

*Marcin Szymański, Anna Wrześcińska

Olea europea L. jako źródło oleuropeiny

Olea europea L. as a source of oleuropein

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

SUMMARY

The olive tree is a long-lived plant, mentioned already in Greek mythology and the Bible. Currently most plantations is concentrated in the Mediterranean and the Middle East. The fruit of the olive ripens in favorable climatic conditions for about 5 months. Half of the fruit's content is water, the other ingredients are mainly: oil, carbohydrates, cellulose, phenolic compounds, proteins and inorganic compounds. This compound belongs to the terpenes secoids, it is a glucoside of the ester of elenolic acid and 3,4-dihydroxyphenylethanol. It is found in many genera of the Oleaceae and Gentianaceae families. Oleuropein and hydroxytyrosol are responsible for the sharp and bitter taste of the oil.

Keywords: European olive, oleuropein, pharmacological effect

STRESZCZENIE

Drzewo oliwne jest rośliną długowieczną, wzmianki o nim pojawiają się już w mitologii greckiej oraz Biblii. Obecnie większość plantacji skupia się w obrębie basenu Morza Śródziemnego i Bliskiego Wschodu. Owoc oliwki dojrzewa w sprzyjających warunkach klimatycznych około 5 miesięcy. Połowę zawartości owocu stanowi woda, pozostałe składniki to przede wszystkim: olej, węglowodany, celuloza, związki fenolowe, białka i związki nieorganiczne. Związek ten należy do sekoirydoidów z grupy terpenów, jest glukozidem estru kwasu elenolowego i 3,4-dihydroksyfenyloetanolu. Występuje w wielu rodzajach rodziny Oleaceae i Gentianaceae. Oleuropeina i hydroksytyrozol są odpowiedzialne za ostry i gorzkawy smak oleju.

Słowa kluczowe: oliwka europejska, oleuropeina, działanie farmakologiczne

Wstęp

Przodkiem uprawianej obecnie oliwki europejskiej (*Olea europea* L.) jest oliwka dzika (*Olea silvestris*). Najstarsze fragmenty drzewa oliwnego mające około 20 tysięcy lat, co określono metodą datowania węglem C14, znaleziono we Włoszech. Oliwka jest drzewem symbolicznym, wzmianki o niej pojawiają się m.in. w mitologii greckiej oraz Biblii (1). Pozostałości drzewa oliwnego odnaleziono również w Egipcie w grobowcu Tutenchamona. Klimat śródziemnomorski sprzyjał uprawom, a plantacje były zakładane w Prowansji, na Półwyspie Iberyjskim, we Włoszech oraz w Afryce Północnej. Dzięki kolonizatorom drzewo oliwne dotarło do Kalifornii, Meksyku i Ameryki Południowej (2, 3).

Olej z oliwek, zwany oliwą, jest głównym źródłem niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) w diecie śródziemnomorskiej, towarzyszą im: tokoferole, karotenoidy, fosfolipidy oraz

polifenole (4, 5). Klasyfikacją poszczególnych rodzajów oliwy z oliwek zajmuje się Międzynarodowa Rada ds. Oliwy (6). Większe owoce wykorzystywane są do celów spożywczych, natomiast pozostałe służą do otrzymywania oleju. Olej z pierwszego tłoczenia (na zimno) charakteryzuje się najmniejszą liczbą kwasową (7) i otrzymywany jest w procesach łagodnej obróbki mechanicznej, a następnie poddawany płukaniu, dekantacji, odwirowaniu i filtracji (8). Otrzymany olej zawiera triglicerydy, estry kwasów tłuszczowych, wielonasycone kwasy tłuszczowe (WKT) oraz frakcję niezmydlającą się (tokoferole, fitosterole, pigmenty, fenole) (9).

Cechy morfologiczne

Drzewo oliwne jest długowieczne, osiąga 12 m wysokości i średnicę pnia do 50 cm. Drzewa stare składają się z kilku oddzielnych pozrastanych części. Stare pnie są często dziuplaste, a gałęzie drzewa

zwisające. Pień oliwki jest nieregularny. Biel drewna jest wąska, szara do jasnożółtej; twardziel żółtobrązowa do ciemnooliwkowobrązowej; strefy przyrostów rocznych są nieregularne. Drewno jest rozpierzchno-naczyniowe; naczynia małe, uszeregowane w grupach promieniowych, okiem nieuzbrojonym widoczne jako drobne, jasne punkty. Kwiaty są drobne, białe, pachnące, zebrane w grona (10).

Owoc to owalny pestkowiec o długości 2-3 cm, skórka owocu pokryta jest woskiem; w czasie dojrzewania barwa owocu zmienia się z zielonej na fioletową bądź czarną. Mezokarp stanowi 84-90% masy owocu (11, 12).

