

Mącznica lekarska *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. - potencjał terapeutyczny oraz zastosowanie w medycynie i kosmetologii

Bearberry *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. – therapeutic potential and use in medicine and cosmetology

Aleksandra Zoń¹, Barbara Bacler-Żbikowska²

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Zakład Biotechnologii i Inżynierii Genetycznej, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec, e-mail: aleksandra.zon@sum.edu.pl

² Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej i Zielarstwa, ul. Ostrogórska 30, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: mącznica lekarska, arbutyna, działanie antyoksydacyjne, działanie przeciwbakteryjne, działanie rozjaśniające

Keywords: bearberry, arbutin, antioxidant activity, antibacterial activity, skin-lightening activity

Streszczenie

Należąca do rodziny wrzosowatych zimozielona krzewinka mącznica lekarska *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. jest cenną rośliną leczniczą, z której pozyskuje się liść *Uvae ursi folium*. Zawarte w tym surowcu substancje czynne wykazują m.in. działanie przeciwbakteryjne, przeciwutleniające i przeciwzapalne. Dzięki wysokiej zawartości arbutyny, flawonoidów oraz kwasów fenolowych liść mącznicy jest szeroko wykorzystywany w leczeniu m.in. bakteryjnych zakażeń układu moczowo-płciowego, a także trądziku pospolitego. Liczne badania wskazują także na możliwość wykorzystania substancji pozyskiwanych z mącznicy w terapii nowotworów, chorób neurodegeneracyjnych czy też cukrzycy. Dodatkowo, ze względu na zdolność do rozjaśniania skóry przez arbutynę, liść mącznicy lekarskiej używany jest także w kosmetologii, m.in. do produkcji kosmetyków na przebarwienia skóry. Rosnące zapotrzebowanie na surowiec oraz brak możliwości jego pozyskiwania ze źródeł naturalnych doprowadziło do poszukiwania nowych alternatywnych metod jego pozyskiwania. Wśród najważniejszych wymienia się metody mikrobiologiczne oraz biotechnologiczne. W poniższej publikacji przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki oraz występowania mącznicy lekarskiej, a także składu chemicznego, właściwości oraz potencjalnego zastosowania terapeutycznego opisywanej rośliny.

Summary

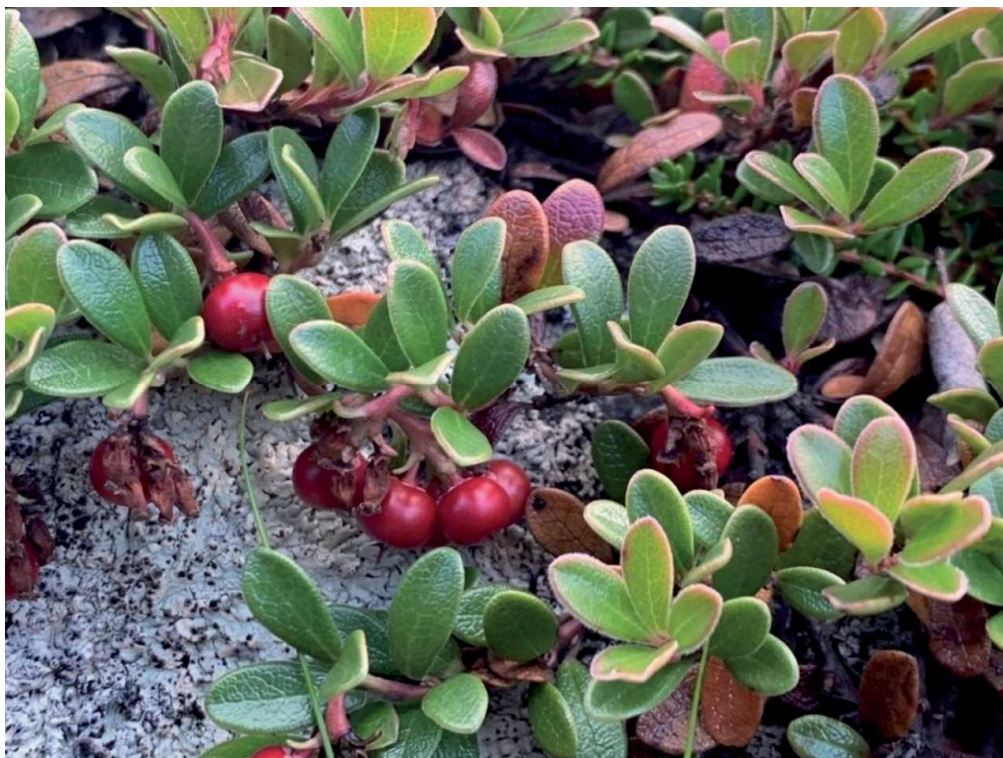
An evergreen shrub, belonging to the Ericaceae family – Bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), is a very important medicinal raw material, that shows antibacterial, antioxidant and anti-inflammatory properties. Due to the high content of arbutin, flavonoids and phenolic acids, it is widely used in the treatment of, bacterial infections of the genitourinary system, as well as acne vulgaris. Numerous studies also indicate, that the plant can be used in the treatment of cancer, neurodegenerative diseases and diabetes. Additionally, due to the arbutin's skin brightening ability, bearberry leaf is also used in cosmetology, for example to produce products for skin discolorations. The growing demand for the raw material and the lack of possibility to obtain it from the natural sources, led to the search for new, alternative methods of obtaining it. The most important of them are microbiological and biotechnological methods. The following article presents the most important information on the characteristics and occurrence of bearberry, as well as the chemical composition, properties and potential therapeutic use of the described plant.

Wstęp

Mącznica lekarska *Arctostaphylos uva-ursi* jest jednym z około 50 występujących na świecie gatunków roślin zaliczanych do rodzaju mącznica *Arctostaphylos*, należących do rodziny wrzosowatych *Ericaceae* [1, 2]. Ta niewielka zimotrwała krzewinka nie przekracza nigdy 10 cm wysokości. Jej płożące, rozgałęzione łodygi o maksymalnej długości 100 cm, pokryte są łuszczącą się brązową korą [3–5]. Liście są ciemnozielone, jaśniejsze od spodu. Ich wymiary nie przekraczają 3 cm długości i 1 cm szerokości. Brzegi liści są niepodwinięte, ich szczyt jest nieco zaokrąglony, a nasada klinowata. Nerwacja liścia jest siateczkowata [1, 4, 6]. Okres kwitnienia mącznicy lekarskiej przypada na maj i czerwiec. Drobne dzwoneczkowate kwiaty koloru blad różowego lub białego zebrane są w niewielkie grona na końcu gałązek. Owocami mącznicy są niewielkie okrągłe, czerwone jagody [1, 6].

