

Rośliny lecznicze z rodzaju *Epilobium* – działanie biologiczne
i farmakologiczne

RADOSŁAW KUJAWSKI^{1*}, ANNA BOGACZ^{1,2}, NATALIA DEREBECKA-HOŁYSZ¹,
JOANNA CICHOCKA¹, JACEK KUJAWSKI³, PRZEMYSŁAW Ł. MIKOŁAJCZAK^{1,4},
TERESA BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA⁴, EDMUND GRZEŚKOWIAK⁵,
ANNA KRAJEWSKA-PATAN¹, BOGUSŁAW CZERNY^{1,6}, PRZEMYSŁAW M. MROZIKIEWICZ^{1,2}

¹Zakład Farmakologii i Biotechnologii
Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich
ul. Wojska Polskiego 71b
60-630 Poznań

²Pracownia Farmakogenetyki Doświadczalnej
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Św. Marii Magdaleny 14
61-861 Poznań

³Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

⁴Katedra i Zakład Farmakologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Rokietnicka 5a
60-806 Poznań

⁵Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Św. Marii Magdaleny 14
61-861 Poznań

⁶Zakład Farmakologii Ogólnej i Farmakoeconomiki
Pomorska Akademia Medyczna
ul. Żołnierska 48
70-204 Szczecin

*autor, do którego należy kierować korespondencję: kujawskiradoslaw@gmail.com

Streszczenie

Łagodny przerost gruczołu krokowego (*benign prostate hyperplasia*, BPH) jest częstym, postępującym wraz z wiekiem schorzeniem dotykającym mężczyzn. Ze względu na częstość występowania stanowi poważny problem medyczny i społeczny. Alternatywę dla stosowanych w terapii BPH leków syntetycznych stanowią preparaty na bazie surowców roślinnych będące lekami i suplementami diety pochodzenia roślinnego zyskujące coraz większe znaczenie w zapobieganiu chorobie oraz we wspomaganiu terapii lekiem syntetycznym. Pośród surowców roślinnych, takich jak boczniak piłkowany (*Serenoa repens*) i śliwa afrykańska (*Pygeum africanum*), stosowanych powszechnie w medycynie tradycyjnej w zapobieganiu, rzadziej leczeniu i łagodzeniu objawów towarzyszącym BPH coraz większe zainteresowanie wzbudzają przedstawiciele z rodzaju wierzbownica (*Epilobium* sp.). W niniejszym artykule autorzy podjęli próbę usystematyzowania aktualnego stanu wiedzy świadczącego o istotnym potencjale leczniczym wyciągów otrzymanyh z roślin z rodzaju wierzbownica (*Epilobium* sp.) ze szczególnym uwzględnieniem właściwości uzasadniających ich stosowanie w leczeniu symptomatycznym i zapobieganiu wystąpieniu objawów tego schorzenia, tj. właściwości antyproliferacyjnych, wpływających na gospodarkę androgenami i estrogenami, właściwości przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych.

Słowa kluczowe: *Epilobium* sp., łagodny przerost gruczołu krokowego, BPH, fitoterapia, lek roślinny, właściwości antyproliferacyjne, właściwości przeciwzapalne, właściwości antyoksydacyjne

WPROWADZENIE

Łagodny przerost gruczołu krokowego (*benign prostate hyperplasia*, BPH) jest częstym, postępującym wraz z wiekiem, schorzeniem dotykającym 50% mężczyzn między 60. a 90. rokiem życia [1]. Ze względu na częstość występowania stanowi poważny problem medyczny i społeczny. Schorzenie powoduje zwężenie światła cewki moczowej, a tym samym pojawienie się uciążliwych dolegliwości w dolnej części dróg moczowych (*lower urinary tract symptoms*, LUTS) wpływających negatywnie na jakość życia [1]. W klasycznej farmakoterapii łagodnego przerostu gruczołu krokowego stosowane są środki farmakologiczne należące głównie do dwóch grup: inhibitorów aktywności enzymu 5- α -reduktazy (finasteryd, dutasteryd) oraz blokerów receptorów α_1 -adrenergicznych (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna). Badania kliniczne wskazują na skuteczność obu grup w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego, jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia uciążliwych dla pacjenta działań niepożądanych. Alternatywę dla leków syntetycznych stosowanych w terapii BPH stanowią preparaty na bazie surowców roślinnych będące lekami i suplementami diety pochodzenia roślinnego zyskujące coraz większe znaczenie w zapobieganiu chorobie oraz we wspomaganiu terapii lekiem syntetycznym. Pośród surowców roślinnych stosowanych powszechnie w medycynie tradycyjnej, takich jak boczniak piłkowany (*Serenoa repens*) i śliwa afrykańska (*Pygeum africanum*), w zapobieganiu (rzadziej leczeniu) i łagodzeniu objawów towarzyszącym BPH coraz większe zainteresowa-

nie wzbudzają przedstawicieli rodzaju wierzbownica (*Epilobium* sp.) [2]. W niniejszym artykule autorzy podjęli próbę usystematyzowania aktualnego stanu wiedzy świadczącego o istotnym potencjale leczniczym wyciągów otrzymanych z roślin z rodzaju wierzbownica (*Epilobium* sp.), ze szczególnym uwzględnieniem właściwości uzasadniających, z naukowego punktu widzenia, ich stosowanie w leczeniu symptomatycznym i zapobieganiu wystąpieniu objawów tego schorzenia, tj. właściwości antyproliferacyjnych, wpływających na gospodarkę androgenami i estrogenami, właściwości przeciwnzapalnych i antyoksydacyjnych.

Przynależność systematyczna

W rodzinie *Onagraceae* (Luss.) (*Oenotheraceae*) występuje około 656 gatunków roślin należących do 22 rodzajów powszechnie występujących na kuli ziemskiej od strefy borealnej po lasy tropikalne poza suchymi strefami Australii i Afryki, reprezentowanych przede wszystkim przez rośliny zielne, rzadziej przez krzewy i drzewa [3, 4]. Wśród przedstawicieli rodziny *Oenotheraceae* wyróżniają się gatunki uprawiane jako rośliny ozdobne, choć w ostatnim czasie wzrosło zainteresowanie gatunkami mającymi znaczenie w profilaktyce i leczeniu schorzeń cywilizacyjnych. W obrębie rodzaju *Epilobium* stwierdzono ponad 200 gatunków, z których 14 występuje na terenie Polski [4, 5]. Opis nazw łacińskich i zwyczajowych gatunków występujących w Polsce z uwzględnieniem przedstawicieli o udowodnionym działaniu farmakologicznym istotnym w profilaktyce i leczeniu BPH przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Zestawienie nazw łacińskich i polskich przedstawicieli rodzaju *Epilobium* występujących w Polsce z uwzględnieniem przedstawicieli o udowodnionym działaniu farmakologicznym istotnym w profilaktyce i leczeniu BPH [4, 5]

nazwa łacińska	nazwa polska	potwierdzone działanie farmakologiczne
<i>Epilobium roseum</i>	wierzbownica bladoróżowa	+
<i>Epilobium palustre</i>	wierzbownica błotna	+
<i>Epilobium adnatum</i> (syn. <i>tetragonum</i>)	wierzbownica czworoboczna	+
<i>Epilobium parviflorum</i>	wierzbownica drobnokwiatowa	+
<i>Epilobium anagallidifolium</i>	wierzbownica drobnolistna	-
<i>Epilobium adenocaulon</i>	wierzbownica gruczołowata	-
<i>Epilobium montanum</i>	wierzbownica góraska	+
<i>Epilobium hirsutum</i>	wierzbownica kosmata	+
<i>Epilobium lamyi</i> (syn. <i>E. tetragonum</i> subsp. <i>Lamyi</i>)	wierzbownica Lamy'ego	-
<i>Epilobium alsinifolium</i>	wierzbownica mokrzykowa	-
<i>Epilobium alpestre</i>	wierzbownica okółkowa	+
<i>Epilobium obscurum</i>	wierzbownica różgowata	-
<i>Epilobium collinum</i>	wierzbownica wzgórzowa	-
<i>Epilobium nutans</i>	wierzbownica zwieszona	-
<i>Epilobium angustifolium</i>	wierzbówka kiprzyca	-

