

*Ewa Witkowska-Banaszczak, Marcin Szymański, Łukasz Działakiewicz,
Wiesława Bylka

Ziele nostrzyka – działanie, zastosowanie, stan badań

Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. farm. Wiesława Bylka

HERB OF SWEET CLOVER – ACTIVITY, THERAPEUTIC USE, REVIEW OF RESEARCH

SUMMARY

The genus of *Melilotus* belongs to the family Fabaceae and includes 25 species of annual or biennial, occurring throughout the world. For centuries species of this genus provide the raw material used in medicine. Raw materials were obtained from both the yellow sweet clover (*Melilotus officinalis*), and white sweet clover (*M. alba*). Polish Pharmacopoeia IX provides a source of medicinal raw material only *M. officinalis*. In the herb of sweet clover, *Meliloti herba*, coumarins are mainly found; moreover, phenolic acids, flavonoids, triterpene saponins, tannins and urea derivatives are also present.

The herb of sweet clover has been applied in classical, traditional medicine in the treatment of thrombophlebitis, venous leg ulcers, hemorrhoids, lymphangitis, skin inflammation, ulcers and boils, rheumatic pain, as well as contusions, joint dislocations and sprains. In homeopathy, it has been used to alleviate angioneurotic symptoms and headaches as well as to treat hemorrhoids. The results of pre-clinical studies have pointed to antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, anti-oedematous, cytotoxic, adaptogenic, immunostimulant and antianemic activity. Analgesic, anti-oedematous and cytotoxic activity has been confirmed in clinical studies.

KEYWORDS: MELILOTUS OFFICINALIS – MELILOTUS ALBA – CHEMICAL COMPOSITION – MEDICINAL ACTIVITY

Wstęp

Nazwa rodzaju *Melilotus* wywodzi się z greckich słów *meli* – miód, słodycz oraz *lotos* – pasza, koniczyna, co wynika z szerokiego zastosowania gatunków tego rodzaju jako roślin wybitnie miododajnych i pastewnych (1). Rodzaj *Melilotus* należy do rodziny Fabaceae (Bobowate) i obejmuje około 25 gatunków. Są to rośliny zielne jednoroczne lub dwuletnie rozpowszechnione na całym świecie (1). Występują jako rodzime na terenie Eurazji od Hiszpanii, aż po Chiny

i Indie (2). Zdomowały się także na kontynencie północno-amerykańskim, w całych Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, sięgając Alaski i koła podbiegunowego (3). Gatunki z tego rodzaju są również obecne w Ameryce Południowej (4), Australii (5) oraz w północnej Afryce (np. Etiopia) (1). Według Szafera i wsp. (6) na terenie całej Polski, za wyjątkiem Karpat i Sudetów, występują 4 gatunki z tego rodzaju: *M. dentatus* Waldst. & Kit. (nostrzyk ząbkowany), *M. altissimus* Thuill. (nostrzyk wyniosły), *M. officinalis* L. (nostrzyk żółty) i *M. alba* Medik. (nostrzyk biały).

Nostrzyk żółty (*M. officinalis*) znany jest pod synonimowymi nazwami łacińskimi *M. arvensis* Wallr., *M. vulgaris* Hill, *Trifolium officinale* L. oraz polskimi: nostrzyk lekarski, nostrzyk zwyczajny, tatarska trawa, nozderka (7). Nostrzyk biały występuje także pod synonimami *M. albus* Desr. ex Lam. (3). Oba gatunki rozpowszechnione są w wielu regionach świata. *M. officinalis* należy do najszerzej rozpowszechnionych gatunków na świecie (8).

Farmakopea Polska VI dopuszcza pozyskiwanie ziela do celów leczniczych z dwóch gatunków: *M. officinalis* i *M. altissimus* (9). Monografia *Meliloti herba* zawarta w Farmakopei Polskiej VIII i Farmakopei Polskiej IX podaje jako źródło surowca leczniczego tylko gatunek *M. officinalis* (10, 11).

