

Katarzyna Antoniak, *Wiesława Bylka

Aktywność biologiczna wybranych składników olejków eterycznych. Cz. 1

Biological activity of selected components of essential oils. Part 1

Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. farm. Judyta Cielecka-Piontek

SUMMARY

Essential oils are often components of many species of medicinal plants. In terms of chemical structure, they are mixtures of different compounds, especially terpenes but also phenylpropane derivatives. Essential oils components are characterized by different biological activity. This paper presents the latest data on the activity of compounds that are known ingredients of volatiles: anethole, trans- α -bergamotene, eugenol, methyleugenol, eucalyptol, β -farnesene, α -cadinol, carvacrol, α -caryophyllene, caryophyllene oxide.

Keywords: essential oils, components, biological activity

STRESZCZENIE

Olejki eteryczne są częstymi składnikami wielu gatunków roślin leczniczych. Pod względem chemicznym są mieszaninami różnych związków, głównie terpenów, a także pochodnych fenylopropanu. Składniki olejków charakteryzuje różnorodna aktywność biologiczna. W pracy przedstawiono najnowsze dane literaturowe dotyczące aktywności związków, które są znanymi składnikami olejków: anetolu, trans- α -bergamotenu, eugenolu, metyloeugenolu, eukaliptolu, β -farnenezenu, α -kadinolu, karwakrolu, α -kariofyllenu, tlenku kariofyllenu.

Słowa kluczowe: olejki eteryczne, składniki, aktywność biologiczna

Wstęp

Olejki eteryczne są wydzielinami roślinnymi występującymi we włoskach gruczołowych, w komórkach, przewodach lub zbiornikach olejkowych. Są mieszaninami wielu związków (nawet do 300) głównie mono-, di- i seskwiterpenowych i ich tlenowych pochodnych (alkohole, aldehydy, ketony, estry, etery, fenole) oraz pochodnych fenylopropanu. Surowce olejkowe zawierające powyżej 0,1% olejku eterycznego, olejki eteryczne i składniki olejków wykazują zróżnicowane działanie farmakologiczne, głównie przeciwdrobnoustrojowe (wobec różnych szczepów, w tym antybiotykoopornych), przeciwgrzybicze, przeciwzapalne, spazmolityczne, żółciopędne, żółciotwórcze, moczopędne i wykrztuśne. Stosowane na skórę działają miejscowo drażniąco i rozgrzewająco. W przemyśle farmaceutycznym, kosmetycznym i spożywczym są także stosowane jako środki poprawiające smak i zapach. Olejki eteryczne stanowią wtórne metabolity, potrzebne roślinom do ochrony przed uszkodzeniami komórek spowodowanymi fotonami światła lub

wolnymi rodnikami, a także przed szkodliwymi substancjami wytwarzanymi przez inne organizmy (1).

Celem pracy było przedstawienie najnowszych danych piśmiennictwa dotyczących aktywności biologicznej wybranych składników olejków eterycznych.

Aktywność biologiczna wybranych składników olejków

Anetol

Anetol w formie trans stanowi główny składnik olejków anyżowego i koprowego. Wykazuje on działanie przeciwbakteryjne przez wpływ na *quorum sensing* i kontrolę ekspresji genów wirulencji u *Pseudomonas aeruginosa* (2). Działanie przeciwnocyceptywne w bólu neuropatycznym przypisywane jest właściwościom przeciwzapalnym i neuroochronnym anetolu (3). Jego użyteczność w zapobieganiu nadciśnieniu i napięciu naczyń wykazano w badaniu na szczurach, u których eksperymentalnie wywoływano te objawy za pomocą czynników stresowych i nikotyny (4).

Znaczenie anetolu w leczeniu otyłości udowodniono na myszach z otyłością wywołaną dietą wysokotłuszczową, u których anetol pobudzał przemianę białej tkanki tłuszczowej w tkankę tłuszczową brunatną, aktywował brunatne adipocyty i sprzyjał katabolizmowi lipidów (5).

Anetol zmniejszał aktywację cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α) oraz poziom NO, natomiast zwiększał aktywację cytokiny przeciwzapalnej IL-10 (3, 6-8). Wpływał także na złagodzenie zapalenia dróg oddechowych u myszy z uszkodzeniem płuc poprzez wpływ na regulację Th17 i Tregs w śledzionie (6). Zmniejszał stres oksydacyjny oraz zwiększał przeżycie komórek pęcherzykowych oocytów kozy w hodowli *in vitro* (9). Hamował proliferację, wzrost klonalny i migrację komórek linii ludzkiego raka prostaty (PC-3) oraz wytwarzanie wolnych rodników (10).

Badano 20% olejek eteryczny z liści rośliny pochodzącej z Brazylii – *Croton zehntneri*, z której ekstrakty stosuje się w gojeniu ran, a także główny składnik tego olejku, trans-anetol (85,7%). W obu grupach zaobserwowano zwiększenie liczby fibroblastów i włókien kolagenowych oraz przyspieszenie gojenia się ran wyciętych na grzbiecie myszy, a olejek dodatkowo zmniejszył obrzęk i wysięk, podobnie do deksametazonu (11).

