Analiza olejku eterycznego z *Galium verum*

Katarzyna Antoniak¹, Marcin Szymański², Marlena Dudek-Makuch³, Wiesława Byłka¹

¹Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Centrum Zaawansowanych Technologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska

³Dział Badań i Rozwoju, Curtis Health Caps Sp. z o.o., Wysogotowo, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Analysis of essential oil of *Galium verum*

Subject of research. *Galium verum* L. (lady's bedstraw, yellow bedstraw) (*Rubiaceae*) is used in folk medicine in dermatoses, bladder and kidneys diseases as well as a choleric agent. So far, scientific studies have shown as main constituents: iridoids, flavonoids, phenolic acids, and triterpenes. Previous studies confirmed antioxidant, cytotoxic, antimicrobial, hepatoprotective, and immunostimulating activities of bedstraw.

Aim. The aim of this work was to investigate the chemical profile of essential oil isolated from *G. verum* collected in Poland.

Material and methods. The essential oil was extracted from the herb of *G. verum* by hydrodistillation in Clevenger-type apparatus and the volatile constituents were identified by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS).

Results. 2.60 ml/kg of essential oil was obtained from the herb of *G. verum*, in which 71 volatile ingredients were identified (100%). According to GC-MS analysis for palmitic acid (10.87%) and anethole (8.39%) as well for menthol (5.28%) and linoleic acid (4.91%), a significant amount was noted. In a smaller number were present carvone, β -ionone, phytol, menthone, estragole, linalool and β -farnesene. Terpene compounds represented 31.34% of essential oil, including 9 sesquiterpenes (5.51%), 15 monoterpenes (24.04%), 1 diterpene (1.79%) and 3 phenylpropanoids (10.21%). Among fatty acids, the fraction was dominated by palmitic acid (10.87%) and linoleic acid (4.91%), in the oil were also methyl palmitate (0.41%) and methyl salicylate (0.14%) present. The other active ingredients of the essential oil include eucalyptol, carvacrol, thujone, camphor, isopulegone, caryophyllene oxide, farnesyl acetate, terpinen-4-ol, γ -terpineol, α -terpineol, myrtenol, methyl salicylate, α -ionone, β -ionone 5,6-epoxide, cis- α -bisabolene, shiobunon, nerolidol, and spatulenol. The ingredients of the essential oil are multi-directional activity such as anti-inflammatory, antimicrobial, antiproliferative, proapoptotic, anti-itching, and also affecting the wound healing process.

Conclusions. Quantify a number of ingredients of the essential oil have proven that it may be one of the bioactive important fractions of the bedstraw herb and partly justify the traditional use of *G. verum*.

Keywords: *Galium verum*, essential oil, biological activities.

Adres do korespondencji

Katarzyna Antoniak, Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań, Polska; e-mail: antoniakkatarzyna@wp.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.11.18

Zaakceptowano: 2021.12.17

Opublikowano on-line: 2021.12.17

DOI

10.32383/farmopol/144975

ORCID

Katarzyna Antoniak (ORCID id: 0000-0003-3260-8603)

Marcin Szymański (ORCID id: 0000-0001-7528-5213)

Marlena Dudek-Makuch (ORCID id: 0000-0002-1535-7710)

Wiesława Byłka (ORCID id: 0000-0001-9500-137X)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Przytulia właściwa (*Galium verum* L.) jest rośliną wieloletnią z rodziny marzanowatych (*Rubiaceae*), szeroko rozpowszechnioną w Europie, Azji, Afryce Północnej i Ameryce Północnej. Ciemnozielone, lancetowate liście oraz żółto-żółte kwiaty, zgrupowane w kwieciste wiechy wyróżniają przytulię właściwą, która osiąga wysokość 60–120 cm.

W lecznictwie tradycyjnym *G. verum* znajduje zastosowanie w chorobach skóry, np. w łuszczycy oraz w trudno gojących się ranach [1–3]. Jako diuretyk jest zalecana w leczeniu dny moczanowej, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zapalenia pęcherza moczowego i w chorobach reumatycznych. Ziele stosuje się także jako środek żółciopędny, napotny i oczyszczający. Napary z przytulii rekomenduje się w postaci płukanek do jamy ustnej lub herbatkę do picia, w nowotworach języka i krtani, w owrzodzeniach nowotworowych i raku piersi [1, 2]. W piśmiennictwie opisano także korzystny wpływ rośliny na choroby sercowo-naczyniowe, nadpobudliwość i stany lękowe [3]. Po przytulię właściwą sięgano dawniej w celach praktycznych. Wysuszona roślina o silnym kumarynowym zapachu miała odstraszać insekty, kwiaty i korzenie przytulii dzięki żółtym i czerwonym barwnikom wykorzystywano do farbowania tkanin, natomiast enzymy „kefirowego ziela” stosowano do produkcji serów [1, 3].

