Rodzaj *Grindelia* Willd. źródłem cennych roślin leczniczych

Sławomira Nowak¹, Anna Magiera¹, Katarzyna Kopka², Agnieszka Kicel¹, Monika A. Olszewska¹

¹ Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Studentka, Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Anna Magiera, Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. J. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: anna.magiera@stud.umed.lodz.pl

Wstęp

Rodzaj *Grindelia* Willd. – grindelia (dogłeda) należący do rodziny *Asteraceae* (*Compositae*) – astrowate (złożone), podrodziny *Asteroideae* (*Tubiflorae*, *Tubuliflorae*) – rurkokwiatowe (rurkowe) obejmuje ponad 150 gatunków, wśród których wyróżnia się liczne odmiany i formy [1–3].

Pierwsze wzmianki dotyczące grindelii pochodzą z początku XIX wieku. Rodzaj *Grindelia* został opisany w 1807 r. przez niemieckiego botanika Carla Ludwiga von Willdenowa, na podstawie okazów *Grindelia inuloides* uprawianych w Królewskim Ogrodzie Botanicznym w Berlinie. Rośliny te wyhodowano z nasion zebranych w Meksyku przez A. von Humboldta i A. Bonplanda podczas ich wypraw badawczych do Ameryki Południowej i Środkowej [4]. Szczegółowej charakterystyki roślin z rodzaju *Grindelia* dokonał amerykański botanik Julian A. Steyermark w *Annals of the Missouri Botanical Garden* (1934), opisując około 80 gatunków w zakresie ich budowy morfologicznej i zasięgu występowania [5].

Nazwa rodzajowa *Grindelia* została nadana na cześć niemieckiego botanika i farmaceuty Davida Hieronymusa Grindela (1776–1836) [6, 7]. Poszczególne gatunki są często określane mianem „gumweed”, „resinweed” lub „gum plant” w odniesieniu do żywicy pokrywającej powierzchnię liści, łodyg oraz kwiatostanów. W literaturze zagranicznej występują także liczne synonimy łacińskiej nazwy rodzajowej jak: *Donia* R.Br., *Doniana* Raf., *Prionopsis* Nutt., *Aurelia* Cass., *Demetria* Lag., *Chrysophthalmum* Phil. [8, 9], natomiast w polskiej literaturze rodzaj oraz gatunki funkcjonują pod nazwami dogłeda lub dogłedka, które wprowadził polski botanik Antoni Waga [10, 11].

The genus *Grindelia* Willd. as a source of valuable medicinal plant · The studies on chemical composition of species from the genus *Grindelia* Willd., carried out intensively since the 1960s, present the mentioned genus as rich in pharmacologically active compounds, such as labdane diterpenes (derivatives of grindelic acid), essential oil (containing monoterpenes and sesquiterpenes), triterpene saponins and polyphenols, including flavonoids and phenolic acids. The recent investigations of the pharmacological activity reporting anti-inflammatory, antibacterial, antiviral and spasmolytic properties, emphasized the possibility of application of selected species, especially *G. robusta* and *G. squarrosa*, in the diseases of the upper respiratory tract. The cultivations of the above species carried out in Europe, including Poland, provide raw materials for the industrial production of medicinal preparations used according to traditional indications. This review presents the current state of knowledge about the *Grindelia* species used in medicine, their phytochemical profile, verified pharmacological activity, therapeutic potential and safety of use.

Keywords: *Grindelia robusta*, *Grindelia squarrosa*, chemical composition, pharmacological activity.

© Farm Pol, 2018, 74(9): 521–530

Gatunki rodzaju *Grindelia* są roślinami o zasięgu dysjunktywnym (rozerwanym), co oznacza, że poszczególne rejon ich występowania są od siebie oddzielone różnymi szerokościami geograficznymi [6, 8]. Populacje grindelii rozpowszechnione są na obszarze środkowo-zachodniej części Ameryki Północnej (ok. 45 gatunków) i w zachodnich rejonach Ameryki Południowej (ok. 28 gatunków) [6, 12]. Północnoamerykańskie gatunki występują najliczniej w centralno-zachodniej części Stanów Zjednoczonych oraz w północnym Meksyku, natomiast zasięg gatunków południowoamerykańskich obejmuje głównie obszary: Peru, Boliwii, Chile, Urugwaju,

Paragwaju oraz Argentyny [5, 6, 12]. Rośliny te spotyka się zarówno w suchym, kontynentalnym klimacie, jak i w warunkach klimatu oceaniczno-subtropikalnego, typowego dla wybrzeża Pacyfiku (Kalifornia, Chile). Dziko rosnące gatunki dogłedy mogą być diploidalne, tetraploidalne lub heksaploidalne. Te ostatnie występują tylko w Ameryce Południowej (2 gatunki) [6]. Nieliczne doniesienia informują o obecności grindelii w stanie naturalnym na obszarach europejskich, m.in. w Niemczech, we Włoszech oraz w Rosji [4, 7]. W Polsce zanotowano jedynie bardzo rzadkie występowanie gatunków *G. robusta* i *G. squarrosa*, jako roślin przywleczonych [1, 10]. Jednakże najnowsze dane o pojawieniu się innych miejsc występowania gatunków *Grindelia* w Europie Wschodniej i Azji (Bułgaria, Ukraina, Gruzja) wskazują na ekspansywny charakter ich rozwoju [13–15].