***Epilobium* sp. – znaczenie w medycynie tradycyjnej i współczesnej**

Nazwa rodzaju *Epilobium* wywodzi się od dwóch greckich słów *epi* (na) i *lo-bos* (pod), opisujących usytuowanie kwiatów. Ze względu na fakt, że liście roślin z tego rodzaju przypominają wyglądem liście wierzby w nomenklaturze angielskiej przyjęło się określać przedstawicieli tego rodzaju terminem „willow-herb” [6]. Surowce roślinne z rodzaju *Epilobium* mają ugruntowaną pozycję w medycynie tradycyjnej, stosowane są od wielu lat przede wszystkim w profilaktyce i łagodzeniu symptomów występujących u pacjentów cierpiących na łagodny przerost gruczołu krokowego, z zaburzonym funkcjonowaniem układu moczowo-płciowego. Wyciągi z wierzbowki kiprzycy (*Epilobium angustifolium*) stosowane są także w stanach zapalnych błony śluzowej żołądka i jelit [7].

***Epilobium* sp. jako surowiec zielarski i jego badania fitochemiczne**

Powszechne stosowanie tego surowca w medycynie naturalnej spowodowało, iż badacze skierowali uwagę i wysiłki na identyfikację związków biologicznie czynnych zawartych w surowcach bądź ekstraktach otrzymywanych z roślin z rodzaju *Epilobium* oraz wyjaśnienie mechanizmu ich działania. W miarę upływu lat wzrosła wiedza na temat biologicznego działania substancji biologicznie czynnych stwierdzonych u poszczególnych gatunków omawianego rodzaju, których skład i zawartość procentowa różni się w zależności od tego, jaki gatunek czy surowiec poddano analizie, od rodzaju badanego ekstraktu, użytej metodyki i techniki analitycznej. Jak dotąd surowiec nie posiada monografii ESCOP ani farmakopealnej. Według monografii „PDR for Herbal Medicines” surowcem zielarskim jest część nadziemna (ziele) oraz korzeń rośliny, a do substancji biologicznie czynnych zawartych w surowcach i wyciągach uzyskanych z poszczególnych gatunków rodzaju *Epilobium* zalicza się: flawonoidy i ich pochodne glikozydowe (np. myrycetynę, izokwercetynę, kwercetynę, guajawerynę, kwercetyno-3-O- β -D-glukoronid), kwasy tłuszczowe i ich sole (np. palmitynian), fitosterole (m.in. β -sitosterol i jego forma sprzężona z kwasem kapronowym (ang. caproate) oraz taniny [8].

Jedną z pierwszych tego typu prac w latach 80. XX w. wykonał K.E. Denford, który przeprowadził analizę chemotaksonomiczną pod kątem obecności glikozydów flawonolowych u osobników wchodzących w skład 239 populacji 17 gatunków rodzaju *Epilobium* występujących na terenie Kanady (*E. latifolium*, *E. angustifolium*, *E. glandulosum*, *E. paniculatum*, *E. hirsutum*, *anagallidifolium*, *E. platyphyllum*, *E. hornemaniai*, *E. clavatum*, *E. lactiflorum*, *E. alpinum*, *E. luteum*, *E. davuricum*, *E. leptophyllum*, *E. palustre*, *E. palustre* var. *Grammadophyllum*, *E. palustre* var. *Monticolor*). W obrębie przeanalizowanych przedstawicieli stwierdzono obecność myrycetyno-3-O-arabinozydu, 3-O-glikozydu, 3-O-ramnozydu, kwercetyno-3-O-arabinozydu, 3-O-glikozydu, 3-O-diglikozydu, 3-O-ramnozydu oraz kemferolo-3-O-glikozydu i 3-O-ramnozydu [9]. Obecność flawonoidów, ich pochodnych w analizowanych surowcach roślinnych i wyciągach z nich uzyskiwanych wykazali

również m.in. Hiermann i wsp. [10-13], Slacanin i wsp. [14], Ivancheva i wsp. [15], Lesuisse i wsp. [16], Barakat i wsp. [17], Ducrey i wsp. [18], Rauha i wsp. [19], Vitalone i wsp. [20], Kiss i wsp. [21] i Hevesi i wsp. [22]. Na początku lat 90. XX w. Hiermann i wsp. wykazali obecność kolejnej glikozydowej pochodnej myricetyny, tj. myricetyno-3-O- β -glukuronidu, w ziele *Epilobium angustifolium* [11]. Obszerną analizę fitochemiczną 13 gatunków z rodzaju *Epilobium* (9 gatunków zebranych w Szwajcarii, 4 pozostałych w Afryce) wykonał Ducrey wraz z zespołem. W metanolowych ekstraktach z ziele *Epilobium angustifolium*, *E. dodonaei*, *E. capense*, *E. hirsutum*, *E. hirsutum*, *E. montanum*, *E. parviflorum*, *E. alpinum*, *E. roseum*, *E. salignum*, *E. stereophyllum*, *E. tetragonum* i gatunku mieszańcowego (którego organizmami rodzicielskimi są *E. roseum* i *E. parviflorum*) dokonano identyfikacji 19 glikozydów flawonolowych zawierających pojedyncze reszty glikozydowe w pozycji C3 (reszty aglikonowe stanowiły kemferol, kwercetyna i myricetyna), w tym kwercetyny, izokwercetyny, guajaweryny, hyperozydu, myricytryny i izomyricytryny. Reszty glikozydowe stanowiły: ramnoza, glukoza, galaktoza, gallolylo-6-galaktoza i arabinoza [18]. Kompleksową ocenę fitochemiczną przeprowadziła Hevesi i wsp., analizując ekstrakty metanolowe uzyskane z 5 gatunków rodzaju *Epilobium* występujących na terenie Węgier (*Epilobium parviflorum*, *E. angustifolium*, *E. montanum*, *E. tetragonum*, *E. roseum*) oraz dwóch dostępnych na rynku ekstraktów z *Epilobium parviflorum*, w wyniku czego stwierdzono zawartość m.in. licznych flawonoidów i ich pochodnych, w tym: myricetyno-3-O-hekso-gallusanu, myricetyno-3-O-heksozydu, kwercetyno-3-O-heksogallusanu, pentozydu kwasu elaginowego, myricetyno-3-O-pentozydu, merycetyno-3-O-ramnozydu, kwercetyno-7-O-glukuronidu, heksozydu kwasu elaginowego, kwercetyno-3-O-penozydu, kemferolo-3-O-heksozydu, kemferolo-7-O-glukuronidu, kwercetyno-3-O-ramnozydu i kemferolo-3-O-ramnozydu [22].

Niewielką ilość fitosteroli i ich estrów (β -sitosterol, kampesterol, stigmasterol, cholesterol, brasikasterol) w ziele i oleju uzyskanego z nasion roślin z rodzaju *Epilobium* (*E. tetragonum*, *E. hirsutum*, *E. angustifolium*) stwierdzono w pracach prowadzonych m.in. przez Hiermann i wsp. [10], Nowaka i wsp. [23], Pelc M. i wsp. [24], Mrozikewicza i wsp. [25].

