

*Katarzyna Antoniak¹, Marcin Szymański², Marlena Dudek-Makuch³, Wiesława Bylka¹

Analiza olejku lotnego z ziela *Bidens tripartita*

Analysis of essential oil of *Bidens tripartita* herb

¹Katedra Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. farm. Judyta Cielecka-Piontek

²Centrum Zaawansowanych Technologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Dyrektor Centrum: prof. dr hab. n. chem. Bronisław Marciniak

³Pion Badań i Rozwoju, Curtis Health Caps Sp. z o.o., Wysogotowo, Przeźmierowo
Prezes Zarządu: Zbigniew Niemczycki

SUMMARY

Introduction. Bur-marigold herb (*Bidens tripartita* herba L.) is used in folk medicine in respiratory tract diseases, in urinary disorders as a diuretic as well as in digestive disturbances and diabetes. It is recommended for locally treatment of furunculosis, seborrheic dermatitis, acne vulgaris, eczema, psoriasis, wound and allergy. The main active compounds are flavonoids and phenolic acids.

Aim. The purpose of our research was to analyze the components of volatile oil obtained from commercial bur-marigold herb.

Material and methods. The oil was obtained by hydrodistillation in a Clevenger apparatus and its composition was analyzed by GC-MS.

Results. Among 63 compounds identified, almost half of the content was trimetoquinol (triquinol) (46.89%). Other compounds present in quantities below 1% are represented by linalool, carvacrol, L-limonene, trans- α -bergamotene, β -farnesene, β -cymene, α -caryophyllene, phytol, caryophyllene oxide, nerolidol, sabinene, terpinen-4-ol, menthone, menthol, anethole, α -bisabolol, α -bisabolene and isoaromadendrene oxide.

Conclusions. The identified compounds may be co-responsible for the biological activity of bur-marigold herb.

Keywords: bur-marigold herb, essential oil

STRESZCZENIE

Wstęp. Ziele uczepu trójlistkowego (*Bidens tripartita* herba L.) jest stosowane w medycynie ludowej w leczeniu infekcji dróg oddechowych, w chorobach układu moczowego, w dolegliwościach układu pokarmowego i cukrzycy. Miejscowo znajduje zastosowanie w czyracności, łojotokowym zapaleniu skóry, trądziku pospolitym, egzemach, łuszczycy, alergii i leczeniu ran. Główne związki czynne to flawonoidy i kwasy fenolowe.

Cel pracy. Celem naszych badań była analiza składników olejku lotnego otrzymanego z handlowego ziela uczepu trójlistkowego.

Material i metody. Olejek otrzymano metodą hydrodestylacji w aparacie Clevengera, a jego skład analizowano metodą GC-MS.

Wyniki. Wśród 63 zidentyfikowanych związków prawie połowę zawartości stanowił trimetochinol (trimetoquinol, triquinol) (46,89%). Pozostałe związki obecne w ilości poniżej 1% reprezentowane są przez: linalol, karwakrol, L-limonen, trans- α -bergamoten, β -farnezen, β -cymen, α -kariofilen, fitol, tlenek kariofilenu, nerolidol, sabinen, terpinen-4-ol, menton, mentol, anetol, α -bisabolol, α -bisabolen i epitlenek izoaromadendrenu.

Wnioski. Zidentyfikowane związki mogą być współodpowiedzialne za aktywność biologiczną ziela uczepu trójlistkowego.

Słowa kluczowe: ziele uczepu trójlistkowego, olejek eteryczny

Wstęp

Uczep trójlistkowy (*Bidens tripartita* L.) jest rośliną z rodziny astrowatych (złożonych) *Asteraceae* (*Compositae*), zasiedlającą tereny bagniste, podmokłe łąki i okolice zbiorników wodnych, najczęściej północnej części Europy, Azji i Afryki, jak również Australii i Nowej Zelandii (1-3). Surowcem leczniczym są kwitnące pędy uczepu składające się z 3-5-siecznych liści i żółto-brązowych kwiatów zebranych w drobne

koszyczki, z których tradycyjnie sporządza się napary stosowane w leczeniu kataru, przeziębienia, gorączki, anginy, ostrych infekcji dróg oddechowych i alergii. W medycynie tradycyjnej ziele uczepu trójlistkowego pełni rolę diuretyka w dnie moczowej, w chorobach dróg moczowych i kamicy nerkowej. W różnych regionach świata sięga się także po odwary z *B. tripartita* w przypadku cukrzycy (3) oraz w dolegliwościach przewodu pokarmowego, m.in. czerwonice,

bieguncie, ostrym i przewlekłym zapaleniu jelit (1-4). Popularność oleju z ziela uczezu zalecanego w różnych chorobach skóry koreluje z jego tradycyjnym stosowaniem w czyraczności, łojotokowym zapaleniu skóry, trądziku pospolitym, egzemach, łuszczycy i leczeniu ran (1, 2). Kąpiele z ziela uczezu często zaleca się w celu łagodzenia objawów alergii, szczególnie u dzieci (3).

Związki czynne

W ziele uczezu trójlistkowego zidentyfikowano głównie flawonoidy należące do różnych grup chemicznych. Występują flawanony (7-*O*-glukozyd izookaniny = flawanomareina i izokoreopsyna) (1), flawony (luteolina, diosmetyna, 7-*O*-glukozyd luteoliny = cynarozyd) (2), chalkony (buteina, 3,2',4'-trihydroksy-4'-metoksychalkon, 4'-glukopiranozylo-2',3'-dihydroksy-4-metoksychalkon, okanina, 4'-*O*-glukopiranozyd okaniny, 4'-*O*-(6''-*O*-acetylo)-*D*-glukopiranozyd okaniny, bidenozyd G) (5), metoksyflawonole (aktylaryna, eter 3,6,3'-trimetylokwercegetyny), auryony (sulfuretyna, 6,7,3',4'-tetrahydroksyauryon) (5) oraz maritimetyna i maritimeina (1, 2). W nadziemnych częściach rośliny zidentyfikowano kwasy fenolowe, takie jak: kwas galusowy, kumarowy, neochlorogenowy, *p*-hydroksybenzoesowy, gentyzynowy, chlorogenowy, wanilinowy, kawowy, kryptochlorogenowy, syryngowy, ferulowy, salicylowy, rozmarynowy i elagowy, oraz katechinę i jej pochodne: galusan epigallokatechiny i epikatechinę (6). W ziele obecne są także triterpeny, taniny, sacharydy, aminokwasy, związki mineralne, witamina C, karoten i ksantofil, hydroksykumaryny (umbeliferon, skopoletyna i eskuletyna) (1, 2, 4), estry kwasów tłuszczowych i steroli (stigmasterol) (2), a także acetyleny i poliacetyleny, pochodne tridekanów (trideka-1,12-dieno-3,5,7,9-tetraina) (1, 2, 5), kwas linolowy i ocymen (2). W kwiatach, ziele i korzeniu uczezu trójlistkowego występuje olejek eteryczny (1, 2, 7, 8).

