



# FARMACOGNOSIA, FARMACOLOGIA E TERAPIA LOW DOSE DI *AESCULUS HIPPOCASTANUM* LINN. – FOCUS SU AESCULUS HEEL COMPLEX

*Gli alberi sono santuari.  
Chi sa parlare con loro, chi sa ascoltarli, percepisce la verità.  
Essi non predicano dottrine o ricette  
ma predicano, noncuranti del particolare,  
la legge primordiale della vita.*

Hermann Hesse - Peter Camenzind, 1904

## LA CASTAGNA DEL CAVALLO

L'ippocastano (*Aesculus hippocastanum* LINN., 1753) è una pianta carismatica, maestosa, decidua, che può raggiungere i 25-30 mt d'altezza ed i 250 anni d'età (Plichta et Al., 2022).

– L'Unione Mondiale per la Conservazione della Natura (IUCN), nel 2017 include l'ippocastano nell'elenco delle specie vegetali "vulnerabili".

Secondo i criteri IUCN, una specie è vulnerabile se la sua probabilità di estinzione è superiore al 10% in 100 anni.

Ritenuto erroneamente originario dell'India (*in extenso*: dell'Asia), da cui uno dei molti nomi popolari del seme, "castagna d'India", ha origine in un'area circoscritta della penisola balcanica (Grecia settentrionale, Macedonia, Serbia e Bulgaria), in seguito diffusosi in tutta Europa, Sud-Est asiatico e Nord America occidentale (Koch, 1857).

Austria, Francia e Inghilterra – soprattutto – accolsero con favore l'introduzione di questo bel taxon botanico molto ornamentale per giardini, parchi, viali e caratterizzato da ottima resilienza ambientale e da adattabilità climatica, cui si aggiunge crescita rapida su terreni di qualsiasi natura.

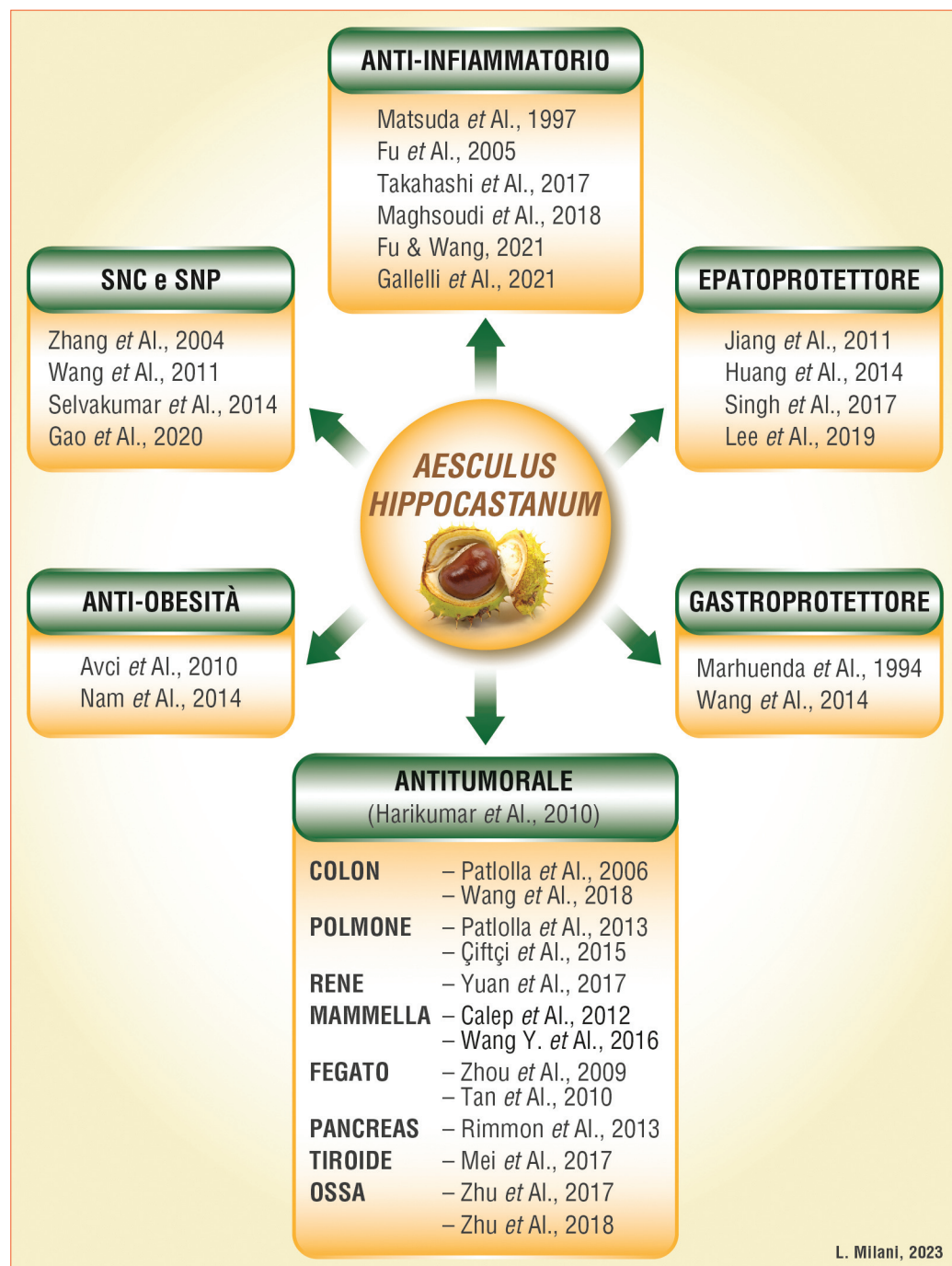


Maclef A. – Atlas des Plantes de France. Paris, 1891. Pl. 64. Originale: cm 15x22.

TAB. 1

Oltre alle più note proprietà capillarotoniche, venotoniche ed antiedemigene, i principali principi attivi sintetizzati da *A. hippocastanum* LINN. (seme, corteccia, foglie) sviluppano altre interessanti attività biologiche che in futuro potrebbero avere importanti estensioni terapeutiche.

– Tutti gli Autori citati nella Tabella sono riportati in Bibliografia.



– Ancora attualmente, nel *Jardin du Luxembourg* - Parigi si possono ammirare lunghe filiere di ippocastani, i più vecchi dei quali furono fatti piantare per volere di Napoleone.

L'ippocastano è anche – tra gli altri – un *biomonitor* sensibile ed affidabile di inquinamento atmosferico (Petrova *et al.*, 2012).

– Secondo il recente ordine sistematico, *Aesculus* è genere appartenente alla Fam. Sapindaceae [no Hippocastanaceae (*Botanical Journal of the Linnean Society*, 2016), come riportato frequentemente ed erroneamente anche in recenti elaborati scientifici che trattano l'argomento] che annovera una

ventina di specie e sottospecie; di queste, prevalentemente *A. hippocastanum* LINN., *A. chinensis* Bunge (*Qi Ye Shu*) (Roi, 1955; Yeung, 1985) e *A. indica* (Wall. ex Cambess) Hook sono ufficialmente riconosciute come fonti di prodotti farmaceutici, fitoterapici ed omeopatici.

