

# Aldehyd *trans*-cynamonowy: właściwości biologiczne i aplikacje w kosmetologii

Julita Fedyn<sup>1</sup>, Kamil Piska<sup>1</sup>, Agnieszka Gunia-Krzyżak<sup>2</sup>, Elżbieta Pękala<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

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

## Adres do korespondencji

Elżbieta Pękala, Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska; e-mail: elzbieta.pekala@uj.edu.pl

## Źródła finansowania

Praca została sfinansowana z subwencji badawczych UJ CM (N42/DBS/000101 i N42/DBS/000183).

## Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.12.01

Zaakceptowano: 2020.12.21

Opublikowano on-line: 2021.01.05

## DOI

10.32383/farmpol/132184

## ORCID

Julita Fedyn (ORCID id: 0000-0002-9021-3741)

Kamil Piska (ORCID id: 0000-0002-9152-9991)

Agnieszka Gunia-Krzyżak

(ORCID id: 0000-0003-4162-4760)

Elżbieta Pękala (ORCID id: 0000-0002-1260-4253)

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

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

## *Trans*-cinnamaldehyde: biological properties and applications in cosmetology

*Trans*-cinnamaldehyde (cinnamic aldehyde; (2E)-3-phenylprop-2-enal) is a simple organic compound, an unsaturated aldehyde, naturally occurring in plant species of the genus *Cinnamomum*. The greatest quantities are found in essential oils obtained from *Cinnamomum zeylanicum* and *Cinnamomum cassia*. It is a tree of the laurel family (Lauraceae), native to Ceylon. It occurs in the form of a yellow liquid with a characteristic, intense cinnamon scent. In laboratory and industrial conditions, it is obtained using many patented methods. The most common of these is the condensation of benzaldehyde with acetaldehyde. Due to its interesting aromatic qualities and multidirectional biological activity, it is widely used in food products and household chemicals. In the pharmaceutical industry it is used to improve the odor and the taste of drugs, especially those containing bitter substances. However it is also an important ingredient of many cosmetic products. It has antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant properties. In addition, there are reports of its anti-cancer effect, a positive effect on the heart function and in the treatment of diabetes. *Trans*-cinnamaldehyde is considered as Generally Recognized As Safe (GRAS) by the US Food and Drug Administration (FDA). However, despite the many positive aspects of *trans*-cinnamaldehyde, in the literature data on numerous side effects caused by its high concentrations can be found. This compound is described as a sensitizing agent and its irritating action is mainly directed at the skin. In cosmetics it is significant allergenic substance. *Trans*-cinnamaldehyde is an agonist of the TRPA1 receptor and can cause allergic contact dermatitis and non-immune contact urticaria, which are classified as contact eczema. Cinnamaldehyde is also used in patch tests, which are the basis for diagnosing allergies to cosmetic ingredients. Therefore, although it is considered a safe substance, due to its allergenic and irritating effects, its content in cosmetic products is subject to certain restrictions and it should not exceed 0.05%.

**Keywords:** *trans*-cinnamaldehyde, fragrances, TRPA1 receptor, allergic contact dermatitis, non-immune contact urticarial.

© Farm Pol, 2020, 76(11): 619–627

## Wstęp

Aldehyd cynamonowy (*trans*-cynamoaldehyd, 3-fenyloprop-2-enal, Cinnamal (INCI) (**rycina 1**) to związek organiczny, który jest nienasyconym aldehydem występującym w wielu gatunkach roślin z rodzaju *Cinnamomum*. Największe jego ilości znajdują się w olejkach eterycznych, głównie w olejkach pozyskiwanych z *Cinnamomum zeylanicum* oraz *Cinnamomum cassia*. Naturalnie występujący aldehyd posiada konfiguracją *trans* i jest żółtą cieczą o charakterystycznym cynamonowym zapachu. Ze względu na swój przyjemny i intensywny zapach, szeroko wykorzystywany jako substancja aromatyzująca oraz nadająca zapach wielu produktom [1-3].

W warunkach laboratoryjnych i przemysłowych otrzymywany wieloma opatentowanymi metodami. Najbardziej powszechna z nich to kondensacja aldehydu benzoowego z aldehydem octowym [2].

## Występowanie aldehydu *trans*-cynamonowego

Aldehyd cynamonowy występuje naturalnie w olejkach eterycznych, które są lotnymi mieszaninami substancji chemicznych, charakterystycznymi dla wielu różnych roślin. Aldehyd cynamonowy występuje naturalnie w korze drzew cynamonowych i innych gatunków z rodzaju *Cinnamomum*, z których pozyskiwane są olejki bogate w ten składnik. W największych ilościach znajduje się w olejku cynamonowym oraz kasjowym [2, 4, 5].

Olejek cynamonowy pozyskiwany jest z kory lub liści cynamonowca cejlońskiego - *Cinnamomum zeylanicum*. Jest to drzewo z rodziny wawrzynowatych (*Lauraceae*), pochodzące z Ceylonu, uprawiane na Sri Lance oraz w południowo-wschodnich regionach Indii, Indonezji i Brazylii. Zarówno kora, jak i liście tego drzewa zawierają olejek cynamonowy, jednak ich skład nie jest jednakowy. Olejek cynamonowy otrzymywany z kory zawiera więcej aldehydu cynamonowego niż pozyskiwany

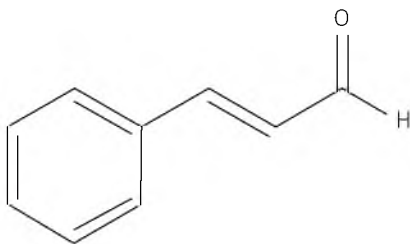
z liści. Olejek z kory, zawierający 42-75% aldehydu cynamonowego, otrzymuje się metodą destylacji z parą wodną. Ma on barwę od żółtej do brązowej, ale pod wpływem kontaktu z powietrzem barwa może zmieniać się na ciemniejszą. Wykazuje charakterystyczny słodko-korzenny zapach i smak. Wykorzystuje się go do aromatyzowania artykułów spożywczych oraz w perfumerii i kosmetyce [2, 6-8].

Kora cynamonowca w postaci zmielonej, zwana cynamonem jest od wieków stosowana jako przyprawa. Przyprawę cynamonową uzyskuje się z wewnętrznej kory kilku drzew z rodzaju *Cinnamomum*, najczęściej wykorzystywane są w tym celu gatunki *C. cassia* oraz *C. zeylanicum* (powszechnie uznawany za prawdziwy cynamon). Zawartość aldehydu cynamonowego w tych dwóch gatunkach sięga odpowiednio 85,3% i 90,5%. Aldehyd cynamonowy nadaje cynamonowi charakterystyczny smak i zapach [1, 9].

