

\*Elżbieta Kowalska-Wochna, Mikołaj Tomulewicz

## Miodownik melisowaty (*Melittis melissophyllum* L.) – mało znana roślina lecznicza

### *Melittis melissophyllum* L. (bastard balm) – a little-known medicinal plant

Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku

Rektor Wyższej Szkoły Medycznej: prof. dr hab. n. med. Lech Chyczewski

---

#### SUMMARY

*Melittis melissophyllum* L. from the family Lamiaceae is a wild perennial living in Europe. As a medicinal plant, it occurs only in folk medicine, with indications for digestive problems, insomnia and as an anti-inflammatory and antispasmodic agent. Modern phytochemical studies of extracts obtained from the aerial parts of *Melittis melissophyllum* have shown the presence of many biologically active substances that have long been known for their pharmacological medicinal properties. Their strong impact on the human body may justify the use of *Melittis melissophyllum* in unconventional therapies, and at the same time signals the possibility of extending the indications for medical applications. The use of *Melittis melissophyllum* extracts in the recipes of medicinal ointments accelerating the healing of wounds, pressure sores, burns and other skin damage, and showing antimicrobial effects comparable to traditionally used antiseptics, raises great hopes. Such studies are currently being conducted at the University of Medical Sciences in Białystok. The presented article is a review of current literature on the potential use of *Melittis melissophyllum* L. for medicinal purposes. It is a pilot material for our further publications appearing as work progresses on discovering new therapeutic properties of this plant.

**Keywords:** *Melittis melissophyllum* L., botanical characteristics, chemical composition, biological activity, therapeutic applications

---

#### STRESZCZENIE

Miodownik melisowaty (*Melittis melissophyllum* L.) z rodziny Lamiaceae jest byliną dziko żyjącą na terenie Europy. Jako roślina lecznicza występuje jedynie w medycynie ludowej, ze wskazaniami przy problemach trawiennych, bezsenności oraz jako środek przeciwzapalny i przeciwskurczowy. Współczesne badania fitochemiczne ekstraktów uzyskanych z części nadziemnych miodownika melisowatego wykazały obecność wielu substancji biologicznie aktywnych, od dawna znanych z właściwości leczniczych. Ich silne oddziaływanie na ludzki organizm może stanowić uzasadnienie stosowania miodownika w terapiach niekonwencjonalnych, a jednocześnie sygnalizuje możliwość rozszerzenia wskazań o zastosowania medyczne. Duże nadzieje budzi wykorzystanie ekstraktów z miodownika melisowatego w recepturach maści leczniczych przyspieszających gojenie się ran, odleżyn, oparzeń i innych uszkodzeń skóry oraz wykazujących działanie przeciwdrobnoustrojowe, porównywalne z tradycyjnie stosowanymi środkami antyseptycznymi. Próby takich zastosowań są obecnie prowadzone w Wyższej Szkole Medycznej w Białymstoku.

Prezentowany artykuł jest przeglądem aktualnego piśmiennictwa na temat potencjalnych możliwości wykorzystania *Melittis melissophyllum* L. do celów leczniczych. Stanowi materiał wyjściowy dla naszych dalszych publikacji pojawiających się w miarę postępu prac nad odkrywaniem nowych właściwości terapeutycznych tej rośliny.

**Słowa kluczowe:** *Melittis melissophyllum* L., charakterystyka botaniczna, skład chemiczny, aktywność biologiczna, zastosowanie lecznicze

---

### Wstęp

*Melittis melissophyllum* L. (Lamiaceae) jest byliną dziko rosnącą na obszarach leśnych środkowej, południowo-zachodniej, południowo-wschodniej oraz wschodniej Europy. W Polsce występuje na niżu (z wyjątkiem Pomorza Zachodniego i znacznej części Wielkopolski). Można go spotkać także w pasie wyżyn, natomiast rzadko w niższych partiach

górkich. Część stanowisk miodownika znajduje się na terenach parków narodowych: białowieckiego, pienińskiego i ojcowskiego (1, 2). W Polsce *Melittis melissophyllum* jest gatunkiem występującym rzadko. W latach 2001-2004 podlegał ochronie częściowej, następnie w latach 2004-2014 ochronie ścisłej, a od roku 2014 ponownie został objęty ochroną częściową (3-5).

Miodownik melisowaty jest wykorzystywany w terapiach naturalnych od wielu pokoleń. Jego właściwości terapeutyczne po raz pierwszy opisał w 1542 roku niemiecki lekarz i botanik Leonhart Fuchs (6). Surowcem leczniczym jest ziele zbierane w okresie kwitnienia. Uprawiany jest też w ogrodach jako roślina ozdobna, a także ze względu na atrakcyjny cytrynowy zapach.

Obecnie miodownik melisowaty jest używany tylko w medycynie ludowej, zwłaszcza we Włoszech i w Serbii. Znalazł się na liście roślin powszechnie stosowanych w leczeniu ludowym mieszkańców środkowych Włoch, gdzie nazywany jest *erba lupa*, *erba limona* lub *cedrina*. Wykaz jego zastosowań został sporządzony przez Guarrera (7), w oparciu o szeroko zakrojone badania etnofarmakologiczne prowadzone w trzech lokalizacjach testowanego obszaru. Informacje o wykorzystaniu leczniczym roślin zbierano wśród ludzi starszych, głównie rolników i pasterzy owiec; w sumie wysłuchano ponad 300 osób. Respondenci byli pytani o lecznicze wykorzystanie i sposoby aplikacji ziół rosnących na ich terenie (podczas wywiadów posługiwano się nazwami roślin w języku ojczystym). Wskazano na 71 gatunków roślin wykorzystywanych w terapiach u ludzi, 29 gatunków w leczeniu weterynaryjnym, a 10 gatunków stosowano do leczenia zarówno ludzi, jak i zwierząt.

