

# Naturalny związek fenolowy – karwakrol: droga do odkrycia panaceum?

Prof. dr hab. n. med.  
**Cezary Pałczyński**

dr hab. n. med  
Paweł Majak,

prof. dr hab. n. med.  
Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Astm i Alergii, Uniwersytet  
Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n.  
med. Piotr Kuna

Ś R O D O W I S K O – A N T Y G E N Y

## Natural phenolic compound – carvacrol: the way to discovery of panaceum?

### S U M M A R Y

Cravacrol is a monoterpenic phenol produced by a number of herbs, especially used as a spices as oregano, marjoram and thyme. At present, carvacrol is used as a food additive – flavoring and conservative agent, as an ingredient in cosmetic formulations and as a disinfectant in dentistry. Recent research on carvacrol pharmacological properties showed a lot of possibilities of clinical applications. In vitro and in vivo experiments on animal models revealed that carvacrol poseses antibacterial, antiviral, antifungal, antioxidant, anti-inflammatory, antiallergic, anticancer, hepatoprotective, spasmolytic, vasorelaxant, antidepressive, and anti-obesity properties. In this review the most important research data concerning carvacrol are analyzed in terms of toxicity, bioactivity and future implications to clinical practice.

**Karwakrol jest monoterpenowym fenolem wytwarzanym przez liczne gatunki ziół, szczególnie stosowanych jako przyprawy m.in. oregano, tymianek i majeranek. Karwakrol znalazł zastosowanie jako dodatek do żywności (konserwant i czynnik poprawiający smak), dodatek do produktów kosmetycznych oraz jako środek dezynfekujący w stomatologii. Wyniki badań z ostatnich lat przyniosły liczne dane wskazujące na wiele potencjalnych terapeutycznych zastosowań karwakrolu. Badania na modelach zwierzęcych ujawniły, że karwakrol wykazuje właściwości bakteriobójcze, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwnowotworowe, hepatoprotekcyjne, spazmolityczne, wazorelaksacyjne, przeciwdepresyjne i przeciwdziałające otyłości. W pracy podsumowano obecną wiedzę dotyczącą toksyczności i aktywności biologicznej karwakrolu w kontekście przyszłych zastosowań leczniczych.**

Pałczyński C.: Naturalny związek fenolowy – karwakrol: droga do odkrycia panaceum. *Alergia*, 2015, 3: 50-55

Karwakrol

Karwakrol (5-izopropylo-2-metylofenol wg. Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej – ang. International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC) jest organicznym związkiem chemicznym, izomerem tymolu (izo-tymol) należącym do fenoli monoterpenowych.

Występuje jako naturalny składnik wielu roślin stosowanych jako przyprawy – m.in. w lebidocze pospolitej (greckie oregano, dziki majeranek, łac. *Origanum vulgare*), w majeranku (łac. *Origanum majorana*), w gatunkach tymianku (łac. *Thymus vulgare*, *Thymus zygis*) i cząbry (łac. *Satureja hortensis*, *Satureja montana*) (1). Olejek oregano stosowany jest w leczeniu od tysięcy lat, a Hipokrates uważał go za panaceum. W legionach rzymskich był stosowany jako środek przeciwbiegunkowy i dezynfekcyjny. Arystoteles, Paracelsus i Hildegarda z Bingen zalecali go w celach leczniczych, a lista wskazań terapeutycznych obejmowała tu m.in. żółtaczkę, trąd, wściekliznę, nieogojące się rany, ukąszenia owadów, reumatyzm, grzybicę, łuszczycę, stany zapalne w jamie ustnej, zapalenia w obrębie układu oddechowego (2). Narastająca liczba publikacji dotyczących aktywności biologicznej karwakrolu w kontekście dużego zainteresowania opinii publicznej medycyną „naturalną”, „alternatywną”, w tym terapią olejkami oregano, znajduje swój wyraz w ożywionych dyskusjach na licznych forach internetowych. Dostępna w sieci informacja, częstokroć nie jest w pełni rzetelna. Zastosowanie karwakrolu do celów terapeutycznych wymaga przypuszczalnie wyższych dawek niż dotychczas stosowane w produkcji i przygotowaniu produktów żywnościowych. A zatem krytyczna analiza dostępnych danych dotyczących toksyczności i działań biologicznych tego związku chemicznego wydaje się wysoce wskazana.

## Obecne zastosowania karwakrolu

Karwakrol stosowany jest jako środek dezynfekujący, grzybobójczy i jako składnik zapachowy kosmetyków. Jest skutecznym repelentem w stosunku do komarów, zmniejsza także populacje tych owadów przez wpływ sterylizujący i zmniejszający zdolności wykluwania się larw. Stosowany jest w stomatologii w leczeniu wrażliwości zębów, stanów ropnych jamy ustnej i w zapaleniu miazgi (1).

