

Tudományos állásfoglalás

Tudományos állásfoglalás az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazni kívánt *Galium mollugo* L. (közönséges galaj), *Galium verum* L. (tejoltó galaj) és *Galium aparine* L. (ragadós galaj) biztonságosságáról

Szakértő Testület

OGYÉI 2022. május 16.

Tartalomjegyzék

Összefoglalás.....	1
1. A feladat meghatározása	2
2. A növényi anyag azonosítása	2
3. Előállítási folyamat leírása	3
4. Kémiai összetétel.....	4
5. Specifikáció	4
6. Stabilitás	6
7. Felhasználási cél.....	6
8. Meglévő értékelések.....	8
9. Expozíció.....	9
10. Biztonságosság	9
11. Következtetés	10
Irodalomjegyzék.....	10

Összefoglalás

A Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal (NÉBIH) kérelmére a Szakértői Testület megvizsgálta a *Galium mollugo* L. (közönséges galaj) és *Galium verum* L. (tejoltó galaj) jelenlegi státuszának (a tejes növény tiltott) indokoltságát az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekre vonatkozó listában (továbbiakban negatív lista). A kérelmező a Szakértői Testületet kérte fel arra, hogy gyűjtse össze és értékelje a rendelkezésre álló szakirodalmi és egyéb adatokat és ennek alapján nyilatkozzon a *Galium mollugo* L. (közönséges galaj) és *Galium verum* L. (tejoltó galaj) jelenlegi tiltott státuszának megtartásáról vagy esetleges módosításáról. A Szakértői Testület tagjai a kemotaxonómiai jellemzők és a forgalomban lévő termékek felhasználási területe alapján szükségesnek tartották a *Galium aparine* L. (ragadós galaj) értékelését is annak eldöntésére, hogy felvétele a negatív listára indokolt vagy sem.

A Szakértői Testület összegyűjtötte a rendelkezésre álló korábbi és a legfrissebb szakirodalmi vagy egyéb adatokat és azokat feldolgozva arra az álláspontra jutott, hogy a *Galium mollugo* L. (közönséges galaj), *Galium verum* L. (tejoltó galaj) és *Galium aparine* L. (ragadós galaj) potenciális farmakológiai hatása révén betegségek kezelésére szolgálhat, a

pontos dózis-hatás összefüggések nem ismertek. Az alkalmazás kockázatát tovább növelik a *Galium* nemzetségbe tartozó fajokban előforduló antrakinonok toxikus (genotoxikus, karcinogén) hatásai.

A rendelkezésre álló adatok alapján – a gyógynövény-tea forma kivételével – nem állapítható meg a *Galium mollugo* L., *Galium verum* L. és *Galium aparine* L. élelmiszerként (beleértve az étrend-kiegészítőket is) történő általános alkalmazásának megfelelő biztonságos maximális dózis. A rendelkezésre álló adatok alapján a *Galium mollugo* L., *Galium verum* L. és *Galium aparine* L. gyógynövény-teaként történő alkalmazása felnőtteknél biztonságosnak tekinthető, napi egyszeri 1,5-2,0 g virágos hajtás (herba) forrázat formájában (a növényi anyagot kb. 250 ml forrásban lévő vízzel leöntve, majd 10 perc áztatást követően szűrve) történő alkalmazását előírva a gyógynövény-tea elkészítési útmutatójában.

Mindezek alapján a Testület véleménye az, hogy a *Galium mollugo* L. (közönséges galaj, teljes növény) és *Galium verum* L. (tejoltó galaj, teljes növény) maradjanak az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt növények listáján, illetve a *Galium aparine* L. (ragadós galaj, teljes növény) kerüljön „alkalmazásra nem javasolt” státuszba. A Testület a rendelkezésre álló adatok alapján a korlátozással történő alkalmazást (a virágos hajtás gyógynövény-teaként történő alkalmazását) a megfelelő figyelmeztetések feltüntetése mellett elfogadhatónak tartja.

1. A feladat meghatározása

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) által működtetett Szakértő Testület (továbbiakban Testület) a növényi hatóanyagok ártalmatlanságának, illetve alkalmazhatóságának szakszerű, tudományos értékelése, elemzése alapján összeállított egy negatív listát az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekről. A Testület ugyancsak meghatározta az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazni kívánt gyógynövények (növényi anyagok és növényi készítmények) biztonságosságának értékeléséhez szükséges dokumentációk körét (továbbiakban útmutató), melynek alapján lehetőség van egy adott növény negatív listáról történő levételére, vagy arra, hogy az adott növény az „alkalmazásra nem javasolt” státuszból a „korlátozással alkalmazható” státuszba kerüljön, amennyiben az útmutató szerint összeállított tudományos adatok ezt alátámasztják.

A NÉBIH a 2021. augusztus 28-án benyújtott kérelmében a *Galium mollugo* L. (közönséges galaj, a teljes növény tiltott) és *Galium verum* L. (tejoltó galaj, a teljes növény tiltott) felülvizsgálatát kérte. A NÉBIH kérelmének indoka az volt, hogy a *Galium mollugo* és *Galium verum* több forgalomban lévő készítményben (jellemzően tea formában) megtalálható és ezért tisztázandó kérdés, hogy a legújabb tudományos adatok tükrében továbbra is alátámasztott-e a *Galium mollugo* és *Galium verum* negatív listán történő megtartása, különös tekintettel a teaként történő alkalmazásra. A Testület tagjai a fenti két faj értékelése során egyetértettek abban, hogy a kemotaxonómiai jellemzők és a forgalomban lévő termékek (növényi anyagok) felhasználási területe alapján megfontolandó a *Galium aparine* L. (ragadós galaj) felvétele a negatív listára „alkalmazásra nem javasolt” státuszban.

2. A növényi anyag azonosítása

Megnevezések:

Az értékelés során figyelembe vett, ill. a negatív listán szereplő fajok:

- *Galium mollugo* L. (közönséges galaj), szinonim nevei: *Galium flaccidum* Salisb., *Galium vulgare* Gray, *Rubia mollugo* (L.) Baill. [1,2].
- *Galium verum* L. (tejoltó galaj), szinonim nevei: *Galium floridum* Salisb., *Asterophyllum galium* K.F.Schimp. & Spenn., *Rubia vera* (L.) Baill. [3,4].
- *Galium aparine* L. (ragadós galaj): A negatív listában korábban a tejoltó galaj szinonimájaként szerepelt, azonban külön fajként tartják számon. Szinonim nevei: *Aparine vulgaris* Hill, *Aparine hispida* Moench, *Galium lappaceum* Salisb., *Asperula aparine* (L.) Besser, *Asterophyllum aparine* (L.) K.F.Schimp. & Spenn., *Galium aparinum* (L.) St.-Lag., *Rubia aparine* (L.) Baill. [5,6].

Rendszertan:

Család: Rubiaceae

Nemzetség: *Galium*

Fajok: *Galium mollugo* L., *Galium verum* L., *Galium aparine* L.

