DOI: 10.32383/FARMPOL/116670

# Guggul – roślinne panaceum z Indii

**Paulina Staniewska[1], Marta Wojciechowska[2], Izabela Grzegorczyk-Karolak[2]**

ORCID: Paulina Staniewska (ORCID iD: 0000-0002-1188-3182)
Marta Wojciechowska (ORCID iD: 0000-0001-5197-6810)
Izabela Grzegorczyk-Karolak (ORCID iD: 0000-0003-4793-4604)

[1] Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
[2] Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Marta Wojciechowska, Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, marta.wojciechowska2@stud.umed.lodz.pl

**Guggul – a herbal panacea from India** · Guggul is an oleo-gum resin obtained from plants belonging to the genera *Commiphora* and *Boswellia*, within the *Burseraceae* family. Its source are mainly two species: *Commiphora wightii* (Arn.) Bhand. (syn. *Commiphora mukul* (Hook. ex Stocks) Engl. and *Boswellia serrata* (Roxb. ex Colebr.), which are native to India. In this area, they have been known from centuries and used in the traditional Indian medicine – Ayurveda for the treatment of variety of disorders such as: rheumatism, inflammation, liver dysfunction, gout, obesity, diabetes and disorders of lipids metabolism. The oleo-gum occurs in the resin canals located in the larger veins of the leaf and in the soft base of the stem. It is obtained through incision of the tree bark and outflow of the viscous, golden substance with characteristic myrrh-like fragrance. Guggul derived from *C. wightii* is a mixture of various chemical compounds, namely: an essential oil consisting of monoterpenes and sesquiterpenes; as well as diterpenes, triterpenes, steroids, phenolic acids, lignans, guggultetrols, carbohydrates and amino acids. Whereas, the raw material obtained from *B. serrata* consists of resin, which is mostly made up of tetra- and pentacyclic triterpene acids, and moreover a hydrophilic fraction and an essential oil being a mixture of terpenes. It has been proven that guggul exerts various biological activities and influences life functions through effects on lipids and glucose metabolism, endogenous nuclear receptors, inflammatory mediators or thyroid hormone homeostasis. It also has valuable antineoplastic, antimicrobial, hepato-, neuro- and cardioprotective properties. Nowadays, when the majority of the society takes notice to the healthy lifestyle and condition of natural environment, guggul and its components are increasingly used as dietary supplements. The following review summarizes the knowledge on the sources, phytochemistry, traditional and modern use, pharmacological properties and toxicological data of the raw material derived from *C. wightii* and *B. serrata*.
**Keywords**: guggul, *Commiphora wightii*, *Boswellia serrata*, guggultetrols, triterpenic acids.

© Farm Pol, 2019, 75 (12): 664–675

## Wstęp

Współcześnie coraz więcej ludzi cierpi z powodu przewlekłych chorób cywilizacyjnych takich jak: choroby układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, cukrzyca oraz nowotwory. Nieustannie poszukujemy nowych leków i terapii, które mają nie tylko przedłużyć życie, ale i poprawić jego jakość. Niestety, pomimo ciągłych postępów w dziedzinie medycyny, nie udaje się ograniczyć zapadalności na powyższe choroby. Stanowią one przyczynę śmierci wielu milionów osób na całym świecie. W świetle tych faktów trwają szeroko zakrojone poszukiwania preparatów opartych nie tylko na syntetycznych środkach farmakologicznych, ale także cennych substancjach, których źródło stanowią surowce naturalne. W ostatnim czasie popularny staje się tzw. „healthy lifestyle", czyli zdrowy styl życia. Regularna aktywność fizyczna, zbilansowana dieta, unikanie stresu i nałogów to sposób życia, który zyskuje coraz więcej zwolenników, szczególnie wśród młodych ludzi. Coraz częściej stawiamy na produkty pochodzenia naturalnego, bez nadmiernej ilości syntetycznych dodatków. Surowce, których źródło stanowi „matka natura" zyskują także popularność w dziedzinie medycyny. Coraz więcej leków i suplementów diety posiada w swoim składzie substancje pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego. Ze względu na potencjalne wykorzystanie w profilaktyce i terapii różnorodnych schorzeń, prowadzone są liczne badania kliniczne mające na celu określenie składu i działania substancji pozyskanych ze środowiska naturalnego. Jednym z takich surowców jest właśnie „guggul", który od wieków był stosowany

w hinduizmie w przypadku różnorodnych dolegliwości. Poniższa praca przeglądowa ma na celu przybliżenie pochodzenia, chemizmu, działania oraz zastosowania tego, w niewielkim stopniu znanego, surowca w medycynie tradycyjnej i nowoczesnej.

## Czym jest guggul?

Guggul to oleożywica otrzymywana z roślin należących do rodzajów: Balsamowiec (*Commiphora*) oraz Kadzidłowiec (*Boswellia*), z rodziny Osoczynowatych (*Burseraceae*). Pozyskiwana jest głównie z dwóch gatunków: *Commiphora wightii* (Arn.) Bhand. (syn. *Commiphora mukul* (Hook. ex Stocks) Engl.) znanego jako „drzewo guggul" oraz *Boswellia serrata* (Roxb. ex Colebr.) występującego pod nazwą zwyczajową Salai guggul. Surowiec ten powszechnie znany jest pod nazwą: guggula, guggul, guggal, gugar oraz indyjskie bdellium, a w literaturze określany jest jako oleożywica, gumożywica lub żywica oleogumowa [1, 2].

### Obszary występowania oraz charakterystyka botaniczna gatunków *Commiphora wightii* i *Boswellia serrata*

*C. wightii* obficie zasiedla północne obszary Indii, tj. Radżastan, Gudźarat, Madhya Pradesh oraz Karnataka. Gatunek ten można znaleźć także na terenie Pakistanu [3]. Natomiast *B. serrata* jest rośliną występującą w Indiach m.in. w regionach Madhya Pradesh, Andhra Pradesh, Radżastan, Gudźarat, Maharasztra, a także u podnóża Himalajów Wschodnich [4]. Oba gatunki preferują obszary suche, skaliste oraz półpustynne o glebie ubogiej w składniki mineralne.

*C. wightii* rośnie jako krzew lub małe drzewo osiągając do 4 metrów wysokości. Posiada liczne, skręcone gałęzie zakończone ostrymi kolcami. Powierzchnia młodych gałęzi jest owłosiona i pokryta niewielkimi gruczołami. Kora jest błyszcząca, o barwie szarej lub szaro-brązowej, krucha i szorstka. Odpada w postaci cienkich, niewielkich łusek, odsłaniając jednocześnie głębiej położone, jaśniejsze warstwy. Liście są małe, siedzące, pojedyncze lub trójlistkowe, o kształcie owalnym lub romboidalnym i nieregularnie ząbkowanych krawędziach. Górna powierzchnia liści jest skórzasta, zabarwiona na zielono, natomiast spodnia część przybiera barwę szarą. Kwiaty są niewielkie, bordowo-różowe, kwitną z początkiem pory deszczowej. Owoc stanowi czerwony, owalny pestkowiec [5].

*B. serrata* jest to silnie rozgałęzione drzewo liściaste, osiągające wysokość 4–5 metrów. Posiada korę o barwie zielono-szarej, łuszczącą się i odpadającą w postaci cienkich, kruchych płatów. Liście tego gatunku są złożone, nieparzystopierzaste, zgrupowane na końcu gałęzi. Listki są siedzące, owłosione, o kształcie owalnym i ząbkowanym brzegu. Kwiaty barwy białej są zebrane w grona na końcach gałęzi, kwitną od stycznia do końca marca. Owocem jest trygonalny pestkowiec [3].

## Pozyskiwanie surowca

Żywica oleogumowa występuje w „kanałach balsamicznych" w łyku większych nerwów liścia balsamowca i w miękkiej podstawie jego łodygi. Rozwój i poszerzenie kanałów następuje na drodze schizogenicznej [6]. Oleożywica zbierana jest z obu gatunków poprzez nacięcie kory co najmniej 5-letnich roślin. Z miejsc zranienia powoli wypływa lepka substancja, która na powietrzu twardnieje. Nacięcia są wykonywanie na łodygach i gałęziach zwykle od listopada do stycznia, zaś zbiory oleożywicy mają miejsce w okresie od maja do czerwca. Podczas jednego sezonu zbiorów udaje się uzyskać przeciętnie ok.700–900 g świeżego oraz 250–500 g suchego surowca z jednego drzewa. Proces zbioru może jednak różnić się w zależności od regionu, w którym jest dokonywany [1, 2].