Aktywność biologiczna

Dotychczas prowadzono badania nad aktywnością antyoksydacyjną, przeciwnowotworową, przeciwcukrzycową, przeciwwrzodową, przeciwzapalną i przeciwdrobnoustrojową uczezu, a także nad jego wpływem na procesy poznawcze i łuszczycę.

Aktywnością antyoksydacyjną charakteryzowały się wyciągi wodne, metanolowo-wodne i acetonowo-wodne otrzymane zarówno z kwiatów, jak i ziela uczezu (9) oraz ekstrakty metanolowe i etanolowe z ziela uczezu, których potencjał antyoksydacyjny testowano zdolnością zmiatania rodników DPPH i ABTS, efektem redukującym (CUPRAC, FRAP), zdolnością

chelatawania i testem fosfomolibdenianowym (3, 6). Szczególnie wysokim potencjałem antyoksydacyjnym odznaczały się frakcje: eteru etylu i octanu etylu otrzymane z wyciągu metanolowego, jak również składniki aktywne wyizolowane z *B. tripartita*, takie jak luteolina, 7-glukozyd luteoliny i 7-glukozyd izookaniny.

Ekstrakty metanolowe, octanu etylu i wodne badano pod kątem ich potencjału cytotoksycznego oraz wpływu na działanie enzymów. Na komórki raka szyjki macicy (HeLa), wątroby (Huh7) i piersi (MDAMB-231) najbardziej cytotoksycznie (antyproliferacyjnie) wpływał wyciąg wodny. Wszystkie trzy ekstrakty zmniejszały natomiast aktywność acetylocholinoesterazy (AChE), enzymu pełniącego kluczową rolę w rozwoju procesów neurodegeneracyjnych. Wyciąg octanu etylu najsilniej hamował α -amylazę, natomiast metanolowy α -glukozydazę (6). W doświadczeniu na zdrowych i hiperglikemicznych szczurach, u których wzrost stężenia glukozy we krwi indukowano streptozotocyną, frakcje chloroformowa, octanu etylu i *n*-butanolowa ekstraktu etanolowego również zmniejszały aktywność α -glukozydazy i α -amylazy (3).

Analizie poddano także wpływ wyciągów wodnych i etanolowych na nasilenie bólu, stan zapalny i gorączkę oraz na zachowanie się zwierząt. W porównaniu z indometacyną ekstrakt wodny z nadziemnych części *B. tripartita* podawany szczurom w dawce 20 ml/kg m.c. znacznie zmniejszał ostry obrzęk łapy, gorączkę w hipertermii wywołanej karagenem oraz ból w teście „gorącej płytki” (2, 4). W teście machnięcia ogonem (ang. *tail flick test*) efekt przeciwbólowy, słabszy od ketoprofenu, zaobserwowano po zastosowaniu wyciągu alkoholowego (10). Oba rodzaje ekstraktów – wodny i alkoholowy – po aplikacji dootrzewnowej poprawiały pamięć przestrzenną i krótkotrwałą oraz zmniejszały lęk u szczurów. Test „T-labirynt” potwierdził korzystny wpływ wyciągów na aktywność psychomotoryczną i funkcje poznawcze zwierząt (11).

W kolejnych doświadczeniach wykazano także pozytywne działanie ekstraktów metanolowych i wodnych z ziela *B. tripartita* u szczurów po podaniu dożołądkowym w dawce 500 mg/kg m.c. w przypadku owrzodzeń wywołanych aspiryną oraz wzrost aktywności żółciopędnej po zastosowaniu 500 mg flawonoidów/kg m.c. (2).

W kilku eksperymentach zademonstrowano właściwości przeciwdrobnoustrojowe 12 różnych wyciągów oraz 2 olejków eterycznych z kwiatów i ziela *B. tripartita*. Przedmiotem badań były bakterie Gram-dodatnie: *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* i *Staphylococcus aureus* oraz Gram-ujemne: *Escherichia coli*, *E. coli* (β -laktamaza+), *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+)

i *Pseudomonas aeruginosa*. Ekstrakty hamowały rozwój szczepów bakteryjnych, nie wpływając na grzyby. Z kolei olejki eteryczne z kwiatów i ziela uczezu charakteryzowały się słabą aktywnością przeciwbakteryjną. Znaczne działanie przeciwgrzybicze przejawiały natomiast wobec szczepów *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus* i *A. terreus* (12). Badany przez Tomczykową i wsp. olejek z korzeni uczezu silnie zmniejszał wzrost 10 populacji grzybów i słabo wpływał na 8 szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (8). Wyciąg etanolowy z całego wysuszonego *B. tripartita* (20 µg/ml) hamował *in vitro* cykl rozwojowy *Plasmodium falciparum* (2).