Molto recentemente, Yadav *et al.* (Aut. cit., 2022) hanno effettuato revisione circostanziata degli aspetti fitochimici e farmacologici di *A. indica* e Idris *et al.* (Aut. cit., 2020) degli stessi aspetti di *A. hippocastanum*.

– Tutti i taxa *Aesculus* sono molto simili sia morfologicamente sia farmacologicamente.

– Il significato etimologico del termine "*hippocastanum*" (dal

greco: castagna del cavallo) viene precisato da Pietro Andrea Matthioli (1501-1578) ne *I Discorsi*, verbatim: “(omissis) ... chiamansi a Costantinopoli castagne cavalline per giovare elle ai cavalli bolsi (NdA: che respirano a fatica, enfisematosi) e che tossiscono date loro a mangiare. Mandommene già da Costantinopoli un ramo con i ricci pieni l’eccellentissimo medico Guglielmo Quacelbeni Giammengo” (Matthioli, 1568). Il termine *Aesculus* deriva dal latino “*esca*” = cibo, alimento, nutrimento.

– La pianta produce, a Settembre-Ottobre, frutti rotondeggianti (capsule) muniti di asperità spiniformi al cui interno, generalmente, alloggiato **1-2 semi** (max. 4) morfologicamente molto simili alla castagna comune che invece è il frutto del castagno (*Castanea sativa* Mill., 1768).

I semi di *Aesculus* hanno un sapore amaro e – durante la cottura – un odore sgradevole; sono tossici (Williams & Olsen, 1984; AA.VV., 2016; Yi & Lee, 2021).

- I sintomi di avvelenamento nell’uomo, come negli animali, dipendenti – ovviamente – dalla quantità di semi ingeriti, dal peso e dalle condizioni generali di salute dell’individuo, includono sudorazione, vomito, depressione respiratoria, mioclonie, paralisi, coma e morte (Zajac et Al., 2014; Yi & Lee, 2021; Suryavanshi & Kulkarni, 2022).

– Non sono infrequenti i danneggiamenti al glomerulo ed al tubulo renale (Abdollahi et Al., 2019; Kiliš-Pstrusińska & Wiela-Hojeńska, 2021).

L’Agenzia per la sicurezza alimentare francese (Anses) ha pubblicato un *report* in cui si specifica che la castagna d’India ha provocato il **12%** di tutti i casi di intossicazione dal 2012 al 2018, seconda solo alle piante con bulbo (14%).

– Nell’uomo, anche se la ricerca etnofarmacologica evidenzia il largo uso dei semi di *A. hippocastanum* bolliti e ai bassi

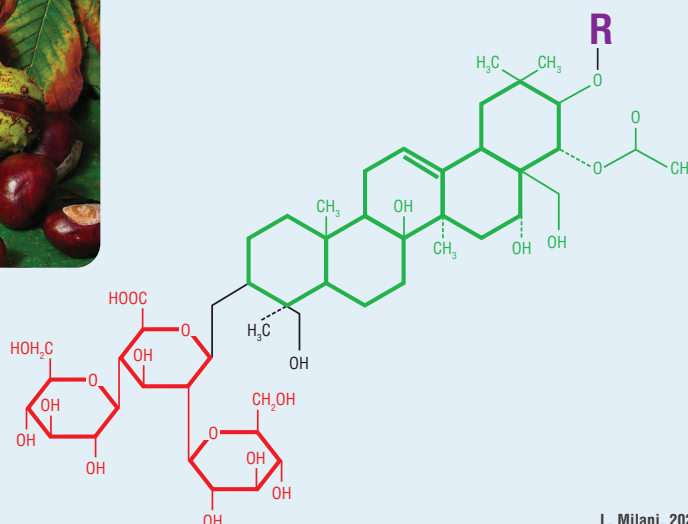
dosaggi (Bombardelli et Al., 1996) per il trattamento di diverse malattie e disturbi come infezioni prostatiche e vescicali, tosse, diarrea, dismenorrea, tinnitus (Sirtori, 2001), preventivo del meteorismo e stimolante la digestione, antisettico, analgesico ed antipiretico (Matsuda et Al., 1997), il suo uso corrente è prevalentemente declinato come **anti-infiammatorio** (Fu et Al., 2005; Li et Al., 2015), **venotonico** (Girerd et Al., 1961; Siebert et Al., 2002; Fallier-Becker et Al., 2004; EMA, 2020) ed **anti-edemigeno** [protezione dell’endotelio dal danno ipossico (Qing, 2019); edema post-traumatico e post-chirurgico (Wang B. et Al., 2016)], come sarà dettagliato in seguito.

- *A. hippocastanum* non è indicato per il controllo degli edemi cardiaci, epatici e renali.

– Numerosi studi clinici controllati, randomizzati, hanno confermato inequivocabilmente l’efficacia della **β-escina** e della **esculina**, i due principali principi attivi sintetizzati da *A. hippocastanum* (vedi oltre), nella terapia della **Insufficienza venosa cronica** (Bielanski & Piotrowski, 1999; Pittler & Ernst, 1998; 2012), **Varici** (Zhang et Al., 2010), **Congestione venosa** (EMA, 2020), **Varicocele** e infertilità associata (Fang et Al., 2010), **Emorroidi** (Ezberci & Ünal, 2018), **Ematomi** ed **Edemi post-traumatici** (Hernandez Carbajal et Al., 1971; Tsuyama, 1977), **post-chirurgici** e secondari nell’**Artrite reumatoide** (Zhang et Al., 2019).

– L’uso terapeutico di *A. hippocastanum* sarebbe ingiustificativamente molto riduttivo se fosse indirizzato unicamente all’Apparato circolatorio venoso, poiché è stata prodotta ampia e probante letteratura di qualità anche per molte altre indicazioni cliniche (TAB. 1), a dimostrazione che la medicina dell’esperienza, se e quando sostenuta da evidenze scientifiche robuste, è sempre prodromica agli sviluppi della medicina della scienza.

Mai il contrario.



L. Milani, 2023

TAB. 2

**β-Escina, formula.**

– La **β-escina**, una saponina, esibisce un nucleo di residui zuccherini (rosso), un nucleo agliconico triterpenico pentaciclico (verde) ed un radicale (R) (viola) costituito da ac. angelico (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>).



## β-ESCINA E... TANTO ALTRO

Dai semi freschi o essiccati di tutte le specie appartenenti al gen. *Aesculus*, tra cui – soprattutto – *A. hippocastanum* LINN., *A. chinensis* Bunge e sottospecie (*A.c. wilsonii* e *A.c. chekiangensis*, in Cina), *A. turbinata* Blume, in Giappone e *A. indica* (Wall. ex Cambess) Hook, in India e Nepal, si ottengono **8-28%** di saponine, di cui **13-15%** di **escina**.

• Escina non è un'unica sostanza, bensì una **miscela** di **saponine triterpeniche pentacicliche** isolate per la prima volta chimicamente senza denaturazione da Lorenz & Marek (Aut. cit., 1960) e da Vogel & Uebel (Aut. cit., 1960).