Liście oliwki są pojedyncze, grube, skórzaste, lancetowate o długości 30-50 mm i szerokości 10-15 mm, z kolczastym wierzchołkiem, zwężającym się u podstawy do krótkiego ogonka. Brzeg liścia wygięty do dołu. Górna powierzchnia jest szarawozielona, gładka i błyszcząca, powierzchnia dolna bledsza i omszona, zwłaszcza wzdłuż nerwu głównego i głównych nerwów bocznych (13).

Występowanie – prawie 99% plantacji skupia się w obrębie basenu Morza Śródziemnego i Bliskiego Wschodu (14-17).

Skład chemiczny

Owoc oliwki dojrzewa w odpowiednich warunkach klimatycznych ok. 5 miesięcy. 50% zawartości owocu stanowi woda, pozostałe składniki to: olej (22%), węglowodany (19%), celuloza (5,8%), związki fenolowe (1-3%), białka (1,6%) i związki nieorganiczne (1,5%) (1).

W trakcie rozwoju owocu oliwki wyróżniamy trzy fazy różniące się zawartością występujących w nich związków (4). W pierwszej fazie wzrostu następuje nagromadzenie oleuropeiny, w drugiej (zielone dojrzewanie) zmniejsza się ilość chlorofilu oraz oleuropeiny, w trzeciej fazie (czarne dojrzewanie) obecne są antocyjany, a spada poziom oleuropeiny (18-20). Oleuropeina występuje głównie w młodych owocach, w których może stanowić do 14% suchej masy (19). W czarnych owocach następuje spadek zawartości oleuropeiny, nawet do zera w niektórych odmianach (*Olea europaea* var *leccino*). Spadkowi zawartości oleuropeiny towarzyszy spadek poziomu oleozydów (ligustrozyd) i wzrost niektórych flawonoidów i werbaskozydu. W małych i młodych owocach werbaskozyd występuje w ilościach śladowych, podczas gdy ligustrozyd osiąga wysoką zawartość, a następnie kiedy zielony owoc oliwki osiąga normalny rozmiar, zanika (20, 21).

Liście oliwki i ekstrakty alkoholowe z liści zawierają głównie: sekoirydydy o charakterze fenoli (oleuropeina, oleozyd, ligustrozyd); glukozydy estru kwasu

elenolowego (oleozyd i jego estry mono- i dimetylowe), fenyloetanoide (tyrozol i hydroksytyrozol), flawonoidy (7-glukozydy luteoliny, apigeniny i diosmetyny, rutozyd), kwasy fenolowe (kawowy, wanilinowy), katechinę, ponadto pentacykliczne triterpenoidy (erytrodiol, uwaol, kwas oleanolowy); wanilinę oraz sterole (18, 19).

Właściwości farmakologiczne oleuropeiny

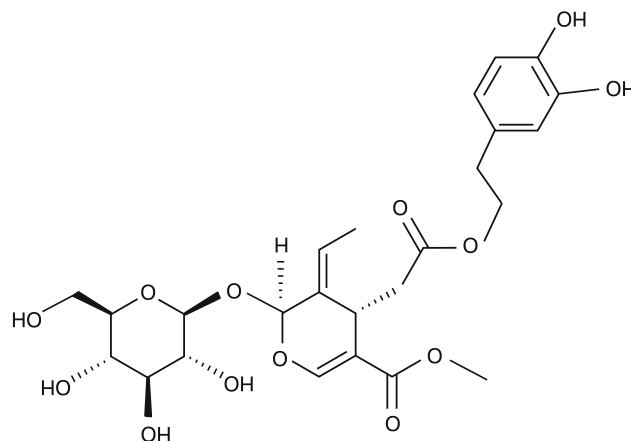
Należy do sekoirydydów z grupy terpenów (22). Jest glukozydem estru kwasu elenolowego i 3,4-dihydroksyfenyloetanolu (23) o masie cząsteczkowej 540,4 Da. Oleuropeina (ryc. 1) i hydroksytyrozol są odpowiedzialne za ostry i gorzkawy smak (24). Związki fenolowe znajdują się we wszystkich częściach drzewa oliwnego, ale tkanki charakteryzuje zróżnicowany skład i stężenie (25, 26). Największe stężenie oleuropeiny w przeliczeniu na suchą masę jest w młodych owocach i może osiągać 140 mg/g, mniejsze w liściach oliwki od 60 do 90 mg (19, 27). Oleuropeina występuje w wielu rodzajach rodziny Oleaceae (oprócz gatunków z rodzaju *Olea*), np. we *Fraxinus excelsior*, *F. angustifolia*, *F. chinensis*, *Syringa josikaea*, *S. vulgaris*, *Philyrea latifolia*, *Ligustrum ovalifolium*; występuje również w rodzinie *Gentianaceae*.

Oleuropeina wykazuje działanie antyoksydacyjne *in vitro* i *in vivo*, przeciwwzapalne, przeciwmiażdżycowe, przeciwnowotworowe, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwwirusowe.

Organizacja Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa rekomenduje spożywanie 30 g oliwy dziennie (16).

