

MATEUSZ WALUŚ, ALICJA SOBKOWIAK, DANUTA SOLECKA* 

* Autor korespondencyjny /corresponding author: e-mail: d.solecka@uw.edu.pl

Zakład Ekofizjologii Molekularnej Roślin, Instytut Biologii Eksperymentalnej i Biotechnologii Roślin,
Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa, Polska

Department of Plant Molecular Ecophysiology, Institute of Plant Experimental Biology and Biotechnology,
Faculty of Biology, University of Warsaw, Miecznikowa 1, 02-096 Warsaw, Poland

Fitochemiczny fenomen – kwas rozmarynowy i jego potencjał

Phytochemical phenomenon – rosmarinic acid and its potential

DOI: <https://doi.org/10.12775/KOSMOS.2025.025>

Abstrakt

Kwas rozmarynowy (KR) jest naturalnym polifenolem obecnym w wielu roślinach z rodziny jasnotowatych (*Lamiaceae*), takich jak rozmaryn, szalwia, melisa czy mięta. Dzięki swojej złożonej strukturze chemicznej wykazuje szerokie spektrum działania biologicznego. W artykule przedstawiono przegląd literatury dotyczącej zastosowań KR w medycynie, kosmetyce oraz innych dziedzinach, w tym przemysłowych. Szczególną uwagę poświęcono jego właściwościom przeciwzapalnym, przeciwutleniającym, neuroprotekcijnym, przeciwnowotworowym, przeciwbakteryjnym i immunomodulującym. Pokazano potencjalne zastosowanie KR w medycynie (terapię wielu chorób), w kosmetologii (zastosowanie w pielęgnacji skóry oraz w ochronie przeciwsłonecznej), w przemyśle spożywczym (naturalny konserwant) i w rolnictwie (biopestycyd i biostymulator). Artykuł omawia również nowoczesne metody biotechnologicznej produkcji KR, w tym kultury komórkowe, korzenie transformowane oraz biosyntezę mikrobiologiczną. Wyniki badań przedklinicznych są bardzo obiecujące, jednak potrzeba dalszych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania KR u ludzi. Związek ten ma potencjał, by stać się ważnym składnikiem terapii wspomagających, suplementów diety, kosmetyków i ekologicznych środków ochrony roślin.

Słowa kluczowe: kultury roślinne *in vitro*, kwas rozmarynowy, medycyna, polifenole, przemysł spożywczy, rolnictwo

Abstract

Rosmarinic acid (KR) is a polyphenol present in many plants of the light family (*Lamiaceae*), such as rosemary, sage, lemon balm and mint. Due to its chemical structure, it exhibits a wide spectrum of biological activities. The article presents a literature review of its applications in medicine, cosmetics and other fields, including industrial. Special attention was paid to its anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective, anti-cancer, antimicrobial and immunomodulatory properties. The potential use of KR in the treatment of many diseases, in cosmetology (use in skin care and sun protection), in the food industry (natural preservative), and in agriculture (biopesticide and biostimulant) is shown. The article also discusses modern methods of biotechnological production of KR, including cultures *in vitro*. The results of preclinical studies are very promising, but further research is needed on the efficacy and safety of KR in humans. The chemical has the potential to become an important ingredient in adjunctive therapies, dietary supplements, cosmetics and organic plant protection products.

Keywords: agriculture, food industry, *in vitro* plant cultures, medicine, polyphenols, rosmarinic acid

WPROWADZENIE

Kwas rozmarynowy (KR) jest jednym z najważniejszych i najlepiej poznanych związków fenolowych, występujących przede wszystkim w roślinach z rodziny *Lamiaceae*. Związek ten został po raz pierwszy wyizolowany w 1958 roku przez Scarpatiego i Oriente z liści rozmarynu (Scarpati i Oriente 1958, za Petersen i Simmonds 2003). Ze względu na obecność dwóch układów katecholowych KR wykazuje silne właściwości antyoksydacyjne, przewyższające inne popularne związki fenolowe, jak kwas ferulowy czy kwas chlorogenowy (Sevgi i in., 2015).

KR pełni wiele funkcji biologicznych w roślinach, m.in. chroni przed stresem oksydacyjnym, promieniowaniem UV i infekcjami patogenów. Wiele z właściwości kwasu rozmarynowego przyciąga coraz większe zainteresowanie ze strony lekarzy oraz przemysłu farmaceutycznego i kosmetycznego, ponieważ w licznych badaniach wykazano działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające, neuroprotektoryjne, przeciwnowotworowe, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwwirusowe, immunomodulujące oraz hepatoprotekcyjne.

Obecnie KR jest przedmiotem intensywnych badań medycznych w kontekście jego potencjalnych zastosowań w leczeniu chorób przewlekłych i cywilizacyjnych, takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona, cukrzyca typu 2, czy choroby układu sercowo-naczyniowego. KR znajduje również szerokie zastosowanie w kosmetologii – jako

składnik produktów *anti-aging*, preparatów przeciwtrądzikowych i środków łagodzących podrażnienia skóry. Ze względu na swoje właściwości przeciwdrobnoustrojowe oraz zdolność do hamowania oksydacji lipidów, kwas rozmarynowy jest również wykorzystywany w przemyśle spożywczym jako naturalny konserwant.

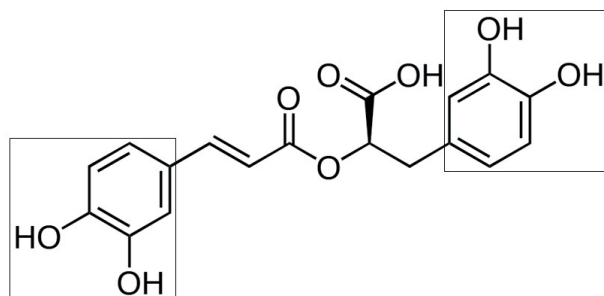
W przedstawianej pracy omówiono aktualny stan wiedzy na temat działania biologicznego i potencjalnych zastosowań KR w medycynie, kosmetyce, rolnictwie oraz technologii biomateriałów. Wspomniano również o biotechnologicznych metodach produkcji tego związku.

BUDOWA CHEMICZNA, WYSTĘPOWANIE I MECHANIZM DZIAŁANIA KWASU ROZMARYNOWEGO

Budowa chemiczna i właściwości fizykochemiczne

Kwas rozmarynowy to ester kwasu kawowego i 3,4-dihydroksyfenylopirogrońowego (Rys. 1). Związek ten jest łatwo rozpuszczalny w metanolu, etanolu i DMSO, natomiast słabo w wodzie. Występuje w postaci żółtawego proszku o charakterystycznym aromacie. W warunkach fizjologicznych jest stosunkowo stabilny, ale może ulegać degradacji pod wpływem światła UV, wysokiej temperatury i ekstremalnych wartości pH.

Struktura KR zawiera dwie grupy katecholowe (Rys. 2), które odpowiadają za jego wysoką aktywność przeciwutleniającą – mogą



Ryc. 1. Struktura chemiczna kwasu rozmarynowego. Źródło: Wikipedia, domena publiczna

one neutralizować wolne rodniki poprzez oddanie atomów wodoru lub poprzez chelatowanie jonów metali przejściowych, takich jak Fe^{2+} i Cu^{2+} . Całkowita aktywność przeciwutleniająca KR, zmierzona przy użyciu testu odbarwiania β -karotenu, wykazała, że kwas rozmarynowy ma najwyższą aktywność przeciwutleniającą – 98,92%, spośród badanych kwasów fenolowych (Sevgi i in., 2015). Ponadto KR wykazał maksymalny potencjał wśród innych badanych kwasów fenolowych w testach działania chelatującego i wychwytywania wolnych rodników 2,2-difenylo-1-pikrylohydrazydowych (test DPPH, Sevgi i in., 2015).

Występowanie w roślinach

Kwas rozmarynowy odkryto w ponad 160 gatunkach roślin, przede wszystkim w roślinach z rodzin *Lamiaceae* i *Boraginaceae* (Guan i in., 2022), jednak jego wysokie stężenia znaleziono jedynie w kilku powszechnie stosowanych w leczeniu surowcach roślinnych (Tab. 1).

Zawartość KR może się różnić w zależności od gatunku, fazy rozwojowej rośliny, warunków środowiskowych oraz metody ekstrakcji (Fletcher i in., 2010; Leśnik i in., 2021; Yeddes i in., 2019). Dlatego coraz częściej do produkcji KR wykorzystuje się hodowle *in vitro*. Te metody stanowią bardzo dobrą alternatywę dla ekstrakcji z materiału roślinnego lub syntezy chemicznej KR, która ze względu na swoją złożoność nie jest w stanie odpowiedzieć na rosnący popyt rynkowy (Zhuang i in., 2016). Jest to związane z bardzo zróżnicowaną aktywnością biologiczną kwasu rozmarynowego, zarówno w tkan-

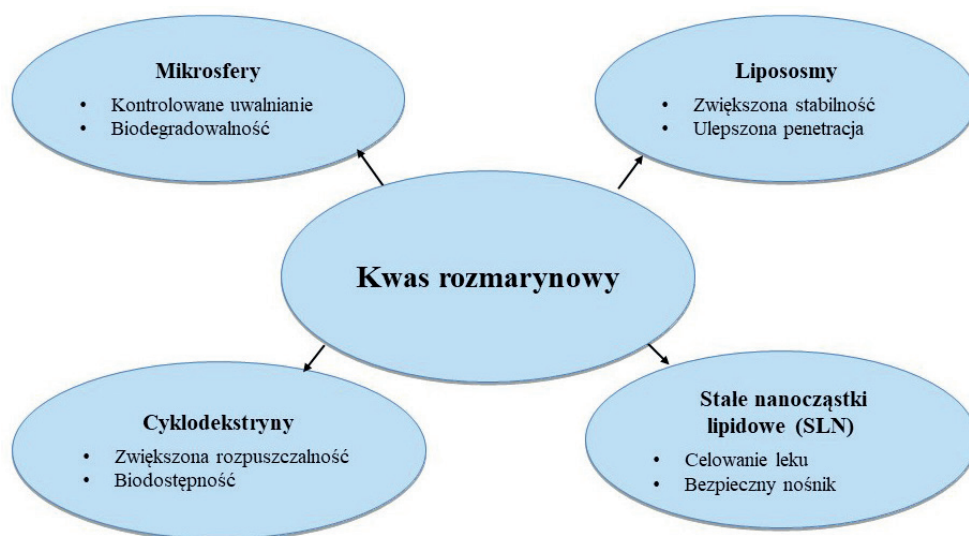
kach roślinnych, jak i organizmach zwierzęcych (Tab. 2).

Biodostępność kwasu rozmarynowego

Wyniki badań wskazują, że podawanie czystego KR nie jest, z terapeutycznego punktu widzenia, najlepszą metodą, ponieważ w przeciwieństwie do diterpenów syntetyzowanych w rozmarynie, kwas rozmarynowy ma niską biodostępność po podaniu doustnym (np. u szczurów ok. 1%, Wang i in., 2017). Jednak podawanie KR na przykład w połączeniu z luteoliną i apigeniną (rośliny rozmarynu zawierają wysokie stężenia wszystkich trzech związków) lub z innymi składnikami zwiększało biodostępność do 90% (Gancheva i in., 2020).

Właśnie ze względu na tak niską biodostępność czystego kwasu rozmarynowego (KR), opracowywane są systemy wiązania i kontrolowanego uwalniania jego cząsteczek w organizmach zwierzęcych (Coiai i in., 2021). Większość przykładów w literaturze opiera się na zastosowaniu mikro- lub nanoukładów bazujących na naturalnych, biodegradowalnych polimerach (Rys. 2). Są one nietoksyczne, niereaktywne wobec ludzkich tkanek, a także mogą być rozkładane lub metabolizowane i wydalane z organizmu w naturalnych procesach metabolicznych (Casanova i in., 2016).

Spośród naturalnych polimerów najczęściej badanym materiałem kapsułkującym jest biodegradowalny i hydrofilowy chitozan (CS). Zapewnia ochronę substancji aktywnych a mikroperełki chitozanowe pozostają stabilne w kontakcie z płynami fizjologicznymi. KR był również wiązany w nanocząstkach chitozanowych, wykorzystywanych do dostarczania substancji aktywnych na poziomie błon śluzowych. Nanonośniki wykazały brak cytotoksyczności i dobrą aktywność przeciwutleniającą. Wykazano ich skuteczność m.in. w terapii chorób oczu związanych ze stresem oksydacyjnym (da Silva i in., 2016) oraz jako systemy dostarczania KR do nabłonka jelitowego w celu zwalczania patogenów (Madureira i in., 2015). KR był łączony także z chitozaniem i grafenem (Chhabra i in., 2020). Kolejnym ważnym nośnikiem są cyklodekstryny (CD), cykliczne oligosacharydy o hydrofobowym wnętrzu.