– La frazione fu denominata **escina** [in seguito **β-escina** (Piet-

ta et Al., 1989; Sirtori, 2001)], molecola complessa che esibisce un residuo trisaccaridico (glucosio - galattosio - xilosio) e 1 dominio agliconico triterpenico pentaciclico a 30 atomi di C esterificato con l'acido angelico (TAB. 2) [formula bruta  $C_{55}H_{86}O_{24} \cdot H_2O$ ; peso molecolare 1131,27 Da].

La β-escina è presente in 2 isoforme: isoescina Ia (Wu et Al., 2010) e Ib (Dudek-Makuch & Matławska, 2011), entrambe biologicamente attive.

– Oltre alla β-escina, i taxa appartenenti al gen. *Aesculus* sintetizzano flavonoidi (glicosidi della quercitina, kaempferolo, leucocianidina, rutina), derivati della cumarina (esculina, fraxetina) (Dudek-Makuch & Matławska, 2013), carotenoidi, acidi grassi a catena lunga, steroli ed amidi (30-60%). La β-escina è estratta principalmente dai semi; in subordine anche dalla corteccia (1%) e dalle foglie (0,2%) di *A. hippocastanum*.

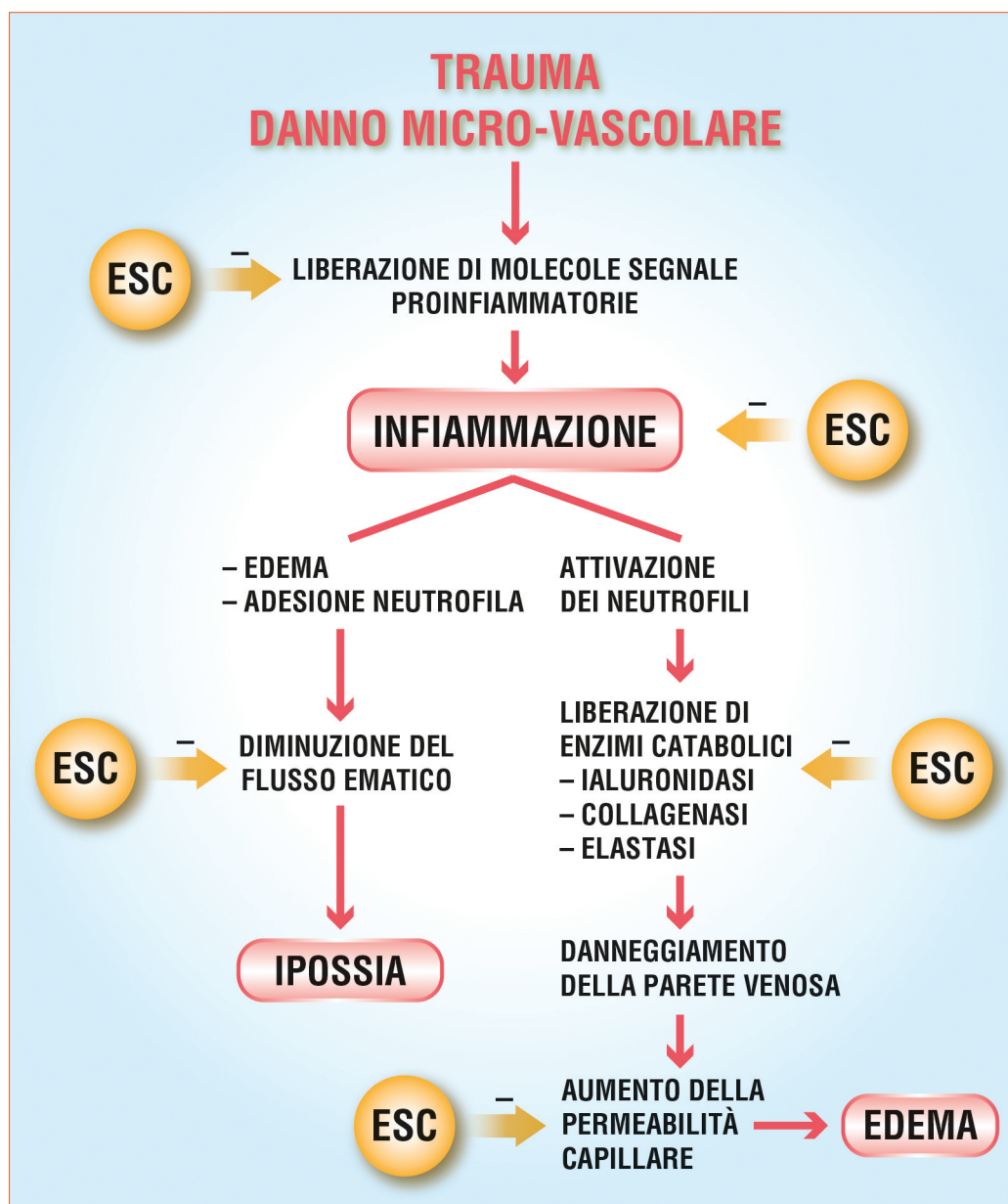
TAB. 3

A seguito di un trauma o per varie alterazioni della pressione veno-capillare, si determina  
1) infiammazione;  
2) ipossia e 3) edema.

– La β-escina (ESC) inibisce i 5 passaggi (step) fondamentali della progressione del processo patologico.

Per ulteriori specificazioni, vedi Tab. 4.

– Tabella tradotta e modificata da:  
Gallelli L. – Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties.  
Drug Des Devel Ther. 2019 Sep 27; 13:3425-3437.





TAB. 4

L'azione combinata β-escina + esculina, inibenti rispettivamente la 5-LOX e le COX-1 e -2 risolve l'essudato-edema, aumenta la resilienza della parete vascolare (diminuzione della permeabilità dell'endotelio e delle cellule muscolari) e contrasta il dolore locale.

COX-1 – Cicloossigenasi-1  
 COX-2 – Cicloossigenasi-2  
 5-LOX – 5-Lipoossigenasi  
 PGF2α – Prostaglandina 2α  
 PGI<sub>2</sub> – Prostaglandina I<sub>2</sub>  
 PGE<sub>2</sub> – Prostaglandina E<sub>2</sub>  
 PGD<sub>2</sub> – Prostaglandina D<sub>2</sub>  
 TXA<sub>2</sub> – Trombossano A<sub>2</sub>  
 LTA<sub>4</sub> – Leucotriene A<sub>4</sub>  
 LTC<sub>4</sub> – Leucotriene C<sub>4</sub>  
 LTD<sub>4</sub> – Leucotriene D<sub>4</sub>  
 LTE<sub>4</sub> – Leucotriene E<sub>4</sub>.

• Di particolare interesse è l'azione biologica della β-escina sulla cascata infiammatoria che colpisce l'Apparato circolatorio veno-capillare.

