

EBOOK NEURONATURAL.PL

KANNA, MEDYCYNA AFRYKAŃSKICH PLEMION



O DOBROCZYNNYM DZIAŁANIU NOWEGO/STAREGO ZIOŁA

Kanna - Lekarstwo do zucia" : Biologiczne i farmaceutyczne właściwości *Sceletium tortuosum*

Madira Coutlyne Manganyi ^{1,*}, Cornelius Carlos Bezuidenhout ², Thierry Regnier ³ and Collins Njie Ateba ⁴

Streszczenie: *Sceletium tortuosum* (L.) N.E.Br. (Mesembryanthemaceae), powszechnie znana jako Kanna lub Kougoed, jest lokalną rośliną leczniczą w Republice Południowej Afryki, w szczególności dla rdzennych plemion San i Khoikhoi. Obecnie roślina ta zyskała dużą popularność i reputację na całym świecie dzięki swoim zdolnościom do wspierania dobrego samopoczucia poprzez łagodzenie stresu i działanie uspokajające. Historycznie, roślina była używana przez rdzennych łowców-zbieraczy San i Khoi do łagodzenia poczucia pragnienia, zwalczania zmęczenia oraz do celów leczniczych, społecznych i duchowych. Różne badania wykazały, że ekstrakty z tej rośliny mają liczne właściwości biologiczne, a wyizolowane alkaloidy z *Sceletium tortuosum* są obecnie stosowane jako suplementy diety do celów leczniczych i spożywczych. Ponadto, obecne badania koncentrują się na komercjalizacji rośliny ze względu na jej leczenie w klinicznym lęku i depresji, zaburzeniach psychologicznych i psychiatrycznych, poprawie nastroju, promowaniu relaksu i szczęścia. Ponadto, kilka badań skupiło się na izolacji i charakterystyce różnych korzystnych związków bioaktywnych, w tym alkaloidów z rośliny *Sceletium tortuosum*. *Sceletium* został poddany przeglądowi ponad dekadę temu i nowe dowody zostały opublikowane od 2008 roku, uzasadniając aktualizację tego południowoafrykańskiego botanicznego atutu. Tak więc, ten przegląd zapewnia szeroki przegląd właściwości biologicznych i farmaceutycznych *Sceletium tortuosum*, jak również bioaktywnych związków z naciskiem na przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, przeciwutleniające, przeciwdepresyjne, przeciwlękowe i inne znaczące efekty biologiczne. Istnieje potrzeba przeprowadzenia dokładnej oceny bioaktywności i odpowiedzialnych związków bioaktywnych, co może pomóc we wzmocnieniu i potwierdzeniu znaczącej roli kanna w promowaniu zdrowego samopoczucia w tych stresujących czasach.

1. Wprowadzenie

W kraju rozwijającym się, takim jak Republika Południowej Afryki, jest podwójny system opieki zdrowotnej łączący współczesną, zachodnią praktykę medyczną z medycyną tradycyjną. Około 80% ludności świata i 52% mieszkańców RPA, zwłaszcza czarnoskórych, korzysta z tradycyjnej medycyny i praktyk w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej. Oprócz faktu, że jest to część ich dziedzictwa kulturowego, tradycyjny system opieki zdrowotnej zapewnia niedrogą, spersonalizowaną i kulturowo akceptowaną alternatywę dla kosztownego nowoczesnego systemu klinicznego. System opieki zdrowotnej w RPA jest przepełniony przez prywatny i publiczny system opieki zdrowotnej, jednak stosunek tradycyjnych uzdrowicieli do lekarzy szacuje się na 10 do 1 [1-3].

Rdzenne rośliny lecznicze były kluczowym zasobem wykorzystywanym od wieków w różnych plemionach tubylczych na całym świecie. Większość mieszkańców RPA używa roślin do leczenia dolegliwości fizycznych i chorób/problemów psychologicznych [4]. Ponadto RPA jest bogata w tradycyjne metody leczenia i różnorodną faunę i florę, z około 30.000 gatunków roślin kwitnących, które stanowią 10% światowych gatunków roślin wyższych. Istnieje powszechny trend w kierunku stosowania roślin leczniczych dla różnych chorób i dolegliwości człowieka dla korzyści społecznych i ekonomicznych [5]. Z roślin leczniczych wyizolowano

związki bioaktywne, takie jak alkaloidy, fenole, flawonoidy, taniny, glikozydy, saponiny i terpenoidy [6,7].

Sceletium tortuosum nie jest wyjątkiem, ponieważ przeprowadzono wiele badań nad chemią alkaloidów *S. tortuosum* [8]. Roślina ta zawiera duży profil alkaloidów, takich jak mesembryna, mesembrenon, mesembrenol, tortuozamina i chennaina, a alkaloidy mają wpływ na szereg celów ośrodkowego układu nerwowego. Na przykład etanolowy wyciąg z *S. tortuosum* z oczyszczonymi alkaloidami mesembryną, mesembrenolem i mesembrenonem wykazał działanie hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (5HT) i aktywność fosfodiesterazy4 (PDE4) [9]. *S. tortuosum* jest sukulentem (przypis. **Sukulenty**, rośliny gruboszowate (łac. succulentus – soczysty) – grupa kserofitów, rośliny, które przystosowały się do życia w warunkach ograniczonej dostępności wody wykształcając tkankę wodną służącą do jej gromadzenia oraz szereg dalszych adaptacji w budowie i fizjologii.), rośliną kwitnącą, zwaną potocznie Kougoed lub Kanna, pochodzącą z Afryki Południowej [9]. Roślina ta należy do rodziny Mesembryanthemaceae [10]. Ponadto *Sceletium* znane jest jako "Kanna, Channa i Kougoed", co oznacza coś do żucia lub nadającego się do żucia. Roślina ta jest tradycyjnie znana ze swojej zdolności do podnoszenia nastroju, zmniejszania stresu, napięcia, działania przeciwlękowego i właściwości uspokajających [10].

Ponadto, jest ona stosowana w chorobach, takich jak bóle brzucha, bóle zębów, a niektórzy ludzie żują ją, palą, używają jej jako herbaty lub tabaki głównie na ciśnienie. Przeciwdepresyjne i przeciwlękowe działanie kliniczne *S. tortuosum* zostało stwierdzone zarówno w opisach przypadków [11], jak i ostatnio w badaniach z podwójnie ślełą próbą [9]. Anegdotalne zapisy wskazują, że ludy Khoikhoi i San używały tej rośliny od czasów starożytnych jako istotnej części rdzennej kultury i Materia Medica. Myśliwi zbieracze i pasterze używają *S. tortuosum* do wytrzymywania ataków myśliwskich i radzenia sobie ze stresem, który towarzyszy życiu w suchym i wymagającym środowisku ziemi Bushmanów, Namaqualand i Karoo [12].

Bennett i współpracownicy [13] donoszą, że *S. tortuosum* wykazuje silne właściwości przeciwzapalne w kontekście chorób przewlekłych. Ponadto, wysokie poziomy mesembryny ekstrahowanej z *S. tortuosum* wykazywały potencjalne właściwości cytoprotekcyjne i łagodne właściwości przeciwzapalne w warunkach ostrego zapalenia w przedziale obwodowym. Ponadto udowodniono, że może ona również oddziaływać na specyficzne enzymy w szlaku syntezy steroidów kory nadnerczy i zmniejszać syntezę glukokortykoidów. Jest to istotne z punktu widzenia cukrzycy i otyłości, ponieważ etiologia obu tych schorzeń jest związana z przewlekłym podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych i glikokortykoidów [13].

S. tortuosum wraz z innymi gatunkami stał się atrakcyjnym towarem w procesie komercjalizacji południowoafrykańskich roślin leczniczych. Obecnie sprzedawane są różne formy tej rośliny, np. w południowoafrykańskich supermarketach można kupić torebki herbaty, często zmieszane z herbatą z czerwono krzewu (*Aspalathus linearis*) lub herbatą z miodokrzewu (*Cyclopia* spp.). Ekstrakty z rośliny są dostępne w postaci surowego sproszkowanego materiału roślinnego, tabletek i kapsułek, które są często sprzedawane przez Internet i osoby używają ich do poprawy samopoczucia i zmniejszenia stresu [8]. Ponadto, rośliny *S. tortuosum* stanowią skuteczny, efektywny i niedrogi naturalny środek leczniczy do celów weterynaryjnych i farmaceutycznych. Historyczne doniesienia wykazały, że rośliny *Sceletium* są kulturowo wykorzystywane przez tradycyjnych uzdrowicieli do praktyk psychologicznych, duchowych i medycznych [1]. Tak więc, celem tego przeglądu było ustalenie krótkiego przeglądu historycznego, pochodzenia, fitochemii, jak również kompleksowe spojrzenie w ostatnich farmakologicznych, weterynaryjnych i leczniczych postępow w