Dotychczas przeprowadzono dwa badania kliniczne z zastosowaniem uczezu trójlistkowego. W pierwszym doświadczeniu uczestniczyło 500 pacjentów z biegunką (65 z ostrym i 248 z przewlekłym zapaleniem jelit), którym przez 3-10 dni podawano ziele lub ekstrakt z ziela uczezu. W wyniku terapii biegunka ustąpiła u 387 pacjentów, u 113 osób nie stwierdzono zmian. Jednocześnie odnotowano poprawę u 313 cierpiących na zapalenie jelita (2). Drugie badanie przeprowadzono u pacjentów z łuszczycą, u których zastosowano 70% wyciąg etanolowy sporządzony z nadziemnych części uczezu trójlistkowego. 53 uczestników badania przyjmowało doustnie po 20 kropli 3 razy dziennie oraz aplikowało 2,5% maść raz dziennie. Po tygodniu stosowania kropli i maści zaobserwowano mniejsze złuszczenie się skóry oraz zmianę zabarwienia blaszek łuszczycowych. W wyniku tego badania 29 pacjentów uznano za wyleczonych, u 22 opisano zmniejszenie objawów oraz u 2 chorych nie odnotowano zmian skórnych (2).

Cel pracy

Celem naszych badań była analiza składników olejku lotnego otrzymanego z handlowego ziela uczezu trójlistkowego.

Materiał i metody

Materiał roślinny

Materiał stanowiło wysuszone ziele uczezu trójlistkowego *Bidentis tripartitae herba* zakupione w Zakładzie Konfekcjonowania Ziół Flos Elżbieta i Jan Głąb sp. j. Mokrsko, Polska w 2017 roku.

Otrzymywanie olejku

Olejek eteryczny otrzymano metodą hydrodestylacji w aparacie Clevengera. W tym celu do 30 g surowca dodano 500 ml wody oraz 0,5 ml kwasu, a mieszaninę poddano trzygodzinnej destylacji z parą wodną (13).

Analiza GC-MS

Identyfikację związków obecnych w olejku eterycznym przeprowadzono za pomocą aparatu Varian 4000 GC-MS, wyposażonego w kolumnę krzemionkową Varian VF-5 ms (30 × 0,25 × 0,39 mm, nr CP8944). Jako gaz nośny stosowano hel przy prędkości przepływu 1,0 ml/min, przy współczynniku podziału równym 1:50. Temperaturę pieca podnoszono z 40 do 280°C z szybkością 10°C/min, a temperaturę wtryskiwaczy utrzymywano na poziomie 220°C. Temperatury detektora wynosiły: pułapka jonowa 220°C, kolektor 50°C i linia przesyłowa 280°C. Związki zidentyfikowano przez porównanie ich czasu retencji i widm masowych EI (70 eV) ze standardami z NIST Mass Spectra Library. Dane półilościowe uzyskano ze względnych wartości procentowych powierzchni pików. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki i dyskusja

Z handlowego ziela uczezu trójlistkowego *Bidens tripartita* otrzymano 2,91 ml/kg olejku, w którym zidentyfikowano 63 związki. Prawie połowę zawartości stanowił trimetochinol (trimetoquinol, triquinol) (46,89%). Pozostałe związki obecne w ilości poniżej 1% reprezentowane są przez: linalol, karwakrol, L-limonen, β-cymen, p-cymenol, trans-α-bergamoten, β-farnezen, α-kariofilen, tlenek kariofilenu, nerolidol, sabinen, α-terpinen, γ-terpinen, α-terpinolen, cis-β-terpineol, terpinen-4-ol, menton, mentol, anetol, γ-gurjunen, α-bisabolol, α-bisabolen, 4,11(13)-eudesmadien-12-ol, trans-bergamotol, ledol, tlenek ledenu, aromadendren, epitlenek aromadendrenu, epitlenek izoaromadendrenu, α-kurkumen, 6-epitlenek β-jononu, fitol, fiton, dwie pochodne estradiolu i estriolu. Podsumowując, w badanym olejku zidentyfikowano składniki terpenowe (10,04%): 16 monoterenów (2,95%), 19 seskwiterpenów (6,02%), 1 diterpen (0,12%), 2 pochodne fenylpropanu (0,95%), 26 węglowodorów (35,49%), 22 alkoholi (52,66%), 9 aldehydów i ketonów (6,83%) oraz 6 tlenków i epitenków (1,80%). Biorąc pod uwagę skład i ilość w badanym przez nas surowcu, olejek można uznać za jedną z aktywnych biologicznie frakcji ziela uczezu trójlistkowego.

Olejek eteryczny z *B. tripartita* był przedmiotem badań Tomczykowej i wsp. (7). W otrzymanych ze świeżych części nadziemnych i z wysuszonych kwiatów frakcjach zidentyfikowano łącznie 77 związków. W kwiatach dominowały: p-cymen (16,6%), tlenek β-kariofilenu (6,0%) i epitlenek humulenu II (5,3%), natomiast w ziele: allo-ocymen (38,3%), (Z)-β-ocymen (30,6%) i α-felandren (8,5%). Z kolei