Większość gatunków z tej grupy roślin ma niewielkie wymagania siedliskowe i charakteryzuje się stosunkowo dużą tolerancją na suszę oraz zasolenie podłoża. Dogłedy preferują stanowiska otwarte, suche i nasłonecznione, choć niektóre gatunki można spotkać na terenach podmokłych (*G. stricta* var. *angustifolia*, *G. oolepis*, *G. boliviana*, *G. aegialitis*, *G. brachystephana*). Dogłedy występują pospolicie na glebach piaszczysto-gliniastych, łąkach, polanach śródleśnych, terenach stepowych i kamienistych wzgórzach [6, 16]. Rośliny te łatwo adaptują się do nowych warunków siedliskowych i klimatycznych, co pozwala na ich uprawę w klimacie europejskim. W Polsce dogłedy uprawiane są w centralnej i południowej części kraju, gdzie panują najlepsze warunki do ich wzrostu, zwłaszcza na glebach żyznych, odchwaszczonych, średnio nawodnionych [16, 17]. Pierwsze prace doświadczalne z zakresu uprawy i aklimatyzacji grindelii w polskich warunkach były prowadzone w latach 60., m.in. w łódzkim Ogrodzie Botanicznym pod kierownictwem prof. J. Muszyńskiego [17].

Lecnicze właściwości grindelii znane były już zamieszkującym Kalifornię plemionom Indian, którzy stosowali napary z kwiatów w leczeniu schorzeń dróg oddechowych oraz dolegliwości skórnych. W latach 1882–1960 surowiec *Grindeliae herba* figurował w farmakopei Stanów Zjednoczonych (USP) zyskując oficjalne uznanie jako lek roślinny [18]. Do rozpowszechnienia ziela dogłedy w Europie przyczynili się zakonnicy – jezuici i franciszkanie w połowie XVIII w. [4]. Od początku XX w. surowiec *Grindeliae herba* znajdował się w europejskich farmakopeach: francuskiej (FPh 10th, 1998), belgijskiej (BF 5th, 1969), niemieckiej (DAB 6, 1948) i brytyjskiej (BHP, 1976) jako skuteczny środek w leczeniu astmy, infekcji górnych dróg oddechowych oraz w stanach zapalnych skóry [9]. Aktualnie Komisja Europejska zaaprobowwała surowiec,

nalewkę i ekstrakt do stosowania wewnętrznego w zapaleniu oskrzeli z przeziębieniem, katarrem i kaszlem, z uwagi na działanie spazmolityczne i wykrztuśne oraz do stosowania zewnętrznego w zapaleniu skóry szczególnie wywołanym trującym bluszczem i sumakiem [19]. Według monografii ESCOP i EMA surowiec *Grindeliae herba* stanowią kwitnące szczyty pędów pochodzące z czterech gatunków, tj. *G. robusta* Nutt., *G. squarrosa* (Pursh.) Dunal, *G. humilis* Hook et Arn lub *G. camporum* Greene, które mogą być stosowane zamiennie [18, 20]. Jednakże najczęściej do produkcji preparatów leczniczych w Europie wykorzystywane są pozyskiwane z plantacji: *G. robusta* lub *G. squarrosa*. Do celów leczniczych przeznaczone są liście oraz rozkwitające wierzchołki pędów, zebrane w okresie kwitnienia (lipiec/sierpień) i wysuszone w warunkach naturalnych, w miejscach zacienionych i przewiewnych [7, 9].

Charakterystyka botaniczna

W rodzaju *Grindelia* obserwuje się dużą zmienność budowy morfologicznej gatunków zależną od warunków środowiska, w którym występują. Różnice w wyglądzie między północno- i południowoamerykańskimi gatunkami wskazują na strategie adaptacyjne tych roślin wobec warunków klimatycznych i terytorialnych. Gatunki rosnące w Ameryce Północnej stanowią w większości rośliny jednoroczne, dwuletnie lub byliny, posiadające palowy (osiowy) system korzeniowy i osiągające wysokość ok. metra. Dogłedy pochodzące z Ameryki Południowej stanowią głównie krzewy o łodygach pionowo wzniesionych lub płozących, prostych lub rozgałęzionych, dochodzących do 2 m długości. Łodyga jest cylindryczna, pełna, podłużnie bruzdowana, prawie naga lub słabo owłosiona. Na jej powierzchni występują gruczoły żywiczne, produkujące lepłą, białawą żywicę, zwłaszcza w fazie poprzedzającej kwitnienie. Bladozielone, siedzące liście, ułożone na pędzie naprzemianlegle są prawie nieowłosione, kształtu jajowato-sercowatego lub lancetowatego, długości do 6 cm. Na blaszce liściowej widoczne są jaśniejsze, przezroczyste punkty, odpowiadające gruczołom żywicznym. Kwiatostan typu koszyczek, charakterystyczny dla rodziny *Asteraceae*, złożony jest z żółtych kwiatów rurkowatych i jęczyczkowatych. Koszyczki znajdują się na szczycie pędów i są pokryte mlecznobiałą żywicą. Ta żywicowata powłoka jest charakterystyczna dla wielu gatunków dogłęd i prawdopodobnie jest formą przystosowania rośliny do suchego środowiska stanowiącego naturalne miejsce jej występowania. Owoc stanowi żeberkowana niełupka o barwie od kremowej do brązowej, zakończona puchem kielichowym [5, 8].