Ze względu na zasięg występowania gatunku *Arctostaphylos uva-ursi* należy do elementu holarktycznego i do podelementu cyrkumborealnego, co oznacza, że jej główny obszar występowania stanowi pas lasów iglastych na terenie półkuli północnej, obejmujący Amerykę Północną, Europę oraz Azję [7]. W Europie obszar występowania mącznicy lekarskiej obejmuje większą część kontynentu i rozciąga się od południowych krańców Hiszpanii do Półwyspu Skandynawskiego, a na wschodzie aż po Ural [3, 8, 9]. W naszym kraju znajduje się południowa i południowo-zachodnia granica zasięgu mącznicy lekarskiej. Granica ta przebiega od zachodniej części Kotliny Śląskiej do północnej granicy Podola, obejmując również Wyżynę Krakowsko-

-Częstochowską i Kotlinę Sandomierską [8]. Stanowiska tej rośliny znajdują się w głównie w północnej i północno-wschodniej części kraju. W południowej części Polski jej występowanie jest znacząco ograniczone [10].



Rycina 1. Mącznica lekarska *Arctostaphylos uva-ursi* w norweskiej tundrze.

Figure 1. Bearberry *Arctostaphylos uva-ursi* in the Norwegian tundra.

Źródło: fotografia B. Bacler-Żbikowska, region Oppdal, 25.10.2019.

Source: B. Bacler-Żbikowska, Oppdal region, 25.10.2019.

Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat w całej Europie doszło do znaczącego zubożenia populacji mącznicy lekarskiej, co spowodowane było II wojną światową, intensywną rozbudową ośrodków przemysłowych czy też innymi działaniami ludzkimi, związanymi m.in. z gospodarką leśną oraz turystyką [11, 12]. Najważniejszym powodem znacznego wytępienia populacji tej rośliny była jednak jej nadmierna eksploatacja w celach leczniczych. Przez lata nie istniały żadne regulacje dotyczące zbioru mącznicy, co powodowało, że była ona zbierana na stanowiskach, gdzie jej rozmieszczenie było rozproszone, przy czym corocznie nie zmieniano terenów zbiorów, w efekcie czego jej zasoby zostały znacznie zubożone, co uniemożliwiało naturalną regenerację populacji [10–12]. Innym czynnikiem ograniczającym rozwój populacji mącznicy lekarskiej jest konieczność występowania w glebie grzybów – zarówno mikoryzowych, jak i niemikoryzowych, umożliwiających prawidłowy rozwój rośliny [8, 10]. Przez wiele lat uważano, że u mącznicy lekarskiej występuje jedynie, charakterystyczna dla rodziny wrzosowatych *Ericaceae*, mikoryza endotroficzna, w której to grzyb występuje wewnątrz i między komórkami skórki korzenia.

Prowadzone przez lata szczegółowe badania korzeni tej rośliny wykazały jednak również obecność mikoryzy ektotroficznej. Ponadto wokół korzeni mącznicy lekarskiej często obserwuje się także obecność strzępek grzybni *Cenococcum graniforme*, tworzącego mikoryzę czarną. Co prawda w populacjach *Arctostaphylos uva-ursi* zaobserwować można okazy bezmikoryzowe, ale i u nich występują liczne infekcje pseudomikoryzowe wywoływane obecnością grzybów z rodzaju *Rhizotonia* [8].

Chociaż *Arctostaphylos uva-ursi* jest rośliną szeroko rozpowszechnioną w Europie Północnej, i na europejskiej czerwonej liście roślin leczniczych ma kategorię LC, czyli najmniejszej troski, to roślina ta jest uważana za zagrożoną w wielu krajach i zachowanie jej populacji wymaga lokalnych, w skali Europy, działań ochronnych [13, 14]. Dlatego m.in. w czterech europejskich krajach – Polsce, Słowacji, Czechach oraz Bułgarii – gatunek ten objęty został ochroną ścisłą, a na Polskiej czerwonej liście paprotników i roślin kwiatowych został umieszczony z kategorią NT, oznaczającą gatunek bliski zagrożenia [15–18].

Surowiec leczniczy oraz sposoby jego pozyskiwania

Surowcem leczniczym, scharakteryzowanym m.in. w Farmakopei Polskiej XII, jest liść mącznicy *Uvae-ursi folium*, zawierający nie mniej niż 7% bezwodnej arbutyny [19, 20]. Surowiec ten jest wyjątkowo ceniony zarówno przez przemysł farmaceutyczny, jak i kosmetyczny. Roczne zapotrzebowanie na liść mącznicy wynosi nawet 50 tys. t suszu [11, 21]. Ze względu na ogromne zniszczenia naturalnych stanowisk rośliny, a także długotrwały proces jej regeneracji mącznica lekarska objęta została ochroną całkowitą, a co za tym idzie – zbiór surowca ze stanowisk naturalnych został zabroniony [15]. Z tego też powodu intensywnie poszukuje się nowych źródeł surowca. Jednym z nich była próba wprowadzenia mącznicy do upraw i półupraw. Niestety ze względu na czasochłonność, pracochłonność i trudność hodowli, a także jej małą opłacalność próby te porzucono [8, 22].

Innym możliwym sposobem pozyskiwania arbutyny – najważniejszego składnika chemicznego liścia mącznicy lekarskiej – jest uzyskiwanie go w wyniku syntezy chemicznej. Proces ten jest jednak skomplikowany, dlatego również nie jest wykorzystywany do produkcji arbutyny na skalę masową [23].

Alternatywnym sposobem produkcji arbutyny jest synteza z wykorzystaniem mikroorganizmów, m.in. *Xanthomonas campestris*. Niestety potencjał enzymatyczny mikroorganizmów ograniczony jest jedynie do syntezy α -arbutyny – izomeru występującej u roślin β -arbutyny, co utrudnia ich wykorzystanie w produkcji [24, 25]. Obecnie uwaga naukowców skupiona jest przede wszystkim na

produkcji arbutyny z wykorzystaniem technik biotechnologii roślin, takich jak: mikorpropagacja w warunkach *in vitro*, transformacja genetyczna czy biotransformacja z wykorzystaniem innych roślin [23, 26–29].