Karwakrol uważany jest za związek bezpieczny do spożycia. Zyskał aprobatę Urzędu do Spraw Żywności i Leków USA (ang. US Food and Drug Administration – FDA) i Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. European Food Safety Authorities – EFSA) jako składnik produktów żywnościowych (1, 2). Stosowany jest jako środek konserwujący i przeciwdziałający rozwojowi bakterii (zarówno psujących żywność jak i patogennych) oraz jako czynnik zapobiegający brunatnieniu mięsa. Wpływa tym samym pozytywnie na własności odżywcze i organoleptyczne produktów spożywczych (1).

## Absorpcja, dystrybucja, metabolizm, wydalanie, toksykologia

Dostępne dane pochodzą tu wyłącznie z badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych. Po podaniu doustnym karwakrol jest powoli wchłaniany z przewodu pokarmowego, 30% podanej dawki pozostaje w przewodzie pokarmowym a 25% w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem (badanie u królików, dawka karwakrolu 1,5 g; ocena po 22 godzinach od momentu podania). Badanie przeprowadzone na szczurach i królikach (dawki dożołądkowe odpowiednio 500 mg oraz 1500 mg i 5000 mg) ujawniło najwyższą zawartość karwakrolu w żołądku, jelitach i moczu oraz niską w płucach, wątrobie i mięśniach (pomiar 2-24 godz. po podaniu karwakrolu w oleju sezamowym). Badania metabolizmu izomerów fenolu (karwakrolu i tymolu) przeprowadzone na szczurach płci męskiej rasy Wistar z użyciem chromatografii gazowej i spektromeru masowego ujawniły szybkie wydalanie tych związków i ich metabolitów z

moczem (po 24 godz. – tylko śladowe ilości , w przedziale 48-72 godz – nie wykryto metabolitów), głównie w postaci niezmienionej lub sprzęgniętej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Karwakrol jest substratem enzymu UDP-glukuronozylotransferazy.

## Toksykologia

Badania ostrej toksyczności karwakrolu, jakkolwiek ilość danych jest tu stosunkowo niewielka, nie wskazują na istotny potencjał toksyczny tego związku. Brak jest danych dotyczących toksyczności inhalacyjnej. Dawki LD50 dla tego związku należy uznać za stosunkowo wysokie – przykładowo 80 mg/kg masy ciała (podanie dożylnie u myszy) i 680 mg/kg masy ciała (podanie podskórne u myszy), 310 mg/kg masy ciała u psów (podanie dożylnie). Dawka 33,3 mg/kg masy ciała u myszy podana dootrzewnowo nie spowodowała efektów niepożądanych (1).

## Wpływ na genom i aktywność przeciwnowotworowa

Danych dotyczących efektów genotoksycznych, mutagennych i klastogenicznych karwakrolu jest niewiele. Jego potencjał genotoksyczny w stężeniach nietoksycznych w testach naprawy DNA i SOS Chromotest oceniono jako słaby, a w teście kometowym stwierdzono jego brak. Natomiast zaobserwowano efekt ochronny karwakrolu w stosunku do działania uszkodzającego DNA w limfocytach ludzkich wywołanego przez nadtlenuk wodoru i uznane genotoksyny (np. mitomycynę C). Aktywność antygenotoksyczną karwakrolu w stosunku do hepatocytów zaobserwowano także in vivo i ex vivo u szczurów, którym podawano błękit metylenowy lub D-galaktozaminę.