Anetol hamował melanogenezę wywołaną UV, nie wpływając na aktywność tyrozynazy. Z 13 składników wyizolowanych z frakcji heksanowej ekstraktu z owoców *Foeniculum vulgare* anetol działał hamująco na ORAI1 (istotny udział w aktywacji limfocytów T) kodujący kanał wapniowy i zwiększał stężenie cytoplazmatycznego Ca²⁺ w komórkach mysiego czerniaka (B16-F10) (12). Zaobserwowano pozytywny wpływ małej lipofilnej cząsteczki anetolu na zawartość kolagenu, glikoaminoglikanów i MMP-2 w hodowanych ludzkich fibroblastach. Jest to efekt korzystny, ponieważ w trakcie starzenia skóry, pod wpływem wolnych rodników i w przebiegu wielu dermatoz dochodzi do zmian zawartości tych składników (13, 14).

Trans- α -bergamoten

Głównym składnikiem frakcji lotnej (22,51%) oleożywicy drzewa amazońskiego *Copaifera langsdorffii* Desf. z rodzaju *Copaifera* (*Fabaceae*) jest seskwiterpen α -bergamoten (48,38%) w formie trans. U pacjentów z łuszczycą, którym podawano oleożywicę doustnie lub miejscowo, zaobserwowano znaczne zmniejszenie rumienia, grubości i stopnia łuszczenia się naskórka. Po preinkubacji frakcją lotną oleożywicy monocytów ludzkich THP-1 stymulowanych przez LPS, zaobserwowano zmniejszone uwalnianie cytokin

prozapalnych (IL-1 β , IL-6, TNF- α), w sposób zależny od dawki (0,1-10 μ M) oraz ograniczoną translokację NF- κ B (1 μ M) (15).

Eugenol

Eugenol jest podstawowym składnikiem olejku goździkowego (72-90%) pozyskiwanego z pączków kwiatowych czapетки pachnącej (*Syzygium aromaticum*). Szeroko stosowany do aromatyzowania różnych produktów, a w stomatologii do odkażania i znieczulania (16). Aktywność przeciwgrzybicza i przeciwbakteryjna wynika z wpływu eugenolu na *quorum sensing* drobnoustrojów (17, 18). Cytotoksyczność olejku z *Syzygium aromaticum* zawierającego eugenol (78%) i β -kariofyllen (13%) w badanych stężeniach (0,03% v/v) była wysoka (19). Po podaniu dożylnym eugenolu szczurom obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i bradykardię na skutek rozszerzenia naczyń przez śródbłonkowy NO, a nie pod wpływem układu sympatycznego (20).

Eugenol wywołuje apoptozę przez ścieżki związane z białkami Bcl-2, Apaf-1, cytochromem C, kaspazami oraz ogranicza angiogenezę, regulując ekspresję MMP-2, MMP-9, VEGF, VEGFR1, TIMP-2 i RECK. Eugenol wpływa także na zachowanie równowagi pomiędzy białkami pro- i przeciwangiogennymi oraz stymulatorami i inhibitorami angiogenezy (21).

Związek chronił śródbłonek (HUVEC) przed uszkodzeniami wywołanymi przez utlenianie LDL (oxLDL), hamował wytwarzanie wolnych rodników (ROS), uwalnianie cytochromu c i aktywację kaspazy 3 (22).

Ważną rolę w powstawaniu stanów zapalnych i etiopatogenezie takich chorób, jak łuszczycyca, odgrywają leukocyty wielojądrowe PMNL. Eugenol hamuje tworzenie LTC₄ w tych komórkach oraz 5-LO, kluczowego enzymu w biosyntezie leukotrienów (23).

Pomimo aktywności przeciwzapalnej i antyoksydacyjnej, eugenol może wywoływać kontaktowe zapalenie skóry. Umieszczenie cząsteczki eugenolu w nanokapsułkach poprawia jego parametry biologiczne, zmniejsza cytotoksyczność wobec keratynocytów i neutrofilii, a także wpływa korzystnie na uwalnianie cytokin (TNF- α i IL-6) oraz hamuje powstawanie wolnych rodników (24, 25).

Metyloeugenol

Metyloeugenol jest składnikiem wielu olejków eterycznych (bazylija, melisa, róża, hiacynt, anyż, koper włoski, gałka muszkatołowa). Poprzez receptory GABA-A w różnych rejonach mózgu metyloeugenol obniżał zachowania lękowe i przeciwdziałał czynnikiem anoreksogennym (sytość) (26, 27). W alergicznym nieżycie nosa hamował ekspresję mRNA mucyny

MUC5AC w błonie śluzowej (28). Efekt przeciwnocyceptywny i anestetyczny był związany z kanałami sodowymi Na^+ (29).

W komórkach siatkówczaka (RB355) metyleugenol wykazywał działanie cytotoksyczne, zmniejszał różnicowanie komórkowe, powodował zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M, wywoływał autofagię i regulował ścieżkę sygnałową mTOR/PI3K/Akt (30).

W doświadczeniach *in vitro* wykazywał także aktywność przeciwzapalną i przeciwutleniającą. W uszkodzeniu oksydacyjnym aktywował ścieżki sygnałowe AMPK/GSK3 β - i ERK-Nrf2 (31). W stanie zapalnym wywołanym przez IgE, hamował uwalnianie β -heksozaminidazy, TNF- α , IL-4, produkcję prozapalnych PGE₂, PGD₂, LTB₄ i LTC₄, fosforylację ERK1/2, p38 i JNK, a także zmniejszał fosforylację cPLA2 i 5-lipoksygenazy (5-LO) oraz ekspresję COX-2 (32).