Związki chemiczne

Do głównych związków czynnych ziela przytulii właściwej należą glikozydy irydowe (asperulozyd, kwas asperulozydowy, kwas deacetyloasperulozydowy, monotropeina, 6-O-epi-acetyloskandozyd, dafylozyd i deacetylodafylozyd) [4], flawonoidy (izoramnetyna, kemferol, kwercetyna, izokwercetyna, diosmetyna, luteolina) oraz glikozydy: kemferolu (astragalina), kwercetyny (rutyna), apigeniny, diosmetyny i luteoliny, a także fizetyny, chryzyny, hispiduliny i hesperydyny, ponadto biflawonoidy [4–6]. W surowcu występują także kwasy fenolowe (chlorogenowy, kawowy, kumarynowy, ferulowy) [5, 6], katechina i epigallokatechina [5], glikozydy monoterpene: betulalbuzyd A i 6-O-β-glukopiranozyd (2E)-2,6-dimetylo-2,7-oktadieno-1,6-diolu [4], antrachinony (1,3-dihydroksy-2-metyloantrachinon, fiscjon, 2-hydroksy-1,3-dimetoksyanttrachinon i 2,5-dihydroksy-1,3-dimetoksyanttrachinon) [7] oraz fitosterole (β-sitosterol i kampesterol) [6]. Badania fitochemiczne wykazały także obecność triterpenów pochodnych lupanu (betulina i lupeol),

ursanu (kwas ursolowy, euskafowy, tormentowy i uwaol) oraz oleananu (kwas oleanolowy) [8]. Przebadany został skład olejku eterycznego otrzymanego z nadziemnych części przytulii rosnącej w Iranie [9] i kwiatów przytulii właściwej pozyskanych na terenie Ukrainy [10], w których występowały m.in.: β-kariofilen, tlenek kariofilenu, germakren D (w części nadziemnej) oraz α-terpineol, linalol, alkohol benzylowy i cis-3-heksen-1-ol (w kwiatach).

Aktywność biologiczna

Badania dotyczące aktywności biologicznej przytulii właściwej wskazują na jej właściwości antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, immunostymulujące, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i hepatoprotekcyjne.

Aktywność antyoksydacyjną ekstraktu metanolowego zaobserwowano w różnych modelach *in vitro* (neutralizowanie wolnego rodnika DPPH, siła redukująca, zdolność wychwytywania rodników: tlenku azotu, nadtlenu wodoru i rodnika hydroksylowego) [11]. W badaniach *in vivo* wyciąg normalizował podwyższony poziom peroksydacji lipidów oraz aktywność endogennych enzymów antyoksydacyjnych (dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy) [12]. Z kolei flawon występujący w przytulii właściwej (FGVL) działał ochronnie na komórki śródbłoka naczyniowego HUVEC w obecności nadtlenu wodoru [13]. Aktywność wyciągu metanolowego z nadziemnych części *G. verum* subsp. *verum* była większa niż wodnego [14].

Tradycyjne stosowanie przytulii właściwej w chorobach nowotworowych skłoniło Schmidta i wsp. do badań, w których wykazano cytotoksyczny wpływ odwarów z *G. verum* na linie komórkowe raka głowy i szyi (HLA78 i FADU) [2], a także na komórki raka krtani, zarówno wrażliwe (Hep2 i HLA79), jak i odporne (Hep2-Tax, HLA79-Tax) na chemioterapię [1].

Efekt immunostymulujący wyciągów etanolowych, związany prawdopodobnie z synergistycznym oddziaływaniem polisacharydów i polifenoli, wynikał z ich zdolności do pobudzania aktywności transformacyjnej immunokompetentnych komórek krwi dodawanych do ekstraktu. Wyizolowana natomiast z surowca diosmetyna hamowała u myszy wzrost guza i apoptozę, nasilała proliferację limfocytów grasicy, a także zwiększała poziom IL-2 oraz zmniejszała ilość TNF-α, TGF-β1 i IL-10 w osoczu [8].

Spośród badanych wyciągów: wodnych, etanolowych i chloroformowych aktywnością przeciwdrobnoustrojową charakteryzowały się ekstrakty lipofilne, szczególnie wobec *Staphylococcus aureus*, w mniejszym stopniu wobec *Bacillus*

subtilis oraz bakterii Gram-ujemnych: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* i *Pseudomonas aeruginosa*. Wyciągi alkoholowe były także aktywne wobec klinicznych i standardowych szczepów *Candida albicans* [15].