Działanie antyoksydacyjne

Stres oksydacyjny spowodowany jest zwiększoną aktywnością reaktywnych form tlenu (RFT)



Ryc. 1. Oleuropeina

w następstwie przewagi wolnych rodników nad zdolnością ich rozkładu, przy czym dzięki obecności układów antyutleniaczy komórki tolerują pewien nadmiar RFT. Skutkiem reaktywności RFT jest cytotoksyczność, wynikająca z dążenia do sparowania pojedynczego elektronu, znajdującego się na orbicie walencyjnej lub przekazania go innej cząsteczce. Zbyt duża ilość wolnych rodników powoduje oksydację i peroksydację lipidów, uszkodzenia białek, kwasów nukleinowych oraz inaktywację niektórych enzymów, co może prowadzić m.in. do miażdżycy, cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego i innych (28, 29).

Głównymi antyoksydantami w oliwce europejskiej są związki fenolowe o charakterze lipofilnym oraz hydrofilnym (18) wymiatające reaktywne formy tlenu RFT. Jako związki zawierające grupy hydroksylowe wykazują zdolność tworzenia wiązań wodorowych z wolnymi rodnikami, a tym samym blokują ciąg reakcji wywołanych przez RFT (30). Stopień ich działania skorelowany jest z liczbą i położeniem grup hydroksylowych (31), najaktywniejsze są związki posiadające grupy hydroksylowe w pozycji *orto* bądź *para* (32).

Porównanie siły działania antyoksydacyjnego ekstraktu z liścia oliwki z α -tokoferolem wykazało, że α -tokoferol tylko na początku badania wykazuje większe właściwości zmiatające RFT, natomiast ekstrakt działa wolniej, jednak znacznie dłużej (33). Oliwa z oliwek wykazuje silniejsze właściwości antyoksydacyjne niż inne oleje roślinne, a uzyskana w procesie tłoczenia, działa silniej antyoksydacyjnie od uzyskanej w procesie rafinacji (34).

Działanie przeciwmiażdżycowe

Działanie przeciwmiażdżycowe oleuropeiny jest związane z aktywnością antyoksydacyjną, gdyż utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) biorą udział w patogenezie miażdżycy. Stosowanie naturalnych przeciwutleniaczy może prowadzić do zahamowania produkcji utlenionych LDL i zmniejszenia rozwoju i postępu miażdżycy (35). Liczne badania epidemiologiczne, przeprowadzane w rejonie basenu Morza Śródziemnego, dowodzą, iż dieta bogata w związki fenolowe zmniejsza częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (36).

Zbadano *in vitro* wpływ ekstraktu z liści oliwki na utlenianie lipoprotein o małej gęstości LDL, wywołane inkubowaniem ich z siarczanem miedzi. Hamowanie utleniania zależne od dawki obserwowano w obecności witaminy E oraz różnych stężeń ekstraktu (od 2 do 200 $\mu\text{g/ml}$), które redukowały tworzenie sprzężonych dienów (34). Poprzez hamowanie utleniania LDL, oleuropeina może zapobiegać zmianom miażdżycowym (37).

W badaniach *in vivo* inkubowano osocze z różnymi związkami fenolowymi, a następnie poddawano działaniu wolnych rodników. Wykazano, że oleuropeina chroniła osocze przed niekorzystnym wpływem RFT. Innym czynnikiem ryzyka wystąpienia miażdżycy jest wysoki poziom cholesterolu we krwi, a hamowanie reduktazy HMG-CoA znacznie zmniejsza jego stężenie we krwi. Wyniki wskazywały na spadek stężenia reduktazy HMG-CoA w wątrobie szczurów karmionych dietą bogatą w polifenole (oleuropeina) w porównaniu z grupą zwierząt otrzymujących standardowy pokarm (38). Oleuropeina, poprzez blokowanie białka adhezyjnego komórek naczyniowych 1 (VCAM-1), zapobiega też adhezji komórek oraz zwiększa wydalanie utlenionego glutationu, zmniejszając peroksydację lipidów błonowych biorących udział w patomechanizmie miażdżycy (39, 40).

Działanie przeciw zespołowi metabolicznemu

Badania wykazały, że oleuropeina zmniejsza przyrost masy ciała i poziom brzusznej tkanki tłuszczowej w modelach zwierzęcych, poprzez hamowanie aktywności mitochondriów podczas różnicowania adipogenicznego i ekspresji zaangażowanych genów w adipogenezie. Oleuropeina hamowała receptor gamma 2 aktywowany przez proliferatory peroksydomów (PPAR γ 2), lipazę lipoproteinową (LPL) i białko wiążące kwasy tłuszczowe 4 (FABP-4). Gen PPAR- γ został powiązany z różnicowaniem się makrofagów adipocytów w ich przeciwzapalną formę M2, co ma związek z prawidłowym metabolizmem i lepszą wrażliwością na insulinę. Badania wykazały, że oleuropeina zmniejszyła wewnątrzkomórkową akumulację tłuszczu o 40% i 70% przy poziomach dawek odpowiednio 200 i 300 μM (41).

