

Stan badań nad zieleń mierzniicy czarnej (*Ballotae nigrae herba*)

Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Irena Matławska

BALLOTAE NIGRAE HERBA – CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

SUMMARY

Ballotae nigrae herba monograph has been included in the Polish Pharmacopoeias VIII and IX. The plant is recommended in anxiety, sleep disorders and to relieve gastric symptoms. Among chemical constituents of B. nigrae herba phenylpropanoids, labdane-type diterpenes and flavonoids have been identified. However, the information on biological activity of the plant are scarce so far. It has already been proven that B. nigrae herba exert sedative, antioxidant, antimicrobial as well as hypoglycemic activity. There are no reports on significant side effects and contraindications resulting from the use of the plant.

KEYWORDS: BALLOTANIGRA – CHEMICAL COMPOUNDS
– PHARMACOLOGICAL ACTIVITY – INDICATIONS

W ostatnich latach obserwuje się wzmożone zainteresowanie roślinami leczniczymi. Znajduje to odbicie we wzrastającej liczbie monografii nowych surowców roślinnych zamieszczanych w farmakopeach. Jednym z nich jest zieleń mierzniicy czarnej (*Ballotae nigrae herba*) wprowadzone do Farmakopei Polskiej VIII, a także ujęte w FP IX (1, 2).

Opis rośliny

Mierzniica czarna (bezząb czarny) *Ballota nigra* L. syn. *Marrubium nigrum* Crantz. (ang. *Black Horehound*) jest byliną z rodziny Jasnotowatych. Występuje powszechnie niemal w całej Europie, w Afryce Północnej, Ameryce Północnej, centralnej Azji i na Bliskim Wschodzie. W Polsce jest pospolita na niżu, gdzie można ją spotkać w zaroślach, przychaciach oraz przydrożach. Roślina po suszeniu czernieje, co ma związek z jej nazwą gatunkową. Cechuje ją nieprzyjemny zapach.

Mierzniica czarna ma czterokanciastą łodygę osiągnącą wysokość do 1,3 m, wzniesioną, niekiedy słabo rozgałęzioną, ciemnozieloną lub czerwono-brunatną. Szarawozielone liście umieszczone nakrzyżległe, są ogonkowe, jajowate lub okrągłe, o szerokości 2-4 cm i grubokarbowanym brzegu oraz pierzastym,

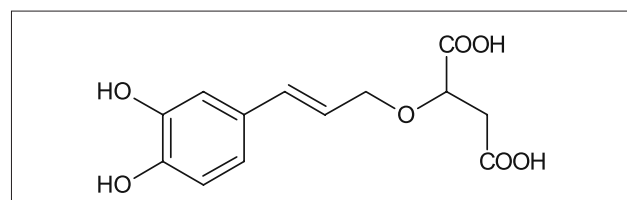
spodem o uwypuklonym unerwieniu. Liście i łodygi pokryte są licznymi białawymi włoskami. Kwiaty grzbieciste, zebrane w nibyokółki w kątach górnych liści i na szczytach łodyg osadzone są na szypułkach. Owłosiony kielich ma lejkowaty kształt i długość do 1 cm oraz pięć rynienkowatych podłużnych ząbków o długości do 4 mm. Korona jest dwuwargowa, barwy jasnorożowej lub lilioworożowej o długości 13-17 mm. Górna warga na zewnętrznej stronie jest owłosiona (1, 2).

Surowcem według FP IX są wysuszone, kwitnące szczyty pędów *Ballota nigra* L. (zieleń mierzniicy czarnej; *Ballotae nigrae herba*), które powinny zawierać nie mniej niż 1,5% sumy pochodnych kwasu orto-dihydroksycynamonowego w przeliczeniu na akteozyd ($C_{29}H_{36}O_{15}$) (wysuszona substancja roślinna) (2).