Ryc. 2. Przykłady systemów nośnikowych kwasu rozmarynowego

Tab. 1. Zawartości kwasu rozmarynowego w wybranych surowcach leczniczych (za Fecka i in., 2002, zmienione)

Gatunek	Surowiec	Zawartość [%]
Karbieńiec pospolity (<i>Lycopus europaeus</i> L.)	ziele	3,7 – 4,2
Melisa lekarska (<i>Melissa officinalis</i> L.)	liście	0,12 – 6,5
Mięta pieprzowa (<i>Mentha piperita</i> L.)	liście	0,31
Pachnotka zwyczajna (<i>Perilla frutescens</i> L.)	liście	0,1 – 7,8
Głowienka pospolita (<i>Prunella vulgaris</i> L.)	ziele	6,1 – 7,4
Lebiodka pospolita (<i>Origanum vulgare</i> L.)	ziele	0,12 – 6,8
lekarSKI (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	liście	0,2 – 4,3
Szałwia lekarska (<i>Salvia officinalis</i> L.)	liście	0,2 – 4,2
Tymianek pospolity (<i>Thymus vulgaris</i> L.)	ziele	0,43
Macierzanka piaszkowa (<i>Thymus serpyllum</i> L.)	ziele	0,11 – 0,45

Tab. 2. Mechanizmy biologicznego działania kwasu rozmarynowego

Typ działania	Mechanizm
Antyoksydacyjne	Neutralizacja ROS, aktywacja SOD, GPx, katalazy, hamowanie peroksydacji lipidów (↓ MDA)
Przeciwzapalne	Hamowanie NF-κB, redukcja TNF-α, IL-1β, IL-6, blokada COX-2 i LOX
Neuroprotektoryjne	Ochrona przed stresem oksydacyjnym, aktywacja BDNF/CREB,
Przeciwdrobnoustrojowe	Uszkodzenie błon bakterii i grzybów, hamowanie biofilmu i adhezji
Metaboliczne	Poprawa wrażliwości na insulinę, aktywacja AMPK, obniżenie glikemii i lipidów
Epigenetyczne	Modulacja mikroRNA, metylacja DNA w komórkach nowotworowych

trzu i hydrofilowej powłoce, zdolne do tworzenia kompleksów z KR. Badania wykazały, że cząsteczki KR umieszczone wewnątrz CD mają większą rozpuszczalność, stabilność i aktywność przeciwutleniającą (Celik i in., 2011; Fateminasab i in., 2020). Także kulki alginianowe były wykorzystywane jako nośniki KR, zwłaszcza do enkapsulacji ekstraktów roślinnych (Coiai i in., 2021). Ciekawe zastosowanie zaproponowali Ge i in., (2018), którzy stworzyli jadalne folie żelatynowe, do których kowalencyjnie przyłączono KR. Folie te wykazywały wysoką odporność na UV, trwałość mechaniczną i aktywność antybakteryjną utrzymującą się przez 3 miesiące.

Spośród syntetycznych polimerów stosowanych jako nanonośniki KR, Kim i in., (2010) opracowali mikrosfery polikaprolaktonu (PCL) zawierające KR. Kremy zawierające te mikrosfery zapewniały lepszą trwałość KR w porównaniu do kremów zawierających wyłącznie wolny KR.

Etosomy to układy pęcherzykowe złożone z fosfolipidów, etanolu oraz dużej ilości wody. Są one bardzo elastyczne i mogą łatwo przenikać do głębszych warstw skóry. Zarówno etosomy, jak i liposomy zachowały właściwości antyoksydacyjne i hamowały aktywność kolagenaz i elastaz. Oba systemy istotnie zwiększały przenikanie KR przez skórę, jednak etosomy okazały się znacznie skuteczniejsze w dostarczaniu związku do głębokich warstw skóry (Yücel i in., 2019).

Kolejną odmianą nośników są elastyczne liposomy (*ultra-deformable liposomes*, ULs), uzyskiwane przez dodanie aktywatorów brzegowych. Te zawierające kwasy tłuszczowe wykazują wysoką skuteczność penetracji skóry. Wykazano, że ULs wiązały się z powierzchnią skóry, po czym następowało uwolnienie leku i jego dalsze przenikanie do wnętrza skóry (Subongkot i in., 2021).

Stale nanocząstki lipidowe (SLNs), zbudowane z lipidów stałych w temperaturze ciała i pokojowej, stanowią inną formę enkapsulacji KR. Ich skład i właściwości czynią je idealnymi nośnikami dla wrażliwych związków bioaktywnych – chronią przed degradacją chemiczną i ułatwiają ich stosowanie różnymi drogami podania (Coiai i in., 2021). KR został umieszczony w SLNs zbudowanych z witepsolu (mieszanina

mono-, di- i triglicerydów pochodzenia naturalnego) oraz wosku karnauba. W warunkach symulowanego przewodu pokarmowego uwolniono 40–60% KR, przy zachowanej aktywności antyoksydacyjnej (Coiai i in., 2021). SLNs związane z KR znalazły również zastosowanie w terapii chorób neurodegeneracyjnych. KR, poza działaniem przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym, ma także właściwości neuroprotektoryjne. Donosowe podanie tych cząstek pokazało, że system SLNs zawierający KR jest obiecującą strategią terapeutyczną w leczeniu choroby Huntingtona, dzięki możliwości nieinwazyjnego dostarczania leku z nosa do mózgu (Chauhan i in., 2021).

Większość przykładów nośników stosowanych do enkapsulacji lub unieruchamiania kwasu rozmarynowego (KR) dotyczy systemów polimerowych lub lipidowych, natomiast nośniki nieorganiczne są znacznie rzadziej badane. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę potencjalne zastosowania KR jako naturalnego przeciwutleniacza lub dodatku przeciwdrobnoustrojowego w takich gałęziach przemysłu jak opakowania żywności, kosmetyki czy farmacja, bionanosystemy oparte na nieorganicznych nanocząstkach mogą oferować wiele korzyści.

Wykazano, że duża powierzchnia właściwa i warstwowa struktura nanoglinek (takich jak montmorylonit), a także kształt nanorurek haloizytu, sprzyjają adsorpcji olejków eterycznych (EOs, Coiai i in., 2021). Co istotne, nanogлина była szeroko stosowana jako nośnik dla olejków eterycznych i polifenoli w zastosowaniach takich jak opakowania żywności czy rolnictwo, na przykład dla tworzenia systemów kontrolowanego uwalniania zapachu, m.in. w zwalczaniu szkodników (Saucedo-Zuñiga i in., 2021).

Wśród nieorganicznych materiałów o strukturze warstwowej szczególną uwagę zasługują warstwowe podwójne wodorotlenki (LDH), znane także jako hydrotalkity (lub hydrotalcyty). LDH są bardzo skuteczne w adsorpcji i interkalacji związków organicznych, a także w ich kontrolowanym uwalnianiu i ochronie przed czynnikami zewnętrznymi a ogranicza ich migrację i umożliwia zastosowanie w systemach kontrolowanego uwalniania. Dodatkowo, modyfika-

cja LDH związkami organicznymi poprawia ich kompatybilność z matrycami polimerowymi, co czyni je interesującymi dodatkami do kompozytów polimerowych (Coiai i in., 2021). Co ciekawe, polifenole wyizolowane z resztek po produkcji olejów (naturalne przeciwutleniacze a także środki przeciwdrobnoustrojowe), mogą być związane ze zmodyfikowanym LDH i wykorzystane jako napelniacz do kompozytów utworzonych z poli(bursztynianu butylenu) (PBS), wytwarzanych metodą polimeryzacji *in situ* (Sisti i in., 2019). Właściwości antibakteryjne tak otrzymanych materiałów oceniano wobec *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* – typowych bakterii wywołujących zatrucia pokarmowe.

KR może być także sieciowany w procesie polimeryzacji, tworząc cząsteczki poli(KR). Cząstki poli(KR) mogą uwalniać KR w środowisku kwaśnym, obojętnym i zasadowym, wykazując aktywność antyoksydacyjną podobną do wolnego KR i są o ok. 60% mniej cytotoksyczne dla komórek ssaczy niż monomeryczny KR. Hamują także α -glukozydazę, co wskazuje na możliwość zastosowania ich w leczeniu cukrzycy (Sahiner i in., 2019).

ZASTOSOWANIA KWASU ROZMARYNOWEGO W MEDYCYNIE

W zastosowaniach medycznych stosuje się zwykle trzy drogi podawania kwasu rozmarynowego. Po doustnym podaniu ekstraktu KR osiąga on maksymalne stężenie w osoczu już po ~0,5 godz., po czym szybko ulega metabolizmowi (metylacji do metylo-KR) i wydaleniu z moczem (Hitl i in., 2021). Po podaniu KR na skórę u szczurów stwierdzono ok. 60% biodostępności oraz dwa szczyty stężenia, co sugeruje m.in. krążenie jelitowo-wątrobowe. Natomiast po podaniu dożylnym okres półtrwania wynosił ok. 2 godz., a najwyższe stężenia KR obserwowano w płucach, śledzionie, sercu i wątrobie (Ritschel i in., 1989). Przewaga wydalania nerkowego i udział aktywnej sekrecji w eliminacji KR wskazują na skuteczne usuwanie związku i niewielkie ryzyko akumulacji, co sprzyja bezpiecznemu stosowaniu terapeutycznemu (Tab. 3).

Choroby neurodegeneracyjne i neuropsychiatryczne

Kwas rozmarynowy wykazuje silne działanie neuroprotektoryjne, które wynika z jego właściwości przeciwutleniających, przeciwzapalnych, antyapoptotycznych oraz zdolności do modulowania neuroprzekątnictwa i neurogenezy. W ostatnich latach rośnie zainteresowanie jego potencjalnym zastosowaniem w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (AD), Parkinsona (PD), stwardnienie zanikowe boczne (ALS), a także w zaburzeniach neuropsychiatrycznych – depresji, lękach czy zaburzeniach poznawczych.

Choroba Alzheimera (AD) charakteryzuje się nagromadzeniem β -amyloidu, splątków neurofibrylarnych, stresem oksydacyjnym i przewlekłym stanem zapalnym w mózgu. Kwas rozmarynowy (KR) wykazuje wobec tych procesów obiecujące działanie neuroprotektoryjne – m.in. hamuje aktywność acetylocholinoesterazy oraz tworzenie blaszek amyloidowych. Sugeruje się, że za to działanie odpowiedzialna może być specyficzna struktura cząsteczki KR, zawierająca dwa pierścienie 3,4-dihydroksyfenylowe (Hao i Friedman 2016). KR przejawia również działanie ochronne wobec neuronów narażonych na stres oksydacyjny, który odgrywa istotną rolę w patogenezie choroby Alzheimera. W badaniu na myszach KR, zapobiegał m.in. uszkodzeniom białek i zaburzeniom pamięci wywołanym przez $A\beta$ i nadtlenoazotyn (ONOO⁻). Warto jednak zaznaczyć, że KR nie poprawiał funkcji poznawczych u zdrowych myszy, co sugeruje, że jego działanie ochronne na pamięć ogranicza się do sytuacji, gdy występuje stres oksydacyjny lub inne czynniki patologiczne związane z chorobą Alzheimera (Hao i Friedman 2016). Wspomagające działanie kwasu rozmarynowego może być także wynikiem neuroprotektoryjnego działania przeciwko toksyczności indukowanej przez białko amyloidu ($A\beta$). Stwierdzono, że takie działanie KR może mieć związek z hamowaniem wytwarzania ROS (reaktywne formy tlenu, ang. *reactive oxygen species*), a tym samym peroksydacji lipidów błon. Sugeruje to, że tradycyjne stosowanie tej przyprawy w leczeniu stwardnie-

Tab. 3: Zastosowania terapeutyczne kwasu rozmarynowego

Obszar	Przykład choroby	Mechanizm działania	Etap badań
Neurologia	Choroba Alzheimera, Parkinsona, depresja	Neuroprotekcja (hamowanie A β , wzrost BDNF, redukcja stresu oksydacyjnego)	<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>
Metabolizm	Cukrzyca typu 1 i 2, otyłość	Poprawa wrażliwości na insulinę, aktywacja AMPK, redukcja glikemii i lipidów	<i>in vivo</i> (modele zwierzęce)
Onkologia	Rak jelita, płuca, piersi, czerniak	Hamowanie proliferacji, angiogenezy, indukcja apoptozy, działanie epigenetyczne	<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> (linie komórkowe i modele mysie)
Auto-immunologia	RZS, toczeń, nieswoiste zapalenia jelit	Hamowanie NF- κ B, MAPK, selektywna apoptoza limfocytów T, immunomodulacja	<i>in vivo</i> (modele zwierzęce)
Hepatologia	Uszkodzenia wątroby, nerek, żołądka	Obniżenie transaminaz, stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i zwłóknienia	<i>in vivo</i>
Dermatologia	Trądzik, fotostarzenie, hiperpigmentacja	Antyoksydacja, hamowanie MMP, tyrozinazy, zmniejszenie IL-6 i TNF- α	<i>in vitro</i> , kliniczne (kosmetyki)
Kardiologia	Nadciśnienie, miażdżyca, zawał serca	Zwiększenie NO, hamowanie ICAM-1/VCAM-1, redukcja przerostu mięśnia	<i>in vivo</i> (zwierzęta)

nia zanikowego bocznego może mieć podłoże farmakologiczne (Faridzadeh i in., 2022)

Kwas rozmarynowy, podobnie jak wiele związków polifenolowych, wykazuje działanie przeciwdepresyjne, związane ze zwiększonym poziomem BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego, ang. *brain-derived neurotrophic factor*; stymulujący wzrost neuronów). Mieszanek ziół, zawierających kwas rozmarynowy, tradycyjnie stosowana w chińskiej medycynie ludowej w leczeniu objawów depresyjnych, znacznie zwiększała ekspresję wielu genów w hipokampie, a także osłabiała zachowania podobne do depresji w przewlekłym nieprzewidywalnym łagodnym stresie (CUMS) u szczurów (Moosavi i in., 2015)

KR ma również potencjał w terapii choroby Parkinsona, w której uszkodzenie neuronów dopaminergicznych prowadzi do zaburzeń motorycznych. W badaniach wykazano, że KR ogranicza degenerację neuronów istoty czarnej, redukując poziomy α -synukleiny i poprawiając koordynację ruchową (Rahbardar i Hosseinzadeh, 2020). Mechanizmy te związane są

z hamowaniem aktywacji szlaku NF- κ B oraz zmniejszeniem produkcji NO przez mikroglej.