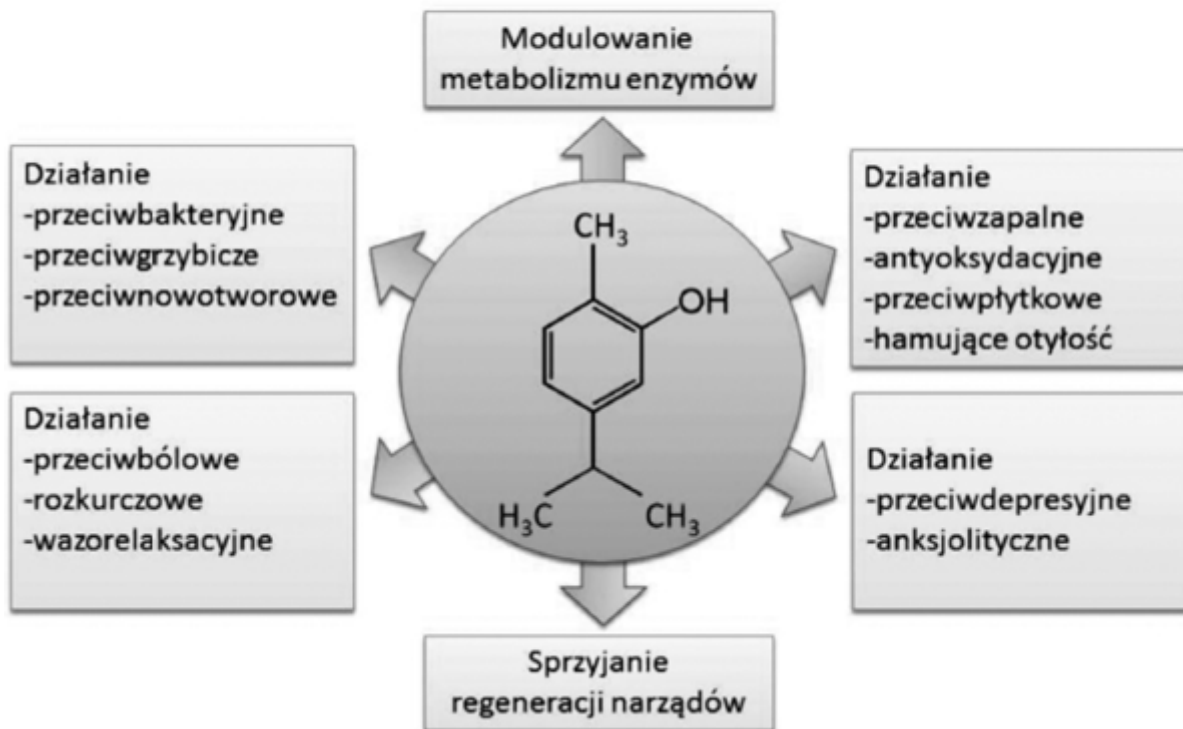
Wykazano efekt toksyczny karwakrolu w stosunku do mitochondriów. W niskich stężeniach mikromolarnych hamuje on reduktazę NADH-ubichinon (kompleks 1 łańcucha oddychania mitochondrialnego), co może skutkować apoptozą poprzez generowanie wolnych rodników tlenowych i spadek potencjału błonowego mitochondriów. W badaniach efektu antyproliferacyjnego karwakrolu przeprowadzonych na liniach komórkowych ludzkiego przerzutowego raka sutka (MDA-MB 231) i ludzkiego nie drobnokomórkowego raka płuca (A549) stwierdzono efekt apoptotyczny związany z spadkiem potencjału mitochondrialnego, aktywacją kaspaz, rozkładem polimerazy poli ADP-rybozy, wystąpieniem pęcherzyków w cytoplazmie i nieregularnością kształtu mitochondriów. Sugeruje to możliwość wykorzystania karwakrolu w terapii nowotworów (1).

Częstość występowania nowotworów indukowanych 3,4-benzopirenem u szczurów rasy Wistar była o 30% niższa, gdy ten znany kancerogen inkubowany był z karwakrolem, w porównaniu z grupą narażoną na sam 3,4-benzopiren. W grupie szczurów eksponowanych na karwakrol i 3,4-benzopiren, u których rozwinął się rak stwierdzono także znamienne wydłużenie okresu przeżycia. Zjawisko to tłumaczone jest własnościami antyoksydacyjnymi karwakrolu, skutkującymi zahamowaniem syntezy rakotwórczych metabolitów epoksydowych, będących kompletnymi kancerogenami (tj. inicjatorami i promotorami) oraz redukcją wiązań podwójnych odpowiedzialnych za własności kancerogenne. Suplementacja karwakrolem w znaczącym stopniu zmniejsza także występowanie raka wątroby indukowanego dietylnitrozaminą u albinotycznych szczurów rasy Wistar. Mechanizm tego zjawiska może być także związany z własnościami przeciwutleniającymi karwakrolu, hamowaniem peroksydacji lipidów i w konsekwencji działaniem hepatoprotekcyjnym (4).

Wyniki badań in vitro na linii komórkowej ludzkiego raka wątroby HepG2 wskazały, że zahamowanie wzrostu komórek następuje poprzez indukcję apoptozy w wyniku aktywacji kaspazy 3, rozszczepienia polimerazy poli ADP-rybozy, spadku ekspresji genu Bcl-2 oraz selektywnym wpływem hamującym na stan fosforylacji kinaz nadrodziny MAP (kinaz aktywowanych mitogenami) tj. spadku fosforylacji ERK1/2 w sposób zależny od dawki,

aktywacji fosforylacji białka p38 ale nie kinaz JNK MAP (5). Karwakrol hamował też tworzenie nowotworów płuc indukowanych 7,12-dimetylbenez-a-antracenenem u szczurów. W badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych zmniejszał wzrost mysiego czerniaka B16, ludzkiego nie drobnokomórkowego raka płuca A549 i ludzkiej erytroleukemii K562 (1).