*Melittis melissophyllum* był wymieniany jako środek skuteczny w leczeniu bezsenności, także jako środek przeciwskurczowy i działający przeciwzapalnie, szczególnie w stanach zapalnych oczu. Jako formę leczniczą wymieniono napary z kwiatów w postaci napoju do picia lub kompresów (7). Gorące odvary z miodownika, jako środek na problemy trawienne oraz do leczenia kaszlu i bólu gardła, przygotowują pasterze z Abruzji podczas sezonowej wędrówki przy wypasie zwierząt (8). W Serbii miodownik jest stosowany jako lek uspokajający w stanach pobudzenia nerwowego i w hysterii. Ze świeżych lub suszonych liści sporządza się aromatyczne napary, które stosuje się po posiłku, również w celu poprawienia trawienia i jako środek rozkurczowy (9). W Polsce wykorzystuje się głównie walory zapachowe miodownika melisowatego do aromatyzowania alkoholi i wyrobów tytoniowych (10).

### Opis gatunku

Miodownik melisowaty *Melittis melissophyllum* L. jest byliną. Rośnie w suchych, świetlistych lasach z przewagą dębu i grabu oraz w zaroślach. Preferuje umiarkowanie ciepłe warunki klimatyczne lub najcieplejsze regiony i mikrosiedliska. Populacje tego gatunku są małe, liczące do kilkudziesięciu osobników; rośnie też pojedynczo. Jest hemikryptofitem. *Melittis melissophyllum* L. ma

wzniesioną, nierozgałęzioną łodygę, osiagającą wysokość 30-50 cm, gęsto pokrytą białymi włoskami. Liście są duże, ogonkowe, owłosione, na brzegach karbowane. Mają kształt sercowaty lub eliptyczno-lancetowaty z wyraźnym unerwieniem. Kwiaty są duże, wargowe, w kolorze białym lub różowym. Wydzielają silny cytrynowy zapach, dzięki czemu są bardzo atrakcyjne dla owadów. Rozwijają się na owłosionych szypułkach, w liczbie 2-6 sztuk w nibyokółkach, umiejscowione w kątach górnych i środkowych liści. Miodownik melisowaty kwitnie w okresie od maja do czerwca. Owocem są rozłupki pokryte białymi włoskami (1, 2, 10).

Niewiele jest informacji na temat biologii miodownika melisowatego, zwłaszcza odnośnie mechanizmów jego rozmnażania. Próby przeprowadzone metodą tradycyjną, czyli przez wysiew nasion, wykazały, że nasiona wymagają stratyfikacji, przy czym tempo kiełkowania jest niskie, a wschody siewek nierównomierne. Zadowalającą metodą szybkiego rozmnażania miodownika, opracowaną w Polsce, okazały się hodowle *in vitro* na drodze stymulacji tworzenia pędów bocznych. Materiał do zapoczątkowania hodowli stanowią wierzchołki pędów pobierane w maju z roślin 3-letnich (11).

Miodownik melisowaty występuje w trzech podgatunkach, różniących się pod względem cech morfologicznych i obszaru występowania:

- *Melittis melissophyllum* subsp. *albida* (Guss) P.W.Ball,
- *Melittis melissophyllum* subsp. *carpatica* (Klokov) P.W.Ball (= *M. grandiflora* Sm.em.Soo),
- *Melittis melissophyllum* subsp. *melissophyllum*.

Subsp. *melissophyllum* jest obecny na całym obszarze zasięgu gatunku; subsp. *albida* występuje w krajach śródziemnomorskich od Sardynii po Turcję, a subsp. *carpatica* w Europie Środkowej, od Austrii po kraje bałtyckie, głównie w Słowacji i Czechach. W Polsce przebiega północna granica zasięgu występowania miodownika w Europie (12, 13).

### Skład chemiczny i działanie lecznicze

Skuteczność terapeutyczna roślin leczniczych jest wynikiem obecności aktywnych farmakologicznych metabolitów wtórnych wytwarzanych przez roślinę oraz ich działania synergistycznego. O ostatecznych właściwościach rośliny decydują związki reprezentowane w największych ilościach. Obecny rozwój metod badawczych w zakresie fitochemii i farmakologii umożliwił przeprowadzenie szczegółowych analiz wielu surowców zielarskich, również takich, które wcześniej używane były wyłącznie w medycynie ludowej, przekazywanej z pokolenia na pokolenie. Potwierdzono nie tylko skuteczność leczniczą wielu roślin, ale także

określono budowę chemiczną związków odpowiedzialnych za efekt terapeutyczny oraz zbadano mechanizmy ich działania. Co więcej, stwierdzono, że rośliny tradycyjnie stosowane w leczeniu określonych chorób mogą mieć obecnie jeszcze szersze, nowe zastosowania (14).

Zainteresowanie dotyczy także miodownika melisowatego *Melittis melissophyllum* L. Roślina ta jest dziś coraz częściej przedmiotem badań naukowych, które potwierdzają jej właściwości lecznicze, znane od dawna w medycynie ludowej. W składzie chemicznym *Melittis melissophyllum* wykryto wiele cennych substancji biologicznie aktywnych o dużej sile oddziaływania na organizm człowieka. U podstaw właściwości leczniczych tej rośliny leży aktywność biologiczna głównie takich składników, jak: irydoidy, flawonoidy i kwasy fenolowe. Pewną rolę przypisuje się także obecnym w roślinie związkom lotnym.

### Irydoidy

Irydoidy są monoterpenami najczęściej występującymi w postaci glikozydów. Ich nazwa pochodzi od mrówek z rodzaju *Iridomyrmex*, które wytwarzają te związki w postaci wydzieliny obronnej. U roślin irydoidy występują jako wtórne metabolity, szczególnie wśród gatunków należących do rodzin *Apocynaceae*, *Lamiaceae*, *Loganiaceae*, *Rubiaceae*, *Scrophulariaceae* i *Verbenaceae*.