Növényi rész: teljes növény

További nevek (a teljesség igénye nélkül):

Galium mollugo Angol: Hedge Bedstraw, false baby's breath; Francia: Caille-lait blanc, Gaillet mou; Holland: glad walstro; Német: Wiesen-Labkraut, Weißes Waldstroh; Spanyol: cerrillo, galio, galio blanco; Portugál: Aspérula, Solda-branca, Solda-branca-da-montanha.

Galium verum Angol: Lady's Bedstraw, Yellow Bedstraw, cheese rennet; Francia: Gaillet jaune, Caille-lait jaune, Gaillet vrai; Holland: geel walstro; Német: Echte Labkraut, Gelbes Waldstroh; Spanyol: cuajaleche, galio, presera, sanjuanera; Portugál: Coalha-leite, Erva-coalheira, Erva-do-coalho, Galião; Norvég: Gulmaure; Dán: Gul Snerre, Jomfru Marias Sengehalm; Horvát: Ivanjsko cvijeće, Prava broćika; Szlovén: prava lakota; Román: sânziană, sânzienne galbene; Török: Madavur Otu.

Galium aparine Angol: Cleavers, Clivers, Catchweed, Sticky Willy, Goosegrass; Francia: Gaillet gratteron, rièble, grateron, gratte-langue, gaille; Német: Kletten-Labkraut, Klebkraut; Spanyol: amor de hortelano, azotalenguas o lapa; Holland: kleeftkruid; Norvég: Klengemaure; Horvát: Čekinjasta broćika; Szlovén: Plezajoča lakota; Román: lipicioasa, turiță lipicioasă.

3. Előállítási folyamat leírása

A rendelkezésre álló szakirodalom nem tartalmaz adatokat arra vonatkozóan, hogy milyen módon begyűjtött és feldolgozott növényi részekre vonatkoznak a vizsgálatok. A fitokémiai vizsgálatokat jellemzően a növények föld feletti részének (herbájának) vizes, vizes-alkoholos (etanolos, ill. metanolos), ill. kloroformos kivonataival végezték. A farmakológiai vizsgálatok jellemzően vizes kivonattal (főzettel) vagy vizes-etanolos, vizes-metanolos kivonatokkal

történtek [7]. A kivonatok előállítására és minőségére vonatkozóan azonban nem állnak rendelkezésre értékelhető adatok.

A *G. mollugo*, a *G. verum* és a *G. aparine* föld feletti része (virágos hajtása, herbája) jellemzően gyógynövény-teaként kerül forgalomba, azonban elérhetők (alkoholos, glicerines) kivonatok is.

4. Kémiai összetétel

Mindhárom faj esetében meghatározó tartalomanyagok az iridoid- (és szekoridoid-) glikozidok, mint például aszperulozid, monotropein, aszperulozidsav, 10-dezacetil-aszperulozidsav, szekogaliozid, acetil-galiozid [8,13-18].

Flavon- és flavonol-aglikonokat és -glikozidokat szintén nagy számban és változatosságban azonosítottak a *G. mollugo* [19,20,21], a *G. verum* [13,19,21,24-27] és a *G. aparine* [14,15,16,28,29] föld feletti részeiben egyaránt. Az azonosított komponensek közt megtalálhatók a szabad flavon- és flavonol-aglikonok, flavon- és flavonol-glikozidok, metoxilált flavon-glikozidok [21,30]. A legmagasabb flavonoidtartalommal a *G. verum* hajtása rendelkezik [18,19,31,32].

Az antrakinonok, pl. fiszcion, dihidroxi-dimetoxi-antrakinon, dihidroxi-antrakinon-aldehid (nordamnakantál), szintén jellemző komponensek [33,34,35], mennyiségükkel kapcsolatban nem érhetőek el részletes adatok. Korlátozott információt szolgáltat Morimoto és mtsai munkája [36], amelyben megállapítják, hogy *G. aparine* magoncok nagy mennyiségben tartalmaznak nordamnakantált, azonban annak koncentrációja csökken a növényegyedek fejlődésével és a virágzó növényben már nem detektálható.

Mindhárom fajban detektáltak továbbá hidroxifahéjsav-származékokat, jellemzően monokaffeoil-kínsavakat és dikaffeoil-kínsavakat [15,16,19,21,25,26,37], valamint szteroidokat, pl. β -szitoszterolt, kampeszterolt, sztigmaszterolt, avenaszterolt [14,21,38-41].

A *G. verum* és *G. aparine* tartalmaz poliszacharidokat [16,42,43], triterpéneket, triterpénsavakat és triterpénalkoholokat (pl. euszkafinsav, urzolsav, oleanolsav, betulin, β -amirin, lupeol) [27,40,44] és monoterpén-laktonokat, pl. loliolidot, izolololidot, dihidroaktinidiolidot [14,39,45]. A két faj apoláris kivonataiban illóolaj-komponenseket [46,47,48], valamint telített és telítetlen zsírsavakat szintén detektáltak [14,39,40,45,48-51].

A tejoltó galajban előfordulnak a fentiekén kívül katechinek [52] és lignánok, pl. pinorezinol-diglükózid, epipinorezinol [27,53], míg a ragadós galajban kumarinokat, pl. eszkuletint írtak le [14].

Két nemrégiben készült összefoglaló tanulmány áttekintést ad a *G. mollugo* és *G. verum* fajok tartalomanyagairól [7,54].

5. Specifikáció

A *G. mollugo* esetében nem áll rendelkezésre specifikáció a növényi anyagra vagy a növényi készítményekre vonatkozóan.

A *G. verum* esetében az azonosításhoz szükséges leírás kivételével nem áll rendelkezésre értékelhető adat a növényi anyag, illetve az abból készült kivonatok fizikai-kémiai és mikrobiológiai tulajdonságaira, tisztaságára, a szennyezőkre vonatkozóan és a felsorolt jellemző paraméterek vizsgálati módszereit illetően.

A virágos hajtás (*Galii veri herba*) drog azonosítására vonatkozóan a *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals* c. könyvben közölt leírás [55] a következő:

Leírás: a drogban megfigyelhetők vékony, négyélű szárdarabok, amelyek gyakran elágazók. A levelek keskeny-szálasak, szálkás hegyűek, hátragöngyölt élek, alul finoman molyhosak. A drog ritkán tartalmaz olyan szárdarabokat is, amelyeken megfigyelhető a levelek örvös állása. Az apró virágok pártája aranysárga, négy lekerekített cimpája szálkahegyű.

Mikroszkópos azonosítás: a levelek szélén szúrós fedőszőrök láthatók, a fonáki részen számos, legfeljebb 100 µm hosszú serteszőr. Jellegzetesek a lomblevelekben előforduló rafidkristályok.

Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat (állófázis: szilikagél; mozgófázis: etil-acetát – tömény hangyasav – víz, 88:6:6, v/v/v; detektálás: 1%-os Naturstoff-oldattal és 5%-os etanos PEG 400-oldattal történt permetezés után, 365 nm-es hullámhosszon): a drog metanosol kivonatának kromatogramján az összehasonlító oldattal egyezően megjelennek a rutinak és hiperozidnak megfelelő zónák. A hiperozid és a kvercetin referenciavegyületek zónája közötti R_f -tartományban megjelenik egy kék fluoreszcens zóna (közvetlenül a hiperozid zónája felett), két narancssárga fluoreszcens zóna, egy halványkék fluoreszcens zóna és egy zöld fluoreszcens zóna. Az eluensfronttal megegyező R_f -értékkel látható a klorofill vörös fluoreszcens zónája és közvetlenül alatta egy narancssárga fluoreszcens zóna.

