-2
126. Pinelli, R.; Bertelli, M. et al. Nutraceuticals for dry age-related macular degeneration: a case report based on novel pathogenic and morphological insights. *Arch. Ital. Biol.* **2020**, *158*(1), 24-34. DOI: 10.12871/00039829202