### RYC. 1. Działanie Karwakrolu



### Karwakrol a wewnątrzkomórkowa homeostaza wapnia i efekt wazorelaksacyjny

Karwakrol moduluje przepływ wapnia przez kanał jonowy związany z rodziną receptorów przejściowego potencjału (ang. transient receptor potential channels – TRP) – TRPV3 (kanał wanilloidowy 3). Działając tą drogą na śródbłonek tętnic mózgowych in vitro powoduje ich rozkurcz. Zwiększenie stężenia jonów wapniowych w wyniku aktywacji tego kanału jonowego przez karwakrol zaobserwowano także w ludzkich i mysich komórkach rogówki, mysich komórkach okrężnicy oraz ludzkich keratynocytach. Taki mechanizm działania karwakrolu wskazuje na potencjalną możliwość wykorzystania tego związku chemicznego w terapii obturacyjnych chorób układu oddechowego (1).

Dieta bogata w oregano wpływa na rozkurcz naczyń tętniczych zależny od śródbłonka, zmniejsza opór naczyniowy i obniża ciśnienie tętnicze krwi. Udowodniono, że efekt ten zależy od aktywującego wpływu karwakrolu na kanały jonowe TRPV3 w śródbłonku naczyń (6).

### Działanie spazmolityczne

Karwakrol zmniejsza skurcz mięśniówki jelita cienkiego świnki morskiej wywołanego acetylocholiną i jest niekompetytywnym antagonistą skurczu jelit wywołanego

karbacholem, histaminą, jodkiem 1,1-dimetyl-4-fenylpiperazyny i chlorkiem baru, a także mięśniówki nasieniowodu wywołanego noradrenaliną (1). Silnie rozkurcza mięśniówkę tchawicy u świnek morskich, a efekt ten nie zależy od blokowania receptorów histaminowych i muskarynowych czy też od stymulacji receptorów beta-adrenergicznych (7). Być może efekt spazmolityczny związany jest tu z hamowaniem przewodzenia w włóknach zazwojowych układu współczulnego.

## Przeciwdziałanie otyłości

Efekt przeciwdziałający otyłości stwierdzono na podstawie badań przeprowadzonych na modelu myszy karmionych dieta wysokotłuszczową. U zwierząt karmionych paszą z dodatkiem karwakrolu przyrost masy ciała i masy tłuszczu trzewnego był znacząco mniejszy niż w grupie kontrolnej, a efekt ten nie zależał od ilości przyjmowanego pokarmu. Karwakrol zawarty w diecie modulował adipo- i termogenezę trzewnej tkanki tłuszczowej. Sugerowanym mechanizmem jest tutaj hamowanie sygnalingu mediowanego przez białka morfogenetyczne kości, czynnik wzrostu fibroblastów i galaninę oraz zmniejszenie syntezy prozapalnych cytokin przez tkankę tłuszczową trzewną dzięki zahamowaniu aktywności receptorów toll 2 i 4 (TLR2 i TLR4) (8).

## Działanie hepatoprotekcyjne

Hepatoprotekcyjny i hypolipemiczny efekt karwakrolu został wykazany u szczurów z użyciem D-galaktozaminy – związku o dobrze znanych własnościach hepatotoksycznych. Trwająca 21 dni terapia karwakrolem zniósła efekt hepatotoksyczny D-galaktozaminy, znajdujący swoje odzwierciedlenie m. in. we wzroście poziomu enzymatycznych markerów uszkodzenia wątroby, bilirubiny, cholesterolu całkowitego, LDL i VLDL oraz spadku HDL w surowicy. Działanie karwakrolu polegało na silnym efekcie antyoksydacyjnym i zachowaniu integralności hepatocytów. Efekt hepatoprotekcyjny karwakrolu zaobserwowano także u szczurów z zastosowaniem modelowego uszkodzenia wątroby w wyniku jej niedokrwienia i reperfuzji (1).

## Efekt antyoksydacyjny

Karwakrol wywiera silny efekt antyoksydacyjny, jakkolwiek w stężeniach wyższych (110  $\mu\text{M}$ ) – efekt odwrotny, co nie jest rzadkim zjawiskiem dla związków fenolowych. In vitro zmniejsza peroksydację fosfolipidów w obecności żelaza i witaminy C, jest dobrym zmiataczem rodników peroksydacyjnych ( $\text{CCl}_3\text{O}_2$ ) i tlenu azotu. Hamuje utlenianie LDL w sposób zależny od dawki w układzie in vitro z użyciem ludzkich komórek aorty. Działanie antyoksydacyjne karwakrolu zostało również potwierdzone w badaniach in vivo. Podany w wodzie do picia zwiększa odporność na uszkodzenie DNA w wyniku działania nadtlenu wodoru w tkankach wątroby i jąder szczurów jak również redukuje peroksydację lipidów wywołaną silnym hepatokancerogenem – N-nitrozodietylaminą. Suplementacja karwakrolem zawartym w paszy hamuje także utlenianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w mięsie drobiu, którego markerem jest stężenie reaktywnych związków kwasu tiobarbiturowego (ang. thiobarbituric acid reactive substances – TBARS) (1).

## Działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwalergiczne

Mechanizm przeciwzapalnego działania karwakrolu polega na wpływie na tak kluczowe elementy zapalenia jak ekspresja cyklooksygenazy 2 (COX-2) (hamuje), receptory aktywowane przez proliferatory peroksyzomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR) -a i -g (pobudza) oraz wytwarzanie i aktywność tlenu azotu (hamuje).