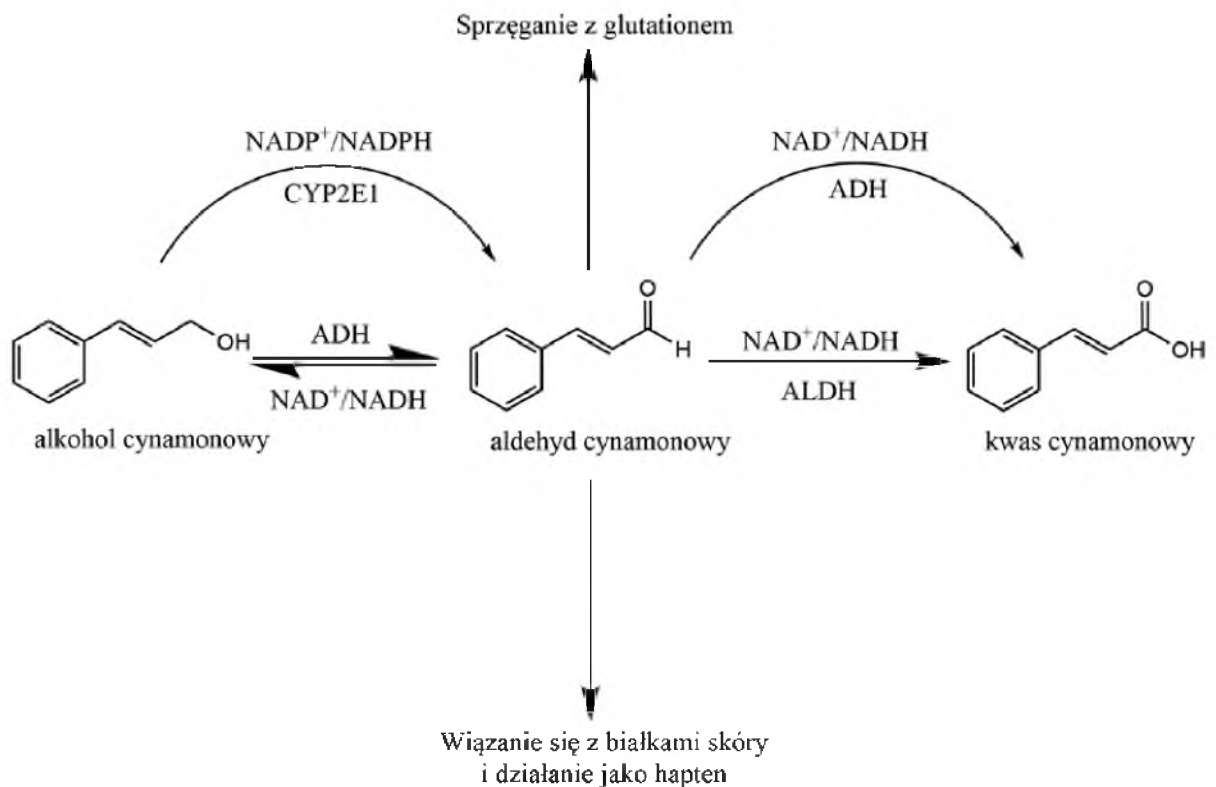
Aldehyd cynamonowy występuje również w olejku kasjowym. Jest to olejek eteryczny otrzymywany poprzez destylację z parą wodną liści i młodych gałązek gatunku *Cinnamomum cassia*. Cynamonowiec wonny (*C. cassia*) uprawiany głównie w południowych Chinach charakteryzuje się silniejszym aromatem i ciemniejszym kolorem niż cynamonowiec cejloński. Zawartość procentowa aldehydu cynamonowego w olejku z kasji wynosi 75-90%, a więc jest jego głównym składnikiem [10].

## Zastosowanie aldehydu *trans*-cynamonowego

Aldehyd *trans*-cynamonowy z powodu silnego aromatu wykorzystuje się do nadawania przyjemnego zapachu i poprawiania walorów smakowych wielu produktów. Stosowany w produktach spożywczych, chemii gospodarczej oraz kosmetykach. W przemyśle farmaceutycznym używany do poprawiania zapachu i smaku leków, szczególnie tych zawierających substancje gorzkie. Ponadto, ze względu na swoje właściwości przeciwdrobnoustrojowe aldehyd *trans*-cynamonowy znalazł zastosowanie w rolnictwie jako środek grzybobójczy. Może stanowić także składnik środków owadobójczych lub odstrasżających zwierzęta [11]. Wykazuje również wiele właściwości leczniczych. Istnieją doniesienia na temat jego działania przeciwnowotworowego, pozytywnego wpływu na pracę serca oraz w leczeniu cukrzycy [12]. Modulując transport jonów wapnia, zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych [13, 14]. Dodatkowo aldehyd cynamonowy cechuje się zdolnością do zmiatania wolnych rodników oraz właściwościami przeciwzapalnymi [12, 15].



**Rycina 1.** *Trans*-cynamoaldehyd (3-fenyloprop-2-enal; Cinnamal (INCI)) [4].  
**Figure 1.** *Trans*-cinnamaldehyde (3-phenylprop-2-enal; Cinnamal (INCI)) [4].



**Rycina 2.** Biotransformacja aldehydu cynamonowego w organizmie [21]. NAD<sup>+</sup>/NADH – utleniony/zredukowany dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy; ADH – dehydrogenaza alkoholowa; ALDH – dehydrogenaza aldehydowa; CYP2E1 – cytochrom P450 2E1.  
**Figure 2.** Metabolism of cinnamaldehyde [21]. NAD<sup>+</sup>/NADH – oxidized/reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide; ADH – alcohol dehydrogenase; ALDH – aldehyde dehydrogenase; CYP2E1 – cytochrome P450 2E1.

*Trans*-cynamoaldehyd jest ogólnie uznawany za bezpieczny (ang. *Generally recognised as safe*, GRAS) przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Posiada status A, czyli może być stosowany w środkach spożywczych. Z tego powodu jest powszechnie stosowany jako bezpieczny dodatek do żywności, poprawiający jej smak i zapach. Jest dodawany do słodczy, ciast, napojów oraz gum do żucia. Dodatkowo dzięki swoim właściwościom przeciwdrobnoustrojowym poprawia jakość żywności [9].

