

Katarzyna Antoniak, \*Wiesława Bylka

# Aktywność biologiczna wybranych składników olejków eterycznych. Cz. 2

## Biological activity of selected components of essential oils. Part 2

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 mixtures of numerous chemical compounds, especially terpenes also phenylpropane derivatives. Essential oils components are characterized by different biological activity. The paper presents the most recent literature data concerning the activity of the compounds, which are common components oils: linalool, pulegone, santalol, spathulenol,  $\alpha$ -terpineol and  $\beta$ -jonone.

**Keywords:** essential oils, components, activity

### STRESZCZENIE

Olejki eteryczne są mieszaninami wielu związków, głównie terpenów oraz pochodnych fenylopropanu. Składniki olejków charakteryzuje różnorodne działanie biologiczne. W pracy przedstawiono najnowsze dane piśmiennictwa dotyczące aktywności często spotykanych składników olejków: linalolu, pulegonu, santalolu, spatulenolu,  $\alpha$ -terpineolu i  $\beta$ -jononu.

**Słowa kluczowe:** olejki eteryczne, składniki, aktywność biologiczna

### Wstęp

Olejki eteryczne są mieszaninami licznych związków, głównie terpenowych oraz pochodnych fenylopropanu. Surowce olejkowe, otrzymywane z nich olejki eteryczne oraz ich chemiczne składniki cechuje różnorodne działanie farmakologiczne, głównie przeciwdrobnoustrojowe, przeciwzapalne, spazmolityczne, sedatywne, żółciopędne, żółciotwórcze, moczopędne, wykrztuśne, drażniące i rozgrzewające. W przemyśle farmaceutycznym, kosmetycznym i spożywczym są także stosowane jako środki poprawiające smak i zapach (1).

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

### Aktywność biologiczna wybranych składników olejków

#### Linalol

Linalol jest nienasyconym alkoholem monoterpenowym, wykazującym intensywny zapach konwalii.

Stanowi mieszaninę dwóch stereoisomerów: likareolu i koriandrolu. Otrzymuje się go z olejków eterycznych: lawendowego, kolendrowego, pomarańczowego.

Linalol hamuje zakażenie owoców (truskawki) wywołane przez gronowca szarego *Botrytis cinerea* na skutek ograniczenia syntezy ergosterolu grzybów (2). Zauważono, że w obecności linalolu grzyby *Microsporium* spp. i *Trichophyton* spp. stają się bardziej podatne na ketokonazol i itraconazol (synergizm z azolami) (3). Ekstrakty bogate w linalol, m.in. ekstrakt z liści *Cinnamomum camphora*, działają przeciw pasożytniczo, głównie przeciw przywrom, takim jak *Schistosomiasis japonicum* (4).

Wykazano także działanie hepatoprotective, przeciwmocznicowe i przeciwłękowe linalolu. Olejek z kolendry siewnej *Coriandrum sativum* i jego główny składnik linalol (81,6%) normalizowały biomarkery wątrobowe (AST, ALT, ALP), parametry przeciwutleniające (GSH, GPx, CAT) i peroksydację lipidów (MDA) (5). Suplementacja linalolem w mocznicę powodowała obniżenie ekspresji markerów zwapnienia, peroksydacji lipidów i enzymów

przeciwutleniających (6). Podając linalol myszom pozbawionym węchu, potwierdzono, że efekt przeciwłękowy badanego związku wynika z oddziaływania na receptory GABA-A, nie zaś na receptory węchowe (7).

Podczas autooksydacji i oksydacji, w której pośredniczy cytochrom P450, powstają produkty utleniania linalolu (wodoronadtlenki), takie jak: 7-hydroperoksy-3,7-dimetylo-octa-1,5-diene-3-ol i 6,7-epoksylinolol. Pierwszy z nich ma większą zdolność uczulającą (alergia pokarmowa) niż linalol. Drugi może wywoływać reakcje skórne (8-10).

W innym doświadczeniu wykazano efekt terapeutyczny i ochronny linalolu wobec doksorubicyny, obciążonej działaniem kardi toksycznym (11).

Olejek lawendowy z lawendy wąskolistnej (*Lavandula angustifolia*), zawierający octan linalylu (51%) i linalol (35%), przydatny w leczeniu ran, uważany jest za najłagodniejszy ze stosowanych olejków. Istnieją jednak doniesienia o jego działaniu alergizującym i drażniącym. Ocena cytotoksyczności na ludzkich komórkach endotelialnych i fibroblastach (HMEC-1, HNF, 153BR) w stężeniu 0,25% (v/v) wykazała, że linalol charakteryzował się podobną aktywnością jak cały olejek, natomiast cytotoksyczność octanu linalylu była wyższa niż samego olejku (12).

Linalol wykazuje korzystne działanie w stanach zapalnych dróg oddechowych i nadmiernym wydzielaniu śluzu przez hamowanie szlaku MAPKs/NF- $\kappa$ B. Po podaniu doustnym linalol zmniejszał liczbę eozynofili, cytokin Th2, IgE i poziom iNOS (13). W dawce 25 mg/kg chronił komórki mikroglejowe u szczurów podczas stanów niedotlenienia (14).

