

POTENCJAŁ ZASTOSOWANIA FITOZWIĄZKÓW Z DZIKOROSNĄCYCH ROŚLIN ZIELNYCH W PREWENCJI I TERAPII WYBRANYCH CHORÓB CYWILIZACYJNYCH

POTENTIAL OF APPLYING WILDGROWING HERBACEOUS PLANTS-DERIVED PHYTOCHEMICALS IN THE PREVENTION AND THERAPY OF SELECTED CIVILIZATIONAL DISEASES

Bartosz Ryl^{1*}, Izabela Jasicka-Misiak¹

*¹Instytut Chemii, Uniwersytet Opolski, Oleska 48, 45-052 Opole Polska
e-mail: bartoszryl@gmail.com

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Fitozwiązki w prewencji i terapii cukrzycy

1.1. Cukrzyca

1.2. Prewencja cukrzycy

1.3. Terapia cukrzycy

1.4. Potencjał wybranych roślin w prewencji i terapii cukrzycy

1.4.1. Gwiazdnica pospolita

1.4.2. Wierzbówka kiprzyca

1.4.3. Komosa biała

1.4.4. Podsumowanie aktywności przeciwcukrzycowej

2. Fitozwiązki w prewencji i terapii choroby Alzheimera

2.1. Choroba Alzheimera

2.2. Prewencja choroby Alzheimera

2.3. Terapia choroby Alzheimera

2.4. Potencjał wybranych roślin w prewencji i terapii choroby Alzheimera

2.4.1. Gwiazdnica pospolita

2.4.2. Wierzbówka kiprzyca

2.4.3. Komosa biała


2.4.4. Podsumowanie aktywności w chorobie Alzheimera

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Mgr inż. Bartosz Ryl w latach 2017-2022 student Wydziału Przyrodniczo-Technicznego Uniwersytetu Opolskiego. Ukończył kierunki biotechnologia oraz inżynieria środowiska. Od 2022 roku doktorant Instytutu Chemii Uniwersytetu Opolskiego. Do głównych zainteresowań badawczych należą: aktywność biologiczna ekstraktów roślinnych i związków chemicznych pochodzenia naturalnego, szczególnie ich zastosowania w roli środków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych.




 <https://orcid.org/0000-0002-3909-8872>

Dr hab. Izabela Jasicka-Misiak, prof. Uniwersytetu Opolskiego w 1995 roku uzyskała magistra chemii ze specjalnością agrobiochemia na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W roku 2005, na tej samej uczelni otrzymała stopień doktora nauk chemicznych, a w 2019 na podstawie rozprawy „Autentykacja miodów odmianowych” uzyskała stopień doktora habilitowanego.

Dr hab. Izabela Jasicka-Misiak specjalizuje się w chemii produktów naturalnych. W zakresie jej zainteresowań badawczych znajdują się produkty pszczele, rośliny lecznicze oraz grzyby halucynogenne. Prowadzone prace koncentrują się na izolacji, oczyszczaniu i identyfikacji substancji pochodzenia naturalnego, na ocenie ich aktywności biologicznej oraz możliwościach potencjalnego zastosowania w różnych gałęziach przemysłu, ze szczególnym uwzględnieniem wyrobów medycznych i suplementów diety.



 <https://orcid.org/0000-0001-7788-5482>

ABSTRACT

The prevalence of individual civilisational diseases has been constantly increasing in recent years. Their occurrence is related, among other factors, to changes in lifestyle (stress, low levels of physical activity, low-quality diet), increasing urbanisation and industrialisation (environmental pollution). Lifestyle-dependent diseases include type 2 diabetes and Alzheimer's disease which is not only related to lifestyle - one of the main risk factors is age. The increasing life expectancy of the population associated with the development of civilisation (health, social and welfare) therefore has a significant impact on its occurrence. In 2017, the number of people with diabetes was approximately 476 million, which represented an increase of 129.7% compared to 1990 [1]. For Alzheimer's disease, incidence and prevalence increased by 147.95% and 160.84% respectively between 1990 and 2019 [2]. The economic and social costs associated with the occurrence of these diseases are enormous [3,4].

Among the drugs used in the treatment of Alzheimer's disease, compounds of natural origin that have the cholinesterase inhibitor activity - the isoquinoline alkaloid galantamine - have been successfully used [101], as well as the semi-synthetic phisostigmine derivative isolated from *Physostigma venenosum* – rivastigmine (Fig. 4.) [5,6]. One of the most commonly used drugs in the treatment of diabetes is metformin, a synthetic derivative of galegin isolated from *Galega officinalis* (Fig. 2.) [7]. Natural-derived compounds can therefore be highly active and safe preparations used in both the prevention and treatment of certain diseases. The present work aims to review and summarise information on the potential use of herbaceous wild plants: *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium* and *Chenopodium album* in the prevention and therapy of diabetes and Alzheimer's disease. Promising results have been obtained in both *in vitro* and *in vivo* studies on the potential use of extracts from these plants. They exhibited protective (neuroprotective activity, protection of organs from damage in the progress of diabetes, effects on body weight control and obesity reduction) and therapeutic (effects on lowering blood glucose levels, reducing insulin resistance, inhibitory effects on cholinesterase, α -glucosidase and α -amylase) activities. Polyphenolic compounds and flavonoids were shown to be important in determining the biological activity of the extracts. Available literature data indicate a high potential for the use of extracts obtained from these plants, both in the prevention and therapy of type 2 diabetes and Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer disease, type 2 diabetes, *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium*, *Chenopodium album*

Słowa kluczowe: Choroba Alzheimera, cukrzyca typu 2, *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium*, *Chenopodium album*

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AChE	– Acetylocholinoesteraza
BChE	– Butylocholinoesteraza
FDA	– Agencja żywności i leków (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organization</i>)
SM	– Gwiazdnica pospolita (<i>Stellaria media</i>)
EA	– Wierzbówka kiprzyca (<i>Epilobium angustifolium</i>)
CA	– Komosa biała (<i>Chenopodium album</i>)
DDT	– Dichlorodifenylotrichloroetan
DDE	– Dichlorodifenyldichloroetylen
DDD	– Dichlorodifenyldichloroetan
AD	– Choroba Alzheimera
TG	– Triacyloglicerole
LDL	– Lipoproteiny o niskiej gęstości
AST	– Aminotransferaza asparaginowa
ALT	– Aminotransferaza alaninowa
ALP	– Fosfataza alkaliczna
m.c.	– Masy ciała
IC ₅₀	– Stężenie hamujące reakcję inhibicyjną o połowę (<i>ang. Half maximal inhibitory concentration</i>)

WPROWADZENIE

Choroby cywilizacyjne to choroby niezakaźne, rozprzestrzenione globalnie, choć więcej przypadków notuje się w krajach rozwiniętych i rozwijających się [8]. Ich występowanie związane jest z rozwojem cywilizacyjnym – wysokim stopniem uprzemysłowienia i urbanizacji oraz wynikających z tego zmian w stylu życia człowieka: dużej ekspozycji na stres, niskiej aktywności fizycznej (przeważająco siedzącego trybu życia) i diety opartej w znacznym stopniu na wysoko przetworzonym pokarmie [9]. Takie zmiany nawyków żywieniowych prowadzą do zwiększonej obecności reaktywnych form tlenu i stresu oksydacyjnego w organizmie, związane są także z występowaniem chorób dietozależnych, m.in. cukrzycy [8]. Z urbanizacji i uprzemysłowienia wynika natomiast zwiększona ekspozycja na zanieczyszczenia środowiskowe [10]. Z zanieczyszczeniem środowiska powiązано szereg chorób, wśród nich wyróżnia się: choroby płuc i układu sercowo-naczyniowego powiązane z obecnością spalin, gazów odlotowych, pyłów zawieszonych oraz dwutlenków siarki i azotu, schorzenia endokrynologiczne: cukrzyce typu 2 oraz choroby tarczycy, związane z ekspozycją na polichlorowane bifenyle, pyły zawieszane, dioksyne, kadm, ftalany, i pestycydy chloroorganiczne – w szczególności DDT i produkty jego rozpadu: DDE i DDD. Z obecnością zanieczyszczeń w środowisku powiązано także schorzenia układu rozrodczego, niealkoholowe stłuszczenie wątroby i choroby układu nerwowego, w tym chorobę Alzheimera (AD) – do czynników ryzyka zaliczono glin, pyły zawieszane, pestycydy, fumiganty i defolianty [11]. Wykazano także zależność pomiędzy dietą i stylem życia, a rozwojem i progresją AD oraz wykazano częstszą zapadalność na tę chorobę neurodegeneracyjną u osób z cukrzycą typu 2 [12]. Używki – w tym najbardziej rozpowszechnione alkohol i tytoń stanowią istotny czynnik ryzyka w rozwoju chorób cywilizacyjnych, w szczególności nowotworowych [13].

Stale rośnie liczba notowanych rocznie przypadków demencji, w szczególności jej najpowszechniejszej przyczyny – choroby Alzheimera. Zapadalność na tę chorobę wzrasta drastycznie wraz z wiekiem, trend ten spowodowany jest więc między innymi rosnącym średnim wiekiem społeczeństwa [2]. W latach 1990-2019 zachorowalność i współczynnik chorobowości (prewalencja) dla demencji wzrosły na świecie odpowiednio o 147,95% i 160,84% [4]. Koszty ekonomiczne związane z opieką nad osobami cierpiącymi na tę przypadłość przez członków rodzin i innych opiekunów, w 2022 roku oszacowano w Stanach Zjednoczonych na około 339,5 mld dolarów, a koszty związane z opieką zdrowotną nad chorymi, którzy ukończyli 65 rok życia w 2023 roku oszacowano na 345 mld dolarów [14].

Częstość występowania cukrzycy na świecie wzrosła z 211,2 mln przypadków w 1990 roku do 476,0 mln w roku 2017 (wzrost o 129,7%) [1]. Całkowite koszty ekonomiczne związane z występowaniem cukrzycy w Stanach Zjednoczonych oszacowano w 2022 roku na 412,9 mld dolarów, z czego 306,6 mld dolarów to koszty bezpośrednie, a 106,3 mld koszty pośrednie związane z absencją w pracy, obniżoną

produktywnością, niepełnosprawnością i przedwczesną śmiercią [3]. Według prognoz w 2050 roku liczba chorych może wzrosnąć do około 1,31 mld [15]. Liczba zgonów spowodowanych cukrzycą w 2017 roku wyniosła 1,37 mln, a prognozowana na rok 2025 może wynieść około 1,59 mln [1].