Karwakrol hamuje ekspresję COX-2 mRNA i białka wywołaną lipopolisacharydami (LPS) w zróżnicowanych makrofagopodobnych komórkach U937 i komórkach śródbłonna aorty krowiej aktywowanych PPAR -a i -g (9). W modelu zapalenia indukowanego LPS u myszy *in vivo* stwierdzono także zwiększenie uwalniania IL 10 pod wpływem karwakrolu, co sugeruje przeciwalergiczne własności tego związku (10). Interleukina 10 m.in. zmniejsza zdolność wydzielania prozapalnych cytokin – IL 4., IL 5. i IL 13. przez limfocyty Th2. Karwakrol hamuje także syntezę tlenu azotu przez mysie makrofagi otrzewnowe stymulowane LPS. To ostatnie zjawisko spowodowane jest przypuszczalnie zdolnością aktywacji PPAR prowadzącą do zahamowania czynnika transkrypcyjnego NF-k B czego następstwem jest spadek poziomu syntazy tlenu azotu (1).

Karwakrol hamuje mechaniczną nadwrażliwość na ból wywoływaną czynnikiem prozapalnym – kareganem (mukopolisacharydem uzyskiwanym z alg), stosowanym celem indukcji zapalenia w modelach zwierzęcych. Iniekcja dootrzewnowa karwakrolu (50 mg/kg lub 100 mg/kg m.c.) lub indometacyny ( 10 mg/kg m.c.) na 30 min. przed wstrzyknięciem kareganu w okolice podszwowy spowodowały porównywalny efekt analgetyczny. Mechanizm działania analgetycznego karwakrolu tłumaczono zahamowaniem napływu neutrofilów, uwalniania TNF-a i tlenu azotu czego konsekwencją jest zmniejszenie wytwarzania metabolitów o działaniu prozapalnym, w tym PGE2. Taki mechanizm działania karwakrolu potwierdzono w badaniach *in vitro* na makrofagach mysich. Własności przeciwbólowe karwakrolu zależą prawdopodobnie także od wpływu na nieopioidowe receptory ośrodkowe (1).

Właściwości przeciwzapalne karwakrolu stwierdzono *in vivo* w eksperymentalnym, modelu posocznicy indukowanej LPS. Znamienne niższe stężenia surowicze TNF-a, IL6 (postulowanego markera ciężkości posocznicy i śmiertelności w jej wyniku), malonylodialdehydu (biomarkera peroksydacji lipidów), tlenu azotu i arginazy (Arg1) wykryto u szczurów, które otrzymywały karwakrol. Obecność argininy, będącej substratem arginazy, w płynie pozakomórkowym jest kluczowa dla prawidłowego przebiegu procesów rozpoznawania antygeny i transdukcji sygnału w limfocytach T (11, 12).

Karwakrol moduluje przepływ wapnia przez kanał jonowy związany z rodziną receptorów przejściowego potencjału TRPA1. Jako agonista powoduje tu krótkotrwałe gwałtowne pobudzenie a następnie zahamowanie funkcji wzmiankowanego kanału, co może znaleźć wyraz w zahamowaniu aktywności nerwów czuciowych, zapalenia neurogennego, kichania, skurczu oskrzeli i wydzielania śluzu (13).

## **Działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe**

Karwakrol wykazuje działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne w stosunku do wielu gatunków bakterii w tym m.in. *Vibrio cholerae*, *Compylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus sakei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Streptococcus mutans*, *Bacillus subtilis*.

Karwakrol powoduje zwiększenie przepuszczalności błon komórkowych poprzez ich upłynnienie. Nie tłumaczy to jednak działania bakteriobójczego. Aktywność tę można wytłumaczyć obecnością wolnej grupy hydroksylowej w strukturze cząsteczki karwakrolu. Pozwala ona na wymianę protonu grupy hydroksylowej na jon potasowy, zmniejszając w ten sposób gradient błony cytoplazmatycznej. Udowodniono, że karwakrol zmniejsza potencjał elektryczny błony cytoplazmatycznej powodując spadek wewnątrzkomórkowego pH, hamując syntezę ATP i stymulując wyciek jonów potasowych. Jony potasowe, biorące udział w procesie sygnalingu wewnątrzcytoplazmatycznego wpływają na czynność enzymów i układy transportujące pozwalając na adaptację do zmiennej osmolarności.

Zaburzenie działania tego układu i spadek wytwarzania ATP może wywołać śmierć komórki.

Karwakrol, dzięki własnościom hydrofobowym, zwiększając przepuszczalność błony komórkowej bakterii powoduje także wzrost ich wrażliwości na antybiotyki.