Linalol cechowały właściwości przeciwnowotworowe. Wśród komórek raka jamy ustnej MENG-1 (OECM-1) pod jego wpływem doszło do zahamowania żywotności komórek i cyklu komórkowego oraz szlaku sygnalizacyjnego PI3K/AKT (15).

W chorobach skórnych wywołanych UVB (20 mJ/cm<sup>2</sup>) linalol pełnił rolę środka fotoochronnego (30  $\mu$ M): przeciwdziałał stresowi oksydacyjnemu, hamował fosforylację ERK1, JNK i p38, aktywację NF- $\kappa$ B/p65 przez I $\kappa$ Ba oraz regulował ekspresję TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, MMP-2 i MMP-9 w komórkach fibroblastów (HDFa) (16).

Linalol podawany przed ekspozycją UVB zapobiegał ekspresji markerów proliferacji: NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-6, COX-2, VEGF, TGF- $\beta$ 1, Bcl-2 i zmutowanego p53 w skórze myszy (17). Aktywność antyproliferacyjna potwierdzona została w komórkach nowotworowych pochodzących z ludzkich komórek szyjki macicy, żołądka, skóry, płuc i kości (18).

Interesujące wyniki uzyskano z badania przenikania linalolu przez skórę z olejku oraz z różnych postaci dermatologicznych (emulsji O/W, hydrożelu, roztworu olejowego), zawierających 0,75% W/W olejku. Gromadzenie terpenów w skórze było kilkakrotnie większe podczas stosowania czystych olejków. Umieszczenie terpenów: linalolu i terpinen-4-olu w różnych podłożach pozwoliło przeanalizować szybkość przenikania terpenów przez skórę *in vitro*. Najszybsza penetracja odbywała się z emulsji O/W, następnie z roztworu olejowego, podczas gdy eliminacja była względnie wolna po nałożeniu hydrożelu (19, 20).

Kolejne badanie trzech acyklicznych terpenów: citronelolu, linalolu i octanu linalolu, wykazało dobrą absorpcję po 1 godz. do wszystkich warstw skóry. W przypadku linalolu zauważono zjawisko samoprzenikania (po 1 godz. od podania w warstwie rogowej naskórka stężenie wynosiło 78,3  $\mu$ g/cm<sup>2</sup>, a po 4 godz. 479  $\mu$ g/cm<sup>2</sup>). Podczas wchłaniania ilość citronelolu stale obniżała się w skórze, linalolu i octanu linalolu nie zmieniała się, chociaż następowała dyfuzja z warstwy rogowej do skóry właściwej (21).

Niektóre terpeny mogą pełnić funkcję promotora przenikania przekórnego dla innych substancji leczniczych. Karwakrol, linalol i  $\alpha$ -terpineol w stężeniu 5% (W/V) w glikolu propylenowym zwiększały *in vitro* przenikanie haloperidolu przez skórę. Terpeny gromadziły się w warstwie lipidowej, utrzymując strukturalną spójność, natomiast orientacja przestrzenna linalolu dodatkowo sprzyjała przenikaniu substancji leczniczej. Terpeny w różnym stopniu odwadniały warstwę rogową naskórka, nie zmieniały jednak drugorzędowej struktury keratyny (22). W kolejnym badaniu te same terpeny (5% W/V) w 50% etanolu wnikały do podwójnej warstwy lipidowej. Karwakrol zwiększał współczynnik podziału haloperidolu, podczas gdy linalol i terpineol upłynniały warstwę lipidową naskórka (23).

Kolejny przykład obrazuje wykorzystanie właściwości przeciwbakteryjnych linalolu w zakażonych, trudno gojących się ranach. W tym celu przygotowano specjalny okład o porowatej strukturze, bazujący na linalolu kapsułkowanym w amylozie wprowadzonym do kolagenowej podstawy. W ten sposób utrzymano wilgotność rany, ułatwiono gromadzenie się nadmiaru wysięku, zapewniono granulację tkanki i szybsze gojenie rany, zapobiegano także stanom zapalnym w odnawiających się tkankach i tworzeniu blizny (24).

### **Pulegon**

Związek ten po raz pierwszy został wyizolowany z olejku mięty polej *Mentha pulegium* L. Cechuje go przyjemny, odświeżający, miętowo-kamforowy

zapach (25). Wykazano aktywność przeciwgrzybiczą pulegonu (86,2%) pozyskanego z *Mentha pulegium* rosnącej na Sardynii, m.in. wobec *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum* i *T. verrucosum* oraz *Candida albicans* (26). Pulegon, główny składnik olejku *Schizonepeta*, redukował ekspresję IL-18, IL-1 $\beta$ , IL-5, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ , M-CSF i GM-CSF oraz wykazywał działanie przeciwzapalne (hamowanie ekspresji NLRP3) (27). W modelu atopowego zapalenia skóry (AZS) u myszy BALB/c, wywołanym 2,4-dinitrochlorobenzenem, podawano miejscowo pulegon w różnych stężeniach (0,1; 1,0; 10,0  $\mu$ mol) przez 2 tygodnie. Omawiany związek łagodził objawy AZS przez wpływ na tworzenie cytokin (IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ), fosforylację kinaz MAPK i aktywację sygnalizacji NF- $\kappa$ B (28). Wykazano ponadto, że pulegon obniżał ekspresję Er $\alpha$ , Er $\beta$ , Cyp19 i Bcl-2, zwiększał ekspresję p53, zaburzał angiogenezę w jajniku, nasilał apoptozę oraz obniżał poziom estrogenu i progesteronu w osoczu krwi u myszy (29).