Właściwości hepatoprotekcyjne zaobserwowano podczas eksperymentu, w którym szczurom z ostrym zapaleniem wątroby, wywołanym czterochlorkiem węgla, podawano suchy ekstrakt z ziela przytuli właściwej w dawce 25 mg/kg. W porównaniu z grupą kontrolną w osoczu zwierząt zmniejszyła się aktywność enzymów wskaźnikowych (ALT, AST i ALP), a w analizie histopatologicznej nie wykazano zwyrodnień dystroficznych ani zmian hemodynamicznych [16].

Z kolei badania Roman i wsp. potwierdzają korzystny wpływ ekstraktu wodno-alkoholowego w dawce 25 mg/100 g m.c. aplikowanego szczurom, na stres anakinetyczny (unieruchomienie i ciemność), trwający 3 godziny dziennie przez 15 dni [17], co poniekąd może wyjaśniać dotychczasowe rekomendowanie różnych gatunków przytuli w stanach lękowych, stresie i hysterii.

Wyciągi metanolowe z przytuli właściwej charakteryzuje także działanie kardioprotekcyjne. W porównaniu z grupą kontrolną ekstrakt metanolowy w dawce 500 mg/kg m.c., podawany szczurom przez 4 tygodnie, łagodził przerost lewej komory, utrzymywał prawidłową kurczliwość serca oraz zmniejszał uszkodzenia strukturalne narządu spowodowane stanem niedokrwienia i reperfuzji [3].

Cel pracy

Celem badań była analiza składników olejku lotnego otrzymanego z handlowego ziela przytuli właściwej.

Material i metody

Material roślinny

Material stanowiło wysuszone ziele przytuli właściwej *Galium verum* zakupione w Zakładzie Konfekcjonowania Ziół Flos Elżbieta i Jan Głęb sp. j. Mokro, Polska w 2017 r.

Otrzymywanie olejku

Olejek eteryczny otrzymano metodą hydrodestylacji w aparacie Clevengera. Do analizy pobrano 30 g surowca, dodano 500 mL wody oraz 0,5 mL ksylenu, a następnie mieszaninę poddano trzygodzinnej destylacji z parą wodną (FP XI) [18].

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 mm × 0,25 mm × 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 podniesiono z 40 do 280°C z szybkością 10°C/min. Temperaturę wtryskiwaczy utrzymywano na poziomie 220°C. Temperatury detektora były następujące: 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. Dla składników olejku oznaczono Indeks Kovatsa. Dane półilościowe uzyskano ze względnych wartości procentowych powierzchni pików. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki i ich dyskusja

Z ziela *G. verum* otrzymano 0,08 mL olejku eterycznego (2,60 ml/kg) zawierającego 71 składników. W największej ilości obecne były: kwas palmitynowy (10,87%) oraz anetol (8,39%), a także mentol (5,28%) i kwas linolowy (4,91%). Zawartość od 2,15% do 1% odnotowano dla: karwonu (2,15%), β-jononu (2,10%), fitolu (1,78%), mentonu (1,61%), estragolu (1,47%), linalolu (1,44%) i β-farnezu (1,1%). Ważne z punktu widzenia aktywności biologicznej składniki obecne w olejku w ilości do 1% to: eukaliptol, karwakrol, tujon, kamfora, izopulegon, piperiton, tlenek kariofilenu, octan farnezyli, terpinen-4-ol, γ-terpineol, α-terpineol, myrtenol, salicylan metylu, α-jonon, 5,6-epitlenek β-jononu, cis-α-bisabolen, sziozunon, nerolidol, spatulenol, γ-gurjunen, β-damascenon, tlenek aromadendrenu i alkohol fenyletylowy. Podsumowując, w składzie badanego olejku zidentyfikowano związki terpenowe (31,34%), w tym 9 związków seskwiterpenowych (5,51%), 15 monotrpenów (24,04%) i jeden diterpen (1,79%) oraz 3 fenylpropanoidy (10,21%). Aldehydów i ketonów było łącznie 33 (41,25%). We frakcji kwasów tłuszczowych dominował kwas palmitynowy (10,87%) oraz kwas linolowy (4,91%), obecny był także ester metylowy kwasu palmitynowego (0,41%) i salicylan metylu (0,14%).

Skład olejku uzyskanego z analizowanego przez nas ziela *G. verum* okazał się inny pod względem ilości oraz budowy zidentyfikowanych związków, niż olejków pozyskanych z surowców występujących na terenie Iranu i Ukrainy [9, 10]. W pracy z 2004 r. zidentyfikowano 23 związki, reprezentujące przeszło 93% składników olejku z przeważającą ilością β-kariofilenu (26%), tlenku kariofilenu (16,2%) i germakrenu D (11,2%) [9]. Il'ina i wsp. w olejku uzyskanym z kwiatów *G. verum*

Tabela 1. Składniki olejku eterycznego z zieleń przytuli prawdziwej *Galii veri herba*.