Skład chemiczny

Związkami charakterystycznymi dla gatunków z rodzaju *Melilotus* są kumaryny: kumaryna, melilotyna, melilotozyd. Obecność wolnej kumaryny w nostrzyku warunkuje jego charakterystyczny zapach. W świeżej roślinie jej zawartość może być niska. Rozdrabnianie lub inne uszkodzenia mechaniczne tkanki roślinnej powodują uwolnienie zmagazynowanych w wakuolach β -glukozydów kwasów *cis*(Z)- i *trans*(E)-o-kumarowych. Kolejno, wskutek działania

endogennej β -glukozydazy, której substratem może być tylko izomer *cis*(Z), odłącza się cząsteczka cukru i powstaje niestabilny kwas *cis*-o-kumarowy, natychmiast kondensujący do kumaryny. Kwas *trans*(E)-o-kumarowy może uczestniczyć w tych przemianach po izomeryzacji do formy *cis*(Z) pod wpływem promieni UV (12, 13). W gniącym ziele nostryka występuje także dikumarol. Powstaje on pod wpływem działania grzybów *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor* spp., z kwasu *cis*-o-dihydrokumarynowego, który przekształcany jest do 4-hydroksykumaryny, a następnie dikumarolu (13, 14). Oprócz kumaryn, w *M. officinalis* i *M. alba* zidentyfikowano: kwasy fenolowe, flawonoidy, saponiny triterpenowe oraz garbniki, ponadto kwas alantoinowy, alantoinę, witaminę C, sole mineralne. Dane na temat składu chemicznego *M. officinalis* i *M. alba* przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Skład chemiczny *M. officinalis* i *M. alba*

Gatunek	Grupa związków	Źródło
Kumaryny		
<i>M. officinalis</i>	Kumaryna, 0,3-0,8% 3,4-Dihydrokumaryna (melilotyna) 0,2% Melilotozyd (glukozyd kwasu o-hydroksycynamonowego) 0,4% Dikumarol, ok. 0,2% Skopoletyna Umbeliferon (7-hydroksykumaryna) Herniaryna 4-Oksykumaryna	18-20
<i>M. alba</i>	Kumaryna 3,4-Dihydrokumaryna Dikumarol Umbeliferon Eskulina Glikozydy kumaryn	21, 22
Kwasy fenolowe		
<i>M. officinalis</i>	Kwas dihydro-o-kumarynowy (melilotowy) 0,2% Kwas kawowy 0,1% Kwas ferulowy Kwas o- i p-kumarynowy Kwas salicylowy Kwas chlorogenowy Kwas cynamonowy Kwas elagowy Kwas wanilinowy Kwas p-hydroksybenzoesowy	18, 20
<i>M. alba</i>	Kwas o- i p-kumarynowy Kwas dihydro-o-kumarynowy (melilotowy) Melioloester	22, 23

Gatunek	Grupa związków	Źródło
Flawonoidy		
<i>M. officinalis</i>	Rutyna Hyperozyd Hesperydyna Witekyna Luteolina Kwercetyna Robinina 3-O-Galaktozylo-(1→6) glukozyd 7-O-ramno-ramnozydu kemferolu 3-Ramnozylo-(1→6) – galaktozyd 7-O-arabino-ramnozydu kwercetyny 3-O- β -Glukopiranozyd kemferolu Genisteina	18, 20, 24, 25
<i>M. alba</i>	Robinina 3-O-Galaktozylo-(1→6) glukozyd 7-O-ramno-ramnozydu kemferolu 3-Ramnozylo-(1→6) – galaktozyd 7-O-ramnozydu kwercetyny	26
Saponiny triterpenowe pentacykliczne		
<i>M. officinalis</i>	Kwas oleanolowy Sojasaponina I Wistariasaponina D Astragalozyd VIII Melilotus-saponina O ₂ Azukisaponina II Karboksylan azukisaponiny V Sojasapogenol A i B Melilotigenina Kwas betulinowy Lupeol Lupanon	18, 24, 27
<i>M. alba</i>	Glikozydy pochodne sojasapogenolu B: melilotozyd A, B, C	21
Inne		
<i>M. officinalis</i>	Garbniki Kwas moczowy Kwas alantoinowy Alantoina Witamina C Sole mineralne	13, 16

Przeprowadzono za pomocą HPLC oznaczanie zawartości kumaryn dla 15 gatunków z rodzaju *Melilotus*, w tym *M. officinalis* (27 próbek) i *M. alba* (34 próbki). Surowiec do analizy pobierano w czasie 90% kwitnienia, z roślin wysianych z nasion pozyskanych z różnych krajów. Według autorów (5) dla *M. officinalis* i *M. alba* obserwowano dużą zmienność zawartości kumaryn; 0,16-0,61% w *M. officinalis* oraz 0,17-1,3% w *M. alba*.