A *G. aparine* esetében a Francia Gyógyszerkönyv 2007-es kiadásában elérhető adatok a növényi anyagra (*Galium aparine* homeopátiás készítményekhez) vonatkozóan [56]. A *Galium aparine* L. friss virágos hajtásának (*Galii aparinis herba*) azonosítását, kémiai tulajdonságait és tisztaságát illetően az előírások a következők:

Azonosítás

A. A szár négyélű, az élek lehajló sűrű tüskéktől érdesek, a szár a csomókon horgas szőrökkel borított. A levelek lemezei csúcsuk felé szélesedők, visszás-lándzsásak, szálkában végződnek, a levelek 6-8-as örvökben állnak, élük lefelé hajló sertéktől érdes. Virágai levélhómalji bogas virágzatot alkotnak, aprók, csöves pártájúak, a pártá 4 hegyes cimpájú, fehér vagy zöldesfehér színű.

B. A fonáki epidermiszen paracitikus sztómák láthatók, és egy- vagy kétsejtes fedőszőrök, amelyek hegye enyhén hajlott. Calcium-oxalát rafidkristályok előfordulhatnak az epidermisz alatt elhelyezkedő szivacsos parenchimában. A levelek szélén egysejtes, oldalra visszahajló, kampós végű fedőszőrök láthatók.

Vizsgálatok

Idegen anyagok: legfeljebb 5%

Szárítási veszteség: legalább 75,0%, 5,0 g finoman aprított drogot szárítószekrényben 105 °C-on 2 órán keresztül szárítunk.

A friss virágos hajtásból 45%-os etanollal készült kivonat („őstinktúra”) legalább 0,01% kávésavban kifejezett összes hidroxifahéjsav-származékot tartalmaz, amelyet spektrofotometriás módszerrel határoznak meg. Szkopoletin (7-hidroxi-6-metoxikromén-2-on) jelenlétét a kivonatban vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal igazolni kell (Azonosítás).

6. Stabilitás

Nem állnak rendelkezésre adatok a *G. mollugo*, *G. verum* és *G. aparine* fajokból előállított növényi anyagok, illetve növényi készítmények (kivonatok) stabilitását illetően.

7. Felhasználási cél

A *Galium*-drogokat jellemzően gyógynövény-teaként, illetve (alkoholos/glicerines) kivonatként hozzák forgalomba. A teákat forgalmazó cégek honlapján található tájékoztatók a növényi anyagot forrázat formájában javasolják alkalmazni. A galajfajok virágos hajtásának teáját a nem hivatalos gyógyászatban elsősorban „pajzsmirigyproblémákra” – pajzsmirigy-alulműködésre és! -túlműködésre, emellett vizelethajtásra, nyugtalanság-álmatlanság, akne kezelésére alkalmazzák. A *Galium*-fajok herbájából készült alkoholos kivonatok idegennyelvű források szerint szintén pajzsmirigybetegségek kezelésére, ill. nyirokkeringést fokozó hatásuk miatt, valamint diuretikumként és külsőleg pszoriázis kezelésére alkalmazzák [57-60].

A *Galii veri herba* (tejoltó galaj virágos hajtása) szerepel a közvetlen lakossági fogyasztásra szánt hagyományos gyógynövény-drogokról és azok kiskereskedelembe szokásos kiszerelési egységeiről szóló 81/2003. (XII. 23.) EszCsM rendelet mellékletében [61].

A PubMed adatbázisban „Galium” vagy „bedstraw” vagy „cleavers” keresőszavakra keresve (2021.11.12. és 2022.02.21., szűrők: „clinical study” vagy „clinical trial” vagy „Meta analysis” vagy „Review” és „Human”) egyetlen találatot (közleményt) sem eredményez a keresés a 3 növényfajra (*G. mollugo*, *G. verum*, *G. aparine*) vonatkozóan.

A *G. mollugo* és *G. verum* fajokkal végzett (preklinikai) farmakológiai vizsgálatokat több nemrégiben megjelent összefoglaló tanulmány részletesen elemzi [7,62]. Bár az egyik közleményben arra hivatkoznak a szerzők [7], hogy humán vizsgálatokat is végeztek a *G. verum* főzetével („Recommendations for using *G. verum* in the treatment of tongue cancer are supported by the reports of patients with tongue and larynx carcinoma successfully treated with the tea of this plant.”), irodalmi forrást nem adtak meg, és a szakirodalomban sem elérhetők ilyen tanulmányok (lásd fent a PubMed-keresést).

Vizsgált biológiai hatások:

- A *G. verum* vizes-alkoholos kivonatának, főzetének **neuroendokrin rendszert** serkentő hatásai (*in vivo*): befolyásolja a pajzsmirigy és petefészek stressz hatására kialakuló hisztológiai elváltozásait és csökkent aktivitását patkányokban [63], valamint védőhatást

fejt ki a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengelyre patkányokban (oxidatív stressz elleni védelem és a neuroszekretorikus tevékenység fokozása) [64,65].

G. verum herbát tartalmazó kombinációs készítmény neuroendokrin rendszerre kifejtett hatását több humán vizsgálatban szintén tanulmányozták. A készítmény tejoltó galaj virágos hajtás, koloncos legyezőfü gyökér, petrezselyemgyökér, zellergyökér, közönséges gyűjtovánnyű virágos hajtás és orvosi körömvirág keverékéből 40%-os etanollal készült kivonatot tartalmaz. A készítmény befolyásolja az adenohipofízis-hormonok (FSH, LH, prolaktin, TSH), a női nemi hormonok és a pajzsmirigyhormonok szintjét, ultrahang-vizsgálattal igazolt változásokat okoz (csökkenti a kóros vaszkularizációt) a méhizomzatban, az emlőmirigyben és a pajzsmirigyben masztopátiás betegekben (n=120) [66] és menstruációs zavarokban szenvedő betegekben (n=60) [67]. Hipotireózisban szenvedő nőkben emeli a luteális fázis elégtelensége által okozott alacsony progeszteronszintet (n=82) [68].