Choroby cywilizacyjne są dziś jednym z najważniejszych wyzwań dla systemu opieki zdrowotnej i społecznej. Stale rosnąca liczba notowanych corocznie nowych przypadków chorób takich jak choroby neurodegeneracyjne i cukrzyca stanowią ogromne obciążenie społeczne i ekonomiczne. Etiologia tych chorób związana jest z rozwojem cywilizacyjnym, rosnącym uprzemysłowieniem i urbanizacją, a także drastyczną zmianą stylu życia przeciętnego człowieka na przeważająco siedzący. Istotne czynniki to także dieta – coraz częściej wysokoprzetworzona i używki. Czynniki takie jak przewlekły i intensywny stres, wysoki stopień zanieczyszczenia powietrza, niskiej jakości dieta i brak aktywności fizycznej przekładają się na zwiększone ryzyko występowania chorób metabolicznych, zaburzeń neurologicznych, a także nowotworów. W następnych latach prognozowane są dalsze wzrosty zapadalności na te choroby. Z tych powodów istotne jest poszukiwanie środków wykazujących zarówno działanie terapeutyczne, jak i prewencyjne wobec tych schorzeń.

Obiecującym źródłem szerokiej gamy związków chemicznych wykazujących rozmaite kierunki aktywności biologicznej są rośliny wyższe. Do produktów ich metabolizmu należą m.in. związki fenolowe, terpeny, terpenoidy, fenylopropanoidy i niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe. Surowce roślinne mogą wykazywać działanie: przeciwcukrzycowe [16,17], przeciwstresowe [18,19], przeciwłękowe [20–22], przeciwdepresyjne [23–25], nootropowe [26,27], adaptogenne [28]. Substancje nootropowe definiowane są jako związki aktywujące funkcje poznawcze takie jak pamięć i uczenie się [29]. Ich mechanizm działania opiera się najprawdopodobniej na modyfikacji wytwarzania neuroprzekazników, enzymów i hormonów, zwiększeniu ilości tlenu dostarczanego do mózgu lub zwiększeniu plastyczności i transmisji synaptycznej, co przekłada się na zrównoważenie funkcjonowania układu nerwowego i poprawę ogólnego samopoczucia [30]. Jako adaptogeny rozumie się substancje pochodzenia naturalnego lub syntetyczne zwiększające zdolności adaptacji i podnoszące odporność organizmów żywych na stres [31]. Zarówno związki o działaniu nootropowym jak i adaptogennym badane są w kierunku zastosowania jako leki poprawiające funkcjonowanie osób cierpiących na AD i inne postaci demencji [27,29,30]. Adaptogeny zwiększają ponadto odporność organizmu na intensywny wysiłek fizyczny [32]. Wskazuje się także na potencjalne zastosowanie ich w łagodzeniu objawów depresji [33]. Wśród fitozwiązków występują substancje wykazujące aktywność hamującą reakcje enzymatyczne – w tym katalizowane przez α -glukozydazę [34,35], stosowane w leczeniu cukrzycy oraz cholinoesterazy – acetylocholinoesterazę (AChE) i butyrocholinoesterazę (BChE) znajdujące zastosowanie w terapii AD [36]. Inhibitory cholinoesteraz w literaturze wskazywane są jako środki zmniejszające śmiertelność w przypadku

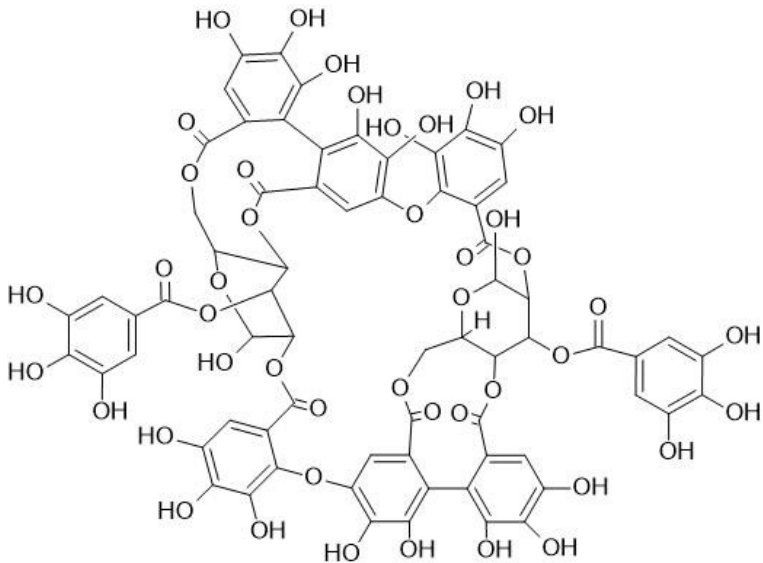
cukrzycy typu 2 [37] – wskazuje się na potencjalnie istotną rolę tych enzymów w patogenezie zarówno AD i cukrzycy typu 2 [38].

Niemal nieograniczonym źródłem kandydatów do opracowywania środków wykazujących pożądane kierunki aktywności biologicznej są metabolity roślinne. Obecnie ze względu na intensywny rozwój metod fitochemicznych, metabolomiki oraz modeli biologicznych, odnotowuje się renesans zainteresowania surowcami roślinnymi w poszukiwaniu nowych leków. Niniejsza praca stanowi przegląd potencjału wykorzystania fitozwiązków występujących w roślinach gatunku *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium* i *Chenopodium album* w charakterze środków prewencyjnych i terapeutycznych w cukrzycy i chorobie Alzheimera.

Gwiazdnica pospolita (*Stellaria media*) to gatunek kosmopolityczny [39]. Tradycyjne zastosowanie obejmuje leczenie chorób skórnych [40], infekcji wirusowych i wykorzystanie jako środka o działaniu przeciwzapalnym [41]. Wskazuje się także na działanie przeciwcukrzycowe, przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwarzodźcowe i przeciwłękowe ekstraktów pozyskiwanych z tej rośliny [42]. Do głównych grup związków chemicznych obecnych w ekstraktach z *SM* należą: saponiny, alkaloidy, glikozydy nasercowe, kwasy tłuszczowe, taniny i terpenoidy [43].

Wierzbówka koprzyca (*Epilobium angustifolium*) występuje pospolicie na półkuli północnej [44]. Tradycyjnie wykorzystywana w leczeniu stanów zapalnych, chorób żołądkowo-jelitowych oraz w celu przyspieszenia gojenia się ran, obrzęków i owrzodzeń skóry [45]. W roślinie występują liczne związki chemiczne, m.in.: taniny, elagotaniny (w tym dimeryczna elagotanina - oenoteina B (Rys. 1.), wykazująca szereg właściwości biologicznych [46,47]), terpeny, kwasy fenolowe i flawonoidy, sterole i kwasy tłuszczowe charakteryzujące się wielokierunkową aktywnością biologiczną: przeciwandrogenną, przeciwzapalną, przeciwproliferacyjną, antyoksydacyjną, cytotoksyczną i przeciwmikrobiologiczną [48,49].

Komosa biała (*Chenopodium album*) występuje w regionach umiarkowanych, subtropikalnych i tropikalnych, będąc jednym z najuciążliwszych chwastów w uprawach rolnych [50]. Znajduje tradycyjne zastosowanie jako środek przeciwpasożytniczy, moczopędny, kardiotoniczny, przeczyszczający, wykorzystywany także w leczeniu wrzodów, niestrawności i wzdęć [51]. Analizy fitochemiczne wykazały w roślinie zawartość fenoli, flawonoidów, garbników, betalain, kumaryn, antocyjanów, karotenoidów, steroli i glikozynolanów [52,53]. Substancje należące do tych klas chemicznych wykazują właściwości przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, hepatoprotekcyjne, rozkurczowe i przeciwbólowe [54].



Rysunek 1. Dimeryczna elagotanina – oenoteina B występująca w *Chamaenerion angustifolium*
 Figure 1. Dimeric ellagitannin - oenothein B present in *Chamaenerion angustifolium*

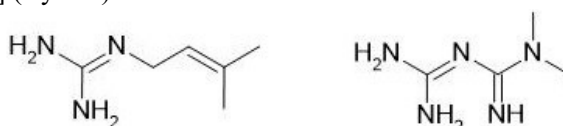
1. FITOZWIĄZKI W PREWENCJI I TERAPII CUKRZYCY

1.1. CUKRZYCA

Mianem cukrzycy określa się grupę chorób metabolicznych, charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii (podwyższonego stężenia glukozy we krwi), wynikającej z zaburzeń wydzielania lub nieprawidłowego działania insuliny, a także występowaniem obu zjawisk jednocześnie [55]. Według klasyfikacji WHO wyróżnia się [56]: cukrzycę typu 1 – autoimmunologiczną i idiopatyczną; cukrzycę typu 2 (upośledzenie wydzielania insuliny lub insulinooporność); inne specyficzne typy cukrzycy: związane z genetycznymi defektami czynności komórek β trzustki lub działania insuliny, chorobami zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatiami, wywołane lekami i substancjami chemicznymi, infekcjami, rzadkie postacie cukrzycy wywołane procesem immunologicznym oraz inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą. Czwartym typem cukrzycy w tej klasyfikacji jest cukrzyca ciążowa. Istotnym jest, aby wszystkie typy cukrzycy były diagnozowane i leczone na wczesnym etapie choroby, co pozwala zapobiec lub spowolnić groźne powikłania, takie jak retinopatia, neuropatia, nefropatia cukrzycowa, choroby sercowo-naczyniowe i owrzodzenie stopy cukrzycowej [57].

1.2. PREWENCJA CUKRZYCY

Wysiłki kierowane na prewencję cukrzycy, w szczególności typu 2 związanego w dużej mierze ze stylem życia, mogą przynieść ogromne korzyści socjalne, ekonomiczne i w zdrowiu publicznym. W kilku dużych randomizowanych badaniach z Chin, Indii, USA i Finlandii wykazano, że zmiany dotyczące stylu życia (w szczególności diety i aktywności fizycznej) mogą zmniejszyć częstość występowania cukrzycy typu 2 w populacji wysokiego ryzyka o 29-58% [58–61]. Głównym lekiem stosowanym w prewencji cukrzycy typu 2 u osób z grupy podwyższonego ryzyka (w stanach przedcukrzycowych lub hiperglikemii bez cukrzycy) jest metformina – syntetyczna pochodna galeginy izolowanej z rutwicy lekarskiej [7] (Rys. 2.).