Bardzo istotnym z klinicznego punktu widzenia jest wpływ karwakrolu na bakteryjny biofilm (złożony głównie z polisacharydów, białek i pozakomórkowego DNA wytworzonych przez bakterie). Biofilm osłabia lub nawet uniemożliwia działanie antybiotyków, środków odkażających i, co może najważniejsze, prawidłowe funkcjonowanie mechanizmów immunologicznych. Karwakrol hamuje wzrost biofilmu, jakkolwiek całkowita eradykacja populacji bakteryjnej nie zawsze jest możliwa do uzyskania.

Jakkolwiek karwakrol jest związkiem chemicznym o własnościach hydrofobowych, to wykazuje także względną hydrofilność – jest amfipatyczny. Przypuszczalnie pozwala to na dyfuzję karwakrolu przez macierz polisacharydową biofilmu (dzięki hydrofilności) i na destrukcję błony komórkowej bakterii (dzięki własnościom hydrofobowym). Zastosowanie nośników dla karwakrolu takich jak surfaktant i związki w postaci nano umożliwiają penetrację czynników bakteriobójczych w głąb biofilmu (1).

Karwakrol wykazuje także aktywność przeciwwirusową w stosunku do enetrowirusów – kalcywirusa kociego (FCV), norowirusa mysiego (MNV) i w mniejszym stopniu do wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV) in vitro (14).

## Działanie przeciwgrzybowe

Karwakrol wykazuje aktywność grzybobójczą w stosunku do *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* i patogenów roślin uprawnych należące do rodzaju *Colleotrichum*. Karwakrol nie tylko przejawia własności grzybobójcze w stosunku do *Candida albicans* ale także jest skuteczny w stosunku do jego biofilmu i to niezależnie od jego wieku. Mechanizm działania przeciwgrzybowego jest niejasny, ale przypuszczalnie podobny lub tożsamy ze stresem wapniowym i zahamowaniem tzw. ścieżki TOR (ang. Target of Rapamycin), co decyduje o przeżycia grzybów (15). Udowodniono również, że karwakrol, obok bezpośredniego wpływu na błonę komórkową, hamuje syntezę ergosterolu, podstawowego (analogicznie do cholesterolu u ssaków) składnika błon komórkowych drożdżaków. Warto tu nadmienić, że szczepy *Candida*, które użyto w doświadczeniu wyhodowano z różnych miejsc zakażenia (skóry, płuc, jamy nosowo-gardłowej, przelyku, układu moczowo-płciowego) pacjentów zainfekowanych wirusem HIV i nie zarażonych (16). Stwierdzono także, że karwakrol w dawkach nie wykazujących działania grzybobójczego hamuje proces wytwarzania spor przez *Aspergillus flavus*. Może być to spowodowane zahamowaniem aktywności enzymów odpowiedzialnych za mechanizmy rozrodu grzybów, zarówno na poziomie wytwarzania energii jak i zaburzenia syntezy składników spor. Karwakrol hamuje również tworzenie filamentów przez *Candida albicans*. Filamenty pozwalają na przyleganie grzyba do błony śluzowej stanowiące pierwszy etap inwazji w kandydiazie jamy ustnej (1).

Własności przeciwgrzybowe i przeciwbakteryjne karwakrolu znalazły zastosowanie kliniczne u pacjentów poddanych immunosupresji, u których infekcje jamy ustnej stanowią istotny problem.

Karwakrol w połączeniu z tetracykliną, zawarty w płatkach przylegających do błony śluzowej jamy ustnej zapewniających kontrolowane długotrwałe uwalnianie substancji czynnych, okazał się skuteczny w takich infekcjach (17).

Karwakrol okazał się bardzo silnie grzybobójczy w stosunku do wyizolowanych szczepów *Candida*, a w połączeniu z tetracykliną zaobserwowano synergistyczny efekt bakteriobójczy w stosunku do szczepów bakteryjnych *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Bacillus cereus* (ATCC 14579), *Bacillus bronchispti* (ATCC 4617), spowodowany przypuszczalnie zwiększeniem biodostępności dla antybiotyku w wyniku wzrostu przepuszczalności ściany bakteryjnej przez karwakrol (1).

## Działanie przeciworobacze

Karwakrol wykazuje także aktywność przeciworobaczą w stosunku do nicieni, zarówno wolnożyjących (*Caenorhabditis elegans*) jak i pasożytów roślin (węgorek sosnowiec, łac. *Bursaphelenchus xylophilus*) i ssaków (glista świńska – łac. *Ascaris suum*). Mechanizm takiego działania karwakrolu polega w tym przypadku na oddziaływaniu na regulatory transkrypcji (1).

## Działanie owado- i roztoczobójcze

Wykazano, że karwakrol posiada również własności owadobójcze w stosunku do karaczana prusaka (*Blattella germanica*), szczególnie średnich i małych nimf, dorosłych postaci muchy domowej (*Musca domestica*), szkodników takich jak niektóre gatunki mszyc, komarów i ciem. Jest również akarycydem – skutecznie niszczy roztocza *Varroa destructor* będących jednym z czynników odpowiedzialnych za wymieranie rojów pszczoły miodnej, będąc jednocześnie bezpiecznym dla tych owadów i środowiska naturalnego (1).