Świeży guggul ma złotą barwę, półstałą konsystencję oraz charakteryzuje się dużą lepkością. Po stwardnieniu ciemnieje, osiągając żółto-brunatne zabarwienie. Ma charakterystyczny, aromatyczny zapach i gorzki ściągający smak. Jakość otrzymanego surowca zależy od warunków utrzymywanych podczas transportu i przechowywania. Nieodpowiednia temperatura i wilgotność wpływają negatywnie na zawartość cennych substancji oraz postać oleożywicy, która w zbyt wysokiej temperaturze ulega upłynnieniu i staje się bardzo lepka. Surowiec dobrej jakości, wykazujący potencjalnie korzystny wpływ na zdrowie człowieka, powinien charakteryzować się wysoką zawartością lotnych olejków eterycznych oraz stałą konsystencją i delikatnie kleistym wnętrzem po przełamaniu [7, 8].

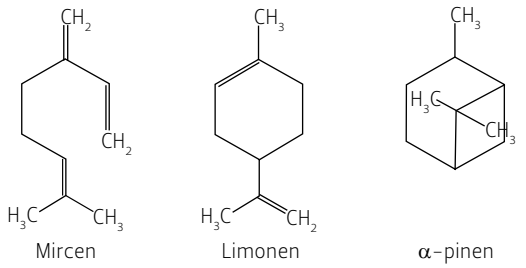
## Skład chemiczny surowca

### Guggul z *C. wightii*

Guggul zawiera wiele związków należących do różnych grup chemicznych: olejek eteryczny składający się z mieszaniny monoterpenów i seskwiterpenów oraz inne terpenoidy, steroidy, kwasy fenolowe, lignany, guggultetrole, węglowodany i aminokwasy [1, 2].

#### *Terpenoidy*

Oleożywica otrzymywana z *C. wightii* zawiera ok. 0,4% olejku eterycznego, który daje się wyodrębnić poprzez destylację z parą wodną. Jego




Rycina 1. Główne składniki olejku eterycznego otrzymanego z *C. wightii*.
Figure 1. Predominant constituents of essential oil obtained from *C. wightii*.

głównymi składnikami są mircen, dimircen i polimircen [9]. Związki te charakteryzują się silnymi właściwościami zapachowymi. Mircen to monoterpen, podczas gdy dimircen i polimircen stanowią odpowiednio dimer i polimer cząsteczki mircenu. Pozostałymi składnikami olejku należącymi do monoterpenów są: eugenol, d-limonen, α-pinen, linalol, cyneol, α-terpineol, d-α-felandren, metyloheptanon, octan bornylu i geraniol [10] (rycina 1). Wśród składników guggul wymienić można także, należące do diterpenów, cembren A, cembren C, mukulol (allilcembrol) i inne cembrenoidy takie jak: izocembrol oraz 4-epiizocembrol [2, 11]. W 2004 r. wyizolowane zostały kolejne związki z tej grupy chemicznej, mianowicie: (1E, 4E, 8E)-4,8,14-trimetylo-11-(1-metyloetylo)-4-metoksycyklotetradeka-1,4,8-trien, (2E, 12E)-2, 7,13-trimetylo-9-(1-metyloetylo)-15-oksabicyklo[12.1.0]pentadeka-2,12-dien-7-ol, (4Z, 6E)-4, 7,12,15,15-pentametylobicylco[9.3.1]pentadeka-4,6-dien-12-ol [2, 12]. Do triterpenów stwierdzonych w guggul należą: mirranol A, mirranol B, mirranol C, mirranon A i jego octan, mirranon B oraz epimansumbinol [13]. Z oleożywicy udało się także wyizolować mansumbinon oraz kwas mansumbinowy, które to wykazały właściwości przeciwzapalne w przypadku obrzęków i zapalenia stawów [2, 14].

### *Kwasy fenolowe*

W skład guggul wchodzą także kwasy fenolowe, substancje powszechnie występujące w roślinach. Jest to grupa organicznych związków wykazujących znaczące działanie antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne, co potwierdza zasadność stosowania guggul w leczeniu stanów zapalnych i licznych chorób cywilizacyjnych. Analiza HPLC potwierdziła obecność w różnych tradycyjnych indyjskich formulacjach, zawierających oleożywicę z *C. wightii*, następujących fenolokwasów: kwasu galusowego, kwasu protokatechowego, kwasu gentyzynowego, kwasu wanilinowego, kwasu p-hydroksybenzoesowego, kwasu syringowego, kwasu elagowego, a także pochodnych kwasu cynamonowego takich jak: kwas kawowy, kwas chlorogenowy, kwas ferulowy, kwas synapinowy oraz kwas p-kumarowy. Kwasy galusowy, elagowy, ferulowy oraz chlorogenowy zostały uznane za ilościowo dominujące w surowcu. Niezależnie od formulacji, w największej ilości występował kwas galusowy (do 50 mg/g produktu). Kwas elagowy występował w produktach na poziomie około 5 mg/g, a kwas syringowy 2,5 mg/g. Pozostałe związki stwierdzono w znacznie niższym stężeniu (poniżej 1 mg/g produktu) [15].

### *Lignany*

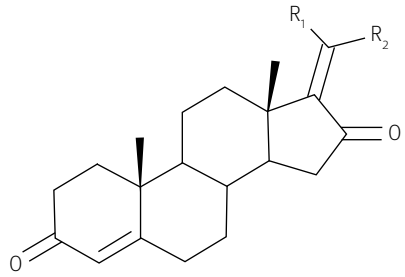
W guggul stwierdzono obecność trzech związków o charakterze lignanów: sezaminy, diayangambinu oraz 5,5′-tetrahydro-1H,3H-furo[3,4-c]furano-1,4-diylbis[7-(metoksy)-1,3-benzodioksolu] [2].

### *Steroidy*

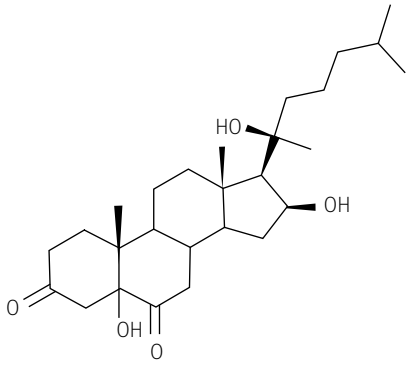
Wśród steroidowych składników guggul zidentyfikowano: E-guggulsteron i Z-guggulsteron, które stanowią izomery geometryczne, a także guggulsterol-I, guggulsterol-II, guggulsterol-III [16], guggulsterol-IV, guggulsterol-V [17] oraz guggulsterol-VI. E-guggulsteron i Z-guggulsteron stanowią około 2% masy gumożywicy guggul i 5% masy guggulipidu [6] (rycina 2). Bajaj i Dev wykryli kolejne składniki oleożywicy z *C. wightii*, a mianowicie: 20α-hydroksy-4-pregnen-3-on, 20β-hydroksy-4-pregnen-3-on i 16β-hydroksy-4,17(20)-Z-pregnadien-3-on, który w tym gatunku został opisany po raz pierwszy i nazwany Z-guggulsterolem [18]. Kolejnymi trzema związkami stwierdzonymi w surowcu po raz pierwszy były: guggulsteron-M, dehydroguggulsteron-M i guggulsterol-Y [19]. Pozostałe wyizolowane z oleożywicy steroidy to: 4-pregnen-3,16-dion, 20S-acetyloksy-4-pregnen-3,16-dion, 16β-acetyloksypregn-4,17,(20)-trans-dien-3-on, 3α-acetyloksy-5α-pregnan-16-on oraz 20R,22R-dihydroksycholest-4-en-3-on. Związki należące do grupy steroidów zawarte w guggul odpowiadają za właściwości przeciwzapalne i obniżające poziom lipidów we krwi [20].

### *Guggultetrole*

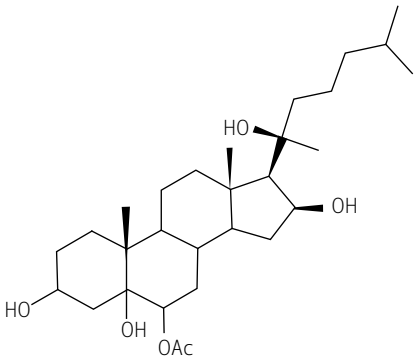
Patil, Nayak i Dev [21] wyizolowali z guggul nową grupę lipidów, których występowanie w naturze stwierdzono po raz pierwszy. Były to oktadekan-1,2,3,4-tetrol, nonadekan-1,2,3,4-tetrol, eikozan-1,2,3,4-tetrol oraz niewielkie ilości pozostałych składników o krótszych ($C_{16}$, $C_{17}$) i dłuższych ($C_{21}$, $C_{22}$) łańcuchach węglowych.