Rysunek 2. Galegina (po lewej stronie) i metformina (po prawej stronie)

Figure 2. Galegin (left) and metformin (right)

Potencjał tego leku w opóźnieniu lub zapobieganiu wystąpieniu cukrzycy typu 2 został potwierdzony w wielu badaniach klinicznych, choć jego skuteczność okazała się niższa od intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia osób narażonych na rozwój choroby [62]. Stosowanie leku niesie ze sobą jednak szereg możliwych działań niepożądanych: najczęściej występujących ze strony układu pokarmowego: nudności, biegunka, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, utrata apetytu; do innych skutków ubocznych należą: kwasica mleczanowa, hepatotoksyczność, ostre zapalenie trzustki, indukowany lekiem niedobór witaminy B12, zmiany krzepliwości i hipoglikemia [63]. Metformina należy do biguanidów, a jej mechanizm działania jest złożony i wielokierunkowy. Prowadzi do zmniejszenia insulinemii i glikemii na czczo jak i po posiłku, poprzez podniesienie insulinowrażliwości hepatocytów i tkanek obwodowych, zmniejszenie glukoneogenezy wątrobowej, hamowanie wchłaniania glukozy w jelicie i zwiększenie obwodowej utylizacji glukozy [64].

Roślinne metabolity wtórne także mogą przyczyniać się do prewencji rozwoju cukrzycy, w szczególności zależnego od czynników środowiskowych typu 2. Przeciwtłeniacze, takie jak polifenole i flawonoidy mogą hamować wchłanianie glukozy, stymulować wydzielanie insuliny i zmniejszać wątrobową produkcję glukozy [65]. Jednym z sugerowanych czynników powodujących dysfunkcję komórek β trzustki i insulinoporność jest nadmierna produkcja reaktywnych form tlenu [66]. W metaanalizie obejmującej 6 badań kohortowych wykazano, że przyjmowanie flawonoidów wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2 [67]. Dane z kilku badań kohortowych wskazują, że spożycie herbaty

i kawy, bogatej w związki flawanoloowe, było związane ze zmniejszonym ryzykiem cukrzycy typu 2, wykazano także zmniejszone ryzyko w grupie osób przyjmującej rośliny bogate w antocyjany, takie jak jagody i winogrona [68]. Nie sposób jednak wykluczyć wpływu innych zawartych w tych roślinach fitozwiązków na otrzymane wyniki.

1.3. TERAPIA CUKRZYCY

Do głównych klas związków przeciwhiperglykemicznych stosowanych w terapii cukrzycy należą: insuliny, biguanidy, sulfonilomoczniki, meglitynidy (glinidy), inhibitory α -glukozydazy i tiazolidinediony. Stosowane są także terapie inkretynowe, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 i ich kombinacje [69]. Najczęściej stosowanym lekiem pozostaje wciąż metformina [70]. Na całym świecie prowadzone są intensywne badania nad opracowywaniem nowych leków, terapii kombinowanych i systemów dostarczania leków przeciwcukrzycowych w celu zapewnienia wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa terapii [71]. Aktywność przeciwcukrzycową wykazują także liczne metabolity roślinne [72,73]. Skuteczność w terapii cukrzycy wykazały fitozwiązki należące do: alkaloidów, glikozydów, polisacharydów, peptydoglikanów, tepenoidów, aminokwasów i jonów nieorganicznych [74]. Ekstrakty roślinne i pojedyncze izolowane substancje mogą wykazywać m.in. działanie mimetyczne lub sekrecyjne insuliny, aktywność inhibicyjną wobec α -glukozydazy, regulacyjne aktywności enzymów zaangażowanych w glikolizę i glukoneogenezę, łagodzące stres oksydacyjny wywołany hiperglykemią i produkcją cytokin prozapalnych [74–76].

1.4. POTENCJAŁ WYBRANYCH ROŚLIN W PREWENCJI I TERAPII CUKRZYCY

1.4.1. Gwiazdnica pospolita

W badaniach *in vitro* wykazano istotny efekt przeciwcukrzycowy ekstraktu metanolowego z *Stellaria media* (SM) w obniżaniu hiperglykემii u szczurów z cukrzycą typu 2 indukowaną aloksanem (podanie dootrzewnowe, 150 mg/kg m.c.) [77]. Ekstrakt uzyskano przez macerację metanolem surowca roślinnego zebranego w Pakistanie. Pomiar poziomu glukozy we krwi wykazały istotny spadek glikemii ($120,8 \pm 8,2$ mg/dl) po podaniu ekstraktu w najwyższym badanym stężeniu (400 mg/kg m.c.). Efekt był porównywalny do wywołanego standardowym lekiem przeciwcukrzycowym – glibenklamidem w dawce 5 mg/kg m.c. (poziom glukozy we krwi $114,28 \pm 7,3$ mg/dl). Podanie ekstraktu roślinnego wpłynęło także pozytywnie na funkcje wątroby u szczurów z indukowaną cukrzycą wyraźnie obniżając poziom markerów upośledzenia czynności wątroby - ALT, ALP i bilirubiny w surowicy.

Badania przeprowadzone na szczurach z cukrzycą typu 2 indukowaną streptozotocyną (20 mg/kg m.c.) wykazało wpływ doustnej suplementacji ekstraktu wodnego SM (surowiec roślinny ze zbiorów na Węgrzech) w stężeniu 100 mg/ml na

obniżenie glikemii względem grupy kontrolnej [78]. Jednak z upływem czasu efekt przeciwcukrzycowy zanikał i poziomy glukozy we krwi obu grup niemal się zrównały. Ocenie podlegały: poziom glukozy we krwi, tolerancja glukozy, poziom insuliny, aktywność α -amylazy oraz parametry czynnościowe serca, wątroby i nerek. Nie wykazano wpływu ekstraktu na poprawę tolerancji glukozy, poziom insuliny i aktywność α -amylazy w surowicy ani parametrów czynności wątroby i nerek. W doświadczeniu wykazano jednak korzystny wpływ ekstraktu na dysfunkcje serca wywołane cukrzycą, bez towarzyszącego istotnego wpływu na łagodzenie przebiegu samej choroby.

W eksperymencie *in vivo* przeprowadzonym na myszach wykazano potencjał zastosowania liofilizowanego soku *SM* (ze zbiorów w Indiach) w prewencji i terapii otyłości [79]. Dokonano pomiarów aktywności inhibicyjnej wobec α -amylazy i lipazy trzustkowej, poziomu TG w osoczu po doustnym podaniu emulsji lipidowej, wpływu na otyłość wywołaną dietą wysokotłuszczową oraz wykonano badania histopatologiczne wątroby. Ekstrakt ten wpływał hamująco na wchłanianie tłuszczu i węglowodanów poprzez inhibicję enzymów trawiennych. Ekstrakt hamował aktywność enzymów w sposób zależny od dawki. Zahamowanie aktywności lipazy (wartość IC_{50} 3,71 mg/ml) było silniejsze niż α -amylazy (wartość IC_{50} 4,53 mg/ml). Stwierdzono istotnie niższe stężenie TG, cholesterolu i LDL w grupie, której podano 900 mg liofilizowanego soku *SM* na kilogram m.c.. Średnie tygodniowe spożycie pokarmu różniło się między grupą kontrolną zwierząt, a grupami otrzymującymi pokarm bogaty w tłuszcz. Nie odnotowano jednak istotnej różnicy między grupą otrzymującą samą dietę wysokotłuszczową, a grupą spożywającą pokarm bogatotłuszczowy z dodatkiem ekstraktu z *SM*. Wskazuje to, że działanie przeciw otyłości ekstraktu nie jest związane z niższym poziomem spożycia pokarmu. Liofilizowany sok *SM* w dawce 900 mg/kg m.c. istotnie hamował przyrost masy ciała względem grupy otrzymującej pokarm bogaty w tłuszcz. Podaż ekstraktu w tym stężeniu wpłynęła także na zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej i masy wątroby. Badania histopatologiczne wątroby wykazały redukcję poziomu stłuszczenia wątroby względem grupy kontrolnej. Zapobieganie i terapia otyłości powiązana jest z istotną redukcją prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy typu 2, możliwe więc jest zastosowanie go w prewencji tej choroby.

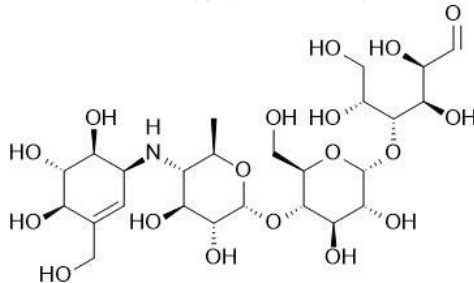
Wykazano także potencjał metanolowych ekstraktów *SM* ze zbiorów w Indiach w prewencji otyłości wywołanej przyjmowaniem leków [80]. Otyłość indukowano u myszy aplikacją progesteronu w dawce 10 mg/kg m.c.. Podanie metanolowych wyciągów z gwiazdnicy pospolitej w dawkach 200 i 400 mg/kg m.c. spowodowało redukcję przyrostu białej tkanki tłuszczowej, wskaźnika otyłości i masy wątroby w porównaniu z grupą z indukowaną otyłością bez podania ekstraktów. Przytoczone badania wskazują na potencjał zastosowania metanolowych wyciągów z gwiazdnicy

pospolitej w kontrolowaniu przyrostu masy ciała indukowanej progesteronem. Wyniki wskazują na zahamowanie łaknienia oraz potencjalne zmiany w metabolizmie lipidów. Wykazano także znacznie wyższą aktywność ekstraktów metanolowych niż etanolowych.

1.4.2. Wierzbówka kiprzyca

Aktywność przeciwcukrzycową metanolowego ekstraktu z *Epilobium angustifolium* (EA) zebranego w Chinach została przebadana w modelu *in vivo* cukrzycy typu 2 indukowanej streptozotocyną u szczurów [81]. Oznaczono poziomy AST i ALT, glukozy i insuliny. Wątroby i trzustki poddano analizie histopatologicznej. Do oceny cytotoksyczności zastosowano linię komórkową szczurzych komórek trzustki INS-1. Zastosowanie ekstraktu wpływało korzystnie zarówno na wskaźnik przyrostu masy ciała, jak i poziom glukozy we krwi na czczo, w stopniu porównywalnym do zastosowanego kontrolnie leku przeciwcukrzycowego – metforminy. Zastosowanie ekstraktu znacznie zmniejszyło insulinooporność. Ocena histopatologiczna wykazała ochronne działanie na wątrobę i trzustkę. Wyniki badań wskazują na niższą toksyczność ekstraktu w skutecznej dawce niż standardowego leku – metforminy.