Tab. 1. Składniki olejku eterycznego z ziela uczepu trójlistkowego

L.p.	Czas retencji [min]	Związki	Masa cząsteczkowa	Wzór sumaryczny	Zawartość [%]	Indeks retencji Kovatsa
1	8.287	sabinen (β -tujen)	136	C ₁₀ H ₁₆	0,390	nozww
2	8.920	2-pentylofuran	138	C ₉ H ₁₄ O	0,109	nozww
3	9.080	trimetylobenzen (pseudokumen, hemellitol)	120	C ₉ H ₁₂	0,150	nozww
4	9.944	α -terpinen	136	C ₁₀ H ₁₆	0,167	1022
5	10.246	β -cymen	134	C ₁₀ H ₁₄	0,172	1030
6	10.426	L-limonen	136	C ₁₀ H ₁₆	0,073	1035
7	11.054	spiro[2.4]hepta-4,6-dien	92	C ₇ H ₈	0,226	1052
8	11.550	γ -terpinen	136	C ₁₀ H ₁₆	0,345	1064
9	12.040	cis- β -terpineol	154	C ₁₀ H ₁₈ O	0,179	1076
10	12.609	α -terpinolen	136	C ₁₀ H ₁₆	0,078	1089
11	13.162	linalol	154	C ₁₀ H ₁₈ O	0,058	1101
12	13.233	trans-1-metylo-4-(1-metyloetylo)-2-cykloheksen-1-ol	154	C ₁₀ H ₁₈ O	0,154	1103
13	13.367	(E)-2-nonen-1-ol	142	C ₉ H ₁₈ O	0,136	1107
14	15.329	menton	154	C ₁₀ H ₁₈ O	0,126	1162
15	15.421	5-(1-metyloetylo)-bicyklo[3.1.0]heksan-2-on	138	C ₉ H ₁₄ O	0,160	1164
16	15.940	1,4-dietylnylobenzen	126	C ₁₀ H ₆	0,175	1177
17	16.155	mentol	156	C ₁₀ H ₂₀ O	0,102	1183
18	16.254	terpinen-4-ol	154	C ₁₀ H ₁₈ O	0,807	1185
19	16.500	<i>p</i> -cymenol	150	C ₁₀ H ₁₄ O	0,074	1191
20	17.819	(E)-2,3-epoksykaran	152	C ₁₀ H ₁₆ O	0,063	1228
21	20.052	anetol	148	C ₁₀ H ₁₂ O	0,759	1290
22	20.243	4-(1-metyloetylo)-benzenometanol (kuminol)	150	C ₁₀ H ₁₆ O	0,101	1295
23	20.495	karwakrol	150	C ₁₀ H ₁₆ O	0,106	1302
24	21.129	(E,E)-2,4-dekadienal	152	C ₁₀ H ₁₆ O	0,119	1322
25	21.508	4-(1-metyloetylo)-1,4-cykloheksadieno-1-metanol (<i>p</i> -menta-1,4-dien-7-ol)	152	C ₁₀ H ₁₆ O	0,058	1334
26	22.255	2-metoksy-3-(2-propenylo)-fenol	164	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	0,186	1357
27	24.436	aromadendren	204	C ₁₅ H ₂₄	0,071	1423
28	24.823	trans- α -bergamoten	204	C ₁₅ H ₂₄	0,157	1436
29	25.281	(E)-6,10-dimetylo-5,9-undekadien-2-on	194	C ₁₃ H ₂₂ O	0,113	1451
30	25.402	β -farnezen	204	C ₁₅ H ₂₄	0,089	1455
31	25.564	α -kariofilen (α -humulen)	204	C ₁₅ H ₂₄	0,093	1460
32	26.113	2-izopropenylo-4a,8-dimetylo-1,2,3,4,4a,5,6,7-oktahydronaftalen	204	C ₁₅ H ₂₄	0,198	1477
33	26.312	1-(1,5-dimetylo-4-heksenylo)-4-metylobenzen (α -kurkumen)	202	C ₁₅ H ₂₂	0,531	1483
34	26.391	5,6-epitlenek β -jononu	208	C ₁₃ H ₂₀ O ₂	0,132	1486
35	26.825	γ -gurjunen	204	C ₁₅ H ₂₄	0,505	1499
36	27.138	α -bisabolen	204	C ₁₅ H ₂₄	0,090	1510
37	27.471	cis-heksahydro-8a-metylo-1,8(2H,5H)-naftalenodion	180	C ₁₁ H ₁₆ O ₂	0,100	1522
38	27.673	Z- α -trans-bergamotol (bergamotenol)	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,067	1529
39	28.210	niezidentyfikowany	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,175	1547
40	28.693	nerolidol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	0,121	1564
41	29.099	4-metylo-1,1'-bifenylny	168	C ₁₃ H ₁₂	0,080	1577
42	29.278	niezidentyfikowany	204	C ₁₅ H ₂₄	0,430	1583

L.p.	Czas retencji [min]	Związki	Masa cząsteczkowa	Wzór sumaryczny	Zawartość [%]	Indeks retencji Kovatsa
43	29.417	tlenek kariofilenu	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,689	1588
44	29.817	niezidentyfikowany	194	C ₁₃ H ₁₀ N ₂	0,217	1601
45	30.226	1,5,5,8-tetrametylo-12-oksabicyklo[9.1.0]dodeka-3,7-dien	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,729	1616
46	30.375	tlenek ledenu	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,083	1621
47	30.867	niezidentyfikowany	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,140	1639
48	31.074	1,1'-(diazometyleno)bis-benzen	194	C ₁₃ H ₁₀ N ₂	1,596	1647
49	31.243	tlenek (epitlenek) aromadendrenu	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,088	1653
50	31.483	niezidentyfikowany	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,215	1662
51	31.572	ledol (globulol)	222	C ₁₅ H ₂₆	0,261	1665
52	31.863	epitlenek izoaromadendrenu	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,511	1675
53	31.961	2-(4a,8-dimetylo-1,2,3,4,4a,5,6,7-oktahydro-naftaleno-2-yl)-prop-2-en-1-ol (4,11(13)-eudesmadien-12-ol)	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,160	1678
54	32.291	α-bisabolol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	0,857	1690
55	32.474	6-izopropenylo-4,8a-dimetylo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-naftalen-2-ol	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,492	1696
56	32.952	niezidentyfikowany	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,191	1714
57	33.175	2-(7-heptadecynyloksy) tetrahydro-2H-piran	337	C ₂₂ H ₄₀ O ₂	0,300	1723
58	33.645	trimetochinol	382	C ₁₉ H ₂₄ ClNO ₅	46,889	1741
59	33.950	2-metylo-5-(1,2,2-trimetylocyklopentyl)-fenol ((-)-2-hydroksykuparen)	218	C ₁₅ H ₂₂ O	0,962	1753
60	34.493	2,4-pentadiynylobenzen	140	C ₁₁ H ₈	0,369	1773
61	35.374	3-metylodibenzotiofen	198	C ₁₃ H ₁₀ S	0,247	1806
62	36.302	fiton	268	C ₁₈ H ₃₆ O	0,201	1844
63	36.442	niezidentyfikowany	198	C ₁₃ H ₁₀ S	1,196	1849
64	37.344	3-metylo-4-(3,7,7-trimetylo-2-oksa-bicyklo[3.2.0]hept-3-en-1-yl)-but-3-en-2-on	220	C ₁₄ H ₂₀ O ₂	1,493	1885
65	37.598	1-cykloheksyldimetylo-sililoksy-3-metylobenzen	248	C ₁₅ H ₂₄ OSi	28,025	1894
66	37.832	8-hydroksy-3,3,5b-trimetylo-1,2,3,5,5a,5b,6,7,8,9-indeno[2,1-a]naftalen-4-on	302	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	4,242	1904
67	39.405	estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol (3-deoksyestradiol)	256	C ₁₈ H ₂₄ O	0,361	1970
68	40.634	H-ksanteno-9-tion	212	C ₁₃ H ₈ O ₂ S	0,276	2022
69	42.670	fitol	296	C ₂₀ H ₄₀ O	0,115	2111
70	46.735	niezidentyfikowany	506	C ₃₆ H ₇₄	0,123	2300
71	50.704	niezidentyfikowany	214	C ₁₄ H ₃₀ O	0,149	2500
72	54.379	niezidentyfikowany	214	C ₁₄ H ₃₀ O	0,382	2699
73	60.963	bis(trifluorooctan)-3-metoksy-estra-1,3,5(10)-trieno-16α,17β-diol (bis(trifluorooctan)-3-metoksyestriolu)	494	C ₂₃ H ₂₄ F ₆ O ₅	0,419	3092