Skład chemiczny surowca a potencjał terapeutyczny

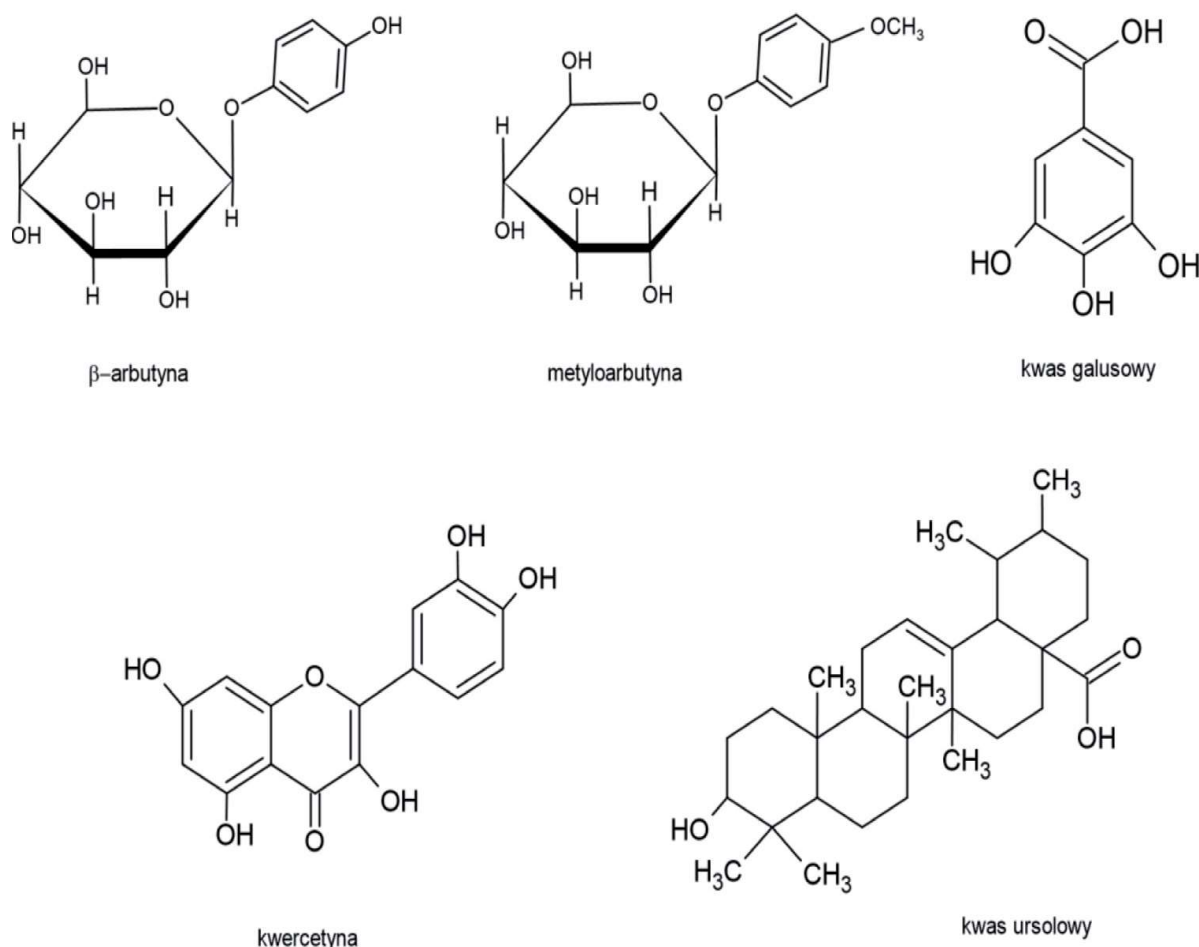
Liść mącznicy lekarskiej jest bogatym źródłem związków należących do grup glikozydów fenolowych, kwasów fenolowych, flawonoidów oraz saponin (schematy wybranych związków należących do tych grup, występujących w liściu mącznicy lekarskiej, przedstawione zostały na Rycinie 2). Jak pokazują badania, w surowcu tym występuje od 40 do nawet 80 różnych metabolitów wtórnych [11, 30–33]. Tak duże różnice w składzie chemicznym rośliny wynikają z różnic genetycznych, morfogenetycznych, ontogenicznych, a także w dużej mierze z różnic w czynnikach środowiskowych. Udowodniono, że na skład chemiczny mącznicy lekarskiej wpływają m.in. lokalizacja geograficzna stanowiska, w tym położenie nad poziomem morza, typ siedliska oraz intensywność nasłonecznienia stanowiska [11, 34, 35].

Glikozydy fenolowe

Najważniejszą grupę substancji czynnych występujących w liściu mącznicy lekarskiej stanowią glikozydy fenolowe, do których zaliczamy przede wszystkim arbutynę (stanowiącą około 5–15% składu surowca) oraz metyloarbutynę (stanowiącą około 4% składu surowca) [32, 36].

Arbutyna jest glikozydem hydrochinonu, zbudowanym z cząsteczki D-glukozy połączonej wiązaniem β -1-4 glikozydowym z hydrochinonem [1].

Po spożyciu mącznicy lekarskiej w przewodzie pokarmowym dochodzi do wchłaniania arbutyny, a następnie pod wpływem enzymu bakteryjnego – β -glukozydazy – do hydrolizy arbutyny do aktywnego farmakologicznie hydrochinonu oraz glukozy. Powstały w ten sposób wolny hydrochinon wiąże się z kwasem glukuronowym lub siarkowym, tworząc wydalane z moczem estry. Gdy pH moczu w drogach moczowych wynosi mniej niż 8, estry ulegają rozkładowi do wolnego hydrochinonu, który wykazuje silne działanie antyseptyczne [36–38]. Powstający w wyniku hydrolizy arbutyny hydrochinon jest także silnym inhibitorem tyrozynazy – enzymu odpowiedzialnego za proces melanogenezy. Związek ten, wiążąc się z centrum aktywnym tyrozynazy, hamuje proces konwersji tyrozyny do L-DOPA i w konsekwencji wytwarzanie melanin [37, 39]. Wykazano również, że arbutyna, dzięki zdolności hamowania szlaków stresu oksydacyjnego, a tym samym hamowania wytwarzania wolnych rodników tlenowych, posiada silne właściwości antyutleniające [11, 40].