Kolejną grupą związków, których obecność stwierdzono w surowcach lub ekstraktach uzyskiwanych z roślin omawianego rodzaju, stanowią taniny. Ich obecność w wodno-etanolowym wyciągu z ziele *Epilobium hirsutum* wykazali m.in. Ivancheva i wsp. [15] oraz Lesuisse i wsp., którzy stwierdzili obecność makrocyklicznej taniny hydrolizującej – oenoteiny B w wodnych i etanolowych wyciągach z łodygi i ziele *Epilobium angustifolium* [16]. Natomiast Vitalone i wsp. wykazali jej obecność w etanolowych wyciągach otrzymanych z części nadziemnych kolejnych 3 gatunków (*Epilobium rosmarinifolium*, *E. spicatum* i *E. tetragonum*) [20]. Również w nadziemnych częściach przedstawiciele 7 gatunków roślin z rodzaju *Epilobium* (*Epilobium angustifolium*, *E. hirsutum*, *E. fleischeri* Hochst., *E. roseum*, *E. parviflorum*, *E. montanum* i *E. lanceolatum*) wykazano obecność wspomnianej powyżej makrocyklicznej dimerycznej oenoteiny B oraz jej analogu trimerycznego – oenoteiny A [18]. Zmienną ilość tanin w ziele z *Epilobium angustifolium*, w zależności od okresu

wegetacji, wykazały badania przeprowadzone przez Mrozikiewicza i wsp., w toku których największą koncentrację związków należących do ww. grupy stwierdzono w fazie wegetatywnej tej rośliny oraz w okresie owocowania [25].

W wyciągach z ziela i w oleju uzyskanego z nasion roślin z rodzaju *Epilobium* znajdują się również kwasy tłuszczowe i ich estry, o czym świadczą m.in. wyniki opublikowane przez Hiermann i wsp., którzy w wodnych i etanolowych wyciągach z ziela *Epilobium angustifolium* wykazali obecność licznych kwasów, w tym: kwasu linolowego, palmitynowego (te dwa kwasy występowały w przeważającej ilości) oraz kwasu kaproinowego, kaprylowego, kaprynowego, laurynowego, mirystynowego, stearynowego, linolenowego, arachidonowego, behenowego, lignocerowego, cerotowego, montanowego i melisynowego [23]. W oleju z nasion *Epilobium tetragonum* i *E. hirsutum* zidentyfikowano sześć kwasów tłuszczowych (palmitynowy, stearynowy, oleinowy, linolowy, γ -linolenowy i α -linolenowy), wśród których również dominowały kwasy linolowy i palmitynowy [24].

Działanie farmakologiczne wyciągów na bazie surowców z rodzaju *Epilobium*

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie substancjami leczniczymi pochodzenia roślinnego uzyskiwanymi z rodzaju *Epilobium* oraz preparatami otrzymanymi z tego surowca. Roślinom tym przypisuje się m.in. działanie antyproliferacyjne, przeciwandrogenowe, przeciwestrogenowe, przeciwzapalne, działanie rozkurczające na mięśnie gładkie pęcherza moczowego oraz cewki moczowej powodujące złagodzenie symptomów towarzyszących BPH [2, 8] oraz antyoksydacyjne [29, 30]. Wykazano również właściwości przeciwbólowe [27, 28], przeciwozłonowe [10] i przeciwbakteryjne [16, 20, 29, 30] ekstraktów uzyskanych z poszczególnych gatunków rodzaju *Epilobium*.

Właściwości antyproliferacyjne (wpływ na aktywność enzymów metabolizmu androgenów, białka kontrolujące proliferację komórek)

Wyniki dotychczasowych badań wskazują na postępujący wraz z wiekiem charakter tego schorzenia, w toku którego następuje stopniowe zwężenie światła cewki moczowej, a tym samym pojawienie się uciążliwych dolegliwości w dolnej części dróg moczowych wpływających negatywnie na jakość życia [31], jednak jego etiopatogeneza nie została w pełni poznana. Za główny hormon przyczyniający się do rozwoju przerostu gruczołu krokowego uważa się dihydrotestosteron (DHT), tj. androgen o najwyższym powinowactwie do receptora androgenów (AR). Poprzez aktywację receptorów androgenowych DHT wpływa na transkrypcję licznych genów, między innymi zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego [32] i produkcję białkowych czynników wzrostu. Czynniki te, na drodze autokrynej, parakrynej lub intrakrynej bezpośrednio pobudzają do podziałów komórki zrębu i nabłonka wydzielniczego gruczołu krokowego [33]. Kluczowym enzymem biorącym udział w patogenezie BPH jest 5 α -reduktaza steroidowa występująca

u ssaków w dwóch izoformach (Sd5 α -R1 i Sd5 α -R2) katalizujących reakcję przemiany testosteronu w dihydrotestosteron (DHT) [34].

Właściwości antyproliferacyjne wyciągów uzyskiwanych z surowców roślinnych z rodzaju *Epilobium* wykazały wyniki eksperymentów przeprowadzonych na modelu zwierzęcym oraz *in vitro*. W ostatnim czasie stwierdzić można stopniowy wzrost liczby prac stawiających sobie za cel próbę wyjaśnienia mechanizmu ich działania. Lesuisse i wsp. przeprowadzili pomiar wpływu poszczególnych frakcji etanolowych (w ilości 10 μ l zawierającego 30 μ g rozpuszczalnika) i wodnych (10 μ l zawierającego 30 μ g rozpuszczalnika w postaci samej H₂O bądź wraz z 30 μ g DMSO) ekstraktów uzyskanych z suchych nadziemnych części *Epilobium parviflorum* na zmiany aktywności 5 α -reduktazy steroidowej (Sd5 α -R) w homogenatach tkanek pobranych z materiału klinicznego poprzez analizę zmian ilościowych metabolitów enzymu: DHT, 5 α -androstano-3 α ,17 β -diolu i 5 α -androstano-3 β ,17 β -diolu. Otrzymane frakcje organiczne nie wpływały na zmianę aktywności badanego enzymu, frakcja wodna natomiast spowodowała spadek aktywności enzymu o 90% – współczynnik IC₅₀ dla wyizolowanej i oczyszczonej z tej frakcji oenoteiny B wynosił 2,2x10⁻⁵ (dla porównania wartość IC₅₀ dla referencyjnego leku syntetycznego – finasterydu – wyniosła 10⁻⁸), podczas gdy dla suchego wodnego wyciągu *E. parviflorum* – 0,16 g/L [16]. Ducrey i wsp. wykazali działanie hamujące aktywność 5 α -reduktazy steroidowej (Sd5 α -R) i aromatazy (enzymu przekształcającego testosteron w 17 β -estradiol) w homogenetach prostat ludzkich i szczurzych zarówno ekstraktu wodno-metanolowego uzyskanego z części nadziemnych *Epilobium campeste*, pojedynczej frakcji zawierającej taniny (głównie oenoteinę A i B) oraz zaaplikowanych osobno zwierzętom ww. dwóch związków. Oenoteina A w stężeniu 50 μ M, spowodowała zahamowanie aktywności aromatazy o 70%, zaś oenoteina B o 33%. Przeciwnie działanie obu związków zaobserwowano u drugiego enzymu – Sd5 α -R, dla którego współczynnik IC₅₀ dla oenoteiny B wynosił 0,44 μ M, a dla oenoteiny A – 1,24 μ M [18].