- *In vitro* **immunmoduláns** hatás: *G. verum* és *G. aparine* forrázata és etanollal készült kivonata fokozza a limfociták blasztos transzformációs képességét [15,16,42,43]. *G. aparine* vizes kivonata emellett stimulálja a peritoneális makrofágok citokintermelését [69].
- A *G. verum* vizes kivonatának *in vitro* **tumorelles** hatását igazolták humán laringeális karcinoma és fej-nyaki daganatos sejtvonalakon [70,71]. míg a kloroformos és petroléteres kivonatok hatását humán kolonkarcinoma sejtvonalon vizsgálták [72]. A *G. aparine* 50%-os etanolos kivonata humán tüdőkarcinoma [73], míg metanolos kivonata humán emlődaganat [14] sejtvonalak ellen fejt ki tumorelles hatást.
In vivo tumorelles hatás: *G. aparine* vizes kivonata (i.v.) gátolja a kolonkarcinoma és melanoma tüdőmetasztázisának kialakulását egerekben [69].
- *G. verum* 60%-os etanollal készült kivonata (p.o.) *in vivo* **diuretikus** hatással rendelkezik patkányokban [74].
- *In vivo* **kardioprotektív** hatás a szív iszkémia/reperfúziós károsodása esetén patkányokban (*G. verum*) [75,76].
- A *G. verum* 80%-os metanollal készült kivonata (p.o.) *in vivo* **fekélyellenes** hatással rendelkezik etanolindukálta gyomorfekélyben patkányokban [77];
- Igazolták a *G. verum* 70%-os alkoholos és vizes kivonatok (s.c.) [26], valamint a *G. aparine* vizes kivonat (p.o.) [78] *in vivo* **hepatoprotektív** hatását szén-tetraklorid-indukálta májkárosodásban patkányokban.
- *In vitro* **kolinészteráz-aktivitást fokozó** hatás (*G. verum*) [79].
- Számos vizsgálatban igazolták mindhárom faj *in vitro* **antimikrobiális** (antibakteriális és antifungális) hatását [7,19,37,39,48,73,80-83], valamint *in vitro* **antioxidáns** aktivitását [7,16,18,19,20,32,37,73,84-87].
- Leírták emellett a *G. aparine* 60%-os etanolos kivonatából izolált szterolok és dibutil-ftalát humán leukémia sejtvonalak ellen kifejtett citotoxikus hatását [41], valamint a *Galium*-fajokból izolált flavonoid vegyületek tumorelles [88] és antikonvulzív hatását [89].

A szakirodalomban nem fellelhető olyan felhasználási cél, amely az élelmiszerként (teaként, étrend-kiegészítőként, stb.) történő alkalmazást indokolná.

8. Meglévő értékelések

A *Galium*-fajok nem szerepelnek sem az uniós új élelmiszer katalógusban [90], sem az (EU) 2017/2470 végrehajtási rendeletben [91], amely az új élelmiszerek uniós jegyzékének megállapításáról szól.

Az EFSA Kompendiumban [92] a „*Galium verum* föld feletti rész” drog szerepel a B mellékletben. Az EFSA kompendium B melléklete azon növényi anyagokat tartalmazza, amelyek legalább egy európai uniós tagállam negatív listáján szerepelnek, vagy legalább egy európai uniós tagállamban korlátozottan alkalmazhatók. Ezekkel a növényi anyagokkal kapcsolatban azonban az EFSA a szakirodalmi adatok alapján nem azonosított aggodalomra okot adó vagy toxikus összetevőt.

A *G. verum* szerepel a francia pozitív listán [93].

A *G. verum* és *G. aparine* szerepel az Osztrák Élelmiszerkönyv ehető vadon élő növényeket és virágokat nyilvántartó listáján is [94]. A tejoltó galaj virágját fűszerként és díszítési céllal lehet fogyasztani, míg a ragadós galajt csak főzve, kisebb mennyiségben, keverékek részeként. A *G. verum* emellett megtalálható a teákhoz használható növények és növényi részek listáján [95].

A tejoltó galaj herbája szerepel a német „List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities Category “Plants and plant parts” (BVL-Reporte 2020) kiadványban [96], mint teákban és étrend-kiegészítőkben felhasznált növényi anyag. A *G. verum* faj szerepel a Német German Herbal Infusions Association (WKf) élelmiszernövényeinek jegyzékén [97].

A *G. verum* és *G. aparine* szerepel a horvát pozitív listában is (az élelmiszerekben felhasználásra engedélyezett növényi anyagok listáján), azzal a kiegészítéssel, hogy az étrend-kiegészítő csomagolásán fel kell tüntetni a figyelmeztetést, hogy alkalmazása terhes és szoptató nőknek nem ajánlott [98].

A tejoltó galaj virágos hajtása szerepel a dán pozitív listában, amely az étrend-kiegészítőkben és gyógynövény-teákban alkalmazott növényeket, növényi részeket és gombákat sorolja fel [99]:

Név	Dán név (nevek)	Növényi rész	Napi adag
<i>Galium verum</i> L.	Gul Snorre, Jomfru Marias Sengehalm	virágos hajtás	500 mg becsült mennyiség

A norvég szabályozás értelmében a tejoltó galaj, a ragadós galaj és egyéb galajfajok azon növényi anyagok közé tartoznak, amelyek nem csak gyógyszerként kerülhetnek forgalomba [100].

A szlovén pozitív listában szintén önálló növényi anyagként feltüntetve szerepel a tejoltó galaj, a ragadós galaj és az egyéb galajfajok [101].

Mindhárom vizsgált *Galium*-faj szerepel az olasz [102] és a belga [103] pozitív listákon. Az olasz pozitív listán a *Galium verum* L. és a *Galium aparine* L. növény esetében az alábbi tradicionálisan alkalmazott növényi részek kerültek feltüntetésre: „folium, flos, herba cum floribus, summitas”. A *Galium mollugo* L. esetében pedig: „folium, flos, summitas” növényi

részek. A belga listán – engedélyezett növényi részként – mindhárom faj esetében az „aerial parts” került feltüntetésre.

A *G. mollugo*, *G. verum* és *G. aparine* fajok drogjairól nem készült általánosan elfogadott tudományos monográfia, úgymint Ph. Hg. / Ph. Eur. monográfia, közösségi gyógynövény-monográfia (EMA/HMPC), WHO monográfia, ESCOP monográfia. A *G. aparine* esetében a Francia Gyógyszerkönyv 2007-es kiadásában elérhetők adatok a friss virágos hajtás (*Galii aparinis herba*) azonosítására, kémiai tulajdonságaira és tisztaságvizsgálatára vonatkozóan [56].

9. Expozíció

A rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg, hogy a *G. mollugo*, *G. verum* és *G. aparine* növényi anyagok használata étrend-kiegészítőként (élelmiszerként) milyen adagolás mellett valósul meg, illetve hány fogyasztót érint.

A tea formák használatának egy tipikus példája a következő „Elkészítési javaslat: egy csapott evőkanál (kb. 2 g) drogot 2-3 dl forró vízzel leöntünk, lefedve 10 percig állni hagyjuk, majd leszűrjük. Naponta 1-2 alkalommal megismételhető. Kúra formájában fogyasztása egy hétig javasolható.”

A dán pozitív listában 500 mg növényi anyagot tüntetnek fel becsült napi adagként [99].

A korábban (a 7. Felhasználási cél c. részben) említett *G. verum* herbát tartalmazó kombinációs készítmény – amelynek hatását humán vizsgálatokban [66,67,68] is tanulmányozták – napi adagjában 0,03-0,08 g növényi anyagnak megfelelő 40%-os etanolos kivonatot tartalmaz (0,025-0,05 ml térfogatú cseppmértéssel számolva).

10. Biztonságosság

Nem áll rendelkezésre elegendő adat (humán vizsgálati adatok, állatkísérletekből származó adatok) a *G. mollugo*, *G. verum* és *G. aparine* drogok biztonságosságának értékeléséhez.