Rycina 2. Wzory wybranych związków występujących w liściu mącznicy lekarskiej.

Figure 2. Structures of selected compounds found in bearberry leaf.

Źródło: opracowanie własne.

Source: Author's own work.

Kwasy fenolowe

Do najważniejszych kwasów fenolowych występujących w liściu mącznicy lekarskiej zaliczamy kwas galusowy oraz kwas elagowy, stanowiące nawet 6% składu surowca [31, 41].

Kwas galusowy, dzięki swej zdolności do obniżania poziomu cytokin prozapalnych (m.in. interleukiny 6, czynnika martwicy nowotworów α oraz interleukiny 1β), wykazuje silne działanie przeciwzapalne, a dzięki zdolności hamowania cyklu komórkowego w fazie S/G2 charakteryzuje go także działanie antyproliferacyjne [42, 43].

Kwas elagowy to dilakton kwasu heksahydroksydifenowego wytwarzany przez rośliny w procesie hydrolizy elagitianin [44]. Kwas ten wykazuje liczne właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające, antyproliferacyjne, jak również przeciwalergiczne oraz przeciwmiażdżycowe [44].

Flawonoidy

Do flawonoidów występujących w liściu mącznicy lekarskiej w największej ilości zaliczamy: hiperozyd oraz katechinę, a także rutynę, kwercetynę, mirycetynę oraz kemferol [32, 41]. Flawonoidy to grupa związków polifenolowych o budowie benzo- γ -pironowej, syntetyzowanych w szlaku fenylopropanoidowym [45]. Związki te charakteryzują się silnymi właściwościami przeciwutleniającymi – dzięki dużej zawartości grup hydroksylowych w swojej strukturze wykazują one zdolność „wychwytywania” wolnych rodników tlenowych, a także chelatowania jonów metali biorących udział w wytwarzaniu tych cząsteczek [45, 46]. Dodatkowo flawonoidy posiadają także silne właściwości bakteriobójcze, przeciwwirusowe oraz przeciwzapalne [45].

Saponiny

W liściach mącznicy lekarskiej występuje aż kilkanaście różnych związków zaliczanych do saponin, m.in.: kwas ursolowy, uvaol, lupeol, kwas oleanowy, erythrodiol czy betulina [41]. Saponiny to cząsteczki składające się z dwóch części: sapogeniny oraz łańcucha oligosacharydowego, połączonych wiązaniem glikozydowym [47]. Saponiny wykazują wiele właściwości prozdrowotnych, do których zaliczamy właściwości antybakteryjne i przeciwgrzybicze, jak również przeciwcukrzycowe oraz kardioprotekcyjne [47].

Właściwości lecznicze i kosmetyczne mącznicy lekarskiej

Przeciwbakteryjne i przeciwzapalne

Hydrochinon powstający w drogach moczowych przy pH niższym niż 8 wykazuje silne działanie przeciwbakteryjne wobec różnych patogenów infekujących drogi moczowe, m.in. *Escherichia coli* oraz *Staphylococcus aureus* [48–51]. Mechanizm przeciwbakteryjnego działania hydrochinonu polega na uszkodzeniu ściany oraz błony komórkowej bakterii, co prowadzi do zwiększenia jej przepuszczalności, wycieku substancji wewnątrzkomórkowej i śmierci bakterii [49]. Jak pokazują badania, dzięki swoim właściwościom antyseptycznym wyciąg z liścia mącznicy lekarskiej może być stosowany (w połączeniu z ibuprofenem) jako alternatywa dla antybiotyków w leczeniu zakażeń dróg moczowych [48].

Dzięki skutecznemu działaniu antybakteryjnemu oraz przeciwzapalnemu mącznica lekarska uważana jest także za obiecujący środek w terapii trądziku pospolitego [52]. Jak wykazują badania przeprowadzone przez Dell'Annunziata i wsp., wyciąg z liści mącznicy lekarskiej przejawia silne działanie cytotoksyczne, cytostatyczne oraz hamujące tworzenie biofilmu przez *Cutibacterium acnes* – bakterię będącą głównym czynnikiem etiologicznym trądziku pospolitego. Jednocześnie stwierdzono

również, że wyciąg ten hamuje uwalnianie cytokin przez *C. acnes*, wykazując w ten sposób silne działanie przeciwzapalne [52]. Stosowane zewnętrznie, na skórę kremy, sera i balsamy zawierające wyciąg z mącznicy lekarskiej mogą zatem znaleźć zastosowanie w leczeniu trądziku, stanowiąc ważną alternatywę dla antybiotyków [52].

Mechanizm przeciwzapalnego działania mącznicy lekarskiej jest wielokierunkowy i polega na hamowaniu wytwarzania przez makrofagi cytokin prozapalnych – m.in. interleukiny-1 β oraz czynnika martwicy nowotworów α , a także na blokowaniu ekspresji genów prozapalnych kodujących interleukinę 6 czy czynnik chemotaktyczny monocytów MCP-1 [53]. Dodatkowo zawarta w roślinie arbutyna wykazuje zdolność hamowania wytwarzania cyklooksygenazy 2 (COX-2) – enzymu odpowiedzialnego za syntezę mediatorów stanu zapalnego, a także syntazy tlenku azotu (iNOS) [53]. Co więcej, wykazano również, że arbutyna, poprzez hamowanie aktywności enzymów: fosfolipazy D, mieloperoksydazy i elastazy, zapobiega uszkodzeniom tkanek powstającym w trakcie procesów zapalnych [54].

Właściwości przeciwzapalne mącznicy lekarskiej mogą być wykorzystane m.in. w leczeniu alergii [55]. Udowodniono, że zastosowanie arbutyny wyizolowanej z liści tej rośliny wraz z prednizolonem lub deksametazonem niwelowało obrzęk oraz zapalenie skóry wywołane reakcją alergiczną typu IV znacznie skuteczniej niż wspomniane leki stosowane w monoterapii [55].

Przeciwcukrzycowe

Zawarta w liściu mącznicy lekarskiej arbutyna wykazuje także właściwości przeciwcukrzycowe, dzięki czemu można stosować ją w terapii tej choroby.