## Wpływ na układy detoksykacyjne

Karwakrol wpływa na system detoksykacyjny, w tym urydyno-5'-difosfoglukuronosyltransferazę (UGT), najważniejszy enzym II fazy metabolizmu. Wyniki badań *in vitro* mikrosomów wątroby ludzkiej z wykorzystaniem 4-metylumbeliferonu będącego nieselektywnym substratem, ujawniły, że karwakrol może kompetytywnie hamować aktywność UGT1A9 nie wpływając znacząco na funkcje pozostałych izoform tego enzymu. UGT1A9 jest u ludzi jedną z najważniejszych izoform tego enzymu, biorąc udział w metabolizmie ksenobiotyków, takich jak rozgałęzione związki fenolowych, flawonoidy, antrachinon i jego pochodne. A zatem zahamowanie aktywności tego enzymu może spowodować zwiększenie stężenia niektórych leków w organizmie i wystąpienie interakcji między nimi (18).

## Inne działania biologiczne istotne z punktu widzenia medycyny

Karwakrol i olejek oregano działają antydepresyjne i przeciwlękowo poprzez zahamowanie wychwytu zwrotnego monoaminowych neurotransmiterów (serotonina, dopamina, noradrenalina) u myszy i szczurów (19, 20).

Karwakrol w niewielkim stopniu zmniejsza agregację płytek krwi zmniejszając syntezę tromboksanu A<sub>2</sub> i ograniczając ekspresję receptora GPIIb/IIIa (21).

Podawanie karwakrolu wraz z rozyglitazonem w większym stopniu redukuje zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej niż sam rozyglitazon u myszy z cukrzycą typu 2 indukowaną dietą wysokotłuszczową (22, 23).

Interesującą cechą karwakrolu w przypadku aplikacji na skórę jest wzmacnianie stopnia wchłaniania leków podanych wraz z nim tą drogą (propranolol, haloperidol, AZT). Efekt ten zależy od ekstrakcji i rozerwania struktury lipidów warstwy rogowej naskórka przez



karwakrol i związki o podobnej strukturze chemicznej. Taki sposób podania leków pozwala na uniknięcie szybkiego zmetabolizowania leków w wyniku „efektu pierwszego przejścia” przez wątrobę (1).

## Aktualne kierunki badawcze

Obecne badania mają na celu uzyskanie systemów dostarczania substancji czynnej, które z jednej strony zmniejszą efekty cytotoksyczne i działanie drażniące składników olejków eterycznych, a z drugiej pozwolą na utrzymanie lub zwiększenie skutków zdrowotnych ich stosowania poprzez poprawę ich biodostępności i stabilności metabolicznej.

Przykładem może być tutaj zastosowanie chitosanu jako nośnika dla karwakrolu. Chitosan jest biopolimerem polisacharydowym znajdującym potencjalnie wiele zastosowań, w tym terapii ran i produkcji opakowań żywności, ze względu na jego własności bójcze w stosunku do drobnoustrojów i destrukcji biofilmu przy jednoczesnych szerokich możliwościach technologicznych – może być użyty w postaci nanocząstek, włókien, błon i filmu.

Innym proponowanym nośnikiem są liposomy. Zastosowanie liposomów pozwala na kontrolę absorpcji i dystrybucji leków, jednakże w przypadku karwakrolu posiadającego silne własności lipofilne, wysokie stężenie tego terpenu niestety doprowadza do przerwania błony liposomu.

Bardzo obiecującym systemem dostarczania karwakrolu i eugenolu są micelle (złożone z cząstek amfifilowych tj. charakteryzujących się niepełną rozpuszczalnością w dwóch różnych rozpuszczalnikach – hydrofilowym i hydrofobowym). Rozpuszczenie hydrofobowego związku w hydrofobowym rdzeniu cząsteczek tworzących micelle umożliwi dostarczenie leku w wysokim stężeniu przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka agregacji cząstek przy podaniu dożylnym. Taki sposób aplikacji karwakrolu okazał się skuteczny w działaniu przeciw biofilmowi utworzonemu przez przez *E. coli* i *Listeria monocytogenes* w warunkach laboratoryjnych (1).