Aldehyd cynamonowy to również popularny składnik kosmetyków, stosowany głównie jako substancja zapachowa. Ze względu na swój charakterystyczny, słodki, korzenno-balsamiczny zapach cynamonu wykorzystywany w produktach perfumeryjnych. Stosowany do nadawania słodkich, orientalnych tonów kwiatowym kompozycjom [2]. Można go również spotkać w takich produktach jak kremy, balsamy, żele pod prysznic, płyny do kąpieli, płyny do płukania ust, pasty do zębów oraz nici dentystyczne.

### Właściwości biologiczne

Aldehyd cynamonowy posiada również interesujące właściwości biologiczne. W badaniach u chorych na cukrzycę nie tylko obniżał

podwyższone ciśnienie, ale również wywierał efekt insulinotropowy. Wykazano, że zapobiega rozwojowi nadciśnienia przy niedoborze insuliny i oporności na insulinę poprzez normalizację kurczliwości naczyń [16]. Inne badania przeprowadzone na szczurach z cukrzycą wywołaną przez streptozotocynę wskazują, że doustne podawanie aldehydu cynamonowego wywołuje znaczące działanie hipoglikemiczne, a także obniża poziom cholesterolu całkowitego, jak i trójglicerydów, a jednocześnie podnosi poziom frakcji lipidowej HDL. Pokazuje to możliwości wykorzystania aldehydu cynamonowego jako naturalnego środka o działaniu hipoglikemicznym i hipolipidemicznym [17].

Liczne publikacje dotyczące aldehydu cynamonowego opisują jego zdolności do indukowania apoptozy wielu komórek nowotworowych *in vitro* lub *in vivo*. Jest skutecznym środkiem cytotoksycznym przeciwko różnym ludzkim komórkom nowotworowym. Może wywołać apoptozę m.in. w stosunku do trzech rodzajów komórek niedrobnokomórkowego raka płuc [18]. W badaniach *in vitro* wykazano, że suplementacja aldehydu cynamonowego może pomóc w zahamowaniu wzrostu raka piersi, charakteryzującego się wyższą ekspresją białka prozapalnego wisfatyny [19]. Wykazuje również działanie względem komórek czerniaka

ludzkiego, zaburza ich proliferację i wzrost guza. Hamuje aktywność transkrypcyjną NFκB i indukowaną TNFα produkcję IL-8 w komórkach czerniaka [20]. Udowodniono również jego działanie przeciwnowotworowe względem komórek białaczki, oparte na zdolności do indukcji apoptozy [15].

### **Wpływ aldehydu trans-cynamonowego na skórę**

Aldehyd *trans*-cynamonowy posiada wiele korzystnych właściwości względem skóry. Jest opisywany jako naturalny antyoksydant, wykazuje zdolności do usuwania wolnych rodników. Posiada również właściwości przeciwzapalne. Obniża poziom mediatorów prozapalnych takich jak TNF-α, IL-6 i IL-10, natomiast podnosi poziom cytokiny przeciwzapalnej IL-10 [22, 23]. Ponadto, jest znany z szerokiego działania przeciwdrobnoustrojowego. Działa grzybo- i bakteriobójczo względem wielu gatunków. Wykazuje również działanie przeciwpasożytnicze. Olejek cynamonowy, w którym aldehyd *trans*-cynamonowy jest głównym składnikiem aktywnym, może być stosowany do zwalczania pasożytów skóry takich jak wszy i świerzby. Dzięki swoim właściwościom antyseptycznym znalazł zastosowanie między innymi przy takich problemach skórnych jak trądzik. Olejek eteryczny posiadający aldehyd cynamonowy, dzięki swoim właściwościom może być stosowany do masażu, kąpeli, kompresów i inhalacji [7].

### **Działanie antyoksydacyjne**

Skóra jest bezustannie narażona na różne czynniki wywołujące stres oksydacyjny – promienie ultrafioletowe i zanieczyszczenia środowiska. Promieniowanie ultrafioletowe (UV) niszczy skórę poprzez szereg szkodliwych działań, takich jak indukcja reaktywnych form tlenu, uszkodzenie DNA i degradacja kolagenu. Ponadto naświetlanie promieniami UV zwiększa grubość naskórka oraz zmniejsza syntezę kolagenu. Badania Tanaka i wsp. wykazały, że aldehyd cynamonowy znacznie zmniejsza produkcję reaktywnych form tlenu i przyspiesza naprawę uszkodzeń DNA wywołanych naświetlaniem promieniowaniem UVB w ludzkich keratynocytach w warunkach *in vitro*. UVB stanowi tylko 4–5% światła ultrafioletowego docierającego do powierzchni ziemi, jednak wykazuje wielokrotnie wyższą zdolność wywoływania oparzeń słonecznych oraz indukcji kancerogenezy niż promieniowanie UVA. Stymulowanie procesu antyoksydacyjnego przez aldehyd cynamonowy udowodniono w badaniu przeprowadzonym na fragmencie skóry szczura, gdzie badany

związek spowodował zwiększenie aktywności enzymu antyoksydacyjnego oksygenazy hemowej 1. Ponadto, miejscowe zastosowanie aldehydu cynamonowego zapobiegało indukowanej przez promieniowanie UVB degradacji kolagenu oraz chroniło przed fotostarzeniem skóry [24]. Inne badania na temat właściwości antyoksydacyjnych aldehydu cynamonowego wykazały, że zmniejsza on poziom białka CDKN2A (ang. *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A*) w keratynocytach. Wyniki te potwierdzają pogląd, że miejscowe lub ogólnoustrojowe podawanie tego aldehydu może spowalniać proces starzenia się skóry. Z powodu zwiększonych poziomów białek punktów kontrolnych cyklu komórkowego (takich jak CDKN2A) komórki nie są zdolne do replikacji, ponieważ białka te odpowiadają za zatrzymanie cyklu komórkowego. Akumulacja białka CDKN2A, która może być indukowana pod wpływem stresu oksydacyjnego, jest głównym markerem starzenia w różnych typach komórek, również w keratynocytach. Aldehyd cynamonowy opóźnia akumulację białka CDKN2A, a tym samym starzenie się komórek skóry. Ponadto aldehyd cynamonowy działa poprzez aktywację czynnika Nrf2, który poprzez regulację enzymów przeciwutleniających obniża poziom wolnych rodników [25, 26, 27].