Metanolowy ekstrakt z EA ze zbiorów w Turcji poddano ocenie pod kątem genotoksyczności w modelach bakteryjnym i roślinnym oraz aktywności inhibicyjnej



Rysunek 3. Struktura akarbozy
Figure 3. Structure of acarbose

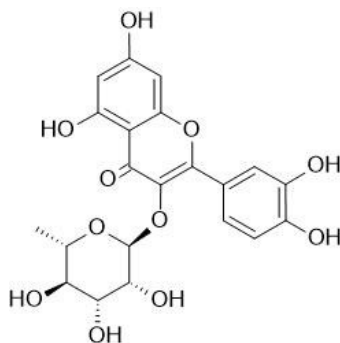
wobec enzymów: α -glukozydazy i α -amylazy [82]. Ekstrakt metanolowy frakcjonowano kolejno n-heksanem, dichlorometanem, octanem etylu i n-butanolem. Wszystkie frakcje ekstraktu wykazały silniejsze zahamowanie α -glukozydazy niż standardowy lek o charakterze inhibitora tego enzymu – akarboza (Rys. 3.). Najwyższą aktywność wykazała frakcja dichlorometanowa, hamując szybkość reakcji enzymatycznej o połowę (IC_{50}) w stężeniu około 293 krotnie niższym niż akarboza. Z wykorzystaniem HPLC z frakcji tej wyizolowano sześć znanych fitoskładników: kwas galusowy, 3-O- α -galaktozyd kwercetyny, 3-O- α -glukozyd kwercetyny, 3-O- α -glukuronian kwercetyny, 3-O- α -ramnozyd kwercetyny i 3-O- α -ramnozyd kemferolu. Wyizolowane związki poddano powtórnej ocenie aktywności inhibicyjnej wobec α -glukozydazy oraz ocenie zahamowania aktywności α -amylazy.

Żaden z fitoskładników nie spowodował inhibicji α -amylazy. Najsilniejszą aktywność hamującą α -glukozydazę wykazał 3-O- α -ramnozyd kwercetyny (Rys. 4.), osiągając wartość IC_{50} na poziomie $1735 \pm 85 \mu\text{M}$ (co przekłada się na aktywność 3,7 raza wyższą od akarbozy, która osiągnęła wartość IC_{50} równą $6417 \pm 377 \mu\text{M}$). Wartości inhibicji α -glukozydazy uzyskane dla frakcji dichlorometanowej ekstraktu okazały się wyższe, niż pojedynczych, wyizolowanych z niej fitoskładników, co może sugerować oddziaływania synergistyczne i/lub addytywne pomiędzy fitozwiązkami. Wyniki testu genotoksyczności potwierdzają także bezpieczeństwo tego stosowanego tradycyjnie zioła. Co więcej, wykazano znaczące działanie antygenotoksyczne wierzbowki kiprzyicy oraz wyizolowanego z ekstraktu kwasu galusowego. Roślina ta nie tylko wykazała silną aktywność przeciwcukrzycową, ale potwierdzono także bezpieczeństwo jej stosowania.

1.4.3. Komosa biała

W badaniach *in vivo* w modelach króliczych z hiperglikemią indukowaną aloksanem wykazano istotną aktywność przeciwcukrzycową ekstraktów sporządzonych chloroformem i eterem naftowym z *Chenopodium album* (CA) ze zbiorów w Iranie [83]. Ekstrakty te podawane w dawce $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. przełożyły się na uzyskanie znacznie niższych wyników poziomu glukozy (ekstrakt chloroformowy - $109 \pm 5,5 \text{ mg}/\text{dl}$, sporządzone eterem naftowym - $118,21 \pm 21,1 \text{ mg}/\text{dl}$) niż po podaniu standardowego leku przeciwcukrzycowego – glibenklamidu w dawce $1 \text{ mg}/\text{kg}$ m.c. ($177,66 \pm 30,69 \text{ mg}/\text{dl}$). Nie stwierdzono natomiast istotnej aktywności ekstraktu metanolowego.

Ocenie aktywności inhibicyjnej wobec α -amylazy *in vitro* oraz toksyczności ostrej i aktywności przeciwcukrzycowej *in vivo* poddano otrzymane z CA (Indie) frakcje: taniową, flawonoidową, alkaloidową i saponinową [84]. Wyniki badań aktywności inhibicyjnej wobec α -amylazy wskazują na wysoką aktywność frakcji flawonoidowej ekstraktu (IC_{50} na poziomie $122,18 \pm 1,15 \mu\text{g}/\text{ml}$) w porównaniu ze

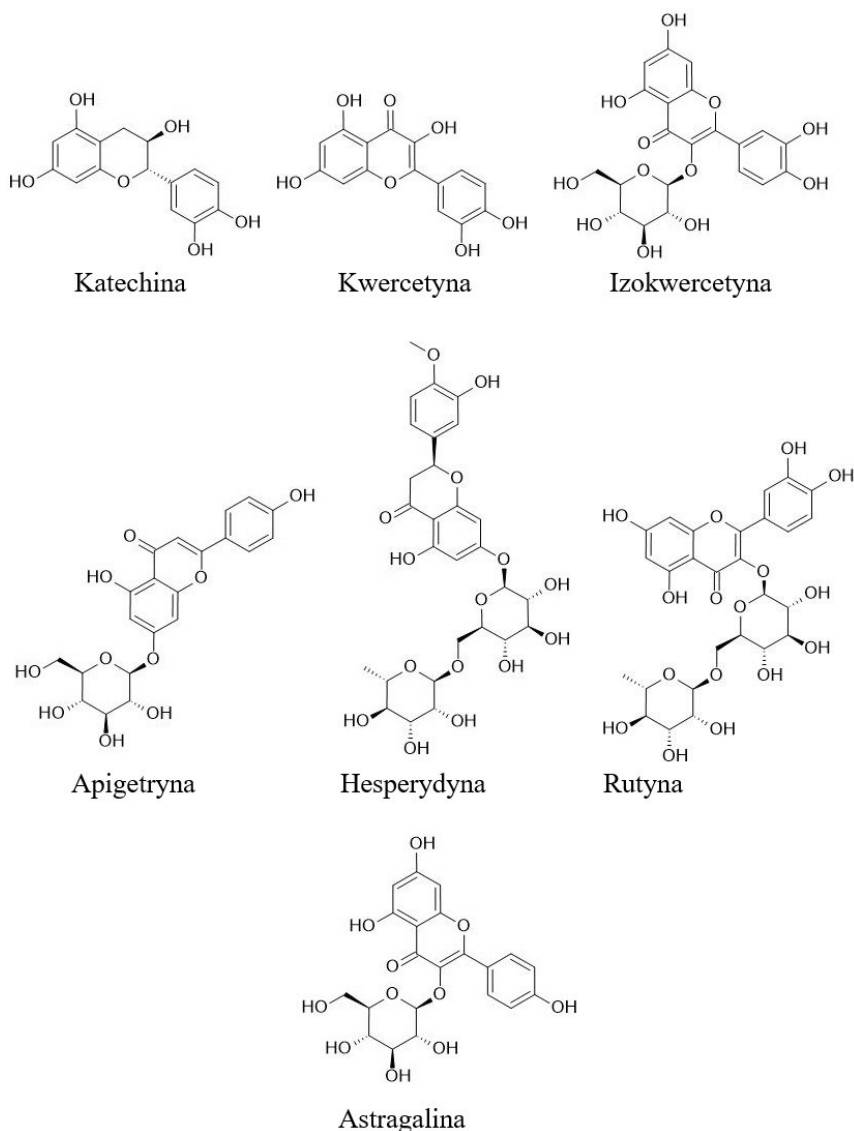


Rysunek 4. Struktura 3-O- α -ramnozydu kwercetyny
Figure 4. Structure of quercetin 3-O- α -rhamnoside

standardowym lekiem o charakterze inhibitora tego enzymu - akarbozą ($812,83 \pm 1,07$ $\mu\text{g/ml}$). Po wykonaniu wstępnych badań *in vitro* wykluczono frakcję saponinową z dalszej części eksperymentu przeprowadzonego na myszach, ze względu na niską aktywność hamującą reakcję enzymatyczną. Uzyskane wyniki eksperymentu wskazują na silną aktywność przeciwcukrzycową frakcji flawonoidowej uzyskanej z tej rośliny w modelach *in vitro*, jak i *in vivo*. Frakcja taninowa wykazała niższą aktywność, natomiast frakcja alkaloidowa nie wykazała aktywności terapeutycznej. Żaden ze stosowanych ekstraktów nie wywołał ostrej toksyczności w dawce 2000 mg/kg m.c.. Uzyskane wyniki wskazują na potencjał zastosowania flawonoidów CA w terapii cukrzycy, wymagają jednak dalszych badań dotyczących mechanizmu i bezpieczeństwa stosowania.

1.4.4. Podsumowanie aktywności przeciwcukrzycowej

Na podstawie przytoczonych wyników doświadczeń *in vitro* i *in vivo* zaobserwować można silny potencjał ekstraktów uzyskanych z SM, EA i CA w prewencji i terapii cukrzycy typu 2. Surowce roślinne mogą wywierać zarówno efekt obniżający glikemię, jak i wykazywać charakter inhibitorów α -glukozydazy. Ekstrakt z gwiazdnicy pospolitej wykazał się także znacznym działaniem przeciwotyłości, w tym wywołanej lekami. Wyniki wskazują na aktywność frakcji hydrofilowych i hydrofobowych, a więc szerokiej gamy związków bioaktywnych takich jak fenole, flawonoidy, alkaloidy, terpeny, terpenoidy i sterole. Doświadczenie dotyczące aktywności przeciwcukrzycowej różnych grup związków chemicznych izolowanych z komosy białej wykazało najwyższą aktywność frakcji flawonoidowej [84]. Do flawonoidów zawartych w roślinie należą: rutyna, kwercetyna, izokwercetyna, apigetryna, hesperydyna, katechina i astragalina [53,85,86] (Rys. 5.).