### Santalol

Jest to alkohol seskwiterpenowy występujący w olejku z drzewa sandałowego *Santalum album*. O możliwościach zastosowania olejku z drzewa sandałowego jako repelentu decydują  $\alpha$ -santalol (45,8%) i  $\beta$ -santalol (20,6%), które okazały się aktywne wobec przedziorka chmielowca (*Tetranychus urticae*) w stężeniu 0,1% przez co najmniej 5 godzin (30).

U myszy, u których wywołano cukrzycę alloxanem i poddano działaniu stresu oksydacyjnego wywołanego galaktozą, zaobserwowano aktywność antyhiperglicemiczną i przeciwutleniającą olejku i  $\alpha$ -santalolu (31).

Zarówno  $\alpha$ -santalol, jak i olejek z drzewa sandałowego mogą znaleźć zastosowanie w chorobach nowotworowych i zakażeniach grzybiczych skóry. Ekstrakt n-heksanowy z twardzieli *Santalum album*, z głównymi składnikami  $\alpha$ - i  $\beta$ -santalolem, był aktywny wobec dermatofitów, takich jak *Trichophyton rubrum*, natomiast  $\alpha$ -santalol hamował proliferację komórek, tworząc połączenia z mikrotubulami (32).  $\alpha$ -Santalol zmniejszał migrację komórek raka piersi (MDA-MB 231 i MCF-7) przez szlak sygnalizacyjny Wnt/ $\beta$ -katenina (33). Po podaniu w postaci mikroemulsji osiągał wyższe stężenia w gruczołach sutkowych i zmniejszał rozmiar guza piersi (34). W obu typach komórek raka piersi wywoływał apoptozę, osłabiając regulację surwiwiny, bez wpływu na szlak PI3K-AKT (35).

Silny efekt antyneoplastyczny  $\alpha$ -santalolu zaobserwowano w komórkach nowotworowych piersi MCF-7 (mających receptor estrogenowy) i MDA-MB-231 (pozbawionych receptora estrogenowego), przejawiając jednocześnie niską toksyczność wobec zdrowych komórek

nabłonkowych piersi (MCF-10A) (36).  $\alpha$ - i  $\beta$ -Santalol wiązały się w komórkach raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) z tubuliną, hamując polimeryzację mikrotubuli, podobnie jak inhibitory mitozy, nie wykazując toksyczności (37).  $\alpha$ -Santalol zmniejszał także żywotność komórek linii raka prostaty PC-3 (niezależnego od androgenu) i LNCaP (zależnego od androgenu), wywoływał apoptozę (fragmentacja DNA), aktywował kaspazę 3 i rozszczepienie PARP w komórkach PC-3 (38). Ponadto  $\alpha$ -santalol hamował angiogenezę, wpływając na fosforylację kinazy receptora VEGFR przez szlak AKT/mTOR/P70S6K. W ten sposób regulował proliferację, migrację oraz inwazję komórek śródbłonna (HUVEC), a także tworzenie z nich kapilar naczyńowych. Zaobserwowano również zmniejszanie objętości i ciężaru guza w komórkach nowotworowych gruczołu krokowego (PC-3, LNCaP) wszczepionych myszom. W przypadku komórek PC-3 dochodziło do apoptozy (39).

Stwierdzono także aktywność przeciwnowotworową  $\alpha$ -santalolu wobec komórek raka płaskonabłonkowego (A431) i czerniaka (UACC-62), w których badany związek zmniejszał ich żywotność i zatrzymywał cykl komórkowy w fazie G2/M (40).  $\alpha$ -Santalolowi można przypisać działanie przeciwnowotworowe ze względu na nasilenie apoptozy, ilości białek apoptotycznych, poziomu kaspazy 3 i 8 oraz wzmaganie wzrostu p53 (41). Po miejscowym podaniu 10%  $\alpha$ -santalolu odnotowano mniej incydentów nowotworowych, dochodziło do zahamowania stanu zapalnego i proliferacji komórek epidermalnych, zatrzymania cyklu komórkowego i wywoływania apoptozy. Wiele mechanizmów wyjaśnia następujące działanie  $\alpha$ -santalolu: hamowanie wzbudzonej przez UVB hiperplazji epidermalnej i grubości epidermy, ekspresji markerów proliferacji i zapalenia: PCNA, Ki-67 i COX-2, znaczne zmniejszenie ekspresji cyklin A, B1, D1 i D2 oraz kinaz zależnych od cyklin Cdk1, Cdc2, Cdk2, Cdk4 i Cdk6, a także zwiększanie ekspresji inhibitora kinazy zależnej od cykliny Cip1/p21 (42). Miejscowe podanie myszom 5%  $\alpha$ -santalolu opóźniało rozwój nowotworu skóry indukowanego również przez UVB. W tym przypadku wykazano przeciwutleniające działanie związku, który hamował peroksydację lipidów w skórze (43). Aplikacja 5%  $\alpha$ -santalolu znacznie zmniejszała incydenty nowotworowe i aktywność dekarboksylazy ornityny (ODC) w naskórku indukowanym UVB (44). Nie wykazano natomiast znaczącej różnicy w efektywności działania przeciwnowotworowego dla zastosowanych stężeń (1,25% i 2,5%) (45).