### **Działanie przeciwdrobnoustrojowe**

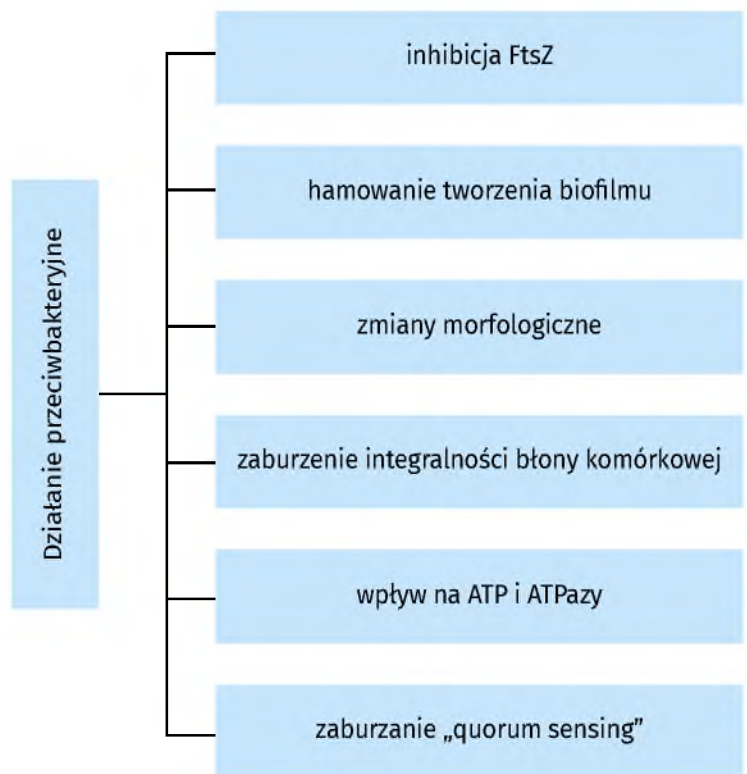
Aldehyd cynamonowy został zidentyfikowany jako składnik, który wykazuje właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Wykazano, że izolowany aldehyd cynamonowy skutecznie hamuje rozwój szeregu mikroorganizmów, takich jak bakterie, pleśnie czy drożdże. Istnieją również dowody, że aldehyd cynamonowy hamuje wytwarzanie toksyn przez mikroorganizmy [9].

Właściwości przeciwgrzybicze aldehydu cynamonowego i jego pochodnych są dobrze znane. Aldehyd cynamonowy i jego pochodne wykazują działanie przeciwgrzybicze m.in. przeciwko *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* i *Trichophyton rubrum*, *Coriolus versicolor* i *Laetiporus sulphurous* [9]. Istnieje wiele badań dotyczących zastosowania aldehydu cynamonowego jako środka przeciwgrzybiczego. Aldehyd cynamonowy jest interesujący ze względu na potencjalne możliwości przełamania niektórych wad obecnej terapii przeciwgrzybiczej [28]. Charakteryzuje się szybką i skuteczną aktywnością *in vitro* przeciwko opornym na flukonazol szczepom *Candida*, jednocześnie nie wykazując toksyczności względem ludzkich komórek [29, 30]. Badania przeprowadzone na pacjentach chorujących na HIV z kandydozą jamy ustnej pokazały, że dostępne na rynku preparaty z aldehydem

*trans*-cynamonowym przyniosły poprawę stanu klinicznego trzech z pięciu pacjentów [31].

*Trans*-cynamoaldehyd wykazuje również właściwości przeciwbakteryjne. Działa bakteriobójczo lub bakteriostatycznie na bakterie Gram-dodatnie oraz Gram-ujemne, w tym *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp. i *Salmonella* spp., *Lactobacillus sakei*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio* spp., *Pseudomonas* spp., *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus pyogenes* i *Cronobacter sakazakii* [9, 32–34].

Działanie przeciwbakteryjne aldehydu *trans*-cynamonowego jest wielokierunkowe i dotyczy kilku struktur bakteryjnych. *Trans*-cynamoaldehyd hamuje białko FtsZ, kluczowe w cytoplazmatycznym procesie podziału komórek bakteryjnych. Białko FtsZ to ważna GTPaza uważana za homolog eukariotycznej tubuliny. Ma jednak pewne cechy strukturalne odróżniające je od tubuliny, pozwalające na selektywne hamowanie FtsZ, niewpływające na tubulinę *in vivo*. W konsekwencji zmniejsza to ryzyko niekorzystnego wpływu na organizm ludzki [35]. *Trans*-cynamoaldehyd hamuje proces podziału komórek bakteryjnych poprzez wiązanie się FtsZ [36]. Kolejnym mechanizmem działania przeciwbakteryjnego aldehydu cynamonowego jest hamowanie powstawania biofilmu bakteryjnego. Bakterie związane z produkcją biofilmu są bardziej odporne zarówno na obronę gospodarza, jak i na leczenie antybiotykami. Zdolność do celowania w biofilmy przez środki terapeutyczne może zapewnić bardziej specyficzne leczenie niż tradycyjne antybiotyki. Zaobserwowano, że pod wpływem aldehydu *trans*-cynamonowego grubość biofilmów znacznie się zmniejsza [37]. Dodatkowo aldehyd *trans*-cynamonowy jest zdolny do wywołania zmian morfologicznych w komórkach bakteryjnych oraz zaburzeń przepuszczalności ich błony komórkowej, co prowadzi do utraty jej integralności jako kluczowej dla przeżycia drobnoustrojów. Istnieją także badania na temat znaczącego spadku poziomu wewnątrzkomórkowego ATP oraz ATPazy w komórkach bakteryjnych pod wpływem działania *trans*-cynamoaldehydu [38, 39]. Aldehyd wykazuje również hamującą aktywność na *quorum sensing*, które jest sposobem kontaktowania się między sobą bakterii za pomocą cząsteczek związków chemicznych. Komórki są w stanie wykryć określony zewnętrzny sygnał, a następnie odpowiednio zareagować. *Quorum sensing* wykorzystywane jest przez bakterie do stymulacji procesów takich jak: wydzielanie enzymów, bioluminescencja, produkcja czynnika wirulencji, a nawet tworzenie biofilmu. Jest to proces, który występuje zarówno w bakteriach Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych [40].



Rycina 3. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego aldehydu *trans*-cynamonowego [9].

Figure 3. Mechanism of antibacterial action exhibited by *trans*-cinnamaldehyde [9].