Spektrum aktywności biologicznej irydoidów jest szerokie. Wykazano, że mogą one działać neuroprotekcyjnie, zabezpieczając przed niedokrwieniem mózgu oraz chorobą Alzheimera i Parkinsona. Mają właściwości przeciwmutagenne i przeciwnowotworowe, jak również immunomodulujące, hepato- i kardioprotekcyjne, przeciwdrobnoustrojowe i przeciwutleniające. Wiele związków irydoidowych wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwskurczowe. Najbardziej rozpowszechnionym glikozydem irydoidowym jest aukubina (15).

Powszechnie wykorzystywanym irydoidowym surowcem farmakologicznym są bulwiaste korzenie hakorośli rozestanej *Harpagophytum procumbens* (Burch.) ex Meisn. Jest to ważna roślina w medycynie naturalnej, uznana również przez medycynę oficjalną – figuruje w wykazie Farmakopei Europejskiej (16). Według Farmakopei Polskiej X (2014) surowiec zielarski stanowią wysuszone i sproszkowane korzenie hakorośli (*Harpagophyti radix*) (17). Hakorośl rozestana występuje naturalnie w regionie Kalahari w południowej Afryce. Jako surowiec zielarski jest trudno dostępna ze względu na objęcie jej w krajach ojczystych ochroną gatunkową. Ponadto przetwarzanie surowca jest trudne i pracochłonne. Potoczna nazwa rośliny, diabelski

pazur (ang. *devil's claw*; niem. *Teufelskralle*), została nadana ze względu na haczykowate zakończenia wzrostków owoców, przy pomocy których przyczepiają się one do skóry i sierści zwierząt, powodując poważne zranienia, a nawet śmierć (18, 19).

Biologiczna aktywność irydoidów *H. procumbens* jest wykorzystywana głównie do leczenia reumatyzmu, zapalenia stawów oraz w zmniejszaniu dolegliwości bólowych różnego pochodzenia. Działanie harpagozydu jest porównywalne do efektów powszechnie stosowanych leków syntetycznych – fenylobutazonu i kortyzonu, i co ważne – bez niepożądanych efektów ubocznych. Ze względu na aktywność przeciwzapalną, w oficjalnych preparatach farmaceutycznych korzeń hakorośli wykorzystywany jest także pomocniczo do leczenia chorób alergicznych, autoimmunologicznych (np. łuszczycy), trądziku i zapalenia ścięgien (15, 19-22).

Niewiele jest badań dotyczących składu irydoidów u przedstawicieli gatunku *Melittis melissophyllum* L. Najlepiej pod tym względem zostały przebadane dwa podgatunki: subsp. *melissophyllum* i subsp. *albida*. Wykryto w nich obecność kilku glikozydów irydoidowych, mianowicie: monomelittozyd, melittozyd, harpagid, 8-O-acetyl-harpagid, ajugozyd oraz allobetonikozyd. U podgatunku *albida* dodatkowo występują: virginiozyd i kwas genipozydowy, których obecności nie stwierdzono u podgatunku *melissophyllum*. Opisane różnice składu frakcji irydoidowej stanowią dla botaników wygodne kryterium fitochemiczne do klasyfikowania wymienionych podgatunków miodownika (23).

Z przeprowadzonych badań wynika również, że *Melittis melissophyllum* subsp. *melissophyllum* może stać się dobrym źródłem cennych leczniczo glikozydów irydoidowych, alternatywnym wobec ograniczonej pod względem dostępności hakorośli rozestanej. Sugerowaną potencjalną metodą biotechnologiczną ich pozyskiwania mogą stać się hodowle miodownika *in vitro*, suplementowane roślinnymi czynnikami wzrostu. Udowodniły to pierwsze próby takiego postępowania przeprowadzone w Polsce. W hodowlach miodownika wykazano duże nagromadzenie irydoidów, zwłaszcza harpagidu i 8-O-acetyl-harpagidu, największą w 8. dniu hodowli (24).

### Flawonoidy i kwasy fenolowe

Flawonoidy stanowią grupę ważnych roślinnych związków chemicznych ze względu na szerokie spektrum aktywności farmakologicznej. Mają silne właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne, hepatoprotekcyjne, moczopędne, uspokajające, estrogenne i przeciwnowotworowe (25-27). Właściwości przeciwutleniające flawonoidów wynikają z hamowania aktywności enzymów uczestniczących w powstawaniu wolnych rodników oraz

chelataowania jonów metali przejściowych, głównie miedzi i żelaza. Natomiast działanie przeciwnowotworowe jest możliwe dzięki właściwościom przeciwutleniającym oraz możliwości wpływania na sygnalizację międzykomórkową i indukowanie apoptozy (27).

Fracja flawonoidowa *M. melissophyllum* jest słabo zbadana. Wstępne analizy przeprowadzone w ekstraktach z kwitnącego zioła metodą chromatografii cienkowarstwowej pozwoliły na wykrycie 7 składników flawonoidowych, w tym luteoliny i jej pochodnej cynarozylu, czyli 7-O- $\beta$ -glukozydu luteoliny (28). Analiza przeprowadzona przez Skrzypczak-Pietraszek i Pietraszek (29) przy wykorzystaniu metody HPLC-DAD (ang. *diodo-array detection*) potwierdziła te wyniki. Obecność flawonoidów zbadano w ekstraktach z kwiatów i liści *Melittis melissophyllum* L. subsp. *melissophyllum*. Materiał pochodził z dwóch lokalizacji w Polsce: z Ogrodu Botanicznego w Poznaniu i z Ogrodu Botanicznego w Powsinie k. Warszawy. Zbiór przeprowadzono w dwóch fazach cyklu wegetacyjnego rośliny – w okresie kwitnienia (maj) i w końcu wegetacji (wrzesień). We wszystkich badanych próbkach stwierdzono obecność 8 składników flawonoidowych, takich jak: cynarozyl, rutyna, mirycetyna, kwercetyna, kwercytryna, luteolina, kemferol i apigenina. Największą ilość flawonoidów miodownik gromadzi w maju, zarówno w kwiatach, jak i liściach (kwiaty 258-271 mg/100 g suchej masy (s.m.); liście 143-155 mg/100 g s.m.). W końcowej fazie wegetacji (wrzesień) ich zawartość znacznie spada. Porównując stężenia flawonoidów w kwiatach i liściach zebranych w tym samym okresie, proporcja wynosi 1,8:1 na korzyść kwiatów. W największej ilości występował cynarozyl (maj – do 249 mg/100 g s.m., wrzesień – do 43 mg/100 g s.m.).