Związki o zawartości poniżej 0,1% nie były identyfikowane
nozw – nie obejmuje zakresu wzorca

wyniki prac litewskiej badaczki Kaškonienė i wsp. (14) prowadzone w latach 2009-2011 świadczyły o zmiennej ilości olejku uzyskiwanego w kolejnych latach wegetacji. Wśród głównych składników analizowanej frakcji autorzy wymieniają: β-ocymen (40,5-45,9%), β-elemen (9,9-15,6%), izo- i α-kariofilen (4,3-6,8% i 5,2-8,2%), α-pinen (3,7-12,1%), α-bergamoten (3,3-9,4%) oraz p-cymen (2,8-8,0%). Spośród 106 związków

znajdujących w olejku z korzenia *B. tripartita* zidentyfikowano m.in. α-pinen (15,0%), β-bisabolol (9,3%), p-cymen (6,0%), heksanal (5,7%), linalol (4,6%), p-cymen-9-ol (3,4%), β-elemen (2,6%), 2-pentylorfan (2,2%) i silfiperfol-6-en (2,1%) (2, 8).

W uzyskanym przez nas olejku z ziela *B. tripartita* na uwagę zasługuje znaczna zawartość trimetochinolu (1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-6,7-dihydroksy-1,2,3,4-

-tetrahydroizochinolin) – związku, który sporadycznie występuje w stanie naturalnym. Trimetochinol został wcześniej wykryty w olejku otrzymanym metodą hydrodestylacji z *Ocimum basilicum* L. (*Lamiaceae*). Obecny w liściach (10,3%) i łodygach (8,4%) bazylii pospolitej współodpowiada za ich działanie przeciwdrobnoustrojowe (15, 16). Jako agonista receptorów β -adrenergicznych był przedmiotem badań farmakologicznych. Dla trimetochinolu, enancjomerów trimetochinolu oraz jego halogenowych pochodnych (3'-jodotrimetochinol, 3',5'-dijodotrimetochinol) wykazano zróżnicowane powinowactwo do poszczególnych podtypów adrenoreceptorów: β_1 (serce), β_2 (tchawica) i β_3 (tkanka tłuszczowa, jelito grube) (17). W doświadczeniach na komórkach, m.in. szczyrkich komórkach śródbłonna (RVEC) i mięśni gładkich (RVSMC) oraz ludzkich płytkach krwi, trimetochinol osłabiał interakcję między agonistami receptora TP (dla TXA₂ i PGH₂) (18).

Zawartość związku w badanym przez nas olejku stanowiła prawie połowę ilości otrzymanego destylatu i mogłaby przesądzać o jego wskazaniach terapeutycznych, np. w zakażeniach skórnych. Pozostałe składniki olejkowe, takie jak: karwakrol, linalol, anetol, limonen, tlenek kariofilenu, epitenek izoaromadendrenu, fiton, farnezen, β -cyment i cis- β -terpineol, również działają przeciwbakteryjnie, przeciwgrzybiczo i przeciwwirusowo. Właściwości przeciwgrzybicze tlenku kariofilenu *in vitro* wobec dermatofitów (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., *Microsporum* spp.) wywołujących grzybicę paznokci były porównywalne do cyklopiroksolaminy i sulkonazolu (19). Niektóre ze zidentyfikowanych związków odznaczają się znacznie szerszym spektrum aktywności biologicznej przedstawionej w licznych pracach naukowych.

B-cyment jest monoterpenem charakteryzującym się wyraźnym i szerokim zakresem aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Ponadto zwiększa ilość endogennych przeciwutleniaczy, zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β i IL-6), hamuje sygnalizację czynnika NF- κ B, kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK) oraz wpływa na zmniejszanie produkcji metaloproteinazy MMP-9 i zwiększenie ilości jej inhibitora TIMP-1 (20, 21). Trans- α -bergamoten redukuje również stan zapalny, zmniejszając wytwarzanie IL-1 β , IL-6 i TNF- α w monocytach ludzkich THP-1 oraz ogranicza, jak podaje Gelmini i wsp. (22), rumień, grubość i stopień łuszczenia się naskórka u pacjentów z łuszczycą. Na przydatność olejku z uczepu trójlistkowego w łuszczycy mogą wpłynąć także właściwości przeciwzapalne i antyseptyczne α -bisabololu i α -bisabolenu, przeciwdrobnoustrojowe β -farnezeny (23) oraz przeciwświądowe