Działanie hipotensyjne i kardioprotekcyjne

Ekstrakt z liści oliwki jako źródło naturalnych antyoksydantów odgrywa ważną rolę w profilaktyce chorób krążenia m.in. poprzez zmniejszanie powstawania blaszek miażdżycowych. Nadciśnienie i choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym są główną przyczyną przedwczesnych zgonów. Łagodne nadciśnienie tętnicze stwierdza się, gdy wynosi ono 140/90 mmHg (42). Oleuropeina usprawnia funkcje śródbłonnków naczyń, poprawia ich odporność i elastyczność (43). Komórki zwierząt, suplementowanych ekstraktem z liści oliwki (oleuropeina), charakteryzowały się większą zawartością tlenu azotu, naturalnego wazodilatatora, a działanie spazmolityczne na naczynia może odpowiadać za zdolność do obniżania ciśnienia (44). Oleuropeina hamowała kanały wapniowe w komórkach wyizolowanych z serc

królików. Badanym grupom szczurów z indukowanym nadciśnieniem (L-NAME przez ponad 4 tygodnie) podawano określone dawki ekstraktu z liści oliwki przez 6 tygodni. Obserwowano zależny od dawki ekstraktu spadek ciśnienia, optymalny dla dawki 100 mg/kg mc. Działanie hipotensyjne związane było z przeciwdziałaniem zmianom naczyniowym, wywołanym L-NAME (46).

U osób z nadciśnieniem granicznym, podawanie ekstraktu w dawkach 500 i 1000 mg wyciągu przez 8 tygodni spowodowało spadek ciśnienia skurczowego z 137 do 126 mmHg oraz rozkurczowego z 80 do 76 mmHg (47).

Badanie randomizowane z podwójną ślepą próbą przeprowadzono w celu porównania efektu działania oleuropeiny w określonej dawce z kaptoprilem, stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Po 8 tygodniach podawania ekstraktu z liści w dawce dobowej 1000 mg oraz kaptoprilu w dawce dobowej od 12,5 do 25,0 mg, obserwowano zmniejszenie ciśnienia skurczowego w obu grupach – o 11,5 mmHg w grupie zażywającej ekstrakt i o 13,7 mmHg w grupie zażywającej kaptopril. Różnicę uznano za nieistotną i stwierdzono, że ekstrakt z liścia oliwki europejskiej jest podobnie skuteczny jak kaptopril. W grupie przyjmującej ekstrakt, nastąpiło znaczne zmniejszenie trójglicerydów we krwi, czego nie zaobserwowano w grupie przyjmującej kaptopril (43).

Działanie przeciwwirusowe

Ekstrakt z liścia oliwki europejskiej wykazuje aktywność anti-HIV poprzez blokowanie wejścia wirusa do komórek gospodarza. Mechanizm polega na kowalencyjnym łączeniu się oleuropeiny oraz jej metabolitów z glikoproteiną 41 (gp41), która jest podjednostką kompleksu białek otoczki retrowirusów, w tym ludzkiego wirusa niedoboru odporności. Współdziała ona niekowalencyjnie z podjednostką gp120. W trakcie oddziaływania gp120 z CD4 następuje zmiana konformacji glikoproteiny gp120, powodując ekspozycję gp41. Położenie takie umożliwia wniknięcie wirusa do komórki (48, 49).

Za efekt działania ekstraktu z liści oliwki odpowiada głównie oleuropeina. Szacuje się, iż ok. połowa pacjentów zarażonych wirusem HIV oprócz standardowego leczenia stosuje preparaty uzupełniające, w tym suplementy z oleuropeiną, w celu wzmocnienia układu odpornościowego, złagodzenia uczucia chronicznego zmęczenia, zwiększenia skuteczności leków przeciwwirusowych oraz leczenia infekcji HSV. W dostępnym piśmiennictwie brak danych na temat skuteczności stosowania leków przeciwwirusowych w połączeniu z ekstraktem z liści oliwki.

Oleuropeina posiada również aktywność wobec wirusa zapalenia wątroby typu B, poprzez blokowanie wydzielania powierzchniowego antygenu HBsAg w HepG2, a podawanie związku dootrzewnowo zmniejszało wiremię wirusa (50).

W badaniach *in vitro* wykazano, że podawanie oleuropeiny 36 godz. przed inkubacją z wirusem posocznicy krwotocznej zmniejsza zakaźność o 30%, hamowało również fuzję wirusa do komórek niezakażonych (51).

Oleuropeina działa też wobec innych wirusów: opryszczki pospolitej typu 1 (HHV-1), grypy typu A (FLU A), RSV i paragrypy typu 3 (Para 3). Oleuropeina oraz jej metabolity nie działały przeciwwirusowo wobec HHV-1 ($IC_{50} = 214,30 \mu\text{g/ml}$) i FLU A ($IC_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$). Natomiast wobec RSV oleuropeina charakteryzuje się wysoką aktywnością ($IC_{50} = 23,4 \mu\text{g/ml}$), porównywalną z rybawiryną stosowaną w leczeniu zakażeń RSV, a silniejszą niż rybawiryna wobec Para 3 ($IC_{50} = 11,7 \mu\text{g/ml}$) (52).