G. verum vízzel, 70%-os etanollal és kloroformmal készült kivonatai és *G. aparine* kloroformos kivonata nem mutatott akut toxicitást egerekben. Mivel egyetlen állat sem hullott el a vizsgálatban, a kivonatok medián halálos dózist $LD_{50} > 5000$ mg/kg értékben határozták meg [48].

Egy másik, 2018-ban megjelent tanulmány szerint a *G. verum* herba vizes kivonata intragasztriálisan alkalmazva nem mutatott akut és krónikus toxicitást albínó egerekben és albínó patkányokban, illetve elhullás hiányában az LD_{50} -értéket nem tudták meghatározni [104]. A közlemény teljes szövege azonban nem hozzáférhető (kizárólag annak kivonata), így a pontos vizsgálati körülményekről és az eredményekről sem áll rendelkezésre részletes információ.

A *Galium*-fajok jellemző tartalomanyagai az antrakinonok, bár mennyiségükkel kapcsolatban szintén nem érthetők el megfelelő adatok. A közönséges galaj, tejoltó galaj és ragadós galaj biztonságosságának megítélése szempontjából ezen komponensek toxikológiai sajátosságait kell mérlegelni.

11. Következtetés

A Testület a szakirodalomban fellelhető adatok áttekintése alapján arra a következtetésre jutott, hogy a *Galium mollugo* L., *Galium verum* L. és *Galium aparine* L. élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) történő biztonságos alkalmazása nem állapítható meg, mivel ezen növényi anyagok, illetve az azokból előállított növényi készítmények (pl. kivonatok) olyan potenciális hatásokkal bírnak, melyeknek kizárólag betegségek kezelésében van jelentőségük. Az alkalmazás kockázatát tovább növelik a *Galium mollugo* L., *Galium verum* L. és *Galium aparine* L. jellemző tartalomanyagainak, az antrakinonoknak ismert toxikus (genotoxikus, karcinogén) hatásai. A rendelkezésre álló adatok alapján – a gyógynövény-tea forma kivételével – nem állapítható meg a *Galium mollugo* L., *Galium verum* L. és *Galium aparine* L. élelmiszerként (beleértve az étrend-kiegészítőket is) történő általános alkalmazásának megfelelő biztonságos maximális dózis. A *Galium mollugo* L., *Galium verum* L. és *Galium aparine* L. egészséges embereken történő alkalmazásának indokoltsága korlátozott és nincs kellő tudományos háttere, de gyógynövény-tea formában történő alkalmazásuk kapcsán, a jelenleg rendelkezésre álló szakirodalmi adatok, értékelések alapján, nem állapítható meg egészségügyi biztonsági kockázat. A *Galium*-fajok gyógynövény-teaként, felnőtteknél történő alkalmazása a rendelkezésre álló adatok alapján biztonságosnak tekinthető, napi egyszeri 1,5-2,0 g virágos hajtás (herba) forrázat formájában (a növényi anyagot kb. 250 ml forrásban lévő vízzel leöntve, majd 10 perc áztatást követően szűrve) történő alkalmazását előírva a gyógynövény-tea elkészítési útmutatójában. A termék jelölésén szerepelni kell olyan figyelmeztetésnek, amely felhívja a figyelmet arra, hogy alkalmazása a várandósság és a szoptatás ideje alatt nem ajánlott.

Mindezek alapján a Testület álláspontja az, hogy a *Galium mollugo* L. (közönséges galaj, teljes növény) és *Galium verum* L. (tejoltó galaj, teljes növény) maradjanak az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt növények listáján, illetve a *Galium aparine* L. (ragadós galaj, teljes növény) kerüljön „alkalmazásra nem javasolt” státuszba. A Testület a *Galium*-fajok egészséges embereken történő alkalmazását nem tartja indokoltnak, azonban a rendelkezésre álló adatok alapján a korlátozással történő alkalmazást (napi egyszeri 1,5-2,0 g virágos hajtás gyógynövény-teaként – forrázatként – történő alkalmazását) elfogadhatónak tartja. Figyelmeztetés: alkalmazása a várandósság és a szoptatás ideje alatt, valamint 18 éven aluliaknak nem ajánlott.

Amennyiben a jelen tállásfoglalás kiadását követően új tudományos adatok kerülnek publikálásra vagy a meglévő adatok értékelését érdemben befolyásoló új szempontok merülnek fel a *Galium mollugo* L., a *Galium verum* L. és a *Galium aparine* L. biztonságosságát illetően, úgy a Testület kérelemre vagy saját döntése alapján az OGYÉI honlapján közzétett eljárásrend szerint elvégzi a szükséges felülvizsgálatot.

Irodalomjegyzék

- [1] Kew World Checklist of Selected Plant Families – *Galium mollugo* (https://wcsp.science.kew.org/namedetail.do?name_id=86839, megtekintés: 2022. február 25.)
- [2] Word Flora Online – *Galium mollugo* (<http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000969499>, megtekintés: 2022. február 25.)

- [3] Kew World Checklist of Selected Plant Families – *Galium verum* (https://wcsp.science.kew.org/namedetail.do?name_id=87863, megtekintés: 2022. február 25.)
- [4] Word Flora Online – *Galium verum* (<http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000970562>, megtekintés: 2022. február 25.)
- [5] Kew World Checklist of Selected Plant Families – *Galium aparine* (https://wcsp.science.kew.org/namedetail.do?name_id=85676, megtekintés: 2022. február 25.),
- [6] Word Flora Online – *Galium aparine* (<http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000968296>, megtekintés: 2022. február 25.)
- [7] Bradic J., Petkovic A., Tomovic M. (2021) Phytochemical and pharmacological properties of some species of the genus *Galium* L. (*Galium verum* and *mollugo*). Ser J Exp Clin Res, 22: 187-193.
- [8] Iavarone C., Sen A., Trogolo C., Villa S. (1983) Mollugoside, an iridoid glucoside from *Galium mollugo*. Phytochemistry, 22: 175-178.
- [9] Uesato S., Ueda M., Inouye H., Kuwajima H., Yatsuzuka M., Takaishi K. (1984) Iridoids from *Galium mollugo*. Phytochemistry, 23: 2535-2537.
- [10] Mitova M. Iv., Anchev M. E., Handjieva N. V., Popov S. S. (2002) Iridoid Patterns in *Galium* L. and Some Phylogenetic Considerations. Z Naturforsch, 57c: 226-234.
- [11] Bőjtő-Horváth K., Hetényi F., Kocsis Á., Szabó L., Varga-Balázs M., Máthé Jr. I., Tétényi P. (1982) Iridoid glycosides from *Galium verum*. Phytochemistry, 21: 2917-2919.
- [12] Bőjtő-Horváth K., Kocsis Á., Párkány L., Simon K. (1982) A new iridoid glycoside from *Galium verum* L. First X-ray analysis of a tricyclic iridoid glycoside. Tetrahedron Lett, 23: 965-966.
- [13] Demirezer L. O., Gürbüz F., Güvenalp Z., Ströck K., Zeeck A. (2006) Iridoids, flavonoids and monoterpene glycosides from *Galium verum* subsp. *verum*. Turk J Chem, 30: 525-534.
- [14] Atmaca H., Bozkurt E., Cittan M., Tepe H. D. (2016) Effects of *Galium aparine* extract on the cell viability, cell cycle and cell death in breast cancer cell lines. J Ethnopharmacol, 186: 305-310.
- [15] Ilina T., Kashpur N., Granica S., Bazylko A., Shinkovenko I., Kovalyova A., Goryacha O., Koshovyi O. (2019) Phytochemical Profiles and In Vitro Immunomodulatory Activity of Ethanolic Extracts from *Galium aparine* L. Plants, 8: 541.
- [16] Ilina T., Skowrońska W., Kashpur N., Granica S., Bazylko A., Kovalyova A., Goryacha O., Koshovyi O. (2020) Immunomodulatory Activity and Phytochemical Profile of Infusions from Cleavers Herb. Molecules, 25: 3721.
- [17] Deliorman D., Çalis I., Ergun F. (2001) Iridoids from *Galium aparine*. Pharm Biol, 39: 234-235.
- [18] Friščić M., Štibrić Baglama M., Milović M., Hazler Pilepić K., Maleš Ž. (2018) Content of Bioactive Constituents and Antioxidant Potential of *Galium* L. Species. Croat Chem Acta, 91: 411-417.