mentolu. Mentol posiada również udowodnioną aktywność spazmolityczną w obrębie mięśni gładkich tchawicy i jelit (badania na zwierzętach laboratoryjnych), a jednym z mechanizmów tego działania jest blokowanie kanałów Ca²⁺. Mentol występuje w preparatach łagodzących objawy towarzyszące przeziębieniom, jak przekrwienie błony śluzowej nosa i kaszel, ponieważ bezpośrednio stymuluje komórki wydzielnicze do produkcji płynnego śluzu (24). Działa także przeciwbólowo, przeciwwirusowo i przeciwbakteryjnie. W przewodzie pokarmowym zwiększa przepływ żółci poprzez wpływ na zwieracz Oddiego i razem z mentonem znacznie obniża poziom cholesterolu całkowitego oraz zwiększa ilość kwasów żółciowych (25). Znany z działania sekretolitycznego i sekretomotorycznego jest także anetol, który charakteryzuje się działaniem antyoksydacyjnym i przeciwzapalnym związanym z hamowaniem produkcji cytokin prozapalnych (IL-1 β , -2, -6, -12, -17 i TNF- α) oraz regulowaniem wytwarzania limfocytów Th17 w śledzionie. Anetol nasila w skórze syntezę glikozaminoglikanów oraz powstawanie fibroblastów i włókien kolagenowych. Olejki zawierające anetol stosowane miejscowo wpływają korzystnie na skórę, przyspieszają gojenie się ran i hamują melanogenezę (26).

Limonen oprócz wspomnianej aktywności przeciwdrobnoustrojowej działa także przeciwzapalnie, przeciwrzodowo, przeciwłękowo, przeciwdepresyjnie oraz spazmolitycznie. We wrzodach żołądka, wywołanych u szczurów etanolem, obserwowano działanie ochronne limonenu w dawce 50 mg/kg m.c. polegające na zwiększaniu produkcji śluzu i zmniejszaniu powierzchni wrzodu o 93%. W mechanizm działania przeciwzapalnego wpisane są procesy antyoksydacyjne związane ze zmniejszeniem aktywności mieloperoksydazy MPO, wzrostem czynności peroksydazy glutationu GPx, obniżaniem poziomu czynników prozapalnych TNF- α , IL-6 i IL-1 β i zwiększaniem ilości interleukiny przeciwzapalnej IL-10 (27). W modelu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u szczurów limonen łagodził przebieg choroby i uszkodzenia błony śluzowej okrężnicy w wyniku wielokierunkowego działania biologicznego związanego z tłumieniem ekspresji genów metaloproteinaz macierzy (MMP-2 i MMP-9) oraz regulacją szlaków sygnałowych różnych czynników regulatorowych, m.in. indukowanej syntazy tlenku azotu (iNOS), cyklooksygenazy COX-2, prostaglandyny PGE₂, czynnika wzrostu TGF- β i zewnątrzkomórkowej kinazy regulowanej sygnałem (ERK1/2) (28). Tradycyjne stosowanie olejków eterycznych w kulturach różnych narodów w łagodzeniu nadpobudliwości, bezsenności i lęku potwierdzono w eksperymentach na myszach. Działanie

przeciwlękowe i przeciwdepresyjne olejku z *Citrus aurantium* oraz limonenu, składnika jego frakcji olejkowej, wyjaśniono ich oddziaływaniem na receptory serotoninergiczne 5-HT_{1A} (29). W przeprowadzonych dotychczas doświadczeniach limonen hamował refluks żołądkowo-jelitowy, regulował motorykę jelit, chronił przed zakażeniami bakteryjnymi w przewodzie pokarmowym oraz działał spazmolitycznie, wykazywał właściwości immunomodulujące oraz przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych guzów piersi, wątroby, płuc, żołądka i skóry (28, 30).

Karwakrol posiada udowodnione silne właściwości przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Odpowiada za działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne i przeciwdepresyjne olejków i wyciągów, w których występuje. Przy miejscowym stosowaniu karwakrol korzystnie wpływa na gojenie się ran. Ma to związek ze stymulowaniem czynników wpływających na proliferację oraz migrację komórek w trakcie reepitelizacji i ziarninowania, nasilaniem angiogenezy oraz zwiększaniem ilości kolagenu, fibroblastów i keratynocytów w skórze (26). Linalol również wykazuje aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą. W zakażeniach grzybiczych działa synergistycznie z azolami. Biorąc pod uwagę jego korzystny wpływ na aktywność endogennych antyoksydantów oraz modulowanie ekspresji metaloproteinaz (MMP-2 i MMP-9) w fibroblastach, może mieć zastosowanie w zmianach skórnych, natomiast jego zdolność do zwiększania przenikania przezskórnego substancji leczniczych wspomogłaby sporządzanie leków dermatologicznych (31). Badania *in vitro* i *in vivo* z udziałem linalolu świadczą o jego potencjale uspokajającym, przeciwdepresyjnym i przeciwlękowym (32, 33). Mechanizm tych działań jest związany z wpływem na ekspresję ERK i PKA oraz aktywacją receptora GABA-A (32, 33).

Wśród składników olejkowych poszukuje się także związków o potencjale przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Przykładem jest kapsułkowany nerolidol, który u myszy hamował migrację neutrofilów do jamy stawowej oraz łagodził towarzyszący im ból i stan zapalny (34).

Preparaty zawierające terpinen-4-ol, linalol i olejek z drzewa herbacianego zalecane są w leczeniu demodectycznego zapalenia powiek. *In vitro* zbadano aktywność przeciwpasożytniczą 100% i 50% olejku z drzewa herbacianego, terpinen-4-olu, linalolu oraz czterech preparatów przeznaczonych do pielęgnacji powiek: chusteczek Cliradex®, płynu Oust™ Demodex®, pianki do powiek Blephadex™ oraz płynu do powiek TheraTears® SteriLid®, zawierającego ponadto linalol. Wszystkie badane specyfiki skracały prawdopodobieństwo przeżycia nużeńca. Jedynie

Cliradex®, zawierający najwięcej terpinen-4-olu, charakteryzował się największą aktywnością antydemodectyczną, porównywalną do 50% olejku z drzewa herbacianego (35). We wcześniej przeprowadzonym doświadczeniu na makrofagach (U937) stymulowanych LPS-em pokazano, że efekt immunoregulujący i przeciwzapalny olejku z drzewa herbacianego (*Melaleuca alternifolia*) i jego składników aktywnych (terpinen-4-olu i α -terpineolu) spowodowany był hamowaniem substancji prozapalnych (IL-1 β , -6 i -10) przez ścieżki sygnalizacyjne związane z NF- κ B, p38 lub ERK MAPK (36).