Table 1. Constituents of essential oil of *Galium verum*.

Lp.	Czas retencji [min.]	Związki	Masa cząsteczkowa	Wzór sumaryczny	Zawartość [%]	Indeks retencji Kovatsa
1	7.746	2-heptenal	112	C ₇ H ₁₂ O	0,262	noz ^w *
2	7.875	etylotoluen	120	C ₈ H ₁₀	0,709	noz ^w *
3	7.992	aldehyd benzoesowy	106	C ₇ H ₆ O	0,421	noz ^w *
4	8.743	sulkaton	126	C ₈ H ₁₄ O	0,483	noz ^w *
5	8.925	2-pentylofuran	138	C ₉ H ₁₄ O	0,792	noz ^w *
6	9.094	pseudokumen	120	C ₉ H ₁₂	2,090	noz ^w *
7	9.229	(E,E)-2,4-heptadienal	110	C ₇ H ₁₀ O	1,234	noz ^w *
8	9.792	4-bromo-cykloheksen	160	C ₆ H ₉ Br	1,182	1018
9	10.565	eukaliptol	154	C ₁₀ H ₁₈ O	0,238	1039
10	11.060	alkohol fenyletylowy	122	C ₈ H ₁₀ O	0,701	1052
11	11.584	2-oktenal	126	C ₈ H ₁₄ O	0,764	1065
12	12.030	niezidentyfikowany	124	C ₈ H ₁₂ O	1,619	1076
13	12.152	benzocyklobuten-1(2H)-on	118	C ₈ H ₆ O	0,565	1079
14	12.781	3-(2-propenyl)-cykloheksen	122	C ₉ H ₁₄	0,365	1093
15	12.950	3,5-oktadien-2-on	124	C ₈ H ₁₂ O	0,427	1096
16	13.159	linalol	154	C ₁₀ H ₁₈ O	1,438	1101
17	13.365	2-nonen-1-ol	142	C ₉ H ₁₈ O	0,851	1107
18	13.457	1,6-dimetylo-cykloheksen	110	C ₈ H ₁₄	0,663	1110
19	13.888	tujon	152	C ₁₀ H ₁₆ O	0,380	1123
20	15.022	kamfora	152	C ₁₀ H ₁₆ O	0,771	1154
21	15.208	(E,E)-2,6-nonadienal	138	C ₉ H ₁₄ O	0,252	1159
22	15.330	niezidentyfikowany	154	C ₁₀ H ₁₈ O	7,461	1162
23	15.471	(E)-2-nonenal	140	C ₉ H ₁₆ O	0,582	1166
24	15.666	menton	154	C ₁₀ H ₁₈ O	1,610	1171
25	15.850	γ-terpineol	156	C ₁₀ H ₂₀ O	0,580	1175
26	15.952	2-metyleno-6-metylocykloheksanol	126	C ₈ H ₁₄ O	0,564	1178
27	16.145	mentol	156	C ₁₀ H ₂₀ O	5,288	1182
28	16.244	terpinen-4-ol	154	C ₁₀ H ₁₈ O	0,911	1185
29	16.698	salicylan metylu	152	C ₈ H ₈ O ₃	0,136	1196
30	16.791	α-terpineol	154	C ₁₀ H ₁₈ O	0,454	1198
31	16.892	estragol	148	C ₁₀ H ₁₂ O	1,470	1200
32	17.158	1,10-dekanediol	174	C ₁₀ H ₂₂ O ₂	0,256	1208
33	17.673	β-cyklocytral	152	C ₁₀ H ₁₆ O	0,297	1224
34	18.352	izopulegon	152	C ₁₀ H ₁₆ O	0,878	1244
35	18.565	karwon	150	C ₁₀ H ₁₄ O	2,149	1250
36	18.921	piperiton	152	C ₁₀ H ₁₆ O	0,627	1260
37	19.176	2-decenal	154	C ₁₀ H ₁₈ O	0,291	1267
38	19.870	2-metylo-1-nonen-3-yn	136	C ₁₀ H ₁₆	0,581	1286
39	20.041	anetol	148	C ₁₀ H ₁₂ O	8,390	1290
40	20.220	karwakrol	150	C ₁₀ H ₁₄ O	0,771	1295
41	20.320	2,4-dekadienal	152	C ₁₀ H ₁₆ O	1,129	1297
42	21.122	(E,E)-2,4-nonadienal	138	C ₉ H ₁₄ O	3,016	1322
43	22.259	2-metoksy-3-(2-propenyl)-fenol	164	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	0,352	1357
44	23.121	β-damascenon	190	C ₁₃ H ₁₈ O	0,356	1383
45	23.312	10-(acetylometylo)-3-karen	192	C ₁₃ H ₂₀ O	1,108	1388

Tabela 1. Składniki olejku eterycznego z zieleń przytuli prawdziwej *Galii veri herba*. (cd.)