Szczególnie interesujące są nowe doniesienia dotyczące działania neuroprotekcijnego KR w kontekście starzenia się mózgu i stresu oksydacyjnego. Związek ten aktywuje endogenne systemy obrony antyoksydacyjnej oraz zmniejsza poziomy peroksydacji lipidów (Rahbardar i Hosseinzadeh, 2020).

Choroby metaboliczne i układu krążenia

Kwas rozmarynowy znajduje zastosowanie w terapii chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca typu 1 i 2, insulinooporność, otyłość, a także w profilaktyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Jego wielokierunkowe działanie wynika z właściwości przeciwutleniających, przeciwzapalnych oraz zdolności do modulowania sygnalizacji metabolicznej na poziomie komórkowym i genowym.

KR wykazuje obiecujące działanie przeciw-cukrzycowe, szczególnie w odniesieniu do cukrzycy typu 1. Badania na modelach zwierzęcych dostarczają istotnych dowodów na jego skutecz-

ność w łagodzeniu hiperglikemii i poprawie wrażliwości na insulinę (Ngo i in., 2018). W badaniu przeprowadzonym przez Runtuwene i in., (2016) wykazano, że podawanie kwasu rozmarynowego przez 7 dni znacząco łagodziło efekt hipoglikemiczny u szczurów z cukrzycą typu 1 wywołaną streptozotocyną, w sposób zależny od dawki. Ponadto, KR zwiększał wrażliwość na insulinę oraz wychwyt glukozy u szczurów z cukrzycą typu 2 wywołaną dietą wysokotłuszczową. Mechanizm działania KR w cukrzycy typu 1 wydaje się wielokierunkowy. Jednym z kluczowych efektów jest zmniejszenie ekspresji karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PEPCK) w wątrobie, co sugeruje hamowanie glukoneogenezy wątrobowej. Mechanizmy te związane są z aktywacją szlaku AMPK (regulującego równowagę energetyczną w komórkach) oraz zwiększoną ekspresją transporterów glukozy GLUT-4 (Ngo i in., 2018). Ponadto, KR wykazuje silne właściwości antyoksydacyjne, co może chronić komórki β trzustki przed stresem oksydacyjnym związanym z hiperglikemią (Ngo i in., 2018). Sugeruje to jego potencjalne zastosowanie w prewencji cukrzycy.

W kontekście otyłości KR wpływa korzystnie na profil lipidowy – obniża stężenie cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów, a zwiększa poziom HDL (Vasileva i in., 2021). Obserwowano także hamowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za lipogenezę, takich jak SREBP-1c i FAS, oraz indukcję lipolizy (Wang i in., 2019b). W badaniach na myszach karmionych dietą wysokotłuszczową kwas rozmarynowy ograniczał przyrost masy ciała i zmniejszał rozmiar adipocytów.

KR wykazuje również działanie kardioprotekcyjne – chroni śródbłonek naczyń krwionośnych przed uszkodzeniem oksydacyjnym, poprawia funkcję naczyń poprzez zwiększenie biodostępności tlenu azotu (NO) oraz hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1). W modelach nadciśnienia wykazano, że KR obniża ciśnienie tętnicze i hamuje przerost mięśnia sercowego (Murino Rafacho i in., 2017). Dodatkowo, KR hamuje agregację płytek krwi i zmniejsza ryzyko zakrzepicy, co sugeruje jego potencjał jako środka profilaktycznego

w chorobie wieńcowej. W badaniach na szczurach z niedokrwieniem mięśnia sercowego KR zmniejszał wielkość obszaru zawału, prawdopodobnie poprzez aktywację szlaków PI3K/Akt i ERK1/2 (zaangażowanych w regulację procesów związanych ze wzrostem, przeżyciem i różnicowaniem komórek) oraz zmniejszenie apoptozy (Cuevas-Durán i in., 2017).

Podsumowując powyższe doniesienia, można stwierdzić, że KR działa kompleksowo na układ metaboliczny i sercowo-naczyniowy, a jego suplementacja może stanowić uzupełnienie klasycznej terapii w cukrzycy, miażdżycy, nadciśnieniu i otyłości.

Choroby nowotworowe

Intensywnie badane są przeciwnowotworowe właściwości kwasu rozmarynowego – wykazuje on działanie antyproliferacyjne, proapoptotyczne i przeciwmiejące wobec wielu typów nowotworów (m.in. piersi, jelita grubego, płuc, skóry, trzustki i prostaty). Liczne badania na modelach zwierzęcych i liniach komórkowych potwierdzają jego potencjał w hamowaniu rozwoju i progresji nowotworów (Nadeem i in., 2019). KR hamuje także angiogenezę – w komórkach śródbłonna (HUVEC) ograniczał tworzenie naczyń, a także zmniejszał uwalnianie interleukiny IL-8 i ekspresję czynnika VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, ang. *vascular endothelial growth factor*) indukowaną stresem oksydacyjnym (Huang i Zheng 2006). Dodatkowo KR wykazywał działanie proapoptotyczne – np. indukował apoptozę poprzez zaburzenie wewnątrzkomórkowej równowagi nukleotydów (Nadeem i in., 2019).

KR wpływa na szlaki sygnałowe komórek nowotworowych – np. w komórkach raka jelita grubego obniżał ekspresję HIF-1 α (czynnik indukowany przez hipoksję, ang. hypoxia inducible factor-1, uważany za jeden z najważniejszych czynników promujących angiogenezę nowotworową) i hamował metabolizm glukozy (Krszyna i Stokłosa, 2005; Xu i in., 2016). Zaobserwowano też działanie przeciwnowotworowe: w modelu raka płuc KR zmniejszał liczbę i masę guzów poprzez hamowanie kinaz ERK (*extracellular signal-regulated kinases*, odpowiadające za na-

mnażanie komórek, Xu i in., 2010), a w nowotworach układu pokarmowego hamował telomerazę i szlak Wnt/ β -kateniny (Wang i in., 2019a).

KR jest również silnym przeciwutleniaczem, co pozwala na neutralizację stresu oksydacyjnego związanego z progresją nowotworów. Związek ten może także działać jako inhibitor enzymów uczestniczących w procesach karcynogenezy, takich jak COX-2 (cyklooksygenaza-2) i LOX (lipooksygenaza) (Rasool i in., 2015).

Szczególnym zainteresowaniem cieszy się stosowanie KR w terapiach skojarzonych. W połączeniu z kurkumina, kwercetyna lub klasycznymi cytostatykami (np. cisplatyną) obserwowano efekt synergistyczny, przejawiający się wyższą skutecznością leczenia i mniejszą toksycznością dla komórek prawidłowych (Huang i in., 2024).

Podsumowując, przeciwnowotworowe działanie KR polega m.in. na hamowaniu podziałów komórek (zatrzymanie cyklu komórkowego), indukcji ich apoptozy, ograniczaniu angiogenezy i przerzutów, a także na modulowaniu ekspresji genów i mikroRNA związanych z nowotworzeniem (Hussein i in., 2024).

Choroby zapalne i autoimmunologiczne

Przewlekły stan zapalny leży u podłoża wielu poważnych schorzeń, zwłaszcza autoimmunologicznych (Duan i in., 2019). Dzięki silnym właściwościom przeciwzapalnym kwas rozmarynowy jest obiecującym związkiem wspomagającym leczenie takich chorób, jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczyca, toczeń, nieswoiste zapalenia jelit czy stwardnienie rozsiane.

W modelu RZS u myszy stwierdzono, że podanie KR zmniejsza obrzęk i destrukcję stawów. Analiza histopatologiczna wykazała, że myszy leczone KR zachowały prawie normalną architekturę tkanek błony maziowej, podczas gdy u myszy kontrolnych obserwowano ciężkie zapalenie błony maziowej (Youn i in., 2003). W badaniach *in vitro* wykazano, że KR selektywnie indukuje apoptozę aktywowanych limfocytów T (odpowiedzialnych za przewlekły stan zapalny) przy jednoczesnym oszczędzeniu nieaktywnych limfocytów. Taka selektywność sugeruje, że KR mógłby tłumić patologiczne reakcje immunolo-

giczne w RZS bez ogólnego osłabienia układu odpornościowego (Hur i in., 2007). W łuszczyce i atopowym zapaleniu skóry KR łagodzi objawy skórne, takie jak rumień, złuszczenie i świąd – częściowo poprzez redukcję aktywności mastocytów i eozynofiliów (Ueda i in., 2002).

KR wykazuje również właściwości immunomodulujące – wpływa na równowagę między limfocytami Th1/Th2 i Th17/Treg, co ma kluczowe znaczenie w chorobach autoimmunologicznych. W badaniach *in vivo* obserwowano zmniejszenie nacieków limfocytarnych w wątrobie i śledzionie oraz normalizację parametrów hematologicznych u myszy z toczeniem (Rašković i in., 2014). W nieswoistych zapaleniach jelit KR działa ochronnie na błonę śluzową jelita, hamując stres oksydacyjny, apoptozę komórek nabłonkowych oraz poprawiając integralność bariery jelitowej. Dodatkowo moduluje mikrobiotę jelitową, zwiększając udział bakterii o działaniu przeciwzapalnym (Yi i in., 2020).

W chorobach neurozapalnych (np. stwardnienie rozsiane) KR może hamować aktywność mikrogleju i cytokin prozapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym, co przekłada się na poprawę funkcji motorycznych i zmniejszenie demielinizacji (Ghasemzadeh Rahbardar i Hosseinzadeh, 2020).

Podsumowując, działanie kwasu rozmarynowego na choroby o podłożu zapalnym, polega na hamowaniu kluczowych szlaków sygnalizacyjnych, odpowiedzialnych za rozwój zapalenia oraz obniżenie aktywacji enzymów prozapalnych, które prowadzą do syntezy prostaglandyn i tlenku azotu. Kwas rozmarynowy wspomaga również dobrostan mikroflory jelitowej i komórek organizmu, stabilizując ich działanie i spowalniając rozwój choroby. Wszystkie te cechy kwasu rozmarynowego sprawiają, że związek ten posiada duży potencjał terapeutyczny w leczeniu oraz wspomaganiu terapii schorzeń przewlekłych o podłożu zapalnym.

Działanie przeciwdrobnoustrojowe i przeciwwirusowe

Kwas rozmarynowy ma szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego (Alagawany i in., 2017). Mechanizmy obejmują uszkodza-

nie błon patogenów, hamowanie ich enzymów metabolicznych oraz modulowanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza.

Wykazano przeciwbakteryjne działanie KR – szczególnie silne wobec *Staphylococcus aureus* (w tym MRSA), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori* i *Listeria monocytogenes*. KR uszkodza błonę komórkową bakterii, zaburza równowagę jonową i inaktywuje enzymy, a także hamuje tworzenie biofilmów (Ekambaram i in., 2016; Wang i in., 2024).

KR działa przeciwgrzybiczo głównie na drożdżaki *Candida* (np. *C. albicans* – zaburza integralność błony, hamuje tworzenie strzępek i biofilmu; Swari i in., 2020) oraz wykazuje aktywność wobec pleśni (*Aspergillus*) i dermatofitów (*Trichophyton*; Taher i in., 2021). Obecność innych składników (np. karwakrol, tymol) może synergistycznie nasilać działanie przeciwgrzybicze ekstraktów z wysoką zawartością KR, co wskazuje na potencjał takich ekstraktów jako ekologicznych fungicydów (Taher i in., 2021).

Aktywność przeciwwirusowa KR obejmuje zarówno wirusy RNA, jak i DNA. Badania wykazały jego działanie na przykład wobec wirusa opryszczki pospolitej (HSV-1, Kumari i Vaid 2024), wirusa grypy A (Jheng i in., 2022), wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, Burkard i in., 2025), wirusa Zika i Dengi (Sujitha i Murugesan 2025) czy koronawirusów, w tym SARS-CoV-2 (Elebeedy i in., 2021). KR hamuje infekcje wirusowe (utrudnia fuzję wirusa z komórką i replikację wirusowego genomu) oraz łagodzi wywołany nimi stan zapalny, co ułatwia zwalczenie choroby (Guan i in., 2022). Ponadto działa synergistycznie z niektórymi antybiotykami i lekami przeciwwirusowymi – pozwala to obniżyć ich dawki i skutki uboczne. Na przykład z ampicyliną czy wankomycyną KR skuteczniej eliminuje biofilmy *S. aureus*. Wobec narastającej oporności drobnoustrojów na leki, KR jest obiecującym kandydatem na naturalny środek przeciwdrobnoustrojowy (Burkard i in., 2025).