- [19] Vlase L., Mocan A., Hanganu D., Benedec D., Gheldiu A., Crişan G. (2014) Comparative study of polyphenolic content, antioxidant and antimicrobial activity of four *Galium* species (Rubiaceae). *Dig J Nanomater Biostructures*, 9: 1085-1094.
- [20] Chaheer N., Krisa S., Delaunay J.-C., Bernillon S., Pedrot E., Mérillon J.-M., Atmani D., Richard T. (2016) Unusual compounds from *Galium mollugo* and their inhibitory activities against ROS generation in human fibroblasts. *J Pharm Biomed Anal*, 117: 79-84.
- [21] Mocan A., Crişan G., Vlase L., Ivănescu B., Bădăraş A. S., Arsene A. L. (2016) Phytochemical investigations on four *Galium* species (Rubiaceae) from Romania. *Farmacia*, 64: 95-99.
- [22] Zhao C. C., Shao J. H., Li X., Kang X. D., Zhang Y. W., Meng D. L., Li N. (2008) Flavonoids from *Galium verum* L. *J Asian Nat Prod Res*, 10: 611-615.
- [23] Zhao C. C., Shao J. H., Zhao C. J., Li X. (2011) A new flavonoid glycoside from *Galium verum*. *Chem Nat Compd*, 47: 545-546.
- [24] Zhang X. H., Shen J., Zhao C. C., Shao J. H. (2020) A new flavonoid glycoside with α -glucosidase inhibitory activity from *Galium verum*. *Chem Nat Compd*, 56: 626-628.
- [25] Kuhtinskaja M., Vaher M. (2018) Extraction and Analysis of Bioactive Compounds from *Dipsacus Fullonum* and *Galium Verum* for Lyme Borreliosis Treatment. *Biomed J Sci & Tech Res*, 11: 8614-8616.
- [26] Goryacha O. V., Ilyina T. V., Kovalyova A. M., Koshovyi O. M., Krivoruchko O. V., Vladimirova I. M., Komisarenko A. M. (2017) A Hepatoprotective Activity of *Galium verum* L. Extracts against Carbon Tetrachloride-Induced Injury in Rats. *Der Pharma Chem*, 9: 80-83.
- [27] Zhao C., Shao J., Cao D., Zhang Y., Li X. (2009) [Chemical constituents of *Galium verum*]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, 3: 2761-2764.
- [28] Shynkovenko I. L., Ilyina T. V., Goryacha O. V., Kovalyova A. M., Komissarenko A. M., Shemchuk N. S., Golembiovskaya O. I. (2018) Phenolic compounds of the liquid extract from cleavers herb (*galium aparine* L.). *Visn farm*, 3: 19-24.
- [29] Li J., Chen L., Li B., Liu S. J., Dong J. X. (2010) Study on the chemical constituents of *Galium aparine* L. *J Int Pharm Res*, 37: 387-389.
- [30] Ilyina T. V., Goryacha O. V., Kovaleva A. M., Koshovyi O. M., Shynkovenko I. L. (2016) A comparative study of morphological features and flavonoid composition of *Galium* L. genus species. *Der Pharm Lett*, 8: 316-321.
- [31] Tămaş M., Stana D., Timiş S. (2006) Comparative phytochemical research of *Galium verum* L. and *G. mollugo* L. *Not Bot Hort Agrobot Cluj*, 34: 18-20.
- [32] Hanganu D., Burtescu R. F., Petrescu S., Pripon Furtuna F. R., Chiş E., Turcuş V., Benedec D., Oniga I., Olah N. K. (2018) *Galium* species – Polyphenolic content and their antioxidant potential. *Hop Med Plants*, 26: 84-93.
- [33] Heide L., Leistner E. (1983) Enzyme activities in extracts of anthraquinone-containing cells of *Galium mollugo*. *Phytochemistry*, 22: 659-662.
- [34] Banthorpe D. V., White J. J. (1995) Novel anthraquinones from undifferentiated cell cultures of *Galium verum*. *Phytochemistry*, 38: 107-111.
- [35] Zhao C. C., Shao J. H., Li X., Xu J., Wang J. H. (2006) A new anthraquinone from *Galium verum* L. *Nat Prod Res*, 20: 981-984.