Kolejnym białkiem mogącym odgrywać kluczową rolę w proliferacji komórek prostaty w patogenezie BPH i jej formie nowotworowej jest białko zwane neutralną endopeptydazą (NEP) [36]. Umieszczone jest ono po zewnętrznej stronie błony komórkowej, w komórkach prostaty katalizuje degradację peptydów sygnałowych wpływających na proces regulacji podziałów komórkowych: bombezyny, endoteliny-1 i białka CGR (*calcitonin-gene related peptide*). Z tego powodu zahamowanie jej aktywności w komórkach prostaty bądź utrata może skutkować peptydozależną indukcją proliferacji komórek w tym gruczole. To założenie potwierdzają wyniki eksperymentów, w których odnotowano spadek poziomu ekspresji NEP w wielu postaciach nowotworu, m.in. nerek, pęcherza moczowego, endometrium i płuc. Wykazano także jej udział w przekształcaniu się komórek nowotworowych z formy androgenozależnej do androgenoniezależnej [37]. Wysoki poziom ekspresji mRNA oraz białka NEP stwierdzono w komórkach nabłonka w patogenezie BPH, nieco niższy w androgenozależnych nowotworowych komórkach prostaty LNCaP [36]. Strategię zahamowania aktywności i spadku poziomu metalopeptydaz wy-

korzystano i przeprowadzono analizę wpływu 70% metanolowego, etylooctowego, butanolowego i chloroformowego ekstraktu z ziela *Epilobium angustifolium* na zmianę w aktywności enzymów: neutralnej endopeptydazy (NEP), enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i aminopeptydazy P (APN) w warunkach *in vitro*. Wszystkie ekstrakty, z wyjątkiem chloroformowego, zahamowały ich aktywność, a najbardziej NEP (w tym przypadku wartość współczynnika IC_{50} dla tego enzymu w stężeniu 200 i 25 $\mu\text{g/ml}$ wyniosła 10 $\mu\text{g/ml}$ dla ekstraktu 70% metanolowego i etylooctowego, a 18 dla butanolowego); znacznie słabsze było zahamowanie aktywności ACE i APN: wartość współczynnika IC_{50} w przypadku ekstraktu metanolowego wyniosła dla ACE 350 $\mu\text{g/ml}$ (w stężeniu 200 $\mu\text{g/ml}$), a dla APN 280 $\mu\text{g/ml}$ (w stężeniu 200 $\mu\text{g/ml}$) [21]. Wszystkie związki zidentyfikowane w ww. frakcjach, a analizowane osobno (oenoteina B we frakcji butanolowej, a także inne flawonoidy – hyperozyd, izokwercetyna, kwercetyna, glukuronid kwercetyny, kwercetyno-3-O-(6"-galloilo)-galakotozyd, kemferolo-3-O-(6'-p-kumaroilo)-glukozyd oraz kwasy fenolowe (m.in. kwas gallusowy, elaginowy we frakcji etylooctowej), hamowały aktywność NEP i ACE proporcjonalnie do użytej dawki, żaden jednak nie wpływał na aktywność APN. Aktywność ACE najsilniej hamowały: kwercetyno-3-O-glukuronid ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$), hyperozyd ($IC_{50}=200 \mu\text{M}$), kwercetyna ($IC_{50}=250 \mu\text{M}$) i oenoteina B ($IC_{50}=250 \mu\text{M}$), która najsilniej hamowała aktywność NEP ($IC_{50}=20 \mu\text{M}$) [21]. Wyniki uzyskane przez Kiss i wsp. potwierdzają rezultaty uzyskane przez innych badaczy świadczące o tym, iż na aktywność ACE hamująco wpływają flawonoidy i ich pochodne glikozydowe, w szczególności kemferolo- i kwercetyno-3-O-glikozydy zależnie od użytej dawki [38]. Mechanizm oddziaływania wspomnianych substancji biologicznie czynnych z ww. białkami zawierającymi w centrum aktywnym atom cynku nie został poznany. Sugeruje się, iż obserwowane hamowanie ich aktywności może być skutkiem chelatowania tego atomu przez grupy funkcyjne flawonoidów i innych polifenoli [39] bądź też powstania oddziaływań wodorowych pomiędzy wspomnianymi związkami chemicznymi pochodzenia roślinnego a atomami w strukturze poszczególnych aminokwasów w centrum aktywnym białek [40]. Na podstawie uzyskanych wyników uważa się, iż za obserwowane efekty hamowania aktywności wspomnianych metalopeptydaz odpowiedzialna jest oenoteina B oddziałująca samodzielnie lub synergistycznie z flawonoidami lub innymi polifenolami [21]. Zbadano także wpływ metanolowego (25, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$) i etanolowego (25, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$) ekstraktu z *Epilobium angustifolium* na aktywność neutralnej endopeptydazy w komórkach SK-N-SH charakteryzujących się wysokim poziomem aktywności NEP oraz w komórkach prostaty PC-3 o jej niskiej aktywności. W obu liniach komórkowych odnotowano korelację między obserwowanym wzrostem aktywności NEP a spadkiem ich proliferacji. Metanolowe i etanolowe ekstrakty z *Epilobium angustifolium* zwiększyły aktywność NEP proporcjonalnie od użytej dawki w stosunku do grupy kontrolnej (wraz ze wzrostem stężenia metanolowych ekstraktów w komórkach SK-N-SK obserwowano następujące zmiany aktywności NEP: 142 – 919%, natomiast dla ekstraktów etanolowych rozkład zmian aktywności przedstawiał się następująco: 139

– 2679%). Komórki PC-3 były mniej wrażliwe na obecność obu ekstraktów (wraz ze wzrostem stężenia ekstraktów metanolowych obserwowano następujące wartości przedstawiające aktywność NEP: 110 – 148%, dla etanolowych natomiast 138 – 166%). Odwrotnie proporcjonalną zależność obserwowano w przypadku zmian w tempie proliferacji komórek SK-N-SK, które spadało wraz ze wzrostem stężenia badanych wyciągów w obu liniach komórkowych. Wykazano zatem, iż ekstrakty wodne mogą wydajniej hamować proliferację komórek, w których obserwuje się względnie wysoką aktywność endopeptydazy neutralnej. Wśród przebadanych polifenoli najsilniejszą właściwością indukującą aktywność tego enzymu wykazywała oenoteina B (głównie w niskich stężeniach: 5 – 20 μM w komórkach SK-N-SH i 10 – 40 μM w komórkach PC-3), flawonoidy, takie jak kwercetyno-3-O-glukuronid i kwercetyno-3-O-(6'-galloilo)-glukuronid, nie zmieniały istotnie aktywności badanego białka oraz tempa podziałów komórek. Dane uzyskane przez badaczy wskazują, iż za obserwowane właściwości wyciągów z *Epilobium angustifolium* odpowiedzialne mogą być w znacznej mierze taniny, głównie oenotanina B [41].