Table 1. Constituents of essential oil of *Galium verum*. (cont.)

Lp.	Czas retencji [min.]	Związki	Masa cząsteczkowa	Wzór sumaryczny	Zawartość [%]	Indeks retencji Kovatsa
46	24.112	6-metylo-5-(1-metyloetylideno)-6,8-nonadien-2-on	192	C ₁₃ H ₂₀ O	0,648	1413
47	24.506	α-jonon	192	C ₁₃ H ₂₀ O	0,395	1426
48	24.678	dehydro-β-jonon	190	C ₁₃ H ₁₈ O	0,140	1432
49	25.053	1,6,6-trimetylo-7-(3-oksobut-1-enilo)-3,8-dioksatrycyklo[5.1.0.0(2,4)]octan-5-on	236	C ₁₃ H ₁₆ O ₄	0,257	1444
50	25.275	(E)-6,10-dimetylo-5,9-undekadien-2-on	194	C ₁₃ H ₂₂ O	1,613	1451
51	25.405	β-farnezen	204	C ₁₅ H ₂₄	1,180	1455
52	26.285	β-jonon	192	C ₁₃ H ₂₀ O	2,105	1483
53	26.375	5,6-epitlenek β-jononu	208	C ₁₃ H ₂₀ O ₂	0,434	1485
54	26.597	niezidentyfikowany	204	C ₁₅ H ₂₄	0,187	1492
55	26.819	γ-gurjunen	204	C ₁₅ H ₂₄	0,449	1499
56	27.133	cis-α-bisabolen	204	C ₁₅ H ₂₄	0,148	1510
57	27.244	szioibunon (shyobunon)	222	C ₁₅ H ₂₄ O	0,647	1514
58	27.464	cis-heksahydro-8a-metylo-1,8(2H,5H)-naftalenodion	180	C ₁₁ H ₁₆ O ₂	1,925	1522
59	27.715	tlenek aromadendrenu	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,216	1530
60	27.846	5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimetylo-benzofuranon	180	C ₁₁ H ₁₆ O	0,271	7888
61	28.687	nerolidol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	0,238	1564
62	29.235	spatulanol	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,323	1582
63	29.406	niezidentyfikowany	220	C ₁₅ H ₂₄ O	1,426	1587
64	30.094	tlenek kariofilenu	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,403	1611
65	30.215	13-heptadecyn-1-ol	252	C ₁₇ H ₃₂ O	0,886	1616
66	31.658	myrtenol	152	C ₁₀ H ₁₆ O	0,184	1668
67	32.380	1,7-dimetylo-4-(1-metyloetylo)-spiro[4.5]dec-6-en-8-on (1,4-trans-1,7-cis-akorenol)	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,295	1693
68	33.035	pentadekanal	226	C ₁₅ H ₃₀ O	0,516	1718
69	33.382	niezidentyfikowany	192	C ₁₃ H ₁₈ N ₂	2,983	1731
70	36.288	fiton	268	C ₁₈ H ₃₀ O	4,208	1843
71	38.021	octan farnezyli	262	C ₁₈ H ₃₀ O	0,982	1912
72	38.381	palmitynian metyli	270	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	0,414	1919
73	38.698	niezidentyfikowany	305	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ PS	0,585	1934
74	39.456	kwas n-heksadekanowy (kwas palmitynowy)	256	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	10,874	1969
75	42.655	fitol	296	C ₂₀ H ₄₀ O	1,786	2110
76	43.376	kwas linolowy	280	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	4,911	2144
77	49.979	O-decylo-hydroksylamina	173	C ₁₀ H ₂₃ NO	0,614	2463
78	50.705	heksatriakontan	506	C ₃₀ H ₇₄	0,680	2500
79	54.377	heksatriakontan	506	C ₃₀ H ₇₄	0,091	2700
80	57.802	heksatriakontan	506	C ₃₀ H ₇₄	1,521	2899

Związki o zawartości poniżej 0,1% nie były identyfikowane.

*noz – nie obejmuje zakresu wzorca

zidentyfikowali 33 związki, wśród których na uwagę zasługują: linalol, tlenki cis- i trans-linalolu, cis- i trans-epoksylinol, kamfora, borneol, α-terpineol, kwas palmitynowy oraz skwalen [10].