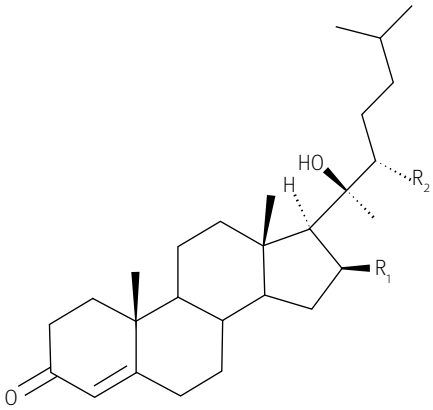

| | $R_1$ | $R_2$ |
|---|---|---|
| E-guggulsteron | $-CH_3$ | -H |
| Z-guggulsteron | -H | $-CH_3$ |
| Guggulsteron-M | $-OCH_3$ | $-CH_3$ |



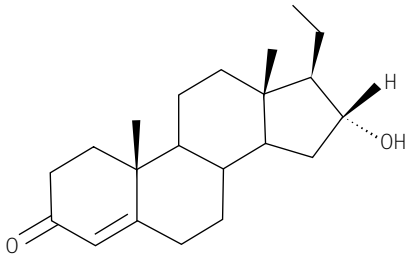

Guggulsterol-IV



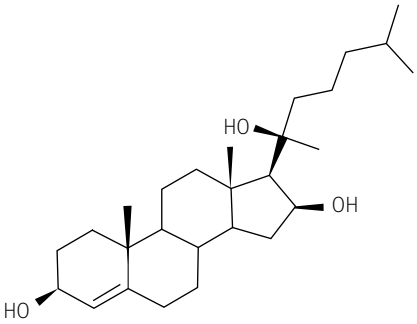

Guggulsterol-V



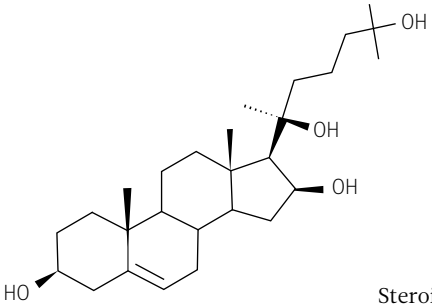

| | $R_1$ | $R_2$ |
|---|---|---|
| Guggulsterol-I | -OH | -OH |
| Guggulsterol-III | -OH | -H |




Guggulsterol-VI

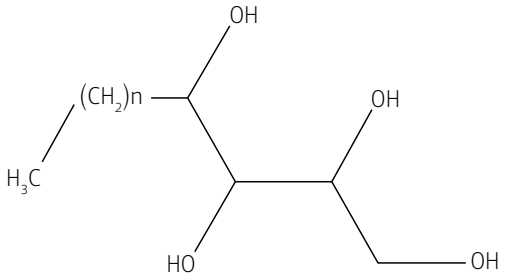



Guggulsterol-II




Guggulsterol-Y

**Rycina 2.**
Steroidy wyizolowane z *C. wightii*
**Figure 2.**
Steroid isolated from *C. wightii*.




| | n |
|---|---|
| Oktadekan-1,2,3,4-tetrol | 13 |
| Nonadekan-1,2,3,4-tetrol | 14 |
| Eikozan-1,2,3,4-tetrol | 15 |

**Rycina 3.** Guggultetrole wyizolowane z *C. wightii*.
**Figure 3.** Guggultetrols isolated from *C. wightii*.

Substancje te nazwano guggultetrolami (**rycina 3**). Stanowią one długołańcuchowe, liniowe związki alifatyczne z przyłączonymi w pozycjach $C_1$, $C_2$, $C_3$ oraz $C_4$ czterema grupami hydroksylowymi [2].

### *Węglowodany*

Po całkowitej hydrolizie surowca udało się wyodrębnić: L-arabinozę, D-galaktozę, L-fukozę, kwas 4-*O*-metylo-D-glukuronowy i kwas aldobiouronowy (składający się z D-galaktozy i 4-*O*-metylo-D-glukozy) [22]. Natomiast hydroliza metylowanego surowca dowiodła obecności wielu cukrów prostych z przyłączonymi w różnych miejscach grupami metylowymi. Świadczy to o tym, że w surowcu znajdują się silnie rozgałęzione związki o charakterze polisacharydów [23].

### *Aminokwasy*

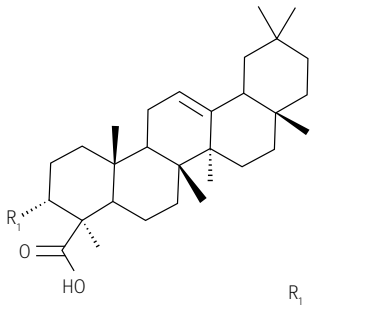
Guggul zawiera również liczne aminokwasy takie jak: cystyna, histydyna, lizyna, arginina, kwas asparaginowy, seryna, kwas glutaminowy, treonina, alanina, prolina, tyrozyna, tryptofan, walina, leucyna i izoleucyna [24].

### Salai guggul z *B. serrata*

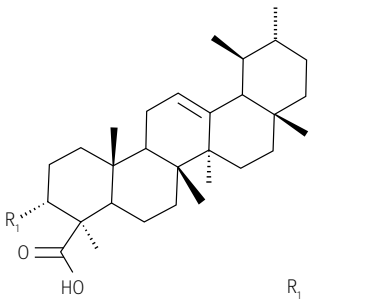
Oleożywica pozyskiwana z *B. serrata* jest surowcem mniej przebadanym. Zawiera 30–60% żywicy i 5–10% olejku eterycznego, natomiast resztę stanowi frakcja polisacharydów i innych polimerów rozpuszczalnych w wodzie [3, 4].

### *Gumożywica*

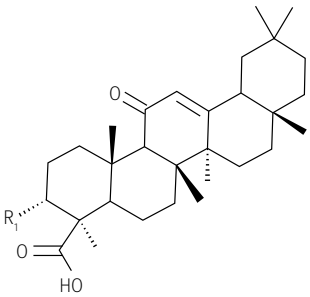
Do podstawowych składników oleożywicy należą pentacykliczne kwasy triterpenowe, tj.: kwas β-bosweliowy, kwas acetylo-β-bosweliowy, kwas 11-keto-β-bosweliowy, kwas 3-*O*-acetylo-11-keto-β-bosweliowy, kwas α-bosweliowy, kwas acetylo-α-bosweliowy,



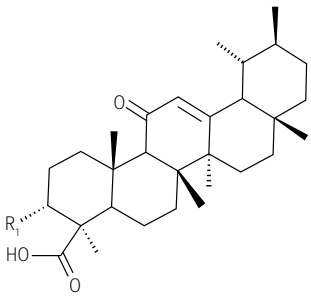

| | $R_1$ |
|---|---|
| Kwas α-bosweliowy | -OH |
| Kwas acetylo-α-bosweliowy | $-OOCCH_3$ |




| | $R_1$ |
|---|---|
| Kwas β-bosweliowy | -OH |
| Kwas acetylo-β-bosweliowy | $-OOCCH_3$ |




| | $R_1$ |
|---|---|
| Kwas 11-keto-α-bosweliowy | -OH |
| Kwas 3-*O*-acetylo-11-keto-α-bosweliowy | $-OOCCH_3$ |




| | $R_1$ |
|---|---|
| Kwas 11-keto-β-bosweliowy | -OH |
| Kwas 3-*O*-acetylo-11-keto-β-bosweliowy | $-OOCCH_3$ |

**Rycina 4.** Pentacykliczne kwasy triterpenowe wyizolowane z *B. serrata*.
**Figure 4.** Pentacyclic triterpenic acids isolated from *B. serrata*.

kwas 11-keto-α-bosweliowy i kwas 3-*O*-acetylo-11-keto-α-bosweliowy (rycina 4). Są one odpowiedzialne za hamowanie działania enzymów prozapalnych. Kwas 3-*O*-acetylo-11-keto-β-bosweliowy jest w tej grupie najsilniejszym inhibitorem enzymu 5-LOX (5-lipoksygenazy) odpowiadającego za powstawanie stanu zapalnego. Z części żywicznej salai guggul wyizolowane zostały także, należące do grupy tetracyklicznych kwasów triterpenowych, kwasy tirukalowe: kwas 3-oksotirukalowy, kwas 3-hydroksytirukalowy i kwas 3-acetoksytirukalowy. Pozostałymi zidentyfikowanymi składnikami oleożywicy są m.in.: alkohol diterpenowy serratol, α- i β-amyryna, kwas lupeolowy oraz kwas acetylolupeolowy [4, 25]. Büchele i wsp. nie tylko zidentyfikowali 12 różnych związków z grupy pentacyklicznych kwasów triterpenowych w gumożywicy pochodzenia indyjskiego i afrykańskiego, ale także przeprowadzając analizę ilościową zwrócili uwagę na różnice pomiędzy nimi. Szczególnie znaczącą różnicę zaobserwowano w odniesieniu do kwasu acetylo-11-keto-β-bosweliowego, który był ilościowo dominującym związkiem w oleożywicy afrykańskiej (47 mg/g surowca), a w indyjskiej stwierdzono jego obecność w ilości ponad 3-krotnie mniejszej. W gumożywicy afrykańskiej stwierdzono też znaczne ilości kwasu acetylo-β-bosweliowego (39,8 mg/g surowca) i β-bosweliowego (37,2 mg/g surowca). Ten ostatni związek był ilościowo dominującym składnikiem oleożywicy indyjskiej, w której stwierdzono go na poziomie 46 mg/g gumożywicy. W obu surowcach w ilości powyżej 20 mg/g występował także kwas α-bosweliowy, w produkcie afrykańskim kwas acetylo-α-bosweliowy, a w oleożywicy indyjskiej – kwas 11-keto-β-bosweliowy [26].