Rysunek 5. Flawonoidy *Chenopodium album*
 Figure 5. Flavonoids of *Chenopodium album*

Ze względu na zróżnicowany mechanizm działania i duży profil bezpieczeństwa substancje roślinne są stosowane pomocniczo w leczeniu cukrzycy oraz w terapii powikłań cukrzycowych. Mimo, iż w eksperymentach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych oraz w badaniach klinicznych dowiedziono ich działania hipoglikemicznego, to jednak jest ono zbyt słabe, aby konkurować z lekami przeciwcukrzycowymi. Wciąż poszukuje się zatem nowych

matryc mogących znaleźć zastosowanie w prewencji i terapii cukrzycy, jak i wynikających z niej powikłań.

2. FITOZWIĄZKI W PREWENCJI I TERAPII CHOROBY ALZHEIMERA

2.1. CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimer jest najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną na świecie [87]. Jej postęp związany jest przede wszystkim z deficytami pamięci i pogorszeniem funkcji poznawczych [88]. Do głównych czynników ryzyka należą wiek, uwarunkowania genetyczne, styl życia – w tym stosowane używki, niski stopień aktywności fizycznej i kognitywnej (poznawczej), zaburzenia snu, niedożywienie oraz niskiej jakości dieta, a także czynniki medyczne (m.in. choroby nowotworowe, układu krążenia, otyłość, cukrzyca typu 2), depresja i stres, szereg czynników środowiskowych, związanych z zanieczyszczeniem powietrza, ekspozycją na niektóre metale (w szczególności glin, miedź i cynk) oraz niektóre infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe [89,90]. Uważa się, że główną przyczyną choroby jest kumulacja amyloidu beta w postaci blaszek amyloidowych zakłócających przekazywanie nerwowe, a w wyniku powstawania reaktywnych form tlenu (za pośrednictwem aktywacji kinazy ASK1) przyczynia się do apoptozy neuronów, natomiast splątki białka tau blokują wewnątrzkomórkowy transport substancji odżywczych niezbędnych do funkcjonowania komórek [91,92]. Ze względu na stały wzrost średniej długości życia oraz ścisłą zależność między ryzykiem zachorowania i wiekiem, osób cierpiących na tę przypadłość stale przybywa [4].

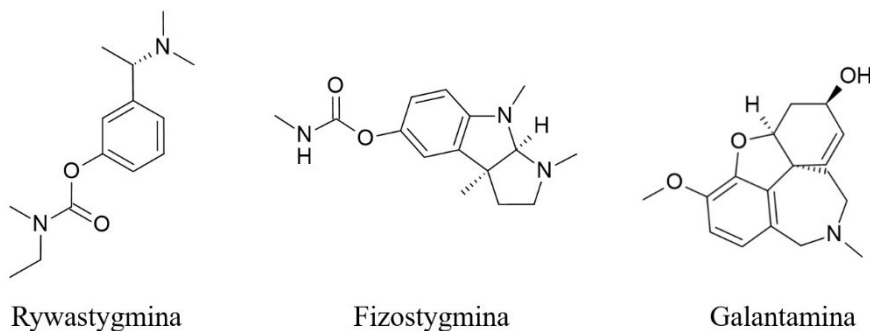
2.2. PREWENCJA CHOROBY ALZHEIMERA

Wśród czynników prewencyjnych wymieniane są przede wszystkim aktywność fizyczna, stymulacja kognitywna, zbilansowana dieta i zachowanie odpowiedniej higieny snu [93,94]. Wskazuje się także na ochronny wpływ przeciwutleniaczy dostarczanych z dietą [95]. Wykazano także aktywność neuroprotekcijną i antyamyloidogenną ekstraktu z chmielu w modelu *in vitro* (*C. elegans* CL2006) – autorzy publikacji wskazują na potencjał zastosowania ekstraktu roślinnego w przeciwdziałaniu wczesnym czynnikom leżącym u podstawy rozwoju AD [96]. Z racji na szeroką gamę związków bioaktywnych obecnych w roślinach i ich potencjalne synergistyczne, addytywne i wielokierunkowe działanie, mogą one stanowić bazę do opracowywania nie tylko terapeutyków, ale także nurtraceutyków pomocnych w ograniczaniu ryzyka wystąpienia AD i innych chorób neurodegeneracyjnych.

2.3. TERAPIA CHOROBY ALZHEIMERA

Choroba Alzheimer zgodnie z dzisiejszym stanem wiedzy jest nieuleczalna [97]. Terapia farmakologiczna opiera się o spowolnienie progresji choroby i leczenie

objawowe [98]. Do powszechnie stosowanych leków zatwierdzonych przez FDA należą: inhibitory cholinesteraz: rywastygmina, donepezil, galantamina oraz antagonistą receptora NMDA – memantyna [99]. Przyspieszoną akceptację FDA uzyskał adukanumab, status pełnego zatwierdzenia lekanemab, a wniosek o pełne zatwierdzenie złożono w przypadku donanemabu, leków immunoterapeutycznych [100]. Trwają także badania kliniczne nad szeregiem leków-kandydatów, których celem są zarówno białko tau i amyloid, jak i wykazujących inne mechanizmy działania [100]. Rywastygmina (Rys. 6.) jest półsyntetyczną pochodną fizostygminy, alkaloidu wyizolowanego z *Physostigma venenosum*, także wykazującego działanie inhibicyjne cholinesteraz [5,6]. Galantamina (Rys. 6.) należy do alkaloidów izochinolinowych, po raz pierwszy została wyizolowana z *Galanthus nivalis* i *Galanthus woronowi* należących do rodziny *Amaryllidaceae* [101]. Wykazano także aktywność hamującą cholinesterazy szeregu innych fitozwiązków należących głównie do klas alkaloidów, steroli, flawonoidów i terpenów, izolowanych z różnych roślin [102,103]. Metabolity wtórne roślin należą więc do związków chemicznych, które znalazły już zastosowanie jako leki w terapii AD, a także występuje wśród nich niezliczone grono kandydatów na lek.



Rysunek 6. Rywastygmina, fizostygmina i galantamina – związki o charakterze inhibitorów cholinesteraz
 Figure 6. Rivastigmine, physostigmine and galantamine - compounds with cholinesterase inhibitory activity

2.4. POTENCJAŁ WYBRANYCH ROŚLIN W PREWENCJI I TERAPII CHOROBY ALZHEIMERA

2.4.1. Gwiazdnica pospolita

Metanolowy ekstrakt z *Stellaria media* (*SM*) (ze zbiorów w Pakistanie) wykazał właściwości neuroprotektcyjne i redukujące peroksydację lipidów w modelu *in vivo* [104]. Ekstrakt ten chronił w znacznym stopniu komórki hipokampa i kory mózgowej przed uszkodzeniami wynikającymi z indukowanego niedoboru tlenu i glukozy w stężeniu 40 µg/ml. Wyniki wskazują na działanie neuroprotektcyjne w przebiegu uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego mózgu. Wykazano spadek

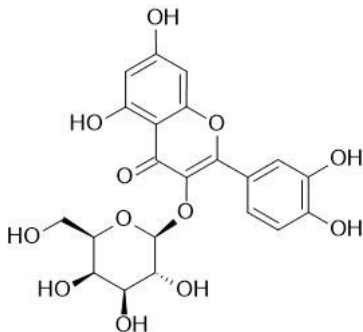
stopnia peroksydacji lipidów. Pod wpływem zastosowania ekstraktu, w sposób zależny od stężenia, obserwowano także redukcję poziomu stresu oksydacyjnego.

2.4.2. Wierzbówka kiprzyca

Wykonano badania dotyczące zmian aktywności hamującej AChE i BChE przez ekstrakt wodny z *Epilobium angustifolium* (EA) (susze komercyjny, Polska) w trakcie symulowanego trawienia *in vitro* [105]. Próbkę pobierano na każdym z etapów symulowanego trawienia *in vitro*, do dalszych procedur oznaczania składu i aktywności biologicznej. Z wykorzystaniem techniki HPLC-ESI-QTOF-MS/MS określono skład jakościowo-ilościowy. Zmierzono także całkowitą zawartość polifenoli, flawonoidów, flawanoli, skondensowanych tanin i antocyjanów. Aktywność inhibicyjną wobec cholinesteraz określono metodą spektrofotometryczną Ellmana z modyfikacjami. Aktywność hamująca AChE i BChE ekstraktów wodnych wyniosła początkowo kolejno 73,2±3,2% i 53,9±4,3%. Po 20 minutach fazy żołądkowej zaobserwowano niewielki wzrost aktywności hamującej. W przypadku symulacji fazy jelita cienkiego nastąpił natomiast znaczny spadek zdolności ekstraktów do hamowania aktywności enzymatycznej w zestawieniu z fazą żołądkową. Utrata aktywności była skorelowana ze spadkiem całkowitej zawartości polifenoli.

Przeprowadzono badania dotyczące aktywności hamującej AChE *in vitro* etanolowego ekstraktu z EA ze zbiorów w Turcji [106]. Aktywność inhibicyjną określono metodą spektrofotometryczną Ellmana. Wartość IC₅₀ wyniosła 0,14±0,01 mg/ml.

Aktywność inhibicyjną *in vitro* ekstraktu z EA względem AChE i BChE określono w publikacji Karakaya S. i in. [107]. Frakcja uzyskana octanem etylu wykazała najsilniejszą aktywność hamującą oba enzymy – w przypadku AChE na poziomie 36,51±1,88%, natomiast BChE – 62,09±1,98%. Jako najaktywniejszy fitoskładnik tej frakcji ekstraktu wskazano hiperozyd (Rys. 7.).



Rysunek 7. Struktura hiperozydu
Figure 7. Structure of hyperoside

2.4.3. Komosa biała

Wykonano doświadczenie dotyczące neuroprotekcijnego wpływu etanolowego i wodnego ekstraktu z komosy białej na indukowaną skopolaminą neurotoksyczność w szczurzym modelu *in vitro* [108]. Indukowane upośledzenie funkcji motorycznych i poznawczych u szczurów wykazało ochronne działanie zarówno standardowego leku neuroprotekcijnego (piracetamu), jak i badanych ekstraktów wodnych i etanolowych z *CA*. Najsilniejszą redukcję neurotoksyczności wywołanej skopolaminą u szczurów wykazał piracetam, jednak po 15 dniach prowadzenia doświadczenia wartość uzyskana dla ekstraktu etanolowego w dawce 500 mg/kg m.c. była zbliżona. Przeprowadzony eksperyment wykazał potencjał zastosowania ekstraktu *CA* w roli nootropu, ekstrakt wykazywał bowiem aktywność neuroprotekcijną oraz zwiększał zdolności poznawcze i motoryczne w testach *in vitro*.