Badano ponadto właściwości antyproliferacyjne i antyandrogenne ekstraktu heksanowego i wodnego z ziela *Epilobium angustifolium* oraz frakcji powstałej na drodze ultrafiltracji wodnego ekstraktu badanego surowca zawierającej składniki o masie molowej nie przekraczającej 1000 Da (oznaczonej symbolem UF) u szczurów kastrowanych i niepoddanych kastracji, dokonując pomiarów zmian masy ich gruczołu krokowego, mięśnia dźwigacza odbytu (ang. *musculus laevator ani*, LAM) i pęcherzyków nasiennych [42]. U niekastrowanych trzydziestodniowych szczurów otrzymujących codziennie przez 20 dni ekstrakt wodny i ww. frakcję UF w dawce 40mg/kg m.c./dobę p.o. nie zaobserwowano istotnych zmian masy gruczołu krokowego i mięśnia dźwigacza odbytu. Stwierdzono natomiast, iż wyraźnie zmniejszyła się masa pęcherzyków nasiennych w stosunku do zwierząt kontrolnych przyjmujących testosteron. Silniejsze działanie, obniżające masę pęcherzyków nasiennych, obserwowano w przypadku ekstraktu wodnego (spadek masy o 43%). Ekstrakt heksanowy w powyższej dawce nie zmienił istotnie mas wspomnianych organów. U kastratów przyjmujących ekstrakt wodny w ww. dawce stwierdzono wzrost masy wszystkich badanych narządów (nieznaczne działanie proandrogenne), pozostałe frakcje nie wykazały istotnego statystycznie wpływu na zmianę mas badanych narządów w stosunku do zwierząt kontrolnych. Na podstawie uzyskanych wyników badacze uważają, iż kwasy tłuszczowe zidentyfikowane w badanym ekstrakcie z ziela *E. angustifolium* aplikowane zwierzętom w ww. ilościach nie zahamowały aktywności enzymu 5 α -reduktazy steroidowej. Obserwowane działanie proandrogenne tłumaczone jest raczej obecnością komponentów o masie cząsteczkowej przewyższającej 1000 Da. Odmienne działanie wodnego wyciągu z ziela *Epilobium angustifolium*, tzn. antyandrogenne u zwierząt niekastrowanych i niewielkie proandrogenne u kastratów w stosunku do zwierząt kontrolnych stymulowanych testosteronem, tłumaczy się zawartością komponentów we frakcji wodnej wzmacniającej biodostępność testosteronu podawanego egzogennie [42].

Zmiany w zachowaniu zdolności do proliferacji komórek pod wpływem wyciągów z *Epilobium* prowadzono również w modelu *in vitro*. Vitalone i wsp. badali właściwości antyproliferacyjne dostępnego w sprzedaży 0,65% etanolowego wyciągu z *Epilobium angustifolium* (Boiron Laboratories) w doświadczeniu na nienowotworowej linii komórkowej nabłonka prostaty – PZ-HPV-7, podawanego w ilości kolejno: 1900, 190 i 19 μg suchego ekstraktu/ml medium (okres inkubacji 0,1, 2 doby). Wykazano, iż najsilniejsze właściwości objawiające się obniżeniem liczby komórek w stosunku do grupy kontrolnej wykazał ekstrakt w dawce 1900 $\mu\text{g}/\text{ml}$ zarówno po jedno- jak i dwudniowym okresie inkubacji (zahamowanie proliferacji o 68% po 24 h, po 48 h spadek o 67%). Badacze nie podjęli się jednak w tym doświadczeniu próby przypisania obserwowanego działania znanym bioaktywnym komponentom ekstraktów z *Epilobium* [35]. W kolejnym doświadczeniu badano mechanizm antyproliferacyjnego działania ekstraktów etanolowych uzyskanych z kilku przedstawicieli rodzaju *Epilobium*: *Epilobium hirsutum*, *E. palustre*, *E. spicatum* (*E. angustifolium*), *E. rosmarinifolium* i *E. tetragonum* (Boiron Laboratories). Wszystkie przebadane wyciągi zawierające etanol w stężeniu 0,05 – 1 mg/ml wykazały właściwości hamujące syntezę DNA komórkowego mierzone metodą MTT po 24 h i 48 h inkubacji. Najsilniejsze działanie hamujące proliferację komórek wykazały ekstrakty pochodzące z *Epilobium tetragonum* i *E. rosmarinifolium*, jednak odznaczały się również niepożądanymi właściwościami cytotoksycznymi. Najsilniejszymi właściwościami antyproliferacyjnymi, hamującymi syntezę DNA komórkowego, a przy tym niewykazującymi praktycznie właściwościami cytotoksycznych, charakteryzowały się wyciągi z *E. rosmarinifolium* (w stężeniach 0,05–1 mg/ml), *E. tetragonum* (w stężeniu 0,25 mg/ml) i *E. spicatum* (w stężeniu 0,5 mg/ml). Stwierdzono, iż ekstrakty te we wspomnianych dawkach zahamowały proliferację komórek na etapie fazy G_0/G_1 średnio o około 40% [43]. Właściwości hamujące proces syntezy DNA komórkowego badanych powyżej wyciągów roślinnych nie objawiają się specyficznie jedynie w przypadku nienowotworowej linii komórek prostaty (PZ-HPV-7), ale i u ludzkich nowotworowych, androgenozależnych komórek prostaty LNCaP, ssaczyc komórek nabłonka HMEC i w linii komórkowej gwiazdździaka 1321N1. Wartości współczynnika IC_{50} dla badanych etanolowych wyciągów z naziemnych części *E. rosmarinifolium*, *E. tetragonum* i *E. spicatum* (*E. angustifolium*) podawanego do hodowli komórkowych w ilościach kolejno: 0,075; 0,1; 0,25; 0,5 i 1 mg/ml były bardzo do siebie zbliżone w przypadku komórek prostaty PZ-HPV-7 i LNCaP (zakres: 0,08–0,1). Najsilniejsze właściwości hamujące syntezę DNA we wszystkich przebadanych liniach komórkowych wykazał ekstrakt z *Epilobium rosmarinifolium*. Jednakże wyciągi te w stężeniu maksymalnym wykazywały właściwości cytotoksyczne dla każdej z powyższej linii komórkowej, czego nie obserwowano w stężeniach mniejszych. Bliższa analiza wykazała, iż frakcja niepolarna badanych wyciągów roślinnych (zawierająca flawonoidy i sterole) wykazywała owe właściwości w nienowotworowych komórkach prostaty PZ-HPV-7, wzrastające wraz ze stężeniem frakcji użytej do doświadczenia (stężenia kolejno: 0,1; 0,25; 0,5; 0,75 i 1 mg/ml). Niecytotoksyczne stężenie frakcji niepolarniej ekstraktów

spowodowało spadek liczebności komórek oraz zahamowanie ich proliferacji na etapie nowej fazy cyklu komórkowego G_0/G_1 (do liczby 17%, 33% i 34% w stosunku do grupy kontrolnej – kolejno dla wyciągów z *E. rosmarinifolium*, *E. spicatum* i *E. tetragonum*). Frakcja polarna *E. rosmarinifolium* zredukowała odsetek liczby komórek znajdujących się w fazie G_0/G_1 do liczby 27% w stosunku do komórek kontrolnych. Wykazano ponadto, że największym stężeniem oenoteiny B charakteryzował się ekstrakt z *E. rosmarinifolium* (zawartość oenoteiny B wyniosła 0,46%, dla *E. spicatum* – 0,03% i *E. tetragonum* – 0,05%) [44].