***Grindelia robusta* Nutt.** – dogłeda wielka (syn. dogłeda mocna, dogłeda tęga) jest byliną rosnącą w stanie naturalnym na południowo-zachodnich obszarach USA, głównie w Kalifornii. Nazwa gatunkowa – *robusta*, pochodząca od niemieckiego słowa „robust” oznacza: krzepki, mocny, wytrzymały i odnosi się do wyglądu rośliny [8], która posiada prostą, cylindryczną łodygę, dorastającą do wysokości metra. Liście ułożone naprzemianlegle są mięsiste, podłużnie-sercowate, na brzegu grubo piłkowane, siedzące, u nasady obejmujące łodygę. Na szczytach rozgałęzień znajdują się żółte koszyczki kwiatostanowe, które w drugim roku wegetacji osiągną średnicę do 5 cm. Łodygi, liście oraz okrywy koszyczków są gruczołowato owłosione i pokryte lepką, mlecznobiałą żywicą. Roślina kwitnie w lipcu i sierpniu [5, 7–9].

***Grindelia squarrosa* (Pursh) Dunal** – dogłeda nastroszona (syn. dogłeda szorstka, dogłeda kalifornijska) jest rośliną dwuletnią lub byliną, występującą w środkowo-zachodnich rejonach Ameryki Północnej i Kanady [6], stanowi gatunek inwazyjny, który zdomował się również w Europie Wschodniej i znajduje się na liście gatunków obcych zagrożających bioróżnorodności w Europie [14, 21, 22]. Dogłeda nastroszona dorasta do metra wysokości. Posiada nagie, wyprostowane pędy, często rozgałęzione w górnej części. Żółtawozielone liście są osadzone naprzemianlegle, częściowo obejmujące łodygę. Blaszka liściowa jest kształtu podłużnie-jajowatego do lancetowatego, długości 2–7 cm, o ostro zakończonym szczycie i brzegu grubo piłkowanym. Łodygi zakończone są żółtymi koszyczkami kwiatowymi o średnicy 2,5–4 cm, typowymi dla rodziny *Asteraceae*. Zewnętrzne kwiaty języczkowe mają długość 0,7–1,5 cm. Podobnie jak inne gatunki grindelii, roślina ta wydziela lepką, mlecznobiałą żywicę, która pokrywa jej nadziemne części. Okres kwitnienia: od lipca do końca września [5, 8].

Skład chemiczny

Pierwsze analizy wstępnie określające skład chemiczny roślin z rodzaju *Grindelia* przeprowadzone zostały pod koniec XIX stulecia. Aktualne badania fitochemiczne wykazują występowanie przede wszystkim di- i triterpenów, flawonoidów, kwasów fenolowych oraz olejku eterycznego [23]. Dokładne dane dotyczące składu chemicznego *G. squarrosa* i *G. robusta* przedstawiono w tabeli 1.

Diterpeny

Rośliny należące do rodzaju *Grindelia* stanowią bogate źródło żywic, których zawartość w zależności od gatunku oraz odmiany waha się od 5 do 20% suchej masy surowca [18, 20]. W ich skład wchodzi głównie diterpeny (typu labdanu) (tabela 1,

rycina 1; I–XIII), w tym przede wszystkim kwas grindeliowy oraz jego pochodne, które wyizolowano i zidentyfikowano w oparciu o metody: TLC, HPLC, GC, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR. W nadziemnych częściach *G. squarrosa* stwierdzono obecność kwasu grindeliowego oraz jego dwunastu pochodnych, różniących się między sobą rodzajem i/lub położeniem podstawnika oraz obecnością wiązań nienasyconych. Należą do nich kwasy 6-okso-, 6-hydroksy-, 7 α ,8 α -epoksy-, 7-hydroksy-8(17)-dehydro-, 6,8(17)-dien-, 17-hydroksy-, 17-metoksy-, 17-acetoksy-, 17-propionyloksy-, 17-izobutyryloksy-, 17-izowaleroksy- i 17-grindeloksy-grindeliowy. Profil fitochemiczny frakcji diterpenoidowej *G. robusta* jest słabiej poznany. W ww. gatunku potwierdzono obecność kwasów grindeliowego, 6-okso-, 6-hydroksy-, 7 α ,8 α -epoksy-grindeliowego [24–27].

Flawonoidy

Dostępne dane literaturowe wskazują również na występowanie w rodzaju *Grindelia* Willd. flawonoidów (flawonów i flawonoli) (tabela 1, rycina 2; XIV–XLV). Profilowanie wyciągów metanolowych i wodno-metanolowych z ziela *G. robusta* metodą HPLC-MS połączone z izolacją i identyfikacją głównych struktur metodami spektralnymi pozwoliło na zidentyfikowanie w surowcu ponad trzydziestu metylowych i glikozydowych pochodnych apigeniny, luteoliny, diosmetyny, kemferolu, kwercetyny i kwercetagetyny [23, 28]. Z kolei w ziele *G. squarrosa* wśród związków flawonoidowych wymienia się apigeninę, luteolinę, chryzoriol i jego glukuronid oraz dwie metylowe pochodne kwercetyny [21, 29].