- [36] Morimoto M., Tanimoto K., Sakatani A., Komai K. (2002) Antifeedant activity of an anthraquinone aldehyde in *Galium aparine* L. against *Spodoptera litura* F. *Phytochemistry*, 60: 163-166.
- [37] Senio S., Pereira C., Vaz J., Sokovic M., Barros L., Ferreira I. C. F. R. (2018) Dehydration process influences the phenolic profile, antioxidant and antimicrobial properties of *Galium aparine* L. *Ind Crops Prod*, 120: 97-103.
- [38] Oleksiuk Y., Bazylko A., Granica S., Koshovyi O., Ilina T., Kovaleva A. Comparative study of the quantitative and qualitative composition of different *Galium* species from Poland and Ukraine flora. The international conference “Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectation. 2020 Autumn”, Kaunas, Lithuania, 23rd October 2020, p. 16.
- [39] Goryacha O. V., Ilyina T. V., Kovalyova A. M., Kashpur N. V. (2014) Phytochemical research of *Galium aparine* L. lipophilic complex and study of its antibacterial activity. *Pharma Innovation J*, 3: 7–10.
- [40] Tzakou O., Couladi M.-M., Philianos S. (1990) Fatty acids and sterols in spring and winter samples of *galium aparine*. *Fitoterapia*, 61: 93.
- [41] Shi G., Liu J., Zhao W., Liu Y., Tian X. (2016) Separation and purification and in vitro anti-proliferative activity of leukemia cell K562 of *Galium aparine* L. petroleum ether phase. *Saudi Pharm J*, 24: 241-244.
- [42] Shinkovenko I. L., Kashpur N. V., Ilina T. V., Kovalyova A. M., Goryacha O. V., Koshovyi O. M., Kryvoruchko O. V., Komissarenko A. M. (2018) Immunomodulatory activity of ethanol extracts from *Galium verum* L. herb. *Čes slov Farm*, 67: 101-106.
- [43] Shinkovenko I. L., Kashpur N. V., Ilyina T. V., Kovalyova A. M., Goryacha O. V., Koshovyi O. M., Toryanyk E. L., Kryvoruchko O. V. (2018) The Immunomodulatory Activity of the Aqueous Extract and Complexes of Biologically Active Compounds of *Galium verum* L. herb. *Čes slov Farm*, 67: 25-29.
- [44] Shynkovenko I. L., Ilyina T. V., Kovalyova A. M., Goryacha O. V., Golembiovskaya O. I., Koshovyi O. M. (2018) Saponins of the extracts of *Galium aparine* and *Galium verum*. *Visn farm*, 4: 16-23.
- [45] Ilyina T. V., Kovalyova A. M., Goryachaya O. V. (2009) Component composition of petroleum, chloroform and ethyl acetate fractions of *Galium Verum* L. *Ukr biopharm j*, 5: 31-36.
- [46] Tava A., Biazzi E., Ronga D., Avato P. (2020) Identification of the Volatile Components of *Galium verum* L. and *Cruciata leavipes* Opiz from the Western Italian Alps. *Molecules*, 25: 2333.
- [47] Ilyina T. V., Goryacha O. V., Kovaleva A. M., Komisarenko A. M. (2008) [Terpenoids of *Galium Verum* L. flowers]. *Bull Pharm*, 4: 25-27.
- [48] Ilyina T. V., Goryacha O. V., Toryanik E. L., Kulish I. A., Kovaleva A. M. (2016) Antimicrobial Activity of the Genus *Galium* L. *Pharmacogn Commun*, 6: 42-47.
- [20 49] Zaichikova S. G., Bokov D. O., Kiselevskii M. V., Antsyshkina A. M., Bondar A. A., Prostodusheva T. V., Shchepochkina O. Yu, Gegechkori V. I. (2020) Determination of the Chemical Composition of Lady's Bedstraw (*Galium verum* L.) Herb Extract by GC-MS. *Pharmacogn J*, 12: 857-863.

- [50] Baser K. H. C., Özek T., Kırimer N., Deliorman D., Ergun F. (2004) Composition of the Essential Oils of *Galium aparine* L. and *Galium odoratum* (L.) Scop. from Turkey. J Essent Oil Res, 16: 305-307.
- [51] Goryacha O. V., Ilina T. V., Kovalyova A. M., Koshovyi O. M. Carboxylic acids of lipophilic complex from *Galium aparine* L. herb. The international conference “Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectation. 2020 Autumn”, Kaunas, Lithuania, 23rd October 2020, p. 60.
- [52] Matei A. O., Gatea F., Teodor E. D., Radu G. L. (2016) Tannins analysis from different medicinal plants extracts using MALDI-TOF and MEKC. Chem Pap, 70: 515-522.
- [53] Chen J., Zhao C. C., Shao J. H., Fan J. D., Huang X. H. (2017) A new insecticidal lignan from *Galium verum*. Chem Nat Compd, 53: 626-628.
- [54] Ohindovschi A., Cojocaru-Toma M., Calalb T. (2021) Chemical composition of *Galium verum* L. and *G. mollugo* L. Rev Farm Moldovei, 45: 46-51.
- [55] Wichtl M. (Ed.) Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Translated by N.G. Bisset, CRC Press, Stuttgart, 1994, pp. 225-227.
- [56] French Pharmacopoeia 2007. *Galium aparine* for homeopathic preparations monograph
- [57] Stanescu U. (Ed.), Hancianu M., Cioanca O., Aprotosoiaie A. C., Miron A. (2014) Plante medicinale de la A la Z, Editia a II-a, revazuta si adaugita. Editura Polirom, Iasi. *Galium* sp.
- [58] Mali S. N., Magar D. S., Sachdeo R. A., Morbale T. S. (2017) Hypothyroidism and Alternative Treatment: An Overview. Int J Sci Res Methodol, 6: 38-52.
- [59] Williamson E., Driver S., Baxter K. (Eds). Stockley’s Herbal Medicines Interactions – A guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. Pharmaceutical Press, London UK, Grayslake, IL, USA, 2009.
- [60] Storl W. D. (2010) Healing Lyme Disease Naturally. History, Analysis and Treatment. North Atlantic Books, Berkeley, CA, USA, pp. 357.
- [61] 81/2003. (XII. 23.) ESzCsM rendelet
- [62] Al-Snafi A. E. (2018) *Galium verum* – A review. Indo Am J Pharm Sci, 05: 2142-2149.
- [63] Roman I., Puică C. (2013) Effects of Anakinetic Stress and *Galium verum* Extract on the Thyroid and Ovary Morphology in Wistar Rats. Bull UASVM, Vet Med, 70: 167-169.
- [64] Roman I., Toma A. V., Farcaș A. D. (2015) Protective effects of *Galium verum* extract on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under anakinetic stress conditions, in rats. Histological aspects. Studia Univ “Vasile Goldiș”, Ser Științele Vieții, 25: 207-214.
- [65] Farcaș A. D., Mot A. C., Zagrean-Tuza C., Toma V., Cimpoiu C., Hosu A., Parvu M., Roman I., Silaghi-Dumitrescu R. (2018) Chemo-mapping and biochemical-modulatory and antioxidant/prooxidant effect of *Galium verum* extract during acute restraint and dark stress in female rats. PLoS ONE, 13: e0200022.
- [66] Gryshchenko O. V., Bobrytska V. V. (2020) Phytoselective therapy is a method of choice for the treatment of mastopathy in combination with premenstrual syndrome. Reprod Endocrinol, 55: 79-89.
- [67] Gryshchenko O. V., Bobrytska V. V. (2019) New patterns of menstrual disorders’ treatment – unification of the method. Reprod Endocrinol, 47: 26-32.