Działanie hipoglikemizujące

Pacjenci chorujący na cukrzycę w wyniku nagromadzenia wolnych rodników i stresu oksydacyjnego są narażeni na retinopatie, nefropatie, neuropatie i angiopatie, stąd stosowanie u tych chorych przeciwutleniaczy może przeciwdziałać powikłaniom (53).

U królików z cukrzycą indukowaną aloksanem oznaczano poziom dialdehydu malonowego oraz glukozy. Podawanie połowie chorych osobników oleuropeiny (20 mg/kg przez 16 tygodni) wykazało korzystny wpływ suplementacji, grupa nieleczonych miała trwałe zmiany markerów MDA, glukozy oraz parametrów oksydacyjnych. Oleuropeina może więc być korzystna w hamowaniu hiperglikemii oraz stresu oksydacyjnego wywołanego cukrzycą, a jej podawanie może być pomocne w zapobieganiu powikłaniom wywołanym stresem oksydacyjnym.

Komórkowy mechanizm działania oleuropeiny może wynikać z jej ochronnego wpływu na komórki β trzustki, przeciwdziałającemu toksyczności spowodowanej działaniem cytokin. Linię komórek β , produkujących insulinę, preinkubowano z określoną ilością oleuropeiny, a po 24 godz. ekspozycji dodawano mieszaninę cytokin (IL-1 β , INF- γ i TNF- α). Linia komórek z oleuropeiną charakteryzowała się większą liczbą żywych komórek i poprawą ich żywotności. Nie zmniejszyła ona jednak liczby komórek apoptotycznych i martwiczych, natomiast związek chronił przed śmiercią indukowaną cytokinami, które prowadziły do generacji reaktywnych form tlenu, hamowania poziomu glutationu oraz aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i wydzielania insuliny. Wykazano też korzystny wpływ ekstraktu z liści oliwki na wydzielanie

insuliny. Ponadto w komórkach inkubowanych z oleuropeiną nastąpił znaczny spadek reaktywnych form tlenu, indukowanych cytokinami. Sugeruje się, iż molekularny mechanizm działania polifenoli z liścia oliwki europejskiej polega na utrzymaniu homeostazy redoks (54).

Działanie przeciwbakteryjne

Badania *in vitro* oliwy z oliwek wykazały, że dzięki oleuropeinie posiada ona właściwości przeciwbakteryjne. Oleuropeina jest szczególnie aktywna wobec szczepów bakterii odpowiedzialnych za zakażenia pokarmowe oraz zakażenia układu oddechowego (55). Mechanizm działania oleuropeiny polega na uszkodzeniu ścian komórkowej bakterii i/lub zaburzeniu syntezy peptydoglikanów w niej obecnych (56). Inna teoria sugeruje, że reszta cukrowa modyfikuje błonę komórkową i ułatwia wnikanie i hamowanie syntezy niezbędnych aminokwasów. Oleuropeina modyfikuje też odpowiedź immunologiczną, bezpośrednio stymulując fagocytozę (57). Hamuje również bądź opóźnia tempo wzrostu kilku ludzkich patogenów: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *V. cholerae* i *V. alginolyticus* (58), hamuje całkowicie patogeny: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* (59), a także hamuje produkcję enterotoksyny B oraz rozwój *Staphylococcus aureus* (w tym metacylinoopornego) oraz *Salmonella enteritidis* (60). Ostatnie badania wykazały również aktywność ekstraktu z liści oliwki do zmniejszania poziomu *Camphylobacter jejuni* oraz *Helicobacter pylori*, co może mieć znaczenie w prewencji choroby wrzodowej żołądka (61).

Aktywność przeciwbakteryjna zależna jest od sposobu przeprowadzenia ekstrakcji i zawartych w nich związków: najwyższą skuteczność wobec *E. coli* i *S. enteritidis* wykazywał ekstrakt etanolowy, a najwyższą skuteczność przeciwko *S. thypimurium* wyciąg acetonowy (62).

