

Właściwości prozdrowotne melisy lekarskiej (*Melissa officinalis* L.)

Milena Połumackanycz¹, Marek Wesołowski¹, Agnieszka Viapiana¹

ORCID: Milena Połumackanycz 0000-0003-0287-4679

Marek Wesołowski 0000-0003-3577-1377

Agnieszka Viapiana 0000-0002-4398-1780

¹ Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Milena Połumackanycz, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: milena.polumackanycz@gumed.edu.pl

Melisa lekarska (**rycina 1**) jest rośliną osiąga-
jącą od 30 do 125 cm wysokości, której całą
powierzchnię pokrywają miękkie włoski. Liście
(**rycina 2**) są sercowatojajowate, lekko owłosione
o długości od 4 do 8 cm i szerokości 3 cm. Mają
barwę ciemnozieloną, lecz od spodu są szarzielone,
zaś brzegi ich są karbowano-ząbkowane. Kwiaty
są białe lub blad różowe, a nasiona, o długości od
1 do 1,5 mm, przyjmują ciemnobrązową lub czarną
barwę. Surowiec stanowią liście i ulistnione szczyty
pędów melisy lekarskiej, zebrane z roślin niekwit-
nących, szybko wysuszone w cieniu, w temperatu-
rze poniżej 35°C.

Melisa lekarska to roślina rozpowszechniona na
kuli ziemskiej, chociaż jej pochodzenie nie jest do
końca wyjaśnione. Przypuszcza się, że pochodzi
ze wschodniego regionu śródziemnomorskiego,
zachodniej Azji, południowej Europy, Kaukazu
i północnego Iranu [4]. Melisa lekarska wykorzy-
stywana była w medycynie od najdawniejszych cza-
sów. W średniowieczu była stosowana w zapobie-
ganiu krwawień dziąseł, bólu zębów, ucha oraz
zapalenia oskrzeli [5]. Thomas Cogen, angielski
lekarz żyjący na przełomie XVI i XVII w., zalecał
swym studentom codzienne picie naparu z melisy
w celu poprawy pamięci. W duńskiej medycynie
ludowej melisa była stosowana przy bezsenności
spowodowanej smutkiem i melancholią [6], zaś
w austriackiej – w formie naparu lub do użytku
zewnętrznego (ze względu na olejki eteryczne) –
w chorobach układu pokarmowego i nerwowego
oraz w problemach z wątrobą i woreczkiem żół-
ciowym [7]. Inhalacje z olejku melisy były zale-
cane na koszmary senne. Melisa lekarska najczęściej

Health benefits of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) · More than
20 000 plant species are used in various traditional medicines around the
world, and are considered as potential reservoirs for discovery of new drugs.
One of these plants is *Melissa officinalis* L., commonly known as lemon
balm, belongs to the family of Lamiaceae. For more than 2000 years, fragrant
leaves of this plant have been widely used in cooking to add flavor to dishes.
Moreover, lemon balm has also been used for the treatment of various
mental diseases [1], migraines, digestion and cardiovascular problems [2],
and sleeping aid [3]. Medicinal properties of *Melissa officinalis* L. were first
introduced by Dioscorides, the father of pharmacology, in *De Materia Medica*.
Since then, medicinal properties of this plant were mentioned in many other
medical books including *Canon of Medicine* by Avicenna. *Melissa officinalis*
L. is listed in several pharmacopeias including European Pharmacopeia,
British Herbal Pharmacopeia and Iranian Herbal Pharmacopeia. Modern
studies demonstrated that *Melissa officinalis* L. has several biological
properties including hypoglycemic, antioxidant, hypolipidemic, anticancer,
antidepressant, antimicrobial, anxiolytic, anti-inflammatory, antinociceptive
and spasmolytic properties. *Melissa officinalis* L. owes its biological properties
to the chemical composition. The main active constituents of lemon balm
are volatile compounds, terpenes, phenolic acids and flavonoids, while
hydroxycinnamic acids, commonly expressed as rosmarinic acid, are
biomarkers of quality control according to World Health Organization (WHO)
monographs on medicinal plants. Therefore, this study aimed to provide
a summary on the botanical characterization, traditional use, chemical
composition and pharmacological properties of *Melissa officinalis* L. Modern
pharmacological studies have validated many traditional uses of lemon balm.
The data showed in this study reviewed that *Melissa officinalis* L. is a potential
source for the treatment of a wide range of civilization diseases.