Składniki obecne w badanym przez nas oleju odznaczają się wielokierunkową aktywnością biologiczną, opisaną w licznych publikacjach

naukowych. Występujące w znacznych ilościach kwas palmitynowy i kwas linolowy stanowią naturalne składniki warstwy rogowej naskórki i sebum, tworząc ochronną warstwę okluzyjną. W badaniach wykazano, że kwas palmitynowy wpływa hamująco na formowanie nowych naczyń kapilarnych pod wpływem czynnika proangiogenego

VEGF oraz na migrację i proliferację komórek śródbłonna [19]. Z kolei anetol charakteryzuje się działaniem antyoksydacyjnym i przeciwzapalnym związanym z hamowaniem produkcji cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17 i TNF- α) oraz immunoregulującym wynikającym z wpływu na wytwarzanie limfocytów Th17 w śledzionie. Anetol regulował także powstawanie fibroblastów i włókien kolagenowych w skórze oraz przyspieszał gojenie się ran [20]. Istotnym składnikiem olejku z ziela przytulii właściwej jest mentol o działaniu przeciwświądowym. Pozostałe związki obecne w analizowanym oleju cechuje działanie antyoksydacyjne (fitol, spatulenol, eukaliptol, linalol, α -terpineol, fiton), przeciwzapalne (tlenek kariofilenu, epitlenek trans- α -bisabolenu, β -jonon, spatulenol, fitol), eukaliptol, karwakrol, karwon, linalol, α -terpineol) i przeciwdrobnoustrojowe (eukaliptol, β -farnezen, fiton, karwakrol, karwon, linalol). Dla linalolu zastosowanego w zakażeniach grzybiczych wykazano działanie synergistyczne z azolami oraz zauważono, że związek ten moduluje ekspresję metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 w fibroblastach, a także pełni rolę promotora przenikania przezskórnego [21]. Istnieją także doniesienia na temat zdolności karwakrolu do przyspieszania gojenia się ran wynikające z nasilania angiogenezy oraz syntezy fibroblastów i keratynocytów. We wcześniejszych opracowaniach opisano także korzystny wpływ składników zidentyfikowanych w oleju z przytulii właściwej na przebieg procesów nowotworzenia. Działaniem antyproliferacyjnym i proapoptotycznym charakteryzowały się eukaliptol, karwakrol, karwon i linalol, natomiast cytotoksycznym β -farnezen. Proliferację komórek hamowały tlenek kariofilenu, fitol, β -jonon i spatulenol, natomiast migrację komórek spowalniał tlenek kariofilenu. Na syntezę VEGF oraz tworzenie nowych naczyń krwionośnych, umożliwiających przerzuty nowotworowe, hamująco wpływał karwakrol [22]. Zmiany w macierzy zewnątrzkomórkowej zależne od TIMP-1 i TIMP-2 zaobserwowano zaś w obecności β -jononu i karwakrolu. Niektóre związki czynne olejku (spatulenol i α -terpineol) regulowały funkcjonowanie układu odpornościowego. Badania *in vitro* i *in vivo* z udziałem linalolu, estragolu i eukaliptolu świadczą o potencjale uspokajającym, przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym tych składników [23–25]. Mechanizmy ich działania są związane z wpływem na ekspresję pERK i PKA, a także na aktywację receptora GABA_A [26]. W różnych modelach doświadczalnych *in vivo* składniki zidentyfikowane w oleju eterycznym regulowały przebieg procesów leżących u podłoża chorób reumatycznych oraz łagodziły towarzyszący im ból i stan zapalny. Eukaliptol w stopniu

porównywalnym do indometacyny ograniczał infiltrację komórek zapalnych w tkance kostnej i produkcję substancji prozapalnych [27], karwon modulował poziom cytokin, co przejawiało się znacznym zmniejszeniem obrzęków i poprawą ruchomości stawu [28], natomiast kapsułkowany nerolidol hamował migrację neutrofilów do jamy stawowej [29]. Efekt żółciopędny związany jest prawdopodobnie z obecnością mentolu, który ponadto, podobnie jak menton, znacznie obniżał poziom cholesterolu całkowitego oraz zwiększał ilość kwasów żółciowych [30].

Z analizy przedstawionych publikacji wynika, że olejek eteryczny uzyskany z dostępnego na polskim rynku farmaceutycznym *G. verum* zawiera liczne składniki o udowodnionej w wielu badaniach, aktywności biologicznej, stąd może być współodpowiedzialny za aktywność biologiczną ziela przytulii właściwej.