– Durante le primissime fasi della cascata infiammatoria, si assiste ad un incremento di ATP nelle cellule endoteliali della parete venosa (come nella stasi venosa) (Arnould et Al., 1996; Domanski et Al., 2016) e di Ossido nitrico (NO) (Evans, 1995); questo induce l'entrata di Ca<sup>++</sup> nelle cellule endoteliali e conseguente attivazione di fattori pro-infiammatori come prostaglandine (Michiels et Al., 1993), PAF (*Platelet-Activating Factor* – Fattore di attivazione delle piastrine) (Vargaftig et Al., 1981; Arnould et Al., 1993), TNFα (Gupta et Al., 2014) e IL-6 (Zhang et Al., 2019) che portano a reclutamento, adesione neutrofila e liberazione di istamina e di serotonina (aumento della permeabilità vascolare) che – a propria volta – provoca **migrazione extravasale di leucociti, vasculopatia e edema** (Dudek-Makuch & Studzińska-Sroka, 2015).

• La β-escina si inserisce nella progressione della cascata infiammatoria bloccando tutti i 5 passaggi fondamentali (TAB. 3).

Domanski et Al. (Aut. cit., 2016) sostengono che sia coinvolta anche l'alterata omeostasi del colesterolo che porta a perturbazioni del citoscheletro della cellula endoteliale, seguite da attivazione di NF-kB\* (Wang et Al., 2013).

Inoltre, l'azione di *A. hippocastanum* (anti-infiammatoria, anti-edemigena, capillarotonica e venotonica) è sostenuta – oltre che dall'azione della β-escina – anche dalla **esculina**, un glucoside cumarinico.

• L'azione combinata di **β-escina**, che inibisce la 5-LOX (Lipoossigenasi-5) e – conseguentemente – la cascata dei leucotrieni A<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> e di **esculina** che inibisce le **COX-1** e **-2** (cicloossigenasi 1 e 2) e – conseguentemente – la cascata delle prostaglandine F<sub>2α</sub>, I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> e del trombossano A<sub>2</sub>, razionalizza l'uso di *A. hippocastanum* nelle terapie delle affezioni per cui è indicato, inibendo gli enzimi catabolici **ialuronidasi, collagenasi ed elastasi**, così preservando l'integrità della matrice extracellulare perivascolare (TAB. 4).

\* **NFκB** (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells): complesso proteico agente come fattore di trascrizione.

Inoltre, Wang et Al. (Aut. cit., 2013), Zhao et Al. (Aut. cit., 2018) e Gallelli et Al. (Aut. cit., 2021) sostengono l'azione simil glucocorticoide della  $\beta$ -escina.

## AESCULUS HEEL COMPLEX

**Aesculus Heel Complex** (Biologische Heilmittel GmbH - Baden-Baden, Germania) è un medicinale BrSM iniettabile (1 fiala = 1,1, ml) contenente unicamente **Aesculus hippocastanum D12, D30, D200** in parti uguali (ana 367 mg), indicato per tutti i disturbi circolatori caratterizzati da Insufficienza venosa di vario grado e localizzazione.

– L'Insufficienza venosa è evento clinico prevalente nel genere F dopo i 40 aa di età, conseguente ad un difficoltoso ritorno ematico al cuore che, negli arti inferiori, innesca l'aumento pressorio nei capillari, manifestantesi con gambe e caviglie gonfie e "pesanti", formicolio alle gambe, iper-pigmentazione ed inspessimento cutaneo locale, crampi al polpaccio (mm. gemelli del m. tricipite surale), teleangectasie, varici e – nei casi più gravi e cronici – ulcere cutanee, soprattutto peri-malleolari interne. La malattia occorre più frequentemente negli individui sedentari e in sovrappeso/obesi, soprattutto se sofferenti di Lipoedema.

In Omeopatia, Aesculus è indicato per le varici; la pletora venosa elettivamente centrata sul fegato ed il Sistema portale con importante risentimento emorroidario e congestione di tutti gli organi del piccolo bacino; dolori lombari concomitanti, soprattutto localizzati alle articolazioni sacro-iliache; emorroidi poco sanguinanti e cellulite.

– Queste le **Golden Keynotes** di Aesculus ricavate secondo personale metodologia di indagine e di confronto dopo consultazione di 12 Autorevoli Autori di Materie Mediche Omeopatiche (per dettagli, vedi in Milani, 2009).

- Solo le **Golden Keynotes** del medicinale *low dose* oggetto di studio sono comparabili con la patogenesi sperimentale (attività farmacologica) dei principali principi attivi (nel caso di *A. hippocastanum*:  $\beta$ -escina, esculina, ecc.) sintetizzati dal taxon da cui è derivata la Tintura Madre per la preparazione del medicinale omeopatico oggetto di studio.

– Aesculus *low dose* non esibisce ormesi *sensu* Calabrese & Baldwin, 2016, ossia non inverte l'effetto del *toxicon* del seme di *A. hippocastanum* (**effetto simile atossico**).

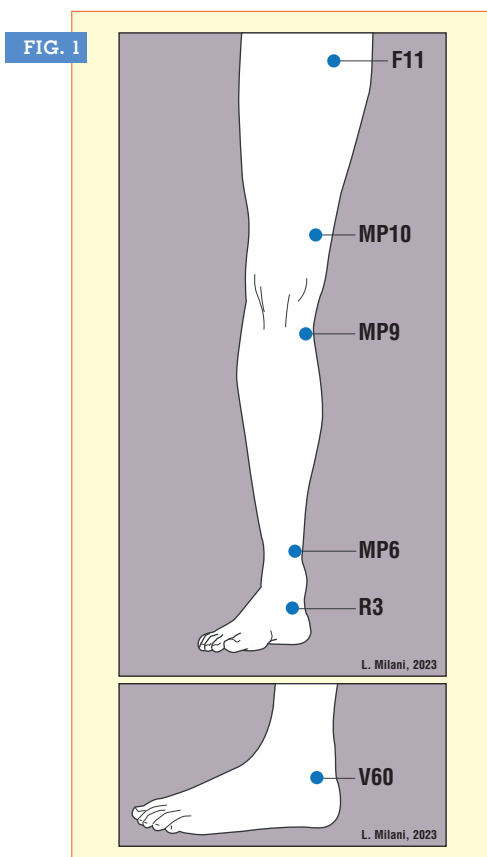
### TERAPIA LOCALE

**1 - Insufficienza venosa arto inferiore; edema localizzato** (gambe e caviglie)

6 Zonidi\*\* di Agopuntura (FIG. 1):

- **Milza-Pancreas (MP) 6**  
– Sul margine postero-interno della tibia, 8-9 cm superiormente al malleolo interno.
- **Milza-Pancreas (MP) 9**  
– Nell'angolo formato dalla tuberosità interna della tibia e dal suo margine posteriore.
- **Milza-Pancreas (MP) 10**  
– Sulla superficie interna della coscia, sul margine posteriore del m. sartorio, 6-7 cm superiormente all'angolo posteriore superiore del condilo interno del femore.
- **Rene (R) 3**  
– 3 cm inferiormente al malleolo interno.
- **Fegato (F) 11**  
– Sulla superficie interna della coscia, posteriormente al margine interno del m. sartorio.
- **Vescica (V) 60**  
– Sul margine superiore del calcagno, a metà distanza tra il tendine d'Achille ed il malleolo esterno.