Wyniki powyższych badań pokazują, że czas zbioru miodownika istotnie wpływa na zawartość flawonoidów, tym samym na jego właściwości terapeutyczne. Natomiast lokalizacja geograficzna nie odgrywa większej roli. Jest to cenna wskazówka, gdyż tradycyjnym surowcem zielarskim jest ziele miodownika zbierane w pełni kwitnienia rośliny. Badania potwierdziły, że jest to optymalny dla flawonoidów surowiec i optymalne dla tej grupy chemicznej warunki zbioru (29).

Sezonowa zmienność profilu chemicznego miodownika melisowatego *Melittis melissophyllum* L. subsp. *melissophyllum* inaczej przedstawia się w odniesieniu do zawartości kwasów fenolowych. Kwasy fenolowe są ważną grupą wtórnych metabolitów roślin wykazującą szerokie spektrum aktywności biologicznej: działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające, immunostymulujące, antyseptyczne, żółciopędne, rozkurczowe i inne. Badania ilościowe przeprowadzone przez Skrzypczak-Pietraszek i Pietraszek (30) wykazały, że

kumulowanie kwasów fenolowych intensywnie wzrasta w końcowym okresie wegetacji miodownika (wrzesień). Materiał badany pochodził z dwóch stanowisk w Polsce: obszaru leśnego w Tyńcu k. Krakowa oraz z Ogrodu Botanicznego w Poznaniu. Stwierdzono, że do głównych składników frakcji fenolowej *Melittis melissophyllum* L. należą: kwas p-hydroksybenzoowy (PHBA), który ma właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwmutagenne) oraz kwas p-kumarowy (kwas hydroksycynamonowy) o silnych właściwościach przeciwutleniających.

Obfitość flawonoidów i kwasów fenolowych jest ściśle związana z wysoką aktywnością przeciwutleniającą ekstraktów roślinnych. W rodzinie *Lamiaceae* odkryto interesujący model przejawiania się aktywności przeciwrodnikowej, mianowicie dwukrotne osiągnięcie przeciwutleniającego maksimum podczas sezonu wegetacyjnego – w maju, w czasie kwitnienia roślin, i w fazie finalnej wegetacji, we wrześniu. Prawdopodobnie tę potwierdzono u kilku gatunków z rodziny *Lamiaceae*: *Melissa officinalis*, *Mentha piperita*, *Ocimum basilicum*, *Salvia officinalis*, *Satureja hortensis* i *Majorana hortensis* (30). Na podstawie przytoczonych badań można stwierdzić, że miodownik melisowaty również podlega temu modelowi, ponieważ w maju gromadzi największe ilości przeciwrodnikowych flawonoidów, a we wrześniu wzrasta w jego tkankach poziom kwasów fenolowych o równie silnych właściwościach przeciwutleniających (przy spadku zawartości flawonoidów). Sumarycznie zatem aktywność przeciwutleniająca miodownika pozostaje wysoka w obu badanych fazach wegetacji rośliny (29, 30).

#### **Właściwości przeciwutleniające**

Powstawanie wysoce reaktywnych rodników tlenowych ROS (ang. *reactive oxygen species*) jest nieodłącznym elementem procesu oddychania. Dodatkową dawkę wolnych rodników organizm otrzymuje wskutek narażenia na działanie czynników zewnętrznych, takich jak: dym tytoniowy, nadmierna ekspozycja na promieniowanie UV, wysoko przetworzona żywność, zanieczyszczenia powietrza, przemęczenie, choroby, stres. W obronie przed wolnymi rodnikami organizm wykorzystuje własne systemy enzymatyczne oraz przeciwutleniacze endogenne. Jednakże przy dużym nagromadzeniu reaktywnych cząstek dochodzi do zachwiania równowagi między reakcjami wolnorodnikowymi a przeciwutleniającymi. Powstaje tzw. stres oksydacyjny, który może być przyczyną rozwoju poważnych chorób, takich jak: miażdżyca, nowotwory, choroby Alzheimera i Parkinsona, cukrzyca, nadciśnienie i inne. Przyspiesza też proces starzenia się organizmu.

W terapii antyoksydacyjnej naturalną ochronę organizmu mogą wspomóc egzogenne, biologicznie aktywne substancje przeciwutleniające nazywane potocznie wymiataczami wolnych rodników (ang. *free-radical scavengers*). Należy do nich wiele związków pochodzenia roślinnego. Ich obecność była analizowana w miodowniku melisowatym. Zbadano potencjalne właściwości ochronne ekstraktów z liści miodownika w testach *in vitro* i *in vivo*. W eksperymentach *in vitro* oceniono zdolność ekstraktów do neutralizowania wolnych rodników (rodniki DPPH,  $O_2^{\cdot-}$ ,  $NO^{\cdot-}$  i  $\cdot OH$ ) oraz inhibitory liposomalnej peroksydacji (LPx). Natomiast eksperymenty *in vivo* dotyczyły układów przeciwutleniających (aktywności GSHPx, GSHR, Px, CAT, XOD, GSH i intensywności LPx) w homogenatach wątroby i w hemolizatach krwi zwierząt doświadczalnych, po uprzednim traktowaniu ich ekstraktami z liści *M. melissophyllum* lub w połączeniu z  $CCl_4$ . Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że badane ekstrakty wykazują istotne działanie przeciwutleniające, które zdecydowanie wyraźniej przejawia się w wątrobie niż w hemolizatach krwi. Powodem jest prawdopodobnie fakt, że wątroba zawiera inne układy enzymatyczne, które mogą również uczestniczyć w mechanizmie przeciwutleniającym. Najwyższą aktywność wykazały ekstrakty wodne, w których stwierdzono wysokie stężenie flawonoidów. Najważniejsze z nich to apigenina, która wzmacnia aktywność enzymów przeciwutleniających, zmniejszając tym samym zakres uszkodzeń oksydacyjnych w tkankach, oraz luteolina i jej pochodna 7-O- $\beta$ -glukozyd luteoliny, o podobnym działaniu, będące jednocześnie czynnikami przeciwzapalnymi i immunomodulatorami odgrywającymi ważną rolę w zapobieganiu nowotworom (25, 31).