Keywords: lemon balm, chemical composition, pharmacological
properties.

© Farm Pol, 2019, 75(12): 659–663



Rycina 1. *Melissa officinalis* L. Źródło: http://www.farmakognozjaonline.pl/baz_suro/mobi/baza.php?wstaw=rycina&naz_sur_l=Folium%20Melissae&jezyk=&klasa=folium.

Figure 1. *Melissa officinalis* L. Źródło: http://www.farmakognozjaonline.pl/baz_suro/mobi/baza.php?wstaw=rycina&naz_sur_l=Folium%20Melissae&jezyk=&klasa=folium.

Rycina 2. Liście melisy lekarskiej. Źródło: http://arstrade.si/default.asp?mid=sl&pid=modul_it&wid=13804&detailid=89283.

Figure 2. Lemon balm leaves. Źródło: http://arstrade.si/default.asp?mid=sl&pid=modul_it&wid=13804&detailid=89283.



stosowana jest jako składnik mieszanek ziołowych, choć według irańskiej medycyny ludowej 40 g suchych liści melisy, 80 g świeżych liści i 9 g wysuszonych nasion melisy może być również stosowane w formie preparatu ziołowego.

Skład chemiczny

W zależności od sposobu sporządzania ekstraktu z melisy lekarskiej zawartość poszczególnych związków czynnych jest różna. W przypadku ekstraktów wodnych i alkoholowych melisy lekarskiej, polifenole są głównymi składnikami, wśród których najwyższą zawartość wykazuje kwas rozmarynowy. Pozostałe składniki melisy to triterpeny, w tym oleanan i jego pochodne, kwas ursolowy oraz garbniki, a także proantocyjanidyny, γ -tokoferol i kwas askorbowy [8]. Analiza składu wyciągów z melisy lekarskiej pochodzącej z Brazylii przeprowadzona przez Carvalho i wsp. [9] wykazała dodatkowo obecność alkaloidów i kumaryn. Oniga i wsp. [10] wykazali, że zawartość związków fenolowych w próbkach melisy pochodzących z Polski waha się w granicach 7,66–11,65% w przeliczeniu na kwas kawowy i jest nieznacznie większa niż w próbkach surowca pochodzącego z Niemiec (8,00–11,30%). Na te wartości składają się m.in. kwas kaftarowy, gentyzynowy, chlorogenowy, p-kumarowy, synapinowy, ferulowy, przy czym ten ostatni pojawia się dopiero po hydrolizie.

Często oznaczana jest także całkowita zawartość związków polifenolowych, w której oprócz kwasów fenolowych znajdują się również flawonoidy. I tak, Dastmalchi i wsp. [11] analizując całkowitą zawartość polifenoli w melisie lekarskiej oznaczyli, oprócz wspomnianego już wcześniej kwasu rozmarynowego i kawowego, takie związki jak kwas m-kumarowy, 7-O-glukozyd eriodyktolu, naryngeninę, 7-O-ramnoglukozyd naryngeny, hesperydynę, hesperetynę. Ponadto, w melisie oznaczono również kwas benzoesowy, 7-O- β -D-glukopiranozyd apigeniny, 7-O-glukozyd oraz inne glikozydy luteoliny, m.in. 3'-O- β -D-glukuronopiranozyd i 7-O- β -D-glukopiranozyd-3'-O- β -D-glukuronopiranozyd, kwercytrynę, ramnocytrynę, kwercetynę, glikozydy apigeniny i kemferolu [12].

Cennym i łatwo dostępnym surowcem roślinnym są liście melisy. Analiza ich składu wskazuje, że poza związkami fenolowymi, są one bogate także w kwas L-askorbowy oraz karotenoidy. Porównanie nalewek sporządzonych z suszonych i świeżych liści melisy wskazuje, że w pierwszym przypadku zawartość kwasu rozmarynowego jest wyższa (2,96 do 22,18 mg/ml), podczas gdy w drugim przypadku wartość ta wynosi tylko 0,92 mg/ml [13].