W przeliczeniu na suchą masę nostrzyk żółty zawierał średnio 0,33% kumaryny, a nostrzyk biały 0,52%. Dane z innego źródła podają zawartość kumaryny w *M. officinalis* w wysokości 0,46%, a w *M. alba* w wysokości 0,49% (15).

Badania Krzakowej i Grzywacza (16) dotyczyły porównania składu ekstraktów z dwumiesięcznych siewek *M. officinalis* i *M. alba*. Analizę wykonano metodą dwukierunkowej chromatografii cienkowarstwowej. Na chromatogramach obu gatunków zaobserwowano 66 plam związków występujących w obu gatunkach oraz 15 plam związków charakterystycznych dla *M. alba* i 16 charakterystycznych dla *M. officinalis*.

Miliauskas i wsp. (17) oznaczali zawartość polifenoli w ekstraktach z roślin występujących w centralnej oraz wschodniej Europie, w tym otrzymanych z *M. officinalis*. Do badań użyto wysuszonego ziele nostrzyka zebranego w początkowym okresie kwitnienia. Suma związków fenolowych oznaczona metodą Folin-Ciocalteu w ekstrakcie metanolowym wynosiła 4,3 mg/g (0,43%), w przeliczeniu na kwas galusowy. Zawartość flawonoidów oraz flawonoli w przeliczeniu na rutynę była odpowiednio na poziomie 1 mg/g (0,1%) oraz 0,1 mg/g (0,01%).

Badania *in vitro*

Działanie przeciwutleniające

Miliauskas i wsp. (17) określali właściwości przeciwutleniające i zawartość polifenoli w ekstraktach z roślin pochodzących z centralnej oraz wschodniej Europy, w tym z *M. officinalis*. Do analizy użyto wysuszone liście, łodygi i kwiaty nostrzyka zebrane w początkowym okresie kwitnienia. Właściwości przeciwutleniające analizowano zmodyfikowaną metodą Branda-Williamsa opartą na redukcji rodnika DPPH, w ekstrakcie metanolowym, acetonowym i octanu etylu. Najwyższą aktywność przeciwutleniającą wykazywał ekstrakt metanolowy, który hamował tworzenie rodników ponadtlenkowych w 75,9%, podczas gdy ekstrakty acetonowy i octanu etylu hamowały ten proces odpowiednio w 7,6 i 8,1%. Suma związków fenolowych oznaczana metodą Folin-Ciocalteu w ekstrakcie metanolowym wyniosła w przeliczeniu na kwas galusowy 4,3 mg/g (0,43%). Zawartość flawonoidów oraz flawonoli w przeliczeniu na rutynę określono na poziomie odpowiednio 1 mg/g (0,1%) oraz 0,1 mg/g (0,01%).

Działanie przeciwdrobnoustrojowe

Oznaczenie aktywności antybiotycznej przeprowadzono dla trzech ekstraktów, a mianowicie heksanowego, octanu etylu i wodnego z ziele

M. officinalis. Ekstrakty wykazywały nieznaczną aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec szczepu *S. aureus* (MIC \geq 1000 μ g/ml) (28).

Działanie cytotoksyczne

Kumaryna oraz 7-hydroksykumaryna w badaniach cytotoksyczności, prowadzonych na ludzkich liniach komórek nowotworowych, wykazywały działanie przeciwnowotworowe (29, 30). Ekstrakt etanolowy z ziele *Melilotus officinalis*, zawierający kumaryny, hamował proliferację ludzkich komórek nowotworowych (31), podczas gdy ekstrakt wodny z tego surowca nie wykazywał istotnego działania (32), co wskazywało, że obecne w nim związki fenolowe pozbawione są istotnego działania cytotoksycznego.