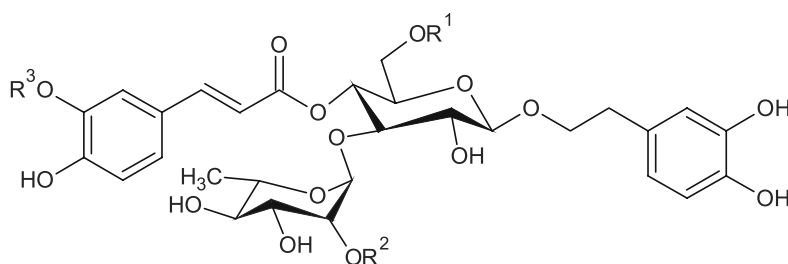
Skład chemiczny

Głównymi związkami czynnymi surowca są fenylopropanoidy w ilości około 5,5% (3): glikozydy kwasu orto-dihydroksycynamonowego, w tym akteozyd (werbaskozyd), forsytozyd B, arenariozyd (4), ballotetozyd (5), alyssonozyd, lawandulifoliozyd, angorozyd oraz nieglikozydowa pochodna: kwas (+)-*E*-kawoilo-L-jabłkowy (3) (ryc. 1 i 2).

Ponadto zieleń mierzniicy czarnej zawiera flawonoidy, głównie pochodne apigeniny i luteoliny: 7-glukozyd apigeniny, 6,8-diglukozyd apigeniny (wicenina-2), a także 7-mleczan luteoliny, 7-glukozylo mleczan luteoliny (6), oraz diterpenowe laktony typu labdanu: ballotinon, ballonigrynę (7, 8), 7- α -acetoksymarubinę (9), ballotenol (10), preleosibirynę (11), 13-hydroksynigrynowid (10).



Ryc. 1. Kwas (+)-*E*-kawoilo-L-jabłkowy.



	R ¹	R ²	R ³
Akteozyd (werbaskozyd)	H	H	H
Forsytozyd B	β-apioza	H	H
Arenariozyd	β-ksyloza	H	H
Ballotetrozyd	β-apioza	α-arabinoza	H
Alyssonozyd	β-apioza	β-apioza	

Ryc. 2. Fenylopropanoidy w *Ballotae nigrae* herba.

Zastosowanie

W medycynie ludowej surowiec wykorzystywany był jako środek uspokajający i żółciopędny. Ponadto tradycyjnie stosowano go w stanach spastycznych przewodu pokarmowego (również na tle nerwowym), w nudnościach i wymiotach oraz w krztuścu, a także jako środek łagodzący objawy menopauzy (12-14).

Według zaleceń ESCOP ziele mierzniczy stosuje się w napięciu, niepokoju, zdenerwowaniu, drażliwości, w trudnościach w zasypianiu oraz zaburzeniach snu, a także w łagodzeniu nienasilonych spastycznych dolegliwości żołądkowych (15).

Dawkowanie i sposób podawania

Ziele stosowane jest wyłącznie doustnie. ESCOP zaleca podawanie osobom dorosłym jednorazowo 1,5-5 g surowca (np. w postaci naparów) lub równoważną ilość preparatów otrzymywanych przez ekstrakcję wodą lub alkoholem (maks. 45%) (15). Według PDR zalecane dzienne dawki przetworów z surowca wynoszą 1-2 ml nalewki (1:10, 45% etanol) lub 1-3 ml wyciągu płynnego (1:1, 25% etanol). Stosuje się także napary sporządzane z 2-4 g surowca. Dzieciom od 3 do 12 lat surowiec/preparaty można podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza, w dawkach odpowiednich do masy ciała, w formie niealkoholowych preparatów. Brak danych o efektach toksycznych surowca. Przeciwwskazania i interakcje, a także działania niepożądane nie są znane (12).

Środki ostrożności

Preparatów/przetworów z ziela *B. nigra* nie należy stosować dłużej niż 2 tyg. Jeżeli objawy utrzymują się dłużej należy skonsultować się z lekarzem.

Nie jest znany wpływ mierzniczy na płód oraz zdolność przenikania zawartych w surowcu związków do mleka matki, dlatego zgodnie z ogólną praktyką nie stosuje się surowca w ciąży bez zalecenia lekarza. Ze względu na to, że *B. nigra* wykazuje działanie sedatywne, surowiec może wpływać na zdolność kierowania pojazdami i obsługę maszyn (13, 15, 16).