Istotnym składnikiem melisy lekarskiej jest olejek eteryczny, który odpowiada za wiele działań leczniczych melisy. Sharafzadeh'a i wsp. [14] badając melisę pochodzącą z różnych regionów Iranu wykazali, że zawartość olejku w liściach i łodydze wynosi odpowiednio 0,36% i 0,014%, a na jego profil aromatyczny składa się 19 najważniejszych składników. W zależności od analizowanej części rośliny, skład olejku różnił się zawartością poszczególnych związków. W największej ilości występował geranial, odpowiednio 43,1% i 34,9%, neral – 33,4% i 23,5%, a także octan geranylu – 2,9% i 7,5%, β -kariofyllen – 2,4% i 3,5% oraz tlenek kariofyllenu – 1,2% i 4,0%. Ponadto, w liściach występował pentadekanal (4,7%), isogeranial (1,2%), α -humulen (1%), natomiast w łodydze – kwas heksadekanowy (4,3%), zaś inne związki stanowiły 1% składu rośliny (surowca).

Saeb i Gholamrezaee [15] badali różnice w składzie olejku w zależności od miejsca i okresu zbioru surowca (przed, w trakcie i po kwitnieniu). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzili, że głównymi składnikami olejku melisy przed i w trakcie jej kwitnienia są dekadienol, odpowiednio 29,38% i 28,04% zawartości, geraniol – 25,30% i 24,97% oraz tlenek kariofyllenu – 8,75% i 7,55%, octan geranylu – 5,41% i 2,53%, geranyl – 3,15% i 4,11%, kariofyllen E – 2,17% i 4,65%, oraz karwakrol – 2,04% i 2,75%. Natomiast po kwitnieniu rośliny, profil aromatyczny jej liści uległ diametralnej zmianie i przedstawiał się następująco: karwakrol (37,62%), cytronelol (32,34%), octan geranylu (5,82%), kariofyllen (5,50%), geraniol (4,58%) oraz hapteren (3,35%).

Skład chemiczny olejku otrzymanego z liści melisy lekarskiej pochodzących z Grecji wygląda odmiennie. W największej ilości występuje w nich β -pinen (6,4–18,2%), sabinen (6,9–17,4%), (E)-kariofyllen (7,2–15,3%) i tlenek kariofyllenu (12,6–24,4%), przy czym udział procentowy tych związków różni się znacznie w zależności od regionu, z którego pochodzi analizowany materiał [16].

Jak wynika z powyższych doniesień, profil aromatyczny olejku z melisy lekarskiej różni się w zależności od części morfologicznej surowca (ziele, liście, łodyga, kwiaty), a także od regionu, z którego pochodzi, profilu genetycznego rośliny, okresu zbioru i warunków środowiskowych [12].

Właściwości farmakologiczne

Właściwości antyoksydacyjne

Jedną z ważniejszych właściwości prozdrowotnych melisy lekarskiej jest jej aktywność antyoksydacyjna uwarunkowana obecnością związków polifenolowych, a także niektórymi składnikami olejku. Zarei i wsp. [17] wykazali, że za aktywność

antyoksydacyjną odpowiadają głównie rutyna, kwercetyna i kwas galusowy. Ponadto, ekstrakty melisy lekarskiej właśnie dzięki zawartości tych związków mogą blokować peroksydację lipidów. Badania Franco i wsp. [18] donoszą, że melisa lekarska wspomaga eliminację wolnych rodników, chroniąc w ten sposób komórki przed ich negatywnym wpływem.