Kwasy fenolowe

Przeprowadzone dotychczas analizy 2D-TLC, RP-HPLC oraz UHPLC-PDA-ESI-MS³ pozwoliły na zidentyfikowanie w omawianych gatunkach ponad dwudziestu fenolokwasów (tabela 1, rycina 3; XLVI–LXVIII). Wśród pochodnych kwasu benzoowego wyróżnia się kwas: *p*-hydroksybenzoowy, salicylowy, protokatechowy, wanilinowy i galusowy. Z grupy pochodnych kwasu cynamonowego zidentyfikowano kwas: *p*-kumarowy, kawowy i ferulowy. W obu surowcach potwierdzono również obecność kwasu: elagowego, *p*-hydroksyfenylooctowego oraz chlorogenowego, a w gatunku *G. robusta* dodatkowo pochodnych kwasu chinowego [23, 30].

Triterpeny

Z innych grup związków wyodrębnionych z rodzaju *Grindelia* należy wymienić triterpeny (tabela 1, rycina 4; LXIX–LXXI), które wyizolowano z części nadziemnych *G. robusta*. Potwierdzono

Tabela 1. Skład chemiczny *G. squarrosa* i *G. robusta*

GRUPA ZWIĄZKÓW		GATUNEK	
		<i>G. squarrosa</i>	<i>G. robusta</i>
DITERPEY – TYP LABDANU (<i>ryc. 1</i> , I–XIII)		kwas grindeliowy (I) kwas 6–oksogrindeliowy (II) kwas 6–hydroksygrindeliowy (III) kwas 7 α ,8 α –epoksygrindeliowy (IV)	
		kwas 7–hydroksy–8(17)–dehydrogrindeliowy (V) kwas 6,8(17)–diengrindeliowy (VI) kwas 17–hydroksygrindeliowy (VII) kwas 17–metoksygrindeliowy (VIII) kwas 17–acetoksygrindeliowy (IX) kwas 17–propionyloksygrindeliowy (X) kwas 17–izobutyryloksygrindeliowy (XI) kwas 17–izowaleroksygrindeliowy (XII) kwas 17–grindeloksygrindeliowy (XIII)	
FLAWONOYD (<i>ryc. 2</i> , XIV–XLV)	FLAWONOY	apigenina (XIV) luteolina (XVIII) chryzoeriol (XXV) 7–glukuronid chryzoeriolu (XXVI)	7–O–glukozyd apigeniny (XV) 4'–O–pentozyd apigeniny (XVI) 7–O–glukozyd–4'–O–pentozyd apigeniny (XVII) 7–O–glukozyd luteoliny (XIX) 3'/4'–O–pentozyd luteoliny (XX) 7–O–glukozyd–3'/4'–O–pentozyd luteoliny (XXI) 7–O–glukozyd diosmetyny (XXII) 3'–O–pentozyd diosmetyny (XXIII) 7–O–glukozyd–3'–O–pentozyd diosmetyny (XXIV)
	FLAWONOLE	3–O–metylokwercecytyna (XXVII) 3,3'–O–dimetylokwercecytyna (XXVIII)	3,7–O–dimetylokwercecytyna (XXIX) 3,3',4'–O–trimetylokwercecytyna (XXX) 3,7,3'–O–trimetylokwercecytyna (XXXI) 3–O–heksozyd kwercetyny (XXXII) 7–O–glukozyd kwercetyny (XXXIII) 3–O–heksozyd–7–O–glukozyd kwercetyny (XXXIV) 3–O–metylokemferol (XXXV) 3,4'–O–dimetylokemferol (XXXVI) 3,7–O–dimetylokemferol (XXXVII) 3–O–metylo–6–metoksykemferol (XXXVIII) 3,4'–O–dimetylo–6–metoksykemferol (XXXIX) 3,7–O–dimetylo–6–metoksykemferol (XL) 3,6–O–dimetylokwercecytyna (XLI) 3,6,3'–O–trimetylokwercecytyna (XLII) 3,6,4'–O–trimetylokwercecytyna (XLIII) 3,6,7,3'–O–tetrametylokwercecytyna (XLIV) 3,6,7,4'–O–tetrametylokwercecytyna (XLV)
KWASY FENOLOWE (<i>ryc. 3</i> , XLVI–LXXVIII)		po pochodne kwasu benzoowego: kwas <i>p</i> –hydroksybenzoesowy (XLVI) kwas salicylowy (XLVII) kwas protokatechowy (XLVIII) kwas wanilinowy (XLIX) kwas galusowy (L) po pochodne kwasu cynamonowego: kwas <i>p</i> –kumarowy (LI) kwas kawowy (LII) kwas ferulowy (LIII) inne kwasy: kwas <i>p</i> –hydroksyfenylooctowy (LIV) kwas elagowy (LV) kwas chlorogenowy (LVI)	po pochodne kwasu chinowego: kwas 4–O–kawoilochinowy (LVII) kwas 5–O–kawoilochinowy (LVIII) kwas 3,4–O–dikawoilochinowy (LIX) kwas 3,5–O–dikawoilochinowy (LX) kwas 4,5–O–dikawoilochinowy (LXI) kwas 3–O–feruilochinowy (LXII) kwas 4–O–feruilochinowy (LXIII) kwas 5–O–feruilochinowy (LXIV) kwas 3,5–O–diferuilochinowy (LXV) kwas 3–O–kawoilo–4–O–feruilochinowy (LXVI) kwas 3–O–feruilo–4–O–kawoilochinowy (LXVII) kwas 3–O–feruilo–5–O–kawoilochinowy (LXVIII)
TRITERPENY (<i>ryc. 4</i> , LXIX–LXXI)		kwas oleanolowy (LXIX) grindeliasapogenina D (LXX) bajogenina (LXXI)	
OLEJEK ETERYCZNY		α –pinen, octan bornylu, limonene, borneol, <i>trans</i> –pinokarweol, germakren D, kamfen, karwon, metyleugenol, mycren, myrtenal, <i>p</i> –cymentol, terpinolen, <i>trans</i> –karweol, werbenon, α –humulen, β –pinen	
		sabinol, α –tujon, β –farnezen	<i>cis</i> –karweol, germakren B, izoborneol, izowalerianian bornylu, kalamenol, myrtenol, nopinon, <i>p</i> –cymentol–8–ol, pinokarwon, spatulenol, terpinen–4–ol, <i>trans</i> –anetol, werbenen, α –kopaen, β –selinen, γ –kadenin, γ –terpinen, δ –elemen, δ –kadenin, δ –kadinol