Badania *in vivo*

Działanie przeciwzapalne

W badaniu *in vivo* Plesca-Manea i wsp. (15) analizowali wpływ ekstraktu z kwiatów nostrzyka, zawierającego 0,25% kumaryny i 0,38% flawonów, na ostry stan zapalny u szczurów wywołany terpentyną. Wyniki porównywano z aktywnością kumaryny i solą sodową hemibursztynianu hydrokortyzonu. Badanie prowadzono na szczurach, którym na 15 min przed zastosowaniem terpentyny podawano badany ekstrakt lub substancje kontrolne. Po 48 h analizowano aktywność fagocytozy testem *in vitro* oraz stężenie cytruliny, a także liczbę i proporcje poszczególnych krwinek białych we krwi. Ekstrakt z nostrzyka wykazywał przeciwfagocytarne właściwości w stopniu podobnym do kumaryny, ale słabszym od hydrokortyzonu. Autorzy sugerują, iż mechanizm powyższego działania kumaryny może wynikać z aktywności przeciwutleniającej tego związku. Obniżenie stężenia cytruliny przez ekstrakt z nostrzyka, kumarynę oraz hydrokortyzon mieściło się na podobnym poziomie. Cytrulina, będąc metabolitem syntazy NO, może być traktowana jako marker aktywności tego enzymu. Fagocyty wytwarzają NO i początkowy wzrost syntezy tego tlenku sprzyja aktywności fagocytozy. Zmniejszenie syntezy NO, po podaniu ekstraktu z nostrzyka, hamuje rozwój stanu zapalnego. Wszystkie badane związki obniżały procentowy udział liczby neutrofilów we krwi, co według autorów wskazuje na obniżoną odpowiedź szpiku kostnego na czynniki prozapalne. Najsilniejszy efekt obserwowano po podaniu hydrokortyzonu; ekstrakt z nostrzyka i kumaryna działały słabiej (15).

Ekstrakt etanolowy z ziele nostrzyka, zawierający azukisaponinę V oraz inne glikozydy saponinowe i flawonoidowe, podawany szczurom w dawce 2,2 mg,

hamował migrację leukocytów w 48%, natomiast w dawce 4,4 mg – w 56% ($p < 0,01$). Kwas acetylosalicylowy hamował migrację leukocytów w 39,6% przy znacznie wyższej dawce – 15 mg/szczura ($p < 0,01$). Wyizolowana z ekstraktu z nostryka azukisaponina V w dawce 2 mg hamowała migrację leukocytów w 30%, a w dawce 6 mg – w 49%. Próbę kontrolną stanowił kwas acetylosalicylowy w dawce 20 mg. Hamował on proces migracji leukocytów w 69%. Azukisaponina II i frakcja flawonoidowa otrzymane z ekstraktu nie wykazywały działania przeciwzapalnego (18).

Właściwości przeciwzapalne ekstraktu octanu etylu otrzymanego z *Melilotus suaveolens* określano w komórkowym modelu badawczym przy zastosowaniu komórek RAW 264.7 stymulowanych LPS (33). Wykazano, że ekstrakt octanu etylu znacząco hamował wytwarzanie IL-1 β , IL-6, NO, TNF-alfa oraz COX-2. Wykazano, że ekstrakt zwiększał także wytwarzanie IL-10 i HO-1 oraz hamował wytwarzanie NF-kappaB, w porównaniu z komórkami stymulowanymi LPS.

Działanie przeciwobrzękowe

Wyciąg z nostryka wykazywał działanie przeciwobrzękowe zmniejszające skutki oparzenia termicznego kończyn u szczurów. Ekstrakt w dawce 2,5 mg/kg m.c., podawany dootrzewnowo przed oparzeniem lub zaraz po oparzeniu, istotnie statystycznie ($p < 0,01$) obniżał opuchliznę i obszar martwicy tkanek w odniesieniu do grupy kontrolnej, u której stwierdzono trzeci stopień głębokości oparzenia (18).

Szczurom z obrzękiem łapy wywołanym karageniną podawano dootrzewnowo kumarynę wyizolowaną z wyciągu z ziela *M. officinalis* (50 mg/kg m.c.). Osiągnięty rezultat dorównywał kwasowi flufenamowemu w dawce 1,5 mg/kg m.c. Kumaryna spowodowała zmniejszenie obrzęku o 42% po 4 godz. i kolejne 33% po 6 godz., w porównaniu do próby kontrolnej (18).

Oceniano także wpływ kumaryny podawanej domięśniowo w ilości 4 mg/dzień na proces zakrzepowego zapalenia żył kończyn psów. Kumaryna istotnie ($p < 0,0005$) skracała czas wchłaniania się obrzęku, który w grupie badanej wynosił 7 dni, a w grupie kontrolnej nieleczonej 17 dni (18).

Działanie adaptogenne, immunostymulujące i przeciwanemiczne

Podkoizin i wsp. (34) oceniali wpływ frakcji polisacharydowej z ziela nostryka na parametry morfologii krwi i wydolność fizyczną szczurów i myszy. Frakcję polisacharydową wyodrębnioną metodą dializy z wyciągu wodnego z ziela nostryka podawano doustnie zwierzętom w dawkach 50 lub 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ przez

30 dni. Co 3-5 dni badane zwierzęta były ważone, testem pływackim oceniano ich sprawność fizyczną oraz pobierano próbki krwi, oznaczając w nich ilość i udział poszczególnych frakcji. Dodatkowo od kilku zwierząt pobierano grasicę i śledzionę. Organy ważono i oznaczano w nich liczbę leukocytów. U części szczurów wywołano niedokrwistość octanem ołowiu, chcąc ocenić wpływ ziela nostryka na procesy hematopoezy.