Hepatoprotekcja i ochrona narządów mięsnych

Kwas rozmarynowy (KR) wykazuje silne właściwości ochronne względem narządów mięs-

szowych, ze szczególnym uwzględnieniem wątroby. Działanie hepatoprotekcyjne KR zostało potwierdzone w wielu modelach uszkodzenia wątroby wywołanego przez czynniki toksyczne, metaboliczne oraz infekcyjne, takie jak CCl₄, paracetamol, etanol, dieta wysokotłuszczowa czy zakażenie HBV (Guan i in., 2022). W modelach zwierzęcych KR redukował poziomy enzymów wątrobowych (ALT, AST, ALP), ograniczał peroksydację lipidów oraz zwiększał poziom glutationu i aktywność enzymów antyoksydacyjnych (Ghasemzadeh Rahbardar i Hosseinzadeh, 2020, Rašković i in., 2014). Dodatkowo obniżał ekspresję markerów zapalnych i przeciwdziałał apoptozie hepatocytów. KR zapobiegał także zwłóknieniu wątroby, hamując aktywację komórek gwiazdastych i ekspresję kolagenu typu I oraz TGF-β1 (El-Lakkany i in., 2017). W badaniach *in vivo* wykazano, że długotrwała suplementacja KR chroni przed stłuszczeniem wątroby i poprawia metabolizm lipidów (Balachander i in., 2018).

Poza wątrobą, KR wykazuje właściwości nefroprotekcyjne – chroni nerki przed toksycznym działaniem cisplatyny, gentamycyny i cukrzycy. Mechanizmy ochronne obejmują redukcję stresu oksydacyjnego, hamowanie stanu zapalnego oraz ograniczenie martwicy cewek nerkowych (Xiang i in., 2022). W układzie pokarmowym KR chroni błonę śluzową żołądka przed uszkodzeniami wywołanymi przez etanol, leki przeciwbólowe (NLPZ) czy stres. Zmniejsza wydzielanie kwasu solnego, wzmacnia barierę śluzówkową oraz zwiększa aktywność enzymów ochronnych (Wang i in., 2021, Czerwińska i Radziejewska 2024). W sercu KR ogranicza rozległość uszkodzeń niedokrwienno-reperfuzyjnych, zmniejsza stres oksydacyjny i poprawia funkcję skurczową mięśnia sercowego (Han i in., 2017). Związek ten wpływa również ochronnie na komórki siatkówki (Sen i Kasicki 2023) i układ oddechowy (Luo i in., 2022), co sugeruje jego szeroki potencjał cytoprotekcyjny.

Ze względu na te właściwości, KR jest rozpatrywany jako składnik terapii wspomagających lub osłonowych, w procesach uszkodzających narządy wewnętrzne, jak choroby autoimmunologiczne, działanie alkoholu czy stosowanie leków.

Działanie adaptogenne i przeciwstarzeniowe

Kwas rozmarynowy działa jako adaptogen – ułatwia przystosowanie organizmu do stresu fizycznego, psychicznego i środowiskowego. Dzięki właściwościom antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym i neuroprotekcynym zwiększa odporność organizmu na czynniki szkodliwe i spowalnia procesy starzenia (Kurkin 2013).

KR reguluje aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), co przekłada się na stabilizację poziomu kortyzolu i poprawę reakcji na stres. W modelach zwierzęcych stwierdzono, że KR zmniejsza objawy stresu przewlekłego, poprawia pamięć operacyjną i zdolność uczenia się oraz ogranicza bezsenność i niepokój (Kim i in., 2022; Priya i in., 2025).

Przeciwstarzeniowe działanie KR obejmuje redukcję stresu oksydacyjnego (neutralizacja ROS i ochrona DNA, lipidów oraz białek przed uszkodzeniem), ochronę telomerów i wspomaganie naprawy DNA, a także spowalnianie starzenia komórek poprzez obniżenie markerów starzenia i pobudzanie autofagii (usuwanie uszkodzonych organelli i białek). W badaniach na fibroblastach ludzkich KR przedłużał ich żywotność, opóźniał pojawienie się morfologicznych cech starzenia i zwiększał aktywność enzymów antyoksydacyjnych. W skórze wpływał na zwiększenie syntezy kolagenu, elastyny i kwasu hialuronowego, co przekłada się na działanie odmładzające i regeneracyjne (Nadeem i in., 2019; Sutkowska i in., 2021). Ponadto KR poprawiał funkcje mitochondriów, redukował produkcję ROS i uszkodzenia białek oraz zapobiegał spadkowi potencjału błony mitochondrialnej (Cai i in., 2022; Kalvala i in., 2021). Dzięki temu wspomagał energetykę komórek i ich zdolność do regeneracji.

W kontekście zapobiegania chorobom wieku starczego, takim jak neurodegeneracje, miażdżyca, cukrzyca typu 2 czy zwyrodnienie plamki żółtej, KR może odgrywać istotną rolę jako składnik profilaktyki prozdrowotnej i suplementów *anti-aging* (Ghasemzadeh Rahbardar i Hosseinzadeh 2020; Liu i in., 2022; Sen i Kasikci 2023).

ZASTOSOWANIA KWASU ROZMARYNOWEGO W KOSMETOLOGII

Kwas rozmarynowy (KR) zyskał duże zainteresowanie w kosmetologii ze względu na swoje właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, fotoprotekcyjne oraz wpływ na starzenie się skóry. Jako składnik preparatów do pielęgnacji skóry i włosów wykorzystywany jest w produktach przeciwstarzeniowych, przeciwtrądzikowych, ochronnych i łagodzących.

Działanie przeciwstarzeniowe i antyoksydacyjne

KR chroni komórki skóry przed stresem oksydacyjnym indukowanym przez promieniowanie UV, zanieczyszczenia środowiskowe oraz procesy metaboliczne. Neutralizuje wolne rodniki (ROS), zmniejsza peroksydację lipidów i chroni przed degradacją kolagenu oraz elastyny (Kasamatsu i in., 2024; Macedo i in., 2025; Sutkowska i in., 2021).

W badaniach *in vitro* wykazano, że KR zwiększa aktywność enzymów antyoksydacyjnych w fibroblastach skóry oraz hamuje ekspresję metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, odpowiedzialnych za rozpad białek podporowych skóry (Nisa i in., 2024). W efekcie KR może spowalniać pojawianie się zmarszczek, poprawiać jędrność skóry i działać przeciwstarzeniowo.

Działanie przeciwtrądzikowe i przeciwbakteryjne

Dzięki właściwościom przeciwdrobnoustrojowym, KR znalazł zastosowanie w leczeniu trądziku pospolitego (*Acne vulgaris*), ograniczając rozwój bakterii takich jak *Cutibacterium acnes* i *Staphylococcus epidermidis* (Tsai i in., 2015). Dodatkowo, KR redukuje stany zapalne skóry towarzyszące zmianom trądzikowym, zmniejszając zaczerwienienie i obrzęk (Koch i in., 2024). KR reguluje także wydzielanie sebum przez hamowanie aktywności 5- α -reduktazy i modulację receptorów androgenowych w komórkach łojowych (Brown 2022). Efektem jest zmniejszenie przetłuszczania się skóry i liczby zaskórników.

Działanie fotoprotekcyjne

Kwas rozmarynowy działa jako naturalny filtr przeciwsłoneczny – pochłania promieniowanie UV, zwłaszcza w zakresie UVB i częściowo UVA, oraz chroni DNA komórek skóry przed uszkodzeniami wywołanymi przez promieniowanie ultrafioletowe. W badaniach na modelach skórnych KR zmniejszał rumień posłoneczny i zapobiegał powstawaniu przebarwień (Mahendra i in., 2019). Dlatego KR może być dodawany do kremów i emulsji przeciwsłonecznych jako składnik wzmacniający ochronę UV (Przybylska-Balcerek i Stuper-Szablewska 2019). Ze względu na działanie przeciwzapalne, znajduje również zastosowanie w produktach łagodzących po opalaniu (Huerta-Madronal i in., 2021; Cândido i in., 2022).

Działanie wybielające i depigmentacyjne

KR wykazuje działanie rozjaśniające skórę i redukujące przebarwienia poprzez hamowanie aktywności tyrozynazy – kluczowego enzymu biorącego udział w syntezie melaniny (Lin i in., 2011). Obniża również ekspresję genów syntezy melaniny, co zmniejsza ilość barwnika w melanocytach (Ortega i in., 2023). Dlatego KR stosowany miejscowo w preparatach kosmetycznych powoduje rozjaśnienie przebarwień posłonecznych, piegów oraz zmian pozapalnych (Kłos i Chlubek 2022, Wawrzyńczak, 2023).

Pielęgnacja skóry wrażliwej i naczynkowej

Kwas rozmarynowy łagodzi objawy nadreaktywności skóry, takie jak pieczenie, świąd, zaczerwienienie i uczucie napięcia. Działa kojąco na skórę atopową i alergiczną, a także zmniejsza rumień w przebiegu trądziku różowatego (Chajra i in., 2015). W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie kremu z KR przez 4 tygodnie zmniejsza widoczność teleangiektazji i poprawia komfort skóry (Salazar i in., 2025).

KR wzmacnia ściany naczyń włosowatych, ogranicza ich kruchość i przepuszczalność oraz zmniejsza miejscowy stan zapalny. Dzięki tym właściwościom stosowany jest w dermokosmetykach dla cery naczynkowej oraz skłonnej do podrażnień (Contardi i in., 2021). Jego działanie przeciwutleniające dodatkowo chroni ko-

mórki skóry przed uszkodzeniami wywołanymi przez wolne rodniki i promieniowanie UV, które mogą nasilać objawy nadwrażliwości (Gupta i in., 2023).

INNE ZASTOSOWANIA KWASU ROZMARYNOWEGO: PRZEMYSŁ SPOŻYWCZY, ROLNICTWO, BIOMATERIAŁY

Oprócz zastosowań medycznych i kosmetycznych, którym poświęcono większość artykułu, kwas rozmarynowy (KR) znajduje szerokie zastosowanie w przemyśle spożywczym, rolnictwie i technologii biomateriałów, głównie dzięki swoim właściwościom przeciwutleniającym, przeciwdrobnoustrojowym i stabilizującym (Tab. 4).

Przemysł spożywczy

Kwas rozmarynowy pełni funkcję naturalnego konserwantu – przeciwdziała utlenianiu tłuszczów i psuciu się produktów spożywczych, szczególnie tych o wysokiej zawartości lipidów, takich jak oleje, wędliny czy sery dojrzewające (Veenstra i Johnson 2021; Yeddes i in., 2025). Może zastąpić syntetyczne przeciwutleniacze, takie jak BHA (butylohydroksyanizol) czy BHT (butylohydroksytoluen), będąc uznanym za substancję bezpieczną dla zdrowia (GRAS – Generally Recognized as Safe) (Fiume i in., 2018; Marchev i in., 2021). KR wydłuża także trwałość żywności, hamując psucie i rozwój drobnoustrojów (Yang i in., 2023). Stosowany jest w formie ekstraktów roślinnych (np. z rozmarynu, melisy) w pieczywie, margarynach, produktach mleczarskich i napojach funkcjonalnych (Bacenetti i in., 2018). KR może również wpływać korzystnie na mikrobiom jelitowy i działać jako składnik żywności prozdrowotnej – tzw. *nutraceutyków*. W suplementach diety występuje jako przeciwutleniacz wspomagający pracę wątroby, układu sercowo-naczyniowego i odpornościowego (Sahiner i in., 2022).

Zastosowania rolnicze

Kwas rozmarynowy działa przeciwgrybiczko, repelencyjnie i biostymulująco, dlatego testuje się go w ekologicznych środkach ochrony

Tab. 4. Pozamedyczne zastosowania kwasu rozmarynowego

Obszar	Zastosowanie	Mechanizm działania
Przemysł spożywczy	Naturalny konserwant przeciwdziałający utlenianiu tłuszczów; składnik nutraceutyków i suplementów diety	Działanie przeciwutleniające, przeciwdrobnoustrojowe; status GRAS (bezpieczny dla zdrowia)
Rolnictwo	Biopestycyd, repelent, biostymulator – ochrona przed patogenami roślinnymi, poprawa zdrowia gleby i mikrobiomu	Hamowanie wzrostu patogenów, aktywność antyoksydacyjna i przeciwgrzybicza, stymulacja mikroorganizmów
Biomateriały i opatrunki	Składnik bioaktywnych opatrunków, powłok antibakteryjnych implantów, biodegradowalnych opakowań spożywczych	Działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i antyoksydacyjne, wspomagające gojenie ran i stabilność materiałów

roślin (Melini i in., 2023). Preparaty zawierające KR wykazały skuteczność w ochronie różnych gatunków roślin uprawnych (m.in. sałaty, pomidora, winorośli) przed chorobami grzybowymi (Dagostin i in., 2010; Freitas 2021). Ekstrakty z roślin o wysokim stężeniu KR mogą działać jako biopestycydy lub co najmniej repelenty przeciw wielu szkodnikom, zastępując bardziej toksyczne syntetyczne preparaty (Craciunescu 2022; Dunan i in., 2023; Jahanian i in., 2024). KR wpływa również na poprawę zdrowia gleby i aktywność mikrobiologiczną ryzosfery, wspierając rozwój korzystnych bakterii i grzybów mikoryzowych (Zeng i in., 2013; Greff i in., 2023).