Działanie przeciwnowotworowe

Odkąd odkryto rolę reaktywnych form tlenu w powstawaniu guzów, zaczęto bliżej przyglądać się związkom o aktywności antyoksydacyjnej, występującym w artykułach spożywczych, gdyż ich codzienna suplementacja mogłaby skutecznie zapobiegać wielu chorobom nowotworowym (63, 64). W wyniku działania reaktywnych form tlenu dochodzi do peroksydacji lipidów, powstania wysoce reaktywnych form m.in. nadtlenu azotu, które prowadzą do utleniania metioniny oraz uszkodzenia DNA wskutek

deaminacji i nitrowania (65). Deaminacja zachodzi w cząsteczkach adeniny i guaniny, wywołując rozrywanie łańcucha DNA i powodowanie mutacji (66). Polifenole hamowały *in vitro* proces powstawania nadtlenu azotu, co powodowało zahamowanie procesu deaminacji aminokwasów w niektórych liniach komórkowych (67). Sekoirydoidy ponadto mają zdolność hamowania oksydazy ksantynowej, zmniejszając tym samym pulę związków reaktywnych. Tym samym ekstrakt będzie zmniejszał obecność reaktywnych form tlenu, a także hamował enzymy prawdopodobnie zaangażowane w proces kancerogenezy (48, 68). Oleuropeina łagodzi promocję, inicjację i progresję nowotworzenia: hamowała wzrost linii komórkowych LN-18, słabo zróżnicowanej linii glejaka oraz linii komórek, pochodzących z zaawansowanych klas ludzkich nowotworów (69). Oleuropeina jest najsilniej działającym związkiem polifenolowym na komórki nowotworowe raka piersi (70). U części chorych na raka piersi dochodzi do nadekspresji białka HER2, kodowanego przez gen *ERBB2*. Wpływa to na zwielokrotnienie tempa podziałów i niekontrolowany wzrost nowotworu (71). Oleuropeina oraz jej aglikon, zależnie od dawki, zwiększają apoptozę komórek HER2 poprzez autofosforylację tyrozyny w cząsteczce białka (72). Oleuropeina, zależnie od dawki, hamuje proliferację i indukuje apoptozę komórek MCF-7, ponadto prowadzi do blokady przejścia pomiędzy fazą komórkową G1 a S, co skutkuje nagromadzeniem komórek fazy G0/G1 (73). Oleuropeina działała także antyproliferacyjnie na komórki ludzkiego raka pęcherza moczowego (74).

Podsumowanie

Owoce oliwki zawierają głównie wodę, ponadto olej, węglowodany, celulozę, związki fenolowe, białka oraz związki nieorganiczne. Oliwa z oliwek jest jednym z najlepszych źródeł niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie śródziemnomorskiej, zawiera też substancje bioaktywne, m.in.: tokoferole, karotenoidy, fosfolipidy i polifenole.

Najwyższe stężenie oleuropeiny obserwuje się we wczesnych stadiach rozwoju owoców, a wraz z dojrzewaniem jej zawartość szybko spada. Spadek zawartości oleuropeiny zbiega się ze spadkiem oleozydów (ligustrozyd) i wzrostem innych związków fenolowych (niektóre flawonoidy i werbaskozyd). Oleuropeina wykazuje liczne działania lecznicze, takie jak: antyoksydacyjne, przeciwmiażdżycowe, hipotensyjne i kardioprotekcyjne, przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe, hipoglikemizujące i przeciwnowotworowe.