Oprócz właściwości antyoksydacyjnych, analizowano również potencjalny wpływ melisy na aktywność monoaminoooksydazy (MAO-A), acetylocholinoesterazy (AChE), a także jej powinowactwo do receptorów błonowych wiążących kwas γ -aminomasłowy (GABA-A). MAO-A jest enzymem, którego zablokowanie wiąże się ze zwiększeniem stężenia m.in. dopaminy, noradrenaliny, adrenaliny i serotoniny w mózgu poprzez zahamowanie ich metabolizmu. Syntetyczne inhibitory MAO są stosowane w leczeniu depresji oraz różnych rodzajów fobii. Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane są w diagnostyce i leczeniu miastonii. Natomiast benzodiazepiny i inne związki pobudzające receptory GABA-A stosowane są m.in. jako leki uspokajające, przeciwlękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe [19]. Wyniki badań wykazały hamowanie aktywności MAO-A przez składniki zawarte w melisie. W tym przypadku silniejszy wpływ wykazały także ekstrakty etanolowe, jednak był on 20-krotnie słabszy od klogiliny (syntetyczny inhibitor MAO) oraz, pomimo wcześniejszych doniesień Kennedy i wsp. [20], nie wykazują oddziaływania na enzym AChE i receptory GABA-A.

Wpływ na metabolizm neurotransmiterów

Badania Ibarra i wsp. [21] przeprowadzone na samcach myszy C57 Bl/6 za pomocą testów behawioralnych oraz *in vitro* sugerują zależność pomiędzy działaniem melisy a stężeniem kwasu γ -aminomasłowego (efekt przeciwlękowy analizowano na podstawie stężenia kortykosteronu w osoczu) poprzez wpływ na aktywność transaminazy GABA (GABA-T), enzymu rozkładającego GABA (testy *in vitro* do badania wpływu kwasu rozmarynowego i ursolowego). Na podstawie powyższych badań można wywnioskować, że dłuższe stosowanie melisy może pomagać w umiarkowanych stanach lęku. Badania prowadzone przez Haybar i wsp. [22] wykazały, że przyjmowanie melisy lekarskiej przez dwa miesiące istotnie zmniejsza problemy ze snem, nerwowością czy depresją u pacjentów z dusznicą bolesną.

Wpływ na poziom cholesterolu

Rosnąca populacja ludzkości zmagająca się z chorobami cywilizacyjnymi, skłania badaczy do poszukiwania naturalnych środków, które mogą

wspomagać leczenie czy też zapobiegać rozwojowi czynników ryzyka, m.in. zbyt wysokiego poziomu cholesterolu czy podwyższonego poziomu glukozy we krwi. Karimi i wsp. [23] przeprowadzili badanie nad wpływem melisy oraz jej olejku na profil lipidowy (lipoproteina o bardzo małej gęstości – VLDL, triglicerydy – TG, lipoproteina o dużej gęstości – HDL, lipoproteina o małej gęstości – LDL) w osoczu krwi królików karmionych wysokocholesterolowym pokarmem. Dodatek melisy do pożywienia spowodował niższy przyrost stężenia VLDL i TG w surowicy krwi w stosunku do grupy kontrolnej, przy czym ilość dodanych ziół nie miała znaczącego wpływu na uzyskane wyniki. Ponadto, nie zaobserwowano znaczących różnic w stężeniach HDL i LDL. Takie działanie melisy może wynikać z obecności geraniolu.

U zwierząt, u których stężenia frakcji lipidowych są w normie, olejek z melisy nie wpływa na poziom cholesterolu we krwi [24]. Badania wykazały jednak redukcję poziomu triglicerydów (TG), która wiąże się z oddziaływaniem olejku z melisy na szlaki transkrypcyjne białek, co skutkuje wzmacnianiem ekspresji genów biorących udział w syntezie kwasów tłuszczowych oraz receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów γ (PPAR- γ). Wpływa to na procesy transkrypcji w adipocytach, które kontrolują metabolizm kwasów tłuszczowych i prowadzą do lipolizy TG w osoczu, wychwyty kwasów tłuszczowych i ich magazynowania w adipocytach. Chung i wsp. [24] badali również wpływ olejku z melisy na poziom glukozy przy podawaniu olejku myszom z cukrzycą typu 2 (insulinoniezależną). Po 3 i 6 tygodniach badań zanotowano znaczące obniżenie poziomu glukozy we krwi u badanych zwierząt, a także poprawę tolerancji glukozy. Wyżej wymienione badania mogą sugerować, że preparaty zawierające olejek z melisy mogą być stosowane we wspomagającym leczeniu hipertriglicydemii oraz hipercholesterolemii, jednak nie są pomocne w przypadku profilaktyki podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi. Ponadto, zanotowane korzystne działanie olejku z melisy na poziom glukozy we krwi może wskazywać, że jest to surowiec warty uwagi przy leczeniu wspomagającym w cukrzycy.