Biomateriały i opatrunki aktywne

Dzięki działaniu przeciwdrobnoustrojowemu, przeciwzapalnemu i przeciwutleniającemu KR jest coraz częściej wykorzystywany w technologii biomateriałów, zwłaszcza bioaktywnych opatrunków oraz hydrożeli o przedłużonym uwalnianiu KR. Zastosowanie hydrożelu zawierającego KR, jako opatrunku do leczenia ran, przyspieszało ich gojenie, hamowało rozwój bakterii i redukowało lokalny stan zapalny (Caliari i Burdick 2016; Ghobril i Grinstaff 2015; Sepe i in., 2025). KR stosowany jest także jako składnik powłok przeciwbakteryjnych w implantach ortopedycznych i stomatologicznych (Bian i in., 2023; Jeong i in., 2021; Nawaz i in., 2024;), oraz dodatek w biodegradowalnych opakowaniach spożywczych (Ordoñez i in., 2022, Zeid i in., 2019).

Ogromną zaletą kwasu rozmarynowego jest jego potencjał w zastosowaniach interdyscyplinarnych. Połączenie właściwości biologicznych z możliwością stabilnego wbudowania tego związku w matrycę materiałowe czyni go atrakcyjnym składnikiem w nowoczesnych produktach spożywczych, rolniczych i medycznych.

PRODUKCJA I BIOTECHNOLOGICZNE POZYSKIWANIE KWASU ROZMARYNOWEGO

Produkcja kwasu rozmarynowego (KR) na skalę przemysłową opiera się na metodach ekstrakcji z surowców roślinnych, jednak coraz większe znaczenie zyskują innowacyjne techniki biotechnologiczne pozwalające na jego pozyskiwanie z kultur *in vitro*, korzeni transformowanych i mikroorganizmów modyfikowanych genetycznie (Rys. 3).

Ekstrakcja z materiału roślinnego

Najbardziej tradycyjną metodą pozyskiwania kwasu rozmarynowego jest ekstrakcja z liści i pędów roślin bogatych w ten związek, takich jak *Rosmarinus officinalis*, *Melissa officinalis*, *Salvia officinalis*, *Mentha piperita* i inne z rodziny *Lamiaceae*. Do ekstrakcji stosuje się rozpuszczalniki polarne (etanol, metanol, aceton, woda). Obecnie opracowano znacznie wydajniejsze metody ekstrakcji, przy użyciu ultradźwięków (UAE), mikrofal (MAE), ekstrakcji nadkrytycznym CO₂, czy przyspieszonej ekstrakcji

rozpuszczalnikiem (PLE, pressurized liquid extraction). KR jest wrażliwy na wysoką temperaturę i promieniowanie UV, dlatego istotne jest stosowanie odpowiednich warunków ekstrakcji i przechowywania ekstraktu (Del Baño i in., 2003). Jednak, ze względu na coraz większe zapotrzebowanie na kwas rozmarynowy, trzeba było opracować bardziej wydajne metody produkcji tego związku.

Hodowle in vitro i korzenie transformowane

W celu zwiększenia stabilności i standaryzacji produkcji KR, opracowano szereg systemów kultur *in vitro*. Badania wykazały, że wszystkie typy kultur *in vitro* - pędy, korzenie, korzenie włośnikowate, kalus i kultury zawieszinowe zawierają KR. Jest to bardzo korzystne, ponieważ bardzo często produkty wtórne, obecne w uorganizowanych tkankach, są nieobecne w niezróżnicowanych komórkach, takich jak komórki zawieszinowe i kalus (Petersen 2013). Obecnie stosuje się przede wszystkim kultury kalusa i zawieszinowe komórek, umożliwiające szybką proliferację i produkcję metabolitów wtórnych w warunkach kontrolowanych, oraz kultury korzeni włośnikowatych (tzw. „hairy roots”), otrzymywane z wykorzystaniem *Agrobacterium rhizogenes*, które wykazują wysoką stabilność, pozwalając na osiągnięcie zawartości KR znacznie wyższej niż w roślinach macierzystych, uprawianych w warunkach naturalnych (Khoshshokhan i in., 2022; Kozłowska i in., 2024; Tada i in., 1996). Przy pierwszych próbach biotechnologicznej produkcji KR przy użyciu kultur zawiesziny komórek pochodzących z *C. blumei*, otrzymano ok. 13–15% suchej masy KR (Zenk i in., 1977). Podejmowano również próby użycia kultur komórek innych roślin, takich jak *Ocimum basilicum*, *Anthoceros agrestis*, *Salvia officinalis*, *Anchusa officinalis*, *Salvia miltiorrhiza*, czy *Lavandula vera* (Matkowski 2008). Najlepszy wynik uzyskano dla komórek *S. officinalis* hodowanych w 5% sacharozie, uzyskując zadziwiającą wydajność, sięgającą 36% suchej masy komórek (Kim i in., 2015). Zastosowanie elicytorów (np. kwasu jasmonowego, chitozanu, cyklodekstryny oraz srebra koloidalnego) pozwala na znaczące, nawet kilkukrotne, zwiększenie

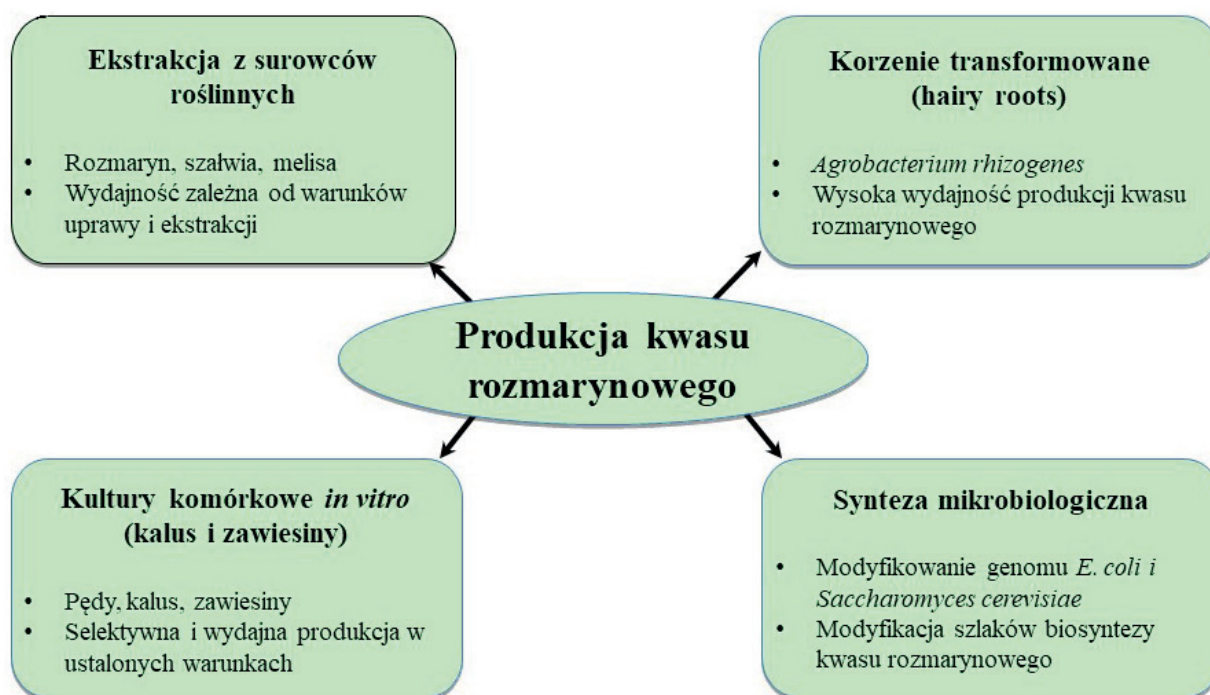
produkcji KR w kulturach komórkowych (Gonçalves i in., 2019; Grąbkowska i in., 2025; Kim i in., 2025; Nordine 2025).

Biosynteza i inżynieria metaboliczna

Aby jeszcze zwiększyć wydajność produkcji kwasu rozmarynowego, wykorzystano fakt, że szlak biosyntezy KR jest precyzyjnie regulowany na poziomie transkrypcyjnym i może być modyfikowany genetycznie. Biosynteza kwasu rozmarynowego w roślinach zachodzi na drodze sprzężenia dwóch szlaków fenylopropanoidowych – szlaku kwasu fenylooctowego i szlaku kwasu tyrozynowego. Modyfikacje szlaku biosyntezy KR koncentrują się na nadekspresji genów: PAL (amoniakolizaza fenyloalaniny), 4CL (ligaza 4-kumaroilo-CoA), TAT (aminotransferaza tyrozynowa), HPPR (reduktaza *p*-hydroksyfenylo-pirogronianu) i RAS (syntaza kwasu rozmarynowego) oraz ich integracji z promotorami silnej ekspresji (Xiao i in., 2011). System CRISPR/Cas także cieszy się rosnącą popularnością jako skuteczna technologia edycji genomu, która może zostać zastosowana w przypadku biosyntezy KR. Zhou i in., (2018) potwierdzili kluczową rolę enzymu RAS w biosyntezie KR, a także przetestowali skuteczność systemu CRISPR/Cas do edycji genomu u *Salvia miltiorrhiza*. Wykorzystanie transkryptomiki i metabolomiki pozwala na dokładną analizę odpowiedzi komórek na elicytory oraz warunki stresowe (Moghadam i in., 2023). W ten sposób można kierunkowo modyfikować ekspresję genów biosyntezy KR, uzyskując większą wydajność w krótszym czasie.

Dobre wyniki wydajności produkcji kwasu rozmarynowego można uzyskać również stosując immobilizację komórek (np. w alginianie sodu). Umożliwia to wydłużenie życia komórek, stabilizację produkcji metabolitów oraz łatwiejsze oczyszczanie produktu (Chircov i in., 2022; Sykłowska-Baranek i in., 2023). Dodatkowo systemy bioreaktorów z recyrkulacją pożywki i ciągłym odbiorem metabolitu (np. KR) znacząco poprawiają efektywność bioprocesu (Murthy i in., 2024; Verma i in., 2021).

Jeszcze innym podejściem biotechnologicznym jest wprowadzanie genów biosyntezy



Ryc. 3. Produkcja kwasu rozmarynowego metodami tradycyjnymi i biotechnologicznymi

kwasu rozmarynowego do mikroorganizmów, np. do *Escherichia coli* czy drożdży *Saccharomyces cerevisiae* (Wang i in., 2023; Zhou i in., 2022; Zhuang i in., 2016). Zastosowanie technik inżynierii genetycznej pozwala na rekonstrukcję pełnego szlaku biosyntezy KR w komórkach gospodarza a wprowadzenie silnie ekspresyjnych promotorów, optymalizacja kodonów i integracja kluczowych genów szlaku, pozwala na istotne zwiększenie wydajności biosyntezy (Liu i in., 2025). Ponadto mikrobiologiczna produkcja KR może być dostosowana do systemów fermentacji ciągłej lub zautomatyzowanej (*fed-batch*), co obniża koszty i zwiększa wydajność (Wang i in., 2023). Niestety, projektując takie systemy biosyntezy mikrobiologicznej, trzeba wziąć pod uwagę optymalizację równowagi metabolitów pośrednich oraz stabilność plazmidów i ekspresji genów podczas długotrwałej hodowli. Także toksyczność KR wobec samych komórek gospodarza może zakłócić wydajną produkcję kwasu rozmarynowego. Niezbędne może okazać się utworzenie np. systemu transportu KR do pożywki w celu zmniejszenia stężenia wewnątrzkomórkowego (Wang i in., 2023).

Wyniki doświadczeń wskazują, że wdrożenie zaawansowanych strategii optymalizacyjnych pozwala zwiększyć produkcję KR nawet kilkunastokrotnie. Przemysłowe zastosowanie kultur *in vitro* i mikrobiologicznych systemów ekspresji staje się realną alternatywą dla ekstrakcji kwasu rozmarynowego z materiału roślinnego.

PODSUMOWANIE

Kwas rozmarynowy (KR) jest naturalnym związkiem polifenolowym o wyjątkowo szerokim spektrum działania biologicznego. Jego struktura chemiczna, zawierająca dwie grupy ortodihydroksyfenylowe, odpowiada za wysoką aktywność antyoksydacyjną i liczne właściwości terapeutyczne. KR występuje powszechnie w roślinach z rodziny *Lamiaceae* i może być pozyskiwany zarówno tradycyjną metodą ekstrakcji, jak i nowoczesnymi technikami biotechnologicznymi, co czyni go powszechnie dostępnym związkiem.