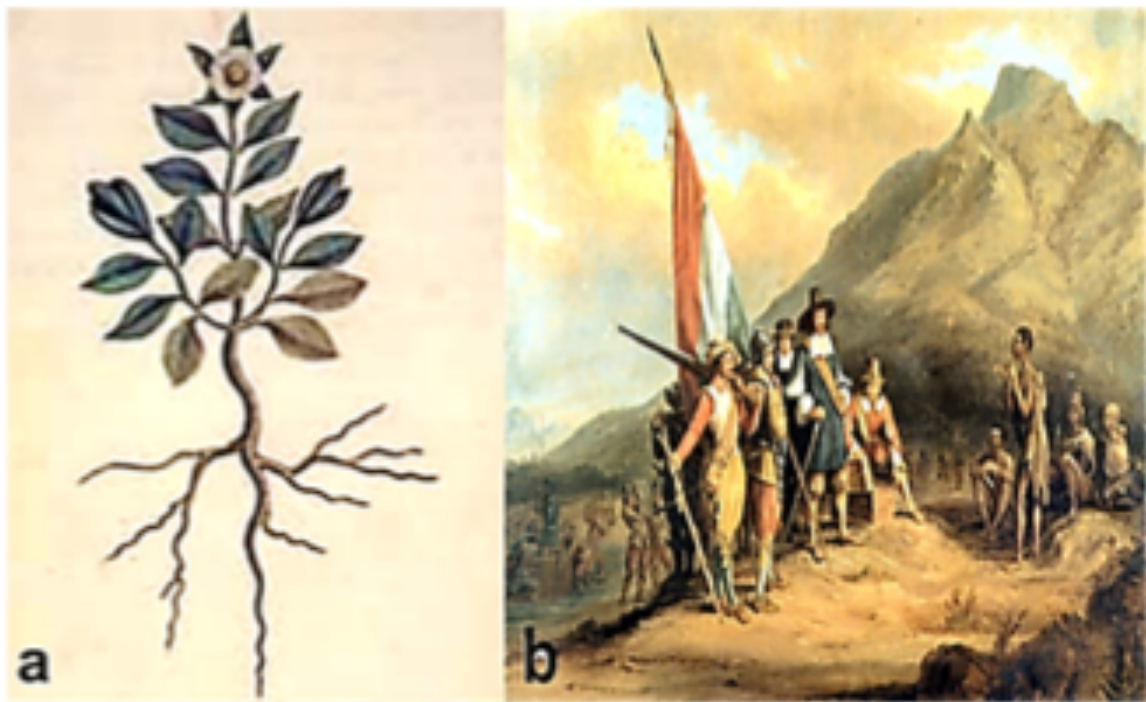
odniesieniu do nadającego się do żucia południowoafrykańskiego sukulenta z rodzaju *Sceletium*.

2. Ramy metodologiczne

Badania naukowe/prasy zostały zebrane przy użyciu szerokiej gamy platform baz danych, takich jak Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science i ScienceDirect. Słowa kluczowe takie jak *Sceletium tortuosum*, kougoed, dobre samopoczucie i właściwości biologiczne zostały użyte do wyszukiwania odpowiednich badań. W sumie 1040 prac naukowych zostało pobranych z Google Scholar i minimum 38 z PubMed. Ze względu na ograniczoną liczbę badań, nie było ograniczeń co do roku publikacji. Nasze poszukiwania koncentrowały się jednak na badaniach *in vitro*, badaniach na zwierzętach oraz badaniach na ludziach. W ten sposób badania te były powiązane z tradycyjnymi zastosowaniami rośliny w celach terapeutycznych. Streszczenia zostały w pierwszej kolejności przeanalizowane przed przeglądem pełnych publikacji.

3. Historia, opis i miejsce pochodzenia *Sceletium tortuosum*

Najstarsze pisemne świadectwo istnienia *Sceletium* znajduje się na obrazie namalowanym przez Simona van der Stela w 1685 roku, liczącym około 435 lat (rysunek 1a). Według zapisów historycznych jest to roślina wieloletnia, krótko żyjąca, o pełzających łodygach i zachodzących na siebie parach liści, na których powierzchni znajdują się lśniące komórki wodne (idioblasty komórek pęcherzykowych). W 1662 r. holenderski administrator kolonii, Jan van Riebeeck (rysunek 1b), prowadził handel z plemionami tubylczymi w Afryce Południowej, wymieniając owce na "kannę". Przez Europejczyków została ona zidentyfikowana jako zioło podobne do żeńszenia. Jednak przed tym, południowoafrykańscy pasterze i myśliwi-zbieracze używali tej rośliny jako substancji zmieniającej nastrój od czasów prehistorycznych [1,14,15].



S. tortuosum jest małą sukulentową rośliną z przyciętymi gałązkami, które z wiekiem zagęszczają się i stają się lekko zdrewniałe. Roślina sukulentowa składa się z komórek wodnych. Są one widoczne na liściach z zakrzywionymi końcówkami obejmującymi trzy do

pięciu głównych żyłek. *Sceletium* ma pnący wzór, a liście sukulentów mają "komórki pęcherzykowe" lub idioblasty. Ponadto, dwuliścienna część kwiatowa rośliny składa się z białawych do bladżółtych, czasem bladżółtych płatków wspartych na szypułkach. Kielich zawiera cztery lub pięć działek. Imbrykatowe liście z zakrzywionymi końcami stanowią bardzo wyraźną cechę, biorąc pod uwagę, że w stanie higroskopijnym owoce otwierają się. Rodzaj *Sceletium* należy do rodziny Aizoaceae i podrodziny Mesembryanthemoideae, rozpoznanej w 1925 roku przez N.E. Brown. Kiedy liście są suche, *S. tortuosum* ma strukturę podobną do szkieletu (skeletonized).

Stąd nazwa botaniczna, *Sceletium*, pochodzi od łacińskiego słowa "sceletus", ze względu na wyraźne żyłki na liściach. Rodzaj *Sceletium* składa się z ośmiu gatunków, znanych z trwałych, suchych liści, które stają się szkieletowe [1,17]. *Sceletium* genera, choć pochodzi z południowo-zachodniej części Afryki Południowej, przyciągnął globalną uwagę, ponieważ zwiększa poczucie dobrego samopoczucia i właściwości lecznicze dla lęku, depresji i osób zestresowanych. Jego rozmieszczenie geograficzne rozciąga się od jałowego regionu Namaqualand w Namibii do Montagu w prowincji Western Cape w Republice Południowej Afryki, w pobliżu zachodniego Little Karoo aż do Aberdeen w prowincji Eastern Cape w Republice Południowej Afryki. Rodzaje *Sceletium* to rośliny sukulentowe, które kwitną w piaszczysto-gliniastej glebie w przeważnie suchym środowisku pod krzewami w półcieniu. W porze suchej liście zasychają, otaczając młode liście, co chroni je przed niekorzystnymi warunkami środowiska. Ponadto bardzo dobrze rozmnażają się w skalniakach i doniczkach [18,19].

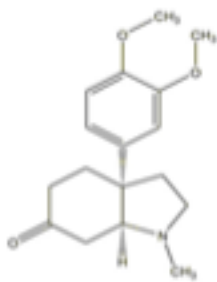
4. Fitochemiczne składniki *Sceletium*

W 1898 r. Meiring jako jeden z pierwszych badał składniki fitochemiczne mieszaniny surowych alkaloidów *S. tortuosum* [1]. Historyczne badania Zwicky'ego (1914) [20] również dowiodły, że różne alkaloidy, takie jak mesembryna i mesembrenina, zostały wyizolowane z *S. tortuosum* i *S. expansum*. Alkaloidy *Sceletium* były dalej badane pod kątem ekstrakcji i syntezy mesembryny, mesembreniny (=mesembrenon), mesembrynyolu (=mesembranol) oraz możliwego artefaktu - chinnaminy [21]. Ostatnio w kilku badaniach wykazano wysokie stężenie alkaloidu, a konkretnie mesembryny, jak również innych alkaloidów ekstrahowanych z roślin *Sceletium* [22]. Badania specjalistyczne potwierdziły, że głównym składnikiem aktywnym w *S. tortuosum* jest mesembryna [23]. Wnikliwe badania pozwoliły ustalić, że rodzaj *Sceletium* wytwarza alkaloidy indolowe, na przykład mesembrenol, mesembranol, mesembrynę i mesembranon (rys. 3), których wzory chemiczne oznaczono w U.S. Pat. No. 6288104.

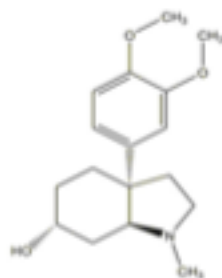
Dalsze badania ujawniły, że U.S. Pat. No. 6288104 mesembryna była jedynym alkaloidem wykrytym w liściach *S. tortuosum* [24]. Patnala i Kanfer [25] przeprowadzili wysokosprawną chromatografię cieczą (HPLC) z UV, połączoną ze spektroskopią mas online, na sześciu badanych roślinach *Sceletium*, w tym *S. tortuosum*. Analiza chemiczna wykazała, że mesembrenon i mesembryna były obecne w wysokich stężeniach, natomiast w *S. expansum* mesembranol i epimesembranol były obecne w niskich stężeniach. *S. strictum* zawierał kilka alkaloidów, takich jak mesembryna, mesembrenon oraz 4'-O-demetylo-mesembrenon lub 4'-O-demetylo-mesembrenol [25].