Właściwości biologiczne

Wiązanie się z receptorami

Prowadzone eksperymenty wykazały, że cztery glikozydy fenylopropanoidowe: akteozyd (werbaskozyd), forsytozyd B, arenariozyd, ballotetrozyd oraz fenylopropanoid nieglikozydowy – kwas (+)-*E*-k-awoilo-*L*-jabłkowy wiązały się w sposób kompetytywny z izolowanymi z mózgu szczurów receptorami: benzodiazepinowymi, dopaminergicznymi oraz morfinowymi. Udowodniona aktywność może mieć związek z neurosedatywnymi właściwościami surowca (17).

Aktywność antyoksydacyjna

Wyciąg z *B. nigra* ssp. *Anatolica*, przygotowany z użyciem 75% etanolu, hamował tworzenie się anionu ponadtlenkowego; (IC₅₀ = 0,74 mg/ml) (18).

Aktywność antyoksydacyjną pięciu fenylopropanoidów: akteozydu, forsytozydu B, arenariozydu, ballote-

trozydu i kwasu (+)-*E*-kawoilo-*L*-jabłkowego, opisują wyniki badań z użyciem reaktywnych form tlenu: anionorodnika ponadtlenkowego, nadtlenuku wodoru, kwasu podchlorawego oraz rodnika hydroksylowego. Badane fenylopropanoidy wykazywały zdolność zmiatania ROS z wartością IC_{50} porównywalną z *N*-acetylocysteiną. Ponadto znacząco i dawkozależnie hamowały one uwalnianie ROS z izolowanych z ludzkiej krwi i stymulowanych polimorfojądrowych neutrofilów (aktywność malejąca: akteozyd >forsytozyd B > kwas (+)-*E*-kawoilo-*L*-jabłkowy > arenariozyd > ballotetrozyd). W mechanizm aktywności włączone są szlaki metaboliczne z udziałem kinazy białkowej C oraz fosfolipazy (17).

Wymienione fenylopropanoidy badano także pod kątem zdolności do hamowania peroksydacji ludzkiego LDL, indukowanej Cu^{2+} . Silne hamowanie peroksydacji LDL, w sposób zależny od dawki, odnotowano dla akteozydu i forsytozydu B (ED_{50} wynosiło 1 μ mol) oraz arenariozydu (ED_{50} = 1,8 μ mol), słabsze dla ballotetrozydu (ED_{50} = 7,5 μ mol) i dla kwasu (+)-*E*-kawoilo-*L*-jabłkowego (ED_{50} = 9,5 μ mol). Dla porównania ED_{50} kwercetyny wyniosło 2,3 μ mol. Wykazano, że mechanizm działania badanych fenylopropanoidów wynika ze zdolności zmiatania wolnych rodników i jest inny niż w przypadku kwercetyny (19).

Działanie przeciwdrobnoustrojowe

Wodny ekstrakt z ziela *B. nigra* hamował zależnie od dawki tworzenie biofilmu metacylinopornych szczepów *Staphylococcus aureus*; IC_{50} = 8 μ g/ml (20).

Spośród badanych fenylopropanoidów: akteozyd, forsytozyd B i arenariozyd wykazywały umiarkowaną przeciwbakteryjną aktywność przeciwko *S. aureus* (bakterie Gram-dodatnie) oraz *Proteus mirabilis* (bakterie Gram-ujemne) (3).

Właściwości farmakologiczne

Działanie sedatywne i przeciwdepresyjne

Ekstrakt z *B. nigra* w dawce 200 mg/kg masy ciała, podany dootrzewnowo, zmniejszał ruchliwość, powodował uspokojenie oraz hamował lęk u myszy. Nie wpływał natomiast na aktywność ruchową szczurów. Ponadto wyciąg ten znacząco wydłużał czas snu indukowany barbituranami. W dawce 400 mg/kg masy ciała nie odnotowano efektu relaksującego na mięśnie u myszy (16).

Effekt sedatywny na OUN badano po dootrzewnowym podaniu myszom 0,5 ml 10% ekstraktu wodnego. W doświadczeniu obserwowano zmniejszenie ruchliwości spontanicznej gryzoni o 60% po 1 godz i o 65% po 3 godz (15).