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach linii HK-2, poddanych ekspozycji na wysokie stężenie glukozy, wykazano, że arbutyna, prawdopodobnie poprzez podwyższenie poziomu ekspresji cząsteczek miR-27, hamuje aktywność szlaków JNK oraz mTOR, co prowadzi do wstrzymania procesów apoptozy i autofagii wywoływanych w tych komórkach na skutek działania wysokiego stężenia glukozy, zapobiegając tym samym rozwojowi nefropatii cukrzycowej [56].

Arbutyna wykazuje także zdolność hamowania aktywności α -amylazy i α -glukozydazy – enzymów odpowiedzialnych za rozkład węglowodanów do cukrów prostych. Inhibicja aktywności tych enzymów prowadzi do zmniejszenia wchłaniania monosacharydów w przewodzie pokarmowym, czego efektem jest ograniczenie wzrostu stężenia glukozy we krwi po posiłku [57].

Przeciwnowotworowe

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie wzbudzają potencjalne właściwości przeciwnowotworowe mącznicy lekarskiej [58–60]. Jak podali w swoich badaniach Li oraz Jeong, arbutyna w stężeniu 100 μ g/ml wykazuje silne właściwości

antyproliferacyjne wobec komórek raka pęcherza moczowego linii TCCSUP. Wyniki te sugerują, że poprzez inaktywację kinazy ERK oraz zwiększenie ekspresji białka p21 substancja ta zaburza cykl komórkowy komórek nowotworowych, prowadząc do zahamowania ich proliferacji [58].

Wykazano także, że arbutyna wykazuje działanie proapoptotyczne wobec komórek raka prostaty linii LNCaP, a dzięki jednoczesnemu obniżaniu w tych komórkach poziomu wolnych rodników tlenowych oraz hamowaniu ekspresji genów kodujących cytokiny prozapalne (interleukinę β oraz TNF- α) może stanowić uzupełnienie klasycznej terapii tego nowotworu [59]. Co więcej, jak ustalili w swoich badaniach Jiang oraz Wang, zawarta w mącznicy lekarskiej arbutyna wykazuje działanie proapoptotyczne również w stosunku do komórek czerniaka [60]. Substancja ta, za pośrednictwem szlaku mitochondrialnego (o czym świadczy obniżenie ekspresji antyapoptotycznych białek Bcl-2 oraz Bcl-xL), aktywuje proces apoptozy w mysich komórkach czerniaka linii B16, prowadząc do znaczącego zmniejszenia ich żywotności [60].

Wybielające

Jak wspomniano wcześniej, powstający w procesie hydrolizy arbutyny hydrochinon wykazuje zdolność hamowania syntezy melaniny, co wykorzystane zostało w produkcji preparatów rozjaśniających skórę [11].

Melanina jest kolorowym pigmentem, obecnym w skórze, włosach i tęczówkach, którego produkcja zachodzi w melanosomach – organellach zlokalizowanych w melanocytach naskórka [61]. Najważniejszą funkcją melaniny jest ochrona skóry przed promieniowaniem UV, a także utrzymanie jej homeostazy [62, 63]. Proces syntezy melaniny składa się z kilku etapów – pierwsze z nich, katalizowane przez tyrozinazę, polegają na hydroksylacji tyrozyny do L-DOPY, utlenianiu L-DOPY oraz jej przekształceniu do dopachinonu. W kolejnych reakcjach, obejmujących m.in. cyklizację oraz polimeryzację oksydacyjną, dopachinon ulega przekształceniu do melaniny [64, 65]. Zaburzenia w procesie syntezy melaniny prowadzą do występowania zaburzeń pigmentacji skóry – przede wszystkim do hiperpigmentacji, stanowiącej obecnie ważny problem kosmetyczny [64]. Dzięki hamowaniu katalitycznej aktywności tyrozinazy o około 50%, poprzez wiązanie się z miejscem aktywnym enzymu (inhibicja kompetycyjna), arbutyna zmniejsza produkcję melaniny, prowadząc do redukcji przebarwień i wyrównania kolorytu skóry [66]. Dodatkowo po aplikacji arbutyny na skórę, w wyniku działania promieniowania ultrafioletowego, oraz w obecności mikroorganizmów bytujących na skórze, arbutyna ulega przekształceniu do hydrochinonu, który również wykazuje zdolność hamowania tyrozinazy, a także uszkodzenia błon komórkowych melanocytów, prowadząc w ten sposób do ich bezpośredniego uszkodzenia i śmierci [39, 66]. Co więcej, zawarta

w mącznicy lekarskiej arbutyna, dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym, obniża poziom wolnych rodników tlenowych powstających w procesie melanogenezy, chroniąc w ten sposób skórę przed skutkami ich negatywnego działania [66, 67]. Efektywność arbutyny w terapii hiperpigmentacji skóry została potwierdzona w licznych badaniach [68–70].

Podsumowanie

Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat w medycynie nastąpił zauważalny zwrot, polegający na odejściu od leków syntetycznych w kierunku leków bazujących na substancjach naturalnych, spowodowany m.in. ich mniejszą toksycznością, dostępnością, a także korzystną ceną [71]. Dostępne obecnie nowoczesne techniki badawcze pozwalają na odkrywanie nowych związków leczniczych, a także poznanie kolejnych zastosowań dla już znanych surowców roślinnych [71].

Przykładem rośliny, w odniesieniu do której w ostatnich latach zaobserwowano znaczący wzrost zainteresowania, jest opisywana mącznica lekarska *Arctostaphylos uva-ursi*. Roślina ta od lat uważana była za doskonały środek leczniczy przede wszystkim w terapii infekcji układu moczowego, ale również w leczeniu przebarwień skóry [11]. Najnowsze badania wskazują jednak że może stanowić ona alternatywę lub uzupełnienie terapii nowotworów, cukrzycy czy też chorób zapalnych [56, 72].

Wzrostowi zainteresowania mącznicą lekarską towarzyszy także wzrost zapotrzebowania na ten surowiec roślinny. Niestety ze względu na znaczące zubożenie populacji mącznicy lekarskiej spowodowane nadmierną eksploatacją oraz brakiem regulacji zbiorów tej rośliny obecnie jej pozyskiwanie ze stanowisk naturalnych jest prawnie zabronione [10, 15, 20]. Z tego właśnie powodu trwają wzmożone poszukiwania wydajnych metod uprawy mącznicy lekarskiej czy też pozyskiwania metodami chemicznymi, mikrobiologicznymi i biotechnologicznymi jej najważniejszego metabolitu – arbutyny [22, 23, 27]. Niestety do dziś nie udało się opracować metody, która pozwalałaby na szybkie, mało pracochłonne i wydajne pozyskiwanie surowca, stąd konieczność dalszych badań w tym zakresie.