Shikanga i współpracownicy [26] przeprowadzili badania na 151 dziko rosnących roślinach *S. tortuosum*, pozyskanych z 31 obszarów w Prowincji Przylądkowej Zachodniej w RPA. Badacze wykorzystali analizę chromatografii gazowej ze spektrometrią mas (GC-MS) w badaniach

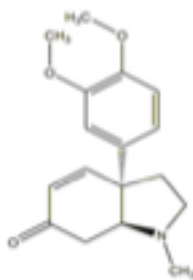
chemicznych ekstraktów kwasowo-zasadowych. Wyniki wykazały nieprzewidywalność w zawartości alkaloidu typu mesembryny [26]. Zhaoa i współpracownicy [27] wykorzystali spektroskopię protonowego magnetycznego rezonansu jądrowego ($^1\text{H-NMR}$) ekstraktów metanolowych i ultrawydajną chromatografię cieczową ze spektrometrią mas (UPLC-MS) ekstraktów kwasowo-zasadowych do określenia różnic chemotypowych w *S. tortuosum* w dwóch lokalizacjach w Afryce Południowej. Obiecujące wyniki zostały odnotowane dla pinitolu, alkaloidów Sceletium i dwóch alkiloamin odkrytych po raz pierwszy z *S. tortuosum* [27]. *S. tortuosum* jest cudowną i poprawiającą nastrój rośliną stosowaną w leczeniu środkami przeciwbólowymi, nie pomijając jej różnych właściwości przeciwbakteryjnych [28].



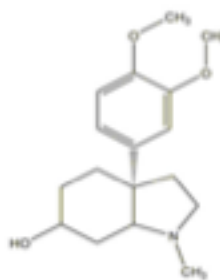
Mesembrine



Mesembrenol



Mesembrenone



Mesembranol

Struktury chemiczne alkaloidów mesembrynowych z *Sceletium tortuosum* [24,29].

5. Właściwości biologiczne i farmaceutyczne Sceletium.

5.1. Właściwości przeciwdrobnoustrojowe roślin Sceletium

W świetle trwających badań nad alkaloidami wyizolowanymi z roślin *Sceletium*, w kilku badaniach opisano biologiczny i farmakologiczny potencjał roślin *Sceletium* [1,30,31]. Tradycyjne przygotowanie roślin poprzez fermentację, określane jako "kougoed", zwróciło ponownie uwagę, ponieważ stwierdzono, że forma sfermentowana wytwarza wyższe poziomy alkaloidów niż suszony materiał roślinny [32]. W obrębie rośliny występują jednak antagonistyczne lub synergistyczne interakcje związków fitochemicznych [33,34]. Tradycyjne praktyki wykazały, że rośliny z rodzaju *Sceletium* mają zdolności podnoszące nastrój oraz zmniejszające stres i napięcie, właściwości przeciwłkowe i uspokajające [35], a także są stosowane w leczeniu bólu brzucha i zębów. Dodatkowo niektórzy ludzie żują, palą, piją jako herbatę lub zażywają jak tybakę, głównie w celu obniżenia ciśnienia [15]. Obecnie,

farmakologiczna perspektywa roślin *Sceletium* została zbadana i ustalona przy użyciu różnych metodologii naukowych, takich jak modele zwierzęce *in vitro* i *in vivo*, w połączeniu z badaniami na ludziach.

Kapewangolo i współpracownicy [36] badali komercyjne surowe ekstrakty *S. tortuosum* pod kątem działania anty-HIV, jak również potencjału neutralizowania wolnych rodników. Ponadto, przeprowadzono analizę fitochemiczną. Wyniki wykazały, że ekstrakty z *S. tortuosum* zawierają antrachinony, polifenole, terpeny, antocyjany, alkaloidy, garbniki, glikozydy, kumaryny i węglowodany. Silniejszą aktywność anty-HIV wykazały ekstrakty etanolowe i octan etylu *S. tortuosum*, które wykazywały odpowiednio RT i PR HIV-1. Dane dotyczące HIV-1 RT wykazały wartości IC₅₀ <50 i 121,7 ± 2,5 µg/mL odpowiednio dla ekstraktów etanolowych i octanu etylu. Wyniki badań wykazały również, że roślina jest bogatym źródłem fitochemikaliów o aktywności antyoksydacyjnej. Autorzy stwierdzili, że *S. tortuosum* dostarcza nowych wiodących biozwiązków posiadających korzystne właściwości, takie jak nowe związki bioaktywne o działaniu anty-HIV i neutralizujące wolne rodniki [36]. Od wieków *S. tortuosum* jest tradycyjnie stosowany jako środek przeciwbakteryjny, a mianowicie: jako środek przeciwbólowy w bólach głowy, jako środek znieczulający miejscowo, w bólach brzucha i w problemach z oddychaniem [1,23]. Rdzenni mieszkańcy Afryki Południowej żuli roślinę w celu złagodzenia bólu zębów. Liczne badania wykazały szerokie spektrum potencjału terapeutycznego *S. tortuosum*. Wiele badań wykazało, że właściwości przeciwdrobnoustrojowe roślin leczniczych wynikają z działania związków bioaktywnych, zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu. Rośliny z rodzaju *Sceletium* są doskonałym źródłem alkaloidów, szczególnie alkaloidów mesembrenowych. Ponadto stwierdzono, że alkaloidy mesembrenonu wykazują właściwości przeciwdrobnoustrojowe [22-24]. Chociaż przeprowadzono niewiele badań, niniejszy przegląd wskazuje kierunek przyszłych badań nad *S. tortuosum*.

5.2 Właściwości antystresowe roślin z rodzaju *Sceletium*

Stres jest niespecyficznym stanem fizycznym/psychologicznym, który powoduje napięcie psychiczne lub reakcje fizjologiczne, które mogą prowadzić do choroby. Ponadto, przedłużający się stres życiowy jest uważany za poważny stan zagrażający życiu i może powodować przewlekłe choroby fizyczne i psychiczne [37]. Stres odgrywa kluczową rolę w uwarunkowaniach różnych chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wrzodowa, obniżona odporność, zaburzenia lękowe układu rozrodczego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), układu metabolicznego i endokrynologicznego [38,39]. Stres wiąże się również z nastrojem, zaburzeniami poznawczymi, schizofrenią i innymi zaburzeniami psychicznymi [40,41]. Według danych Global Stress Organization u około 77% osób narażonych na stres stan ten wpływa na ich zdrowie fizyczne. Stres wpływa na zdrowie psychiczne 73% osób i zaburza sen 48% osób. Ponadto, 33% osób doświadczyło ekstremalnego stresu [42]. Różne formuły produktów *Sceletium*, takie jak suszony materiał roślinny, nalewki, herbaty, tabletki i kapsułki były stosowane w celu poprawy nastroju i działania jako środek łagodzący stres. Anegdotyczne, historyczne i tradycyjne zapisy potwierdzają powyższe stwierdzenie, jak również dane z badań naukowych [43]. Obecne badania podkreślają wykorzystanie roślin leczniczych jako farmakologicznego leczenia antystresowego w celu zwalczania problemów funkcjonalnych, behawioralnych i molekularnych spowodowanych stresem jako odpowiedniego rozwiązania klinicznego [44-46].

Solati i współpracownicy. [47] przeprowadzili dogłębny przegląd efektów i mechanizmów działania roślin leczniczych na hormony stresu (kortyzol). Wyniki wykazały, że *Sceletium* jest

jednym z potencjalnych źródeł czynnika antystresowego [47]. Badacze zastosowali model in vivo stresu psychologicznego z wykorzystaniem samców szczurów Wistar w podwójnym badaniu. Placebo lub 5 lub 20 mg/kg/dzień ekstraktu z *S. tortuosum* podawano codziennie przez 17 dni drogą doustną, a połowa badanych szczurów była poddawana umiarkowanemu stresowi nieprzekraczającemu 1 h przez ostatnie trzy dni leczenia. Ocena behawioralna wykazała zmniejszenie stresu przy niższej dawce *Sceletium*. Poprzez zachowania samouspokajające, dalsza analiza obniżyła poziom kortykosteronu indukowanego stresem [10]. W badaniach na ludziach, ekstrakt roślinny *Sceletium* został użyty do ustalenia ostrych efektów w podwójnie ślepych, krzyżowym badaniu z placebo. W badaniu wzięło udział 16 zdrowych pacjentów, którzy wykonywali zadanie polegające na dopasowaniu obciążenia percepcyjnego i emocji. Pierwszy raport wykazał skuteczność *S. tortuosum* na obwody zagrożenia w ludzkim mózgu. Wykazano, że podwójne działanie na wychwyt zwrotny 5-HT i PDE4 ma działanie przeciwlękowe poprzez szybkie tłumienie podkorowych obwodów zagrożenia [48]. Bennett i współpracownicy [49] wykazali ponadto skuteczność antystresową alkaloidów *Sceletium*, które oddziałując z enzymami centralnymi (MAO-A) zapobiegały steroidogenezie nadnerczowej poprzez blokowanie CYP17, 3 β HSD i 17 β HSD. Wykazało to zatem duży potencjał rośliny *Sceletium* jako środka antystresowego [49]. Stres i depresja są ze sobą silnie powiązane i mogą prowadzić do poważnych, zagrażających życiu konsekwencji. Wzrasta zainteresowanie powrotem do naturalnych alternatyw w walce z różnymi chorobami, stanami i dolegliwościami [50]. Tradycyjne rośliny lecznicze, zwłaszcza *S. tortuosum*, są od wieków stosowane jako środki antystresowe, przeciwlękowe i antydepresyjne.