### Składniki lotne

Rodzina *Lamiaceae* zawiera kilka gatunków roślin wytwarzających związki zapachowe. Należy do nich miodownik melisowaty, którego liście po roztarciu wydzielają charakterystyczny zapach podobny do cytrynowego aromatu melisy lekarskiej (*Melissa officinalis* L.), stąd nazwa gatunkowa rośliny – *melissophyllum*. Zapach ten silnie wydzielają również kwiaty miodownika, dzięki czemu są chętnie odwiedzane przez pszczoły miodne *Apis mellifera*, co dało nazwę rodzajową – *Melittis* (32).

Miodownik melisowaty zawiera 0,2% olejku eterycznego. Badania jakościowe i ilościowe kompozycji chemicznej olejku obecnego w nadziemnych częściach *Melittis melissophyllum* subsp. *melissophyllum*, pochodzącego z regionu Ligurii we Włoszech, ujawniły identyczną zawartość lotnych związków terpenowych (47,6%) i pochodnych nieterpenowych (47,5%).

Dominującym składnikiem okazał się 1-okten-3-ol (29,7%), nienasycony nieterpenowy alkohol alifatyczny C8 ze względu na zapach znany jako alkohol grzybowy. W dużych ilościach wystąpiły też: germakren D (10,2%),  $\beta$ -kariofilen (9,0%), (E)-3-hexen-1-ol (8,2%) i sabinen (6,5%) (33).

Podobne analizy przeprowadzone na materiale zebranym w środkowych Włoszech potwierdziły dominującą obecność 1-okten-3-olu z tym, że zawartość tego składnika okazała się znacznie wyższa, wynosiła 43,2-63,4%. Oprócz tego w częściach nadziemnych rośliny stwierdzono występowanie dużych ilości kumaryny (24,6-38,5%). Te same parametry zbadano u podgatunku *albida* i okazało się, że sytuacja jest diametralnie odwrotna: zawartość 1-okten-3-olu była niska (1,7-5,0%), podobnie jak i kumaryny (0,2-0,4%). Podgatunek *albida* jest natomiast bogaty w węglowodory monoterpenowe i seskwiterpenowe z dużą zawartością  $\alpha$ -pinenu (4,0-41,8%), sabinenu (0,2-28,5%) oraz (E)-kariofilenu (8,7-32,3%). Uznano, że te dwa chemotypy mogą być doskonałymi markerami taksonomicznymi identyfikującymi badane podgatunki (34).

Alkohol 1-okten-3-ol jest naturalnie wytwarzany przez wiele gatunków grzybów jadalnych i nadaje im charakterystyczny grzybowy zapach. Wykrycie dużych ilości tego składnika u *Melittis melissophyllum* subsp. *melissophyllum* sprawia, że ten podgatunek może być interesującą rośliną dla przemysłu spożywczego, jako dostarciciel naturalnego aromatu wzmacniającego zapach grzybowy żywności (35).

Inne badania, przeprowadzone przez Maggi i wsp. (32), miały na celu określenie frakcji związków lotnych *Melittis melissophyllum* emitowanych przez całą nadziemną część rośliny, jak również przez poszczególne jej organy anatomiczne. Przebadano próbki pochodzące z 10 populacji miodownika melisowatego zebrane we Włoszech i w Słowacji, należące do podgatunków: subsp. *melissophyllum* i subsp. *carpatica*. Ocena pod kątem pochodzenia geograficznego i przynależności taksonomicznej nie wykazała znaczących różnic, natomiast odmienność profilu zapachowego stwierdzono między wegetatywnymi i generatywnymi organami miodownika. U obu badanych podgatunków wykryto obecność ponad 100 różnych składników lotnych, wśród których dominowały 1-okten-3-ol i kumaryna. Najwięcej alkoholu grzybowego rośliny gromadzą w kielichu kwiatowym (*calyx*), co jest dość istotne ze względów kulinarnych, bowiem oznacza, że zbiór miodownika jako środka zapachowego może odbywać się po zakończeniu kwitnienia, kiedy opadnie korona kwiatowa, a na łodydze zostają już tylko działki kielicha. Na intensywność i jakość zapachu wpływ mają także inne czynniki, jak utlenianie i parowanie podczas

procesu suszenia. Zachodzące w tym czasie zmiany fizykochemiczne powodują obniżenie zawartości węglowodorów monoterpenu i seskwiterpenowych, a wzrost zawartości produktów utleniania, głównie 1-okten-3-olu. Oznacza to, że do celów spożywczych preferowany powinien być surowiec wysuszony (32).

*Melittis melissophyllum* subsp. *melissophyllum* może być także dostarczycielem naturalnej kumaryny dla przemysłu spożywczego, perfumeryjnego i farmaceutycznego. Kumaryna ma przyjemny zapach świeżego siana z nutą waniliową. Znana jest przede wszystkim z występowania w turówce wonnej *Hierochloe odorata*, gatunku trawy nazywanej także żubrówką, stosowanej jako przyprawa do wódki produkowanej w Polsce. Innymi znanymi surowcami kumarynowymi są: ziele nostrzyka lekarskiego *Melilotus officinalis* i ziele marzanki wonnej *Asperula odorata*.