W grupie badanej zaobserwowano istotny wzrost masy ciała o 19,8% w stosunku do grupy kontrolnej i zwiększenie wydolności fizycznej (czas pływania wzrósł o 38,5%, osiągając maksimum w 10. dniu). Stwierdzono znaczny spadek masy śledziony i istotny wzrost masy grasicy badanych zwierząt. Ponadto we krwi z grasicy odnotowano również istotny wzrost liczby krwinek czerwonych i białych oraz limfocytów. Badania krwi obwodowej zwierząt, w stosunku do grupy kontrolnej, wskazywały na statystycznie istotny wzrost liczby limfocytów i obniżenie odsetka neutrofilii. W grupie kontrolnej szczurów z eksperymentalnie wywołaną niedokrwistością notowano od 3- do 3,5-krotnego spadku poziomu hemoglobiny i krwinek czerwonych we krwi. W grupie szczurów otrzymujących frakcję polisacharydową poziom hemoglobiny i krwinek czerwonych był w normie, a poziom krwinek białych w normie lub powyżej normy. Zwiększenie dawki frakcji polisacharydowej do 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. nie wywoływało silniejszego efektu. Autorzy wskazują, że działanie biologiczne frakcji polisacharydowej z ziela *M. officinalis* może wynikać z pobudzania limfocytów do stymulowania różnych procesów komórkowych, takich jak odpowiedź immunologiczna oraz aktywność adaptogenna.

Badania kliniczne

Działanie przeciwbólowe

Mazzocchi i wsp. (35) przeprowadzili badanie, w którym 50 kobietom skarżącym się na cykliczny i acykliczny ból piersi (mastalgie) podawano ekstrakt z ziela *M. officinalis* codziennie przez okres jednego miesiąca, a następnie po miesięcznej przerwie terapię powtórzono. Zmniejszenie odczuwania bólu deklarowały 23 osoby, 8 pacjentek nie zaobserwowało poprawy. Wyniki badań pozostałych 19 pacjentów nie były rozpatrywane.

Działanie przeciwobrzękowe

200 mg suchego ekstraktu z ziela *M. officinalis* podawano przez 15 dni pacjentom cierpiącym na przewlekłą niewydolność żylną. Efekty działania wyciągu z ziela nostryka były porównywane z efektami

ozonoterapii oraz leczenia skojarzonego. Ekstrakt z ziele nostrzyka zmniejszał obrzęk kostek, nocne kurcze łydek oraz uczucie ciężkości nóg. Nie wpływał na odczuwany ból, parestezje i hipertermię skóry (36, 37).

4536 pacjentom z przewlekłą niewydolnością żylną podawano ekstrakt z ziele *M. officinalis* zawierającego 20% kumaryny, w dawce od 4 do 8 g dziennie. Terapia trwała od 3 do 8 miesięcy. U 70% pacjentów zaobserwowano poprawę ich stanu zdrowia. U 67 pacjentów wystąpiły objawy uboczne: u 55 osób zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a u 12 odczyny uczuleniowe (38).

Kumaryna w wysokich dawkach 100-400 mg dziennie podawana 31 kobietom z obrzękiem limfatycznym górnych kończyn po limfadenektomii oraz 21 innym pacjentom z obrzękiem limfatycznym kończyn dolnych o różnej etiologii powodowała zmniejszenie objętości kończyn i obniżenie temperatury skóry (18). Mechanizm działania może wynikać z poprawy motoryki i kinetyki chłonki oraz pobudzania aktywności makrofagów, prowadzących do wzrostu proteolizy białek gromadzących się w tkankach objętych obrzękiem i utrudniających odpływ limfy.

140 kobietom podawano doustnie 400 mg kumaryny dziennie przez sześć miesięcy, oceniając wpływ na obrzęk limfatyczny po mastektomii. Efektywność terapii była oceniana na podstawie pomiaru objętości ramienia oraz wyników ankiet wypełnianych przez pacjentów. Rezultaty w grupie badanej nie różniły się od placebo (36, 39, 40).