Wykazano, że metyleugenol w stężeniu 0,01% okazał się skutecznym przeciwutleniaczem, natomiast w stężeniu 0,1% może działać proutleniająco (33).

Tendencja do tworzenia adduktów z DNA sprzyja powstawaniu nowotworów wątroby pod wpływem metyleugenolu (34).

Eukaliptol (1,8-cyneol)

Monoterpen o świeżym zapachu przypominającym mięte i ostrym chłodzącym smaku. Otrzymywany z olejku eterycznego z eukaliptusa gałkowego (*Eucalyptus globulus*). Występuje także w olejkach z piołunu, rozmarynu, cynamonowca kamforowego, liści lauowych, drzewa herbacianego, liści bazylii i szalwii. Wykazuje wielokierunkowe działanie biologiczne. Aktywność przeciwgrzybicza i herbicydowa terpenów obecnych w olejkach eterycznych wynika ze zdolności wbudowywania się tych składników do błony komórkowej. Badano wpływ terpinen-4-olu i eukaliptolu na warstwę składającą się z ergosterolu i β -sitosterolu (składników błony komórkowej grzybów i roślin). Stwierdzono, że skład i stężenie warstwy sterolowej może przekładać się na aktywność przeciwgrzybiczą terpinen-4-olu i eukaliptolu (35).

Eukaliptol łagodził ból ostry i neuropatyczny twarzoczaszki, działając przez kanały TRPV1 (36). Hamował wytwarzanie wolnych rodników, zwiększał ekspresję enzymów przeciwutleniających (CAT, SOD, GPx, GR i HO-1), zmniejszał apoptozę na drodze obniżania aktywności kaspazy 3, zwiększał wychwytywanie wolnych rodników oraz wytwarzanie czynnika transkrypcyjnego Nrf2 w komórkach guza chromochłonnego (PC12) (37).

W odpowiedzi na wysokie dawki eukaliptolu obserwowano słabą genotoksyczność, przejawiającą się uszkodzeniem oksydacyjnym DNA w komórkach

z niesprawnym mechanizmem naprawy rekombinacyjnej, natomiast nie obserwowano tego zjawiska w komórkach z DNA zdolnym do naprawy (38).

Kolejne badania przedstawiają właściwości ochronne eukaliptolu po ekspozycji organizmu na dym papierosowy oraz możliwość zastosowania go w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Eukaliptol zapobiegał ostrym uszkodzeniom płuc, np. po ekspozycji na dym papierosowy (39): łagodził uszkodzenia komórek rzęskowych, zmniejszał ekspresję białka MUC5AC i zwiększone wytwarzanie śluzu oraz kolonizację bakterii w płucach palaczy (40). Korzystny wpływ eukaliptolu (10 mg/ml) na płuca w rozedmie, spowodowanej działaniem dymu papierosowego, polegał na tworzeniu nowych pęcherzyków płucnych, mniejszym odkładaniu kolagenu wokół oskrzeli, obniżeniu wytwarzania markerów zapalenia (MPO, TNF- α , IL-1 β , IL-6, KC, TGF- β 1) i obniżeniu poziomu dialdehydu malonowego (MDA). Ponadto zaobserwowano zwiększony poziom elastyny i TIMP-1 oraz niższy poziom elastazy neutrofilowej (NE) w surowicy krwi palaczy (41).

Eukaliptol jest rozpatrywany jako czynnik prognostyczny w chorobach związanych z cukrzycą, wynikających ze zmian w komórce podocytarnej i przepoście szczelinowej kłębuszka nerkowego. Podanie doustne eukaliptolu nasilało powstawanie białek przepoń, α -aktyniny-4 i integryny β 1 oraz przeciwdziałało zwłóknieniom w kłębuszkach nerkowych. Badany związek ograniczał powstawanie receptora RAGE, połączeń tego receptora z glukozą w podocytach oraz akumulację produktów zaawansowanej glikacji (AGE) w nerkach diabetyków (42).

Ekstrakt z wawrzynu szlachetnego *Laurus nobilis* i jego główny składnik – eukaliptol, znacząco zmniejszyły stan zapalny wywołany przez *Propionibacterium acnes*, hamując ekspresję cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-6, NLRP3) i NF- κ B (43). Suplementowanie 1% eukaliptolem diety pstrąga tęczowego (*Oncorhynchus mykiss*) przynosiło korzyści fizjologiczne (poziom kortyzolu), immunologiczne (poziom immunoglobulin) i przeciwutleniające (CAT, SOD) w pokonywaniu stresu (44).

Olejek ze świeżych liści *Croton rhamnifolioides* oraz jego główny składnik – eukaliptol (41,33%), istotnie zmniejszyły obrzęk i przepuszczalność naczyń krwionośnych. Właściwości przeciwzapalne były widoczne w fazie ostrej i przewlekłej zapalenia (45). Eukaliptol oraz jego metabolit, a mianowicie 2-hydrokso-1,8-cyneol, działały przeciwzapalnie, aktywując również kanał TRPM8 (46).