### *Olejek eteryczny*

Dominującymi komponentami olejku są dwa związki należące do grupy monoterpenów, α-tujen będący pochodną tujonu oraz α-pinen. Nadają one olejkowi silną, charakterystyczną woń. W skład olejku wchodzą także inne monoterpeny: sabinen, β-pinen, mircen, α-fenlandren, p-cymen, limonen, linalol, perillen. Dodatkowo wyizolowane i zidentyfikowane zostały m.in.: metylochawikol, metyloeugenol, germakren D, kessan, cembren A, cembrenol, 5,5-dimetylo-1-winylobicykloheksan, m-kamforen, p-kamforen oraz alkohol diterpenowy incenzol i jego octan [25].

### *Frakcja hydrofilowa*

Wśród składników frakcji rozpuszczalnej w wodzie dominują połączenia arabinogalaktanu z białkami. Komponentem cukrowym są D-galaktoza oraz L-arabinoza. Oprócz nich w oleożywicy z *B. serrata* wykryto również obecność innych węglowodanów: ksylozy, mannozy, fruktozy, a także aminocukru glukozaminy. Część białkową stanowią głównie połączenia aminokwasów takich jak hydroksyprolina oraz seryna. Hydroliza oleożywicy dowiodła również obecności kwasów uronowych: kwasu glukuronowego oraz kwasu 4-*O*-metyloglukuronowego [25].

## Zastosowanie w medycynie tradycyjnej

Guggul był znany ze swoich leczniczych właściwości już od tysięcy lat. Pierwsze wzmianki o nim sięgają ok. 2000 lat p.n.e. W tradycyjnym systemie medycyny indyjskiej tzw. Ajurwedzie stosowany był w terapii zapalenia stawów, dny moczanowej, reumatyzmu oraz w celu łagodzenia różnych stanów zapalnych. Stanowił remedium na rany, obrzęki, guzy wewnętrzne, wrzody i zespół jelita wrażliwego. Był stosowany w zaburzeniach czynności wątroby, a także jako skuteczny środek do walki z otyłością czy pasożytami jelitowymi. Był istotnym czynnikiem w profilaktyce i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy oraz zaburzeń metabolizmu lipidów [6]. W tekstach ajurwedyjskich podkreślano fakt, że spożycie surowego guggul może skutkować różnymi objawami niepożądanymi, tj.: biegunką, mdłościami, wysypką, nieregularnymi miesiączkami, bólami głowy oraz, w przypadku zażycia dużych dawek – zaburzeniami czynności wątroby [27]. Zostało opisanych kilka sposobów oczyszczania surowego guggul, które miały na celu neutralizację lub usunięcie szkodliwych związków. Obróbka oleożywicy wg specjalistów medycyny wschodniej składała się z kilku etapów. Pierwszym z nich było pozbycie się zanieczyszczeń mechanicznych i oddzielenie oleożywicy od resztek kory. Kolejnym krokiem było umieszczenie owiniętego w tkaninę surowca w naczyniu z odpowiednim rozpuszczalnikiem, którym mogły być: woda, mleko, krowi mocz oraz wodne roślinne ekstrakty m.in. z liści rośliny *Justicia adhatoda*. Następnie całość gotowano. Masę, która nie uległa rozpuszczeniu odrzucano, zaś roztwór wygotowywano do otrzymania półstałej masy, którą w ostatnim etapie poddawano suszeniu na słońcu [7].

Współczesny proces obróbki surowca jest analogiczny do tego, który stosowany był setki lat temu. Zebraną oleożywicę poddaje się destylacji z parą wodną. Stałe pozostałości usuwane są poprzez filtrowanie z użyciem odpowiednich sączków. Pozostały płyn zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie stężony ekstrakt wodny poddaje się liofilizacji, czego efektem jest uzyskanie suchego ekstraktu [14].

## Aktywność biologiczna potwierdzona badaniami naukowymi

Jak wspomniano wcześniej, w medycynie tradycyjnej guggul stanowił remedium w leczeniu wielu schorzeń. Wraz z rozwojem nauki i techniki zaczęto prowadzić badania pod kątem analizy składu i działania tej oleożywicy. Pierwsze opublikowane prace naukowe dotyczące potencjalnego wykorzystania opisywanego surowca w lecznictwie ukazały się w drugiej połowie XX w. W ostatnich latach przeprowadzono wiele eksperymentów mających na celu ocenę skuteczności guggul w różnych schorzeniach nie tylko na modelach zwierzęcych, ale i w badaniach klinicznych z udziałem ludzi.

### Działanie hipolipidemiczne i hipoglikemiczne

Pierwszym dowodem eksperymentalnym na poparcie twierdzenia, że guggul może być skuteczny w leczeniu hipercholesterolemii były badania przeprowadzone w latach 60. XX w. Satyavati i wsp. wykazali, że podawanie guggul znacznie obniżało poziom cholesterolu w surowicy królików na diecie hiperlipidemicznej. Suplementacja oleożywicą zapobiegała miażdżycy tętnic indukowanej cholesterolem i zmniejszała masę ciała zwierząt [28]. W innych badaniach na zwierzętach stwierdzono, że guggulsteron podawany w dawce 25 mg/kg masy ciała przez 10 dni obniżył nie tylko poziom cholesterolu, ale i trójglicerydów w surowicy szczurów, odpowiednio o 27% i 30% [2]. Efekty hipolipidemiczne guggul potwierdzono także na kilku innych modelach zwierzęcych, w tym na kurczakach, świniach, psach i małpach [6].

Zaproponowano kilka mechanizmów odpowiadających za obniżanie poziomu cholesterolu po zastosowaniu surowca. Guggul może zmniejszać produkcję steroli w komórkach wątroby, dzięki czemu zwiększa się katabolizm osoczowego LDL. Alternatywną drogą jest zwiększanie pod wpływem guggulsteronów E i Z liczby miejsc wiązania LDL w wątrobie, co odpowiada za oczyszczanie krwi z nadmiaru tych cząsteczek. Pojawia się również hipoteza, że guggulsteron E i Z są antagonistami receptora FXR (*farsenoid X receptor*) aktywowanego naturalnie przez kwasy żółciowe [2]. Guggulsterony zwiększają też aktywność pompy eksportującej sól żółciową (BSEP), za pośrednictwem której odbywa się wydalanie kwasów żółciowych z wątroby. Dzięki pobudzaniu BSEP guggulsterony stymulują konwersję cholesterolu do kwasów żółciowych, a inhibicja FXR hamuje aktywację CYP7A1 odpowiedzialnego za efekt sprzężenia zwrotnego hamującego powstawanie kwasów żółciowych, co sprzyja dalszemu metabolizmowi i wydalaniu cholesterolu [29]. Jednocześnie guggulsterony znacznie zmniejszają tempo wchłaniania tłuszczu i cholesterolu w jelicie [6].

Ahangarpour i wsp. obserwowali wpływ doustnego podawania oleożywicy *B. serrata* w dawce 900 mg dziennie u osób cierpiących na cukrzycę typu 2. Okazało się, że po 6-tygodniowej kuracji u osób otrzymujących surowiec obniżył się poziom fruktozaminy (jej stężenie odzwierciedla poziom glukozy we krwi), enzymów wątrobowych ALT i AST oraz uległ poprawie profil lipidowy (wzrósł poziom HDL we krwi i spadł LDL, jednak bez istotnej zmiany w stężeniu VLDL oraz trójglicerydów) [30]. Verma i Bordia stwierdzili znaczne obniżenie poziomu całkowitego cholesterolu i trójglicerydów u pacjentów, którzy otrzymywali gumożywicę guggul w dziennej dawce 4,5 g przez 16 tygodni [31]. Większość badań klinicznych wykazała, że guggul ma aktywność hipolipidemiczną skutkującą spadkiem całkowitego poziomu cholesterolu i trójglicerydów, średnio o około 20%. Zarejestrowano jednak znaczny stopień indywidualnej zmienności w odpowiedzi na leczenie surowcem. I tak na przykład, Kuppurajan i wsp. [32] raportowali, że ekstrakt z guggul znacznie obniżał poziomy lipidów w surowicy u pacjentów nieotyłych z hiperlipidemią; jednak istotne efekty hipolipidemiczne nie były obserwowane u otyłych pacjentów.