Szerokie spektrum aktywności składników występujących w otrzymanym przez nas olejku dopełnia sabinen. W modelach dystrofii mięśniowej (zaniku mięśni) *in vitro* i *in vivo* sabinen odwracał zmniejszone rozmiary mioblastów L6 i średnice miotub oraz ograniczał stopień atrofii w mięśni brzościowym łydki szczurów. Przypuszcza się, że do odwrócenia rozmiarów włókien mięśniowych dochodziło w miotubach w wyniku zmniejszania podwyższonej ilości wolnych rodników, a następnie ekspresji genu *MuRF-1* kodującego ligazę ubikwitynową E3, fosforylacji kinaz MAP i ERK1/2, charakterystycznie podwyższonych u badanych zwierząt (37).

Biorąc pod uwagę przebieg procesów leżących u podłoża chorób, z którymi zmagają się współczesna medycyna, godne uwagi są zarówno właściwości antyoksydacyjne fitolu, linalolu i fitonu oraz przeciwzapalne tlenu kariofilenu, kariofilenu, fitolu, karwakrolu i linalolu, jak również działanie antyproliferacyjne, proapoptotyczne karwakrolu i linalolu oraz cytotoksyczne β -farnesenu. Na proliferację komórek hamująco wpływały tlenek kariofilenu, fitol i epitenek izoaromadendrenu, natomiast migrację komórek spowalniał tlenek kariofilenu. Na kilku liniach komórek nowotworowych wykazano efekt proapoptotyczny, antyproliferacyjny i przeciwingienny tlenu kariofilenu, który m.in. nasilał apoptozę i zmniejszał inwazję komórek nowotworowych wywołaną przez czynnik TNF- α , hamował aktywację ścieżki sygnałowej PI3K/AKT/mTOR/S6K1 i aktywację kinazy MAP oraz blokował szlak sygnalizacyjny białka STAT3 (38-40). W przypadku epitenku izoaromadendrenu zaobserwowano natomiast indukowanie apoptozy komórek raka płaskonabłonkowego A431 i aneuploidalnych nieśmiertelnych keratynocytów skóry dorosłego człowieka HaCaT poprzez wzrost proporcji między białkami regulatorowymi Bax/Bcl-2, uwalnianie cytochromu B i aktywację kaspaz (3 i 9) oraz rozszczepienie PARP w komórce (41).

Zmiany w macierzy zewnątrzkomórkowej zależne od inhibitorów metaloproteinaz TIMP-1 i TIMP-2,

ekspresja czynnika proangiogenego VEGF oraz tworzenie nowych naczyń krwionośnych są przyczyną wielu chorób naczyniowych (miażdżyca), schorzeń oczu (AMD, retinopatia proliferacyjna), przerzutów nowotworowych, rozwoju łuszczycy i in. Tym procesom w badaniach *in vitro* i *in vivo* przeciwdziałał kapsułkowany karwakrol (21). Rok wcześniej zaobserwowano również hamujący wpływ fitolu na proliferację komórek gruczolakoraka A549, nasilanie ich apoptozy, działanie antyangiogenne, przeciwzapalne, antyoksydacyjne i przeciwbakteryjne (42).

Podsumowanie

Analiza aktywności składników olejku z ziela ucze- pu trójlistkowego pozwala wnioskować, że wiele zidentyfikowanych składników otrzymanego przez nas olejku wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe, przeciwzapalne i antyoksydacyjne. Ważny z punktu

widzenia potencjału terapeutycznego jest ich korzystny wpływ na regenerację skóry i gojenie się ran (anetol, trans- β -bergamoten, karwakrol, linalol), działanie antydemodektyczne (terpineol-4-ol), właściwości sekretolityczne (anetol, mentol), żółciopędne (mentol) i spazmolityczne (mentol). Dla limonenu stwierdzono aktywność przeciwrzodową. Duże nadzieje w poszukiwaniu środka łagodzącego atrofię mięśniową pokłada się w sabinenie. Podejmowano także próby wyjaśniania efektu uspokajającego i przeciwłękowego olejków oraz składników w nich występujących, takich jak limonen i linalol.

Z analizy przedstawionych publikacji wynika, że olejek eteryczny uzyskany z dostępnego na polskim rynku farmaceutycznym *B. tripartita* zawiera składniki o udowodnionych w wielu badaniach właściwościach farmakologicznych, które mogą być współodpowiedzialne za aktywność biologiczną ziela ucze- pu trójlistkowego.