Piśmiennictwo

1. Ryan D, Robards K. Phenolic compounds in olives. *Analyst* 1998; 123:31R-44R.
2. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. *J Am Med Assoc* 2004; 292:1433-9.
3. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C i wsp. Adherence to a mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599-608.
4. Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors. *Ann Int Med* 2006; 145:333-431.
5. Covas MI. Bioactive effects of olive oil phenolic compounds in humans: Reduction of heart disease factors and oxidative damage. *Inflammopharmacol* 2008; 16:216-8.
6. IOOC Home Page (International Olive Oil Council Activities: World Olive Oil Figures: World Olive Oil Consumption).
7. Fernández AG, Díez MJF, Adams MR. *Table Olives: Production and processing*. Chapman & Hall; London, UK 1997; 478.
8. Trade Standard Applying to Olive Oils and Olive-Pomace Oils. International Olive Council; Madrid, Spain: 2011. COI/T.15/NC no. 3/Rev. 6. www.internationaloliveoil.org.
9. Viola P, Viola M. Virgin olive oil as a fundamental nutritional component and skin protector. *Clin Dermatol* 2009; 27:159-65.
10. Vademecum, Instytut Technologii Drewna Poznań, www.itd.pl.
11. Boskou D, Blekas G, Tsimidou M. Olive oil composition. W: Boskou D (ed.). *Olive Oil: Chemistry and Technology*. Am Oil Chem Soc Press, Champaign, IL, USA 2006; 1-33.
12. Niaounakis M, Halvadakis CP. *Waste Management Series*. 2nd ed. Vol. 5. Elsevier; Amsterdam, the Netherlands: Characterization of Olive Processing Waste, 2006; 23-64. Chapter 2.
13. Farmakopea XII wyd. 2020, Pol Tow Farm.
14. Guinda A, Albi T, Camino MCP i wsp. Supplementation of oils with oleanolic acid from the olive leaf (*Olea europaea*). *Eur J Lipid Sci Technol* 2004; 106:22-6.
15. Tabera J, Guinda A, Ruiz-Rodríguez A i wsp. Counter-current supercritical fluid extraction and fractionation of high-added-value compounds from a hexane extract of olive leaves. *J Agric Food Chem* 2004; 52, 4774-9.
16. FAO Home Page.
17. FAOSTAT Crops Processed Data for Olive Oil. FAO; Rome, Italy 2009.
18. Elamrani A. The antitumoral activity and the cytotoxicity on renal cells of ethanolic extracts from the leaves of four varieties of *Olea europaea* L. *ACL* 2011; 1:63-9.
19. Amiot MJ, Fleuriat A, Macheix JJ. Accumulation of oleuropein derivatives during olive maturation. *Phytochem* 1989; 28(1):67-9.
20. Bianco A, Scalzo LR, Scarpati ML. Isolation of cornoside from *Olea europaea* and its transformation into halleridone. *Phytochem* 1993; 23:455-7.
21. Malik NSA, Bradford JM. Changes in oleuropein levels during differentiation and development of floral buds in 'Arbequina' olives. *Sci Horticult* 2006; 110:274-8.
22. Soler-Rivas C, Espin JC, Wichers HJ. Oleuropein and related compounds. *J Sci Food Agric* 2000; 80:1013-23.
23. Fernández-Bolaños J, Rodríguez G, Rodríguez R i wsp. Extraction of interesting organic compounds from olive oil waste. *Grasas Aceites* 2006; 57:95-106.
24. Vissers MN, Zock PL, Roodenburg AJC i wsp. Olive oil phenols are absorbed in humans. *J Nutr* 2002; 132:409-17.
25. Kayano T, Burant C, Fukumoto H i wsp. Human facilitative glucose transporters. Isolation, functional characterization, and gene localization of cDNAs encoding an isoform (GLUT5) expressed in small intestine, kidney, muscle, and adipose tissue and an unusual glucose transporter pseudogene-like sequence (GLUT6). *J Biol Chem* 1990; 265:13276-82.
26. Ortega-García F, Perago J. HPLC analysis of oleuropein, hydroxytyrosol, and tyrosol in stems and roots of *Olea europaea* L. cv. Picual during ripening. Published online in Wiley Online Library; 20 July 2010.
27. Gryszczyńska A, Gryszczyńska B, Opala B. Liście oliwki europejskiej (*Olea europaea* L.) – chemizm i zastosowanie w medycynie Post Fitoter 2010; (1):30-7.
28. Bartosz G. *Druga twarz tlenu*. PWN, Warszawa 1995:24.
29. Berra B, Caruso D, Cortesi N i wsp. Antioxidant properties of minor polar components of olive oil on the oxidative processes of cholesterol in human LDL. *La Rivista Italiana delle Sostanze Grasse* 1995; 72:285-8.
30. Visioli F, Galli C. The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr Rev* 1998; 56:142-7.
31. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure antioxidant activity relationship of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biol Med* 1996; 20:933-56.
32. Finotti E, Di Majo D. Influence of solvents on the antioxidant property of flavonoids. *Nahrung/Food* 2003; 47:186-7.
33. Keceli T, Gordon MH. The antioxidant activity and stability of the phenolic fraction of green olives and extra virgin olive oil. *J Sci Food Agric* 2001; 81:1391-6.
34. Owen RW, Giacosa A, Hull WE i wsp. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000; 36:1235247.
35. Visioli F, Bellomo G, Montedoro G i wsp. Low density lipoprotein oxidation is inhibited *in vitro* by olive oil constituents. *Atheroscler19. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections*. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1321S-3S.
36. Hertog MLG, Feskens EJM, Katan MB i wsp. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342:1007.
37. Visioli F, Bellomo G, Montedoro GF i wsp. Low density lipoprotein oxidation is inhibited *in vitro* by olive oil constituents. *Atherosclerosis* 1995; 117:25-32.
38. Benkhalti F, Prost J, Paz E i wsp. Effects of feeding virgin olive oil or their polyphenols on lipid of rat liver. *Adv Food Nutr Res* 2002; 22:1067-75.
39. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA i wsp. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(4):622-9.
40. Manna C, Migliardi V, Golino P i wsp. Oleuropein prevents oxidative myocardial injury by ischemia and reperfusion. *J Nutr Biochem* 2004; 15:461-8.
41. Ahamad J, Toufeeq I, Khan MA i wsp. Oleuropein: A natural antioxidant molecule in the treatment of metabolic syndrome. *Phytother Res* 2019; 33(12):3112-28.
42. Perk J, de Backer G, Gohlke H i wsp. *Eur Heart J* 2012; 33:1635-701.
43. Susalit E, Agus N, Effendi I i wsp. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with captopril. *Phytomedicine* 2011; 18(4):251-8.