Ekstrakty etanolowe i metanolowe z kuflika cytrynowego *Callistemon citrinus* wykazywały

aktywność przeciwutleniającą, natomiast wyciąg n-heksanowy (HE) efekt cytotoksyczny, proapoptyczny i antyproliferacyjny wobec linii nowotworowych (A431, MG-63), będąc bez wpływu na zdrowe komórki (HaCaT) (47). Działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające widoczne było także w ostrym zapaleniu trzustki. Eukaliptol zmniejszał uszkodzenia tkanek i obrzęk trzustki, ekspresję NF- κ B (duży udział w tym zapaleniu), poziom mieloperoksydazy (MPO) i dialdehydu malonowego (MDA), zwiększał poziom GSH i IL-10 oraz zmniejszał podwyższone przez ceruleinę poziomy amylazy, lipazy i cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β , IL-6) (48).

β -Farnezen

Olejek eteryczny pozyskany z rumianku pospolitego *Matricaria chamomilla*, zebranego w Nepalu, otrzymany przez destylację z parą wodną, którego głównym składnikiem był (E)- β -farnezen (42,2%), wykazywał aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec szczepów: *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* i *Aspergillus niger*, a także cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych guza piersi MCF-7 (49).

α -Kadinol

Jest jednym z składników olejku występującego w nagietku lekarskim *Calendula officinalis*. Olejek z liści *Cinnamomum osmophloeum*, w którym występują: aldehyd trans-cynamonowy, (-)-aromadendren, T-kadinol i α -kadinol, wykazywał właściwości hepatoprotective w modelu ostrego zapalenia wątroby wywołanego przez LPS/D-GalN. Olejek znacząco zmniejszał poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaminowej (ALT), TNF- α i IL-6 w osoczu, natomiast T-kadinol i α -kadinol zmniejszały ekspresję kaspazy 3 i rozszczepianie polimerazy (PARP) w komórkach wątroby (50). Oba składniki są także odpowiedzialne za działanie przeciwzapalne, polegające na zmniejszeniu wytwarzania NO w makrofagach RAW 264.7 traktowanych LPS-em (51).

Karwakrol

Związek ten występuje w dużych ilościach w olejkach z ziela macierzanki, lebidki, tymianku i nasion kminku. Jego obecność stwierdzono również w olejku z czarnuszki siewnej (52).

Karwakrol charakteryzuje się działaniem przeciwdepresyjnym, neurologicznym i hepatoprotective (53-55).

Z powodu słabej rozpuszczalności w wodzie i lotności związku, otrzymano związki syntetyczne, o lepszych

parametrach fizykochemicznych, hydrofilne (WSCP1-17) i lipofilne (WSCP18-23), które wykazywały aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą, niekiedy wyższą niż karwakrol (56, 57).

Olejek eteryczny z *Origanum vulgare* i jego główny składnik karwakrol obdarzone są właściwościami przeciwzapalnymi i przeciwnowotworowymi. Olejek wywoływał efekt antyproliferacyjny i hamował markery stanu zapalnego (MCP-1, VCAM-1, ICAM-1, IP-10, I-TAC i MIG). Wpływał także na przebudowę kolagenu I i III oraz czynników EGFR, MMP-1, PAI-1, TIMP-1 i TIMP-2 (58).

Działanie przeciwzapalne związane jest z wpływem karwakrolu na wytwarzanie cytokin prozapalnych i ścieżkę TLRs/NF- κ B (59), a także na aktywację makrofagów RAW 264.7 (60). Rolę przeciwutleniającą związek odgrywał na drodze hamowania aktywności enzymatycznej dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i peroksydazy glutationowej (GPx) (61).

Karwakrol wykazuje także działanie przeciwanogienne. Pokazały to badania, w których po zastosowaniu karwakrolu w postaci nanoemulsji (O/W) następowało obniżenie ekspresji VEGF i CD31 oraz poziomu MMP w komórkach gruczolakoraka płuc A549. Stwierdzono połączenie karwakrolu z COX-2 i VEGF w miejscu aktywnym i allosterycznym CD31 (62).

W ludzkich komórkach mezenchymalnych karwakrol powodował natomiast angiogenezę, regulując różnicowanie się komórek i odpowiedź parakrynną (63). Karwakrol i jego izomer tymol wykazywały korzystny wpływ na kolejne fazy gojenia się ran. W pierwszym etapie związki pobudzały cytokiny, stres oksydacyjny i aktywność przeciwbakteryjną, następnie wzmagaly reepitelizację, angiogenezę oraz rozwój ziarniny, w ostatniej fazie regulowały odkładanie kolagenu, wzrost fibroblastów i keratynocytów (64). W ludzkich fibroblastach pod wpływem karwakrolu dochodziło do ekspresji genu dla kolagenu I przez ścieżkę PLCG1 (55).