Wpływ na promieniowanie jonizujące

Melisa lekarska, ze względu na swój skład, zwróciła uwagę Zeraatpishe i wsp. [25]. Analizowali oni wpływ ekstraktu wodnego melisy na niektóre parametry krwi pracowników radiologii. Kuracja trwała 30 dni, w jej trakcie badani dostawali dwa razy dziennie po 100 ml naparu z 1,5 g melisy. Po skończonej kuracji wyniki badań pokazały znaczny wzrost stężenia dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy, peroksydazy glutationowej,

a także zmniejszenie uszkodzeń DNA, obniżenie stężenia mieloperoksydazy oraz peroksydacji lipidów w porównaniu z wynikami przed zastosowaniem melisy. Może to oznaczać, że stosowanie melisy wspomaga walkę z wolnymi rodnikami występującymi w organizmie.

Wpływ na choroby nowotworowe

Jednym z czynników powodujących coraz większą śmiertelność wśród ludzi są choroby nowotworowe. Skutkuje to rosnącym zainteresowaniem tą tematyką badawczą. Carvalho i wsp. [26] sprawdzali, czy wodne i etanolowe ekstrakty melisy wykazują wpływ ochronny na materiał genetyczny myszy. W tym celu badali próbki krwi obwodowej pochodzące z ogonów samców myszy (CF-1), a jako czynnik mutageny użyli metylometanosulfonian (MMS). W toku badań zaobserwowano, że w stosunku do grupy kontrolnej, u zwierząt, którym był podawany ekstrakt etanolowy z melisy, nastąpiła redukcja uszkodzeń DNA. W przypadku podawania ekstraktów wodnych nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w redukcji uszkodzeń DNA. Analiza wyników pokazała, że etanolowy ekstrakt z melisy, oprócz zapobiegania genotoksyczności, posiada również właściwości antymutagenne. Mechanizm tego działania trudno jest jednoznacznie wyjaśnić. Może on być spowodowany wzrostem procesów naprawczych albo zmniejszenia indukcji uszkodzeń. Najbardziej prawdopodobne jest, że uzyskany efekt jest skutkiem aktywności antyoksydacyjnej. Magalhães i wsp. [27] wykazali, że ekstrakty z melisy zmniejszały wzrost komórek nowotworowych, przy czym najsilniejsze właściwości wykazywał ekstrakt etanolowy na komórki raka płuca (linia NCI-H460). Ponadto ekstrakt ten indukował apoptozę badanych komórek.

Encalada i wsp. [28] także badali działanie melisy na komórki raka jelita grubego (HCT-116). Wykazali, że wyciągi etanolowe melisy już przy stężeniu 5 $\mu\text{g/ml}$ po 72 h ekspozycji zmniejszyły proliferację komórek nawet do 40%. Wyniki tych badań wskazują na zależność pomiędzy aktywnością antyoksydacyjną, która jest wynikiem obecności w melisie związków fenolowych, a omawianym działaniem związanym z chorobami nowotworowymi.

Zagadnieniami aktywności antyoksydacyjnej, działania antyproliferacyjnego, a ponadto hamowania aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2) przez ekstrakty etanolowe melisy zajmowali się także Lin i wsp. [29]. Wyniki ich badań wskazują, że metanolowe ekstrakty melisy wykazują antyproliferacyjne działanie w stosunku do linii komórkowych KB (rak nabłonkowy szyjki macicy) oraz linii komórkowej ludzkiej hepatomy Hep G2, przy czym efekt działania ekstraktów przygotowanych z surowca liofilizowanego był wyższy niż ekstraktów przygotowanych

z surowca suszonego gorącym powietrzem (większa zawartość polifenoli, proantocyjanidyn, γ -tokoferolu i kwasu askorbowego). Wykorzystując pomiar aktywności COX-2 indukowanej octanem mirystynianuforbolu (TPA) na linii komórkowej KB potwierdzono doniesienia o hamowaniu aktywności COX-2 przez związki zawarte w melisie lekarskiej.