Iniezione (0,2 ml o 0,4 ml) intradermica (i.d.) o sottocutanea (s.c.) in ciascuno dei 6 Zonidi sopraindicati di 1 o 2 fiala/e di Aesculus Heel Complex.



\*\* **Zonide**. Il cosiddetto "Punto" di Agopuntura **non** è un punto sulla cute, come egregiamente dimostrato dalla ricerca istologica che ha evidenziato la presenza di terminazioni nervose libere Aδ e c e 6 tipi di recettori diversi (in Milani, 2004).  
– Il Punto di Agopuntura è – piuttosto – uno **Zonide**, piccola area rotondeggiante di 1-2 cm di  $\varnothing$ , il che ne rende più agevole la reperibilità ed il trattamento iniettorio.



Utilizzare un comune ago da insulina o da mesoterapia 26G x 13 mm.

Freiwald (Aut. cit., 1984) suggerisce, per il trattamento delle disfunzioni circolatorie delle estremità inferiori, Aesculus-Injeel (vecchia denominazione in Italia di Aesculus Heel Complex) nei soli 3 Zonidi di Agopuntura **6MP**, **9MP** e **10MP** (0,3-0,5 ml del medicinale per Zonide).

## 2 Congestione pelvica, prostatica, Dismenorrea, Varicocele, Emorroidi

Lo Zonide di Weihe Aesculus (Milani, 2004) non è coincidente con alcuno Zonide di Agopuntura.

– È localizzato sull'orizzontale passante per il punto limite tra i 7/8 superiori ed 1/8 inferiore della Linea xifo-ombelicale (X.O.), cm 2 da questa (FIG. 2). Iniettare bilateralmente s.c. 1 o 2 fiala/e di Aesculus Heel Complex, metà a dx, metà a sn.

## 3 Dismenorrea

Dermalgie riflesse (DR) di Jarricot – Utero e Salpingi (FIG. 3):

– DR Utero = Linea ombelico-pubica (O.P.), al centro

– DR Salpingi = a 4 cm lateralmente dalla DR Utero.

Iniettare bilateralmente s.c. 2 fiale; 0,7 ml in ciascuna delle 3 Dermalgie riflesse sopraindicate.

## 4 Sacro-ileite

Iniezione s.c. di 2 fiale, 1 per lato; il contenuto di ciascuna fiala (1,1 ml) va iniettato in 2 punti, 1 superiore e 1 inferiore dell'articolazione sacro-iliaca (FIG. 4).

Per 1, 2, 3 e 4: numero di sedute: **1/settimana x 4-6-8 settimane consecutive** in dipendenza della situazione clinica.

– Ciclo di richiamo di 3 sedute dopo 3 mesi dall'ultima seduta del primo ciclo.

– **NOTA:** Nonostante in Aesculus Heel Complex la diluizione più bassa di *A. hippocastanum* sia D12 (picomoli), è prudente non somministrare il prodotto ai bambini < 12 aa, alle gravidie e durante l'allattamento.

## TERAPIA DOMICILIARE

**Aesculus Heel** (Aesculus D4) gocce, 20 gtt x 2/die +  
**Arnica comp.-Heel®** gocce, 20 gtt x 2/die +  
**Anti Age Ven** (Aesculus D3), 3-5 granuli mattino e sera, possibilmente lontano dai pasti +  
**Hamamelis** crema, 2 applicazioni/die massaggiando dalla caviglia al ginocchio.

Terapia x 2-3 mesi consecutivi. Ripetere il ciclo x 2 volte/anno.

– **NOTA:** Ricordo che il medicinale BrSM **Aesculus compositum** è indicato nei disturbi del **circolo arterioso**, non venoso, per cui non deve essere prescritto per questi ultimi.

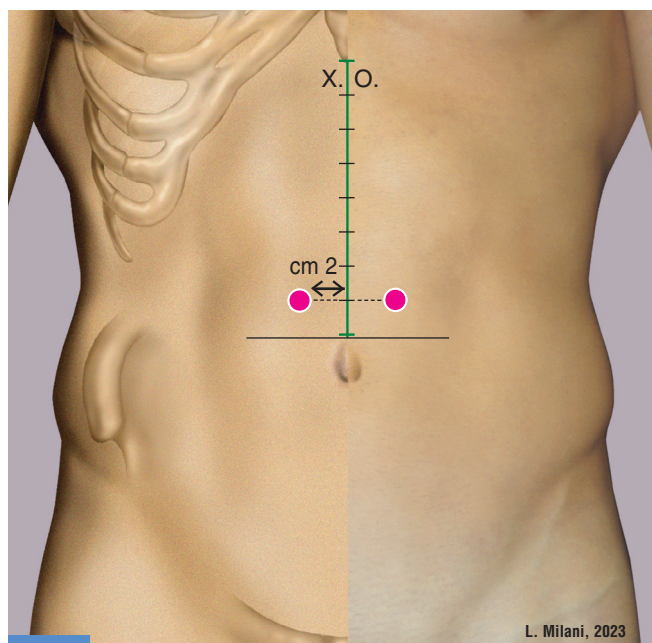


FIG. 2

L. Milani, 2023

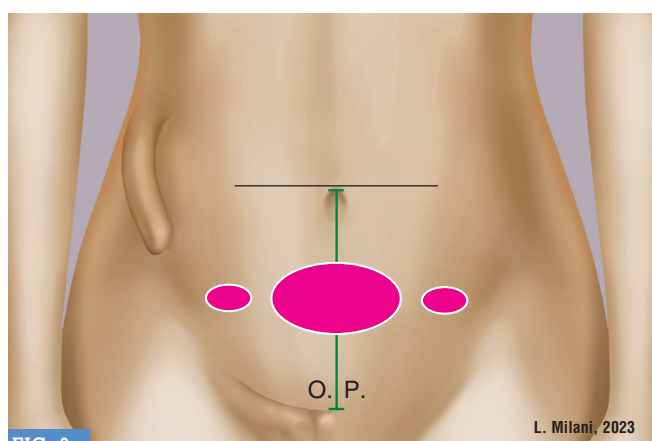


FIG. 3

L. Milani, 2023

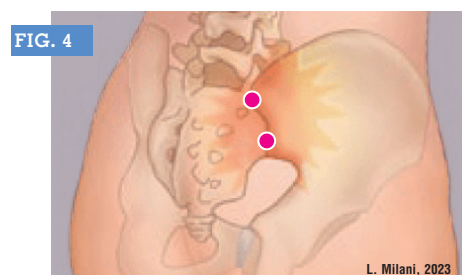


FIG. 4

L. Milani, 2023

## DÀ DUE VOLTE CHI DÀ SUBITO

L'iniezione "dove serve" e di facile esecuzione di un medicinale *low dose* iniettabile, approvato come tale, di provata efficacia, privo di effetti avversi e sostenuto scientificamente, è lo strumento più **diretto** e **veloce** non solo per il trattamento delle malattie a carico dell'Apparato Osteo-Artro-Miofasciale, bensì anche di quelle che coinvolgono organi e visceri.