Po miejscowym zastosowaniu olejek z drzewa sandałowego ograniczał uwalnianie cytokin, stymulowanych przez LPS, a jego aktywność przeciwzapalna

wzrastała wraz z zawartością santalolu. Składniki czynne olejku, a mianowicie  $\alpha$ - i  $\beta$ -santalol, zmniejszały natomiast w ludzkich fibroblastach i keratynocytach wytwarzanie przez LPS metabolitów kwasu arachidonowego, PGE<sub>2</sub> i TXB<sub>2</sub> (46).

Aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych wykazywały ekstrakty oraz olejek z drzewa sandałowego (47). Ekstrakt z *S. album* i wyizolowane składniki: (Z)- $\alpha$ -santalol i (Z)- $\beta$ -santalol, działały na szczepy *Helicobacter pylori* odporne na klarytromycynę (TS281) (48). W stężeniu 100  $\mu$ g/ml  $\beta$ -santalol hamował rozwój wirusa grypy A (H3N2) oraz syntezę wirusowego mRNA w sposób porównywalny do oseltamiviru (49).

W medycynie orientalnej santalol uchodzi za popularny środek uspokajający (ekstrakty benzene, chloroformowe, metanolowe i wodne *S. album*). O ile jednak  $\alpha$ - i  $\beta$ -santalol przyczyniają się do działania uspokajającego preparatów z drzewa sandałowego, to olejek z niego pozyskiwany raczej pobudza aktywność ruchową (50).  $\alpha$ - i  $\beta$ -Santalol mogą być także traktowane jako neuroleptyki przez podobieństwo aktywności farmakologicznej z chlorpromazyną (50, 51). W doświadczeniach na myszach, którym podawano (+)- $\alpha$ -santalol w postaci inhalacji lub dootrzewnowo, wykazano, że podawany związek jest odpowiedzialny za efekt sedatywny, ale nie przeciwłękowy (52). Olejek z drzewa sandałowego, jak wiele innych olejków eterycznych, stosuje się w aromaterapii dla złagodzenia różnych dolegliwości. Może być przeznaczony dla pacjentów mających trudności ze snem. Santalol znacznie obniżał całkowity czas czuwania, zwiększał natomiast całkowity sen wolnofalowy (NREM). Wyjaśniono także, że santalol nie działał przez receptory węchowe, lecz dopiero po wchłonięciu przez układ krążenia do błony śluzowej (53).

#### $\alpha$ -Terpineol

$\alpha$ -Terpineol jest alkoholem monoterpenu, izolowanym m.in. z olejków: kajeputowego, sosnowego oraz z liści drzewa pomarańczowego.

$\alpha$ -Terpineol wywołuje hipotensję i rozszerzenie naczyń przez uwalnianie NO i aktywację szlaku NO-cGMP śródbłonna (54). Działa przeciwbiegunkowo, blokuje receptory dla PGE<sub>2</sub> i GM1 oraz wpływa na interakcję z toksynami wydzielanymi przez przecinkowca cholery (55). U myszy z mięsakiem (sarcoma 180)  $\alpha$ -terpineol obniżał ból nowotworowy przez zwiększenie potencjału przeciwutleniającego w tkankach i obniżenie aktywności iNOS (56).

Aktywność przeciwutleniająca olejku rozmarynowego i jego biologicznie aktywnych składników,

zwłaszcza  $\alpha$ -terpineolu i wodzianu cis-sabinenu, wpływała korzystnie na stabilność oksydacyjną oleju słonecznikowego (57). W modelu z niedokrwieniem mózgu u szczurów  $\alpha$ -terpineol (100 mg/kg) poprawiał zaburzenia pamięci przez długotrwałe wzmocnienie synaptyczne LTP (ang. *long-term potentiation*) i zmniejszenie peroksydacji lipidów w hipokampie (58).

Effekt immunoregulujący i przeciwzapalny olejku z drzewa herbacianego (*Melaleuca alternifolia*) i jego składników aktywnych (terpinen-4-olu i  $\alpha$ -terpineolu) na makrofagi (U937) stymulowane LPS-em przejawiał się w postaci hamowania wytwarzania IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-10, przez szlaki związane z NF- $\kappa$ B, p38 lub ERK MAPK (59).