- [68] Gerasimova T. V., Gopchuk E. N. (2015) Luteal phase deficiency correction in women of reproductive age at hypothyroidism background. *Reprod Endocrinol*, 19: 98-101.
- [69] Yoon T. J., Lee C. K., Park T. K., Lee K. H. (2005) Immunostimulant and anti-tumor activity of crude extracts of *Galium aparine* L. *Korean J Pharmacog*, 36: 332-337.
- [70] Schmidt M., Scholz C.-J., Gavril G.-L., Otto C., Polednik C., Roller J., Hagen R. (2014) Effect of *Galium verum* aqueous extract on growth, motility and gene expression in drug-sensitive and -resistant laryngeal carcinoma cell lines. *Int J Oncol*, 44: 745-760.
- [71] Schmidt M., Polednik C., Roller J., Hagen R. (2014) *Galium verum* aqueous extract strongly inhibits the motility of head and neck cancer cell lines and protects mucosal keratinocytes against toxic DNA damage. *Oncol Rep*, 32: 1296-1302.
- [72] Pashapour S., Heshmati M., Mousavi Z., Esmaili S. (2020) The Cytotoxicity of the Chloroform and Petroleum Ether Fractional Extracts of *Galium verum* L. in HepG2 and HT29 Cell Lines. *J Kermanshah Univ Med Sci*, 24: e101079.
- [73] Korkmaz N., Dayangaç A., Sevindik M. (2021) Antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of *Galium aparine*. *J Fac Pharm Ankara*, 45: 554-564.
- [74] Zagayko A. L., Briukhanova T. O. (2018) A comparative study diuretic activity of *Galium verum* various extracts. *Ukr biofarm ž*, 54: 31-34.
- [75] Bradic J., Zivkovic V., Srejovic I., Jakovljevic V., Petkovic A., Nikolic Turnic T., Jeremic J., Jeremic N., Mitrovic S., Sobot T., Ponorac N., Ravic M., Tomovic M. (2019) Protective Effects of *Galium verum* L. Extract against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Spontaneously Hypertensive Rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 4235405.
- [76] Bradic J., Jeremic N., Petkovic A., Jeremic J., Zivkovic V., Srejovic I., Sretenovic J., Matic S., Jakovljevic V., Tomovic M. (2020) Cardioprotective effects of *Galium verum* L. extract against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Arch Physiol Biochem*, 126: 408-415.
- [77] Lotfy B. M. M., Mousa M. R., El-Shehry M. S. F. E.-S., Ahmed S. H. A.-F., Ali S. B., Al Shawoush A. M., Mohamed A. S. (2022) Therapeutic Potency of *Gallium verum* Extract on Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Biointerface Res Appl Chem*, 12: 6010-6020.
- [78] Khan M. A., Jehanzeb, Shafiullah, Malik S. A., Shafi M. (2008) Hepatoprotective effects of *Berberis lycium*, *Galium aparine* and *Pistacia integerrima* in carbon tetrachloride (CCl₄)-treated rats. *J Postgrad Medical I*, 22: 91-94.
- [79] Mitic V. D., Stankov-Jovanovic V. P., Ilic M. D., Vasiljevic P. J., Zabar A. Lj., Stojanovic G. S. (2014) The antioxidant, hemolytic and cholinesterase inhibition properties of *Galium verum* L. and *Tragopogon pratensis* subsp. *Pratensis*. *Bulg Chem Commun*, 46: 269-276.
- [80] Yiğit D., Yiğit N., Özgen U. (2008) An investigation on the anticandidal activity of some traditional medicinal plants in Turkey. *Mycoses*, 52: 135-140.
- [81] Shynkovenko I. L., Ilyina T. V., Goryacha O. V., Kovalyova A. M., Osolodchenko T. P., Komisarenko A. M. (2017) The Phytochemical Profile and Antibacterial Activity of the Fluid Extracts of *Galium verum* L. herb. *Visn farm*, 4: 25-28.
- [82] Goryacha O. V., Kashpur N. V., Ilyina T. V., Kovalyova A. M. (2014) The antibacterial activity of lipophilic complexes from bedstraws against microorganisms of Enterobacteriaceae family. *Clin Pharm*, 18: 49-51.
- [83] Sharifi-Rad M., Iriti M., Sharifi-Rad M., Gibbons S., Sharifi-Rad J. (2016) Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity of Rubiaceae, Fabaceae and

Poaceae plants: A search for new sources of useful alternative antibacterials against MRSA infections. *Cell Mol Biol*, 62: 39-45.

[84] Lakić N. S., Mimica-Dukić N. M., Isak J. M., Božin B. N. (2010) Antioxidant properties of *Galium verum* L. (Rubiaceae) extracts. *Cent Eur J Biol*, 5: 331-337.

[85] Mavı A., Terzı Z., Özgen U., Yildirim A., Coşkun M. (2004) Antioxidant Properties of Some Medicinal Plants: *Prangos ferulacea* (Apiaceae), *Sedum sempervivoides* (Crassulaceae), *Malva neglecta* (Malvaceae), *Cruciata taurica* (Rubiaceae), *Rosa pimpinellifolia* (Rosaceae), *Galium verum* subsp. *verum* (Rubiaceae), *Urtica dioica* (Urticaceae). *Biol Pharm Bull*, 27: 702-705.

[86] Neelam S., Khan Z. U. D. (2012) Antioxidant activity of *Galium aparine* L. from Punjab, Pakistan. *Pak J Bot*, 44: 251-253.

[87] Bokhari J., Khan M. R., Shabbir M., Rashid U., Jan S., Zai J. A. (2013) Evaluation of diverse antioxidant activities of *Galium aparine*. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 102: 24-29.

[88] Zhao R., Chen Z., Jia G., Li J., Cai Y., Shao X. (2011) Protective effects of diosmetin extracted from *Galium verum* L. on the thymus of U14-bearing mice. *Can J Physiol Pharmacol*, 89: 665-673.

[89] Kavvadias D., Sand P., Youdim K. A., Qaiser M. Z., Rice-Evans C., Baur R., Sigel E., Rausch W. D., Riederer P., Schreier P. (2004) The flavone hispidulin, a benzodiazepine receptor ligand with positive allosteric properties, traverses the blood-brain barrier and exhibits anticonvulsive effects. *Br J Pharmacol*, 142: 811-820.

[90] https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm

[91] A Bizottság (EU) 2017/2470 végrehajtási rendelete (2017. december 20.) az új élelmiszerek uniós jegyzékének az új élelmiszerekről szóló (EU) 2015/2283 európai parlamenti és tanácsi rendelet alapján történő megállapításáról

[92] EFSA Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements, 2012

[93] Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi

[94] Empfehlung Österreichische Liste essbarer Wildpflanzen und Blüten (BMASGK-75210/0008-IX/B/13/2019 vom 5.7.2019, 2021-0.350.881 vom 6.7.2021)

[95] Österreichisches Lebensmittelbuch, IV. Auflage, Kapitel / B 31 / Tee und teeähnliche Erzeugnisse (BMASGK-75210/0008-IX/B/13/2019 vom 5.7.2019)

[96] Lists of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities

[97] WKF Inventarliste Lebensmitteldrogen – Stand 27.06.2019

[98] Pravilnik o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno, 2013

[99] Gry J., Hallas-Møller T., Pedersen E., Pilegaard K., Strube M (2011) Drogelisten: Vurdering af planter, svampe og dele heraf anvendt i kosttilskud og urtete, DTU Fødevareinstituttet

[100] Forskrift om endring i forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten), forskrift om tilvirking og import av legemidler og forskrift om legemidler (legemiddelforskriften) (FOR-2020-06-23-1384)

[101] Smernice za opredelitev izdelkov, 2019

[102] Decree regulating the use of vegetable substances and preparations in food supplements, replacing the Decree of the Minister for Health of 9 July 2012

[103] Arrêté royal relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes du 31 Aout 2021

[104] Kuznetsova M. I., Kuznetsov S. V., Zaichikova S. G., Bondar A. A. (2018) Investigation of the toxicity of yellow bedstraw (*Galium verum*) aqueous extract. Pharmacy, 2018(6): 10.