S. tortuosum jest powszechnie znany jako środek wspomagający dobre samopoczucie i łagodzący stres. Rdzenni łowcy-zbieracze i pasterze żuli surowe liście *S. tortuosum*, aby poradzić sobie ze stresem życiowym [36]. Obecnie *S. tortuosum* jest komercjalizowany jako suplement diety, leki antystresowe i naturalne leki zdrowotne [27,48]. Przy coraz bardziej stresującym trybie życia, ludzie poszukują naturalnych alternatyw, aby pomóc w osiągnięciu dobrego samopoczucia.

5.3. Właściwości antydepresyjne roślin z rodzaju *Sceletium*

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), depresja jest poważnym zaburzeniem psychicznym lub chorobą, na którą cierpi ponad 264 miliony osób na całym świecie. Depresja może prowadzić do samobójstwa, jeśli nie jest leczona. Samobójstwo zostało uznane za drugą główną przyczynę zgonów wśród osób w wieku 15-29 lat. Co więcej, około 800 000 osób rocznie popełnia samobójstwo. Obecnie procedury terapeutyczne w leczeniu depresji obejmują leczenie psychologiczne i farmakologiczne w przypadku umiarkowanej i ciężkiej depresji. Ponadto, odpowiednio 76% i 85% pacjentów w krajach o niskich i średnich dochodach nie jest leczonych z powodu zaburzeń psychicznych [51]. W odpowiedzi na to, tradycyjne historyczne i anegdotyczne zapisy wskazują na skuteczność roślin leczniczych, gdzie rośliny te były wykorzystywane do farmakologicznego leczenia problemów i zaburzeń zdrowia psychicznego, w szczególności depresji [52,53].

Wśród tych roślin leczniczych, *S. tortuosum* jest powszechnie znany z promowania dobrego samopoczucia. Roślina ta poprawia nastrój, ma więc właściwości antydepresyjne [15,26,29,54]. Stwierdzono, że kluczową rolę odgrywają tu takie związki, jak mesembryna, mesembrenol i mesembranon. Posiadają one silne działanie 5-HT opisane w U.S. Pat. No. 6288104, który ma działanie hamujące wychwyt. Ponadto, to było bardzo skuteczne na pacjentów zdrowia psychicznego (łagodna do umiarkowanej depresji). W przeszłości stwierdzono, że związek ten jest słabym inhibitorem PDE4 [55]. Pervez i współpracownicy [56]

przeprowadzili w ostatniej dekadzie dogłębne badania nad alkaloidami roślinnymi jako alternatywną metodą leczenia depresji. Badacze ustalili, że *S. tortuosum* obfituje w różne alkaloidy stosowane u osób z depresją kliniczną [56,57].

Shahrajabian i wsp. [58] argumentowali, że podczas epidemii lub pandemii ludzie doświadczają poważnych problemów ze zdrowiem psychicznym, takich jak lęk, stres traumatyczny i objawy depresyjne. Ponadto, stosowanie i podawanie tradycyjnych leków ziołowych może pomóc jednostkom. Stwierdzono, że *S. tortuosum* leczy depresję, stres i niepokój w tych trudnych czasach [58]. Przeprowadzono badania nad mesembryną z *S. tortuosum*, stosowaną jako substytut leczenia depresji. *S. tortuosum* pozyskiwano z regionu Cape w Republice Południowej Afryki. Wyniki badań wykazały, że ekstrakty *Sceletium* posiadają różne alkaloidy mesembryny, które mają działanie uspokajające i właściwości anksjolityczne. Rodzina alkaloidów dostarcza inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SRI) lub inhibitorów fosfodiesterazy-4 (PDE4). W modelu zwierzęcym myszom BALB/c podawano niskie stężenie (10 mg/kg) i wysoką dawkę (80 mg/kg) ekstraktów z *S. tortuosum*. Analizy farmakologiczne wykazały również obecność alkaloidów mesembrynowych w *S. tortuosum* i ich aktywność antydepresyjną [59]. Wiele badań wykazało, że *S. tortuosum* jest środkiem antydepresyjnym. Właściwości te zostały wyartykułowane w pracach badawczych z wykorzystaniem różnych modeli, takich jak badania *in vitro*, modele zwierzęce [59], jak również badania na ludziach. Fakt, że roślina ta jest używana jako środek łagodzący stres, poprawiający nastrój i uspokajający oznacza, że jest to idealny kandydat na środek antydepresyjny [54].

5.4. Właściwości przeciwłękowe roślin z rodzaju *Sceletium*

Zaburzenia lękowe są stanami zdrowia psychicznego, uważanymi za uczucie niepokoju. Przyczyniają się one do niepełnosprawności na całym świecie w odniesieniu do innych powszechnych schorzeń, w tym fobii, zespołu pourazowego, stresu pomenopauzalnego, zaburzeń funkcji poznawczych i somatyzacji. Osoby cierpiące z powodu lęku wykazują upośledzenie funkcjonowania i tendencję do rozwoju współwystępujących zaburzeń psychicznych [60]. Sharma i współpracownicy [60] zidentyfikowali *S. tortuosum* jako jedną z najsilniej działających roślin leczniczych stosowanych na świecie w leczeniu stanów lękowych i niepokoju. Badania farmakologiczne i kliniczne wykazały, że rośliny lecznicze, w tym *S. tortuosum*, wykazują właściwości przeciwłękowe [60]. Przeprowadzono badania na modelu zebrafish w ramach eksperymentów etnofarmakologicznych w celu określenia właściwości anksjolitycznych [60].

Łącznie 28 ekstraktów roślinnych zostało poddanych testowi maksymalnego tolerowanego stężenia (MTC). Wyniki wykazały poprawę aktywności anksjolitycznej w modelu dla ryb zebrafish. Co więcej, *S. tortuosum* wykazał efekt przeciwłękowy u młodych ryb z gatunku zebrafish larvae. Jest to część pełnego poparcia *in vivo* dla tradycyjnego zastosowania rośliny [61]. W obecnych badaniach, kwas gamma-aminomasłowy (GABA) i receptor δ -opiodowy są kluczowymi graczami w depresji i stanach lękowych [62-64]. W kilku badaniach wykazano obecność mesembryny wyizolowanej z roślin *S. tortuosum*. Roślina ta działała agonistycznie na receptory GABAA, μ -opiodowe, δ 2-opiodowe, cholecystokininę-1 i melatoninę-1 E4-prostaglandyny. Może to być odpowiedzialne za właściwości przeciwłękowe w modelach zwierzęcych *in vivo* [65-67]. Ostatnio przeprowadzono badanie kliniczne z użyciem ekstraktów roślinnych z *S. tortuosum* w celu określenia potencjału przeciwłękowego rośliny. Badanie było kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym 20 młodym,

zdrowym ochotnikom podano pojedynczą dawkę *S. tortuosum* (25 mg). Wcześniej uczestnicy zostali poddani stresującym warunkom, aby wywołać uczucie stresu i niepokoju.

Wyniki wykazały, że poziom lęku był niższy w grupie używającej *Sceletium tortuosum* w porównaniu do grupy placebo. Dowody behawioralne wykazały skuteczność *S. tortuosum* (25 mg) jako środka przeciwlękowego [68]. Fountain [69] przeprowadził przedkliniczne badanie modelowe na kurczętach w celu określenia skuteczności ekstraktów roślinnych z *S. tortuosum* w zwalczaniu lęku i depresji. Samce piskląt Silver Laced Wyandotte w wieku 4-6 dni były narażone na stres. Wywołało to stany podobne do depresji i lęku. Ekstrakty z *S. tortuosum* (10, 20, 30, 50, 75 lub 100 mg/kg) podawano pisklątom przed stresem. Wyniki sugerują, że początkowo pisklęta miały wysoki poziom DVoc, wykazując cechy lęku. Wyniki wykazały również, że ekstrakty z *S. tortuosum* wykazywały znaczącą aktywność antydepresyjną [69]. Wykazano, że rośliny z rodzaju *Sceletium* mają działanie uspokajające i poprawiają nastrój. Profil fitochemiczny *S. tortuosum* został wyizolowany i zidentyfikowano w nim związki psychoaktywne. Różne modele eksperymentalne i badania kliniczne dowiodły, że rośliny *Sceletium* zmniejszają niepokój i pomagają osiągnąć spokój.