α -Kariofyllen i α -humulen

Węglowodór seskwiterpenowy α -kariofyllen kojarzony jest z zapachem goździka korzennego i pieprzu czarnego. W modelu mysim (BALB/c) z alergicznym zapaleniem dróg oddechowych wywołanym albuminą, α -kariofyllen hamował przekaźniki reakcji zapalnej, ekspresję cząstek adhezyjnych i aktywację czynników transkrypcyjnych (65), natomiast α -humulen wyizolowany z *Cordia verbenacea* zmniejszał obrzęk łapy myszy wywołany PAF, bradykininą, albuminą i histaminą, a także powstawanie TNF- α i IL-1 β , wytwarzanie iNOS i PGE₂ oraz ekspresję COX-2 (66).

Olejek eteryczny z liści *Eugenia dysenterica*, którego głównymi składnikami są α -humulen i β -kariofyllen, przyczyniał się do naprawy uszkodzonych komórek. Olejek powodował migrację komórek skóry w teście zarastania rany, hamował wytwarzanie NO w makrofagach (RAW 264.7) pod wpływem LPS oraz wzmacniał angiogenezę *in vivo* w teście CAM (67). Zauważono korzystne współdziałanie pomiędzy składnikami olejku z *Pamburus missionis*, zawierającego β -kariofyllen (25,40%), tlenek aromadendrenu (14,01%) i fitol (6,88%), polegające na wywołaniu apoptozy komórek A431 i HaCaT, co może przekładać się na ich zastosowanie w leczeniu i profilaktyce nowotworów płaskonabłonkowych skóry (68).

Tlenek kariofyllenu

Związek ten stanowi główny składnik olejków eterycznych gatunków z rodzaju *Centaurea* L. (69). Aktywność przeciwgrzybicza (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., *Microsporum* spp.) tlenku kariofyllenu *in vitro* wobec dermatofitów wywołujących grzybicę paznokci była porównywalna do cyklopiroksołaminy i sulkonazolu (70). Z kolei wśród 25 składników dominującą frakcją o działaniu przeciwgrzybiczym (84,6%), wyizolowaną z *Eryngium duriaei* subsp. *juresianum*, stanowiły: izokariofyllen-14-al (16,2%), 14-hydroksy- β -kariofyllen (13,4%), tlenek kariofyllenu (7,6%) i E- β -kariofyllen (6,3%) (71).

Na kilku liniach komórek nowotworowych wykazano efekt proapoptotyczny, antyproliferacyjny

i przeciwingiogeny. Tlenek β -kariofyllenu nasilał apoptozę wywołaną przez TNF- α i zmniejszał inwazję komórek nowotworowych spowodowaną przez ten czynnik (72), wzmacniał wytwarzanie wolnych rodników (ROS), hamował aktywację ścieżki sygnałowej PI3K/AKT/mTOR/S6K1 i aktywację MAPK (73) oraz blokował szlak sygnalizacyjny białka STAT3 (prolifracja, metastaza i angiogeneza komórek nowotworowych) poprzez wytwarzanie fosfatazy tyrozynowej SHP-1 (74). Z frakcji heksanowej liści guajawy pospolitej *Psidium guajava* L. wyizolowano 60 składników, m.in. β -eudesmol (11,98%), fitol (7,95%), tlenek β -kariofyllenu (3,63%) i α -terpineol (1,76%). W badaniu wykazano, że uzyskana frakcja, a także tlenek β -kariofyllenu hamowały ścieżkę sygnałową AKT/mTOR/S6K1 i wywoływały apoptozę komórek prostaty (75).

Podsumowanie

Najnowsze badania przyniosły dane dotyczące nowych kierunków biologicznej aktywności wybranych składników olejków eterycznych: anetolu, α -bergamotenu, eugenolu, eukaliptolu, metyloegenolu, β -farnezeny, α -kadinolu, karwakrolu, α -kariofyllenu, tlenku kariofyllenu. Omawiane związki w badaniach *in vitro* wykazywały aktywność przeciwzapalną, przeciwdrobnoustrojową, przeciwutleniającą, przeciwnowotworową, antyproliferacyjną, przeciwbólową, a ponadto cechował je wpływ na angiogenezę.

Piśmiennictwo

- Bruneton J. Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. 2nd ed. Intercept Ltd, 1999.
- HançerAydemir D, Çifci G, Aviyente V i wsp. Quorum-sensing inhibitor potential of trans-anethole against *Pseudomonas aeruginosa*. J Appl Microbiol 2018; 125(3):731-9.
- Wang B, Zhang G, Yang M i wsp. Neuroprotective effect of anethole against neuropathic pain induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve in mice. Neurochem Res 2018; 43(12):2404-22.
- Seo E, Kang P, Seol GH. Trans-anethole prevents hypertension induced by chronic exposure to both restraint stress and nicotine in rats. Biomed Pharmacother 2018; 102:249-53.
- Kang NH, Mukherjee S, Min T i wsp. Trans-anethole ameliorates obesity via induction of browning in white adipocytes and activation of brown adipocytes. Biochim 2018; 151:1-13.
- Zhang S, Chen X, Devshilt I i wsp. Fennel main constituent, trans anethole treatment against LPS induced acute lung injury by regulation of Th17/Treg function. Mol Med Rep 2018; 18(2):1369-76.
- Kim KY, Lee HS, Seol GH. Anti-inflammatory effects of trans-anethole in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. Biomed Pharmacother 2017; 91:925-30.
- Ritter AMV, Hernandez L, da Rocha BA i wsp. Anethole reduces inflammation and joint damage in rats with adjuvant-induced arthritis. Inflamm Res 2017; 66(8):725-37.
- Sá NAR, Bruno JB, Guerreiro DD i wsp. Anethole reduces oxidative stress and improves *in vitro* survival and activation of primordial follicles. Braz J Med Biol Res 2018; 51(8):e7129.
- Elkady AI. Anethole inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and apoptosis. Anticancer Agents Med Chem 2018; 18(2):216-36.
- Cavalcanti JM, Leal-Cardoso JH, Diniz LR i wsp. The essential oil of *Croton zehntneri* and trans-anethole improves cutaneous wound healing. J Ethnopharmacol 2012; 21,144(2):240-7.
- Nam JH, Lee DU. *Foeniculum vulgare* extract and its constituent, trans-anethole, inhibit UV-induced melanogenesis via Orai1 channel inhibition. J Dermatol Sci 2016; 84(3):305-13.
- Andrulewicz-Botulińska E, Kuźmicz I, Nazaruk J i wsp. The concentration-dependent effect of anethole on collagen, MMP-2 and GAG in human skin fibroblast cultures. Adv Med Sci 2019; 64(1):111-6.