Największe wieloośrodkowe badania skuteczności guggulipidu przeprowadzili Nityanand i wsp. [33]. Autorzy stwierdzili, że hipercholesterolemia lepiej reagowała na leczenie guggulipidem niż hipertriglicerydemia, która lepiej reagowała na terapię klofibratem, podczas gdy u pacjentów z hiperlipidemią mieszaną odpowiedź na oba preparaty była porównywalna. Guggulipid zwiększał też w ponad połowie przypadków poziom HDL, podczas gdy klofibrat nie miał takiego działania [33]. Jednak badania prowadzone w Stanach Zjednoczonych w celu oceny krótkoterminowego bezpieczeństwa i skuteczność ekstraktów guggul w populacji zachodniej nie potwierdziły tak korzystnego wpływu surowca na poziom lipidów we krwi [34]. Wyniki te mogą podważać metodykę stosowaną we wcześniejszych analizach lub wskazywać na wpływ różnic w pochodzeniu etnicznym oraz genetycznym oraz wpływ stylu życia czy ograniczeń dietetycznych na uzyskane wyniki.

Są też doniesienia o bezpośrednim obniżeniu stężenia glukozy we krwi na czczo i zwiększeniu poziomu insuliny po 6 tygodniach suplementacji *B. serrata* u pacjentów z cukrzycą typu 2 [30]. Jednocześnie zaobserwowano korzystny wpływ guggulsteronu na zmniejszanie insulinooporności [35].

### Działanie hepatoprotekcyjne

Doniesienia sugerują, że etanolowy ekstrakt z guggul może działać jako środek przeciwutleniający

i mieć wpływ ochronny na wątrobę [6]. Wyciąg z oleożywicy zmniejszał u szczurów objawy hepatotoksyczności indukowanej przez karmienie ich mieszaniną tetrachlorku węgla z ciekłą parafiną, wskutek czego odnotowano obniżenie poziomu transaminaz, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny w surowicy. Ponadto surowiec zapobiegł wydłużeniu czasu snu barbituranowego związanego z uszkodzeniem wątroby indukowanym przez tetrachlorek węgla u myszy.

Khan i wsp. stwierdzili skuteczność hepatoprotekcyjną ekstraktu *B. serrata* w terapii doksorubicyną na liniach komórek raka wątroby. Stwierdzono, że doustne podawanie ekstraktu poprawiło funkcje wątroby, co uwidaczniało się w niższych wartościach enzymów biomarkerowych wątroby w porównaniu z grupą leczoną doksorubicyną [36].

### Aktywność kardioprotekcyjna

Poprawa profilu lipidowego ma nie tylko korzystny wpływ w przypadku chorób metabolicznych, ale również przeciwdziała chorobom układu krążenia. W kilku badaniach donoszono o aktywności kardioprotekcyjnej guggulsteronu. Podanie guggulipidów odwróciło, wskazujące na stres oksydacyjny, zmiany metaboliczne spowodowane przez indukowane izoproterenolem uszkodzenie serca [6]. Stosując guggul przez 6 miesięcy u pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca, oprócz poprawy parametrów lipidowych, w 26% przypadków stwierdzono, że został przywrócony prawidłowy obraz EKG, a w 59% obraz EKG uległ poprawie. U 25% pacjentów obserwowano także eliminację bólu w klatce piersiowej, a pozostali pacjenci deklarowali, że ból ten się zmniejszył [1].

Są również doniesienia o zredukowaniu przez Z-guggulsteron nekrozy obszaru mięśnia sercowego myszy objętego niedotlenieniem, poprzez jego antagonistyczny wpływ na receptor FXR [37]. Badania kliniczne z zastosowaniem 1 g ekstraktu z guggul u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i u osób zdrowych wykazały, że surowiec intensyfikuje aktywność fibrynolityczną osocza oraz powoduje zmniejszenie indeksu adhezyjnego płytek krwi [2]. Z kolei działanie przeciwmiażdżycowe może mieć związek z aktywnością antyoksydacyjną oleożywicy.

### Aktywność neuroprotekcyjna

Są doniesienia o aktywności neuroprotekcyjnej surowca, która jest związana z obecnością guggulipidu. W stężeniu 50 mg/kg dziennie odwrócił on uszkodzenia neuronów i deficyty pamięci w indukowanym streptozotocyną modelu demencji u myszy. Naukowcy przypisują to działanie właściwościom antyoksydacyjnym i hamowaniu acetylocholinoesterazy [38]. Badania te wskazują, że guggulipid może wzmacniać funkcje poznawcze i być potencjalnym lekiem przeciw otępieniu.

Mahboubi i wsp. stwierdzili, że jednoczesne podanie wyciągów z melisy i *B. serrata* może zapobiec utracie pamięci u szczurów traktowanych skopolaminą. Badacze postawili hipotezę, że ochronne działanie ekstraktów na uszkodzone komórki mózgowe wynika z kilku mechanizmów działania, w tym działania przeciwzapalnego [39].

### Działanie przeciwzapalne

Pierwszy raport dokumentujący działanie przeciwzapalne guggul został opisany w 1960 r. przez Gujral i wsp. [40], ale dopiero w roku 2004 wykazano, że guggulsteron tłumi aktywację prozapalnego jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB i genów regulowanych przez ten czynnik [41]. Tymczasem, stan zapalny powoduje właśnie aktywacja szlaku sygnałowego NF-κB poprzez uwalnianie mediatorów zapalnych, takich jak prozapalne cytokiny (np. TNF i IL-1β) czy prozapalne enzymy, które pośredniczą w produkcji prostaglandyn (np. COX-2) i leukotrienów (lipooksygenaza) wraz z ekspresją cząsteczek adhezyjnych i metaloproteinaz.

W kolejnych badaniach stwierdzono, że ekstrakt z oleożywicy pozyskanej z *Boswellia serrata* zmniejszył opuchliznę i ograniczenia ruchowe stawu oraz złagodził ból kolan odczuwany przez pacjentów z zapaleniem kostno-stawowym. Efekt ten może być związany z obecnością w surowcu kwasów bosweliowych (BAs), które hamują biosyntezę leukotrienów biorących udział w procesach odpornościowych i zapalnych organizmu, dzięki specyficznej inhibicji LOX-5 (lipooksygenaza-5). Ponadto, kwasy te zmniejszają degradację glikozoaminoglikanów, co może mieć ochronne działanie na chrząstkę stawową [42]. Udokumentowano również poprawę parametrów WOMAC (*Western Ontario and McCaster Universities Osteoarthritis Index*) oraz VAS (*Visual Analog Scale*) u osób cierpiących na stawowo-kostne zapalenie kolan. Zmniejszone natężenie objawów, takich jak sztywność, ból i funkcjonalność stawu, utrzymywało się przez miesiąc po zaprzestaniu stosowania surowca [43]. Związkiem, który w dużej mierze odpowiada za działanie przeciwzapalne oleożywicy pochodzącej z *C. mukul* jest guggulsteron. Badania dowiodły, że hamuje on ekspresję COX-2 oraz zmniejsza aktywację NF-kB biorących udział w regulacji genów odpowiedzialnych za odpowiedź immunologiczną [44]. Stwierdzono również, że guggul i ibuprofen mają działanie synergistyczne [2].

Są również doniesienia o przydatności guggulsteronu w leczeniu choroby zapalnej jelit. Myszy otrzymujące, wraz z indukującym zapalenie jelita grubego siarczanem dekstranu sodu, guggulsteron

wykazywały znacznie zmniejszone nasilenie objawów stanu zapalnego, co stwierdzono na podstawie oceny klinicznej choroby, długości okrężnicy oraz zmian histopatologicznych [45]. Hartmann i wsp. oceniali działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające podawanego doustnie (34,2 mg/kg/dzień) wyciągu z *B. serrata* w eksperymentalnym modelu ostrego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wywołanego podaniem szczurom 4% kwasu octowego. Podawanie ekstraktu 2 dni przed i po indukcji zapalenia jelita grubego skutkowało znacznie słabszym efektem w porównaniu z grupą kontrolną [46].

W innych badaniach stwierdzono również, że BAs są nowym swoistym nieredoksowym inhibitorem 5-lipooksygenazy, która jest kluczowym enzymem w syntezie leukotrienów oraz zmniejsza aktywność enzymu elastazy leukocytowej, który jest odpowiedzialny za powstawanie rozedmy płuc. Ujawniono również, że BAs wiążą się silnie z receptorem glukokortykosteroidowym. Ponadto, kilka badań wykazało działanie przeciwastmatyczne alkoholowego wyciągu z oleożywicy spowodowane najprawdopodobniej zahamowaniem biosyntezy leukotrienu [47].