Per loro caratteristiche storiche, esperienziali, fattuali e scientifiche, gli Zonidi di Agopuntura possono essere considerati piccole aree privilegiate, aventi struttura istologica e caratteristiche anatomiche ben definite (Milani, 2004).

– Molti punti ed aree della Semeiotica fisica coincidono o sono molto prossimi agli Zonidi di Agopuntura per le stesse patologie.

Gli Zonidi indicati per una specifica patologia che “sembrano” distanti dall’area sede di detta patologia sono connessi metamERICAMENTE con l’organo, viscere o struttura anatomica che si intende trattare (Teoria dermato-neuromerica - Milani, 1978; 1980; 1983; 2004).

– Ben 5 dei 6 Zonidi indicati per il trattamento dell’insufficienza venosa *disegnano* sulla cute – se ipoteticamente uniti dal basso all’alto – il decorso della grande safena.

• L’assorbimento di un medicinale iniettabile nello spessore della cute o del derma esibisce alcune caratteristiche farmacodinamiche particolari come

- 1) prolungata persistenza nello Zonide di iniezione
- 2) lento e progressivo assorbimento nei Tessuti vicini
- 3) nullo o scarso passaggio nella circolazione linfatica o ematica.

– L’informazione farmacologica è più franca poiché gli Zonidi di Agopuntura rappresentano la via d’entrata più diretta dei medicinali biologici *low dose* altamente informativi (Del Giudice & Tedeschi, 2014).

Secondo l’indagine di Stock (Aut. cit., 2003) – infatti – su 327 medici intervistati circa l’uso di medicinali BrSM iniettabili: il 77% dichiarava un effetto terapeutico più rapido e migliore; il 57% miglior controllo della terapia e il 38% miglior tollerabilità.

– Da ultimo – ma non certamente per ultimo – la terapia iniettorica praticata dal medico coopera ad aumentare la *compliance* medico-paziente (alleanza terapeutica) e paziente-farmaco, con ulteriore potenziamento del risultato terapeutico.

Arnau de Vilanova (1240-1311), medico catalano tra i primi Maestri della Scuola medica montpellierina, afferma che “... la prima medicina che il medico prescrive al malato è... se stesso” (in Dulieu, 1975).

– Aveva ragione.

Dedico questo elaborato alla cara memoria di Maria Rovesta, in gioventù mondana nelle risaie del Basso Mantovano, mia prima paziente curata con *Aesculus-Injeel*.

## Bibliografia

- A** – AA.VV. – University of California - ARN Publication 8560. April, **2016**.  
 – Abdollahi E. et Al. – Role of Medicinal Herbs in the Development of Renal Adverse Effects: A Review Study. *Journal of Medicinal Plants* **2019**; 18(72): 23-45.  
 – Arnould T. et Al. – Increased PMN adherence on endothelial cells after hypoxia: involvement of PAF, CD18/CD11b, and ICAM-1. *Am J Physiol.* **1993** May; 264(5 Pt 1):C1102-10.  
 – Arnould T. et Al. – Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* **1996** Nov 14;315(2):227-33.  
 – Avci G. et Al. – Effects of escin mixture from the seeds of *Aesculus hippocastanum* on obesity in mice fed a high fat diet. *Pharm Biol.* **2010** Mar; 48(3):247-52.
- B** – Bielski T.E. & Piotrowski Z.H. – Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *J Fam Pract.* **1999** Mar; 48(3):171-2.  
 – Bombardelli E. et Al. – *Aesculus hippocastanum* L. *Fitoterapia*, **1996**; 67(6): 483-411.
- C** – Calabrese E.J. & Baldwin L.A. – Defining hormesis, **2016**.  
<https://doi.org/10.1191/0960327102ht217a>.  
 – Calep A.G.S. et Al. – Antioxidant capacity and cytotoxicity of *Aesculus hippocastanum* on breast cancer MCF-7 cells. *J Food Drug Anal* **2012**; 20: 692-698.  
 – Çiftçi G.A. et Al. – Escin reduces cell proliferation and induces apoptosis on glioma and lung adenocarcinoma cell lines. *Cytotechnology.* **2015** Oct; 67(5):893-904.
- D** – Del Giudice E. & Tedeschi A. – Struttura frattale dei segnali elettromagnetici presenti nelle strutture acquose della materia vivente. *La Med. Biol.*, **2014**/3; 39-43.  
 – Domanski D. et Al. – Molecular Mechanism for Cellular Response to  $\beta$ -Escin and Its Therapeutic Implications. *PLoS One.* **2016** Oct 11;11(10):e0164365.  
 – Dudek-Makuch M. & Matławska I. – Flavonoids from the flowers of *Aesculus hippocastanum*. *Acta Pol Pharm.* **2011** May-Jun; 68(3):403-8.  
 – Dudek-Makuch M. & Matławska I. – Coumarins in horse chestnut flowers: isolation and quantification by UPLC method. *Acta Pol Pharm.* **2013** May-Jun; 70(3):517-22.  
 – Dudek-Makuch M. & Studzińska-Sroka E. – Horse chestnut – efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. *Braz J Pharmacogn.*, **2015**; 25 (5): 533-541.  
 – Dulieu L. – La Médecine à Montpellier. Tome I. Le Moyen Age. Les Presses Universelles. Avignon, **1975**.
- E** – EMA (European Medicines Agency) – European Union herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen Final – Revision 1. **2020**.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-semen-final-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-semen-final-revision-1_en.pdf).  
 – Evans C.H. – Nitric oxide: what role does it play in inflammation and tissue destruction? *Agents Actions Suppl.* **1995**; 47:107-16.  
 – Ezberci F. & Ünal E. – *Aesculus Hippocastanum* (Aescin, Horse Chestnut) in the Management of Hemorrhoidal Disease: Review. *Turk J Colorectal Dis* **2018**, 28: 54-57.
- F** – Fallier-Becker P. et Al. – Proliferazione di cellule endoteliali indotta da *Aesculus hippocastanum*, coenzima Q10 ed Hepar suis. *La Med. Biol.*, **2004**/1: 27-31.  
 – Fang Y. et Al. – Escin improves sperm quality in male patients with varicocele-associated infertility. *Phytomedicine.* **2010** Mar; 17(3-4):192-6.  
 – Freiwald E. – Trattamento delle disfunzioni circolatorie delle estremità inferiori con *Aesculus-Injeel* nei punti di Agopuntura. *Homotoxin Journal* 2/Aprile 1970. Tradotto in Rivista Italiana di Omotossicologia, **1984**/2; 38.  
 – Fu F. et Al. – Escin: inhibiting inflammation and promoting gastrointestinal transit to attenuate formation of postoperative adhesions. *World J Surg.* **2005** Dec; 29(12):1614-20; discussion 1621-2.  
 – Fu F.H. & Wang T. – Progress in anti-inflammatory effects of escin. *Chinese*