Ekstrakt z ziele nostrzyka w ilości 400 mg/dobę podawano 20 pacjentom cierpiącym na obrzęk limfatyczny kończyn dolnych. Leczenie prowadzono przez 6 miesięcy, stosując jednocześnie terapię uciśkową. U wszystkich pacjentów zaobserwowano poprawę (41).

Znaczące zmniejszenie obrzęku ręki obserwowano także u 25 kobiet z obrzękiem limfatycznym będącym powikłaniem leczenia nowotworu piersi, którym podawano przez okres 12 tygodni standaryzowany ekstrakt z ziele nostrzyka (42).

Działanie cytotoksyczne

Badania kliniczne obejmowały grupę pacjentów z nowotworami skóry, nerek i prostaty, którym podawano doustnie kumarynę w dawce 100 mg przez 14 dni. Po tym czasie do leczenia włączono cymetydynę (300 mg 4 razy dziennie) (43-46). Spośród 14 pacjentów z nowotworem prostaty tylko 9 było poddanych ocenie. U wszystkich zaobserwowano przerzuty nowotworu do kości. Trzech chorych deklarowało zmniejszone odczucie bólu kości. Wyniki

badania wskazywały na brak skuteczności w leczeniu zaawansowanego nowotworu prostaty (45).

Działanie przeciwzakrzepowe

Badania oceniające przeciwzakrzepowe działanie preparatu Esberiven, zawierającego standaryzowany wodny ekstrakt z ziele nostrzyka (zawartość kumaryny 0,1%), przeprowadzono na 18 ochotnikach. Zaobserwowano, że parametry krzepnięcia krwi nie ulegały zmianie po zastosowaniu preparatu (47, 48).

Związkiem mogącym wpłynąć na krzepliwość krwi jest dikumarol, powstający dopiero w gnijącym ziele nostrzyka, pod wpływem działania grzybów *Penicillium*, *Aspergillus* i *Mucor*, natomiast sama kumaryna nie wykazuje działania przeciwzakrzepowego; nie wpływa na aktywność CYP2C9 odpowiedzialnego za metabolizm leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryny) (18). Dikumarol, będący antagonistą działania witaminy K w wątrobie, uniemożliwia powstawanie w niej kwasu γ -karboksylglutaminowego, odpowiedzialnego za wiązanie jonów wapnia do czynników II, VII, IX, X krzepnięcia krwi. Powoduje to obniżenie krzepliwości krwi, doprowadzając do skazy krwotocznej, objawiającej się licznymi krwotokami wewnętrznymi (49).

Podsumowanie

Ziele nostrzyka oraz preparaty z ziele nostrzyka tradycyjnie zalecane są w leczeniu zapalenia naczyń limfatycznych, w łagodzeniu objawów zaburzenia krążenia żylnego, kruchości naczyń włosowatych, oparzeniach, obrzęku limfatycznym o różnej etiologii, żylakowatym owrzodzeniu podudzi i guzkach krwawniczych, także w bólach reumatycznych, niestrawności. W postaci okładów i kataplazów znalazły także zastosowanie w leczeniu chorób dermatologicznych, takich jak ropnie, czyraki, wrzody, siniaki i wybroczyny podskórne oraz w stłuczeniach, zwichnięciach, skręceniach i ukąszeniach owadów. Ponadto stosowane są do przemywania i okładów w zapaleniu powiek, jęczmieniu (18, 19, 36). Ziele *M. officinalis* znajduje również zastosowanie w preparatach homeopatycznych stosowanych w celu łagodzenia objawów naczynioruchowych (uderzenia gorąca podczas klimakterium), hemoroidach oraz bólach głowy (50).

Wyniki badań potwierdzają zasadność stosowania preparatów galenowych z ziele nostrzyka w leczeniu zaburzeń krążenia żylnego i obrzęków o różnej etiologii, w tym także dolegliwości związanych z urazami, takimi jak stłuczenia, skręcenia, zwichnięcia, siniaki. Wykazano słabe działanie przeciwdrobnoustrojowe