Niezbędne są również dalsze badania w celu poznania kolejnych właściwości leczniczych mącznicy lekarskiej, jak bowiem pokazują najnowsze wyniki badań, roślina ta może okazać się przydatna w terapii chorób coraz częściej dotykających dzisiejsze społeczeństwo, takich jak choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane czy choroba Parkinsona [73–75].

Literatura

- [1] Ștefănescu B.E., Szabo K., Mocan A., Crișan G., Phenolic Compounds from Five Ericaceae Species Leaves and Their Related Bioavailability and Health Benefits, *Molecules*, 2019, 24(11), s. 2046.
- [2] Bone K., Mills S., Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine 2nd Edition, Elsevier Books, London 2013.
- [3] Bacler B., Zasoby gatunkowe cennych roślin leczniczych powiatu włoszczowskiego. Część 1 – mącznica lekarska *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 2009, 63(3), s. 33–37.
- [4] Remphrey W.R., Neal B.R., The morphology and growth of *Arctostaphylos uva-ursi* (bearberry): an architectural analysis, *Canadian Journal of Botany*, 1983, 61(9), s. 2451–2458.
- [5] Strzelecka H., Kowalski J., Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 2000.
- [6] van Wyk B., Wink M., Rośliny lecznicze świata, MedPharm Polska, Wrocław 2008.
- [7] Szafer W., Zarzycki K., Szata roślinna Polski. Tom 1, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1977.
- [8] Gawłowska J., Mącznica lekarska – *Arctostaphylos uva-ursi* L. w Polsce, jej zasoby i ochrona, *Ochrona Przyrody*, 1964, 30, s. 23–50.
- [9] Naczek M., Pegg R., Amarowicz R., Protein-precipitating capacity of bearberry-leaf (*Arctostaphylos uva-ursi* L. Sprengel) polyphenolics, *Food Chemistry*, 2011, 124, s. 1507–1513.
- [10] Stebel A., Bacler-Żbikowska B., Występowanie *Arctostaphylos uva-ursi* (*Ericaceae*) w województwie śląskim, *Fragmenta Floristica et Geobotanica Polonica*, 2019, 26(1), s. 3–13.
- [11] Sugier P., Sęczyk Ł., Sugier D., Krawczyk R., Wójcik M., Czarnecka J., Okoń S., Plak A., Chemical Characteristics and Antioxidant Activity of *Arctostaphylos uva-ursi* L. Spreng. at the Southern Border of the Geographical Range of the Species in Europe, *Molecules*, 2021, 26(24), s. 7692.
- [12] Kravchenko G., Krasilnikova O., Raal A., Mazen M., Chaika N., Kireyev I., Grytsyk A., Koshovyi O., *Arctostaphylos uva-ursi* L. leaves extract and its modified cysteine preparation for the management of insulin resistance: chemical analysis and bioactivity, *Journal of Natural Products*, 2022, 12, s. 30–44.
- [13] Maxted N., Bilz M., Lansdown R., European Red List of Vascular Plants, Publications Office of the European Union, Luxembourg 2011.
- [14] Allen D., Bilz M., Leaman D.J., Miller R.M., Timoshyna A., Window J., European Red List of Medicinal Plants, Publications Office of the European Union, Luxembourg 2014.
- [15] Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 11 września 2001 r. w sprawie określenia listy gatunków roślin rodzimych dziko występujących objętych ochroną gatunkową ścisłą i częściową oraz zakazów właściwych dla tych gatunków i odstępstw od tych zakazów (Dz.U. z 2001 r. nr 106, poz. 1176).
- [16] Proházka F., Černý a červený seznam cévnatých rostlin České republiky (stav v roce 2000), *Příroda*, 2001, 18, s. 1–166.
- [17] Petrova A., Vladimirov V., Red List of Bulgarian vascular plants, *Phytologia Balcanica*, 2009, 15, s. 63–94.

- [18] Kaźmierczakowa R., Bloch-Orłowska J., Celka Z., Cwener A., Dajdok Z., Michalska-Hejduk D., Pawlikowski P., Szczęśniak E., Ziarnik K., Polska czerwona lista paprotników i roślin kwiatowych, Instytut Ochrony Przyrody Polskiej Akademii Nauk, Kraków 2016.
- [19] Farmakopea Polska XII, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2023.
- [20] Bacler-Żbikowska B., Stebel A., Katalog roślin leczniczych aktualnie dopuszczonych do stosowania w medycynie konwencjonalnej w Polsce: różnorodność gatunkowa, pochodzenie, zastosowanie, problemy zrównoważonego pozyskiwania i ochrona, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice 2024.
- [21] Forycka A., Buchwald W., Badania zasobów naturalnych roślin leczniczych objętych w Polsce ochroną prawną, *Herba Polonica*, 2008, 54(3), s. 96–99.
- [22] Gawłowska J., Badania nad morfologią i biologią mącznicy lekarskiej *Arctostaphylos uva-ursi* L. oraz sposobami jej ochrony, *Ochrona Przyrody*, 1965, 31, s. 7–51.
- [23] Ekiert H., Kwiecień I., Szopa A., Muszyńska B., Possibilities of arbutin production using plant biotechnology methods, *Polish Journal of Cosmetology*, 2012, 15(3), s. 151–162.
- [24] Seo D.H., Jung J.H., Lee J.E., Jeon E.J., Kim W., Park C.S., Biotechnological production of arbutins (α - and β -arbutins), skin-lightening agents, and their derivatives, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2012, 95(6), s. 1417–1425.
- [25] Kurosu J., Sato T., Yoshida K., Tsugane T., Shimura S., Kirimura K., Kino K., Usami S., Enzymatic synthesis of alpha-arbutin by alpha-anomer-selective glucosylation of hydroquinone using lyophilized cells of *Xanthomonas campestris* WU-9701, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2002, 93(3), s. 328–330.
- [26] Jahodář L., Vondrová I., Leifertová I., Kolb I., Tissue culture of *Arctostaphylos uva-ursi*, examination of phenolic glycosides and isolation of oleanolic acid, *Pharmazie* 1982, 37, s. 509–511.
- [27] Kada J., Dorion N., Bigot C., In vitro micropropagation of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengel.: Comparison between two methodologies, *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 1991, 24, s. 217–222.
- [28] Szopa A., Ekiert H., Kwiecień I., Biotransformation of hydroquinone and 4-hydroxybenzoic acid in *Schisandra chinensis* (Chinese magnolia vine) in vitro cultures, *Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus*, 2017, 16(6), s. 57–66.
- [29] Kwiecień I., Szopa A., Madej K., Ekiert H., Arbutin production via biotransformation of hydroquinone in in vitro cultures of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott, *Acta Biochimica Polonica*, 2013, 60(4), s. 865–870.
- [30] Olennikov D.N., Chekhirova G.V., 6-Galloylpicein and other phenolic compounds from *Arctostaphylos uva-ursi*, *Chemistry of Natural Compounds*, 2013, 49, s. 1–7.
- [31] Song X.C., Canellas E., Dreolin N., Nerin C., Goshawk J., Discovery and Characterization of Phenolic Compounds in Bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) Leaves Using Liquid Chromatography-Ion Mobility-High-Resolution Mass Spectrometry, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(37), s. 10856.
- [32] Panusa A., Petrucci R., Marrosu G., Multari G., Gallo F.R., UHPLC-PDA-ESI-TOF/MS metabolic profiling of *Arctostaphylos pungens* and *Arctostaphylos uva-ursi*. A comparative study of phenolic compounds from leaf methanolic extracts, *Phytochemistry*, 2015, 115, s. 79–88.