W medycynie KR wykazuje silne działanie neuroprotektoryjne, przeciwzapalne, hepatoprotekcyjne, przeciwnowotworowe, a także wspie-

ra leczenie chorób metabolicznych i układu sercowo-naczyniowego. Dzięki zdolnościom do hamowania szlaków zapalnych (NF- κ B, MAPK), neutralizowania wolnych rodników oraz wpływu na neuroprzekazniki i ekspresję czynników troficznych, może być skutecznie wykorzystywany jako wsparcie w leczeniu chorób przewlekłych o podłożu zapalnym, neurodegeneracyjnym i autoimmunologicznym.

W kosmologii KR znajduje zastosowanie jako substancja *anti-aging*, przeciwtrądzikowa i fotoprotekcyjna. Chroni komórki skóry przed uszkodzeniami oksydacyjnymi, działa przeciwbakteryjnie oraz rozjaśnia przebarwienia, co czyni go cenionym składnikiem dermokosmetyków do pielęgnacji cery problematycznej, starzejącej się i wrażliwej. KR ma również istotne znaczenie w przemyśle spożywczym (jako naturalny konserwant i przeciwutleniacz), w rolnictwie (biopestycyd i stymulator wzrostu), a także w technologii biomateriałów (opatrunki, hydrożele, powłoki antybakteryjne).

Dlatego kwas rozmarynowy wydaje się wszechstronnym, bezpiecznym i efektywnym związkiem naturalnym o ogromnym potencjale aplikacyjnym. Choć większość dowodów pochodzi z badań przedklinicznych, kierunek badań wskazuje na duże możliwości zastosowań KR jako substancji czynnej w produktach farmaceutycznych, kosmetycznych, spożywczych i technologicznych przyszłości. Jednak konieczne są dalsze badania kliniczne oceniające biodostępność KR, optymalną dawkę terapeutyczną oraz możliwe interakcje z różnymi lekami. KR pozostaje jednak obiecującym kandydatem na przykład do zastosowania jako składnik suplementów diety, wspierających terapie onkologiczne.

OŚWIADCZENIA AUTORÓW

Wszyscy autorzy deklarują wkład w powstanie artykułu, zaakceptowali kolejność autorów i ostateczną wersję artykułu oraz deklarują brak konfliktu interesów.

BIBLIOGRAFIA

- Alagawany, M., Abd El-Hack, M.E., Farag, M.R., Gopi, M., Karthik, K., i in. 2017. Rosmarinic acid: modes of action, medicinal values and health benefits. *Animal Health Research Reviews*, 182, 167–176. <https://doi.org/10.1017/s1466252317000081>
- Bacenetti, J., Cavaliere, A., Falcone, G., Giovenzana, V., Banterle, A., i in., 2018. Shelf life extension as solution for environmental impact mitigation: A case study for bakery products. *Science of the Total Environment*, 627, 997–1007. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.301>
- Balachander, G.J., Subramanian, S., Ilango, K. 2018. Rosmarinic acid attenuates hepatic steatosis by modulating ER stress and autophagy in oleic acid-induced HepG2 cells. *RSC Advances*, 847, 26656–26663. <https://doi.org/10.1039/c8ra02849d>
- Bian, J., Wu, T., Zhou, Q., Xie, H., Chen, C., 2023. Silane-coupled chitosan-cyclodextrin/rosmarinic acid-zinc complex coating improves the osseointegration of titanium implants in high-glucose environments. *Applied Surface Science*, 638, 158015. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2023.158015>
- Brown, L. 2022. Acne and its management – an update. *SA Pharmaceutical Journal*, 894, 30–38.
- Burkard, M., Piotrowsky, A., Leischner, C., Dertert, K., Venturelli, S., i in., 2025. The Antiviral Activity of Polyphenols. *Molecular Nutrition and Food Research*, e70042. <https://doi.org/10.1002/mnfr.70042>
- Cai, G., Lin, F., Wu, D., Lin, C., Chen, H., i in., 2022. Rosmarinic acid inhibits mitochondrial damage by alleviating unfolded protein response. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 859978. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.859978>
- Caliari, S.R., Burdick, J.A., 2016. A practical guide to hydrogels for cell culture. *Nature Methods*, 135, 405–414. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3839>
- Cândido, T.M., Ariede, M.B., Pinto, C.A.S.D.O., Lourenço, F.R., Rosado, C., i in., 2022. Pros-

- pecting in vitro antioxidant and photoprotective properties of rosmarinic acid in a sun-screen system developed by QbD containing octyl p-methoxycinnamate and bemotrizinol. *Cosmetics*, 92, 29. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9020029>
- Casanova, F., Estevinho, B.N., Santos, L., 2016. Preliminary studies of rosmarinic acid microencapsulation with chitosan and modified chitosan for topical delivery. *Powder Technology*, 297, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.04.014>
- Chajra, H., Nadim, M., Auriol, D., Schweikert, K., Lefevre, F., 2015. Combination of new multifunctional molecules for erythematotelangiectatic rosacea disorder. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 501–510. <https://doi.org/10.2147/ccid.s92326>
- Chhabra, P., Chauhan, G., Kumar, A., 2020. Augmented healing of full thickness chronic excision wound by rosmarinic acid loaded chitosan encapsulated graphene nanopockets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 466, 878–888. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1762200>
- Chircov, C., Pîrvulescu, D.C., Bîrcă, A.C., Andronescu, E., Grumezescu, A.M., 2022. Magnetite microspheres for the controlled release of rosmarinic acid. *Pharmaceutics*, 1411, 2292. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112292>
- Contardi, M., Lenzuni, M., Fiorentini, F., Summa, M., Bertorelli, R., i in., 2021. Hydroxycinnamic acids and derivatives formulations for skin damages and disorders: A review. *Pharmaceutics*, 137, 999. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070999>
- Cuevas-Durán, R.E., Medrano-Rodríguez, J.C., Sánchez-Aguilar, M., Soria-Castro, E., Rubio-Ruíz, M.E., i in., 2017. Extracts of *Crataegus oxyacantha* and *Rosmarinus officinalis* attenuate ischemic myocardial damage by decreasing oxidative stress and regulating the production of cardiac vasoactive agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 1811, 2412. <https://doi.org/10.3390/ijms18112412>
- Czerwińska, K., Radziejewska, I., 2024. Rosmarinic acid: A potential therapeutic agent in gastrointestinal cancer management – A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2521, 11704 <https://doi.org/10.3390/ijms252111704>
- da Silva, S.B., Ferreira, D., Pintado, M., Sarmiento, B., 2016. Chitosan-based nanoparticles for rosmarinic acid ocular delivery—In vitro tests. *International Journal of Biological Macromolecules*, 84, 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.11.070>
- Dagostin, S., Formolo, T., Giovannini, O., Perrot, I., Schmitt, A., 2010. *Salvia officinalis* extract can protect grapevine against *Plasmodium viticola*. *Plant Disease*, 945, 575–580. <https://doi.org/10.1094/pdis-94-5-0575>
- Del Bano, M.J., Lorente, J., Castillo, J., Benavente-García, O., Del Rio, J.A. i in., 2003. Phenolic diterpenes, flavones, and rosmarinic acid distribution during the development of leaves, flowers, stems, and roots of *Rosmarinus officinalis*. Antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(15), 4247–4253. <https://doi.org/10.1021/jf0300745>
- Duan, L., Rao, X., Sigdel, K.R., 2019. Regulation of inflammation in autoimmune disease. *Journal of Immunology Research*, 2019, 7403796. <https://doi.org/10.1155/2019/7403796>
- Dunan, L., Malanga, T., Benhamou, S., Papaiconomou, N., Desneux, N., i in., 2023. Effects of essential oil-based formulation on biopesticide activity. *Industrial Crops and Products*, 202, 117006. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.117006>
- Ekambaram, S.P., Perumal, S.S., Balakrishnan, A., Marappan, N., Gajendran, S.S., i in., 2016. Antibacterial synergy between rosmarinic acid and antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 54, 358. <https://doi.org/10.5455/jice.20160906035020>
- El-Lakkany, N.M., El-Maadawy, W.H., El-Din, S.H.S., Hammam, O.A., Mohamed, S.H., i in., 2017. Rosmarinic acid attenuates hepatic fibrogenesis via suppression of hepatic stellate cell activation/proliferation and induction of apoptosis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 105, 444–453. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.05.012>

- Elebeedy, D., Elkhatab, W.F., Kandeil, A., Ghanem, A., Kutkat, O., i in., 2021. Anti-SARS-CoV-2 activities of tanshinone IIA, carnosic acid, rosmarinic acid, salvianolic acid, baicalin, and glycyrrhetic acid between computational and in vitro insights. *RSC Advances*, 1147, 29267–29286. <https://doi.org/10.1039/d1ra05268c>
- Faridzadeh, A., Salimi, Y., Ghasemirad, H., Kargar, M., Rashtchian, A., i in., 2022. Neuroprotective potential of aromatic herbs: rosemary, sage, and lavender. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 909833. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.909833>
- Fecka, I., Mazur, A., Cisowski, W., 2002. Rosmarinic acid, an important therapeutic component of some herbal crude drugs. *Postępy Fitoterapii*, 1–2: 20–25
- Fiume, M.M., Bergfeld, W.F., Belsito, D.V., Hill, R.A., Klaassen, C.D., i in., 2018. Safety assessment of *Rosmarinus officinalis* rosemary-derived ingredients as used in cosmetics. *International Journal of Toxicology*, 373_suppl, 12S–50S. <https://doi.org/10.1177/1091581818800020>
- Fletcher, R.S., Slimmon, T., Kott, L.S. 2010. Environmental factors affecting the accumulation of rosmarinic acid in spearmint *Mentha spicata* L. and peppermint *Mentha piperita* L. *The Open Agriculture Journal*, 41. <https://doi.org/10.2174/1874331501004010010>
- Freitas, L.P. 2021. Analysis of antifungal plant extracts against phytopathogenic fungi. Master's thesis, Universidade do Minho Portugal.
- Ge, L., Zhu, M., Li, X., Xu, Y., Ma, X., i in., 2018. Development of active rosmarinic acid-gelatin biodegradable films with antioxidant and long-term antibacterial activities. *Food Hydrocolloids*, 83, 308–316. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.04.052>
- Ghasemzadeh Rahbardar, M., Hosseinzadeh, H., 2020. Effects of rosmarinic acid on nervous system disorders: an updated review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 39310, 1779–1795. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01935-w>
- Ghobril, C., Grinstaff, M.W., 2015. The chemistry and engineering of polymeric hydrogel adhesives for wound closure: a tutorial. *Chemical Society Reviews*, 447, 1820–1835. <https://doi.org/10.1039/c4cs00332b>
- Gonçalves S., Mansinhos I., Rodríguez-Solana R., Efrén Pérez-Santín E., Coelho N., i in., 2019. Elicitation improves rosmarinic acid content and antioxidant activity in *Thymus lotocephalus* shoot cultures. *Industrial Crop and Products* 137:214–220. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.04.071>
- Grąbkowska, R., Krzemińska, M., Gaweda-Walerych, K., Kiss, A.K., Pluta, K., i in., 2025. Enhancement of Rosmarinic Acid Production in Hairy Root Cultures of *Perovskia atriplicifolia* Benth. *International Journal of Molecular Sciences*, 267, 3187. <https://doi.org/10.3390/ijms26073187>
- Greff, B., Sáhó, A., Lakatos, E., Varga, L., 2023. Biocontrol activity of aromatic and medicinal plants and their bioactive components against soil-borne pathogens. *Plants*, 124, 706. <https://doi.org/10.3390/plants12040706>
- Guan, H., Luo, W., Bao, B., Cao, Y., Cheng, F., i in., 2022. A comprehensive review of rosmarinic acid: from phytochemistry to pharmacology and its new insight. *Molecules*, 2710, 3292. <https://doi.org/10.3390/molecules27103292>
- Guncheva, M., Todinova, S., Yancheva, D., Idakieva, K., 2020. Rosmarinic acid-conjugated hemocyanins: synthesis and stability. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 142, 1903–1909. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09738-0>
- Gupta, D., Sharma, R.R., Rashid, H., Bhat, A.M., Tanveer, M.A., i in., 2023. Rosmarinic acid alleviates ultraviolet-mediated skin aging via attenuation of mitochondrial and ER stress responses. *Experimental Dermatology*, 326, 799–807. <https://doi.org/10.1111/exd.14773>
- Han, J., Wang, D., Ye, L., Li, P., Hao, W., i in., 2017. Rosmarinic acid protects against inflammation and cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemia/reperfusion injury by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 456. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00456>
- Hao, W., Friedman, A., 2016. Mathematical model on Alzheimer's disease. *BMC Systems Biol-*