Zbadano aktywność hamującą AChE i BChE ekstraktów n-heksanowych, acetonowych i metanolowych z całej rośliny (części naziemnej i korzeni) *CA* var. *album* subsp. *microphyllum* ze zbiorów w Turcji [85]. Do określenia siły inhibicji reakcji enzymatycznych zastosowano test Ellmana. Określono także profil fenolowy i kwasów tłuszczowych z użyciem LC-MS/MS i GC-MS. Żaden z ekstraktów nie wykazał aktywności hamującej AChE. W przypadku inhibicji BChE najsilniejszą aktywność wykazał ekstrakt acetonowy (65,29±1,56%), dalej metanolowy (52,64±2,78%) oraz heksanowy (44,31±2,13%). Profil fenolowy ekstraktu metanolowego wykazał najwyższą zawartość flawonoidów: hesperydyny (9769,13±158,26 µg/g), rutyny (2935,19±39,92 µg/g) i kwercetyny (112,31±6,44 µg/g). Pozostałe zidentyfikowane związki fenolowe – kwas protokatechowy, kwas chlorogenowy, apigetryna i astragalina występowały w ilościach poniżej 100 µg/g. Do głównych kwasów tłuszczowych w ekstrakcie heksanowym należały kwasy: mirystynowy (18,26±0,96%), *cis*-10-pentadekanowy (15,39±0,54%), linolowy (14,76±0,18%), elaidynowy (11,86±0,71%), heneikozanowy (11,27±0,12%), arachidowy (9,85±0,59%), *cis*-11-ikozenowy (8,99±0,48%), *cis*-11,14-eikozadienowy (5,63±0,06%) i linoelaidynowy (3,97±0,09%).

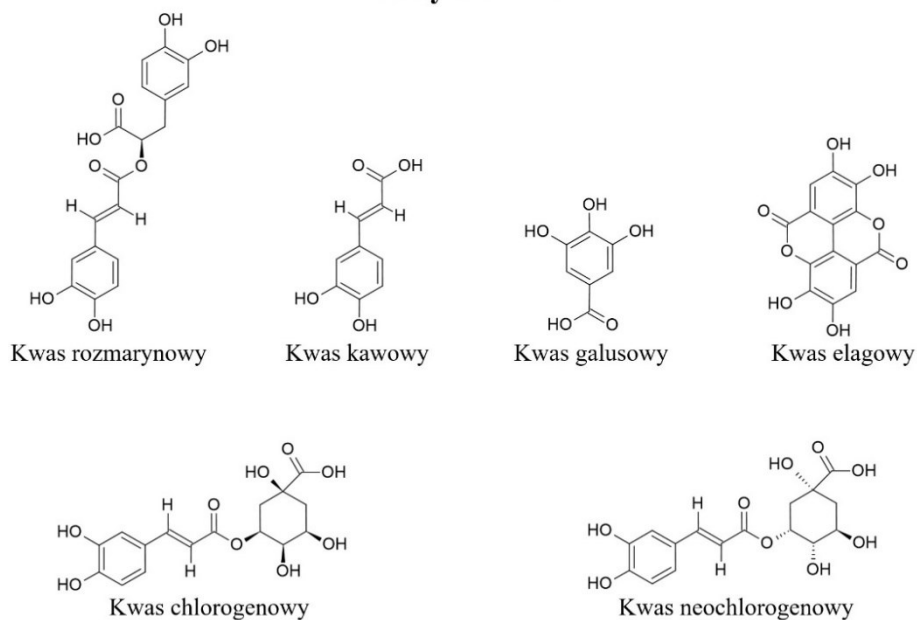
2.4.4. Podsumowanie aktywności w chorobie Alzheimer'a

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, AD jest nieuleczalna. Obecne terapie skupiają się przede wszystkim na leczeniu objawowym oraz spowolnieniu progresji choroby. Stosowane w terapii inhibitory cholinoesteraz, jak rywastygima – półsyntetyczna pochodna fizostygminy, alkaloidu wyizolowanego z *Physostigma venenosum*, a także galantamina – alkaloid izochinolinowy potwierdzają wysoką skuteczność niektórych związków chemicznych pochodzenia naturalnego w terapii AD. Ekstrakty z *EA* i *CA* wykazały także relatywnie wysoki stopień inhibicji cholinoesteraz. W przypadku ekstraktów *CA* i *SM* wykazano także istotną aktywność

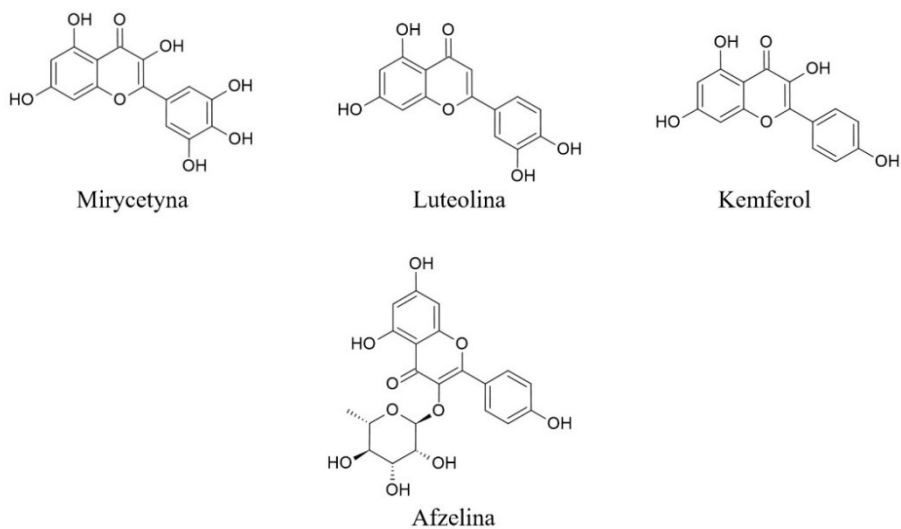
neuroprotekcją, co może działać prewencyjnie przeciw tej chorobie, a także poprawiać jakość życia chorych, pozwalając utrzymać wyższy poziom funkcji poznawczych.

Biologicznie aktywne fitozwiązki podawane doustnie w postaci naparów, maceratów lub suchych ekstraktów roślinnych podlegają procesowi trawienia. Wykazano spadek aktywności inhibicyjnej AChE i BChE wodnego ekstraktu *EA* poddanego symulowanemu procesowi trawienia *in vitro* [106]. Wraz ze spadkiem aktywności hamującej reakcje enzymatyczne zaobserwowano spadek całkowitej zawartości polifenoli. Istotną okazuje się forma podania terapeutycznego, która umożliwi ochronę substancji czynnych przed działaniem środowiska układu trawiennego. Do niektórych związków polifenolowych wykrytych w tej roślinie należą kwasy fenolowe: rozmarynowy, chlorogenowy, neochlorogenowy, kawowy, galusowy i elagowy, elagotanina – oenoteina B (Rys. 1.) oraz flawonoidy: kwercetyna, izokwercetyna, rutyna (Rys. 5), afzelina, mirycetyna, luteolina, i kemferol [45,109–112] (Rys. 8.).

Kwasy fenolowe



Flawonoidy



Rysunek 8. Wybrane polifenole *Epilobium angustifolium*
 Figure 8. Selected polyphenols of *Epilobium angustifolium*

W przypadku gwiazdnicy pospolitej dostępne dane literaturowe wskazywały jedynie na aktywności neuroprotekcijną i redukującą peroksydację lipidów [104]. Wykazano jednak potencjał zastosowania ekstraktu etanolowego z korzenia innej rośliny z rodzaju *Stellaria* – *S. dichotoma* w terapii AD [113]. Udowodniono skuteczną redukcję ekspresji białek tau i beta amyloidu oraz wywołanych przez nie dysfunkcji przez ekstrakt z korzenia tej rośliny w modelu transgenicznym *C. elegans*. Zaobserwowano hamowanie tworzenia się włókien beta amyloidu i promowanie degradacji białek związanych z AD oraz zmniejszenie ich cytotoksyczności. Niezbędnym wydaje się dokładniejsze poznanie mechanizmów działania ekstraktów z roślin rodzaju *Stellaria* na ośrodkowy układ nerwowy, a także ich składu fitochemicznego i potencjału hamowania kluczowych w przebiegu AD enzymów – AChE i BChE.

UWAGI KOŃCOWE

Związki chemiczne stanowiące metabolity wtórne roślin z powodzeniem znajdują zastosowanie w prewencji jak i terapii szeregu chorób. Stosowane jako nutraceutyki mogą wykazywać działanie ochronne przed stresem oksydacyjnym, stanowić pomoc w kontroli masy ciała i wykazywać działanie neuroprotekcyjne. W zastosowaniu terapeutycznym w przebiegu AD i cukrzycy ekstrakty roślinne wykazują potencjał hamujący kluczowe w przebiegu tych chorób reakcje enzymatyczne, wpływają na obniżenie poziomu glukozy we krwi, mogą chronić organy wewnętrzne przed uszkodzeniami wynikającymi z toczących się procesów chorobowych, a także obniżać insulinooporność. Dane dotyczące potencjału zastosowania ekstraktów uzyskanych z roślin: *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium* i *Chenopodium album* w prewencji i terapii cukrzycy i AD zebrano w Tabeli 1.

Tabela 1. Zestawienie aktywności prewencyjnych i terapeutycznych wybranych roślin zielnych w przebiegu cukrzycy i choroby Alzheimera

Table 1. Summary of preventive and therapeutic effects of selected herbaceous plants in diabetes and Alzheimer's disease

Aktywność w prewencji i terapii choroby	Rodzaj aktywności	<i>Stellaria media</i>	<i>Epilobium angustifolium</i>	<i>Chenopodium album</i>
Aktywność w prewencji i terapii cukrzycy	Obniżanie hiperglikemii	++	++	+++
	Inhibicja α -glukozydazy	b/d	+++	++
	Inhibicja α -amylazy	-	-	+++
	Aktywność przeciw otyłości	+++	b/d	b/d
	Obniżanie insulinooporności	-	++	b/d

Aktywność w prewencji i terapii choroby Alzheimera	Aktywność neuroprotekcynna	++	b/d	++
	Inhibicja acetylocholinoesterazy	b/d	++	-
	Inhibicja butylocholinoesterazy	b/d	++	++

b/d: brak danych, -: brak aktywności, +: słaba aktywność, ++: umiarkowana aktywność, +++: silna aktywność.