### Działania niepożądane aldehydu *trans*-cynamonowego

Pomimo wielu pozytywnych aspektów działania aldehydu *trans*-cynamonowego, związek ten w wyższych stężeniach może wywoływać działania szkodliwe. Występowanie niepożądanych działań aldehydu cynamonowego spowodowało ograniczenie jego zastosowania. Rozpuszczalność tego związku w wodzie jest niska i wynosi około 1,1 g/l w temperaturze 20°C. Dla porównania, rozpuszczalność kamfory, która jest związkiem ciężko rozpuszczalnym w wodzie, wynosi w tej samej temperaturze 1,25 g/l. Jest również wrażliwy na długotrwałe działanie światła i powietrza. *In vivo* utlenia się do kwasu cynamonowego na drodze katalizy enzymatycznej [41]. Aldehyd cynamonowy to znany czynnik uczulający u ludzi, będący, jako składnik perfum i kosmetyków, częstą przyczyną reakcji alergicznych. Stężony działa drażniąco na skórę. W dużych dawkach wykazuje działanie toksyczne, ale nie jest podejrzewany o działanie rakotwórcze lub stanowiące długotrwałe zagrożenie dla zdrowia. Większość aldehydu cynamonowego wydalana jest z moczem w postaci kwasu cynamonowego. W badaniach dermatologicznych jego najwyższe

stężenie, niewywołujące objawów szkodliwych (ang. *non-observed adverse effect level*, NOAEL), wynosiło 0,5% [4]. Zgodnie z zaleceniami IFRA (*International Fragrance Association*) zawartość tego składnika w wyrobach przeznaczonych do kontaktu ze skórą nie może przekraczać 0,05% [2]. Według Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z 30 listopada 2009 r. dotyczącego produktów kosmetycznych, obecność aldehydu cynamonowego w kosmetyku musi być uwzględniona w wykazie składników, określonym w art. 19 ust. 1 lit. g), gdy jego stężenie przekracza:

- 0,001% w produkcie niesplukiwanym,
- 0,01% w produkcie splukiwanym.

### **Aldehyd *trans*-cynamonowy jako agonista receptora TRPA1**

Aldehyd *trans*-cynamonowy jest agonistą receptora TRPA1 (ang. *transient receptor potential ankyrin 1*), który jest kanałem jonowym zlokalizowanym na błonie plazmatycznej wielu komórek ludzkich, w tym neuronów czuciowych skóry i komórek nabłonkowych jelita, płuc, pęcherza moczowego. TRPA1, a dokładnie receptor ankirynowy z grupy receptorów przejściowego potencjału 1, reaguje na czynniki drażniące, wywołując efekty somatosensoryczne takie jak: nadwrażliwość termiczna, uczucie bólu, zimna, świąd, podrażnienie oczu, stan zapalny oraz inne reakcje ochronne (łzawienie, kaszel, kichanie). Zwiększona aktywność TRPA1 prowadzi do pojawienia się przewlekłego świądu i alergicznego zapalenia skóry [42]. Opisywany receptor występuje nie tylko w neuronach czuciowych, ale także w komórkach skóry. Badania wykryły jego występowanie w keratynocytach, fibroblastach oraz melanocytach. Ponadto, TRPA1 może być bezpośrednio zaangażowany w regulację różnicowania keratynocytów, a także stymulowania odpowiedzi zapalnych. TRPA1 jest obecnie uważany za jeden z celów opracowywania nowych leków przeciwwzapalnych i przeciwbólowych [43]. Aldehyd cynamonowy, szczególnie w wyższych stężeniach, poprzez oddziaływanie na opisywany receptor może wywoływać pieczenie, swędzenie oraz podrażnienie skóry. Ponadto aldehyd ten jest opisywany jako najbardziej specyficzny aktywator tego rodzaju receptora. Badania opisują miejscowe zastosowanie 5% aldehydu cynamonowego jako modelu eksperymentalnego wywołania świądu u ludzi. Związek ten może mieć zastosowanie do badania świądu spowodowanego aktywacją TRPA1, jak również do testowania leków przeciwświądowych [44].

### **Aldehyd cynamonowy a wyprysk kontaktowy**

Aldehyd cynamonowy może być przyczyną alergicznego kontaktowego zapalenia skóry oraz pokrzywki nieimmunologicznej. Obie jednostki chorobowe zaliczane są do chorób z grupy wyprysku kontaktowego. Pojęcie wyprysku kontaktowego nie odnosi się do jednostki chorobowej, lecz jest to zbiorcze określenie chorób o różnicowanej etiologii, które wykazują podobieństwa obrazu klinicznego i przebiegu. Określenie „wyprysk kontaktowy” wskazuje, że czynnik chorobotwórczy prowokuje powstawanie objawów chorobowych poprzez bezpośredni kontakt ze skórą. Do wyprysku kontaktowego zalicza się takie choroby jak: alergiczny wyprysk kontaktowy, wyprysk kontaktowy z podrażnienia, wyprysk proteinowy wraz z pokrzywką kontaktową [45].

W kosmetykach głównymi substancjami wywołującymi działania niepożądane są te z grupy substancji zapachowych. W pojedynczych produktach może znajdować się od 10 do 300 związków należących do tej grupy. Najwięcej jest ich w perfumach, wodach kolońskich, toaletowych, po goleniu oraz w dezodorantach [46]. Alergia na środki zapachowe w wielu krajach zajmuje drugie miejsce po uczuleniu na nikiel. Według badań, u 1–16% populacji występuje nadwrażliwość na produkty zapachowe, najczęściej objawiająca się alergicznym kontaktem zapaleniem skóry, pokrzywką kontaktową oraz reakcjami fototoksycznymi. Zmiany skórne dotyczą różnych okolic skóry, w tym twarzy, szyi, dołów pachowych oraz dłoni. Uczulenie na te związki u chorych z wypryskiem sięga 8–10% pacjentów Unii Europejskiej. Zapachy są przyczyną złej tolerancji kosmetyków u 30–45% chorych [47]. Zidentyfikowano ponad 5 tysięcy substancji zapachowych, jednak tylko kilka głównych powoduje znaczną większość przypadków uczuleń, a aldehyd cynamonowy bardzo często wymieniany jest na pierwszym miejscu. Poza nim uczulają przede wszystkim: absolut mchu dębowego, izoeugenol oraz hydroksycitronellal. Wszystkie te związki działają uczulająco na skórę, ale wykazują różną siłę działania [48]. Mała cząsteczka działa jako czynnik uczulający skórę, gdy posiada zdolność modyfikowania białek skóry. W ten sposób działają one jako hapten, przekształcając białko w jednostkę immunogenną. Aldehyd cynamonowy ma dwie grupy elektrofilowe i może reagować bezpośrednio z białkami [49].