#### Spatulenol

Związek ten występuje w olejku eterycznym z bylicy pospolitej *Artemisia vulgaris* i bylicy draganek *Artemisia dracunculoides*, z której po raz pierwszy wyizolowano spatulenol w 1975 roku. Ma ziemisto-aromatyczny zapach i gorzko-pikantny smak (60). Spośród 38 składników olejku otrzymanego z liści guajawy gwinejskiej *Psidium guineense*, spatulenol jest jego głównym składnikiem (80,7%).

Zarówno olejek, jak i spatulenol wykazywały właściwości przeciwutleniające (DPPH i MDA) i przeciwzapalne. Zaobserwowano też działanie antyproliferacyjne olejku i spatulenolu wobec komórek raka jajnika (61). Ekstrakt metanolowy z szalwii *Salvia mirzayanii* charakteryzuje się immunoregulującym wpływem na limfocyty. Spatulenol hamował proliferację i wywoływał apoptozę, regulując aktywność kaspazy 3 (62). W terapiach wielolekoopornych sprzyjał gromadzeniu rodaminu 123, substratu dla pompy białkowej ABCB1 (glikoproteiny P-gp), w komórkach MDR z wywołaną nadekspresją ABCB1 (63).

#### $\beta$ -Jonon

Alkoholowe roztwory  $\alpha$ - i  $\beta$ -jononów mają przyjemny zapach fiołków, a woń czystych związków przypomina zapach drzewa cedrowego. Jonony są głównymi składnikami (22%) olejku otrzymanego z kwiatów fiołków.

Doustne podawanie  $\beta$ -jononu zmniejszało u szczurów niealkoholowe stłuszczenie wątroby, predysponujące do raka wątrobowo-komórkowego (64). Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że  $\beta$ -jonon i jego analogi działają antyproliferacyjnie, antymetastatycznie i proapoptotycznie na różnych liniach komórkowych (65).  $\beta$ -Jonon aktywował receptor związany z białkami G (PSGR) i supresję komórek nabłonkowych prostaty, zwłaszcza na etapach progresywnych (66), wpływał na receptor 51E2 (OR51E2) w komórkach

prostaty (odpowiedzialny za migrację i proliferację komórek nowotworowych prostaty) (67), hamował syntezę DNA, zatrzymywał cykl komórkowy w fazie G0/G1 i zmniejszał ekspresję MAPK (68).

Ponadto  $\beta$ -jonon znacząco hamował sekrecję NO, PGE<sub>2</sub> i TNF- $\alpha$ , ekspresję iNOS, COX-2 i TNF- $\alpha$ , fosforylację kinaz MAPK (ERK1/2, p38 i JNK), zmniejszał translokację p50 i p65, utrudniając wiązanie NF- $\kappa$ B z DNA (69). Indukowanie apoptozy odbywało się także przez wzrost poziomu białek Bax i zmniejszanie ilości białek Bcl2, co prowadziło do translokacji i uwolnienia cytochromu c, a następnie aktywacji kaspazy 3 (kostniakomiesak U2OS) przez ścieżkę zależną od p53 (70).  $\beta$ -Jonon zwiększał również podatność linii komórkowych (Hep3B, HCT116, U937) na ligandy TRAIL (ang. *tumor necrosis factor-related*

*apoptosis-inducing ligand*), przyspieszając apoptozę (71). Wpływał także na metastazę komórek inwazyjnych, zwiększając ekspresję TIMP-1 i TIMP-2 (72). Jako inhibitor CYP2B1 (*in vitro* i *in vivo*) łagodził embriotoksyczność, embrioletalność i teratogenność równocześnie stosowanego cyklofosfamidu (73).

## Podsumowanie

Najnowsze badania *in vitro* dotyczące działania pospolitych składników olejków eterycznych: linalolu, pulegonu, santalolu, spatulenolu,  $\alpha$ -terpineolu oraz  $\beta$ -jononu, przyniosły dane wskazujące na ich aktywność przeciwzapalną, przeciwdrobnoustrojową, przeciwutleniającą, przeciwnowotworową, antyproliferacyjną, wpływ na angiogenezę oraz na działanie uspokajające (santalol).