Kumaryna znajduje wiele zastosowań w różnych dziedzinach. Jej słodki zapach jest wielce pożądanym w przemyśle perfumeryjnym jako składnik kompozycji zapachowych oraz utrwalacz zapachów, także jako substancja zapachowa w pastach do zębów i mydłach. Kumaryny wykazują również aktywność farmakologiczną. Podstawowy przedstawiciel tej grupy związków – kumaryna, działa uspokajająco, przeciwobrzękowo, przeciwbólowo oraz spazmolitycznie, zwłaszcza na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, naczyń wieńcowych i oskrzeli. Pochodne kumaryny są wykorzystywane w ochronie przeciwslonecznej skóry (np. umbeliferon), jako środki uszczelniające ścianki naczyń krwionośnych przy leczeniu żylaków, hemoroidów, owrzodzeń (eskulina), także jako pomoc w repigmentacji skóry przy bielactwie lub łuszczycy (furanokumaryny). Kumaryny wykazują też właściwości przeciwutleniające i przeciwnowotworowe jako skutek aktywności przeciwutleniającej i cytotoksycznego wpływu na komórki niektórych nowotworów (36, 37).

W przemyśle kumaryna jest wykorzystywana do aromatyzowania produktów spożywczych, np. wina grzanego, likierów, przypraw do sosów, zup i mięs. Stanowi główny składnik cynamonu, w związku z czym występuje we wszystkich produktach zawierających tę przyprawę (gumy do żucia, płatki śniadaniowe, pierniki i inne pieczywa cukiernicze). Najbardziej obfitym źródłem naturalnej kumaryny jest eteryczny olejek kasjowy otrzymywany z liści i młodych gałązek cynamonowca wonnego, zwanego też chińskim, *Cinnamomum cassia* (16 000-25 000 mg/kg). O wiele uboższa w ten składnik (40 mg/kg) jest kora cynamonowca cejlońskiego *Cinnamomum zeylanicum* dostarczająca olejku cynamonowego i przyprawę kuchenną znaną jako cynamon (38).

Badania ilościowe kumaryny w środkach spożywczych są niezwykle istotne z punktu widzenia zdrowia

człowieka. Wykazano, że kumaryna przy podaniu doustnym może być toksyczna dla wątroby i nerek, w związku z czym jej konsumpcja musi podlegać ograniczeniom (39). Ze względu na potencjalną szkodliwość została umieszczona w wykazie botanicznych substancji toksycznych European Food Safety Authority (EFSA 2009) (40).

Według prawa Unii Europejskiej maksymalna dopuszczalna zawartość kumaryny w środkach spożywczych nie może przekroczyć 2 mg/kg produktu, a dzienną bezpieczną dawkę dla człowieka (ang. *tolerable daily intake* – TDI) ustalono jako 0,1 mg/kg masy ciała. Jest to ilość, dla której nie zaobserwowano skutków hepatotoksycznych u zwierząt doświadczalnych, jak również u ludzi podczas przyjmowania preparatów farmaceutycznych z kumaryną (41). Całkowity zakaz stosowania kumaryny w sektorze spożywczym obowiązuje w USA (42), w związku z czym amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) w grudniu 2010 roku nie zgodziła się na import produkowanej w Polsce wódki marki Żubrówka. W odpowiedzi na to eksperci producenta opracowali zmienioną recepturę i powstała wódka podobna w smaku do oryginału. W przeciwieństwie do pierwowzoru wódka ta nie zawiera kumaryny i w efekcie znalazła się na amerykańskim rynku. Mimo innego składu, w każdej butelce tradycyjnie umieszczane jest źdźbło trawy żubrówki (43, 44).

Wykrycie toksycznej kumaryny w liściach *Melittis melissophyllum*, które w medycynie ludowej są surowcem stosowanym głównie w postaci naparów do picia, skłoniła naukowców do oceny ilościowej tej substancji w ekstraktach z miodownika oraz prześledzenia zmian jej zawartości w trakcie rocznego cyklu fenologicznego rośliny (34, 38). Stwierdzono, że liście *Melittis melissophyllum* subsp. *melissophyllum* na początku cyklu wegetacyjnego zawierają bardzo wysokie stężenia endogennej kumaryny: 4548-14392 mg/kg w próbkach świeżych i 3091-11125 mg/kg w próbkach suszonych. Są to poziomy znacznie przewyższające limit uznany za bezpieczny dla zdrowia człowieka. W końcowych stadiach wegetacji poziom kumaryny obniża się, ale i tak przekracza dopuszczalną normę (4588 mg/kg w próbkach świeżych i 3143 mg/kg w suszonych). Pewien wpływ na obniżenie zawartości kumaryny w produkcie finalnym ma proces suszenia, ze względu na częściową utratę lotnych związków wskutek parowania.

Z punktu widzenia tradycyjnych zastosowań leczniczych miodownika nie jest to sytuacja korzystna, ponieważ surowcem zielarskim jest kwitnące ziele, czyli okres, w którym roślina gromadzi największą ilość kumaryny. Autorzy przeprowadzonych analiz obliczyli, przyjmując wykazaną w badaniach średnią zawartość kumaryny w liściach miodownika jako 6000 mg/kg, że

wystarczy 750 mg suszu z liści w naparze przygotowanym z 500 ml wody, aby osiągnąć maksymalną granicę 2 mg/l napoju. Z kolei do osiągnięcia dziennej dawki spożycia (TDI) wystarczy zjedzenie 1 g suszonych liści (38). Ta obserwacja skłoniła autorów do ostrzeżenia potencjalnych konsumentów, aby ostrożnie stosowali doustne preparaty z miodownika melisowatego. Doceniając tradycje lecznicze, należy wybierać raczej podgatunek *albida*, wykazujący znacznie niższą zawartość kumaryny, ponadto korzystać z surowca suszonego zbieranego w finalnej fazie rozwoju rośliny (38).