Alergia kontaktowa to rodzaj alergii indukowanej przez substancje drobnocząsteczkowe na drodze kontaktu ze skórą. Jest zaliczana do reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego (typ IV reakcji alergicznych wg Gella i Coombsa). Powodem

nadwrażliwości opóźnionej jest swoista nadwrażliwość na hapteny, czyli drobnocząsteczkowe związki o masie cząsteczkowej nieprzekraczającej 500 Daltonów. W odróżnieniu od alergenów, hapteny mogą przenikać przez nieuszkodzoną barierę naskórkową, są tym samym zbyt małe, aby mogły je rozpoznać przeciwciała lub receptory komórek układu odpornościowego. Faktycznym antygenem w reakcjach nadwrażliwości typu IV są własne białka organizmu, których konformacja przestrzenna na skutek połączenia z haptentem ulega na tyle znacznej modyfikacji, że układ immunologiczny zaczyna traktować je jako struktury obce. Aldehyd cynamonowy jest jednym z tych związków, które mogą działać jako hapten [50, 51].

Alergia kontaktowa jest przyczyną alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (ACD), inaczej alergicznego wyprysku kontaktowego. Zmiany te cechują się nasilonymi objawami wysiękowymi, takimi jak: rumień, obrzęk, pęcherzyki, nadżerki, ogniska sączenia (postać ostra) lub objawami zliszajowacenia – zgrubienie naskórka, złuszczenie, pęknięcia (postać przewlekła). Zmianom chorobowym towarzyszy świąd. Typowe umiejscowienie zmian skórnych to powierzchnie grzbietowe rąk, przedramiona po stronie zginaczy, niekiedy stopy i twarz [47]. Swoista reakcja prowadząca do alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (ACD) może być nasilana przez różne składniki kosmetyków, które posiadają właściwości drażniące. Jednym z takich składników jest opisywany aldehyd cynamonowy [52].

Warto zaznaczyć, że wystąpienie wtórnej kontaktowej reakcji alergicznej mogą indukować pierwotne zmiany z podrażnienia. Dzieje się tak, gdyż stan zapalny skóry ułatwia przenikanie przez nią alergenów. Natomiast występowanie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry może prowadzić do obniżenia progu wrażliwości na bodźce drażniące, a tym samym wystąpieniu wyprysku kontaktowego z podrażnienia [53].

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia (ICD) definiuje się jako miejscową reakcję zapalną skóry pod postacią rumienia, obrzęku lub innego uszkodzenia, o podłożu nieimmunologicznym, będącą następstwem działania nieswoistych czynników drażniących. Poszczególne związki, w zależności od właściwości fizycznych i chemicznych, mogą powodować dezorganizację lipidów warstwy rogowej naskórka, uszkodzenie błon komórkowych, efekt cytotoksyczny w stosunku do keratynocytów oraz denaturację białek [53]. Rozwój ICD stanowi wynik interakcji między czynnikiem drażniącym a skórą i zależy od specyficznych właściwości samego czynnika, indywidualnych cech decydujących o podatności skóry na działanie drażniące oraz warunków środowiskowych [54].

Pokrzywka kontaktowa stanowi typ reakcji skórnej na kosmetyki, polegający na występowaniu zaczerwienienia i wykwitów bąblowych w krótkim czasie po zastosowaniu kosmetyku. Zmianom skórnym towarzyszy świąd i pieczenie [52]. Pokrzywka nieimmunologiczna jest najczęstszą postacią pokrzywki. Reakcja skóry to odpowiedź na toksyczne (drażniące) działanie różnych związków lub na bezpośrednie uwalnianie mediatorów zapalnych z komórek tucznych i występuje wyłącznie w miejscu kontaktu z substancją wywołującą. Do substancji wykorzystywanych w kosmetykach, które mogą być przyczyną tego rodzaju pokrzywki, zalicza się niektóre konserwanty oraz substancje zapachowe, takie jak aldehyd cynamonowy [53].

Aldehyd cynamonowy jest wykorzystywany w testach do wykrywania alergii. Testy płatkowe stanowią podstawę diagnostyki alergii na składniki kosmetyków. Do skryningowego badania alergii kontaktowej na środki zapachowe służą mieszaniny kilku związków. W skład mieszaniny zapachowej wchodzi 8 składników: aldehyd i alkohol cynamonowy, eugenol i izoeugenol, geraniol, hydroksycytronellal, aldehyd amylocynamonowy,

**Tabela 1.** Rozpoznanie kliniczne i umiejscowienie zmian chorobowych na skórze u pacjentów z dodatnimi wynikami testów płatkowych z mieszaniną środków zapachowych [46].

**Table 1.** Clinical diagnosis and sites of skin lesions in patients with allergy to fragrance mix [46].

Rozpoznanie kliniczne	% dodatnich testów płatkowych
Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry:	
skóra rąk	26,2
skóra rąk i przedramion	8,1
skóra twarzy	6,1
skóra twarzy i rąk	2,0
zmiany rozsiane	27,3
Pokrzywka	5,1
Atopowe zapalenie skóry	4,0
Skóra bez zmian	21,2

**Tabela 2.** Częstość występowania uczulenia na poszczególne alergeny mieszaniny perfumowej (PM) u ogółu uczulonych na mieszaninę perfumową [57].

**Table 2.** The frequency of sensitization to particular allergens of perfume mix (PM) in general patients allergic to perfume mix [57].

Składniki mieszaniny perfumowej	% uczulonych na alergen
Mech dębowy	41,49
Aldehyd cynamonowy	40,43
Izoeugenol	36,17
Alkohol cynamonowy	28,72
Eugenol	18,08
Hydroksycytronellal	17,02
Geraniol	9,57
Aldehyd amylocynamonowy	1,06

absolut mchu dębowego. Obecnie uważa się, że częściej uczuła mech dębowy niż aldehyd cynamonowy. W tabeli 2 wskazano, że aldehyd cynamonowy zajmuje drugie miejsce pod względem wywoływania działań niepożądanych u osób badanych ze stwierdzonym uczuleniem na substancje zapachowe zawarte w mieszaninie zapachowej (*fragrance mix*). Wchodzi on w skład dezodorantów i wysokiej jakości, drogich perfum. Dezodoranty są jednymi z najczęściej stosowanych kosmetyków i również najczęstszymi źródłami alergii. Zawarty w nich aldehyd cynamonowy może powodować zmiany w dołach pachowych [45, 55, 56].