- ogy, 10, 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12918-016-0348-2>
- Hitl, M., Kladar, N., Gavarić, N., Božin, B., 2021. Rosmarinic acid–human pharmacokinetics and health benefits. *Planta Medica*, 8704, 273–282. <https://doi.org/10.1055/a-1301-8648>
- Huang, J.Y., Hsu, T.W., Chen, Y.R., Kao, S.H., 2024. Rosmarinic acid potentiates cytotoxicity of cisplatin against colorectal cancer cells by enhancing apoptotic and ferroptosis. *Life*, 148, 1017 <https://doi.org/10.3390/life14081017>
- Huang, S.S., Zheng, R.L. 2006. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro. *Cancer Letters*, 2392, 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.08.025>
- Huerta-Madronal, M., Caro-Leon, J., Espinosa-Cano, E., Aguilar, M.R., Vázquez-Lasa, B., 2021. Chitosan–Rosmarinic acid conjugates with antioxidant, anti-inflammatory and photoprotective properties. *Carbohydrate Polymers*, 273, 118619. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118619>
- Hur, Y.G., Suh, C.H., Kim, S., Won, J., 2007. Rosmarinic acid induces apoptosis of activated T cells from rheumatoid arthritis patients via mitochondrial pathway. *Journal of Clinical Immunology*, 27, 36–45. <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9057-8>
- Hussein, A.S., Senosi, Y.A., Mahfouz, M.K., Arafa, M.M., Hassan, M.F. 2024. Epigenetic impact and ameliorative potential role of quercetin or rosemary extract on metalaxyl or manganese chloride-induced toxicity via mitigation of microRNA, DNA methylation and regulation of MAPK phosphorylation in rats. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 147, 1160–1167. <https://doi.org/10.21608/bvmj.2017.30600>
- Jahanian, H., Kahkeshani, N., Sanei-Dehkordi, A., Isman, M.B., Saeedi, M., i in., 2024. *Rosmarinus officinalis* as a natural insecticide: a review. *International Journal of Pest Management*, 704, 818–863. <https://doi.org/10.1080/09670874.2022.2046889>
- Jeong, M.J., Lim, D.S., Kim, S.O., Park, C., Choi, Y.H., i in., 2021. Effect of rosmarinic acid on differentiation and mineralization of MC3T3-E1 osteoblastic cells on titanium surface. *Animal Cells and Systems*, 251, 46–55. <https://doi.org/10.1080/19768354.2021.1886987>
- Jheng, J.R., Hsieh, C.F., Chang, Y. H., Ho, J.Y., Tang, W.F., i in., 2022. Rosmarinic acid interferes with influenza virus A entry and replication by decreasing GSK3 β and phosphorylated AKT expression levels. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 554, 598–610. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.04.012>
- Kalvala, A.K., Kumar, A.V., Chayanika, G., Bhoomika, S., Rahul, K., i in., 2021. Rosmarinic acid and mitochondria. w: Marcos Roberto de Oliveira (red.) *Mitochondrial Physiology and Vegetal Molecules* pp. 209–231. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-821562-3.00030-7>
- Kasamatsu, S., Takano, K., Aoki, M., Takahashi, Y., Suzuki, T., 2024. Rosemary extract and rosmarinic acid accelerate elastic fiber formation by increasing the expression of elastic fiber components in dermal fibroblasts. *The Journal of Dermatology*, 516, 816–826. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17185>
- Khoshsokhan, F., Babalar, M., Salami, S.A., Sheikhsakbari-Mehr, R., Mirjalili, M.H., 2022. Rosmarinic acid production in hairy root cultures of *Salvia nemorosa* L. *Lamiaceae*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 45, 102494. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2022.102494>
- Kim, B.R., Jeong, Y.J., Kim, S., Kim, S.B., Lee, J., i in., 2025. Elicitor-mediated enhancement of rosmarinic acid biosynthesis in cell suspension cultures of *Lavandula angustifolia* and in vitro biological activities of cell extracts. *Plant Physiology and Biochemistry*, 109896. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2025.109896>
- Kim, G.D., Park, Y.S., Jin, Y.H., Park, C.S., 2015. Production and applications of rosmarinic acid and structurally related compounds. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99, 2083–2092. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6395-6>
- Kim, H.J., Kim, T.H., Kang, K.C., Pyo, H.B., Jeong, H.H., 2010. Microencapsulation of

- rosmarinic acid using polycaprolactone and various surfactants. *International Journal of Cosmetic Science*, 323, 185–191. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00526.x>
- Kim, T.H., Bormate, K.J., Custodio, R.J.P., Cheong, J.H., Lee, B.K., i in., 2022. Involvement of the adenosine A1 receptor in the hypnotic effect of rosmarinic acid. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 146, 112483. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112483>
- Kłos, P., Chlubek, D., 2022. Plant-derived terpenoids: A promising tool in the fight against melanoma. *Cancers*, 143, 502. <https://doi.org/10.3390/cancers14030502>
- Koch, W., Zagórska, J., Michalak-Tomczyk, M., Karav, S., Wawruszak, A., 2024. Plant Phenolics in the Prevention and Therapy of Acne: A Comprehensive Review. *Molecules*, 2917, 4234. <https://doi.org/10.3390/molecules29174234>
- Kozłowska, W., Piątczak, E., Kolniak-Ostek, J., Kochan, E., Pencakowski, B., i in., 2024. Upscaling biomass production of rosmarinic acid-rich hairy root cultures of *Agastache rugosa* Fisch. i *CA Mey. Kuntze*. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*, 1562, 41. <https://doi.org/10.1007/s11240-023-02626-z>
- Krszyna, K., Stokłosa, T., 2005. Czynniki indukowane przez hipoksję-1 [HIF-1]: Budowa, regulacja ekspresji, funkcja oraz rola w progresji nowotworów. *Postępy Biologii Komórki*, 32, 707–728.
- Kumari, R., Vaid, P., 2024. Prospects of medicinal plants and plant compounds as anti-human herpes virus drugs. w: Akhtar N., Husen A., Dvibedi V., Rath SK., (Red.) *Promising Antiviral Herbal and Medicinal Plants* pp. 231-241. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003329169-15>
- Kurkin, V.A., 2013. Phenylpropanoids as the biologically active compounds of the medicinal plants and phytopharmaceuticals. *Advances in Biological Chemistry*, 31, 26–28. <https://doi.org/10.4236/abc.2013.31004>
- Lešnik, S., Furlan, V., Bren, U., 2021. Rosemary *Rosmarinus officinalis* L.: extraction techniques, analytical methods and health-promoting biological effects. *Phytochemistry Reviews*, 206, 1273–1328. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09745-5>
- Lin, L., Dong, Y., Zhao, H., Wen, L., Yang, B., i in., 2011. Comparative evaluation of rosmarinic acid, methyl rosmarinate and pedalitin isolated from *Rabdosia serra* MAXIM. HARA as inhibitors of tyrosinase and α -glucosidase. *Food Chemistry*, 1293, 884–889. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.05.039>
- Liu, M., Liu, S., Zhu, X., Sun, Y., Su, L., i in., 2022. Tanshinone IIA-loaded micelles functionalized with rosmarinic acid: a novel synergistic anti-inflammatory strategy for treatment of atherosclerosis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11110, 2827–2838. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.05.007>
- Liu, M., Xiao, R., Li, X., Zhao, Y., Huang, J., 2025. A comprehensive review of recombinant technology in the food industry: Exploring expression systems, application, and future challenges. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 242, e70078. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.70078>
- Luo, W., Tao, Y., Chen, S., Luo, H., Li, X., i in., 2022. Rosmarinic acid ameliorates pulmonary ischemia/reperfusion injury by activating the PI3K/Akt signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 860944. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.860944>
- Macedo, P.I.D.S., Pinto, C.A.S.D.O., Hiraishi, C.F., Marques, G.D.A., Escudeiro, C.C., in., 2025. Enhancing Photoprotection and Mitigating Ex Vivo Stratum Corneum Oxidative Stress: A Multifunctional Strategy Combining Rosmarinic Acid with UVB Filters. *Antioxidants*, 143, 274. <https://doi.org/10.3390/antiox14030274>
- Madureira, A.R., Campos, D.A., Oliveira, A., Sarmiento, B., Pintado, M.M., i in., 2016. Insights into the protective role of solid lipid nanoparticles on rosmarinic acid bioactivity during exposure to simulated gastrointestinal conditions. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 139, 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.11.039>
- Mahendra, C.K., Tan, L.T.H., Yap, W.H., Chan, C.K., Lingham, P., i in., 2019. Model of experimentation for photoprotective properties of

- natural products against ultraviolet C UVC damage: A case study on rosmarinic acid. *Progress in Drug Discovery and Biomedical Science*, 21. <https://doi.org/10.36877/pd-dbs.a0000027>
- Marchev, A.S., Vasileva, L.V., Amirova, K.M., Savova, M.S., Koycheva, I.K., i in., 2021. Rosmarinic acid – From bench to valuable applications in food industry. *Trends in Food Science and Technology*, 117, 182–193. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.03.015>
- Matkowski, A. 2008. Plant in vitro culture for the production of antioxidants – a review. *Biotechnology Advances*, 266, 548–560. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.07.001>
- Melini, F., Melini, V., Luziatelli, F., Abou Jaoudé, R., Ficca, A.G., i in., 2023. Effect of microbial plant biostimulants on fruit and vegetable quality: current research lines and future perspectives. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1251544. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1251544>
- Moghadam, A., Foroozan, E., Tahmasebi, A., Taghizadeh, M. S., Bolhassani, M., i in., 2023. System network analysis of *Rosmarinus officinalis* transcriptome and metabolome – Key genes in biosynthesis of secondary metabolites. *PLoS One*, 183, e0282316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282316>
- Moosavi, F., Hosseini, R., Saso, L., Firuzi, O., 2015. Modulation of neurotrophic signaling pathways by polyphenols. *Drug design, development and therapy*, 23–42. <https://doi.org/10.2147/dddt.s96936>
- Murino Rafacho, B.P., Portugal dos Santos, P., Goncalves, A.D.F., Fernandes, A.A.H., Okoshi, K., i in., A. 2017. Rosemary supplementation *Rosmarinus officinalis* L. attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction in rats. *PLoS One*, 125, e0177521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177521>
- Murthy, H.N., Joseph, K.S., Paek, K.Y., Park, S.Y., 2024. Bioreactor configurations for adventitious root culture: recent advances toward the commercial production of specialized metabolites. *Critical Reviews in Biotechnology*, 445, 837–859. <https://doi.org/10.1080/07388551.2023.2233690>
- Nadeem, M., Imran, M., Aslam Gondal, T., Imran, A., Shahbaz, M., i in., 2019. Therapeutic potential of rosmarinic acid: A comprehensive review. *Applied Sciences*, 915, 3139. <https://doi.org/10.3390/app9153139>
- Nawaz, M.H., Aizaz, A., Shafique, H., Ropari, A.Q., bin Imran, O., i in., 2024. Rosemary loaded Xanthan coatings on surgical grade stainless steel for potential orthopedic applications. *Progress in Organic Coatings*, 186, 107987. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2023.107987>
- Ngo, Y.L., Lau, C.H., Chua, L.S., 2018. Review on rosmarinic acid extraction, fractionation and its anti-diabetic potential. *Food and Chemical Toxicology*, 121, 687–700. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.09.064>
- Nisa, R.U., Nisa, A.U., Tantray, A.Y., Shah, A.H., Jan, A.T., i in., 2024. Plant phenolics with promising therapeutic applications against skin disorders: A mechanistic review. *Journal of Agriculture and Food Research*, 101090. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2024.101090>
- Nordine, A., 2025. Trends in plant tissue culture, production, and secondary metabolites enhancement of medicinal plants: a case study of thyme. *Planta*, 2614, 84. <https://doi.org/10.1007/s00425-025-04655-8>
- Ordoñez, R., Atarés, L., Chiralt, A., 2022. Biodegradable active materials containing phenolic acids for food packaging applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 215, 3910–3930. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13011>
- Ortega, L.A.J., Salas, M.A.P., Grijalva, E.P.G., Heredia, J.B., 2023. The role of natural products in the management of skin pigmentary anomalies. w: *Natural Products for Skin Diseases: A Treasure Trove for Dermatologic Therapy* pp. 111–136. Bentham Science Publishers. <https://doi.org/10.2174/9789815179668123010008>
- Petersen, M. 2013. Rosmarinic acid: new aspects. *Phytochemistry Reviews*, 12, 207–227. <https://doi.org/10.1007/s11101-013-9282-8>
- Petersen, M., Simmonds, M.S. 2003. Rosmarinic acid. *Phytochemistry*, 622, 121–125.
- Priya, V., Srinivasan, D., Priyadarsini, S., Dabaghzadeh, F., Rana, S.S., i in., 2025. An-