- [33] Wrona M., Blasco S., Becerril R., Nerin C., Sales E., Asensio E., Antioxidant and antimicrobial markers by UPLC® – ESI-Q-TOF-MSE of a new multilayer active packaging based on *Arctostaphylos uva-ursi*, *Talanta*, 2019, 196, s. 498–509.
- [34] Parejo I., Viladomat F., Bastida J., Codina C., Variation of the arbutin content in different wild populations of *Arctostaphylos uva-ursi* in Catalonia, Spain, *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 2002, 9, s. 329–333.
- [35] Asensio E., Vitales D., Pérez I., Peralba L., Viruel J., Montaner C., Vallès J., Garnatje T., Sales E., Phenolic compounds content and genetic diversity at population level across the natural distribution range of Bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*, *Ericaceae*) in the Iberian Peninsula, *Plants*, 2020, 9, s. 1250.
- [36] Bartnik M., Facey P.C., Chapter 8 – Glycosides. *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategies*, Elsevier, Amsterdam 2017.
- [37] Bhalla M., Mittal R., Kumar M., Kushwah A.S., Pharmacological Aspects of a Bioactive Compound Arbutin: A Comprehensive Review, *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 2023, 13(2), s. 119–132.
- [38] de Arriba S.G., Naser B., Nolte K.U., Risk assessment of free hydroquinone derived from *Arctostaphylos uva-ursi* folium herbal preparations, *International Journal of Toxicology*, 2013, 32(6), s. 442–453.
- [39] Hu Z.M., Zhou Q., Lei T.C., Ding S.F., Xu S.Z., Effects of hydroquinone and its glucoside derivatives on melanogenesis and antioxidation: Biosafety as skin whitening agents, *Journal of Dermatological Science*, 2009, 55(3), s. 179–184.
- [40] Polouliakh N., Ludwig V., Meguro A., Kawagoe T., Heeb O., Mizuki N., Alpha-Arbutin Promotes Wound Healing by Lowering ROS and Upregulating Insulin/IGF-1 Pathway in Human Dermal Fibroblast [published correction appears in *Front Physiol.* 2021 Mar 12; 12:659813], *Frontiers in Physiology*, 2020, 11, s. 586843.
- [41] Chaika N., Koshovyi O., Ain R., Kireyev I., Zupanets I., Odyntsova V., Phytochemical profile and pharmacological activity of the dry extract from *Arctostaphylos uva-ursi* leaves modified with phenylalanine, *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2020, 6(28), s. 74–84.
- [42] Bai J., Zhang Y., Tang C., Hou Y., Ai X., Chen X., Zhang Y., Wang X., Meng X., Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 133, s. 110985.
- [43] Zamudio-Cuevas Y., Andonegui-Elguera M.A., Aparicio-Juárez A., Aguillón-Solís E., Martínez-Flores K., Ruvalcaba-Paredes E., Velasquillo-Martínez C., Ibarra C., Martínez-López V., Gutiérrez M., García-Arrazola R., Hernández-Valencia C.G., Romero-Montero A., Hernández-Valdepeña M.A., Gimeno M., Sánchez-Sánchez R., The enzymatic poly(gallic acid) reduces pro-inflammatory cytokines in vitro, a potential application in inflammatory diseases, *Inflammation*, 2021, 44(1), s. 174–185.
- [44] Sharifi-Rad J., Quispe C., Castillo C.M.S., Caroca R., Lazo-Vélez M.A., Antonyak H., Polishchuk A., Lysiuk R., Oliinyk P., De Masi .L, Bontempo P., Martorell M., Daştan S.D., Rigano D., Wink M., Cho W.C., Ellagic Acid: A Review on Its Natural Sources, Chemical Stability, and Therapeutic Potential, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, s. 3848084.
- [45] Kumar S., Pandey A.K., Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview, *Scientific World Journal*, 2013, s. 162750.