Oleożywica pochodząca z *B. serrata* została przebadana pod kątem zastosowania w zapaleniu dziąseł spowodowanym narastającą płytką nazębną. Okazało się, że stosowanie jej w postaci gumy do żucia ma bardzo korzystny wpływ, który jest porównywalny z metodą polegającą na usuwaniu kamienia nazębnego i oczyszczaniu korzeni zębowych z płytki nazębnej bądź jest nawet od niej skuteczniejszy. Zaobserwowano zmniejszenie indeksu stanu zapalnego, krwawienia dziąseł oraz ilości płytki nazębnej [48].

### Działanie przeciwnowotworowe

Ze względu na rosnące zapotrzebowanie, popularnym obecnie torem badań jest określanie aktywności przeciwnowotworowej surowców. Wykazano, że guggul indukuje apoptozę, hamuje proliferację, inwazję, angiogenezę i przerzuty komórek nowotworowych [6]. Mechanizmy działania ochronnego guggul są różne, a surowiec okazał się efektywny w przypadku białaczki, raka głowy i szyi, szpiczaka mnogiego, raka płuc, czerniaka, raka piersi, jajnika, trzustki i prostaty. Stwierdzono hamowanie syntezy DNA poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie S. Pobudzenie apoptozy w ludzkich komórkach raka prostaty PC-3 przez guggulsteron było związane z indukcją proapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2 [49]. Jednocześnie nie odnotowano indukcji programowanej śmieci normalnych komórek nabłonka prostaty. Guggulsteron zmniejsza także aktywność białek regulowanych przez NF-κB, MMP-9, COX-2 i VEGF, które są zaangażowane w przerzuty komórek nowotworowych [41]. Pang i wsp. przeprowadzili badania nad wpływem kwasu acetylo-11-keto-β-bosweliowego na raka prostaty i w tym przypadku również zaobserwowali zmniejszenie tworzenia nowych naczyń krwionośnych indukowanych VEGF-R2 [50].

W przypadku raka piersi, poprzez inhibicję białek Bcl-2 (m.in. hamujących apoptozę) oraz Pgp (glikoproteina P – odpowiedzialna za usuwanie substancji obcych dla organizmu), guggulsteron zwiększał *in vivo* wrażliwość komórek MCF-7/DOX na doksorubicynę [1]. Przeprowadzono także badania kliniczne, które miały na celu określenie wpływu połączenia *Boswellia*, betainy oraz myo-inozytolu na gruczolakowłókniaka piersi u młodych kobiet. Okazało się, że połączenie to wraz z suplementacją witamin spowodowało spadek objętości guza u około 40% pacjentek [51].

Część badań wskazuje, że to kwasy bosweliowe (BAs) i ich acetylowe pochodne (AKBA) są najbardziej obiecującymi składnikami przeciwnowotworowymi. BAs nie tylko hamowały syntezę DNA w komórkach białaczki ludzkiej, ale także hamowały topoizomerazy poprzez współzawodnictwo z DNA o wiązanie enzymów. Ponadto związki te, na szlaku zależnym od kaspazy-8, indukowały apoptozę w białaczce, raku okrężnicy czy wątroby [47]. Schneider i Weller stwierdzili, że BAs są cytotoksyczne w glejaku, a ich stosowanie z napromieniowaniem prowadzi do potencjalnego działania synergistycznego [52]. Obserwowano również działanie ochronne przeciw tworzeniu się guza w jelicie oraz działanie chemoprewencyjne AKBA poprzez hamowanie szlaków białkowych regulujących działanie czynnika transkrypcyjnego komórek T oraz NF-κB/COX-2, biorących udział w kancerogenezie [1, 53]. Z kolei Guan i wsp. stwierdzili zahamowanie wzrostu guza, dzięki spadkowi żywotności komórek raka przełyku u myszy i stymulacji procesu apoptozy. Było to spowodowane inhibicją receptorów FRX przez guggulsteron [54]. Również w badaniach nad rakiem trzustki związek ten odegrał istotną rolę. Okazało się, że potęguje on działanie przeciwrakowe gemcitabiny poprzez modulację Akt (kinazy serynowo-treoninowej B), NF-κB i białek związanych z procesem apoptozy [55].

### Działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybiczne

Wykazano, że olejek eteryczny, ekstrakt chloroformowy i siedem związków seskwiterpenoidowych z żywicy *C. mukul* wykazuje szeroki zakres aktywności hamującej wzrost bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych [56, 57, 58]. Wykazano działanie kwasów bosweliowych i acetylobosweliowych przeciwko drobnoustrojowym patogenom

jamy ustnej (MIC 2–4 mg/ml) [59]. AKBA okazał się być także obiecującym środkiem przeciwbakteryjnym w stosunku do wszystkich testowanych bakterii Gram-dodatnich, w tym *Staphylococcus aureus* [60].

Olejek eteryczny *Boswellia* wykazywał znaczną aktywność przeciwgrzybiczą przeciwko *Candida albicans* jak i *C. tropicalis*. Autorzy sugerują, że to limonen obecny w olejku może być odpowiedzialny za działanie przeciwgrzybiczne surowca [57].

Guggulipid był tak samo skuteczny jak tetracyklina w leczeniu trądziku guzowatego, a w przypadku pacjentów z cerą tłustą lepszy efekt uzyskano nawet dla guggulipidu. W badaniu pacjenci otrzymywali guggulipid będący odpowiednikiem 25 mg guggulsteronu dwa razy dziennie przez 3 miesiące [61].

### Inne aktywności surowca

Guggul ma również potencjał polegający na stymulowaniu pracy tarczycy. Surowiec pochodzący z *C. mukul* podawany żeńskim osobnikom myszy-albinosów zwiększał stężenie trijodotyroniny (T3) oraz stosunek między T3 i tyroksyną (T4). Podejrzewa się, że Z-guggulsteron może stymulować pobór jodu przez tarczycę, pracę enzymów biorących udział w procesach syntezy hormonów oraz intensyfikować oddychanie komórkowe [2].

Badania wykazały, że ekstrakt z *B. serrata* zmniejsza zaczerwienienie i podrażnienie skóry i przywraca jej równomierny koloryt. W badaniu z podwójnie ślepą próbą oceniono skuteczność preparatu BA Bosexil (bazującego na mieszaninie lecytyny i ekstraktu żywicy *B. serrata*) w miejscowym leczeniu łuszczycy i wyprysku rumieniowego u ludzi [62]. Stwierdzono również, że różne kompozycje kwasów bosweliowych mogą wykazywać silne działanie w kierunku zahamowania syntezy melaniny oraz inhibicji kolagenazy indukującej degradację włókien kolagenowych. Są więc użyteczne w wybielaniu skóry i redukcji zmarszczek [47].

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że oleożywica pochodząca zarówno z *C. mukul*, jak i z *B. serrata* może mieć zastosowanie w wielu chorobach cywilizacyjnych dotykających człowieka. Z pewnością konieczne są dalsze badania kliniczne dla dokładniejszego potwierdzenia aktywności biologicznej surowca oraz opracowania optymalnych metod jego wykorzystania.

## Guggul we współczesnych suplementach diety

Obecnie surowiec stanowi popularny środek stosowany w lecznictwie indyjskim w profilaktyce i terapii wielu schorzeń. Suchy ekstrakt z guggul dostępny jest w postaci kapsułek oraz proszku. Często bywa łączony z substancjami o działaniu synergistycznym. Na rynku indyjskim dostępnych jest wiele preparatów, m.in.: Gokshurandi guggulu stosowany w różnych schorzeniach układu moczowego, Kaishor guggulu polecany w chorobach skórnych czy Mahayogaraja guggulu popularny w terapii dny moczanowej oraz reumatyzmu [8].

Guggul jest obecny także na rynku europejskim, w tym także polskim. Jest dostępny w sklepach zielarskich oraz ze zdrową żywnością, a także w suplementach diety obecnych w aptekach.

## Toksyczność, działania niepożądane i interakcje

Ekstrakty z guggul zawierają od 5% do 10% guggulsteronów. Indyjska Farmakopea określa maksymalne stężenie guggulsteronów w suplementach diety na poziomie 4–6% [27]. W aktualnej Farmakopei Polskiej (XI) [63] brak jest danych na temat surowca pochodzącego z gatunku *C. wightii* i zalecanej oraz maksymalnej zawartości guggulsteronów w suplementach diety oraz lekach. Natomiast gumożywica *B. serrata* (*Olibanum indicum*) posiada własną monografię, zgodnie z którą powinna zawierać nie mniej niż 1,0% kwasu 11-keto-β-bosweliowego oraz nie mniej niż 1,0% kwasu acetylo-11-keto-β-bosweliowego w wysuszonej substancji roślinnej. Tożsamość surowca jest potwierdzana organoleptycznie oraz przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej. Pomimo dostępności na rynku europejskim produktów zawierających guggul, informacje dotyczące surowca pojawiające się na stronach Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), Europejskiej Agencji Leków (EMA), bazy danych Komisji Europejskiej CosIng oraz Agencji Żywności i Leków (FDA) są nieliczne lub ich brak.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z użyciem suplementu diety zawierającego ekstrakt z guggul nie stwierdzono znaczących objawów niepożądanych. Pacjentom podawano doustnie kapsułki trzy razy dziennie przez miesiąc. Dzienna dawka przyjmowanych gugulsteronów była na poziomie 75 mg. Nie zgłoszono wówczas negatywnego wpływu na parametry hematologiczne, poziom mocznika i glukozy we krwi, czynność wątroby oraz wynik elektrokardiografii (EKG). Tylko w jednym przypadku zarejestrowano dyskomfort w nadbrzuszu [64]. Dotychczas zgłoszono i opisano dwa przypadki kontaktowego zapalenia skóry u osób stosujących kremy antycellulitowe zawierające ekstrakt z guggul [65, 66].