Piśmiennictwo

1. WHO Monographs on Medicinal Plants Commonly Used in the Newly Independent States (NIS). World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2010; 37-48.
2. Al-Snafi AE. Chemical Constituents and Pharmacological Importance of *Bidens tripartita*. Indian J Pharmaceutical Sci Res 2015; 5(4):257-63.
3. Orhan N, çöz ÜG, Altun L i wsp. Anti-hyperglycaemic and antioxidant effects of *Bidens tripartita* and quantitative analysis on its active principles. Iran J Basic Med Sci 2016; 19(10):1114-24.
4. Pozharitskaya ON, Shikov AN, Makarova MN i wsp. Anti-inflammatory activity of a HPLC-fingerprinted aqueous infusion of aerial part of *Bidens tripartita* L. Phytomedicine 2010; 17(6):463-8.
5. Lv JL, Zhang LB. Flavonoids and polyacetylenes from the aerial parts of *Bidens tripartita*. Biochem Syst Ecol 2013; 48:42-4.
6. Uysal S, Ugurlu A, Zengin G i wsp. Novel in vitro and in silico insights of the multi-biological activities and chemical composition of *Bidens tripartita* L. Food Chem Toxicol 2018; 111:525-36.
7. Tomczykowa M, Gudej J, Majda T i wsp. Essential oils of *Bidens tripartita* L. J Essent Oil Res 2005; 17(6):632-5.
8. Tomczykowa M, Leszczyńska M, Tomczyk M i wsp. Composition of the essential oil of *Bidens tripartita* L. roots and its antibacterial and antifungal activities. J Med Food 2011; 14(4):428-33.
9. Wolniak M, Tomczykowa M, Tomczyk M i wsp. Antioxidant activity of extracts and flavonoids from *Bidens tripartita*. Acta Pol Pharm 2007; 64:441-7.
10. Lupuşoru RV, Mititelu-Tartău L, Popa EG i wsp. Experimental investigations on the effects of *Bidens tripartita* extracts in nociceptive reactivity. Farmacia 2016; 64(1):100-3.
11. Lupuşoru CE, Popa EG, Sandu RB i wsp. The influence of *Bidens tripartita* extracts on psychomotor abilities and cognitive functions in rats. Farmacia 2017; 65(2):284-8.
12. Tomczykowa M, Tomczyk M, Jakoniuk P i wsp. Antimicrobial and antifungal activities of the extracts and essential oils of *Bidens tripartita*. Folia Histochem Cytobiol 2008; 46(3):389-93.
13. Farmakopea Polska XI, 2017. Liquiritiae radix. Urząd Rejestracji Leków, Warszawa 2017.
14. Kaškonienė V, Kaškonas P, Maruška A i wsp. Essential oils of *Bidens tripartita* L. collected during period of 3 years composition variation analysis. Acta Physiol Plant 2013; 35:1171-8.
15. Hossain AM, Kabir MJ, Salehuddin SM i wsp. Antibacterial properties of essential oils and methanol extracts of sweet basil *Ocimum basilicum* occurring in Bangladesh. Pharm Biol 2013; 48(5):504-11.
16. Shirazi MT, Gholami H, Kavooosi G i wsp. Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of *Tagetes minuta* and *Ocimum basilicum* essential oils. Food Sci Nutr 2014; 2(2):146-55.
17. Konkar AA, Fraundorfer PF, Fertel RH i wsp. Pharmacological activities of trimetoquinol and 1-benzyl halogen-substituted analogues on rat beta-adrenoceptor subtypes. Eur J Pharmacol 1996; 305:63-71.
18. Shin Y, Romstedt KJ, Miller DD i wsp. Interactions of non-prostanoid trimetoquinol analogs with thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptors in human platelets, rat vascular endothelial cells and rat vascular smooth muscle cells. J Pharmacol Exp Ther 1993; 267(3):1017-23.
19. 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. Mycopathol 1999; 148(2):79-82.
20. Marchese A, Arciola CR, Barbieri R i wsp. Update on monoterpenes as antimicrobial agents: A particular focus on p-cymene. Materials 2017; 10:947.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. EMA European Medicines Agency. Assessment report on *Mentha x piperita* L., aetheroleum EMA: London, UK 2008.
25. Hu G, Yuan X, Zhang S i wsp. Research on choleric effect of menthol, menthone, plugone, isomenthone, and limonene in DanShu capsule. *Int Immunopharmacol* 2015; 24(2):191-7.
26. Antoniak K, Bylka W. Aktywność biologiczna wybranych składników olejków eterycznych. Cz. 1. Anetol, trans- α -bergamoten, eugenol, metylo Eugenol, eukaliptol, β -farnezen, α -kadinol, karwakrol, α -kariofilen, tlenek kariofilenu. *Post Fitoter* 2020; 21(1):35-4.
27. Souza MC, Vieira AJ, Beserra FP i wsp. Gastroprotective effect of limonene in rats: Influence on oxidative stress. *Inflam Gene Express Phytomed* 2019; 53:37-42.
28. Yu L, Yan J, Sun Z. D-limonene exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties in an ulcerative colitis rat model via regulation of iNOS, COX-2, PGE2 and ERK signaling pathways. *Molecul Med Reports* 2017; 22:2339-46.
29. Costa CA, Cury TC, Cassettari BO i wsp. *Citrus aurantium* L. essential oil exhibits anxiolytic like activity mediated by 5-HT1A-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment *BMC. Compl Altern Med* 2013; 13:42.
30. Sousa DP, Júnior GAS, Andrade LN i wsp. Structure and spasmolytic activity relationships of monoterpene analogues found in many aromatic plants. *Z Naturforsch C J Biosci* 2008; 63(11-12):808-12.
31. 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.
32. Caputo L, Reguilon MD, Miñarro J i wsp. Lavandula angustifolia essential oil and linalool counteract social aversion induced by social defeat. *Molecules* 2018; 23(10):2694.
33. Linck VM, da Silva AL, Figueiró M i wsp. Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomed* 2010; 17(8-9):679-83.
34. Barros Silva Soares de Souza EP, Trindade GDGG, Lins Dantas Gomes MV i wsp. Anti-inflammatory effect of nano-encapsulated nerolidol on zymosan-induced arthritis in mice. *Food Chem Toxicol* 2020; 135(1):110958.
35. Cheung IMY, Xue AL, Kim A i wsp. *In vitro* anti-demodectic effects and terpinen-4-ol content of commercial eyelid cleansers. *Cont Lens Anterior Eye* 2018;41(6):513-7.
36. 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 β , IL-6 and IL-10 on human macrophages. *Inflamm Res* 2014; 63(9):769-7.
37. Ryu Y, Lee D, Jung SH i wsp. Sabinene prevents skeletal muscle atrophy by inhibiting the MAPK-MuRF-1 pathway in rats. *Int J Mol Sci* 2019; 20(19):4955.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Pavithra PS, Mehta A, Verma RS. Aromadendrene oxide 2, induces apoptosis in skin epidermoid cancer cells through ROS mediated mitochondrial pathway. *Life Sci* 2018; 197:19-29.
42. Sakthivel R, Malar DS, Devi KP. Phytol shows anti-angiogenic activity and induces apoptosis in A549 cells by depolarizing the mitochondrial membrane potential. *Biomed Pharmacother* 2018; 105:742-52.

Konflikt interesów**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 22.03.2022

zaakceptowano/accepted: 07.04.2022

Adres/address:

*mgr farm. Katarzyna Antoniak

Katedra i Zakład Farmakognozji

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Świącickiego 4, 60-781 Poznań

e-mail: antoniakkatarzyna@wp.pl