- [46] Brunetti C., Di Ferdinando M., Fini A., Pollastri S., Tattini M., Flavonoids as antioxidants and developmental regulators: relative significance in plants and humans, *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(2), s. 3540–3555.
- [47] Nguyen L.T., An Overview of Saponins – A Bioactive Group, *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca, Animal Science and Biotechnologies*, 2020, 77(1), s. 25–36.
- [48] Moore M., Trill J., Simpson C., Webley F., Radford M., Stanton L., Maishman T., Galanopoulou A., Flower A., Eyles C., Willcox M., Hay A.D., van der Werf E., Gibbons S., Lewith G., Little P., Griffiths G., *Uva-ursi* extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial, *Clinical Microbiology and Infection*, 2019, 25(8), s. 973–980.
- [49] Ma C., He N., Zhao Y., Xia D., Wei J., Kang W., Antimicrobial Mechanism of Hydroquinone, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2019, 189(4), s. 1291–1303.
- [50] Hafizović L., Karup S., Hadžialić A., Effect of *Vaccinium vitis-idaea* tea and *Arctostaphylos uva-ursi* tea on growth of causative agents of urinary tract infections, *Journal of Natural Sciences and Engineering*, 2021, 3(1), s. 1–7.
- [51] Das S., Natural therapeutics for urinary tract infections – a review, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 6(1), s. 64.
- [52] Dell'Annunziata F., Cometa S., Della Marca R., Busto F., Folliero V., Franci G., Galdiero M., De Giglio E., De Filippis A., In Vitro Antibacterial and Anti-Inflammatory Activity of *Arctostaphylos uva-ursi* Leaf Extract against *Cutibacterium acnes*, *Pharmaceutics*, 2022, 14(9), s. 1952.
- [53] Lee H.J., Kim K.W., Anti-inflammatory effects of arbutin in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells, *Inflammation Research*, 2012, 61(8), s. 817–825.
- [54] Pečivová J., Nosál' R., Sviteková K., Mačičková T., Arbutin and decrease of potentially toxic substances generated in human blood neutrophils, *Interdisciplinary Toxicology*, 2014, 7(4), s. 195–200.
- [55] Matsuda H., Nakata H., Tanaka T., Kubo M., Pharmacological study on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. II. Combined effects of arbutin and prednisolone or dexamethazone on immuno-inflammation, *Yakugaku Zasshi*, 1990, 110(1), s. 68–76.
- [56] Lv L., Zhang J., Tian F., Li X., Li D., Yu X., Arbutin protects HK-2 cells against high glucose-induced apoptosis and autophagy by up-regulating microRNA-27a, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2019, 47(1), s. 2940–2947.
- [57] Yousefi F., Mahjoub S., Pouramir M., Khadir F., Hypoglycemic activity of *Pyrus biossieriana* Buhse leaf extract and arbutin: Inhibitory effects on alpha amylase and alpha glucosidase, *Caspian Journal of Internal Medicine*, 2013, 4(4), s. 763–767.
- [58] Li H., Jeong Y.M., Kim S.Y., Kim M.K., Kim D.S., Arbutin inhibits TCCSUP human bladder cancer cell proliferation via up-regulation of p21, *Pharmazie*, 2011, 66(4), s. 306–309.
- [59] Safari H., Zabihi E., Pouramir M., Morakabati P., Abedian Z., Karkhah A., Nouri H.R., Decrease of intracellular ROS by arbutin is associated with apoptosis induction and downregulation of IL-1 β and TNF- α in LNCaP; prostate cancer, *Journal of Food Biochemistry*, 2020, 44(9), e13360.
- [60] Jiang L., Wang D., Zhang Y., Li J., Wu Z., Wang Z., Wang D., Investigation of the pro-apoptotic effects of arbutin and its acetylated derivative on murine melanoma cells, *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 41(2), s. 1048–1054.

- [61] Videira I.F., Mechanisms regulating melanogenesis, *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2013, 88(1), s. 76–83.
- [62] Boo Y.C., Emerging Strategies to Protect the Skin from Ultraviolet Rays Using Plant-Derived Materials, *Antioxidants*, 2020, 9(7), s. 637.
- [63] Słomiński R.M., Żmijewski M.A., Słomiński A.T., The role of melanin pigment in melanoma, *Experimental Dermatology*, 2015, 24(4), s. 258–259.
- [64] Saeedi M., A comprehensive review of the therapeutic potential of α -arbutin, *Phytotherapy Research*, 2021, 35(8), s. 4136–4154.
- [65] Olivares C., Jiménez-Cervantes C., Lozano J.A., Solano F., García-Borrón J.C., The 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA) oxidase activity of human tyrosinase, *Biochemical Journal*, 2001, 354(Pt 1), s. 131–139.
- [66] Boo Y.C., Arbutin as a skin depigmenting agent with antimelanogenic and antioxidant properties, *Antioxidants*, 2021, 10(7), s. 1129.
- [67] Tada M., Kohno M., Niwano Y., Alleviation effect of arbutin on oxidative stress generated through tyrosinase reaction with L-tyrosine and L-DOPA, *BMC Biochemistry*, 2014, 15, s. 23.
- [68] Crocco E.I., Veasey J.V., Boin M.F., Lellis R.F., Alves R.O., A novel cream formulation containing nicotinamide 4%, arbutin 3%, bisabolol 1%, and retinaldehyde 0.05% for treatment of epidermal melisma, *Cutis*, 2015, 96(5), s. 337–342.
- [69] Ertam I., Mutlu B., Unal I., Alper S., Kivçak B., Ozer O., Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study, *Journal of Dermatology*, 2008, 35(9), s. 570–574.
- [70] Fragoso-Covarrubias C.E., Efficacy and safety of the combination of arbutin 5%+ glycolic acid 10%+ kojic acid 2% versus hydroquinone 4% cream in the management of facial melasma in Mexican women with Fitzpatrick skin type III–IV, *Dermatologia Revista Mexicana*, 2015, 59, s. 263–270.
- [71] Petrovska B.B., Historical review of medicinal plants' usage, *Pharmacognosy Reviews*, 2012, 6(11), s. 1–5.
- [72] Amarowicz R., Pegg R., Inhibition of proliferation of human carcinoma cell lines by phenolic compounds from a bearberry leaf crude extract and its fractions, *Journal of Functional Foods*, 2013, 5, s. 660–667.
- [73] Dastan Z., Pouramir M., Ghasemi-Kasman M., Ghasemzadeh Z., Dadgar M., Gol M., Ashrafpour M., Pourghasem M., Moghadamnia A.A., Khafri S., Arbutin reduces cognitive deficit and oxidative stress in animal model of Alzheimer's disease, *International Journal of Neuroscience*, 2019, 129(11), s. 1145–1153.
- [74] Ebrahim-Tabar F., Nazari A., Pouramir M., Ashrafpour M., Pourabdolhossein F., Improves Functional Recovery and Attenuates Glial Activation in Lysolecithin-Induced Demyelination Model in Rat Optic Chiasm, *Molecular Neurobiology*, 2020, 57(7), s. 3228–3242.
- [75] Dadgar M., Pouramir M., Dastan Z., Ghasemi-Kasman M., Ashrafpour M., Moghadamnia A.A., Khafri S., Pourghasem M., Arbutin attenuates behavioral impairment and oxidative stress in an animal model of Parkinson's disease, *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 2018, 8(6), s. 533–542.