Jednocześnie nie zaleca się spożywania surowego guggul, ze względu na możliwość wystąpienia mdłości, biegunki, bólu głowy, wysypki lub zaburzeń menstruacji. Wysokie dawki mogą zaś

prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby [27, 28].

Analizowano interakcje surowca z kilkoma popularnymi lekami. Stosowanie preparatów zawierających ekstrakty z guggul może powodować obniżenie poziomu propranololu oraz diltiazemu w surowicy krwi [67]. Mogą one również nasilić działanie kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu oraz innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a także warfaryny, co jest spowodowane potencjalnie hamującym wpływem na krzepliwość krwi [68]. Z-guggulsteron zawarty w oleożywicy, w połączeniu z lekami stosowanymi w schorzeniach tarczycy, zwiększa wychwyt jodu przez gruczoł tarczowy oraz pobór tlenu przez wątrobę [69]. Posiada on także zdolność aktywacji wielu receptorów jądrowych, które indukują ekspresję genów CYP3A zarówno w hepatocytach ludzkich, jak i pochodzenia zwierzęcego. Prowadzić to może do licznych interakcji surowiec-lek, dlatego też pacjenci przyjmujący leki metabolizowane przez enzymy z grupy CYP3A powinni zachować ostrożność podczas jednoczesnej terapii z użyciem guggulsteronów zawartych w guggul [70].

Dalszych badań wymaga ocena biodostępności, farmakokinetyki, farmakodynamiki i metabolizmu guggul w organizmie człowieka.

Otrzymano: 2019.12.03 · Zaakceptowano: 2019.12.30

## Piśmiennictwo


1. Kunnumakkara AB, Banik K, Bordoloi D, Harsha C, Sailo BL, Padmavathi G, Roy NK, Gupta SC, Aggarwal BB. Googling the Guggul (*Commiphora* and *Boswellia*) for Prevention of Chronic Diseases. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 686.
2. Sarup P, Bala S, Kamboj S. Pharmacology and phytochemistry of oleo-gum resin of *Commiphora wightii* (Guggulu). *Scientifica*. 2015; 2015: 138039.
3. Azam R, Nisar S, Parveen S. Kundur (*Boswellia serrata*) – A review. *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences*. 2016; 6(6).
4. Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011; 73(3): 255–261.
5. Kulloli RN, Kumar S. *Commiphora wightii* (Arnott) Bhandari: A threatened plant of conservation concern. *Planta Med*. 2013; 7(28): 2043–2052.
6. Shishodia S, Harikumar KB, Dass S, Ramawat KG, Aggarwal BB. The guggul for chronic diseases: ancient medicine, modern targets. *Anticancer Res*. 2008; 28(6A): 3647–3664.
7. The Ayurvedic Pharmacopoeia of India (Formulations) 1st. New Delhi, India: Department of Indian Systems of Medicine and Homeopathy, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India 2007.
8. Siddiqui MZ. Guggul: An excellent herbal panacea. *Asian J Pharm Health Sci*. 2011; 1(1): 35–39.
9. Bhati A. Essential oil from the resin of Commiphora mukul, Hook. ex. Stocks. *J Indian Chem Soc*. 1950; 27: 436–440.
10. Saxena VK, Sharma RN. Constituents of the essential oil from *Commiphora mukul* gum resin. *J Med Arom Plant Sci*. 1998; 20: 55–56.
11. Rücker G. Monocyclic diterpenes from Indian gugul resin (*Commiphora mukul*). *Arch Pharm*. 1972; 305(7): 486–493.
12. Francis JA, Raja SN, Nair MG. Bioactive terpenoids and gugguluster oids from *Commiphora mukul* gum resin of potential anti-inflammatory interest. *Chem Biodivers*. 2004; 1(11): 1842–1853.
13. Matsuda H, Morikawa T, Ando S, Oominami H, Murakami T, Kimura I, Yoshikawa M. Absolute stereostructures of polypodane- and octanordammaranetype triterpenes with nitric oxide production inhibitory activity from guggul-gum resins. *Bioorg Med Chem*. 2004; 12(11): 3037–3046.
14. Duwiejua M, Zeitlin IJ, Waterman PG, Chapman J, Mhango GJ, Provan GJ. Anti-inflammatory activity of resins from some species of the plant family Burseraceae. *Planta Med*. 1993; 59(1): 12–16.
15. Hazra AK, Sur TK, Chakraborty B, Seal T. HPLC analysis of phenolic acids and antioxidant activity of some classical ayurvedic guggulu formulations. *Int J Res Ayurveda Pharm*. 2018; 9(1): 112–117.
16. Patil VD, Nayak UR, Dev S. Chemistry of Ayurvedic crude drugs-I: Guggulu (resin from *Commiphora mukul*)-1: Steroidal constituents. *Tetrahedron*. 1972; 28(8): 2341–2352.
17. Purushothaman KK, Chandrasekharan S. Gugulsterols from *Commiphora mukul* (Burseraceae). *Indian J Chem, Sect B*. 1976; 14B: 802–804.
18. Bajaj AG, Dev S. Chemistry of ayurvedic crude drugs – V. Guggulu (resin from *Commiphora mukul*) – 5 some new steroidal components and, stereochemistry of guggulsterol-I at C-20 and C-22. *Tetrahedron*. 1982; 38(19): 2949–2954.
19. Meselhy MR. Inhibition of LPS-induced NO production by the oleo-gum resin of *Commiphora wightii* and its constituents. *Phytochemistry*. 2003; 62(2): 213–218.
20. Hanuš LO, Řezanka T, Dembitsky VM., Moussaieff A. Myrrh--*Commiphora* chemistry. *Biomed Papers*. 2005; 149(1): 3–28.
21. Patil VD, Nayak UR, Dev S. Chemistry of ayurvedic crude drugs-III: Guggulu (resin from *Commiphora mukul*)-3 long-chain aliphatic tetrols, a new class of naturally occurring lipids. *Tetrahedron*. 1973; 29(11): 1595–1598.
22. Bose S, Gupta C. Structure of *Commiphora mukul* Gum: Part III – Methylation & Periodate Oxidation Studies. *Indian J Chem*. 1964; 4: 87–89.
23. Bose S, Gupta C. Structure of *Commiphora mukul* Gum: Part II – Structure of the Degraded Gum. *Indian J Chem*. 1964; 2: 156–158.
24. Satyavati GV. Guggulipid: a promising hypolipidemic agent from gum guggul (*Commiphora wightii*). *Economic and Medicinal Plant Research*. 1991; 5: 48–82.
25. Al-Yasiry AR, Kiczorowska B. Frankincense-therapeutic properties. *Postepy Hig Med Dosw*. 2016; 70: 380–391.
26. Büchele B, Zugmaier W, Simmet T. Analysis of pentacyclic triterpenic acids from frankincense gum resins and related phytopharmaceuticals by high-performance liquid chromatography. Identification of lupeolic acid, a novel pentacyclic triterpene. *J Chromatogr B*. 2003; 791(1–2): 21–30.
27. Masten SA. Gum Guggul and Some of Its Steroidal Constituents: Review of Toxicological Literature. Vol. 2. Durham, NC, USA: US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP), National Institute of Environmental Health Sciences; 2005.
28. Singh V, Kaul S, Chander R, Kapoor NK. Stimulation of low density lipoprotein receptor activity in liver membrane of guggulsterone treated rats. *Pharmacol Res*. 1990; 22(1): 37–44.
29. Deng R, Yang D, Radke A, Yang J., Yan B. The hypolipidemic agent guggulsterone regulates the expression of human bile salt export pump: dominance of transactivation over farsenoid X receptor-mediated antagonism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 320(3): 1153–1162.
30. Ahangarpour A, Heidari H, Fatemeh RA, Pakmehr M, Shahbazian H, Ahmadi I, et al. Effect of *B. serrata* supplementation on blood lipid, hepatic enzymes and fructosamine levels in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13(1): 29.
31. Verma SK, Bordia A. Effect of *Commiphora mukul* (gum guggulu) in patients of hyperlipidemia with special reference to HDL-cholesterol. *Indian J Med Res*. 1988; 87: 356–360.
32. Kuppurajan K, Rajagopalan SS, Rao TK, Sitaraman R. Effect of guggulu (*Commiphora mukul*--Engl.) on serum lipids in obese, hypercholesterolemic and hyperlipemic cases. *J Assoc Physicians India*. 1978; 26(5): 367–373.
33. Nityanand S, Srivastava JS, Asthana OP. Clinical trials with gugulipid. A new hypolipidaemic agent. *J Assoc Physicians India*. 1989; 37(5): 323–328.
34. Szapary PO, Wolfe ML., Bloedon LT, Cucchiara AJ, Der Marderosian AH, Cirigliano MD, et al. Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003; 290(6): 765–772.
35. Ragavi R, Surendran SA. *Commiphora mukul*: an overview. *Research J Pharm and Tech*. 2018; 11(7): 3205–3208.
36. Khan MA, Singh M, Khan MS, Najmi AK, Ahmad S. Caspase mediated synergistic effect of *Boswellia serrata* extract in combination with doxorubicin against human hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:294143.
37. Pu J, Yuan A, Shan P, Gao E, Wang X, Wang Y, Lau WB, Koch W, Ma XL, He B. Cardiomyocyte-expressed farnesoid-X-receptor is a novel