## Piśmiennictwo

- Bruneton J. Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. Wyd. 2. Intercept Ltd, 1999.
- Xu Y, Tong Z, Zhang X i wsp. Unveiling the mechanisms for the plant volatile organic compound linalool to control gray mould on strawberry fruits. *J Agric Food Chem* 2019; 67(33):9265-76.
- Ponte HAS, Lima MIO, Lima EO i wsp. Linalool modulates dermatophyte susceptibility to azole drugs. *Med Mycol* 2019; 23. pii: myz041.
- Yang F, Long E, Wen J i wsp. Linalool, derived from *Cinnamomum camphora* (L.) Presl leaf extracts, possesses molluscicidal activity against *Oncomelania hupensis* and inhibits infection of *Schistosoma japonicum*. *Parasit Vectors* 2014; 7:407.
- Altinok-Yipel F, Ozan Tekeli İ, Özsoy ŞY i wsp. Hepatoprotective activity of linalool in rats against liver injury induced by carbon tetrachloride. *Int J Vitam Nutr Res* 2019; (1):1-7.
- Kaur T, Kaul S, Bhardwaj A. Efficacy of linalool to ameliorate uremia induced vascular calcification in Wistar rats. *Phytomed* 2018; 51:191-5.
- Harada H, Kashiwadani H, Kanmura Y i wsp. Linalool odor-induced anxiolytic effects in mice. *Front Behav Neurosci* 2018; 12:241.
- de Groot A. Linalool hydroperoxides. *Dermatitis* 2019; 30(4):243-6.
- Meesters RJ, Duisken M, Hollender J. Study on the cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of the terpene alcohol linalool: indication of biological epoxidation. *Xenobiot* 2007; 37(6):604-17.
- Bäcktorp C, Wass JR, Panas I i wsp. Theoretical investigation of linalool oxidation. *J Phys Chem A* 2006; 110(44):12204-12.
- Oner Z, Altinoz E, Elbe H i wsp. The protective and therapeutic effects of linalool against doxorubicin-induced cardiotoxicity in Wistar albino rats. *Hum Exp Toxicol* 2019; 38(7):803-13.
- Prashar A, Locke IC, Evans CS. Cytotoxicity of lavender oil and its major components to human skin cells. *Cell Prolif* 2004; 37(3):221-9.
- Kim MG, Kim SM, Min JH i wsp. Anti-inflammatory effects of linalool on ovalbumin-induced pulmonary inflammation. *Int Immunopharmacol* 2019; 74:105706.
- Barrera-Sandoval AM, Osorio E, Cardona-Gómez GP. Microglial-targeting induced by intranasal linalool during neurological protection postischemia. *Eur J Pharmacol* 2019; 857:172420.
- Pan W, Zhang G. Linalool monoterpene exerts potent anti-tumor effects in OECM 1 human oral cancer cells by inducing sub-G1 cell cycle arrest, loss of mitochondrial membrane potential and inhibition of PI3K/AKT biochemical pathway. *J BUON* 2019; 24(1):323-8.
- Gunaseelan S, Balupillai A, Govindasamy K i wsp. Linalool prevents oxidative stress activated protein kinases in single UVB-exposed human skin cells. *PLoS ONE* 2017; 12(5):e0176699.
- Gunaseelan S, Balupillai A, Govindasamy K i wsp. The preventive effect of linalool on acute and chronic UVB-mediated skin carcinogenesis in Swiss albino mice. *Photochem Photobiol Sci* 2016; 15(7):851-60.
- Cherng JM, Shieh DE, Chiang W i wsp. Chemopreventive effects of minor dietary constituents in common foods on human cancer cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007; 71(6):1500-4.
- Cal K. Skin penetration of terpenes from essential oils and topical vehicles. *Planta Med* 2006; 72(4):311-6.
- Cal K. How does the type of vehicle influence the *in vitro* skin absorption and elimination kinetics of terpenes? *Arch Dermatol Res* 2006; 297(7):311-5.
- Cal K, Sznitowska M. Cutaneous absorption and elimination of three acyclic terpenes – *in vitro* studies. *J Control Release* 2003; 93(3):369-76.
- Vaddi HK, Ho PC, Chan SY. Terpenes in propylene glycol as skin-penetration enhancers: permeation and partition of haloperidol, Fourier transform infrared spectroscopy, and differential scanning calorimetry. *J Pharm Sci* 2002; 91(7):1639-51.
- Vaddi HK, Ho PC, Chan YW i wsp. Terpenes in ethanol: haloperidol permeation and partition through human skin and stratum corneum changes. *J Control Release* 2002; 81(1-2):121-33.
- Lyu Y, Ren H, Yu M i wsp. Using oxidized amylose as carrier of linalool for the development of antibacterial wound dressing. *Carbohydr Polym* 2017; 174:1095-105.