Właściwości przeciwzapalne

Uważa się, iż jedną z głównych przyczyn predysponujących do wystąpienia łagodnego przerostu gruczołu krokowego jest stan zapalny często stwierdzany u pacjentów cierpiących na te schorzenie lub na zapalenie gruczołu krokowego [45]. U pacjentów cierpiących na BPH w zrębie gruczołu często stwierdza się penetrujące narząd, zaktywowane komórki prozapalne: limfocyty T, makrofagi i limfocyty B, które początkowo gromadzą się w tkance śródmiąższowej, potem przemieszczają się w kierunku tkanki nabłonkowej okalającej cewkę moczową, produkując cytokiny prozapalne (m.in. prostaglandyny, leukotrieny, czynniki wzrostu) pośredniczące w stymulacji proliferacji komórek prostaty [46]. Wykazana rola procesów zapalnych w patogenezie BPH zainspirowała badaczy zajmujących się problematyką fitoterapii tego schorzenia do wyjaśnienia, czy preparaty na bazie surowców roślinnych stosowanych w medycynie tradycyjnej oraz współczesnej, w tym wyciągi na bazie *Epilobium* sp., wpływają na aktywność enzymów procesu zapalnego. Na uwagę zasługują wyniki badań przeprowadzonych przez Hiermann i wsp., którzy w szczurzym modelu stanu zapalnego polegającym na indukcji obrzęku karageniną wykazali, iż etanolowe ekstrakty z *Epilobium angustifolium* (w przeciwieństwie do metanolowych) znacznie, bo blisko pięciokrotnie silniej aniżeli te same ekstrakty uzyskane z *Epilobium parviflorum*, hamowały proces zapalny, powodując obniżenie stężenia prostaglandyn I₂, E₂ i D₂. Na podstawie uzyskanych wyników badacze wysunęli hipotezę, iż za obserwowane działania odpowiedzialne mogą być flawonoidy i fitosterole zawarte w ekstraktach [10], w tym myricetyno-3-O- β -glukuronid, który w innym eksperymencie wykazywał blisko dziesięciokrotnie większe właściwości przeciwzapalne niż indometacyna syntetyczna [46]. Przebadano również w modelu *in vitro* wpływ m.in. suchych wodnych (o stężeniu 1000 – > 1000 μ g/ml) i etanolowych (o stężeniu 7,8 – 1000 μ g/ml) ekstraktów z części nadziemnych *Epilobium parviflorum* na zmiany aktywności enzymatycznej enzymów pośredniczących w powstawaniu stanu zapalnego - cyklooksygenaz (COX-1 i COX-2) [29]. W eksperymencie przeprowadzonym przez Steenkamp i wsp. wykazano, iż ekstrakty etanolowe silniej hamowały aktywność obu enzymów, powodując spadek biosyntezy prostaglandyn. Aktywność COX-1 pod wpływem ekstraktów etanolowych spadła o 88–98% w stosunku do początkowej aktywności enzymu, zaś pod wpływem wodnych wyciągów o 23–72% w stosunku do jego aktywności wyjściowej. Aktywność COX-2 pod wpływem etano-

lowych ekstraktów z *Epilobium parviflorum* spadła o 59% [29]. W komórkach makrofagów RAW264.7 stymulowanych liposacharydami LPS, (w stężeniu 1 µg/ml/dołek) stwierdzono również obniżenie stężenia prostaglandyny E2 (IC₅₀=1.4 µg/ml) w ilości zbliżonej do uzyskanej w komórkach kontrolnych stymulowanych indometacyną (IC₅₀ = 21,3 µg/ml) pod wpływem 80% v/v wodno-acetonowego wyciągu z ww. surowca roślinnego [48]. W celu głębszego zrozumienia potencjalnej funkcji przeciwzapalnej wyciągów na bazie surowców z rodzaju *Epilobium* potrzebne są jednak dalsze, bardziej kompleksowe i zaawansowane badania.

Właściwości antyoksydacyjne

Procesy starzenia się organizmu w powiązaniu z zaburzoną homeostazą reakcji osydoredukcyjnych stanowią uznane czynniki ryzyka wystąpienia łagodnego przerostu gruczołu krokowego oraz formy nowotworowej [49, 50]. Dlatego jednym z nurtów badań nad skutecznością fitoterapii w leczeniu lub prewencji objawów chorób postępujących wraz z wiekiem, w tym BPH, jest oszacowanie właściwości antyoksydacyjnych wyciągów otrzymywanych m.in. z przedstawicieli rodzaju *Epilobium*. Jak dotąd w tej materii przeanalizowano, w warunkach *in vitro*, głównie ekstrakty otrzymane z *Epilobium parviflorum* i *E. angustifolium*, w ostatnim czasie również *E. tetragonum*, *E. roseum* i *E. montanum*. W eksperymencie na hodowli linii komórek PC12 Arredondo i wsp. wykazali, iż napar z części nadziemnych *Epilobium parviflorum*, o stężeniu 12,5–200 µg surowca/ml, charakteryzował się silnymi właściwościami antyoksydacyjnymi (zmiatającymi rodnik ABTS•- [kwasu 2,2'-azynobis-(3-etylobenzotiazolino-6-sulfonowego)] bez widocznego efektu cytoprotekcyjnego. Zidentyfikowana w naparze myricetyna oraz glikozydowe postaci kwercetyny, kemferolu i myricetyny, a podawane osobno do komórek w stężeniu 100 µg/ml CAE (całkowitą ilość polifenoli w przeliczeniu na zawartość kwasu kofeinowego) również wykazały ww. właściwości [51]. Przebadano także właściwości antyoksydacyjne, zmiatające (redukujące) rodnik hydroksylowy (HO•) suchego wodnego i etanolowego (o stężeniu 4 mg/ml) wyciągu z części nadziemnych *Epilobium parviflorum*. Obie formy wyciągów w 80% zredukowały ilość rodnika hydroksylowego (HO•) [29]. W przypadku drugiego z surowców zielarskich – *Epilobium angustifolium* – AN. Shikov i wsp. wykazali w warunkach *in vitro*, iż dostępne na rynku wodne ekstrakty z tego surowca również mają właściwości antyoksydacyjne objawiające się redukcją liczby jonów żelaza (III), zmiataniem wolnych rodników 1,1-difenylo-2-pikrylohydrazylowych, hamowaniem degradacji fosfolipidów i 2-deoksy-D-rybozy indukowanej obecnością rodników hydroksylowych. Na podstawie uzyskanych wyników badacze założyli, iż za owe właściwości odpowiedzialne są zidentyfikowane w ww. wyciągach polarne związki fenolowe, m.in. hydroksylowane pochodne kwasu benzoowego i flawonoidy [52]. W znacznie szerszym ujęciu właściwości antyoksydacyjne wyciągów z *Epilobium* sp. opisali Hevesi i wsp., dokonując oceny zdolności do zmiatania rodników ABTS•- przez 70% ekstrakty metanolowe (o stężeniach kolejno 10, 20, 30, 40 i 50 µg/ml) otrzymane z pięciu gatunków roślin (*Epilobium parviflorum*, *E. angustifolium*, *E. roseum*, *E. tetragonum* i *E. montanum*). Podjęto

nawet próbę przypisania ww. właściwości konkretnym zidentyfikowanym związkom. Zestawienie związków o największych właściwościach antyoksydacyjnych w analizowanych gatunkach przedstawiono w tabeli 2 [48].

Tabela 2.

Zestawienie związków o najsilniejszych właściwościach antyoksydacyjnych zidentyfikowanych w metanolowych ekstraktach roślin z rodzaju *Epilobium* (wg [48])

<i>E. parviflorum</i>	<i>E. angustifolium</i>	<i>E. roseum</i>	<i>E. teragonum</i>	<i>E. montanum</i>
oenoteina B	kwercetyno-7-O-glukuronid	oenoteina B	oenoteina B	oenoteina B
pentozyd kwasu elaginowego	Oenoteina A	myrcetyno-3-O-ramnozyd	myrcetyno-3-O-ramnozyd	frakcja różnych polifenoli
myrcetyno-3-O-ramnozyd	frakcja różnych polifenoli	frakcja różnych polifenoli	frakcja różnych polifenoli	myrcetyno-3-O-ramnozyd
myrcetyno-3-O-heksozyd	ester kwasu pentozo-kofeinowego	myrcetyno-3-O-heksozyd	ester kwasu pentozo-kofeinowego	myrcetyno-3-O-heksozyd
		kwercetyno-3-O-ramnozyd	heksozyd kwasu elaginowego	pentozyd kwasu elaginowego
			kwercetyno-3-O-ramnozyd	