Rycina 1. Diterpeny

występowanie kwasu oleanolowego, grindeliasapogeniny D oraz bajogeniny. Struktury ww. związków zostały ustalone z wykorzystaniem metod spektroskopowych: UV, IR, ¹H NMR i ¹³C NMR [31].

Olejek eteryczny

Gatunki z rodzaju dogłeda charakteryzują się występowaniem niewielkich ilości olejku eterycznego (~0.1-0.2%), w skład którego wchodzi

głównie mono- i seskwiterpeny (tabela 1). W olejkach eterycznych otrzymanych z części nadziemnych *G. squarrosa* i *G. robusta* zidentyfikowano z wykorzystaniem metod GC-MS i GC-FID ponad 50 składników. Dominującymi związkami frakcji lotnej obydwu gatunków były: α-pinen (12,1-25,5%), octan bornylu (10,8-12,3%), limonen (8,1-9,3%), borneol (3,5-21,3%) oraz *trans*-pinokarweol (0,8-8,2%) [32-34].

Rycina 2.
Flawonoidy

	R ₁	R ₂
XIV	H	H
XV	glukozyd	H
XVI	H	pentozyd
XVII	glukozyd	pentozyd

	R ₁	R ₂	R ₃
XVIII	H	H	H
XIX	glukozyd	H	H
XX	H	pentozyd	pentozyd
XXI	glukozyd	pentozyd	pentozyd

	R ₁	R ₂
XXII	glukozyd	H
XXIII	H	pentozyd
XXIV	glukozyd	pentozyd

	R ₁
XXV	H
XXVI	glukuronid

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
XXVII	CH ₃	H	H	H
XXVIII	CH ₃	H	CH ₃	H
XXIX	CH ₃	CH ₃	H	H
XXX	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
XXXI	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
XXXII	heksozyd	H	H	H
XXXIII	H	glukozyd	H	H
XXXIV	heksozyd	glukozyd	H	H

Kierunki aktywności farmakologicznej

Działanie przeciwzapalne

Zawarte w ziele dogłedy składniki czynne, jak diterpeny, związki fenolowe i saponiny odpowiadają za działanie przeciwzapalne surowca. W badaniu *in vitro* przeprowadzonym z wykorzystaniem ludzkiej elastazy neutrofilowej (NE) wykazano,

że metylowane pochodne kwercetyny, kemferolu i kwercetagetyny wyizolowane z ekstraktów acetonowych ziela *G. robusta* charakteryzują się zdolnością do hamowania NE – enzymu uwalnianego przez granulocyty obojętnochłonne w ognisku zapalnym. Efekt inhibicji badanych związków mieścił się w zakresie IC₅₀ 19–194 μM, najwyższą aktywność hamującą zaobserwowano dla 3-O-metylokwerce-

Rycina 3.
Kwasy fenolowe

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
XLVI	-	-	OH	-
XLVII	OH	-	-	-
XLVIII	-	OH	OH	-
XLIX	-	OCH ₃	OH	-
L	-	OH	OH	OH

	R ₁	R ₂	R ₃
LI	H	OH	H
LII	OH	OH	H
LIII	OCH ₃	OH	H

LIV

LV

LVI

grupa kumaroilowa

grupa feruilowa

	R ₁	R ₂	R ₃
LVII	H	kawoilo	H
LVIII	H	H	kawoilo
LIX	kawoilo	kawoilo	H
LX	kawoilo	H	kawoilo
LXI	H	kawoilo	kawoilo
LXII	feruilo	H	H
LXIII	H	feruilo	H
LXIV	H	H	feruilo
LXV	feruilo	H	feruilo
LXVI	kawoilo	feruilo	H
LXVII	feruilo	kawoilo	H
LXVIII	feruilo	H	kawoilo