Podsumowanie

Melisa lekarska jest rośliną od dawna stosowaną w ziołolecznictwie. Zawdzięcza to głównie bogatej zawartości związków fenolowych, jak również obecności olejku. Przedstawione w niniejszej pracy badania pokazują, że jej skład chemiczny ma przełożenie na terapeutyczne działanie tego surowca. Mimo to wiele z tradycyjnych zastosowań, jak i tych potencjalnie nowych, wymaga dalszych badań. Efektywność, sposób podania, odpowiednia ilość surowca – to podstawowe pytania, które stoją przed naukowcami, aby dokładnie poznać właściwości prozdrowotne tej rośliny.

Otrzymano: 2019.12.28 · Zaakceptowano: 2020.01.03

Piśmiennictwo

- Scholey A, Gibbs A, Neale C, Perry N, Ossoukhova A, Bilog V, Kras M, Scholz C, Sass M, Buchwald-Werner S. Anti-stress effects of lemon balm-containing foods. *Nutrients*. 2014; 6(11): 4805–4821.
- Vogl S, Picker P, Mihaly-Bison J, Fakhrudin N, Atanasov AG, Heiss EH, Wawrosch C, Reznicek G, Dirsch VM, Saukel J, Kopp B. Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine--an unexplored lore in vitro anti-inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs. *J Ethnopharmacol.* 2013; 149(3): 750–771.
- Jäger AK, Gauguin B, Adersen A, Gudiksen L. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat epilepsy and convulsions. *J Ethnopharmacol.* 2006; 105(1–2): 294–300.
- de Sousa AC, Alviano DS, Blank AF, Alves PB, Alviano CS, Gattass CR. *Melissa officinalis* L. essential oil: antitumoral and antioxidant activities. *J. Pharm. Pharm.* 2004; 56: 677–681.
- Saad B, Said O. Greco-Arab and Islamic Herbal Medicine: Traditional System, Ethics, Safety, Efficacy, and Regulatory Issues. John Wiley & Sons, United States 2011.
- Jäger AK, Gauguin B, Adersen A, Gudiksen L. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat epilepsy and convulsions. *J. Ethnopharmacol.* 2006; 105: 294–300.
- Vogl S, Picker P, Mihaly-Bison J, Fakhrudin N, Atanasov AG, Heiss EH, Wawrosch C, Reznicek G, Dirsch VM, Saukel J, Kopp B. Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine--an unexplored lore in vitro anti-inflammatory activities of Austrian traditional herbal drugs. *J. Ethnopharmacol.* 2013; 149: 750–771.
- Miraj S., Rafieian-Kopaei., Kiani S. *Melissa officinalis* L.: A Review Study With an Antioxidant Perspective. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2017; 22(3): 385–394
- Carvalho N, Frydberg Correa-Angeloni MJ, Dimer Leffa D, Moreira J, Nicolau V, Aguiar Amaral P, Rossatto AE, Moraes de Andrade V. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Melissa officinalis* in mice. *Gen. Mol. Biol.* 2011; 34(2): 290–297.
- Oniga I, Vlase L, Toiu A, Benedec D, Duda M. Evaluation of phenolic acid derivatives and essential oil content in some *Melissa officinalis* L., varieties. *Farmacia*. 2010; 58(6): 764–769.
- Dastmalchi K, Dorman HJD, Oinonen PP, Darwis Y, Laakso I, Hiltunen R. Chemical composition and *in vitro* antioxidative activity of a lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract. *Food Sci. Technol.* 2008; 41: 391–400.
- Moradkhani H, Sargsyan E, Bibak H, Naseri B, Sadat-Hosseini M, Fayazi-Barjin A, Meftahizade H. *Melissa officinalis* L., a valuable medicine plant: A review. *J. Med. Plants Res.* 2010; 4(25): 2753–2759.