### Podsumowanie

*Trans*-cynamoaldehyd jest nie tylko substancją o interesujących walorach zapachowych, ale także związkami o wielokierunkowej aktywności biologicznej. Charakteryzuje się szerokim działaniem przeciwdrobnoustrojowym, przeciwzapalnym oraz antyoksydacyjnym. Z tego powodu jest często wykorzystywany jako surowiec w przemyśle farmaceutycznym, spożywczym, a także kosmetycznym. W kosmetykach stosowany głównie jako składnik z grupy substancji zapachowych. Jest powszechnym składnikiem produktów kosmetycznych do pielęgnacji ciała, jamy ustnej oraz wysokiej jakości perfum. Jednak jego oddziaływanie na komórki skóry jest wielokierunkowe i obejmuje również działanie toksyczne. *Trans*-cynamoaldehyd w wysokich stężeniach może powodować działania niepożądane. Wykazuje działanie alergizujące na skórę. Jest zaliczany do grupy alergenów powodujących alergiczne kontaktowe zapalenie skóry oraz pokrzywkę nieimmunologiczną. Ponadto, jako agonista receptora TRPA1 może powodować podrażnienie skóry. Dlatego, mimo że rozpatrywany jest jako substancja bezpieczna, z powodu działania alergizującego i drażniącego jego zawartość w produktach kosmetycznych podlega określonym ograniczeniom i nie powinna przekraczać 0,05%.

### Piśmiennictwo

- Isaac-Renton M, Li MK, Parsons LM. Cinnamon Spice and Everything Not Nice. *Dermatitis* 2015; 26(3): 116–121.
- Mitka K, Staryńska J. Synteza substancji zapachowych – pochodnych aldehydów. *Czasopismo Techniczne. Chemia* 2012; 109(2-Ch): 135–148.
- Zinn S, Betz T, Medcraft C, Schnell M. Structure determination of *trans*-cinnamaldehyde by broadband microwave spectroscopy. *Physical Chemistry Chemical Physics* 2015; 17(24): 16080–16085. doi: 10.1039/C5CP02582F.
- pubchem.ncbi.nlm.nih.gov /compound/637511.
- Jabłońska-Trypuć A, Fabiszewski R. Sensoryka i podstawy perfumarii. Wrocław: MedPharm Polska; 2008.
- Jayaprakasha GK, Rao LJ, Sakariah KK. Chemical composition of volatile oil from *Cinnamomum zeylanicum* buds. *Z Naturforsch [C]*. 2002; 57(11–12): 990–993. doi: 10.1515/znc-2002-11-1206.
- Kędzia A, Ziółkowska-Klinkosz M, Kusiak A, Kochańska B, Kędzia AW, Wojtaszek-Słomińska A. Działanie *in vitro* olejku cynamonowego (*Oleum Cinnamomi*) na grzyby drożdżopodobne. *Postępy Fitoterapii* 2015; 16(1): 16–20.
- Wang R, Wang R, Yang B. Extraction of essential oils from five cinnamon leaves and identification of their volatile compound compositions. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 2009; 10(2): 289–292.
- Doyle AA, Stephens JC. A review of cinnamaldehyde and its derivatives as antibacterial agents. *Fitoterapia* 2019; 139: 104405. doi: 10.1016/j.fitote.2019.104405.
- Czapska I, Studzińska-Sroka E, Byłka W. *In vitro* evaluation of biological activities of cinnamon. *Postępy Fitoterapii* 2019; 4: 251–256. doi: 10.25121/PF.2019.20.4.251.
- Kędzia A. Aktywność olejku cynamonowego (*Oleum Cinnamomi*) wobec bakterii beztlenowych. *Postępy Fitoterapii* 2011; 1: 3–8.
- Gunaydin C, Arslan G, Bilge SS. Proconvulsant effect of *trans*-cinnamaldehyde in pentylenetetrazole-induced kindling model of epilepsy: The role of TRPA1 channels. *Neuroscience Letters* 2020; 721: 134823. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134823.
- Song F, Li H, Sun J, Wang S. Protective effects of cinnamic acid and cinnamic aldehyde on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats. *J Ethnopharmacol.* 2013; 150(1): 125–130.
- Xue YL, Shi HX, Murad F, Bian K. Vasodilatory effects of cinnamaldehyde and its mechanism of action in the rat aorta. *Vascular health and risk management* 2011; 7: 273–280. doi: 10.2147/VHRM.S15429.
- Kalawaj K, Lemieszek M. Prozdrowotne właściwości cynamonu. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2015; 21(3): 328–331.
- El-Bassossy HM, Fahmy A, Badawy D. Cinnamaldehyde protects from the hypertension associated with diabetes. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(11): 3007–3012. doi: 10.1016/j.fct.2011.07.060.
- Subash Babu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S. Cinnamaldehyde – A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine.* 2007; 14(1): 15–22.
- Tian F, Yu CT, Ye WD, Wang Q. Cinnamaldehyde induces cell apoptosis mediated by a novel circular RNA hsa\_circ\_0043256 in non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 493(3): 1260–1266.
- Chiang YF, Chen HY, Huang KC, Lin PH, Hsia SM. Dietary Antioxidant *Trans*-Cinnamaldehyde Reduced Visfatin-Induced Breast Cancer Progression: In Vivo and In Vitro Study. *Antioxidants* 2019; 8(12): 625. doi: 10.3390/antiox8120625.
- Cabello CM, Bair WB 3rd, Lamore SD, Ley S, Bause AS, Azimian S, Wondrak GT. The cinnamon-derived Michael acceptor cinnamic aldehyde impairs melanoma cell proliferation, invasiveness, and tumor growth. *Free Radic Biol Med.* 2009; 46(2): 220–231.
- Smith CK, Moore CA, Elahi EN, Smart AT, Hotchkiss SA. Human skin absorption and metabolism of the contact allergens, cinnamic aldehyde, and cinnamic alcohol. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000; 168(3): 189–199.
- Chao LK, Hua KF, Hsu HY, Cheng SS, Lin IF, Chen CJ, Chang ST. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46(1): 220–231.
- Mateen S, Shahzad S, Ahmad S, Naeem SS, Khalid S, Akhtar K, Rizvi W, Moin S. Cinnamaldehyde and eugenol attenuates collagen induced arthritis via reduction of free radicals and pro-inflammatory cytokines. *Phytomedicine* 2019; 53: 70–78.
- Tanaka Y, Uchi H, Furue M. Antioxidant cinnamaldehyde attenuates UVB-induced photoaging. *J Dermatol Sci.* 2019; 96(3): 151–158.
- Chew EH, Nagle AA, Zhang Y, Scarmagnani S, Palaniappan P, Bradshaw TD, Westwell AD. Cinnamaldehydes inhibit thioredoxin reductase and induce Nrf2: potential candidates for cancer therapy and chemoprevention. *Free Radic Biol Med.* 2010; 48(1): 98–111.
- Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Furue M. Antioxidants cinnamaldehyde and Galactomyces fermentation filtrate downregulate senescence marker CDKN2A/p16INK4A via NRF2 activation in keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2019; 96(1): 53–56.
- Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C, Furue M. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2017; 85(1): 36–43.
- Shreaz S, Wani WA, Behbehani JM, Raja V, Irshad M, Karched M, Ali I, Siddiqi WA, Hun LT. Cinnamaldehyde and its derivatives, a novel class of antifungal agents. *Fitoterapia* 2016; 112: 116–131. doi: 10.1016/j.fitote.2016.05.016.
- Shreaz S, Bhatia R, Khan LA, Khan N, Maurya IK, Ahmad SI, Muralidhar S, Manzoor N. Cinnamic aldehydes affect hydrolytic enzyme secretion and morphogenesis in oral *Candida* isolates. *Microb Pathog.* 2012; 52: 251–258.