Piśmiennictwo

1. Brown D. Wielka encyklopedia roślin. Muza SA 1999; 157.
2. Rogers ME, Colmer TD, Frost K i wsp. Diversity in the genus *Melilotus* for tolerance to salinity and waterlogging. *Plant Soil* 2008; 304:89-101.
3. Spellman B, Wurtz T. Invasive sweetclover (*Melilotus alba*) impacts native seedling recruitment along floodplains of interior Alaska. *Biol Inv* 2011; 13:1779-90.
4. Wolf JJ, Beatty SW, Seastedt TR. Soil characteristics of Rocky Mountain National Park grasslands invaded by *Melilotus officinalis* and *M. alba*. *J Biogeogr* 2004; 31:415-24.
5. Nair RM, Whittall A, Hughes SJ i wsp. Variation in coumarin content of *Melilotus* species grown in South Australia. *New Zealand J Agric Res* 2010; 53(3):201-13.
6. Szafer W, Kulczyński S, Pawłowski B. Rośliny polskie. PWN, Warszawa 1976; 353-4.
7. Duke J. The Handbook of Medicinal Herbs. CRC Press 2002; 806.
8. Pacanoski Z. Biology, ecology, agricultural importance and management of yellow sweetclover (*Melilotus officinalis*). *Herbol* 2010; 11(2):25-35.
9. Farmakopea Polska VI. Pol Tow Farm, Warszawa 2002.
10. Farmakopea Polska VIII. Pol Tow Farm, Warszawa 2008.
11. Farmakopea Polska IX. Pol Tow Farm, Warszawa 2011.
12. Dewick PM. Medicinal Natural Products. A biosynthetic approach. John Wiley and Sons 2001; 142-5.
13. Matławska I, Byłka W, Gawron-Gzella A i wsp. Farmakognozja. Podręcznik dla studentów farmacji. Wyd Nauk Uniw Med im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu 2008; 184-6.
14. Knight A, Walter RA. Guide to plant poisoning of animals in North America. Teton New Media 2001; 192-4.
15. Plesca-Manea L, Parvu AE, Parvu M i wsp. Effects of *Melilotus officinalis* on acute inflammation. *Phytother Res* 2002; 16:316-9.
16. Krzakowa M, Grzywacz E. Phenolic compounds pattern in sweet clover (*Melilotus officinalis*) vs white clover (*M. alba*) revealed by 2D TLC (two-dimensional thin-layer chromatography) and its taxonomic significance. *Herba Pol* 2010; 56(3):53-62.
17. Miliuskas G, Venskutonisa PR, Van Beek TA. Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. *Food Chem* 2004; 85:231-7.
18. Bradley P. British Herbal Compendium, Vol. 2. *Brit Herb Med Ass* 2006; 270-5.
19. Ożarowski A. Ziołolecznictwo. PZWL, Warszawa 1982; 183-5.
20. Bubenchikov VN, Drozdova IL. HPLC analysis of phenolic compounds in yellow sweet-clover. *Pharm Chem J* 2004; 38(4):195-6.
21. Khodakov GH, Akimov YA, Shashkov AS i wsp. Triterpene and steroid glycosides of the *Melilotus* genus and their genins I. Melilotosides A, B and C from the roots of *Melilotus albus*. *Chem Nat Comp* 1994; 30(6):704-8.
22. Davies EG, Ashton WM. Coumarin and related compounds of *Anthoxanthum puelii* and *Melilotus alba* and dicoumarol formation in spoiled sweet vernal and sweet clover hay. *J Sci Food Agric* 1964; 15(11):733-8.
23. Khatoun R, Saba N, Zahoor A i wsp. Melilotoester, a new melilotic ester from *Melilotus alba*. *Nat Prod Commun* 2012; 7(1):61-2.
24. Suhail Anwer M, Mohtasheem M, Azhar I i wsp. Chemical constituents from *Melilotus officinalis*. *J Basic Appl Sci* 2008; 4(2):89-94.
25. Hanganu D, Vlase L, Olah N. LC/MS analysis of isoflavones from *Fabaceae* species extracts. *Farmacia* 2010; 58(2):177-83.
26. Nicollier GF, Thompson AC. Phytotoxic compounds from *Melilotus alba* (white sweet clover) and isolation and identification of two new flavonoids. *J Agric Food Chem* 1982; 30(4):760-4.
27. Hirakawa T, Okawa M, Kinjo J, Nohara T. A new oleanene glucuronide obtained from the aerial parts of *Melilotus officinalis*. *Chem Pharm Bull* 2000; 48:286-7.
28. Holderna-Kędzia E, Kędzia B, Mścisz A. Poszukiwanie wyciągów roślinnych o wysokiej aktywności antybiotycznej. *Post Fitoter* 2009; (1):3-11.
29. Kostova I. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. *Curr Med Chem Anti-Cancer Agents* 2005; 5:29-46.