5.5. Właściwości przeciwbólowe roślin *Sceletium*

Rdzenne plemiona Khoi i San w Afryce Południowej tradycyjnie używają roślin "Kanna" jako środka przeciwbólowego poprzez bezpośrednie żucie materiału roślinnego i palenie pozostałości po żuciu [12,66,70]. Jednak ostatnio ta roślina do żucia została przygotowana w różnych formach, takich jak kapsułki, kapsułki żelowe, żywica, herbaty i nalewki, które mogą być używane jako tabaka i palone [70-72]. Pomimo obszernej udokumentowanej historii działania psychologicznego i biologicznego, niewiele badań udowodniło, że roślina *Sceletium* posiada użyteczne właściwości przeciwbólowe [10,28,66,70]. Działanie *S. tortuosum* badano u samców szczurów gatunku Sprague-Dawley. Wyniki wykazały, że mesembryna, jako główny związek w *S. tortuosum*, może być odpowiedzialna za działanie przeciwbólowe [66]. Wcześniejsze badania przeprowadzone przez Dimpfel i współpracowników [12] wykazały statystyczną istotność redukcji fal theta. Podobnie jak delta, beta1 i alfa2 są odrębnymi cechami leków przeciwbólowych, choć takie badania nie były szeroko prowadzone.

Ponadto zażywanie *Sceletium Tortuosum* wpływało na zmiany EEG zwykle wykazywane we właściwościach przeciwbólowych standaryzowanych leków [12]. Smith i wsp. [70] badali związki psychoaktywne rośliny *Sceletium* i odnotowali bioaktywności, takie jak łagodzenie dyskomfortu i bólu (analgesia) [70]. Przeprowadzono również badania nad rolą sygnalizacji CREB w chorobie Alzheimera i innych zaburzeniach poznawczych z wykorzystaniem elektroencefalogramu. Wyniki wykazały, że alkaloid mesembryna obniża fale θ , co zmniejsza fale δ , $\alpha 2$ i $\beta 1$, wpływając na działanie przeciwbólowe [73]. Współczesne leki przeciwbólowe są silnie uzależniające, toksyczne i nieskuteczne ze względu na rozwój tolerancji. Z tego powodu rośliny lecznicze, takie jak *S. tortuosum*, zyskują coraz większą popularność, ponieważ są naturalnymi środkami przeciwbólowymi, stosowanymi od wieków [12].

5.6. Właściwości przeciwzapalne roślin z rodzaju *Sceletium*

Stan zapalny jest w zasadzie odpowiedzią organizmu na infekcję mikrobiologiczną. Tak więc, białe krwinki lub leukocyty uwalniają do organizmu substancje chemiczne, które z kolei zwiększają przepływ krwi w kontekście uszkodzenia tkanki. Ponadto, proces ten służy zapobieganiu dalszemu rozprzestrzenianiu się do reszty ciała jako ochrona [74]. Bennett i współpracownicy [13] donoszą, że cytokina była związana z bodźcem zapalnym.

I tak, odpowiedź cytokinowa wpływała na stężenie interleukiny-6 (IL-6) i białka chemotaktycznego monocytów-1 (MCP-1), odpowiednio z $p < 0,005$ i $p < 0,0005$. Wyniki wykazały wysokie stężenie ekstraktów z mesembryny *Sceletium*, wykazujących właściwości przeciwzapalne [13]. W badaniach in vivo samcom szczurów Wistar podawano ekstrakty z *S. tortuosum*. Wyniki wykazały istotne kompleksowe działanie przeciwzapalne ekstraktów *Sceletium* [10]. Zbadano profile cytokininowe *S. tortuosum* i uzyskane wyniki wykazały aktywność przeciwzapalną [30]. Wykazano, że rodzime rośliny *S. tortuosum* posiadają różne właściwości biologiczne, w tym psychoaktywność, działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, immunodulacyjne, antydepresyjne, przeciwłękowe oraz wspierające dobre samopoczucie. Badania przypisują to wysokiemu poziomowi zawartych w substancji alkaloidów.

Literatura wykazała, że różne techniki mogą być wykorzystane do określenia aktywności biologicznej *Sceletium*. Ponadto, różne modele, takie jak badania kultur in vitro, badania na zwierzętach, jak również badania na ludziach są dostępne w obecnym przeglądzie.

Liczne badania i wiedza historyczna na temat roślin leczniczych, w tym *S. tortuosum*, sugerują, że roślina ta ma nieskończone możliwości dalszego wykorzystania [83-86]. Jednakże, w przypadku roślin leczniczych istnieją problemy związane z kontrolą jakości [85-88] i bezpieczeństwem [89,90]. Podobnie jak w przypadku każdej produkcji lub wytwarzania, należy przestrzegać przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), które obejmują aspekty oceny i monitorowania w celu promowania standardowej jakości i bezpieczeństwa produktów, na przykład leków roślinnych. Istnieje niespójność w zakresie składu ekstraktów roślinnych, ponieważ są one pozyskiwane z natury, posiadają odmiany genetyczne, ekologiczne i środowiskowe, a zatem ich jakość będzie się różnić [91]. Ponadto, innym głównym problemem w stosowaniu roślin leczniczych jest identyfikacja bioaktywnych związków, co można przypisać właściwościom biologicznym wykazywanym przez roślinę leczniczą [92].

Kilku badaczy zbadało jakość roślin leczniczych [93] w Afryce Południowej przy użyciu analitycznych technik kontroli jakości, takich jak NMR, HPTLC [94], UHPLC- MS [95,96], HPLC [97] i GC-MS [98]. Istnieje potrzeba skupienia się na nowych osiągnięciach technologicznych, takich jak metabolomika o wysokiej wydajności kwantyfikacji w celu wykrycia związków o niskiej masie cząsteczkowej.

Powinno to również służyć w różnych gałęziach przemysłu, takich jak sektor medyczny, farmaceutyczny i weterynaryjny, ze względu na liczne właściwości terapeutyczne. Niezależnie od tego, aktualny przegląd wykazał, że bardzo niewiele badań koncentrowało się na tej roślinie. Do tej pory istnieją obiecujące badania, które wymagają rozszerzenia i analizy dużych ilości danych. Innowacyjne podejście jest niezbędne w celu pozyskania naturalnych, nowych związków bioaktywnych z *Sceletium* do badań nad skutecznością biologiczną i psychologiczną. Ostatnio Zhao i współpracownicy [27] badali metabolomikę magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) *S. tortuosum*, która jest potężną techniką pozwalającą na uzyskanie dokładnych danych ilościowych i jakościowych. Ponadto, metoda ta omija rozdział chromatograficzny, dzięki czemu dostępna jest pełna informacja o metabolitach [27]. Istnieje kilka zalet tej metody, takich jak "unbiased fingerprinting", dokładność, niskie ograniczenie wykrywalności, generowanie dużych ilości danych, wysoka przepustowość, ilościowość, cząsteczki o niskiej masie cząsteczkowej oraz badania in vivo i in vitro. Szereg zastosowań, w tym toksyczność, mutacje, odpowiedź na stres środowiskowy, odżywianie, choroby i rozwój leków można ekstrapolować z analizy metabolomiki [99].

6. Wnioski i perspektywy na przyszłość

W dzisiejszych czasach leki lub/i środki lecznicze pochodzenia roślinnego stały się globalnym trendem wzrostowym, zwiększając tym samym zapotrzebowanie na naturalne związki bioaktywne pochodzące z naturalnych źródeł. W związku z tym, naukowcy przewidują ogromne wyzwania związane z różnymi aspektami medycyny roślinnej. Chociaż RPA uznała afrykańską medycynę tradycyjną jako część i część publicznego systemu opieki zdrowotnej, istnieją poważne niedociągnięcia, takie jak jakość, standaryzacja, skuteczność, autentyczność i bezpieczeństwo medycyny roślinnej.

Obecny postęp biotechnologiczny koncentruje się na transformacji genetycznej i technikach inżynierii metabolicznej jako innowacyjnych metodach zwiększania produkcji in vitro metabolitów wtórnych w roślinach leczniczych. Pozwoli to na uzyskanie nowych metabolitów dla procesu rozwoju leków. Istnieje potrzeba dogłębnych badań w celu ekstrakcji i identyfikacji bioaktywnych związków w biologicznych i farmaceutycznych badaniach roślin leczniczych, zwłaszcza *S. tortuosum*. Ze względu na stan gospodarczy RPA, zdecydowana większość ludności (27 milionów ludzi lub 52%) korzysta z medycyny tradycyjnej jako alternatywy dla ich podstawowej opieki zdrowotnej. Przystępność cenowa, dostępność i rdzenna wiedza o roślinach leczniczych czynią je idealnym rozwiązaniem dla zbyt drogich, toksycznych leków konwencjonalnych dostępnych na rynku. Prehistoryczne dowody poparte wstępnymi badaniami pokazują, że roślina *S. tortuosum* wykazuje użyteczne związki bioaktywne o działaniu antydepresyjnym i anksjolitycznym, wspomagając w ten sposób dobre samopoczucie. Badania toksykologiczne są niezbędne do określenia parametrów bezpieczeństwa *S. tortuosum*.