Rycina 4.
Triterpeny

(IC_{50} 19 μ M) [28]. Aktywność przeciwzapalną potwierdzono dla suchych etanolowych wyciągów z *G. robusta* w badaniu *in vivo* na szczurach ze stanem zapalnym spowodowanym podaniem roztworu karagenu. W grupie zwierząt doświadczalnych przyjmujących doustnie ww. ekstrakty w stężeniach 100 i 200 mg/kg m.c. zaobserwowano zahamowanie tworzenia obrzęku, odpowiednio o 41% i 63%. Dla porównania, wartość ta dla indometacyny podanej w dawce 5 mg/kg m.c. wynosiła 45% [35]. W innych eksperymentach *in vitro* stwierdzono, iż metanolowe ekstrakty z nadziemnych części *G. robusta* zmniejszają sekrecję cytokin (IL-1 β , IL-6, IL-12, MCP-1, TNF- α , PGE $_2$), chemokin (RANTES) oraz enzymów z grupy metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP-1, -3, -7, -8, -9, -13) o działaniu prozapalnym. Wyciągi hamują także enzymy prozapalne: iNOS (indukowalna syntaza tlenu azotu), COX-2 (indukowana cyklooksyzgenaza) oraz osłabiają aktywację NF- κ B (jądrowego czynnika transkrypcyjnego). Blokowanie uwalniania mediatorów stanu zapalnego w zmienionych chorobowo tkankach wiąże się ze spadkiem wrażliwości receptorów czuciowych, zmniejszeniem podrażnienia błon śluzowych i złagodzeniem kaszlu. Ten kierunek działania może być wykorzystany w terapii chorób układu oddechowego o podłożu zapalnym, m.in.: astmy, zapalenia oskrzeli oraz zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) [7, 18, 36, 37].

Działanie spazmolityczne

W badaniu doświadczalnym przeprowadzonym na modelu zwierzęcym wykazano, że etanolowe ekstrakty z *G. robusta* hamują skurcze mięśni gładkich jelita krętego indukowane podaniem acetylocholiны, histaminy, serotoniny i bradykininy. Dodatkowo stwierdzono, że surowiec cechuje się słabym działaniem spazmolitycznym na oskrzela, których skurcz wywołano podaniem acetylocholiны i bradykininy [20].

Obecne w wyciągach saponiny i żywice działają wykrztuśnie, aktywizując odruch kaszlowy i rozrzedzając zalegającą w drogach oddechowych

wydzielinę. Przywracają prawidłowe ruchy nabłonka rzęskowego, ułatwiając odkrztuszanie i oczyszczanie oskrzeli z zalegającego śluzu [38, 39].

Działanie przeciwdrobnoustrojowe

Składniki *Grindeliae herba* – głównie polifenole i żywice bogate w diterpeny typu labdanu oraz olejki eteryczne, wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową. Za pomocą metody dyfuzyjno-krażkowej potwierdzono właściwości przeciwbakteryjne olejku eterycznego otrzymanego z ziela dogłedy w stosunku do bakterii G- (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella catarrhalis*) oraz G+ (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*) [20, 40]. Antyseptyczne i antybiotyczne właściwości ziela grindelii znajdują zastosowanie w leczeniu nieżytów dróg oddechowych, głównie gardła i oskrzeli [21, 38, 39]. Ponadto badania dowiodły, że poza aktywnością przeciwbakteryjną, surowiec hamuje także rozwój grzybów chorobotwórczych i pleśniowych, takich jak *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Mucor mucedo*, *Trichoderma viride*, *Botrytis cinerea*, *Penicillium expansum*, *Aspergillus flavus*, *Monilia fructigena*, *Phomopsis* spp., *Fusarium culmorum* [20, 21, 40–42].

Zastosowanie w lecznictwie

We współczesnej fitoterapii zalecane jest stosowanie następujących preparatów z ziela grindelii:

1. herbatka ziołowa w postaci naparów przygotowanych z 2–3 g surowca ze 150 ml wrzącej wody, stosowana do picia 3 razy dziennie,
2. wyciąg alkoholowy płynny (DER 1:1) przygotowany przez ekstrakcję etanolem 22,5% (v/v),
3. nalewka (1:10) przygotowana przez ekstrakcję etanolem 60% (v/v) [18].

Rozpuszczalność głównych składników czynnych pozwala na stosowanie wodnych i alkoholowo-wodnych wyciągów z surowca, które wykazują

właściwości spazmolityczne, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwwgrzybicze oraz wykrztuśne [38, 39]. Zalecana dobową dawkę doustną *Grindeliae herba* wynosi: 4–9 g surowca, 3–6 g płynnego wyciągu, 1,5–3 ml nalewki (1:10 lub 1:5, etanol 60–80% v/v) [19]. Wyciągi z ziela dogłedy są stosowane w złożonych preparatach leczniczych, wyrobach medycznych, lekach homeopatycznych oraz kosmetykach [7, 9]. Najczęściej stosowaną postacią farmaceutyczną są wyciągi alkoholowe z ziela grindelii, wchodzące w skład preparatów złożonych, dostępnych w systemie sprzedaży OTC. Okres udokumentowanego stosowania leczniczego preparatów ziołowych sięga ponad 30 lat, więc zostały one zaklasyfikowane jako tradycyjne, stosunkowo bezpieczne ziołowe produkty lecznicze [18].

Ziele dogłedy znalazło najszersze zastosowanie w leczeniu chorób układu oddechowego, głównie w zapaleniu gardła, krtani, tchawicy lub oskrzeli przebiegającym z utrudnionym odkrztuszaniem zalegającego śluzu w górnych drogach oddechowych. Wskazaniem do stosowania preparatów zawierających wyciąg z ziela grindelii jest także terapia astmy i kaszlu suchego. Zewnętrznie wyciąg z dogłedy jest stosowany w chorobach skórnych, szczególnie o podłożu alergicznym, np. w kontaktowym zapaleniu skóry (hamuje objawy podrażnienia wywołane dotknięciem liści ruty (*Ruta graveolens*), pierwiosnka kubkowatego (*Primula obconica*) oraz sumaka jadowitego (*Rhus toxicodendron*)). W postaci preparatów homeopatycznych surowiec jest także stosowany wspomagająco w przeziębieniach i stanach obniżonej odporności [18, 38, 39].