apoptosis mediator and contributes to myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Eur Heart J.* 2013; 34(24): 1834–1845.
38. Saxena G, Singh SP, Pal R, Singh S, Pratap R, Nath C. Gugulipid, an extract of *Commiphora wightii* with lipid-lowering properties, has protective effects against streptozotocin-induced memory deficits in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007; 86: 797–805.
39. Mahboubi M, Taghizadeh M, Talaei SA, Takht Firozeh SM, Rashidi AA, Tamtaji OR. Combined administration of *Melissa officinalis* and *Boswellia serrata* extracts in an animal model of memory. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2016; 10(3): e681.
40. Gujral ML, Sareen K, Tangri KK, Amma MK, Roy AK. Antiarthritic and anti-inflammatory activity of gum guggul (*Balsamodendron mukul* Hook). *Indian J Physiol Pharmacol.* 1960; 4: 267–273.
41. Shishodia S, Aggarwal BB. Guggulsterone inhibits NF-kappaB and I kappaB alpha kinase activation, suppresses expression of anti-apoptotic gene products, and enhances apoptosis. *J Biol Chem.* 2004; 279(45): 47148–47158.
42. Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *B. serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee–a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2003; 10(1), 3–7.
43. Singh BB, Mishra LC, Vinjamury SP, Aquilina N, Singh VJ, Shepard N. The effectiveness of *Commiphora mukul* for osteoarthritis of the knee: an outcomes study. *Altern Ther Health Med.* 2003; 9(3): 74–79.
44. Song JJ, Kwon SK, Cho CG, Park SW, Chae SW. Guggulsterone suppresses LPS induced inflammation of human middle ear epithelial cells (HMEEC). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74(12): 1384–1387.
45. Cheon JH, Kim JS, Kim JM, Kim N, Jung HC, Song IS. Plant sterol guggulsterone inhibits nuclear factor-kappaB signaling in intestinal epithelial cells by blocking IkappaB kinase and ameliorates acute murine colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12(12): 1152–1161.
46. Hartmann RM, Fillmann HS, Martins MI, Meurer L, Marroni NP. *Boswellia serrata* has beneficial anti-inflammatory and antioxidant properties in a model of experimental colitis. *Phytother Res.* 2014; 28(9): 1392–1398.
47. Iram F, Khan SA, Husain A. Phytochemistry and potential therapeutic actions of Boswellic acids: A mini review. *Asian Pac J Trop Bio.* 2017; 7(6): 513–523.
48. Khosravi Samani M, Mahmoodian H, Moghadamnia A, Poorsattar Bejeh Mir A, Chitsazan M. The effect of Frankincense in the treatment of moderate plaque-induced gingivitis: a double blinded randomized clinical trial. *Daru.* 2011; 19(4): 288–294.
49. Singh SV, Choi S, Zeng Y, Hahm ER, Xiao D. Guggulsterone-induced apoptosis in human prostate cancer cells is caused by reactive oxygen intermediate dependent activation of c-Jun NH2-terminal kinase. *Cancer Res.* 2007; 67(15):7439–7449.
50. Pang X, Yi Z, Zhang X, Sung B, Qu W, Lian X, Aggarwal BB, Liu M. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Cancer Res.* 2009; 69(14): 5893–5900.
51. Pasta V, Dinicola S, Giuliani A, Harrath AH, Alwasel SH, Tartaglia F, et al. A randomized trial of *Boswellia* in association with betaine and myo-inositol in the management of breast fibroadenomas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20(9): 1860–1865.
52. Schneider H, Weller M. Boswellic acid activity against glioblastoma stem-like cells. *Oncol Lett.* 2016; 11(6): 4187–4192.
53. Liu HP, Gao ZH, Cui SX, Wang Y, Li BY, Lou HX, et al. Chemoprevention of intestinal adenomatous polyposis by acetyl-11keto-beta--boswellic acid in APC(Min/+) mice. *Int J Cancer.* 2013; 132(11): 2667–2681.
54. Guan B, Li H, Yang Z, Hoque A, Xu X. Inhibition of farnesoid X receptor controls esophageal cancer cell growth in vitro and in nude mouse xenografts. *Cancer.* 2013; 119(7): 1321–1329.
55. Ahn DW, Seo JK, Lee SH, Hwang JH, Lee JK, Ryu JK, et al. Enhanced antitumor effect of combination therapy with gemcitabine and guggulsterone in pancreatic cancer. *Pancreas.* 2012; 41(7): 1048–1057.
56. Kasali AA, Adio AM, Kundayo OE, Oyedeji AO, Adefenwa AO, Adeniyi BA. Antimicrobial activity of the essential oil of *Boswellia serrata* Roxb. (Fam. Burseraceae) bark. *J Essent Oil Bear Pl.* 2002; 5: 173–175.
57. Camarda L, Dayton T, Di Stefano V, Pitonzo R, Schillaci D. Chemical composition and antimicrobial activity of some oleogum resin essential oils from *Boswellia* spp. (Burseraceae). *Annali di Chimica.* 2007; 97(9): 837–844.
58. Van Vuuren SF, Kamatou GP, Viljoen AM. Volatile composition and antimicrobial activity of twenty commercial frankincense essential oil samples. *S Afr J Bot.* 2010; 76(4): 686–691.
59. Raja AF, Ali F, Khan IA, Shawl AS, Arora DS. Acetyl-11-ketoβ-boswellic acid (AKBA); targeting oral cavity pathogens. *BMC Res Notes.* 2011; 4: 406–423.
60. Raja A.F., Ali F., Khan I.A., Shawl A.S., Arora D.S., Shah B.A., Taneja S.C.: Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto-β-boswellic acid from *Boswellia serrata. BMC Microbiol.* 2011; 11: 54.
61. Thappa DM, Dogra J. Nodulocystic acne: oral gugulipid versus tetracycline. *J Dermatol.* 1994; 21(10): 729–731.
62. Togni S, Maramaldi G, Di Pierro F, Biondi M. A cosmeceutical formulation based on boswellic acids for the treatment of erythematous eczema and psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014; 7: 321–327.
63. Farmakopea Polska Wydanie XI. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2017.
64. Agarwal RC, Singh SP, Saran RK, Das SK, Sinha N, Asthana OP, Gupta PP, Nityanand S, Dhawan BN, Agarwal SS. Clinical trial of gugulipid – A new hypolipidemic agent of plant origin in primary hyperlipidemia. *Indian J Med Res.* 1986; 84: 626–634.
65. Kölönte A, Guillot B, Raison-Peyron N. Allergic contact dermatitis to guggul extract contained in an anticellulite gel-cream. *Contact Dermatitis.* 2007; 54(4): 226–227.
66. Salavert M, Amarger S, Le Bouedec MC, et al. Allergic contact dermatitis to guggul in a slimming cream. *Contact Dermatitis.* 2007; 56(5): 286–287.
67. Dalvi SS, Nayak VK, Pohujani SM, Desai NK, Kshirsagar NA, Gupta KC. Effect of gugulipid on bioavailability of diltiazem and propranolol. *J Assoc Physicians India.* 1994; 42(6): 454–455.
68. Mester L, Mester M, Nityanand S. Inhibition of platelet aggregation by "guggulu" steroids. *Planta Med.* 1979; 37(4): 367–369.
69. Tripathi YB, Malhotra OP, Tripathi SN. Thyroid Stimulating Action of Z-guggulsterone obtained from *Commiphora mukul. Planta Med.* 1984; 50(1): 78–80.
70. Brobst DE, Ding X, Creech KL, Goodwin B, Kelley B, Staudinger JL. Guggulsterone activates multiple nuclear receptors and induces CYP3A gene expression through the pregnane X receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310(2): 528–535.