W tym przeglądzie, zbadaliśmy niezbadane terytoria badań nad *S. tortuosum*, które zapoczątkują ważne badania w niszowych obszarach chemii, medycyny i produktów naturalnych. Powinno to również służyć w różnych gałęziach przemysłu, takich jak sektor medyczny, farmaceutyczny i weterynaryjny, ze względu na ich bogate właściwości terapeutyczne. Co więcej, przeprowadzono szereg badań in vitro, jak również badań na zwierzętach i badań klinicznych, aby udowodnić siłę działania i skuteczność *S. tortuosum*. W odniesieniu do obfitej bioaktywności wykazywanej przez *S. tortuosum*,

"Kanna" nazywana też jako "lekarstwo do żucia", które wspiera dobre samopoczucie.

Wkład autorów: M.C.M. zebrał prace badawcze i napisał oryginalny projekt przygotowania. T.R. uczestniczył w projektowaniu manuskryptu i przeczytał go. C.C.B. i C.N.A. przejrzeni i zredagowali manuskrypt. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie: To badanie nie otrzymało żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie Institutional Review Board: Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie: Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych: Nie dotyczy.

Podziękowania: Autorzy dziękują swoim uniwersytetom lub centrom badawczym, Department of Biological and Environmental Sciences, Walter Sisulu University (M.C.M.), the Unit for Environmental Sciences and Management, Faculty of Natural and Agricultural Sciences, North-West University (C.C.B.), the Department of Biotechnology and Food Technology, Tshwane University of Technology, (T.R.), and the Food Security and Safety Niche Area, Faculty of Natural and Agricultural Sciences, North-West University (C.N.A.).

Źródła:

1. Gericke, N.; Viljoen, A.M. Scelletium—A review update. *J. Ethnopharmacol.* 2008, 119, 653–663. [CrossRef] [PubMed]
2. Stafford, G.I.; Pedersen, M.E.; van Staden, J.; Jäger, A.K. Review on plants with CNS-effects used in traditional South African medicine against mental diseases. *J. Ethnopharmacol.* 2008, 119, 513–537. [CrossRef] [PubMed]
3. Mothibe, M.E.; Sibanda, M. African Traditional Medicine: South African Perspective. *Tradit. Complement. Med.* 2019, 1–27. [CrossRef]
4. Karunamoorthi, K.; Jegajeevanram, K.; Vijayalakshmi, J.; Mengistie, E. Traditional medicinal plants: A source of phytotherapeutic modality in resource-constrained health care settings. *J. Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2013, 18, 67–74. [CrossRef]
5. Street, A.; Prinsloo, G. Commercially important medicinal plants of South Africa: A review. *J. Chem.* 2013, 2013, 1–16. [CrossRef]
6. Nandagoapalan, V.; Doss, A.; Marimuthu, C. Phytochemical analysis of some traditional medicinal plants. *Biosci. Discov.* 2016, 7, 17–20.
7. Petric, D.; Mravčáková, D.; Kucková, K.; Čobanová, K.; Kišidayová, S.; Cieslak, A.; Ślusarczyk, S.; Váradyová, Z. Effect of dry medicinal plants (wormwood, chamomile, fumitory and mallow) on in vitro ruminal antioxidant capacity and fermentation patterns of sheep. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2020, 104, 1219–1232. [CrossRef]
8. Murbach, T.S.; Hirka, G.; Szakonyine, I.P.; Gericke, N.; Endres, J.R. A toxicological safety assessment of a standardized extract of *Scelletium tortuosum* (Zembrin) in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2014, 74, 190–199. [CrossRef]
9. Carpenter, J.M.; Jourdan, M.K.; Fountain, E.M.; Ali, Z.; Abe, N.; Khan, I.A.; Sufka, K.J. The effects of *Scelletium tortuosum* (L.) N.E.
10. Smith, C. The effects of *Scelletium tortuosum* in an in vivo model of psychological stress. *J. Ethnopharmacol.* 2011, 133, 31–36. [CrossRef]
11. Gericke, J. Evaluating the Antidepressant-Like Properties of *Scelletium Tortuosum*, Alone and as Adjunctive Treatment. Ph.D. Thesis, North-West University, Potchefstroom, South-Africa, 2019.
12. Dimpfel, W.; Schombert, L.; Gericke, N. Electropharmacogram of *Scelletium tortuosum* extract based on spectral local field power in conscious freely moving rats. *J. Ethnopharmacol.* 2016, 177, 140–147. [CrossRef]
13. Bennett, A.C.; Van Camp, A.; Lopez, V.; Smith, C. *Scelletium tortuosum* may delay chronic disease progression via alkaloid-dependent antioxidant or anti-inflammatory action. *J. Physiol. Biochem.* 2018, 74, 539–547. [CrossRef]
14. Rusch, N. Controlled fermentation, honey, bees and alcohol: Archaeological and ethnohistorical evidence from southern Africa. *S. Afr. Hum.* 2020, 33, 1–31.
15. Gericke, N. Kabbo's Kwain: The past, present and possible future of kanna. In *The Ethnopharmacological Search for Psychoactive Drugs*; Founding Director of HG&H Pharmaceuticals (Pty), Ltd.: Bryanston, South Africa, 2018; pp. 122–150.
16. Scott, G.; Hewett, M. Pioneers in ethnopharmacology: The Dutch East India Company (VOC) at the Cape from 1650. *J. Ethnopharmacol.* 2008, 115, 339–360. [CrossRef]
17. Setshedia, I.B.; Myera, M.; Dewara, J.; Foucheb, G. Isolation of a Pentacyclic Triterpenoid from *Scelletium tortuosum*. *J. Appl. Sci. Technol.* 2019, 1, 21–27.

18. Chesselet, P. *Sceletium tortuosum* (L.) NE Br. (Mesembryanthemaceae). The South African National Biodiversity Institute (SANBI). 2005. Available online: <http://pza.sanbi.org/sceletium-tortuosum> (accessed on 12 February 2021).
19. Cowling, R. Namaqualand: A Succulent Desert; Penguin Random House: Cape Town, South Africa, 1999; ISBN 9781928213314.
20. Zwicky, E. Über Channa. ein Genusmittel der Hottentotten (*Mesembryanthemum expansum* L. und *tortuosum* L.). Wurde eines Doktors der Naturwissenschaften. Ph.D. Thesis, Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zurich, Zurich, Switzerland, 1914.
21. Popelak, A.; Lettenbauer, G. The mesembrine alkaloids. In *The Alkaloids*; Manske, R.H.F., Ed.; Academic Press: New York, NY, USA, 1967; Volume 9, pp. 467–482.
22. Krstenansky, J.L. Mesembrine alkaloids: Review of their occurrence, chemistry, and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 2017, 195, 10–19. [CrossRef]
23. Schmid, R.; Van Wyk, B.-E.; Van Oudtshoorn, B.; Gericke, N. Medicinal Plants of South Africa. *Taxon* 1998, 47. [CrossRef]
24. Gericke, N.P.; Van Wyk, B.E. Pharmaceutical Compositions Containing Mesembrine and Related Compounds. U.S. Patent 6,288,104, 11 September 2001.
25. Patnala, S.; Kanfer, I. Chemotaxonomic studies of mesembrine-type alkaloids in *Sceletium* plant species. *S. Afr. J. Sci.* 2013, 109, 1–5. [CrossRef]
26. Shikanga, E.A.; Viljoen, A.M.; Combrinck, S.; Marston, A.; Gericke, N. The chemotypic variation of *Sceletium tortuosum* alkaloids and commercial product formulations. *Biochem. Syst. Ecol.* 2012, 44, 364–373. [CrossRef]
27. Zhao, J.; Khan, I.A.; Combrinck, S.; Sandasi, M.; Chen, W.; Viljoen, A.M. 1H-NMR and UPLC-MS metabolomics: Functional tools for exploring chemotypic variation in *Sceletium tortuosum* from two provinces in South Africa. *Phytochemistry* 2018, 152, 191–203. [CrossRef]
28. Bennett, A.C.; Smith, C. Immunomodulatory effects of *Sceletium tortuosum* (TrimesemineTM) elucidated in vitro: Implications for chronic disease. *J. Ethnopharmacol.* 2018, 214, 134–140. [CrossRef]
29. Harvey, A.L.; Young, L.C.; Viljoen, A.M.; Gericke, N.P. Pharmacological actions of the South African medicinal and functional food plant *Sceletium tortuosum* and its principal alkaloids. *J. Ethnopharmacol.* 2011, 137, 1124–1129. [CrossRef]
30. Sreekissoon, A.; Plac̣ková, L.; Doležal, K.; Finnie, J.F.; Van Staden, J. In vitro and ex vivo vegetative propagation and cytokinin profiles of *Sceletium tortuosum* (L.) N. E. Br.: A South African medicinal plant. *Plant Cell Tissue Organ Cult. (Pctoc.)* 2021, 145, 191–202. [CrossRef]
31. Sishuba, A.; Leboko, J.; Ateba, C.N.; Manganyi, M.C. First Report: Diversity of Endophytic fungi Possessing Antifungal Activity Isolated from Native Kougoed (*Sceletium tortuosum* L.). *Mycobiology* 2021, 49, 89–94. [CrossRef] [PubMed]
32. Lewis, J.R. Amaryllidaceae, *Sceletium*, imidazole, oxazole, thiazole, peptide and miscellaneous alkaloids (July 1998 to June 1999). *Nat. Prod. Rep.* 2000, 18, 95–128. [CrossRef] [PubMed]
33. Palmer-Young, E.C.; Sadd, B.M.; Irwin, R.E.; Adler, L.S. Synergistic effects of floral phytochemicals against a bumble bee par-aside. *Ecol. Evol.* 2017, 7, 1836–1849. [CrossRef]
34. Sharma, K.; Guleria, S.; Razdan, V.K.; Babu, V. Synergistic antioxidant and antimicrobial activities of essential oils of some selected medicinal plants in combination and with synthetic compounds. *Ind. Crop. Prod.* 2020, 154. [CrossRef]