Przeciwwskazania

Według EMA przeciwwskazaniem do stosowania preparatów zawierających ziele dogłedy jest uczulenie na rośliny z rodziny *Asteraceae* oraz ostre stany zapalne przewodu pokarmowego. Działania niepożądane mogą pojawić się w przypadku przekroczenia zalecanych dawek. Obserwuje się wówczas podrażnienie błony śluzowej żołądka, biegunkę oraz podrażnienie nerek i dróg moczowych [18].

Podsumowanie

Grindeliae herba stanowi od dawna wykorzystywany w medycynie tradycyjnej surowiec o ciekawym profilu fitochemicznym i cennej aktywności leczniczej. Przeprowadzone dotychczas badania farmakologiczne wskazały istotne spektrum aktywności biologicznej, m.in. aktywność przeciwzapalną, przeciwdrobnoustrojową i spazmolityczną, wstępnie potwierdzając zasadność tradycyjnego wykorzystania surowca w chorobach górnych dróg oddechowych. Należy

jednak podkreślić, że zakres przeprowadzonych analiz był stosunkowo wąski i obejmował ustalenie jedynie podstawowych efektów i mechanizmów molekularnych, głównie w badaniach *in vitro* i *ex vivo*. Dla pełnej charakterystyki farmakologicznej surowca konieczne jest przeprowadzenie jeszcze dokładniejszych badań w zakresie mechanizmów aktywności, bezpieczeństwa stosowania i działań niepożądanych surowca, w tym szerszych badań *in vivo* na modelach zwierzęcych i badań klinicznych. Niezbędne jest także poszerzenie badań profilowych dotyczących składu chemicznego głównych grup związków czynnych oraz określenie ich wpływu na poszczególne kierunki aktywności. Wyżej wymienione badania pozwoliłyby na ostateczne zweryfikowanie skuteczności terapeutycznej ziela grindelii oraz na ustalenie kryteriów jakościowych dla standaryzacji preparatów leczniczych.

Otrzymano: 2018.08.16 · Zaakceptowano: 2018.09.04

Piśmiennictwo

1. Szwejkowski A. i J.: Botanika – Systematyka, tom II, Warszawa, PWN 2007: 46–47, 410–415.
2. Stevens P.F.: Angiosperm Phylogeny Webservice 2001, <http://www.mobot.org> [dostęp: 10 lipca 2018].
3. The International Plant Names Index, Index Kewensis 2015, <http://www.ipni.org> [dostęp: 10 lipca 2018].
4. Klimentenko O.L.: On history of systematics of the genus *Grindelia* Willd. (taxonomic problems), Ukrainian Botanical Journal 2012, 69(3): 363–370.
5. Steyermark J.A.: Studies in *Grindelia* I, II. A Monograph of the North American species of the genus *Grindelia*, USA: Annals of the Missouri Botanical Garden, Volume XXI 1934: 227–230, 433–608.
6. Moore A.J., Bartoli A., Tortosa R.D., Baldwin B.G.: Phylogeny, biogeography, and chromosome evolution of the amphitropical genus *Grindelia* (Asteraceae) inferred from nuclear ribosomal and chloroplast sequence data, Taxon 2012, 61(1): 211–230.
7. Gehrmann B., Melzig M.F.: Grindeliakraut, Deutsche Apotheker Zeitung 2002: 46, 69–75.
8. Bartoli A., Tortosa R.D.: Architecture of the genus *Grindelia* (Asteraceae: Astereae), Flora 2003, 198(2): 106–111.
9. Schimmer O., Egersdörfer S.: *Grindelia* – Arten – Die Grindelie, Zeitschrift für Phytotherapie 1988, 9: 86–90.
10. Rutkowski L.: Klucz do oznaczania roślin naczyniowych Polski niżowej, Warszawa, PWN 2004: 461–471.
11. Mirek Z., Piękoś-Mirkowa H., Zajac A., Zajac M.: Krytyczna lista roślin naczyniowych Polski, Kraków, Instytut Botaniki im. W. Szafera PAN 2002.
12. Deble L.P., Oliveira-Deble A.S.: Novelty in *Grindelia* (Asteraceae: Astereae) from South America, Bonplandia 2010, 19(1): 47–57.
13. Glukhov O.Z., Kharkhota G.I., Nazarenko G.S.: Distribution and teratogenesis of *Grindelia squarrosa* (Pursh) Dunal in the south-east of Ukraine, Ukr Bot Zhurn. 2001, 58(1): 64–67.
14. Petrova A., Vladimirov V., Georgiev V.: Invasive alien species of vascular Plants in Bulgaria, Sophia 2013, 181–184.
15. Jinjolia L., Shakarishvili N.: *Grindelia squarrosa* (Pursh) Dunal – a New Alien Genus and Species for Flora of Georgia, Bull Georg Natl Acad Sci. 2014, 8(3): 64–68.
16. Załęcki R.: Uprawa grindelii kalifornijskiej, Wiadomości Zielarskie 1995, V: 7.
17. Ogród Botaniczny w Łodzi, Historia Ogródu, <http://www.botaniczny.lodz.pl> [dostęp: 10 lipca 2018].
18. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2012: Assessment report on *Grindelia robusta* Nutt., *Grindelia squarrosa* (Pursh) Dunal, *Grindelia humilis* Hook. et Arn., *Grindelia camporum* Greene, herba.
19. Blumenthal M., Busse W.R.: The Complete German Commission E Monographs, *Grindeliae herba*, Texas: American Botanical Council 1998: 140–141.
20. ESCOP Monographs Second Edition, 2009: *Grindeliae herba*, Supplement 2009: 131–134.