44. Visioli F, Bellosta S, Galli C. Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sciences* 1998; 62(6):541-6.
45. Hricik DE, Dunn MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced renal failure: causes, consequences, and diagnostic uses. *JASN*, 1990; 1(6):845-58.
46. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdall DM i wsp. Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung* 2002; 52(11):797-802.
47. Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C i wsp. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother Res* 2008; 22:1239-42.
48. Corey EJ. *Molecules and medicine*. Hoboken, Wiley, 2007; 156.
49. Liu S, Zhao Q, Jiang S. Determination of the HIV-1 gp41 fusogenic core conformation modeled by synthetic peptides: applicable for identification of HIV-1 fusion inhibitors. *Peptides* 2003; 24:1303-13.
50. Guiqin Z, Zhifeng Y, Junxing D. Antiviral efficacy against hepatitis B virus replication of oleuropein isolated from *Jasminum officinale* L. var. *grandiflorum*. *J Ethnopharmacol* 2009; 125:265-8.
51. Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res* 2005; 66:129-36.
52. Shuang-Cheng MA, Zhen-Dan HE, Xue-Long DENG i wsp. *In vitro* evaluation of Secoiridoid Glucosides from the fruits of *Ligustrum lucidum* as antiviral agents. *Chem Pharm Bull* 2001; 49(11):1471-3.
53. Jemai H, El Feki A, Sayadi S. Antidiabetic and antioxidant effects of Hydroxytyrosol and Oleuropein from Olive Leaves in Alloxan-Diabetic Rats. *J Agric Food Chem* 2009; 57(19):8798-804.
54. Al-Azzawie HF, Saeed Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sciences* 2006; 78(12):1371-7.
55. Medina E, de Castro A, Romero C i wsp. Comparison of the concentrations of phenolic compounds in olive oils and other plant oils: correlation with antimicrobial activity. *J Agric Food Chem* 2006; 54:4954-61.
56. Caturla N, Perez Fons L, Estepa A i wsp. Differential effects of oleuropein, a biophenol from *Olea europaea*, on anionic and zwitterionic phospholipid model membranes. *Chem Phys Lipids* 2005; 137:2-17.
57. Saija A, Uccella N. Olive biophenols: functional effects on human well-being. *Trends Food Sci Technol* 2001; 11:357-63.
58. Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R i wsp. On the *in vitro* antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51:971-4.
59. Aziz NH, Farag SE, Mousa LAA i wsp. Comparative antibacterial and antifungal effects of some phenolic compounds. *Microbios* 1998; 93:43-54.
60. Walter WM Jr, Flemming HP, Etchells JL. Preparation of antimicrobial compounds by hydrolysis of oleuropein from green olives. *J Appl Bacteriol* 1973; 26:773-6.
61. Sudjana AN, D'Orazio C, Ryan V i wsp. Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:461-3.
62. Koruklooglu M, Sahan Y, Yigit A i wsp. Antibacterial activity and chemical constitutions of *Olea europaea* L. leaf extracts. *J Food Process Preserv* 2010; 34(3):383-96.
63. Huang MT, Osawa T, Ho CT i wsp. Food phytochemicals for cancer prevention. In *Fruits and Vegetables*. ACS Symposium Series no. 46. Washington, DC: American Chemical Society 1994.
64. Johnson IT, Williamson G, Musk SRR. Anticarcinogenic factors in plant foods. A new class of nutrients. *Nutrition Research Reviews* 1994; 7:1-30.
65. Yermilov V, Rubio J, Ohshima H. Formation of 8-nitroguanine in DNA treated with peroxyxynitrite *in vitro* and its rapid removal from DNA by depurination. *FEBS Letters* 1995; 376:207-10.
66. de Rojas-Walker T, Tamir S, Ji H i wsp. Nitric oxide induces oxidative damage in addition to deamination in macrophages DNA. *Chem Res Toxicol* 1995; 8:473-7.
67. Deiana M, Aruoma OI, Bianchi MDLP i wsp. Inhibition of peroxyxynitrite dependent DNA base modification and tyrosine nitration by the extra virgin olive oil-derived antioxidant hydroxytyrosol. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 26:762-9.
68. Tanaka T, Makita H, Kawamori T i wsp. A xanthine oxidase inhibitor 10 acetoxychavicol acetate inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1997; 18:1113-8.
69. Hamdi HK, Castellon R. Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334:769-78.
70. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Colomer R i wsp. Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin™) in HER2-overexpressing breast cancer cells. *BMC Cancer* 2007; 7:80.
71. Tan M, Yu D. Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance. *Adv Exp Med Biol* 2007; 608:119-29.
72. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Garcia-Villalba R i wsp. Anti-HER2 (erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil (EVOO). *BMC Cancer* 2008; 8:377.
73. Han J, Talorete TP, Yamada P i wsp. Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnol* 2009; 59:45-53.
74. Goulas V, Exarchou V, Troganis AN i wsp. Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53:600-8.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

otrzymano/received: 01.12.2021

zaakceptowano/accepted: 15.12.2021

Adres/address:

*dr n. rol. Marcin Szymański

Centrum Zaawansowanych Technologii

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

ul. Uniwersytetu Poznańskiego 10, 61-614 Poznań

e-mail: marcin.szymanski@amu.edu.pl