- Journal of Pharmacology and Toxicology; (6): 721-722, 2021.
- G** –Gallelli L. – Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Sep 27; 13:3425-3437.
- Gallelli L. *et Al.* – Glucocorticoid-Like Activity of Escin: A New Mechanism for an Old Drug. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Feb 24;15: 699-704.
- Gao X. *et Al.* – Aescin Protects Neuron from Ischemia-Reperfusion Injury via Regulating the PRAS40/mTOR Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Sep 30; 2020:7815325.
- Girerd R.J. *et Al.* – The anti-edema properties of aescin. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1961; 133: 127-137.
- Gupta S.C. *et Al.* – Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Arch Biochem Biophys.* 2014 Oct 1; 559:91-9.
- H** –Harikumar K.B. *et Al.* – Escin, a pentacyclic triterpene, chemosensitizes human tumor cells through inhibition of nuclear factor-kappaB signaling pathway. *Mol Pharmacol.* 2010 May; 77(5):818-827.
- Hernandez Carbajal B. *et Al.* – Clinical trials of treatment with amorphous aescin in 100 patients with post-plaster and post-traumatic edema, 20 of such patients being given placebo. *Madaus report*; 1971.
- Hesse H. – Peter Camenzind. *Oscar Mondadori*, 1984.
- Huang Y. *et Al.* – Effects of aescin on cytochrome P450 enzymes in rats. *J Ethnopharmacol.* 2014; 151(1):583-90.
- I** –Idris S. *et Al.* – Phytochemical, ethnomedicinal and pharmacological applications of escin from *Aesculus hippocastanum* L. towards future medicine. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020 Jul 10; 31(5):0115.
- J** –Jiang N. *et Al.* – Protective effect of aescin from the seeds of *Aesculus hippocastanum* on liver injury induced by endotoxin in mice. *Phytomedicine.* 2011 Nov 15; 18(14):1276-1284.
- K** –Kiliš-Pstrušínska K. & Wiela-Łojewska A. – Nephrotoxicity of Herbal Products in Europe-A Review of an Underestimated Problem. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 16;22(8):4132.
- Koch K. – Monographie du genre *Aesculus* (translated from German by A. de Borre). *Belg. Hortic.*, 1857, 7, 309-319.
- L** –Lee H.C. *et Al.* – Escin protects against acetaminophen-induced liver injury in mice via attenuating inflammatory response and inhibiting ERK signaling pathway. *Am J Transl Res.* 2019 Aug 15; 11(8):5170-5182.
- Li M. *et Al.* – Oral Administration of Escin Inhibits Acute Inflammation and Reduces Intestinal Mucosal Injury in Animal Models. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:503617.
- Lorenz D. & Marek M.L. – The active therapeutic principle of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*). Part 1. Classification of the active substance. *Arzneimittelforschung.* 1960 Apr; 10:263-72.
- M** –Maghsoudi H. *et Al.* – Evaluation of the effect of polyphenol of escin compared with ibuprofen and dexamethasone in synoviocyte model for osteoarthritis: an in vitro study. *Clin Rheumatol.* 2018 Sep; 37(9):2471-2478.
- Marhuenda E. *et Al.* – Antisecretory and gastroprotective effects of aescine in rats. *Gen Pharmacol.* 1994 Oct; 25(6):1213-9.
- Matsuda H. *et Al.* – Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut, the seeds of *Aesculus hippocastanum* L., on acute inflammation in animals. *Biol Pharm Bull.* 1997 Oct; 20(10):1092-5.
- Matthioli P.A. – I Discorsi. *Vincenzo Valgrifi, Venezia* 1568.
- Mei J.U. *et Al.* – The positive clinical therapeutically effects of Escin on advanced thyroid cancer. *Cancer Med.* 2017; 6: 937-43.
- Michiels C. *et Al.* – Stimulation of prostaglandin synthesis by human endothelial cells exposed to hypoxia. *Am J Physiol.* 1993 Apr;264(4 Pt 1):C866-74.
- Milani L. – *Agopuntura e Patologia Viscerale.* Cleup Unicopli; 1978.
- Milani L. – *Agopuntura sconosciuta e nuova.* Ed. Libreria Cortina, Milano; 1980.
- Milani L. – *Acupuncture as a reflexotherapy: a new theory.* *Min. Med.*, 74, 2547-2256, Nov. 1983.
- Milani L. – *Weihe e altri Punti. Tra Agopuntura e Omeopatia. Libro-Atlante.* Guna Ed., Milano; 2004.
- Milani L. – *Revisione critica e nuove considerazioni clinico-terapeutiche su Ignatia-Strychnos Ignatii BERG.* Le mille sfaccettature di un medicinale omeopatico. Prima Parte. *La Med. Biol.*, 2009/2; 21-53.
- N** –Nam H. *et Al.* – Anti-obesity effects of the stem bark of Japanese horse chestnut (*Aesculus turbinata*) in 3T3-L1 preadipocytes. *Food Sci Biotechnol* 23, 289-292 (2014).
- P** –Patlolla J.M.R. *et Al.* – Beta-escin inhibits colonic aberrant crypt foci formation in rats and regulates the cell cycle growth by inducing p21(waf1/cip1) in colon cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2006 Jun; 5(6):1459-66.
- Patlolla J.M. *et Al.* –  $\beta$ -Escin inhibits NNK-induced lung adenocarcinoma and ALDH1A1 and RhoA/Rock expression in A/J mice and growth of H460 human lung cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013 Oct; 6(10):1140-9.
- Petrova S. *et Al.* – Horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) as a biomonitor of air pollution in the town of Plovdiv (Bulgaria). *J. Biosci. Biotech.* 2012, 1(3): 241-247.
- Pietta P. *et Al.* – High-performance liquid chromatographic analysis of  $\beta$  escin. *J. Chromatogr.* 1989; 478: 259-263.
- Pittler M.H. & Ernst E. – Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. A criteria-based systematic review. *Arch Dermatol.* 1998 Nov; 134(11):1356-60.
- Pittler M.H. & Ernst E. – Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11(11):CD003230.
- Plichta R. *et Al.* – Stem Growth of Horse Chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) under a Warming Climate. – *Tree Age Matters. Forests* 2022, 13, 1677.
- Q** –Qing L. *et Al.* – Benefits of Escin for Decompression Sickness in Bama Pigs by Endothelial-Targeting Protection. *Front Physiol.* 2019 May 21; 10:605.
- R** –Rimmon A. *et Al.* – Escin Chemosensitizes Human Pancreatic Cancer Cells and Inhibits the Nuclear Factor-kappaB Signaling Pathway. *Biochem Res Int.* 2013; 2013:251752.
- Roi J. – *Traité des plantes médicinales chinoises.* Encyclopedie Biologiques XLVII. Editions Paul Lechevalier, Paris; 1955.
- S** –Selvakumar G.P. *et Al.* – Escin attenuates behavioral impairments, oxidative stress and inflammation in a chronic MPTP/probenecid mouse model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2014 Oct 17; 1585:23-36.
- Siebert U. *et Al.* – Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies. *Int Angiol.* 2002 Dec; 21(4):305-315.
- Singh H. *et Al.* – The novel role of  $\beta$ -aescin in attenuating CCl4-induced hepatotoxicity in rats. *Pharm Biol.* 2017 Dec; 55(1):749-757.
- Sirtori C.R. – Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001 Sep;44(3):183-193.
- Stock W. – *Somministrazione parenterale di farmaci omeopatici e antroposofici.* Vantaggi, benefici, rischi. *La Med. Biol.*, 2003/1; 45-49.
- Suryavanshi S.V. & Kulkarni Y.A. – Toxicity of escin-triterpene saponins from *Aesculus*, *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2022, 104:1, 141-148.
- T** –Takahashi T. *et Al.* – Functional evaluation of horse chestnut seed and its application in the production of compounded paper for effective utilization of an untapped resource. *J Wood Sci* 63, 484-495 (2017).
- Tan S.M.L. *et Al.* – Identification of  $\beta$ -escin as a novel inhibitor of STAT3/JAK2 signaling pathway that suppresses proliferation and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* July 2010; 334 (1) 285-293.
- Tsuyama N. – Clinical evaluation of the anti-swelling drug A-4700 (reparil tablet) in the orthopaedic field. *Clin. Eval.* 1977; 5(3): 535-575.
- V** –Vargaftig B.B. *et Al.* – Present concepts on the mechanisms of platelet aggregation. *Biochemical Pharmacology*, Vol 30, Issue 4, 15 February 1981, 263-271.
- Vogel G. & Uebel H. – The active therapeutic ingredient of the horse-chestnut (*Aesculus hippocastanum*). 3.Arzejmittel Forschung Drug Research, 1960: 10(4): 275-280.