14. Galicka A, Krętowski R, Nazaruk J i wsp. Anethole prevents hydrogen peroxide-induced apoptosis and collagen metabolism alterations in human skin fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 2014; 394(1-2):217-24.
15. Gelmini F, Beretta G, Anselmi C i wsp. GC-MS profiling of the phytochemical constituents of the oleoresin from *Copaifera langsdorffii* Desf. and a preliminary *in vivo* evaluation of its antipsoriatic effect. *Int J Pharm* 2013; 440(2):170-8.
16. Goulet F, Hélie P, Vachon P. Eugenol anesthesia in African clawed frogs (*Xenopus laevis*) of different body weights. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2010; 49(4):460-3.
17. Rathinam P, Vijay Kumar HS, Viswanathan P. Eugenol exhibits anti-virulence properties by competitively binding to quorum sensing receptors. *Biofouling* 2017; 33(8):624-39.
18. Marchese A, Barbieri R, Coppo E i wsp. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43(6):668-89.
19. Prashar A, Locke IC, Evans CS. Cytotoxicity of clove (*Syzygium aromaticum*) oil and its major components to human skin cells. *Cell Prolif* 2006; 39(4):241-8.
20. Lahlou S, Interaminense LF, Magalhães PJ i wsp. Cardiovascular effects of eugenol, a phenolic compound present in many plant essential oils, in normotensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(2):250-7.
21. Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV i wsp. Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Life Sci* 2010; 86(25-26):936-41.
22. Ou HC, Chou FP, Lin TM i wsp. Protective effects of eugenol against oxidized LDL-induced cytotoxicity and adhesion molecule expression in endothelial cells. *Food Chem Toxicol* 2006; 44(9):1485-95.
23. Raghavenra H, Diwakar BT, Lokesh BR i wsp. Eugenol – the active principle from cloves inhibits 5-lipoxygenase activity and leukotriene-C4 in human PMNL cells. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74(1):23-7.
24. de Araújo Lopes A, da Fonseca FN, Rocha TM i wsp. Eugenol as a promising molecule for the treatment of dermatitis: antioxidant and anti-inflammatory activities and its nanoformulation. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018:8194849.
25. Mateen S, Rehman MT, Shahzad S i wsp. Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of cinnamaldehyde and eugenol on mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients. *Eur J Pharmacol* 2019; 852:14-24.
26. Liu YM, Fan HR, Deng S i wsp. Methyleugenol potentiates central amygdala GABAergic inhibition and reduces anxiety. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 368(1):1-10.
27. Zhu T, Yan Y, Deng S i wsp. Methyleugenol counteracts anorexigenic signals in association with GABAergic inhibition in the central amygdala. *Neuropharmacol* 2018; 141:331-42.
28. Meng N, Hou Y, Gui Y i wsp. Effect of methyleugenol on expression of MUC5AC in nasal mucosa of rats with allergic rhinitis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; (25)45(5):477-85.
29. Wang ZJ, Tabakoff B, Levinson S i wsp. Inhibition of Nav1.7 channels by methyl eugenol as a mechanism underlying its antinociceptive and anesthetic actions. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36(7):791-9.
30. Yin L, Sun Z, Ren Q i wsp. Methyl eugenol induces potent anticancer effects in RB355 human retinoblastoma cells by inducing autophagy, cell cycle arrest and inhibition of PI3K/mTOR/Akt signalling pathway. *J BUON* 2018; 23(4):1174-8.