21. Ghedira K., Goetz P., Le Jeune R.: *Grindelia squarrosa* (Pursh) Dunal (Asteraceae), *Phytothérapie* 2010, 8: 314–318.
22. Vladimirov V., Petrova A.S.: *Grindelia squarrosa*: a new alien species for the Bulgarian flora, *Phytologia Balcanica* 2012, 18(3): 315–318.
23. Ferreres F., Grosso C., Gil-Izquierdo A., Valentão P., Azevedo C., Andrade P.B.: HPLC–DAD–ESI/MSⁿ analysis of phenolic compounds for quality control of *Grindelia robusta* Nutt. and bioactivities, *J of Pharm and Biomed Anal.* 2014, 94: 163–172.
24. Timmermann B.N., Hoffmann J.J., Jolad S.D., Schram K.H.: Grindelane diterpenoids from *Grindelia squarrosa* and *G. camporum*, *Phytochemistry* 1985, 24(5): 1031–1034.
25. Timmermann B.N., McLaughlin S.P., Hoffmann J.J.: Quantitative Variation of Grindelane Diterpene Acids in 20 Species of North American *Grindelia*, *Biochem Syst Ecol.* 1986, 15(4): 401–410.
26. Jakupovic J., Baruah R.N., Zdero C., Eid F., Pathak V.P., Chau-thi T.V., Bohlmann F., King R.M., Robinson H.: Further diterpenes from plants of the *Compositae*, Subtribe Solidagininae, *Phytochemistry* 1986, 25: 1873–1881.
27. Adinolfi M., Greca M.D., Mangoni L.: The absolute configuration of Grindelic acid, *Phytochemistry* 1988, 27(6): 1878–1881.
28. Krenn L., Wollenweber E., Steyrleuthner K., Görick C., Melzig M.F.: Contribution of methylated exudate flavonoids to the anti-inflammatory activity of *Grindelia robusta*, *Fitoterapia* 2009, 80(5): 267–269.
29. Wagner H., Jyengar M., Seligmann O., Horhammer L.: Chrysoeriol-7-glucuronid in *Grindelia squarrosa*, *Phytochemistry* 1972, 22: 2350.
30. Nowak S., Rychlińska I.: Phenolic acids in the flowers and leaves of *Grindelia robusta* Nutt. and *Grindelia squarrosa* Dun. (Asteraceae), *Acta Pol Pharm.* 2012, 69(4): 693–698.
31. Kreutzer S., Schimmer O., Waibel R.: Triterpenoid sapogenins in the genus *Grindelia*, *Planta Med.* 1990, 56(4): 392–394.
32. Veres K., Rosa O., Laczko-Zold E., Hohmann J.: Chemical composition of essential oils of *Grindelia squarrosa* and *Grindelia hirsutula*, *Nat Prod Com.* 2014, 9(4): 573–574.
33. Schäfer M., Schimmer O.: Composition of the essential oil from flowers, leaves and stems of *G. robusta* and *G. squarrosa*, *J Essent Oil Res.* 2000, 12: 547–552.
34. Fraternali D., Giamperi L., Bucchini A., Ricci D.: Essential oil composition and antioxidant activity of aerial parts of *Grindelia robusta* from Central Italy, *Fitoterapia* 2007, 78(6): 443–445.
35. Mascolo N., Autore G., Capasso F., Menghini A., Fasulo M.P.: Biological screening of Italian medicinal plants for antiinflammatory activity, *Phytother Res.* 1987, 1: 28–31.
36. La V.D., Lazzarin F., Ricci D., Fraternali D., Genovese S., Epifano F., Grenier D.: Active Principles of *Grindelia robusta* Exert Antiinflammatory Properties in a Macrophage Model, *Phytother Res.* 2010, 24(11): 1687–1692.
37. Verma N., Tripathi S.K., Sahu D., Das H.R., Das R.H.: Evaluation of inhibitory activities of plant extracts on production of LPS-stimulated pro-inflammatory mediators in J774 murine macrophages, *Mol Cell Biochem.* 2010, 336(1–2): 127–135.
38. Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J.: *Fitoterapia i leki roślinne*, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2007: 245.
39. Strzelecka H., Kowalski J.: *Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa*, Warszawa, PWN, 2000: 116.
40. Nowak S., Lisiecki P., Tomaszczak-Nowak A., Grudzińska E., Olszewska M.A., Kicel A.: Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from flowers and leaves of *Grindelia integrifolia* DC., *Natural Products Research* 2018, doi: 10.1080/14786419.2017.1423302.
41. Zabka M., Pavela R., Sumikova T.: Medicinal and culinary herbs as environmentally safe inhibitors of dangerous toxinogenic plant and human fungal pathogens, *African Journal of Microbiology Research* 2012, 6(35): 6468–6475.
42. Zabka M., Pavela R., Gabrielova-Slezakova L.: Promising antifungal effect of some Euro-Asiatic plants against dangerous pathogenic and toxinogenic fungi, *J Sci Food Agric.* 2011, 91: 492–497.