25. Baser KHC, Kirimer N i wsp. Pulegone-rich essential oils of Turkey Review. *J Essent Oil Res* 1998; 10:1-8.
26. Piras A, Porcedda S, Falconieri D i wsp. Antifungal activity of essential oil from *Mentha spicata* L. and *Mentha pulegium* L. growing wild in Sardinia island (Italy). *Nat Prod Res* 2019; 19:1-7.
27. Yang Q, Luo J, Lv H i wsp. Pulegone inhibits inflammation via suppression of NLRP3 inflammasome and reducing cytokine production in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2019; 41(3):420-7.
28. Choi YY, Kim MH, Lee H i wsp. (R)-(+)-pulegone suppresses allergic and inflammation responses on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice model. *J Dermatol Sci* 2018; 91(3):292-300.
29. Souldouzi R, Razi M, Shalizer Jalali A i wsp. Effect of (R)-(+)-Pulegone on ovarian tissue; correlation with expression of aromatase Cyp19 and ovarian selected genes in mice. *Cell J* 2018; 20(2):231-43.
30. Roh HS, Park KC, Park CG. Repellent effect of santalol from sandalwood oil against *Tetranychusurticae* (Acari: Tetranychidae). *J Econ Entomol* 2012; 105(2):379-85.
31. Misra BB, Dey S. Evaluation of *in vivo* anti-hyperglycemic and antioxidant potentials of  $\alpha$ -santalol and sandalwood oil. *Phytomed* 2013; 20(5):409-16.
32. Kim TH, Hatano T, Okamoto K i wsp. Antifungal and ichthyotoxic sesquiterpenoids from *Santalum album* heartwood. *Molecules* 2017; 22(7). pii: E1139.
33. Bommareddy A, Knapp K, Nemeth A i wsp. Alpha-Santalol, a component of sandalwood oil inhibits migration of breast cancer cells by targeting the  $\beta$ -catenin pathway. *Anticancer Res* 2018; 38(8):4475-80.
34. Dave K, Alsharif FM, Islam S i wsp. Chemoprevention of breast cancer by transdermal delivery of  $\alpha$ -santalol through breast skin and mammary papilla (Nipple). *Pharm Res* 2017; 34(9):1897-907.
35. Bommareddy A, Crisamore K, Fillman S i wsp. Survivin down-regulation by  $\alpha$ -santalol is not mediated through PI3K-AKT pathway in human breast cancer cells. *Anticancer Res* 2015; 35(10):5353-7.
36. Santha S, Bommareddy A, Rule B i wsp. Antineoplastic effects of  $\alpha$ -santalol on estrogen receptor-positive and estrogen receptor-negative breast cancer cells through cell cycle arrest at G2/M phase and induction of apoptosis. *PLoS ONE* 2013; 8(2):e56982.
37. Lee B, Bohmann J, Reeves T i wsp.  $\alpha$ - and  $\beta$ -Santalols directly interact with tubulin and cause mitotic arrest and cytotoxicity in oral cancer cells. *J Nat Prod* 2015; 78(6):1357-62.
38. Bommareddy A, Rule B, VanWert Al i wsp.  $\alpha$ -Santalol, a derivative of sandalwood oil, induces apoptosis in human prostate cancer cells by causing caspase-3 activation. *Phytomed* 2012; 19(8-9):804-11.
39. Saraswati S, Kumar S, Alhaider AA.  $\alpha$ -Santalol inhibits the angiogenesis and growth of human prostate tumor growth by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated AKT/mTOR/P70S6K signaling pathway. *Mol Cancer* 2013; 12:147.
40. Zhang X, Chen W, Guillermo R i wsp. Alpha-santalol, a chemopreventive agent against skin cancer, causes G2/M cell cycle arrest in both p53-mutated human epidermoid carcinoma A431 cells and p53 wild-type human melanoma UACC-62 cells. *BMC Res Notes* 2010; 3:220.
41. Arasada BL, Bommareddy A, Zhang X i wsp. Effects of alpha-santalol on proapoptotic caspases and p53 expression in UVB irradiated mouse skin. *Anticancer Res* 2008; 28(1A):129-32.
42. Santha S, Dwivedi C.  $\alpha$ -Santalol, a skin cancer chemopreventive agent with potential to target various pathways involved in photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol* 2013; 89(4):919-26.
43. Bommareddy A, Hora J, Cornish B i wsp. Chemoprevention by alpha-santalol on UVB radiation-induced skin tumor development in mice. *Anticancer Res* 2007; 27(4B):2185-8.
44. Dwivedi C, Valluri HB, Guan X i wsp. Chemopreventive effects of alpha-santalol on ultraviolet B radiation-induced skin tumor development in SKH-1 hairless mice. *Carcinogenesis* 2006; 27(9):1917-22.
45. Dwivedi C, Maydew ER, Hora J i wsp. Chemopreventive effects of various concentrations of alpha-santalol on skin cancer development in CD-1 mice. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(5):473-6.
46. Sharma M, Levenson C, Bell RH i wsp. Suppression of lipopolysaccharide-stimulated cytokine/chemokine production in skin cells by sandalwood oils and purified  $\alpha$ -santalol and  $\beta$ -santalol. *Phytother Res* 2014; 28(6):925-32.
47. Misra BB, Dey S. Comparative phytochemical analysis and antibacterial efficacy of *in vitro* and *in vivo* extracts from East Indian sandalwood tree (*Santalum album* L.). *Lett Appl Microbiol* 2012; 55(6):476-86.
48. Ochi T, Shibata H, Higuti T i wsp. Anti-*Helicobacter pylori* compounds from *Santalum album*. *J Nat Prod* 2005; 68(6):819-24.
49. Paulpandi M, Kannan S, Thangam R i wsp. *In vitro* antiviral effect of  $\beta$ -santalol against influenza viral replication. *Phytomed* 2012; 19(3-4):231-5.
50. Hongratanaworakit T, Heuberger E, Buchbauer G. Evaluation of the effects of East Indian sandalwood oil and alpha-santalol on humans after transdermal absorption. *Planta Med* 2004; 70(1):3-7.
51. Okugawa H, Ueda R, Matsumoto K i wsp. Effect of  $\alpha$ -santalol and  $\beta$ -santalol from sandalwood on the central nervous system in mice. *Phytomed* 1995; 2(2):119-26.
52. Satou T, Ogawa Y, Koike K. Relationship between emotional behavior in mice and the concentration of (+)- $\alpha$ -santalol in the brain. *Phytother Res* 2015; 29(8):1246-50.
53. Ohmori A, Shinomiya K, Utsu Y i wsp. Effect of santalol on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2007; 27(4):167-71.
54. Ribeiro TP, Porto DL, Menezes CP i wsp. Unravelling the cardiovascular effects induced by alpha-terpineol: a role for the nitric oxide-cGMP pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37(8):811-6.
55. Dos Santos Negreiros P, da Costa DS, da Silva VG i wsp. Antidiarrheal activity of  $\alpha$ -terpineol in mice. *Biomed Pharmacother* 2019; 110:631-40.
56. Gouveia DN, Costa JS, Oliveira MA i wsp.  $\alpha$ -Terpineol reduces cancer pain via modulation of oxidative stress and inhibition of iNOS. *Biomed Pharmacother* 2018; 105:652-61.
57. Mezza GN, Borgarello AV, Grosso NR i wsp. Antioxidant activity of rosemary essential oil fractions obtained by molecular distillation and their effect on oxidative stability of sunflower oil. *Food Chem* 2018; 242:9-15.
58. Moghimi M, Parvardeh S, Zanjani TM i wsp. Protective effect of  $\alpha$ -terpineol against impairment of hippocampal synaptic plasticity and spatial memory following transient cerebral ischemia in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19(9):960-9.
59. Nogueira MN, Aquino SG, Rossa Junior C i wsp. Terpinen-4-ol and alpha-terpineol (tea tree oil components) inhibit the production of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 on human macrophages. *Inflamm Res* 2014; 63(9):769-78.