35. Muszynska, B.; Łojewski, M.; Rojowski, J.; Opoka, W.; Sułkowska-Ziaja, K. Natural products of relevance in the prevention and supportive treatment of depression. *Psychiatr. Pol.* 2015, 49, 435–453. [CrossRef]
36. Kapewangolo, P.; Tawha, T.; Nawinda, T.; Knott, M.; Hans, R. *Sceletium tortuosum* demonstrates in vitro anti-HIV and free radical scavenging activity. *S. Afr. J. Bot.* 2016, 106, 140–143. [CrossRef]
37. Debora, M.S.J.; Baba, V.; Gomathi, S. Impact of stress on health. *Narayana Nurs. J.* 2018, 5, 11–14.
38. Rai, D.; Bhatia, G.; Sen, T.; Palit, G. Anti-stress effects of *Ginkgo biloba* and *Panax ginseng*: A comparative study. *J. Pharm. Sci.* 2003, 93, 458–464. [CrossRef]
39. Yaribeygi, H.; Panahi, Y.; Sahraei, H.; Johnston, T.P.; Sahebkar, A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017,
40. De Abreu, M.S.; Giacomini, A.C.; Genario, R.; dos Santos, B.E.; Marcon, L.; Demin, K.A.; Kalueff, A.V. The impact of housing environment color on zebrafish anxiety-like behavioral and physiological (cortisol) responses. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2020, 294. [CrossRef]
41. Daniels, T.E.; Olsen, E.M.; Tyrka, A.R. Stress and Psychiatric Disorders: The Role of Mitochondria. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2020, 16, 165–186. [CrossRef]
42. Global Organization for Stress, Stress Facts. Available online: <http://www.gostress.com/stress-facts/> (accessed on 14 February 2021).
43. Luo, Y.; Wen, J.; Kanfer, I.; Yu, P.; Patnala, S. *Sceletium tortuosum*: Effects on Central Nervous System and Related Disease. *J. Pharm. Biomed. Sci.* 2020, 10, 151–160.
44. Jahagirdar, A.Q.F.; Hugar, S.; Patil, V.; Nanjappaiah, A.K.H. Screening of Antistress activity of *Ficus benghalensis* Fruit extract. *Res. J. Pharm. Technol.* 2020, 13. [CrossRef]
45. Sharma, A.; Anchariya, R.; Dubey, C. A Review on Anti-Stress Activity of *Piper Methysticum*. *Asian J. Pharm. Res. Dev.* 2020, 8, 130–136. [CrossRef]
46. Darbar, S.D.; Saha, S.; Chattopadhyay, S.; Chattapadhyay, A. Anti-Stress Activity (in-vivo) of Multi Herbal Capsule-Trasina® in Experimental Murine Model. *Asian J. Pharm. Res. Dev.* 2020, 8, 52–58.
47. Solati, K.; Heidari-Soureshjani, S.; Pocock, L. Effects and mechanisms of medicinal plants on stress hormone (cortisol): A systematic review. *World fam. Middle East. J. Fam. Med.* 2017, 15, 117–123. [CrossRef]
48. Terburg, D.; Syal, S.; A Rosenberger, L.; Heany, S.; Phillips, N.; Gericke, N.; Stein, D.J.; Van Honk, J. Acute effects of *Sceletium tortuosum* (Zembrin), a dual 5-HT reuptake and PDE4 inhibitor, in the human amygdala and its connection to the hypothalamus. *Neuropsychopharmacology* 2013, 38, 2708–2716. [CrossRef]
49. Bennett, A.; López, V.; Van Camp, A.; Smith, C. *Sceletium tortuosum* and depression: Mechanisms elucidated. *Planta Med.* 2016, 81, S1–S381. [CrossRef]
50. Hammen, C. Stress and Depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2005, 1, 293–319. [CrossRef]
51. World Health Organization (WHO). News Room. Fact Sheets. Depression. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed on 19 February 2021).
52. Sasaki, K.; El Omri, A.; Kondo, S.; Han, J.; Isoda, H. *Rosmarinus officinalis* polyphenols produce anti-depressant like effect through monoaminergic and cholinergic functions modulation. *Behav. Brain Res.* 2013, 238, 86–94. [CrossRef]
53. Li, Y.; Jiang, J.-G. Health functions and structure–activity relationships of natural anthraquinones from plants. *Food Funct.* 2018, 9, 6063–6080. [CrossRef]

54. Abe, N.; Ali, Z.; Khan, I. Structure of Novel Alkaloids from *Sceletium tortuosum*. *Planta Med.* 2013, 79. [CrossRef]
55. Napoletano, M.; Fraire, C.; Santangelo, F.; Moriggi, E. Mesembrine is an inhibitor of PDE4 that follows structure-activity relationship of rolipram. *Chemistry* 2001, 2001, 303–308, preprint archive.
56. Perviz, S.; Khan, H.; Pervaiz, A. Plant Alkaloids as an Emerging Therapeutic Alternative for the Treatment of Depression. *Front. Pharm.* 2016, 7. [CrossRef]
57. Khan, H. Therapeutic Potential of Plant Alkaloids as Antidepressant. *Front. Clin. Drug Res. CNS Neurol. Disord.* 2017, 5, 250–267. [CrossRef]
58. Shahrajabian, M.H.; Sun, W.; Soleymani, A.; Cheng, Q. Traditional herbal medicines to overcome stress, anxiety and improve mental health in outbreaks of human coronaviruses. *Phytother. Res.* 2021, 35, 1237–1247. [CrossRef]
59. Schell, R. *Sceletium tortuosum* and Mesembrine: A Potential Alternative Treatment for Depression. Bachelor's Thesis, Scripps Colleges, Claremont, CA, USA, 2014.
60. Villarreal, M.L.; Sharma, A.; Cardoso-Taketa, A.; Garcia, G. A systematic updated review of scientifically tested selected plants used for anxiety disorders. *Bot. Targets* 2012, 2, 21–39. [CrossRef]
61. Maphanga, V.B.; Skalicka-Woźniak, K.; Budzynska, B.; Enslin, G.M.; Viljoen, A.M. Screening selected medicinal plants for potential anxiolytic activity using an in vivo zebrafish model. *Psychopharmacology* 2020, 237, 3641–3652. [CrossRef] [PubMed]
62. Kabli, N.; Nguyen, T.; Balboni, G.C.; Odowd, B.F.; George, S.R. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects following activation of the μ - δ opioid receptor heteromer in the nucleus accumbens. *Mol. Psychiatry* 2014, 19, 986–994. [CrossRef]
63. Hafeez, Z.; Benoit, S.; Cakir-Kiefer, C.; Dary, A.; Miclo, L. Food protein-derived anxiolytic peptides: Their potential role in anxiety management. *Food Funct.* 2021, 12, 1415–1431. [CrossRef] [PubMed]
64. Li, G.; Nieman, A.N.; Mian, Y.; Zahn, N.M.; Mikulsky, B.N.; Poe, M.M.; Methuku, K.R.; Liu, Y.; Cook, J.M.; Stafford, D.C.; et al. A Structure-Activity Relationship Comparison of Imidazodiazepines Binding at Kappa, Mu, and Delta Opioid Receptors and the GABAA Receptor. *Molecules* 2020, 25, 3864. [CrossRef] [PubMed]
65. Manda, V.K.; Avula, B.; Ashfaq, M.K.; Abe, N.; Khan, I.A.; Khan, S.I. Quantification of mesembrine and mesembrenone in mouse plasma using UHPLC-QToF-MS: Application to a pharmacokinetic study. *Biomed. Chromatogr.* 2017, 31, e3815. [CrossRef] [PubMed]
66. Loria, M.J.; Ali, Z.; Abe, N.; Sufka, K.J.; Khan, I.A. Effects of *Sceletium tortuosum* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2014, 155, 731–735. [CrossRef] [PubMed]
67. Perrine, S.A.; Hoshaw, B.A. Unterwald EM. Delta opioid receptor ligands modulate anxiety-like behaviors in the rat. *Br. J. Pharm.* 2006, 147, 864–872. [CrossRef]
68. Reay, J.; Wetherell, M.A.; Morton, E.; Lillis, J.; Badmaev, V. *Sceletium tortuosum* (Zembrin[®]) ameliorates experimentally induced
69. Fountain, E.M. The Effects of *Sceletium tortuosum* in the Chick Anxiety-Depression Model. Undergraduate Thesis, University of Mississippi, Sally McDonnell Barksdale Honors College, Oxford, MS, USA, 2016.
70. Smith, M.T.; Crouch, N.R.; Gericke, N.; Hirst, M. Psychoactive constituents of the genus *Sceletium* NE Br. and other Mesem- bryanthemaceae: A review. *J. Ethnopharmacol.* 1996, 50, 119–130. [CrossRef]