- xiolytic, antidepressant and healthy sleep-promoting potential of rosmarinic acid: mechanisms and molecular targets. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 641–661. <https://doi.org/10.2147/ndt.s501597>
- Przybylska-Balcerek, A., Stuper-Szablewska, K., 2019. Phenolic acids used in the cosmetics industry as natural antioxidants. *European Journal of Medical Technologies*, 4, 24–32.
- Rahbardar, M.G., Hosseinzadeh, H., 2020. Therapeutic effects of rosemary *Rosmarinus officinalis* L. and its active constituents on nervous system disorders. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 239, 1100.
- Rašković, A., Milanović, I., Pavlović, N., Čebović, T., Vukmirović, S., i in., 2014. Antioxidant activity of rosemary *Rosmarinus officinalis* L. essential oil and its hepatoprotective potential. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 1–9.
- Rasool, M., Malik, A., Manan, A., Arooj, M., Husain Qazi, M., i in., 2015. Roles of natural compounds from medicinal plants in cancer treatment: structure and mode of action at molecular level. *Medicinal Chemistry*, 117, 618–628. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150430120038>
- Ritschel, W.A., Starzacher, A., Sabouni, A., Husain, A.S., Koch, H.P., 1989. Percutaneous absorption of rosmarinic acid in the rat. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 115, 345–352.
- Runtuwene, J., Cheng, K.C., Asakawa, A., Amitani, H., Amitani, M., i in., 2016. Rosmarinic acid ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity in diabetic rats, potentially by modulating the expression of PEPCK and GLUT4. *Drug design, development and therapy*, 2193–2202. <https://doi.org/10.2147/dddt.s108539>
- Sahiner, M., Blake, D.A., Fullerton, M.L., Suner, S.S., Sunol, A.K., i in., 2019. Enhancement of biocompatibility and carbohydrate absorption control potential of rosmarinic acid through crosslinking into microparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*, 137, 836–843. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.032>
- Sahiner, M., Yilmaz, A.S., Gungor, B., Ayoubi, Y., Sahiner, N., 2022. Therapeutic and nutritional effects of polyphenolics from natural sources. *Molecules*, 2719, 6225. <https://doi.org/10.3390/molecules27196225>
- Salazar, J., Ortega, Á., Pérez, J.L., Garrido, B., Santeliz, R., i in., 2025. Role of polyphenols in dermatological diseases: exploring pharmacotherapeutic mechanisms and clinical implications. *Pharmaceuticals*, 182, 247. <https://doi.org/10.3390/ph18020247>
- Saucedo-Zuñiga, J.N., Sánchez-Valdes, S., Ramírez-Vargas, E., Guillen, L., Ramos-de-Valle, L.F., i in., 2021. Controlled release of essential oils using laminar nanoclay and porous halloysite/essential oil composites in a multilayer film reservoir. *Microporous and Mesoporous Materials*, 316, 110882. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2021.110882>
- Scarpatti, M.L., Oriente, G., 1958. Isolamento e costituzione dell'acido rosmarinico (dal *rosmarinus* off.). *Ricerca scientifica*, 28, 2329–2333.
- Sen, S., Kasikci, M. 2023. Low-dose rosmarinic acid and thymoquinone accelerate wound healing in retinal pigment epithelial cells. *International Ophthalmology*, 4310, 3811–3821. <https://doi.org/10.1007/s10792-023-02799-8>
- Sepe, F., Valentino, A., Marcolongo, L., Petillo, O., Calarco, A., i in., 2025. Polysaccharide hydrogels as delivery platforms for natural bioactive molecules: from tissue regeneration to infection control. *Gels*, 113, 198. <https://doi.org/10.3390/gels11030198>
- Sevgi, K., Tepe, B., Sarikurkcu, C., 2015. Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids. *Food and Chemical Toxicology*, 77, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.12.006>
- Sisti, L., Totaro, G., Bozzi Cionci, N., Di Gioia, D., Celli, A., i in., 2019. Olive mill wastewater valorization in multifunctional biopolymer composites for antibacterial packaging application. *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 2376. <https://doi.org/10.3390/ijms20102376>
- Subongkot, T., Ngawhirunpat, T., Opanasopit, P., 2021. Development of ultradeformable liposomes with fatty acids for enhanced

- dermal rosmarinic acid delivery. *Pharmaceutics*, 133, 404. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030404>
- Sujitha, S., Murugesan, R., 2025. Rosmarinic acid and dengue virus: computational insights into antiviral potential. *LabMed Discovery*, 100042. <https://doi.org/10.1016/j.lmd.2025.100042>
- Sutkowska, J., Hupert, N., Gawron, K., Strawa, J.W., Tomczyk, M., i in., 2021. The stimulating effect of rosmarinic acid and extracts from rosemary and lemon balm on collagen type I biosynthesis in osteogenesis imperfecta type I skin fibroblasts. *Pharmaceutics*, 137, 938. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070938>
- Swari, D.A.M.A., Santika, I.W.M., Aman, I.G.M., 2020. Antifungal activities of ethanol extract of. *Journal of rosemary leaf*, 28–35. <https://doi.org/10.24843/jpsa.2020.v02.i01.p05>
- Syklowska-Baranek, K., Gawel, M., Kuźma, Ł., Wileńska, B., Kawka, M., i in., 2023. *Rindera graeca* A. DC. boiss. & heldr. Boraginaceae in vitro cultures targeting lithospermic acid B and rosmarinic acid production. *Molecules*, 2812, 4880. <https://doi.org/10.3390/molecules28124880>
- Tada, H., Murakami, Y., Omoto, T., Shimomura, K., Ishimaru, K., 1996. Rosmarinic acid and related phenolics in hairy root cultures of *Ocimum basilicum*. *Phytochemistry*, 422, 431–434. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(96\)00005-2](https://doi.org/10.1016/0031-9422(96)00005-2)
- Taher, M., El-Daly, N.M., El-Khateeb, A.Y., Hassan, S.M., Elsherbiny, E.A., 2021. Chemical composition, antioxidant, antitumor and antifungal activities of methanolic extracts of *Coleus blumei*, *Plectranthus amboinicus* and *Salvia splendens* Lamiaceae. *Journal of Agricultural Chemistry and Biotechnology*, 1211, 177–187. <https://doi.org/10.21608/jacb.2021.209208>
- Tsai, T.H., Chuang, L.T., Lien, T.J., Liang, Y.R., Chen, i in., 2013. *Rosmarinus officinalis* extract suppresses *Propionibacterium acnes*-induced inflammatory responses. *Journal of Medicinal Food*, 164, 324–333. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2577>
- Ueda, H., Yamazaki, C., Yamazaki, M., 2002. Luteolin as an anti-inflammatory and anti-allergic constituent of *Perilla frutescens*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 259, 1197–1202. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.1197>
- Vasileva, L.V., Savova, M.S., Tews, D., Wabitsch, M., Georgiev, M.I., 2021. Rosmarinic acid attenuates obesity and obesity-related inflammation in human adipocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 149, 112002. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112002>
- Veenstra, J.P., Johnson, J.J., 2021. Rosemary *Salvia rosmarinus*: Health-promoting benefits and food preservative properties. *International Journal of Nutrition*, 64, 1. <https://doi.org/10.14302/issn.2379-7835.ijn-21-3874>
- Verma, P., Khan, S.A., Alhandhali, A.J.A., Parasharami, V.A., 2021. Bioreactor upscaling of different tissue of medicinal herbs for extraction of active phytomolecules: A step towards industrialization and enhanced production of phytochemicals. w: Aftab, T., Hakeem K.R. (Red.) *Plant growth regulators: Signalling under stress conditions*, 455–481. https://doi.org/10.1007/978-3-030-61153-8_21
- Wang, G.Y., Chen, S.Y., Chen, Y.Y., Hong, C.J., Hsu, Y.H., i in., 2021. Protective effect of rosmarinic acid-rich *trichodesma khasianum clarke* leaves against ethanol-induced gastric mucosal injury in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, 80, 153382. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153382>
- Wang, J., Li, G., Rui, T., Kang, A., Li, G., i in., 2017. Pharmacokinetics of rosmarinic acid in rats by LC-MS/MS: Absolute bioavailability and dose proportionality. *RSC Advances*, 715, 9057-9063. <https://doi.org/10.1039/c6ra28237g>
- Wang, L., Wang, H., Chen, J., Qin, Z., Yu, S., i in., 2023. Coordinating caffeic acid and salvianic acid A pathways for efficient production of rosmarinic acid in *Escherichia coli*. *Metabolic Engineering*, 76, 29–38. <https://doi.org/10.1016/jymben.2023.01.002>
- Wang, L., Yang, H., Wang, C., Shi, X., Li, K., 2019a. Rosmarinic acid inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells SMMC 7721 via PI3K/AKT/mTOR signal

- pathway. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 120, 109443. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109443>
- Wang, S.J., Chen, Q., Liu, M.Y., Yu, H.Y., Xu, J.Q., i in., 2019b. Regulation effects of rosemary *Rosmarinus officinalis* Linn. on hepatic lipid metabolism in OA induced NAFLD rats. *Food and Function*, 1011, 7356–7365. <https://doi.org/10.1039/c9fo01677e>
- Wang, Y., Liang, Z., Cao, Y., Hung, C.H., Du, R., i in., 2024. Discovery of a novel class of rosmarinic acid derivatives as antibacterial agents: Synthesis, structure-activity relationship and mechanism of action. *Bioorganic Chemistry*, 146, 107318. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107318>
- Wawrzyńczak, A., 2023. Cosmetic and pharmaceutical products with selected natural and synthetic substances for melasma treatment and methods of their analysis. *Cosmetics*, 103, 86. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030086>
- Xiang, Y., Ji, M., Wu, L., Lv, L., Liang, Q., i in., 2022. Rosmarinic acid prevents cisplatin-induced liver and kidney injury by inhibiting inflammatory responses and enhancing total antioxidant capacity, thereby activating the Nrf2 signaling pathway. *Molecules*, 2722, 7815. <https://doi.org/10.3390/molecules27227815>
- Xiao, Y., Zhang, L., Gao, S., Saechao, S., Di, P., i in., 2011. The c4h, tat, hppr and hppd genes prompted engineering of rosmarinic acid biosynthetic pathway in *Salvia miltiorrhiza* hairy root cultures. *PLoS One*, 612, e29713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029713>
- Xu, Y., Han, S., Lei, K., Chang, X., Wang, K., i in., 2016. Anti-Warburg effect of rosmarinic acid via miR-155 in colorectal carcinoma cells. *European Journal of Cancer Prevention*, 256, 481–489. <https://doi.org/10.1097/cej.0000000000000205>
- Xu, Y., Xu, G., Liu, L., Xu, D., Liu, J., 2010. Anti-invasion effect of rosmarinic acid via the extracellular signal-regulated kinase and oxidation–reduction pathway in Ls174-T cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1112, 370–379. <https://doi.org/10.1002/jcb.22708>
- Yang, J., Goksen, G., Zhang, W., 2023. Rosemary essential oil: Chemical and biological properties, with emphasis on its delivery systems for food preservation. *Food Control*, 154, 110003. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.110003>
- Yeddes, W., Bettaieb Rebey, I., Manai-Djebali, H., Rguez, S., Hammami, M., i in., 2025. Assessing the efficacy of rosemary extract as a natural preservative for enhancing oxidative stability and preventing rancidity in linseed oil. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s11694-025-03107-x>
- Yeddes, W., Chalghoum, A., Aidi-Wannes, W., Ksouri, R., Saidani Tounsi, M., 2019. Effect of bioclimatic area and season on phenolics and antioxidant activities of rosemary *Rosmarinus officinalis* L. leaves. *Journal of Essential Oil Research*, 315, 432–443. <https://doi.org/10.1080/10412905.2019.1577305>
- Yi, D., Wang, M., Liu, X., Qin, L., Liu, Y., i in., 2024. Rosmarinic acid attenuates *Salmonella* enteritidis-induced inflammation via regulating TLR9/NF- κ B signaling pathway and intestinal microbiota. *Antioxidants*, 1310, 1265. <https://doi.org/10.3390/antiox13101265>
- Youn, J., Lee, K.H., Won, J., Huh, S.J., Yun, H.S., i in., 2003. Beneficial effects of rosmarinic acid on suppression of collagen induced arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 306, 1203–1207.
- Yücel, Ç., Şeker Karatoprak, G., Değim, İ.T., 2019. Anti-aging formulation of rosmarinic acid-loaded ethosomes and liposomes. *Journal of Microencapsulation*, 362, 180–191. <https://doi.org/10.1080/02652048.2019.1617363>
- Zeid, A., Karabagias, I.K., Nassif, M., and Kontominas, M.G., 2019. Preparation and evaluation of antioxidant packaging films made of polylactic acid containing thyme, rosemary, and oregano essential oils. *Journal of Food Processing and Preservation*, 4310, e14102. <https://doi.org/10.1111/jfpp.14102>
- Zeng, Y., Guo, L.P., Chen, B.D., Hao, Z.P., Wang, J.Y., i in., 2013. Arbuscular mycorrhizal symbiosis and active ingredients of me-

dicinal plants: current research status and perspectives. *Mycorrhiza*, 23, 253–265. <https://doi.org/10.1007/s00572-013-0484-0>

Zenk, M.H., El-Shagi, H., and Ulbrich, B., 1977. Production of rosmarinic acid by cell-suspension cultures of *Coleus blumei*. *Naturwissenschaften*, 64, 585–586.

Zhou, P., Yue, C., Zhang, Y., Li, Y., Da, X., i in., 2022. Alleviation of the byproducts formation enables highly efficient biosynthesis of rosmarinic acid in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*,

7016, 5077–5087. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c01179>

Zhou, Z., Tan, H., Li, Q., Chen, J., Gao, S., i in., 2018. CRISPR/Cas9-mediated efficient targeted mutagenesis of RAS in *Salvia miltiorrhiza*. *Phytochemistry*, 148, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.01.015>

Zhuang, Y., Jiang, J., Bi, H., Yin, H., Liu, S., i in., 2016. Synthesis of rosmarinic acid analogues in *Escherichia coli*. *Biotechnology Letters*, 38, 619–627. <https://doi.org/10.1007/s10529-015-2011-1>

STRESZCZENIE GRAFICZNE