Zaprezentowane wyniki wskazują na wysoką aktywność *Chenopodium album* w terapii i prewencji cukrzycy – ekstrakty z *CA* powodowały znaczne obniżenie hiperglikemii oraz aktywności α -amylazy. Ekstrakt ten w znaczącym stopniu hamował także aktywność α -glukozydazy, choć wyższą aktywność inhibicyjną wobec tego enzymu wykazały ekstrakty z *Epilobium angustifolium* (*EA*). Wpływały one także na obniżenie insulinooporności oraz chroniły organy wewnętrzne w przebiegu cukrzycy. Ekstrakt z *Stellaria media* (*SM*) wykazywał silne działanie przeciw otyłości. Największym potencjałem w prewencji i terapii choroby Alzheimera wykazały się ekstrakty z *CA* oraz *EA*. Pierwszy z nich wykazał znaczące działanie neuroprotekcynne oraz inhibicyjne wobec BChE, natomiast drugi hamował aktywność zarówno BChE i AChE. Ekstrakt z *SM* z kolei wykazywał jedynie aktywność neuroprotekcynną. Wyniki przytoczonych badań wskazują na istotny potencjał *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium* i *Chenopodium album* w prewencji i terapii choroby Alzheimera oraz cukrzycy typu 2.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] X. Lin, Y. Xu, X. Pan, J. Xu, Y. Ding, X. Sun, X. Song, Y. Ren, P.F. Shan, Sci. Rep., **10**, 2020, 14790.
- [2] M.M. Corrada, R. Brookmeyer, A. Paganini-Hill, D. Berlau, C.H. Kawas, Ann. Neurol., **67**, 2010, 114.
- [3] E.D. Parker, J. Lin, T. Mahoney, N. Ume, G. Yang, R.A. Gabbay, N.A. ElSayed, R.R. Bannuru, Diabetes Care, **47**, 2024, 26.
- [4] X. Li, X. Feng, X. Sun, N. Hou, F. Han, Y. Liu, Front. Aging Neurosci., **14**, 2022, 937486.
- [5] G.E.-S. Batiha, L.M. Alkazmi, E.H. Nadwa, E.K. Rashwan, A.M. Beshbishy, H. Shaheen, L. Wasef, JDDT, **10**, 2020, 187.
- [6] V. Kumar, Phytother. Res., **20**, 2006, 1023.
- [7] G. Rena, D.G. Hardie, E.R. Pearson, Diabetologia, **60**, 2017, 1577.
- [8] W. Kopp, Diabetes Metab. Syndr. Obes., **12**, 2019, 2221.
- [9] K. Śledzik, R. Płoska, M. Chmielewski, A. Barembruch, A. Szmelter-Jarosz, A. Kędzierska-Szczepaniak, P. Antonowicz, Int. J. Environ. Res. Public Health., **20**, 2023, 1954.
- [10] W. Kitajewska, W. Szeląg, Z. Kopański, Z. Maslyak, I. Sklyarov, JCHC, **1**, 2014, 3.
- [11] H. Xu, Y. Jia, Z. Sun, J. Su, Q.S. Liu, Q. Zhou, G. Jiang, EEH, **1**, 2022, 31.
- [12] S. Arora, J.A. Santiago, M. Bernstein, J.A. Potashkin, Front. Nutr., **10**, 2023, 1213223.
- [13] L. Manderson, S. Jewett, Global Health., **19**, 2023.
- [14] Alzheimer's Association, Alzheimers Dement., **19**, 2023.
- [15] GBD 2021 Diabetes Collaborators, The Lancet, **402**, 2023, 203.

- [16] S. Sukhikh, O. Babich, A. Prosekov, O. Kalashnikova, S. Noskova, A. Bakhtiyarova, O. Krol, E. Tsvetkova, S. Ivanova, *Metabolites*, **13**, 2023, 513.
- [17] M. Przeor, *Pharmaceuticals*, **15**, 2022, 65.
- [18] D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiahmetova, N.M. Chervonnaya, A. V. MamLeev, E.T. Oganessian, *Indones. J. Pharm.*, **31**, 2020 131.
- [19] E.K. Kilari, L. Sudeepthi, N. Rao, S. Sreemanthula, P.K. Kola, *EEB*, **13**, 2015, 25.
- [20] N. Phootha, N. Yongparnichkul, Z. Fang, R.Y. Gan, P. Zhang, *Phytomed. Plus*, **2**, 2022, 100375.
- [21] S. Bhatt, T. Behl, A. Sehgal, S. Singh, N. Sharma, S. Chigurupati, A.S. Ahmed, S.B.V. Gari, *ESPR*, **29**, 2022, 27172.
- [22] D. Kaur, R. Shri, A. Kamboj, *Pharmacogn. J.*, **9**, 2017, 638.
- [23] L.C. Hsu, Y.J. Ko, H.Y. Cheng, C.W. Chang, Y.C. Lin, Y.H. Cheng, M.T. Hsieh, W.H. Peng, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2012**, 2012, 497302.
- [24] D. Dhingra Deepak, *Braz. J. Pharm. Sci.*, **57**, 2021, e18891.
- [25] S. Yousuf, S. Marifatul Haq, A. Rasool, M. Zulfajri, M.M. Hanafiah, H. Nafees, S. Tasneem, M. Mahboob, *J. Tradit. Chin. Med. Sci.*, **7**, 2020, 301.
- [26] M. Aslam, N. Sultana, *Turk. J. Pharm. Sci.*, **12**, 2015, 327.
- [27] N. Joshi, M. Parle, *IJPT*, **5**, 2006, 15.
- [28] L.Y. Liao, Y.F. He, L. Li, H. Meng, Y.M. Dong, F. Yi, P.G. Xiao, *Chin. Med.*, **13**, 2018, 57.
- [29] M. Malík, P. Tlustoš, *Plants*, **12**, 2023, 1364.
- [30] S. Vyas, S.L. Kothari, S. Kachhwaha, *J. Herb. Med.*, **17–18**, 2019, 100291.
- [31] A.G. Panossian, T. Efferth, A.N. Shikov, O.N. Pozharitskaya, K. Kuchta, P.K. Mukherjee, S. Banerjee, M. Heinrich, W. Wu, D. an Guo, H. Wagner, *Med. Res. Rev.*, **41**, 2021, 630.
- [32] M. Amir, M. Vohra, R.G. Raj, I. Osoro, A. Sharma, *HSR*, **7**, 2023, 100092.
- [33] I.A. Sánchez, J.A. Cuchimba, M.C. Pineda, Y.P. Argüello, J. Kočí, R.B. Kreider, J.L. Petro, D.A. Bonilla, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **20**, 2023, 5298.
- [34] S. Kumar, S. Narwal, V. Kumar, O. Prakash, *Pharmacogn. Rev.*, **5**, 2011, 19.
- [35] C.A. Simões-Pires, B. Hmicha, A. Marston, K. Hostettmann, *Phytochem. Anal.*, **20**, 2009, 511.
- [36] S.S. Lopa, M.Y. Al-Amin, M.K. Hasan, M.S. Ahammed, K.M. Islam, A.H.M.K. Alam, T. Tanaka, M.G. Sadiq, *Int. J. Food Sci.*, **2021**, 2021, 8862025.
- [37] J. Secnik, E. Schwertner, M. Alvarsson, N. Hammar, J. Fastbom, B. Winblad, S. Garcia-Ptacek, D. Religa, M. Eriksdotter, *BMJ Open Diabetes Res. Care.*, **8**, 2020, e000833.
- [38] G. Mushtaq, N.H. Greig, J.A. Khan, M.A. Kamal, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **13**, 2014, 1432.
- [39] P. Zandi, B. Barabasz-Krasny, A. Stachurska-Swakoń, J. Puła, K. Możdżeń, *Ann. Univ. Paedagog. Crac., Stud. Natur.*, **3**, 2018, 90.
- [40] L. Ma, J. Song, Y. Shi, C. Wang, B. Chen, D. Xie, X. Jia, *Molecules*, **17**, 2012, 8633.
- [41] Y. Shan, Y. Zheng, F. Guan, J. Zhou, H. Zhao, B. Xia, X. Feng, *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, **45**, 2013, 649.
- [42] R. Singh, M. Chaudhary, E.S. Chauhan, *J. HerbMed Pharmacol.*, **11**, 2022, 330.
- [43] O.S. Oladeji, A.K. Oyebamiji, *Heliyon*, **6**, 2020, e04150.
- [44] M. Monschein, K. Jaendl, S. Buzimkić, *F. Bucar, Pharm. Biol.*, **53**, 2015, 1576.
- [45] A. Nowak, M. Zagórska-Dziok, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Makuch, W. Duchnik, Ł. Kucharski, U. Adamiak-Giera, P. Prowans, N. Czapła, P. Bargiel, J. Petriczko, M. Markowska, A. Klimowicz, *Molecules*, **26**, 2021, 3456.
- [46] S. Okuyama, Y. Furukawa, M. Yoshimura, Y. Amakura, M. Nakajima, T. Yoshida, *Plants*, **10**, 2021, 1030.
- [47] A.G. Ramstead, I.A. Schepetkin, M.T. Quinn, M.A. Jutila, *PLoS One*, **7**, 2012, e50546.