71. Brunetti, P.; Faro, A.F.L.; Tini, A.; Busardò, F.P.; Carlier, J. Pharmacology of Herbal Sexual Enhancers: A Review of Psychiatric and Neurological Adverse Effects. *Pharmacology* 2020, 13, 309. [CrossRef]
72. Bakalov, D.; Hadjiolova, R.; Pechlivanova, D. Pathophysiology of Depression and Novel Sources of Phytochemicals for its Treatment—A Systematic Review. *Acta Med. Bulg.* 2020, 47, 69–74. [CrossRef]
73. Saura, C.A.; Valero, J. The role of CREB signaling in Alzheimer’s disease and other cognitive disorders. *Rev. Neurosci.* 2011, 22, 153–169. [CrossRef]
74. Nathan, C.; Ding, A. Nonresolving Inflammation. *Cell* 2010, 140, 871–882. [CrossRef] [PubMed]
75. Setshedi, I.B. Phytochemical Isolation of Compounds from the Plant *Sceletium tortuosum*. Ph.D. Thesis, University of South Africa (Unisa), Pretoria, South Africa, 2012.
76. Setshed, I.I.; Peter, X.K.; Fouché, G.; Myer, M.; Dewar, J. Isolation of compounds from *Sceletium tortuosum* and the detection of antimalarial activity of the isolates and extracts. In Proceedings of the CSIR Conference 2010, October 2010, Pretoria, South Africa; Available online: <http://hdl.handle.net/10204/4316> (accessed on 23 February 2021).
77. Setshedi, I.I.; Fouche, G.; Dewar, J.; Maharaj, V.; Myer, M.S. Phytochemical isolation of compounds from *Sceletium tortuosum* and activity testing against *Plasmodium falciparum*. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 2012, 79. [CrossRef]
78. Swart, A.C.; Smith, C. Modulation of glucocorticoid, mineralocorticoid and androgen production in H295 cells by Trimesem-ineTM, a mesembrine-rich *Sceletium* extract. *J. Ethnopharmacol.* 2016, 177, 35–45. [CrossRef]
79. Bennett, A.C. Neuro- and Immunomodulatory Effects of *Sceletium tortuosum*. Master’s Thesis, University of Stellenbosch, Stellenbosch, South Africa, 2018.
80. Chiu, S.; Gericke, N.; Farina-Woodbury, M.; Badmaev, V.; Raheb, H.; Terpstra, K.; Antongiorgi, J.; Bureau, Y.; Cernovsky, Z.; Hou, J.; et al. Proof-of-Concept Randomized Controlled Study of Cognition Effects of the Proprietary Extract *Sceletium tortuosum* (Zembrin) Targeting Phosphodiesterase-4 in Cognitively Healthy Subjects: Implications for Alzheimer’s Dementia. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2014, 68, 25389443.
81. Nell, H.; Siebert, M.; Chellan, P.; Gericke, N. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial of Extract *Sceletium tortuosum* (Zembrin) in Healthy Adults. *J. Altern. Complement. Med.* 2013, 19, 898–904. [CrossRef]
82. Meyer, G.M.; Wink, C.S.; Zapp, J.; Maurer, H.H. GC-MS, LC-MS n, LC-high resolution-MS n, and NMR studies on the metab-olism and toxicological detection of mesembrine and mesembrenone, the main alkaloids of the legal high “Kanna” isolated from *Sceletium tortuosum*. *Anal. Bioanal. Chem.* 2015, 407, 761–778. [CrossRef]
83. Fitzgerald, M.; Heinrich, M.; Booker, A. Medicinal Plant Analysis: A Historical and Regional Discussion of Emergent Complex Techniques. *Front. Pharm.* 2020, 10. [CrossRef]
84. Hunter, E.; Stander, M.; Kossmann, J.; Chakraborty, S.; Prince, S.; Peters, S.; Loedolff, B. Toward the identification of a phy- tocannabinoid-like compound in the flowers of a South African medicinal plant (*Leonotis leonurus*). *BMC Res. Notes* 2020, 13, 1–6. [CrossRef]
85. Van Wyk, A.; Prinsloo, G. Medicinal plant harvesting, sustainability and cultivation in South Africa. *Biol. Conserv.* 2018, 227, 335–342. [CrossRef]
86. Ozioma, E.-O.J.; Chinwe, O.A.N. Herbal Medicines in African Traditional Medicine. *Herb. Med.* 2019, 10, 191–214. [CrossRef]

87. Fokunang, E.T.; Fonmboh, D.J.; Mballa, R.N.; Nyuyki, A.B.; Fokunang, L.B.; Kaba, N.; Abong, T.B.; Duerr, R.; Richard, E.; Ondoua, M.-T.A.; et al. Pharmacovigilance of Natural Herbal Medicines Research for Efficacy, Safety and Quality Assurance of Phytomedicine Products. *J. Complement. Altern. Med. Res.* 2020, 21–37. [CrossRef]
88. Chinsamy, M. *South African Triple Heritage and Public Healthcare*. PULA: Botswana J. Afr. Stud. 2017, 31, 1–15.
89. Sankaramourthy, D.; Subramanian, K.; Sadras, S.R. Safety and Regulatory Issues on Traditional Medicine Entrusted Drug Discovery. In *Evidence Based Validation of Traditional Medicines*; J.B. Metzler: Stuttgart, Germany, 2021; pp. 589–603.
90. World Health Organization. *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*; No. WHO/EDM/TRM/2000.1; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000.
91. Liu, X.; Jiang, W.; Su, M.; Sun, Y.; Liu, H.; Nie, L.; Zang, H. Quality evaluation of traditional Chinese medicines based on fingerprinting. *J. Sep. Sci.* 2020, 43, 6–17. [CrossRef]
92. Street, R.; Stirk, W.; Van Staden, J. South African traditional medicinal plant trade—Challenges in regulating quality, safety and efficacy. *J. Ethnopharmacol.* 2008, 119, 705–710. [CrossRef]
93. Ayeleso, T.B.; Ramachela, K.; Mukwevho, E. A review of therapeutic potentials of sweet potato: Pharmacological activities and influence of the cultivar. *Trop. J. Pharm. Res.* 2017, 15. [CrossRef]
94. Rinschen, M.M.; Ivanisevic, J.; Giera, M.; Siuzdak, G. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019, 20, 353–367. [CrossRef]
95. Sotenjwa, V.Z.; Chen, W.; Veale, C.G.; Anokwuru, C.P.; Tankeu, S.Y.; Combrinck, S.; Kamatou, G.P.; Viljoen, A.M. Chemotypic variation of non-volatile constituents of *Artemisia afra* (African wormwood) from South Africa. *Fitoterapia* 2020, 147. [CrossRef]
96. Djokam, M.; Sandasi, M.; Chen, W.; Viljoen, A.; Vermaak, I. Hyperspectral Imaging as a Rapid Quality Control Method for Herbal
97. Sandasi, M.; Chen, W.; Vermaak, I.; Viljoen, A. Non-destructive quality assessment of herbal tea blends using hyperspectral imaging. *Phytochem. Lett.* 2018, 24, 94–101. [CrossRef]
98. Pudumo, J.; Chaudhary, S.; Chen, W.; Viljoen, A.; Vermaak, I.; Veale, C. HPTLC fingerprinting of *Croton gratissimus* leaf extract with Preparative HPLC-MS-isolated marker compounds. *S. Afr. J. Bot.* 2018, 114, 32–36. [CrossRef]
99. Nsuala, B.N.; Kamatou, G.P.; Sandasi, M.; Enslin, G.; Viljoen, A. Variation in essential oil composition of *Leonotis leonurus*, an important medicinal plant in South Africa. *Biochem. Syst. Ecol.* 2017, 70, 155–161. [CrossRef]