30. Weber U, Steffen B, Siegers CP. Antitumor-activities of coumarin, 7-hydroxy-coumarin and its glucuronide in several human tumor cell lines. *Res Commun Molec Pathol Pharmacol* 1998; 99(2):193-206.
31. Dragomir OG, Ceapa CD, Bodea LG i wsp. The effect of *Melilotus officinalis* extract rich in coumarins on human breast cancer cells MDA-MB 231 and MDA-MB 435. 2nd European Conference on Chemistry for Life Sciences 4-8 September, Wrocław 2007; 160.
32. Trouillas P, Calliste CA, Allais DP i wsp. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative properties of sixteen water plant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas. *Food Chem* 2002; 80:399-407.
33. Tao J-Y, Zheng G-H, Zhao L i wsp. Anti-inflammatory effects of ethyl acetate fraction from *Melilotus suaveolens* Ledeb. on LPS-stimulated RAW264.7 cells. *J Ethnopharmacol* 2009; 123:97-105.
34. Podkoizin AA, Dontsov VI, Syehiev IA i wsp. Immunomodulating, antianemic, and adaptogenic effects of polysaccharides from Plaster Clover (*Melilotus officinalis*). *Bull Exper Biol Med* 1996; 6:597-9.
35. Mazzocchi B, Andrei A, Bonifazi VF i wsp. Trattamento con estratto di *Melilotus officinalis* della mastodinia ciclica non ciclica delle donne afferenti presso un Ambulatorio Senologico. *Gazz Med Ital - Arch Sci Med* 1997; 156:221-4.
36. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2010/01/WC500059266.pdf (08.2012) Community herbal monograph on *Melilotus officinalis*.
37. Stefanini L, Gigli P, Galassi A i wsp. Trattamento farmacologico e/o balneoterapico dell'insufficienza venosacronica. *Gazz Med Ital - Arch Sci Med* 1996; 155:179-85.
38. Aloisi D, Scondotto G. Efficacia dell'estratto cumarinico di Meliloto negl'edemi da stasiflebolinfantica. *Minerva Cardioangiol* 1999; 47:196-8.
39. Loprinzi CH, Kugler JW, Sloan JA i wsp. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(5):346-50.
40. Ganz PA. The quality of life after breast cancer - solving the problem of lymphedema. *N Engl J Med* 1999; 5:340.
41. Martignani A, Ferrari F, Aloisi D i wsp. Terapia farmacologica del linfedema con estratto naturale di Meliloto. *Gazz Med Ital - Arch Sci Med* 1997; 156:85-9.
42. Muraca MG, Baroncelli TA. I linfedemi degli arti superiori post-mastectomia. Trattamento con l'estratto di meliloto officinale. *Gazz Med Ital - Arch Sci Med* 1999; 158:133-6.
43. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A i wsp. Phase II study of coumarin and cimetidine in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1990; 8(2):325-9.
44. Kokron O, Maca S, Gasser G i wsp. Cimetidine and coumarin therapy of renal cell carcinoma. A pilot study. *Oncol* 1991; 48(2):102-6.
45. Marshall ME, Butler K, Hermansen D. Treatment of hormone-refractory stage D carcinoma of prostate with coumarin (1,2-benzopyrone) and cimetidine: a pilot study. *Prostate* 1990; 17(2):95-9.
46. Thornes RD, Lynch G, Sheehan MV. Cimetidine and coumarin therapy of melanoma. *Lancet* 1982; 8293(2):328.
47. Völker E. Klinische und kreislauf analytische Über prüfung eines *Melilotus* präparates. *Med Klin* 1961; 20.
48. Mayer W, Sukthaworn K. Zur Frage der Zirkulations förderung durch Steinklee - (*Melilotus*) Extrakt in der unteren Extremität von Unfallverletzten. *Arzneim Forsch* 1963; 13:335-8.
49. Janiec W. Farmakodynamika. Tom 1. PZWL, Warszawa 2008; 526-7.
50. De Marque D, Jouanny J, Poiteuin B i wsp. Homeopatyczna Materia Medica, Boiron-Cedy 2005; 401-2.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 03.04.2015

zaakceptowano/accepted: 15.10.2015

Adres/address:

*dr Ewa Witkowska-Banaszczak

Katedra i Zakład Farmakognozji

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Świecickiego 4, 60-781 Poznań

tel.: +48 (61) 854-67-08, fax: +48 (61) 854-67-01

e-mail: banaszcz@ump.edu.pl