### Nowe możliwości lecznicze miodownika melisowatego

*Melittis melissophyllum* L. jest rośliną o wielorakich właściwościach biologicznych mogących dostarczyć człowiekowi wymiernych korzyści, docenianych nie tylko w ziołolecznictwie ludowym. Prowadzone w ostatnich latach badania fitochemiczne i farmakologiczne nadają tej roślinie nowy wymiar i być może przyczynią się do wpisania miodownika melisowatego na listę oficjalnych surowców roślinnych.

Zespół naukowców z Wyższej Szkoły Medycznej w Białymstoku podjął prace mające na celu sprawdzenie możliwości wykorzystania miodownika melisowatego *Melittis melissophyllum* L. subsp. *melissophyllum* w praktyce medycznej. Wykazano, że ekstrakty z tej rośliny mają duży potencjał terapeutyczny w przypadkach różnego typu ran powierzchniowych i głębokich. Miejscowe zastosowanie ekstraktów łagodzi stany

zapalne, zwiększa proliferację komórek, wzmacnia syntezę skórnych włókien kolagenowych w obrębie rany, powodując tym samym wyraźne przyspieszenie zamykania się ran i szybką odnowę uszkodzonej tkanki (45, 46). Cennym spostrzeżeniem jest brak niekorzystnych efektów ubocznych, które zwykle towarzyszą stosowaniu chemioterapeutyków lub antybiotyków. Dodatkowym atutem jest duża skuteczność przeciwdrobnoustrojowa badanych ekstraktów, porównywalna z tradycyjnym środkiem antyseptycznym – chloroheksydyną, co stwarza możliwość zastosowania tej rośliny w przypadkach przewlekłych stanów zapalnych oraz powikłań zapalnych po zabiegach chirurgicznych. Odkryte, nieznanne dotąd właściwości miodownika melisowatego zasugerowały możliwość stworzenia bezpiecznego, naturalnego fitofarmaceutyku, skutecznego w leczeniu różnego typu ran, owrzodzeń, odleżyn, oparzeń i innych trudnych do leczenia chorób skóry, np. trądziku czy opryszczki. Na bazie ekstraktów z miodownika melisowatego opracowano receptury i wykonano maści lecznicze, których oczekiwane właściwości potwierdzają się w testach na zwierzętach. Wynalazek uzyskał europejską ochronę patentową nadaną przez Europejski Urząd Patentowy (47) i jest walidowany w 12 krajach UE. Ponadto, ochronę patentową uzyskano m.in. w USA i Ukrainie, a w innych krajach toczy się procedura patentowa. Obecnie trwa ostatni etap prac nad preparatem zawierającym ekstrakt z miodownika melisowatego do stosowania na uszkodzoną skórę. Gotowy preparat zostanie poddany ocenie klinicznej przed wejściem na rynek farmaceutyczny.

### Piśmiennictwo

1. Szafer W, Kulczyński L, Pawłowski B. Rośliny polskie. PWN, Warszawa 1988.
2. Piękoś-Mirkowa H, Mirek Z. Rośliny chronione. Flora Polski. Multico Ofic Wyd, Warszawa 2006.
3. Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 11 września 2001 r. w sprawie listy gatunków roślin rodzimych dziko występujących objętych ochroną gatunkową ścisłą częściową oraz zakazów właściwych dla tych gatunków i odstępstw od tych zakazów. Dz. U. z 2001 r., nr 106, poz. 1167.
4. Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 lipca 2004 r. w sprawie gatunków dziko występujących roślin objętych ochroną. Dz. U. z 2004 r., nr 168, poz. 1764.
5. Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 r. w sprawie ochrony gatunkowej roślin. Dz. U. z 2014 r., nr 0, poz. 1409.
6. Hegi G. Illustrierte Flora von Mittel-Europa. Carl Hanser Verlag, München 1964; 2468-72.
7. Guarrera PM. Traditional phytotherapy in Central Italy (Marche, Abruzzo, and Latium). *Fitoter* 2005; 76 (1):1-25.
8. Motti R, Mazzoleni S. Ethnobotanical and phytomedicinal knowledge in a long-history protected area, the Abruzzo, Lazio and Molise National Park (Italian Apennines). *J Ethnopharmacol* 2010; 127(2):379-95.
9. Jarić S, Popović Z, Macukanović-Jocić M i wsp. An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia). *J Ethnopharmacol* 2007; 111(1):160-75.
10. Szymborska-Sandhu I, Pióro-Jabrucka E, Bączek K i wsp. Charakterystyka populacji miodownika melisowatego (*Melittis melissophyllum* L.) pochodzącego z rejonu wschodniej Polski. *Symp Nauk nt. Zasoby genowe roślin użytkowych na rzecz hodowli. Kazimierz Dolny 6-8 wrzesień 2017*.
11. Bączek K, Szymborska-Sandhu I, Pawełczak A i wsp. *In vitro* propagation of bastard balm (*Melittis melissophyllum* L.). *Herba Pol* 2015; 61(3):67-76.
12. <http://www.eu-nomen.eu/portal/taxon.php?GUID=589854EA-05E9-4709-9B27-3C103FB952D3>.
13. <https://atlas.roslin.pl/plant/7403>.
14. Drozd J. Wczoraj i dziś ziołolecznictwa. *Przegl Med Uniw Rzesz Narod Inst Leków, Rzeszów* 2012; 2:245-51.
15. Tundis R, Loizzo M, Menichini F i wsp. Biological and pharmacological activities of iridoids: recent developments. *Mini-Rev Med Chem* 2008; 8:399-420.
16. *Harpagophyti radix*. *European Pharmacopoeia 9<sup>th</sup> Edition: European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe* 2017; 1335.