Piśmiennictwo

- Schmidt M, Scholz CJ, Gavril GL, Otto C, Polednik C, Roller J, Hagen R. Effect of *Galium verum* aqueous extract on growth, motility and gene expression in drug-sensitive and drug-resistant laryngeal carcinoma cell lines. *Int J Oncol*. 2014; 44(3): 745–60. doi:10.3892/ijo.2013.2220.
- Schmidt M, Polednik C, Roller J, Hagen R. *Galium verum* aqueous extract strongly inhibits the motility of head and neck cancer cell lines and protects mucosal keratinocytes against toxic DNA damage. *Oncol Rep*. 2014a; 32(3): 1296–1302. doi:10.3892/or.2014.3316.
- Bradic J, Zivkovic V, Srejavic I, Jakovljevic V, Petkovic A, Turnic TN, Jeremic J, Jeremic N, Mitrovic S, Sobot T, Ponorac N, Ravic M, Tomovic M. Protective Effects of *Galium verum* L. Extract against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Spontaneously Hypertensive Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 4: 4235405. doi: 10.1155/2019/4235405.
- Demirezer LO, Gurbuz F, Guvenalp Z. Iridoids, flavonoids and monoterpenes glycosides from *Galium verum* subsp. *verum*. *Turk J Chem*. 2006; 30: 525–534.
- Matei AO, Gatea F, Radu GL. Analysis of Phenolic Compounds in Some Medicinal Herbs by LC-MS. *J Chromatogr Sci*. 2015; 53: 1147–1154.
- Mocan A, Gianina C, Laurian V, Stoch K. Phytochemical investigations on four *Galium* species (Rubiaceae) from Romania. *Farma-cia* 2016; 64: 95–99.
- Zhao CC, Shao JH, Li X, Xu J, Wang JH. A new anthraquinone from *Galium verum* L. *Nat Prod Res*. 2006; 20(11): 981–984.
- Shinkovenko IL, Kashpur NV, Ilyina TV, Kovalyova AM, Goryachaya OV, Koshovyi OM, Toryanyk EL, Kryvoruchko OV. The immunomodulatory activity of the extracts and complexes of biologically active compounds of *Galium verum* L. herb. *Ceska Slov Farm*. 2018b; 67(1): 25–29.
- Mirza M, Navaei MN, Dini M. Essential oil of *Galium verum* L. from Iran. *Iran J Pharm Res*. 2004; 3: 88–88. doi: 10.22037/IJPR.2010.564.
- Il'ina TV, Kovaleva AM, Goryachaya OV, Aleksandrov AN. Essential oil from *Galium verum* flowers. *Chem Nat Compd*. 2009; 45: 587–588.
- Layali I, Ebrahimzadeh MA, Joulai M. Antioxidant properties of *Galium verum*. *International Journal of Life Science and Pharma Research*. 2016; 6(3): 31–37.
- Farcas AD, Mot AC, Zagrean-Tuza C, Toma V, Cimpoi C, Hosu A, Parvu M, Roman I, Silaghi-Dumitrescu R. Chemo-mapping and biochemical-modulatory and antioxidant/prooxidant effect of *Galium verum* extract during acute restraint and dark stress in female rats. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0200022. doi: 10.1371/journal.pone.0200022.
- Dong JM, Ma YL, Zhang ZY, Li R, Zhu YL, Ma L. Effects and related mechanism of flavone from *Galium verum* L. on peroxide induced oxidative injury in human umbilical vein endothelial cells.

- Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2016; 24,44(7):610–5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253–3758.2016.07.011.
14. Mavi Z, Terzi U, Ozgen A, Yildirim M. Antioxidant Properties of Some Medicinal Plants: *Prangos ferulacea* (Apiaceae), *Sedum sem-pervivoides* (Crassulaceae), *Malva neglecta* (Malvaceae), *Cruciat taurica* (Rubiaceae), *Rosa pimpinellifolia* (Rosaceae), *Galium verum* subsp. *verum* (Rubiaceae), *Urtica dioica* (Urticaceae). *Biol Pharm Bull*. 2004; 27(5): 702–705.
 15. Vasilevna T, Volodymyrivna GO, Leonidivna TE, Aleksandrovna KI, Mihaylovna KA. Antimicrobial Activity of the Genus *Galium* L. *Pharmacogn Commn*. 2016; 6(1): 42–47.
 16. Goryacha OV, Ilyina TV, Kovalyova AM, Koshovyi OM, Krivoruchko OV, Vladimirova IM, Komisarenko AM. A hepatoprotective activity of *Galium verum* L. extracts against carbon tetrachloride-induced injury in rats. *Der Pharma Chemica*. 2017; 9(7): 80–83.
 17. Roman I, Toma AV, Farcaş AD. Protective effects of *Galium verum* extract on the hypothalamic- pituitary- adrenal axis under anakinetic stress conditions, in rats. Histological aspects. *Studia Universitatis “Vasile Goldiş”, Seria Ştiinţele Vieţii*. 2015; 25(3): 207–214.
 18. Farmakopea Polska XI, Warszawa, 2017.
 19. Jiang H, Liang C, Liu X, Jiang Q, He Z, Wu J, Pan X, Ren Y, Fan M, Li M, Wu Z. Palmitic acid promotes endothelial progenitor cells apoptosis via p38 and JNK mitogen-activated protein kinase pathways. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1): 71–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.032.
 20. Cavalcanti JM, Leal-Cardoso JH, Diniz LR, Portella VG, Costa CO, Linard CF, Alves K, Rocha MV, Lima CC, Cecatto VM, Coelho-de-Souza AN. The essential oil of *Croton zehntneri* and trans-anethole improves cutaneous wound healing. *J Ethnopharmacol*. 2012; 144(2): 240–247. doi: 10.1016/j.jep.2012.08.030.
 21. Gunaseelan S, Balupillai A, Govindasamy K, Ramasamy K, Muthusamy G, Shanmugam M, Thangaiyan R, Robert BM, Prasad Nagarajan R, Ponniresan VK, Rathinaraj P. Linalool prevents oxidative stress activated protein kinases in single UVB-exposed human skin cells. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0176699. doi: 10.1371/journal.pone.0176699.
 22. Khan I, Bhardwaj M, Shukla S, Lee H, Oh MH, Bajpai VK, Huh YS, Kang SC. Carvacrol encapsulated nanocarrier/ nanoemulsion abrogates angiogenesis by downregulating COX-2, VEGF and CD31 in vitro and in vivo in a lung adenocarcinoma model. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2019; 181: 612–622. doi: 10.1016/j.col-surf.2019.06.016.
 23. Caputo L, Reguilon MD, Miñarro J, De Feo V, Rodriguez-Arias M. *Lavandula angustifolia* Essential Oil and Linalool Counteract Social Aversion Induced by Social Defeat. *Molecules* 2018; 23(10): 2694. doi: 10.3390/molecules23102694. PMID: 30347669; PMCID: PMC6222471.
 24. Linck VM, da Silva AL, Figueiró M, Caramão EB, Moreno PR, Elisabetsky E. Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine* 2010; 17(8–9): 679–683. doi: 10.1016/j.phymed.2009.10.002. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19962290.
 25. Cosentino RM, Norte MC, Lazarini CA. Estragole-induced behavioural changes in rats. *Phytother Res*. 2004;18(11): 921–924. doi: 10.1002/ptr.1583. PMID: 15597308.
 26. Ceremuga TE, McClellan CB, Green XC, Heber BE, Jolly ML, Malone TB, Schaaf JL, Isaacs AP. Investigation of the Anxiolytic and Anti-depressant Effects of Eucalyptol (1,8-Cineole), a Compound From Eucalyptus, in the Adult Male Sprague-Dawley Rat. *AANA J*. 2017;85(4): 277–284. PMID: 31566547.
 27. Yin C, Liu B, Wang P, Li X, Li Y, Zheng X, Tai Y, Wang C, Liu B. Eucalyptol alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis. *Br J Pharmacol*. 2020; 177(9): 2042–2057. doi: 10.1111/bph.14967. Epub 2020 Feb 12. PMID: 31883118; PMCID: PMC7161556.
 28. Chen G, Song Y, Ma F, Ma Y. Anti-arthritis activity of D-carvone against complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats through modulation of inflammatory cytokines. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2020; 24(6): 453–462. doi: 10.4196/kjpp.2020.24.6.453. PMID: 33093267; PMCID: PMC7585598.
 29. Barros Silva Soares de Souza EP, Trindade GDGG, Lins Dantas Gomes MV, Santos Silva LA, Grespan R, Quintans Junior LJ, Cavalcanti de Albuquerque Júnior RL, Shanmugan S, Antunes de Souza Araújo A. Anti-inflammatory effect of nano-encapsulated nerolidol on zymosan-induced arthritis in mice. *Food Chem Toxicol*. 2020; 135(1): 110958. doi: 10.1016/j.fct.2019.110958. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715307.
 30. Hu G, Yuan X, Zhang S, Wang R, Yang M, Wu C, Wu Z, Ke X. Research on choleretic effect of menthol, menthone, pulegone, isomenthone, and limonene in DanShu capsule. *Int Immunopharmacol*. 2015; 24(2): 191–197. doi: 10.1016/j.intimp.2014.12.001. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25499726.