- W**–Wang B. *et Al.* – Clinical effects of joint application of  $\beta$ -sodium aescinate and mannitol in treating early swelling after upper limb trauma surgery. *Exp Ther Med.* **2016** Nov; 12(5):3320-3322.
- Wang H. *et Al.* – Anti-inflammatory effects of escin are correlated with the glucocorticoid receptor/NF- $\kappa$ B signaling pathway, but not the COX/PGF2 $\alpha$  signaling pathway. *Exp Ther Med.* **2013** Aug; 6(2):419-422.
- Wang T. *et Al.* – Escin attenuates cerebral edema induced by acute omethoate poisoning. *Toxicol Mech Methods.* **2011** Jun; 21(5):400-5.
- Wang T. *et Al.* – Protective effects of escin against indomethacin-induced gastric ulcer in mice. *Toxicol Mech Methods.* **2014** Dec; 24(8):560-566.
- Wang Y. *et Al.* – Escin la suppresses the metastasis of triple-negative breast cancer by inhibiting epithelial-mesenchymal transition via down-regulating LOXL2 expression. *Oncotarget.* **2016** Apr 26; 7(17):23684-99.
- Wang Z. *et Al.* – Escin-induced DNA damage promotes escin-induced apoptosis in human colorectal cancer cells via p62 regulation of the ATM/ $\gamma$ H2AX pathway. *Acta Pharmacol Sin.* **2018** Oct; 39(10):1645-1660.
- Williams M.C. & Olsen J.D. – Toxicity of seeds of three *Aesculus* spp to chicks and hamsters. *Am J Vet Res.* **1984** Mar; 45(3):539-42.
- Wu X. *et Al.* – Simultaneous analysis of isomers of escin saponins in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetic study after oral administration. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* **2010** Apr 1; 878(11-12):861-7.
- Y**–Yadav N. *et Al.* – *Aesculus indica*: an updated review on its pharmacognosy, phytochemistry and pharmacological profile. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences.* **2022**; 9:1, 125-135, doi: 10.1080/2314808X.2022.2045455.
- Yeung H. – Handbook of Chinese Herbs and Formulas. Vol. 1. Institute of Chinese Medicine, Los Angeles - CA-USA, Nov. **1985**.
- Yi H.Y. & Lee J.Y. – Poisoning due to consumption of horse chestnut seed. *Clin Exp Emerg Med.* **2021** Dec; 8(4):333-335.
- Yuan S.Y. *et Al.* – Escin induces apoptosis in human renal cancer cells through G2/M arrest and reactive oxygen species-modulated mitochondrial pathways. *Oncol Rep.* **2017** Feb; 37(2):1002-1010.
- Z**–Zajac M. *et Al.* – Intoxication by powdered seeds of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*) used nasally as snuff - a case report. **2014**; 71(9):502-3. Polish. PMID: 25632792.
- Zhang L. *et Al.* – Clinical study of traumatic cerebral edema by treatment of  $\beta$ -sodium aescinate. *Clin J Critical Care Med.* **2004**; 06: 10-11.
- Zhang L. *et Al.* – Network Pharmacology Based Research on the Combination Mechanism Between Escin and Low Dose Glucocorticoids in Anti-rheumatoid Arthritis. *Front Pharmacol.* **2019** Mar 22; 10:280.
- Zhang Z. *et Al.* – An Overview of Genus *Aesculus* L.: Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. *Pharmaceutical Crops.* **2010**; 1: 24-51.
- Zhao S.Q. – Anti-inflammatory effect of external use of escin on cutaneous inflammation: possible involvement of glucocorticoids receptor. *Chin J Nat Med.* **2018** Feb; 16(2):105-112.
- Zhou X.Y. *et Al.* – Escin, a natural mixture of triterpene saponins, exhibits antitumor activity against hepatocellular carcinoma. *Planta Med.* **2009** Dec; 75(15):1580-1585.
- Zhu J. *et Al.* –  $\beta$ -Escin inhibits the proliferation of osteosarcoma cells *via* blocking the PI3K/Akt pathway. *RCS Adv* **2018**; 8: 89637-44.
- Zhu M. *et Al.* – Escin induces caspase-dependent apoptosis and autophagy through the ROS/p38 MAPK signalling pathway in human osteosarcoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Cell Death Dis.* **2017** Oct 12; 8(10):e3113.

Le voci bibliografiche

Del Giudice E. & Tedeschi A., **2014**; Fallier-Becker P. *et Al.*, **2004**; Freiwald E., **1984**; Milani L., **2009** e Stock W., **2003** sono consultabili in [www.medibio.it](http://www.medibio.it) → [La Medicina Biologica](#).

**La Redazione ringrazia l'editor del sito web da cui è stata tratta l'immagine di:**

**Tab. 2** (in alto a sn)

<http://www.pianteinviaggio.it/index.php/en/le-piante-protagoniste/item/136-ippocastano-il-seme-in-tasca>

– Le **Tabb. 1, 2, 4** e le **Figg. 1, 2, 3, 4** sono dell'autore.

#### Riferimento bibliografico

MILANI L. – Farmacognosia, farmacologia e terapia *low dose* di *Aesculus hippocastanum* LINN.  
– Focus su *Aesculus* Heel Complex.  
*La Med. Biol.*, **2023**/2; 3-12.

#### autore

**Prof. Leonello Milani**

– Direttore Scientifico de La Medicina Biologica e di *Physiological Regulating Medicine*

Via Palmanova, 71  
I – 20132 Milano