- Sanchez-Medina A, Etheridge CJ, Hawkes G, Hylands PJ, Pendry BA, Hughes MJ, Corcoran O. Comparison of rosmarinic acid content in commercial tinctures produced from fresh and dried lemon balm (*Melissa officinalis*). *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2007; 10: 455–463.
- Sharafzadeh S, Khosh-Khiu M, Javidnia K. Effects of nutrients on essential oil components, pigments and total phenolic content of lemon balm (*Melissa officinalis* L.). *Adv. Environ. Biol.* 2011; 5: 639–646.
- Saeb K, Gholamrezaee S. Variation of essential oil composition of *Melissa officinalis* L. leaves during the different stages of plant growth. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012; 2: 547–549.
- Basta A, Tzakou O, Couladis M. Composition of the leaves essential oil of *Melissa officinalis* L. from Greece. *Flavour Frag. J.* 2005; 20: 642–644.
- Zarei A, Changizi-Ashtiyani S, Taheri S, Hosseini N. A brief overview of the effects of *Melissa officinalis* L. extract on the function of various body organs. *Zahedan J Res Med Sci.* 2015; 17(7): 1–6.
- Franco JM, Pugine SMP, Scatoline AM, Pires de Melo M. Antioxidant capacity of *Melissa officinalis* L. on biological systems. *Eclat. Quim. J.* 2018; 43(3): 19–29.
- Mutschler E., *Farmakologia ogólna i toksykologia*, MedPh; 2010.
- Kennedy DO, Wake G, Savelev S, Tildesley NTJ, Perry EK, Wesnes KA, Scholey AB. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28(10): 1871–1881.
- Ibarra A, Feuillere N, Roller M, Lesburgere E, Beracochea D. Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. *Phytomedicine.* 2010; 17(6): 397–403.
- Haybar H, Javid AZ, Haghhighzadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin. Nutr. ESPEN* 2018; 26: 47–52.
- Karimi I, Hayatgheybi H, Razmjo M, Yousefi M, Dadyan A, Hadipour M. Anti-hyperlipidaemic effects of an essential oil of *Melissa officinalis* L. in cholesterol-fed rabbits. *J. Appl. Biol. Sci.* 2010; 4: 17–22.
- Chung MJ, Cho S, Bhuiyan MJH, Kim KH, Lee S. Anti-diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose- and lipid-regulation enzymes in type 2 diabetic mice. *Br. J. Nutr.* 2010; 104(2): 180–188.
- Zeraatpishe A, Oryan S, Bagheri MH, Pilevarian AA, Malekiran AA, Baeeri M, Abdollahi M. Effects of *Melissa officinalis* L., on oxidative status and DNA damage in subjects exposed to long-term low-dose ionizing radiation. *Toxicol. Ind. Health.* 2011; 27(3): 205–212.
- Carvalho N, Frydberg Correa-Angeloni MJ, Dimer Leffa D, Moreira J, Nicolau V, Aguiar Amaral P, Rossatto AE, Moraes de Andrade V. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Melissa officinalis* in mice. *Genet. Mol. Biol.* 2011; 34(2): 290–297.
- Magalhães DM, Castro I, Lopes-Rodrigues V, Pereira JM, Barros L, Ferreira ICFR, Xavier CPR, Vasconcelos MH. *Melissa Officinalis* L. ethanolic extract interferes with cell cycle and induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 120: S143.
- Encalada MA, Houos KM, Rehecho S, Berasategi I, Garcia-Iniguez de Ciriano M, Ansorena D, Astiasaran I, Navarro-Blasco I, Cavero RY, Calvo MI. Anti-proliferative effects of *Melissa officinalis* on human colon cancer cell line. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2011; 66(4): 328–334.
- Lin J-T, Chen Y-C, Lee Y-C, Rolis Hou C-W, Chen F-L, Yang D-Y. Antioxidant, anti-proliferative and cyclooxygenase-2 inhibitory activities of ethanolic extracts from lemon (*Melissa officinalis* L.) leaves. *Food Sci. Technol.* 2012; 49(1): 1–7.