- [48] L. Ivanauskas, K. Uminska, Z. Gudžinskas, M. Heinrich, V. Georgiyants, A. Kozurak, O. Mykhailenko, *Plants*, **13**, 2024, 120.
- [49] M. Dreger, A. Adamczak, K. Seidler-Łozykowska, K. Wielgus, *Herba Pol.*, **66**, 2020, 52.
- [50] W. Tang, H. Guo, J. Yin, X. Ding, X. Xu, T. Wang, C. Yang, W. Xiong, S. Zhong, Q. Tao, J. Sun, *PLoS One*, **17**, 2022, e0276176.
- [51] M. Suleman, A.U. Hassan., F. Fakhr I Abbas, *Bangladesh J. Bot.*, **50**, 2021, 417.
- [52] A. Poonia, 2020 [w:] H.N. Murthy, K.Y. Paek (Red.), *Bioactive Compounds in Underutilized Vegetables and Legumes*. Springer, Cham, 2021.
- [53] A.A. Karaçelik, H. Şahin, *JIST*, 2021, 2101.
- [54] Z.R. Nengroo, A. Rauf, *Grasas y Aceites*, **72**, 2021, e393.
- [55] J. Filon, *Cukrzyca-Wyzwanie Zdrowia Publicznego w XXI w, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok*, 2019.
- [56] M. Górska-Ciebiada, M. Loba, M. Barylski, M. Ciebiada, *Geriatrics*, **10**, 2016, 112.
- [57] S.Y. Tan, J.L. Mei Wong, Y.J. Sim, S.S. Wong, S.A. Mohamed Elhassan, S.H. Tan, G.P. Ling Lim, N.W. Rong Tay, N.C. Annan, S.K. Bhattamisra, M. Candasamy, *Diabetes Metab. Syndr.*, **13**, 2019, 364.
- [58] Diabetes Prevention Program Research Group, *N. Eng. J. Med.*, **346**, 2002, 393.
- [59] X. Pan, G. Li, J. Wang, W. Yang, J. Xiao, H. Cao, P. Liu, X. Jiang, Y. Jiang, J. Wang, H. Zheng, H. Zhang, P.H. Bennett, F.V.B Howard, D. Qing, *Diabetes Care*, **20**, 1997 537.
- [60] A. Ramachandran, C. Snehalatha, S. Mary, B. Mukesh, A.D. Bhaskar, V. Vijay, *Diabetologia*, **49**, 2006, 289.
- [61] J. Tuomilehto, J. Lindström, J.G. Eriksson, T.T. Valle, H. Hämäläinen, P. Ilanne-Parikka, S. Keinänen-Kiukaanniemi, M. Laaksio, A. Louheranta, M. Rastas, V. Salminen, M. Uusituopa, *N. Eng. J. Med.*, **344**, 2001, 1343.
- [62] U. Hostalek, I. Campbell, *Curr. Med. Res. Opin.*, **37**, 2021, 1705.
- [63] N.T. Shurrab, E.S.A. Arafa, *Obes. Med.*, **17**, 2020, 100186.
- [64] A. Kapłon-Cieślicka, K.J. Filipiak, *Choroby Serca i Naczyn*, **8**, 2011, 78.
- [65] M. McMacken, S. Shah, *J. Geriatr. Cardiol.*, **14**, 2017, 342.
- [66] N. Houstis, E.D. Rosen, E.S. Lander, *Nature*, **440**, 2006, 944.
- [67] Y.J. Liu, J. Zhan, X.L. Liu, Y. Wang, J. Ji, Q.Q. He, *Clin. Nutr.*, **33**, 2014, 59.
- [68] H. Alkhalidy, Y. Wang, D. Liu, *Nutrients*, **10**, 2018, 438.
- [69] A.D. Dahlén, G. Dashi, I. Maslov, M.M. Attwood, J. Jonsson, V. Trukhan, H.B. Schiöth, *Front. Pharmacol.*, **12**, 2022, 807548.
- [70] A. Kanwal, N. Kanwar, S. Bharati, P. Srivastava, S.P. Singh, S. Amar, *Biomedicines*, **10**, 2022, 331.
- [71] S. Padhi, A.K. Nayak, A. Behera, *Biomed. Pharmacother.*, **131**, 2020, 110708.
- [72] M. Przeor, *Pharmaceuticals*, **15**, 2022, 65.
- [73] N. Malviya, S. Jain, S. Malviya, *Acta Pol. Pharm.*, **67**, 2010, 113.
- [74] D.K. Patel, S.K. Prasad, R. Kumar, S. Hemalatha, *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, **2**, 2012, 320.
- [75] M. Alhujaily, W. Dhifi, W. Mnif, *Processes*, **10**, 2022, 2044.
- [76] A.M. Dirir, M. Daou, A.F. Yousef, L.F. Yousef, *Phytochem. Rev.*, **21**, 2022, 1049.
- [77] W. Ahmad, M. Ahmad, R.A. Khan, *Bangladesh J. Pharmacol.*, **14**, 2019, 80.
- [78] V. Demján, A. Sója, T. Kiss, A. Fejes, F.D. Gausz, G. Szűcs, A. Siska, I. Földesi, R. Tengölics, Z. Darula, D. Csupor, M. Pipicz, T. Csont, *J. Tradit. Complement. Med.*, **12**, 2022, 250.
- [79] N. Rani, N. Vasudeva, S.K. Sharma, *BMC Complement. Med. Ther.*, **12**, 2012, 145.
- [80] V. Chidrawar, N. Sheth, P. Trivedi, K. Patel, S. Shiromwar, *AYU*, **32**, 2011, 576.
- [81] C. Liao, M. Bao, Q. Hasi, Z. Chen, J. Qian, H. Baigude, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **35**, 2022, 425.
- [82] H. Yuca, M. Karadayı, S. Karakaya, A. Civaş, E. Tekman, Z. Guvenalp, *Chem. Biodivers.*, **20**, 2023, e202300922.

- [83] M. Khalil-ur-Rehman, 2021, 45 [w:] *Biomedical Applications in Health Sciences: Edition: II*, Biomed. Res., 2021.
- [84] N. Choudhary, P.K. Prabhakar, G.L. Khatik, S.R. Chamakuri, D. Tewari, A. Suttee, *Pharmacog. J.*, **13**, 2021, 765.
- [85] P. K. Yılmaz, A. Ertaş, M. Akdeniz, M.K. Avcı, U. Kolak, *Ind. Crops Prod.*, **141**, 2019, 111755.
- [86] L. Nahar, S.D. Sarker, *Rev. Bras. Farmacogn.*, **15**, 2005, 279.
- [87] J.A. Santiago, J.A. Potashkin, *Front. Aging Neurosci.*, **13**, 2021, 631770.
- [88] M.A. DeTure, D.W. Dickson, *Mol. Neurodegener.*, **14**, 2019, 32.
- [89] R.A. Armstrong, *Folia Neuropathol.*, **57**, 2019, 87.
- [90] M.V.F. Silva, C.D.M.G. Loures, L.C.V. Alves, L.C. De Souza, K.B.G. Borges, M.D.G. Carvalho, *J. Biomed. Sci.*, **26**, 2019, 33.
- [91] A.R. Monteiro, D.J. Barbosa, F. Remião, R. Silva, *Biochem. Pharmacol.*, **211**, 2023, 115522.
- [92] A.M. Bugaj, N. Jermakow, *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, **11**, 2016, 85.
- [93] X. Xia, Q. Jiang, J. McDermott, J.D.J. Han, *Aging Cell*, **17**, 2018, e12802.
- [94] L. Arab, M.N. Sabbagh, *J. Alzheimer's Dis.*, **20**, 2010, 785.
- [95] A. Jurcau, *Nutrients*, **13**, 2021, 282.
- [96] A. Palmioli, V. Mazzoni, A. De Luigi, C. Bruzzone, G. Sala, L. Colombo, C. Bazzini, C.P. Zoia, M. Inserra, M. Salmona, I. De Noni, C. Ferrarese, L. Diomede, C. Airoidi, *ACS Chem. Neurosci.*, **13**, 2022, 3152.
- [97] J.C. De La Torre, *J. Alzheimer's Dis.*, **20**, 2010, 861.
- [98] K.G. Yiannopoulou, S.G. Papageorgiou, *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, **12**, 2020.
- [99] H.A. Alhazmi, M. Albratty, *SPJ*, **30**, 2022, 1755.
- [100] L.K. Huang, Y.C. Kuan, H.W. Lin, C.J. Hu, *J. Biomed. Sci.*, **30**, 2023, 83.
- [101] J.K. Kim, S.U. Park, *EXCLI J.*, **16**, 2017 35.
- [102] F. Ahmed, R. Ghalib, P. Sasikala, K. Mueen Ahmed, *Pharmacogn. Rev.*, **7**, 2013, 121.
- [103] S.L.S. Min, S.Y. Liew, N.J.Y. Chear, B.H. Goh, W.N. Tan, K.Y. Khaw, *Biology*, **11**, 2022, 307.
- [104] W. Ahmad, M. Ahmad, M. Umar Khayam Sahibzada, A. Khusro, T. Bin Emran, A. Muhammedali Alnasrawi, J. Alkahtani, M.S. Elshikh, *Saudi J. Biol. Sci.*, **29**, 2022, 1887.
- [105] D. Sz wajgier, E. Baranowska-Wójcik, W. Kukula-Koch, K. Kowalik, M. Polak-Berecka, A. Waśko, *J. Funct. Foods*, **85**, 2021, 104645.
- [106] A. Kavaz Yüksel, E. Dikici, M. Yüksel, M. Işık, F. Tozoğlu, E. Köksal, *J. Food Meas. Charact.*, **15**, 2021, 4858.
- [107] S. Karakaya, I. Sutar, B. Aydin, B. Dursunoglu, S. Gözcu, O. Senol, B. Bayrak, H. Ozbek, M. Koca, S. Ceribasi, O.F. Yakinci, Z. Guvenalp, Y. Kadioglu, *Nat. Prod. Res.*, **36**, 2022, 1296.
- [108] V. Kumar Maurya, R. Singh, K. Pinki, M. Rizwan, T. Tripathi, D. saxena, *Eur. Chem. Bull.*, **12**, 2023 3308.
- [109] E. Jariene, M. Lasinskas, H. Danilcenko, N. Vaitkeviciene, A. Slepeliene, K. Najman, E. Hallmann, *Plants*, **9**, 2020, 1683.
- [110] A. Nowak, K. Cybulska, E. Makuch, Ł. Kucharski, M. Rózewicka-Czabańska, P. Prowans, N. Czapla, P. Bargiel, J. Petriczko, A. Klimowicz, *Molecules*, **26**, 2021, 3456.
- [111] K. Kowalik, M. Polak-Berecka, M. Predecka-Wróbel, D. Pigoń-Zajac, I. Niedźwiedz, D. Sz wajgier, E. Baranowska-Wójcik, A. Waśko, *Molecules*, **27**, 2022, 1006.
- [112] H. Feshchenko, S. Marchyshyn, L. Budniak, L. Slobodianiuk, R. Basaraba, *PhOL*, **2021**, 2021, 1464
- [113] T. Long, X. Chen, Y. Zhang, Y.J. Zhou, Y.N. He, Y.F. Zhu, H.J. Fu, L. Yu, C.L. Yu, B.Y.K. Law, J.M. Wu, D.L. Qin, A.G. Wu, X.G. Zhou, *Biomed. Pharmacother.*, **165**, 2023, 115261.