PODSUMOWANIE

Oprócz surowców roślinnych stosowanych powszechnie w profilaktyce i fitoterapii BPH, takich jak boczniak piłkowany (*Serenoa repens*) i śliwa afrykańska (*Pygeum africanum*), ugruntowaną pozycję w medycynie tradycyjnej mają preparaty na bazie surowców należących do rodzaju *Epilobium*. Surowce roślinne należące do ww. rodzaju stosowane są od wielu lat głównie w profilaktyce i łagodzeniu symptomów występujących u pacjentów cierpiących na łagodny przerost gruczołu krokowego, z zaburzonym funkcjonowaniem układu moczowo-płciowego oraz w stanach zapalnych błony śluzowej żołądka i jelit. Powszechność stosowania preparatów otrzymywanych z ww. surowców roślinnych skłoniła badaczy do oceny skuteczności i wyjaśnienia mechanizmów ich działania. Z medycznego punktu widzenia wśród przedstawicieli *Epilobium* sp. charakterystycznych dla obszaru Polski największą rolę odgrywają: *Epilobium angustifolium*, *E. parviflorum*, *E. montanum*, *E. hirsutum*, *E. roseum*, *E. palustre*, *E. tetragonum* i *E. alpestre*. Jak dotąd najwięcej danych pochodzi z badań w modelu *in vitro*, w hodowlach komórkowych. Zauważalny jest również trend do potwierdzenia otrzymanych wyników w badaniach przedklinicznych, w eksperymentach w warunkach *in vitro*. Jakkolwiek stan obecnej wiedzy uzasadnić może powszechność stosowania preparatów na bazie *Epilobium* sp. w profilaktyce i leczeniu BPH, to koniecznym jest jednak podjęcie bardziej kompleksowych badań przedklinicznych oraz badań klinicznych na dużych populacjach pacjentów.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach grantu nr N405101934.

PIŚMIENNICTWO

1. Miano R, De Nunzio C, Asimakopoulos AD, Germani S, Tubaro A. Treatment options for benign prostatic hyperplasia in older men. *Med Sci Monit* 2008;14(7): 94-102.
2. Steenkamp V. Phytomedicines for the prostate. *Fitoterapia* 2003;74:545-52.
3. Stevens PF. Angiosperm Phylogeny Website. [data logowania: 09.03.2010].
4. Mirek Z, Piękoś-Mirkowa H, Zając A, Zając M. Flowering plants and pteridophytes of Poland - a checklist. *Krytyczna lista roślin naczyniowych Polski*. Kraków 2002.
5. <http://www.atlas-roslin.pl/gatunki/Epilobium.htm> [data logowania 09.03.2010].
6. Botanical.com. A Modern Herbal. <http://www.botanical.com/botanical/mgmh/w/wilher23.html> [data logowania: 01.04.2010].
7. Mrozikiewicz PM, Buchwald W, Mscisz A, Otta H, Łuczowska T, Wojciechowska S. Zmiany zawartości związków farmakologicznie czynnych w ziele *Epilobium angustifolium* L. w okresie wegetacji. *Herba Pol* 2005; 51 (Supl. 1):103-4.
8. PDR for Herbal Medicines (Physician's Desk Reference), 2nd ed. 2000:818.
9. Denford KE. Flavonol glycosides and seed coat structure in certain species of *Epilobium* – A correlation? *Cell Molec Life Sci* 1980; 36(3):299-300.
10. Hiermann A, Juan H, Sametz W. Influence of *Epilobium* extracts on prostaglandin biosynthesis and carrageenin induced oedema of the rat paw. *J Ethnopharmacol* 1986; 17(2):161-9.
11. Hiermann A, Reidlinger M, Juan H, Sametz W. Isolation of the antiphlogistic principle from *Epilobium angustifolium*. *Planta Med.* 1991; 57(4):357-60.
12. Hiermann A. Flavonoid of *Epilobium dodonaei*. *Fitoterapia* 1993; 5:471.
13. Hierman A, Radl B. Analysis of aromatic plant acids by capillary zone electrophoresis. *J Chromatogr A* 1998; 803(17):311-14.
14. Slacanian I, Marston A, Hostettmann K, Delabays N, Darbellay C. Isolation and determination of flavonol glycosides from *Epilobium* species. *J. Chromatogr* 1991; 557:391-8.
15. Ivancheva S, Manolova N, Serkedjieva J, Dimov V, Ivanovska N. Polyphenols from Bulgarian medicinal plants with anti-infectious activity. *Basic Life Sci* 1992; 59:717-28.
16. Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, Devaux P, Doucet B, Gourvest JF, Khemis B, Lang C, Legrand R, Lowinski M, Maquin P, Parent A, Schoot B, Teutsch G. Determination of oenothien B as the active 5-alpha-reductase-inhibiting principle of the folk medicine *Epilobium parviflorum*. *J Nat Prod* 1996; 59(5):490-2.
17. Barakat HH, Hussein SAM, Marzouk MS, Merfort I, Linscheid M, Nawwar MAM. Polyphenolic metabolites of *Epilobium hirsutum*. *Phytochemistry* 1997; 46(5):935-41.
18. Ducrey B, Marston A, Göhring S, Hartmann RW, Hostettmann K. Inhibition of 5 alpha-reductase and aromatase by the ellagitannins oenothien A and oenothien B from *Epilobium* species. *Planta Med* 1997; 63(2):111-4.
19. Rauha JP, Remes S, Heinonen M, Hopia A, Kähkönen M, Kujala T, Pihlaja K, Vuorela H, Vuorela P. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. *Int J Food Microbiol.* 2000; 25;56(1):3-12.
20. Vitalone A, McColl J, Thome D, Costa LG, Tita B. Characterization of the effect of *Epilobium* extracts on human cell proliferation. *Pharmacology.* 2003 ;69(2):79-87.
21. Kiss A, Kowalski J, Melzig MF. Compounds from *Epilobium angustifolium* inhibit the specific metalloproteinases ACE, NEP and APN. *Planta Med* 2004; 70(10):919-23.
22. Hevesi Tóth B, Blazics B, Kéry A. Polyphenol composition and antioxidant capacity of *Epilobium* species. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 15;49(1):26-31.