31. Zhou J, Ma X, Cui Y i wsp. Methyleugenol protects against t-BHP-triggered oxidative injury by induction of Nrf2 dependent on AMPK/GSK3 β and ERK activation. *J Pharmacol Sci* 2017; 135(2):55-63.
32. Tang F, Chen F, Ling X i wsp. Inhibitory effect of methyleugenol on IgE-mediated allergic inflammation in RBL-2H3 cells. *Mediators Inflamm* 2015; 2015:463530.
33. Skolimowska U, Skolimowski J, Wędzisz A. Badanie właściwości przeciwutleniających metyleugenolu. *Bromat Chem Toksykol* 2012; 35(2):165-70.
34. Williams GM, Iatropoulos MJ, Jeffrey AM i wsp. Methyleugenol hepatocellular cancer initiating effects in rat liver. *Food Chem Toxicol* 2013; 53:187-96.
35. Połec K, Wójcik A, Flasiński M i wsp. The influence of terpinen-4-ol and eucalyptol – the essential oil components – on fungi and plant sterol monolayers. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2019; 1861(6):1093-102.
36. Melo Júnior JM, Damasceno MB, Santos SA i wsp. Acute and neuropathic orofacial antinociceptive effect of eucalyptol. *Inflammopharmacol* 2017; 25(2):247-54.
37. Porres-Martínez M, González-Burgos E, Carretero M i wsp. *In vitro* neuroprotective potential of the monoterpenes α -pinene and 1,8-cineole against H₂O₂-induced oxidative stress in PC12 cells. *Z Naturforsch C* 2016; 71(7-8):191-9.
38. Dörsam B, Wu CF, Efferth T i wsp. The eucalyptus oil ingredient 1,8-cineol induces oxidative DNA damage. *Arch Toxicol* 2015; 89(5):797-805.
39. Gondim FL, Serra DS, Cavalcante FSÁ. Effects of eucalyptol in respiratory system mechanics on acute lung injury after exposure to short-term cigarette smoke. *Respir Physiol Neurobiol* 2019; 266:33-8.
40. Yu N, Sun YT, Su XM i wsp. Eucalyptol protects lungs against bacterial invasion through attenuating ciliated cell damage and suppressing MUC5AC expression. *J Cell Physiol* 2019; 234(5):5842-50.
41. Kennedy-Feitosa E, Cattani-Cavaliere I, Barroso MV i wsp. Eucalyptol promotes lung repair in mice following cigarette smoke-induced emphysema. *Phytomed* 2019; 55:70-9.
42. Kim DY, Kang MK, Lee EJ i wsp. Eucalyptol inhibits advanced glycation end products-induced disruption of podocyte slit junctions by suppressing RAGE-ERK-c-Myc signaling pathway. *Mol Nutr Food Res* 2018; 62(19):e1800302.
43. Lee EH, Shin JH, Kim SS i wsp. Suppression of *Propionibacterium acnes* – induced skin inflammation by *Laurus nobilis* extract and its major constituent eucalyptol. *Int J Mol Sci* 2019; 20(14):3510.
44. Taheri Mirghaed A, Hoseini SM, Ghelichpour M. Effects of dietary 1,8-cineole supplementation on physiological, immunological and antioxidant responses to crowding stress in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish Shellfish Immunol* 2018; 81:182-8.
45. Martins AOBPB, Rodrigues LB, Cesário FRAS i wsp. Anti-edematogenic and anti-inflammatory activity of the essential oil from *Croton rhamnifolioides* leaves and its major constituent 1,8-cineole (eucalyptol). *Biomed Pharmacother* 2017; 96:384-95.
46. Caceres AI, Liu B, Jabba SV i wsp. Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8 channels mediate the anti-inflammatory effects of eucalyptol. *Br J Pharmacol* 2017; 174(9):867-79.
47. Sampath S, Veeramani V, Krishnakumar GS i wsp. Evaluation of *in vitro* anticancer activity of 1,8-cineole-containing n-hexane extract of *Callistemon citrinus* (Curtis) Skeels plant and its apoptotic potential. *Biomed Pharmacother* 2017; 93:296-307.