Działanie przeciwdepresyjne, po dootrzewnowym podaniu ekstraktu wodnego z *B. nigra*, obserwowano

w teście wymuszonego pływania. Średni czas trwania bezruchu wynosił 570 sekund dla kontrolnej grupy oraz 496 sekund dla grupy otrzymującej 240 mg/kg ekstraktu. Dla porównania stosowano amitryptylinę w dawce 5 mg/kg dootrzewnowo, po podaniu której czas bezruchu wynosił 379 sekund. Ekstrakt nie wykazywał znaczącego działania anksjolitycznego w teście labiryntu krzyżowego (15).

Wpływ na metabolizm

Ekstrakt etanolowy (70%) suchy w dawce 400 mg/kg, podawany doustnie szczurom przez 7 dni, znacząco obniżał poziom glukozy, całkowitego cholesterolu oraz kinazy kreatynowej w surowicy krwi. Nie odnotowano natomiast wpływu tego ekstraktu na poziom triglicerydów, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz troponiny. Działanie hipoglikemiczne obserwowano w teście tolerancji glukozy przeprowadzonym z udziałem zdrowych szczurów.

Ten sam ekstrakt podany jednorazowo doustnie w dawce 400 mg/kg redukował poziom glukozy w osoczu o 32% u szczurów z normalnym poziomem glukozy i o 22% u szczurów z cukrzycą wywołaną alloxanem (oba eksperymenty prowadzono w czasie 6 godz). Po podaniu tej dawki nie obserwowano znaczących zmian w aktywności motorycznej u zwierząt, nie odnotowano także zauważalnych zmian w zachowaniu zwierząt ani w pobieraniu przez nie żywności i wody (22).

Badania kliniczne

W otwartym badaniu leczono grupę 28 pacjentów z zaburzeniami lękowymi, zdiagnozowanymi zgodnie z Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders i z objawami depresji oraz zaburzeniami snu. Pacjentom podawano przez 90 dni płynny ekstrakt z *B. nigra* (ekstrakcja 14% etanolem). Ekstrakt podawano 3 razy dziennie w ilości 5 ml, co odpowiadało 0,5 g suchego ziela/dawkę. Badania wykazały, że po 60 i 90 dniach terapii nastąpiło złagodzenie objawów chorobowych odpowiednio u 65% i 73% pacjentów. Szczególnie wyraźną poprawę odczuwali pacjenci z zaburzeniami snu. Ponadto na ogólną liczbę 10 pacjentów przyjmujących preparaty benzodiazepinowe przed badaniem, trzech przerwało, a czterem obniżono dawkę branych dotychczas leków o połowę (15).

Bezpieczeństwo stosowania

Toksyczność ostra

Po podaniu myszom pojedynczej, progowej dawki wodnego ekstraktu z *B. nigra* (2 g/kg masy ciała), nie obserwowano śmierci zwierząt doświadczalnych. Nie odnotowano również efektów toksycznych u zwierząt,

którym wyciąg w powyższej dawce podawano przez okres 15 dni (16).

Kliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie, w którym udział brało 28 pacjentów dowiodło, że etanolowy wyciąg z *B. nigra*, podawany w dawce 0,5 g suchego ekstraktu 3 razy dziennie przez 90 dni, nie powodował istotnych działań niepożądanych. Osoby zażywające wyciąg z mierznicy odczuwały przemijające zmęczenie oraz nudności, które ulegały złagodzeniu po podaniu preparatu przed jedzeniem (15).

Podsumowanie

Ballotae nigrae herba jest surowcem od dawna wykorzystywanym w medycynie ludowej, posiadającym monografię w FP VIII i IX. Ziele mierznicy czarnej zalecane jest w napięciu, niepokoju i w trudnościach z zasypianiem oraz w zaburzeniach snu, a także w celu łagodzenia spastycznych dolegliwości gastrycznych. Stwierdzono w nim obecność fenylopropanoidów, diterpenów typu labdanu oraz flawonoidów. Dotychczasowe badania ekstraktów z tej rośliny wskazują na działanie sedatywne, antyoksydacyjne, przeciwdrobnoustrojowe i hipoglikemiczne. Jak dotąd brak jest doniesień o istotnych działaniach ubocznych i przeciwwskazaniach przy stosowaniu tego surowca.