60. Juell S, Monrad-Krohn H, Jork H. Neue Substanzen aus Ätherischen Öl enverschiedener *Artemisia*-Species, 1. Mitt. Spathulenol, ein Azulenogener Sesquiterpen Alkohol. *Archiv Pharmazie* 1976; 309(6):458.
61. do Nascimento KF, Moreira FMF, Alencar Santos J i wsp. Antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of *Psidium guineense* Sw. and spathulenol. *J Ethnopharmacol* 2018; 210:351-8.
62. Ziaei A, Ramezani M, Wright L i wsp. Identification of spathulenol in *Salvia mirzayanii* and the immunomodulatory effects. *Phytother Res* 2011; 25(4):557-62.
63. Martins A, Hajdú Z, Vasas B i wsp. A Spathulenol inhibit the human ABCB1 efflux pump. *Planta Med* 2010; 76:P608.
64. Miranda MLP, Furtado KS, de Oliveira Andrade F i wsp.  $\beta$ -Ionone inhibits nonalcoholic fatty liver disease and its association with hepatocarcinogenesis in male Wistar rats. *Chem Biol Interact* 2019; 308:377-84.
65. Ansari M, Emami S.  $\beta$ -Ionone and its analogs as promising anticancer agents. *Eur J Med Chem* 2016; 123:141-54.
66. Xie H, Liu T, Chen J i wsp. Activation of PSGR with  $\beta$ -ionone suppresses prostate cancer progression by blocking androgen receptor nuclear translocation. *Cancer Lett* 2019; 453:193-205.
67. Jovancevic N, Khalfaoui S, Weinrich M i wsp. Odorant receptor 51E2 agonist  $\beta$ -ionone regulates RPE cell migration and proliferation. *Front Physiol* 2017; 8:888.
68. Dong HW, Zhang S, Sun WG i wsp.  $\beta$ -Ionone arrests cell cycle of gastric carcinoma cancer cells by a MAPK pathway. *Arch Toxicol* 2013; 87(10):1797-808.
69. Kang CH, Jayasooriya RG, Choi YH i wsp.  $\beta$ -Ionone attenuates LPS-induced pro-inflammatory mediators such as NO, PGE<sub>2</sub> and TNF- $\alpha$  in BV2 microglial cells via suppression of the NF- $\kappa$ B and MAPK pathway. *Toxicol In Vitro* 2013; 27(2):782-7.
70. Zhu J, Zhang L, Jin X i wsp.  $\beta$ -Ionone-induced apoptosis in human osteosarcoma (U2os) cells occurs via a p53-dependent signaling pathway. *Mol Biol Rep* 2010; 37(6):2653-63.
71. Kim MO, Moon DO, Kang CH i wsp.  $\beta$ -Ionone enhances TRAIL-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells through Sp1-dependent upregulation of DR5 and down-regulation of NF-kappaB activity. *Mol Cancer Ther* 2010; 9(4):833-43.
72. Liu JR, Yang BF, Chen BQ i wsp. Inhibition of beta-ionone on SGC-7901 cell proliferation and upregulation of metalloproteinases-1 and -2 expression. *World J Gastroenterol* 2004; 10(2):167-71.
73. Gomes-Carneiro MR, De-Oliveira AC, De-Carvalho RR i wsp. Inhibition of cyclophosphamide-induced teratogenesis by beta-ionone. *Toxicol Lett* 2003; 138(3):205-13.

**Konflikt interesów**

**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 03.12.2019

zaakceptowano/accepted: 05.02.2020

Adres/address:

\*prof. dr hab. n. farm. Wiesława Bylka

Katedra i Zakład Farmakognozji

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań

e-mail: wieslawabylka@tlen.pl