48. Lima PR, de Melo TS, Carvalho KM i wsp. 1,8-cineole (eucalyptol) ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis via modulation of cytokines, oxidative stress and NF- κ B activity in mice. *Life Sci* 2013; 92(24-26):1195-201.
49. Satyal P, Shrestha S, Setzer WN. Composition and bioactivities of an (E)- β -farnesene chemotype of *Chamomile* (*Matricaria chamomilla*) essential oil from Nepal. *Nat Prod Commun* 2015; 10(8):1453-7.
50. Tung YT, Huang CC, Ho ST i wsp. Bioactive phytochemicals of leaf essential oils of *Cinnamomum osmophloeum* prevent lipopolysaccharide/D-galactosamine (LPS/D-GalN)-induced acute hepatitis in mice. *J Agric Food Chem* 2011; 59(15):8117-23.
51. Tung YT, Yen PL, Lin CY i wsp. Anti-inflammatory activities of essential oils and their constituents from different provenances of indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) leaves. *Pharm Biol* 2010; 48(10):1130-6.
52. Mańkowska D, Bylka W. *Nigella sativa* L. – związki czynne, aktywność biologiczna. *Herba Polon* 2009; 55(1):109-25.
53. Hamzehloei L, Rezvani ME, Rajaei Z. Effects of carvacrol and physical exercise on motor and memory impairments associated with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2019; 77(7):493-500.
54. Mohseni R, Karimi J, Tavilani H i wsp. Carvacrol ameliorates the progression of liver fibrosis through targeting of Hippo and TGF- β signaling pathways in carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver fibrosis in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2019; 41(1):163-71.
55. Melo FH, Moura BA, de Sousa D i wsp. Antidepressant-like effect of carvacrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement of dopaminergic system. *Fundam Clin Pharmacol* 2011; 25(3):362-7.
56. Marinelli L, Fornasari E, Eusepi P i wsp. Carvacrol prodrugs as novel antimicrobial agents. *Eur J Med Chem* 2019; (15)178:515-29.
57. Marchese A, Arciola CR, Coppo E i wsp. The natural plant compound carvacrol as an antimicrobial and anti-biofilm agent: mechanisms, synergies and bio-inspired anti-infective materials. *Biofouling* 2018; 34(6):630-56.
58. Han X, Parker TL. Anti-inflammatory, tissue remodeling, immunomodulatory, and anticancer activities of oregano (*Origanum vulgare*) essential oil in a human skin disease model. *Biochim Open* 2017; (3)4:73-7.
59. Liu SD, Song MH, Yun W i wsp. Effect of carvacrol essential oils on immune response and inflammation-related genes expression in broilers challenged by lipopolysaccharide. *Poult Sci* 2019; 98(5):2026-33.
60. Somensi N, Rabelo TK, Guimarães AG i wsp. Carvacrol suppresses LPS-induced pro-inflammatory activation in RAW 264.7 macrophages through ERK1/2 and NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol* 2019; 75:105743.
61. Shoorei H, Khaki A, Khaki AA i wsp. The ameliorative effect of carvacrol on oxidative stress and germ cell apoptosis in testicular tissue of adult diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 2019; 111:568-78.
62. Khan I, Bhardwaj M, Shukla S i wsp. Carvacrol encapsulated nanocarrier/nanoemulsion abrogates angiogenesis by down-regulating COX-2, VEGF and CD31 *in vitro* and *in vivo* in a lung adenocarcinoma model. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2019; 181:612-22.
63. Matluobi D, Araghi A, Maragheh BFA i wsp. Carvacrol promotes angiogenic paracrine potential and endothelial differentiation of human mesenchymal stem cells at low concentrations. *Microvasc Res* 2018; 115:20-7.
64. Costa MF, Durço AO, Rabelo TK i wsp. Effects of carvacrol, thymol and essential oils containing such monoterpenes on wound healing: a systematic review. *J Pharm Pharmacol* 2019; 71(2):141-55.
65. Rogerio AP, Andrade EL, Leite DF i wsp. Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene alpha-humulene in experimental airways allergic inflammation. *Br J Pharmacol* 2009; 158(4):1074-87.
66. Fernandes ES, Passos GF, Medeiros R i wsp. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. *Eur J Pharmacol* 2007; 569(3):228-36.
67. Mazutti da Silva SM, Rezende Costa CR, Martins Gelfuso G i wsp. Wound healing effect of essential oil extracted from *Eugenia dysenterica* DC (*Myrtaceae*) leaves. *Molecules* 2018; 24(1):pii: E2.
68. Pavithra PS, Mehta A, Verma RS. Synergistic interaction of β -caryophyllene with aromadendrene oxide 2 and phytol induces apoptosis on skin epidermoid cancer cells. *Phytomed* 2018; 47:121-34.
69. Józefczyk A, Kowalska J. Ocena składu i zastosowanie olejków eterycznych z rodzaju *Centaurea* L. *Kosmos* 2018; 2:319-34.
70. Yang D, Michel L, Chaumont JP i wsp. Use of caryophyllene oxide as an antifungal agent *in vivo* and *in vitro* experimental model of onychomycosis. *Mycopathologia* 1999; 148(2):79-82.
71. Cavaleiro C, Gonçalves MJ, Serra D i wsp. Composition of a volatile extract of *Eryngium duriae* subsp. *juresianum* (M. Laínz) M. Laínz, signalised by the antifungal activity. *J Pharm Biomed Anal* 2011; 54(3):619-22.
72. Kim C, Cho SK, Kim KD i wsp. β -Caryophyllene oxide potentiates TNF- α -induced apoptosis and inhibits invasion through down-modulation of NF- κ B-regulated gene products. *Apoptosis* 2014; 19(4):708-18.
73. Park KR, Nam D, Yun HM i wsp. β -Caryophyllene oxide inhibits growth and induces apoptosis through the suppression of PI3K/AKT/mTOR/S6K1 pathways and ROS-mediated MAPKs activation. *Cancer Lett* 2011; 312(2):178-88.
74. Kim C, Cho SK, Kapoor S i wsp. β -Caryophyllene oxide inhibits constitutive and inducible STAT3 signaling pathway through induction of the SHP-1 protein tyrosine phosphatase. *Mol Carcinog* 2014; 53(10):793-806.
75. Ryu NH, Park KR, Kim SM i wsp. A hexane fraction of guava leaves (*Psidium guajava* L.) induces anticancer activity by suppressing AKT/mammalian target of rapamycin/ribosomal p70 S6 kinase in human prostate cancer cells. *J Med Food* 2012; 15(3):231-41.

Konflikt interesów**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów
None

otrzymano/received: 03.12.2019

zaakceptowano/accepted: 20.01.2020

Adres/address:

*prof. dr hab. n. farm. Wiesława Bylka
Katedra i Zakład Farmakognozji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Świącickiego 4, 60-781 Poznań
e-mail: wieslawabylka@tlen.pl