Piśmiennictwo

1. Farmakopea Polska VIII. *Ballotae nigrae herba*. Warszawa 2008. 2. Farmakopea Polska IX *Ballotae nigrae herba*. Warszawa 2011. 3. Didry N, Seidel V, Dubreuil L i wsp. Isolation and antibacterial activity of phenylpropanoid derivatives from *Ballota nigra*. J Ethnopharmacol 1999; 67(2):197-202. 4. Seidel V, Bail-

leul F, Tillequin F. Phenylpropanoid glycoside from *Ballota nigra*. Planta Med 1996; 62:186-7. 5. Seidel V, Bailleul F, Libot F i wsp. A phenylpropanoid glycoside from *Ballota nigra*. Phytochem 1997; 44(4):691-3. 6. Bertrand M, Tillequin F, Bailleul F. Two major flavonoids from *Ballota nigra*. Biochem Syst Ecol 2000; 28(10):1031-3. 7. Savona G, Piozzi F, Hanson JR i wsp. Structure of ballotinone, a diterpenoid from *Ballota nigra*. J Chem Soc Perkin Trans 1976; 1:1607-9. 8. Savona G, Piozzi F, Hanson JR i wsp. The structure of ballotenol, a new diterpenoid from *Ballota nigra*. J Chem Soc Perkin Trans 1977; 1:497-9. 9. Savona G, Piozzi F, Hanson JR i wsp. Structures of three new diterpenoids from *Ballota* species. J Chem Soc Perkin Trans 1977; 1:322-4. 10. Seidel V, Bailleul F, Libot F i wsp. Isolation from *Ballota nigra*, a diterpene useful for the standardization of the drug. J Pharm Belg 1996; 51:72-3. 11. Bruno M, Savona G, Pasqual C i wsp. Preleosibirin, a prefuranic labdane diterpene from *Ballota nigra* subsp. *Foetida*. Phytochem 1986; 25:538. 12. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines, 3rd Ed. Med Econ Comp, New Jersey 2004; 101. 13. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines, 3rd Ed. Pharm Press 2007; 358. 14. Hänsel R, Keller K, Rimpler H i wsp. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Springer-Verlag, Berlin 1992; 453. 15. ESCOP Monographs. Second Edition, Supplement 2009; 16. 16. Mongold JJ, Camillieri S, Serrano JJ i wsp. Etude experimentale de l'activite psychotrope de *Ballota nigra*. Phytother 1991; (36/37):5-11. 17. Daels-Rakotoari-son DA, Seidel V, Gressier B i wsp. Neurosedative and antioxidant activities of phenylpropanoids from *Ballota nigra*. Arzneimittelforsch 2000; 50(1):16. 18. Citoğlu GS, Coban T, Sever B i wsp. Antioxidant properties of *Ballota* species growing in Turkey. J Ethnopharmacol 2004; 92(2-3):275-80. 19. Seidel V, Verholle M, Malard Y i wsp. Phenylpropanoids from *Ballota nigra* L. inhibit *in vitro* LDL peroxidation. Phytother Res 2000; 14(2):93-8. 20. Quave CL, Plano LR, Pantuso T i wsp. Effects of extracts from Italian medicinal plants on planktonic growth, biofilm formation and adherence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Ethnopharmacol 2008; 118(3):418-28. 21. Nusier MK, Bataineh HN, Bataineh ZM i wsp. Effects of *Ballota nigra* on blood biochemical parameters and insulin in albino rats. Neuro Endocrinol Lett 2007; 28(4):473-6. 22. Nusier MK, Bataineh HN, Bataineh ZM i wsp. Effects of *Ballota nigra* on glucose and insulin in alloxan-diabetic albino rats. Neuro Endocrinol Lett 2007; 28(4):470-2.

otrzymano/received: 18.06.2014
zaakceptowano/accepted: 10.07.2014

Adres/address:
*dr hab. n. farm. Wiesława Byłka, prof. nadzw. UMP
Katedra i Zakład Farmakognozji
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Święcickiego, 60-781 Poznań
tel.: +48 (61) 854-67-09
e-mail: wieslawabyłka@o2.pl