## Uwagi końcowe

Oregano jest przyprawą, która jest od lat podejrzewana o wywoływanie wszystkich pozytywnych skutków zdrowotnych diety śródziemnomorskiej, w tym przede wszystkim wydłużenia ludzkiego życia. Można się pokusić o sugestię, że lecznicze zastosowanie olejku Oregano u rzymskich legionistów mogło w sposób istotny rzutować na ich sprawność bojową (przypuszczalnie skuteczne leczenie zatruc pokarmowych i zakażonych ran) i tym sposobem wpłynąć na historię ludzkości. Jak można wnioskować z powyższego, nie wyczerpującego zresztą przeglądu danych naukowych, karwakrol charakteryzuje się wyjątkowo szerokim spectrum działań biologicznych o najróżniejszych mechanizmach, w tym od stosunkowo prostych natury fizykochemicznej po skomplikowane interakcje z procesem sygnalingu. Obecne pozamedyczne zastosowania tego monoterpenu i ich potencjalne perspektywy obejmują proces wytwarzania i konserwowania żywności, hodowlę zwierząt i pszczoł, ochronę roślin uprawnych i środowiska naturalnego.

Z lekarskiego punktu widzenia obecną sytuację można uznać za paradoksalną. Olejek oregano stosowany jest jako lek od tysięcy lat, nagromadzenie informacji naukowej dotyczącej zagadnienia można uznać, szczególnie w odniesieniu do karwakrolu, za duże, a dotychczas właściwie brak jest (nie licząc zastosowań w stomatologii) danych płynących z kontrolowanych prób klinicznych. Olejek oregano (minowany w zakresie

zawartości karwakrolu i tymolu), posiadający status suplementu diety, można zakupić w aptekach na całym świecie, w tym także w Polsce. Internetowa oferta sprzedaży jest tu wyjątkowo bogata, co podyktowane jest oczywiście rosnącym popytem. Sposób podawania zalecany przez producentów (np. z sokami, miodem, cukrem, w inhalacji, w kapsułkach) jak i dawkowanie są najróżniejsze.

Pacjenci traktują olejek oregano jako naturalny czyli „bezpieczny” dla zdrowia, tym bardziej, że będąc suplementem diety jest dostępny bez recepty. Przyjmują różne, w tym przypuszczalnie także wysokie dawki, a efekty farmakologiczne zależą tu często od wielkości przyjętej dawki – np. w niskich stężeniach karwakrol działa antyoksydacyjnie a w wysokich odwrotnie. Na szczęście potencjał toksyczny karwakrolu jest stosunkowo niewielki, a znane objawy uboczne są głównie spowodowane działaniem drażniącym skórę i błony śluzowe. Możliwe jest tutaj wystąpienie alergii kontaktowej (24).

Karwakrol może być potencjalną przyczyną nieprzewidzianych interakcji lekowych, poprzez swój wpływ na układy metabolizujące ksenobiotyki. Na forach internetowych można odnaleźć informacje dotyczącą zaburzeń wchłaniania żelaza w wyniku zmian i zaburzeń flory jelitowej w przebiegu długotrwałego stosowania olejku oregano drogą doustną. Sugeruje to także możliwość zaburzenia wchłaniania leków przyjmowanych w ten sposób. Niestety brak jest danych o wynikach badań toksykologicznych u ludzi podobnie jak badań toksyczności inhalacyjnej. Brak dostępnych wyników w zakresie oddziaływania inhalowanego olejku oregano czy też karwakrolu na układ oddechowy budzi znaczny niepokój. Działanie drażniące tych substancji jest niezaprzeczalne i zastosowanie ich u chorych z obturacyjnymi chorobami oskrzeli może prowadzić do silnego zaostrzenia stanu klinicznego. Niemniej, poprzez wpływ karwakrolu na kanały TRP i proces zapalny może okazać się on terapeutycznie skuteczny.

Olejki eteryczne uzyskiwane z roślin tego samego gatunku mogą różnić się składem nie tylko w zakresie karwakrolu i tymolu – zależy to od składu gleby, poziomu stresu chemicznego wywołanego zanieczyszczeniem środowiska, warunków klimatycznych itd. Ich skład może zmieniać się w obrębie tego samego areału uprawowego, podobnie jak ma miejsce z rocznikami wina. Obecnie nie ma pewności, czym mają być spowodowane szczególne lecznicze własności niektórych olejków, jakkolwiek w przypadku oregano wiele wskazuje na karwakrol i tymol. Powoduje to ogromne trudności w standaryzacji substancji badanej i co za tym idzie, przeprowadzeniu rzetelnych prób klinicznych z użyciem naturalnych olejków eterycznych.

Reasumując – lekarz nie ma podstaw do lekceważenia relacji chorych o poprawie stanu zdrowia w wyniku przyjmowania olejku oregano. Z drugiej strony, w obliczu narastającej popularności terapii naturalnej, pytanie o jej stosowanie przez chorego powinno stanowić stały element wywiadu lekarskiego, chociażby ze względu na możliwe działania niepożądane i nieprzewidziane interakcje leków. Niemniej zalecenie wzbogacenia diety o przyprawy typowe dla diety śródziemnomorskiej zawierające karwakrol nie powinno być błędem. □

1

RYC.

Działanie Karwakrolu

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2015.08.15  
Zaakceptowano do druku 2015.08.20

Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

Zamknij

Drukuj