17. Farmakopea Polska. Wyd X, t. I. PTF, Warszawa 2014; 1480-2, 1554.
18. Shushu DD. *In vitro* regeneration of the Kalahari devil's claw, *Harpagophytum procumbens*, an important medicinal plant. South Afr J Bot 2001; 67:378-80.
19. Wolski T, Baj T, Ludwiczuk A i wsp. Hakorośl rozestłana (*Harpagophytum procumbens* DC.) – roślinny surowiec o wielokierunkowym działaniu farmakologicznym. Post Fitoter 2010; (1):3-22.
20. Karłowicz-Bodalska K, Han S, Bodalska A i wsp. Przeciwzapalne właściwości wybranych roślin zawierających związki irydoidowe. Post Fitoter 2017; 18(3):229-34.
21. Parenti C, Arico G, Pennisi M i wsp. *Harpagophytum procumbens* extract potentiates morphine antinociception in neuropathic rats. Nat Prod Res 2016; 30(11):1248-55.
22. Viljoen A, Mncwani N, Vermaak I. Anti-inflammatory iridoids of botanical origin. Curr Med Chem 2012; 19(14):2104-27.
23. Venditti A, Frezza C, Guarini L i wsp. Reassessment of *Melittis melissophyllum* L. subsp. *melissophyllum* iridoidic fraction. Nat Prod Res 2016; 30(2):218-22.
24. Skrzypczak-Pietraszek E, Reiss K, Żmudzki P i wsp. Enhanced accumulation of harpagide and 8-O-acetyl-harpagide in *Melittis melissophyllum* L. agitated shoot cultures analyzed by UPLC-MS/MS. Plos ONE 2018; 13(8):1-34.
25. Lopez-Lazaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. Mini-Rev Med Chem 2009; 9(1):31-59.
26. Majewska M, Czeczot H. Flawonoidy w profilaktyce i terapii. Farm Pol 2009; 65(5):369-77.
27. Czaplńska M, Czepas J, Gwoździński K. Budowa, właściwości przeciwutleniające i przeciwnowotworowe flawonoidów. Post Biochem 2012; 58(3):235-44.
28. Świątek L, Chybowski J. Identification of chemical components of *Melittis melissophyllum* L. Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med 1982; 37:163-70.
29. Skrzypczak-Pietraszek E, Pietraszek J. Seasonal changes of flavonoid content in *Melittis melissophyllum* L. (*Lamiaceae*). Chem Biodivers 2014; 11(4):562-70.
30. Skrzypczak-Pietraszek E, Pietraszek J. Chemical profile and seasonal variation of phenolic acid content in bastard balm (*Melittis melissophyllum* L., *Lamiaceae*). J Pharm Biomed Anal 2012; 66:154-61.
31. Kaurinovic B, Popovic M, Vlasisavljevic S i wsp. Antioxidant activities of *Melittis melissophyllum* L., *Lamiaceae*. Molecules 2011; 16(4):3152-67.
32. Maggi F, Mártonfi P, Conti F i wsp. Volatile components of whole and different plant parts of bastard balm (*Melittis melissophyllum* L., *Lamiaceae*) collected in Central Italy and Slovakia. Chem Biodivers 2011; 8(11):2057-79.
33. Baldini R, Maccioni S, Bedini G i wsp. Essential oils composition of *Melittis melissophyllum* L. and *Oenanthe pimpinelloides* L. (Liguria, Italy). Atti Soc Tosc Sci Nat Mem 2009, Ser B; 116:61-6.
34. Maggi P, Conti F, Cristalli G i wsp. Chemical differences in volatiles between *Melittis melissophyllum* L. subsp. *melissophyllum* and subsp. *albida* (Guss) P.W. Ball (*Lamiaceae*) determined by solid-phase microextraction (SPME) coupled with GC/FID and GC/MS. Chem Biodivers 2011; 8:325-43.
35. Maggi F, Bilek T, Luccarini D i wsp. *Melittis melissophyllum* L. subsp. *melissophyllum* (*Lamiaceae*) from central Italy; A new source of a mushroom-like flavour. Food Chem 2009; 113(1):216-21.
36. Bielawska K, Malinowska M, Cyuńczyk M. Wpływ kumarynu na organizm człowieka. Bromat Chem Toksykol 2014; 47(2):213-21.
37. Malinowska M, Bielawska K. Metabolizm i właściwości antyoksydacyjne kumarynu. Bromat Chem Toksykol 2013; 46(3):393-403.
38. Maggi F, Barboni L, Caprioli G i wsp. HPLC quantification of coumarin in bastard balm (*Melittis melissophyllum* L., *Lamiaceae*). Fitoterapia 2011; 82(8):1215-21.
39. Sproll C, Ruge W, Andlauer C i wsp. HPLC analysis and safety assessment of coumarin in foods. Food Chem 2008; 109:462-9.
40. Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern. EFSA J 2009; 7(9):281.
41. Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC.
42. Ehlers D, Pfister M, Bork WR i wsp. HPLC analysis of tonka bean extracts. Z Lebensm Unters Forch 1995; 201:278-82.
43. <https://polskatimes.pl/podrabiana-zubrowka-podbija-usa/ar/339788>.
44. <https://dziennikzachodni.pl/zubrowka-ze-zlotym-medalem-na-festiwalu-alkoholi-w-usa/ar/10201684>.
45. Zakrzewska A. The therapeutic benefits of *Melittis melissophyllum* extracts in wound healing. Clin Pediatr Dermatol 2018; 4:59.
46. Kępkas S. The therapeutic benefits of *Melittis melissophyllum* extracts in wound healing. Med Plants 2017; 6(5, suppl.):51.
47. Tomulewicz M. Patent EP 3 115 055 B1. Herbal preparation comprising an extract of *Melittis melissophyllum* for use in wound healing.

Autorzy składają podziękowanie dr n. med. Agnieszce Zakrzewskiej i mgr. Pawłowi Kitlasowi za pomoc w kompletowaniu piśmiennictwa do niniejszego artykułu.

#### Konflikt interesów

#### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 03.03.2020

zaakceptowano/accepted: 20.04.2020

Adres/address:

\*dr n. biol. Elżbieta Kowalska-Wochna  
Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku  
ul. Krakowska 9, 15-875 Białystok  
tel.: +48 (85) 749-94-30; fax: +48 749-94-31  
e-mail: e.wochna@wsmed.pl