23. Nowak, R., Krzaczek, T. Sterols in the herb of *Epilobium angustifolium* L. *Herba Pol* 1998; 4:297-9.
24. Pelc M, Kosakowska O, Węglarz Z, Przybył J, Geszprych A. Sterole i kwasy tłuszczowe w nasionach wiesiołka (*Oenothera* sp.) i wierzbownicy (*Epilobium* sp.). *Herba Pol* 1998 4:297-9.
25. Mrozikiewicz PM, Buchwald W, Mścisz A, Otta H, Łuczowska T, Wojciechowska S. Zmiany zawartości związków farmakologicznie czynnych w ziele *Epilobium angustifolium* L. w okresie wegetacji. *Herba Pol* 2005; 51(1):103-4.
26. Tita B, Abdel-Haq H, Vitalone A, Mazzanti G, Saso L. Analgesic properties of *Epilobium angustifolium*, evaluated by the hot plate test and the writhing test. *Farmaco* 2001; 56(5-7):341-3.
27. Pourmorad F, Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M, Yasini S. Antinociceptive activity of methanolic extract of *Epilobium hirsutum*. *Pak J Biol Sci* 2007; 15;10(16):2764-7.
28. Battinelli L, Tita B, Evandri MG, Mazzanti G. Antimicrobial activity of *Epilobium* spp. Extracts. *Farmaco* 2001; 56(5-7):345-8.
29. Steenkamp V, Gouws MC, Gulumian M, Elgorashi EE, van Staden J. Studies on antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activity of herbal remedies used in the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *J Ethnopharmacol* 2006; 3;103(1):71-5.
30. Shikov AN, Poltanov EA, Dorman HJ, Makarov VG, Tikhonov VP, Hiltunen R. Chemical composition and in vitro antioxidant evaluation of commercial water-soluble willow herb (*Epilobium angustifolium* L.) extracts. *J Agric Food Chem* 2006; 17; 54(10):3617-24.
31. Montorsi F, Alcatraz A, Desgrandchamps F, Hammerer P, Schröder F, Castro R. A broader role SARIS in prostate disease? Existing Evidence and emerging benefits. *The Prostate* 2009; 69: 895-7.
32. Grossmann ME, Huang H, Tin dall DJ. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(22):1687-97.
33. Love HD, Booton SE, Boone BE, Breyer JP, Koyama T, Revelo MP, Shappell SB, Smith JR, Hayward SW. Androgen regulated genes in human prostate xenografts in mice: relation to BPH and prostate cancer. *PLoS One* 2009; 21:4(12).
34. Zhu YS, Imperato-McGinley JL. 5alpha-reductase isozymes and androgen actions in the prostate. *Ann NY Acad Sci* 2009 Feb;1155:43-56.
35. Vitalone A, Bordi F, Baldazzi C, Mazzanti G, Saso L, Tota B. Anti-proliferative effect on a prostatic epithelial cell line (PZ-HPV-7) by *Epilobium angustifolium* L. *Farmaco* 2001; 56(5-7):483-9.
36. Albrecht M, Gillen S, Wilhelm B, Doroszewicz J, Aumuller G. Expression, localization and activity of neutral endopeptidase in cultured cells of benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:336-42.
37. Papandreou CN, Usmani B, Geng Y, Bogenrieder T, Freeman R, Wilk S, Fistand CL, Reuter VE, Powell CT, Scheinberg D, Magill C, Scher HI, Albino AP, Nanus DM. Neutral endopeptidase 24.11 loss in metastatic human cancer contributes to androgen-independent progression. *Nat Med* 1998; 4:50-57.
38. Kameda K, Takaku T, Okuda H, Kimura Y, Okuda T, Hatano T. Inhibitory effects of various flavonoids isolated from leaves of persimmon on angiotensin-converting enzyme activity. *J Nat Prod* 1987; 50:680-3.
39. Bormann HL, Melzig MF. Inhibition of metalloproteinases by flavonoids and related compounds. *Pharmazie* 2000; 55:129-32.
40. Lacaille-Dubios MA, Franck U, Wagner H. Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine* 2001; 8:47-52.
41. Kiss A, Kowalski J, Melzig MF. Effect of *Epilobium angustifolium* L. extracts and polyphenols on cell proliferation and neutral endopeptidase activity in selected cell lines. *Pharmazie* 2006; 61:66-69.
42. Hiermann A, Bucar F. Studies of *Epilobium angustifolium* extracts on growth of accessory sexual organs in rats. *J Ethnopharmacol* 1997; 55(3):179-83.
43. Vitalone A, Guizzetti M, Costa LG, Tita B. Extracts of various species of *Epilobium* inhibit proliferation of human prostate cells. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55(5):683-90.
44. Vitalone A, McColl J, Thome D, Costa LG, Tita B. Characterization of the effect of *Epilobium* extracts on human cell proliferation. *Pharmacology* 2003; 69(2):79-87.
45. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B, Gessl A, Lee Ch, Marberger M. Increased Expression of Lymphocyte-Derived Cytokines in Benign Prostatic Hyperplastic Prostate Tissue, Identification of the Producing Cell Types, and Effect of Differentially Expressed Cytokines on Stromal Cell Proliferation. *Prostate* 2002; 52:43-58.

46. Schatteman PH, Hoekx L, Wyndaele JJ, Jeuris W, Van Marck E. Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis: correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol* 2000; 37:404-12.
47. Hiermann A, Reidlinger M, Juan H, Sametz W. Isolation of the antiphlogistic principle from *Epilobium angustifolium*. *Planta Med* 1991; 57(4):357-60.
48. Hevesi BT, Houghton PJ, Habtemarian S., Kery A. Antioxidant and antiinflammatory effect of *Epilobium parviflorum* Schreb. *Phytother Res* 2009; 23(5):719-24.
49. 49. Przybyszewski WM., Rzeszowska-Wolny J. Stres oksydacyjny w procesach przerostu i karcinogenezy gruczołu sterczowego. *Postepy Hig Med Dosw* 2009; 63:340-50.
50. 50. Aryal M, Pandeya A, Gautam N, Baral N, Lamsal M, Majhi S, Chandra L, Pandit R, Das BK. Oxidative stress in benign prostate hyperplasia. *Nepal Med Coll J* 2007; 9(4):222-4.
51. 51. Arredondo MF, Blasina F, Echeverry C, Morquio A, Ferreira M, Abin-Carriquiry JA, Lafon L, Dajas F. Cytoprotection by *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. and some of its main flavonoids against oxidative stress. *J Ethnopharmacol* 2004; 91(1):13-20.
52. 52. Shikov AN, Poltanov EA, Dorman HJ, Makarov VG, Tikhonov VP, Hiltunen R. Chemical composition and in vitro antioxidant evaluation of commercial water-soluble willow herb (*Epilobium angustifolium* L.) extracts. *J Agric Food Chem*. 2006; 54(10):3617-24.

MEDICINAL PLANTS FROM *EPILOBIUM* GENUS – BIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES.

RADOSŁAW KUJAWSKI¹, ANNA BOGACZ^{1,2}, NATALIA DEREBECKA-HOŁYSZ¹,
JOANNA CICHOCKA¹, JACEK KUJAWSKI³, PRZEMYSŁAW Ł. MIKOŁAJCZAK^{1,4},
TERESA BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA⁴, EDMUND GRZEŚKOWIAK⁵,
ANNA KRAJEWSKA-PATAN¹, BOGUSŁAW CZERNY^{1, 6}, PRZEMYSŁAW M. MROZIKIEWICZ^{1,2}

¹Department of Pharmacology and Biotechnology
Institute of Natural Fibers and Medicinal Plants
Wojska Polskiego 71b
60-630 Poznań, Poland

²Laboratory of Experimental Pharmacogenetics
Chair and Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy
Poznan University of Medical Sciences
Św. Marii Magdaleny 14
61-861 Poznań, Poland

³Chair and Department of Organic Chemistry
Poznań University of Medical Sciences
Grunwaldzka 6
60-780 Poznan, Poland

⁴Chair and Department of Pharmacology
Poznan University of Medical Sciences
Rokietnicka 5a
60-806 Poznań, Poland

⁵Chair and Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy
Poznan University of Medical Sciences
Św. Marii Magdaleny 14
61-861 Poznań, Poland

⁶Department of General Pharmacology and Pharmacoeconomics
Pomeranian Medical University
Żołnierska 48
70-204 Szczecin, Poland

*corresponding author: e-mail: kujawskiradoslaw@gmail.com.

Summary

Benign prostatic hyperplasia is a common, progressing with age disease affecting men of age higher than 50. Due to the widespread incidence, BPH presents a serious medical and social problem. Plant-derived drugs and dietary supplements can be an alternative for synthetic drugs in the treatment of BPH. Their importance in the prevention and assistance with synthetic BPH therapies also increases. Although commonly used in the prevention and phytotherapy, an interest in plant derived drugs and dietary supplements from Sabal palm (*Serenoa repens*), African plum (*Pygeum africanum*) and Willow-herb (*Epilobium* sp.) is arousing. In this article authors tried to summarize current knowledge providing a significant therapeutic potential of extracts from *Epilobium* sp. with particular emphasis on the properties of validity, from a scientific point of view, of their use in the symptomatic treatment and prevention of the disease, i.e., antiproliferative properties, properties affecting distribution of androgens and estrogens in a male body, antiinflammatory and antioxidant properties.

Key words: *Epilobium* sp., benign prostatic hyperplasia, BPH, phytotherapy, herbal drug, antiproliferative, anti-inflammatory, antioxidant properties