30. Shreaz S, Bhatia R, Khan LA, Khan N, Muralidhar S, Basir SF, Manzoor N. Spice oil cinnamaldehyde exhibits potent anticandidal activity against fluconazole resistant clinical isolates. *Fitoterapia* 2011; 82: 1012–1020.
31. Quale JM, Landman D, Zaman MM, Bumey S, Sathe SS. In Vitro Activity of Cinnamomum zeylanicum Against Azole Resistant and Sensitive Candida Species and a Pilot Study of Cinnamon for Oral Candidiasis. *Am J Chin Med*. 1996; 24: 103–109. doi: 10.1142/S0192415X96000153.
32. Liu Y, Zhang Y, Zhou Y, Wang T, Deng X, Chu X, Zhou T. Cinnamaldehyde inhibits type three secretion system in Salmonella enterica serovar Typhimurium by affecting the expression of key effector proteins. *Vet Microbiol*. 2019; 239: 108463. doi: 10.1016/j.vetmic.2019.108463.
33. Rogiers G, Kebede BT, Van Loey A, Michiels CW. Membrane fatty acid composition as a determinant of Listeria monocytogenes sensitivity to trans-cinnamaldehyde. *Res Microbiol*. 2017; 168(6): 536–546.
34. Wagle BR, Upadhyay A, Upadhyaya I, Shrestha S, Arsi K, Liyanage R, Venkitanarayanan K, Donoghue DJ, Donoghue AM. Trans-cinnamaldehyde, eugenol and carvacrol reduce Campylobacter jejuni biofilms and modulate expression of select genes and proteins. *Frontiers in Microbiology* 2019; 10: 1837. doi: 10.3389/fmicb.2019.01837.
35. Ma S, Ma S. The development of FtsZ inhibitors as potential antibacterial agents. *Chem Med Chem*. 2012; 7(7): 1161–1172.
36. Domadia P, Swarup S, Bhunia A, Sivaraman J, Dasgupta D. Inhibition of bacterial cell division protein FtsZ by cinnamaldehyde. *Biochem Pharmacol*. 2007; 74(6): 831–840.
37. Albano M, et al. Antibacterial and anti-biofilm activities of cinnamaldehyde against S. epidermidis. *Microb Pathog*. 2019; 126: 231–238.
38. Nowotarska SW, Nowotarski K, Grant IR, Elliott CT, Friedman M, Situ C. Mechanisms of Antimicrobial Action of Cinnamon and Oregano Oils, Cinnamaldehyde, Carvacrol, 2,5-Dihydroxybenzaldehyde, and 2-Hydroxy-5-Methoxybenzaldehyde against Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (Map). *Foods* 2017; 6(9): 72. doi: 10.3390/foods6090072.
39. Gill AO, Holley RA. Inhibition of membrane bound ATPases of Escherichia coli and Listeria monocytogenes by plant oil aromatics. *Int J Food Microbiol*. 2006; 111(2): 170–174.
40. Niu C, Afre S, Gilbert ES. Subinhibitory concentrations of cinnamaldehyde interfere with quorum sensing. *Lett Appl Microbiol*. 2006; 43(5): 489–494.
41. Ashakirin SN, Tripathy M, Patil UK, Majeed ABA. Chemistry and bioactivity of Cinnamaldehyde: a natural molecule of medicinal importance. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017; 8(6): 2333–2340.
42. Logashina YA, Korolkova YV, Kozlov SA, Andreev YA. TRPA1 Channel as a Regulator of Neurogenic Inflammation and Pain: Structure, Function, Role in Pathophysiology, and Therapeutic Potential of Ligands. *Biochemistry* 2019; 84(2): 101–118.
43. Atoyán R, Shander D, Botchkareva NV. Non-Neuronal Expression of Transient Receptor Potential Type A1 (TRPA1) in Human Skin. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(9): 2312–2315.
44. Højland CR, Andersen HH, Poulsen JN, Arendt-Nielsen L, Gazerani P. A human surrogate model of itch utilizing the TRPA1 agonist trans-cinnamaldehyde. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95(7): 798–803.
45. Śpiewak R. Wyprysk kontaktowy. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2009; 26(5): 375–377.
46. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B, Świerczyńska-Machura D. Uczulenie kontaktowe na środki zapachowe. *Med Pr*. 2006; 57(5): 431–437.
47. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B, Świerczyńska-Machura D. Uczulenie na kosmetyki i środki zapachowe. *Med Pr*. 2004; 55(2): 203–206.
48. Kieć-Świerczyńska M. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. *Alerg Astma Immun*. 1998; 3(2): 61–65.
49. Elahi EN, Wright Z, Hinselwood D, Hotchkiss SA, Basketter DA, Smith Pease CK. Protein binding and metabolism influence the relative skin sensitization potential of cinnamic compounds. *Chem Res Toxicol*. 2004; 17(3): 301–310.
50. Cheung C, Hotchkiss SA, Pease CKS. Cinnamic compound metabolism in human skin and the role metabolism may play in determining relative sensitization potency. *J Dermatol Sci*. 2003; 31(1): 9–19.
51. Śpiewak R. Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2014; 1(4): 150–157.
52. Majewski S. Podrażnienia i alergie jako reakcja na kosmetyki. *Alergia* 2004; 1: 21–23.
53. Szybiak J, Wiechula D. Problemy skórne związane ze stosowaniem kosmetyków. *Przegl Dermatol*. 2013; 100: 392–399.
54. Chomiczewska D, Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B. Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia. Część I epidemiologia, etiopatogeneza i obraz kliniczny. *Med Pr*. 2008; 59(5): 409–419.
55. De Groot A. Contact Allergy to and Other Adverse Effects of Fragrances: A Brief Overview. *Dermatitis* 2020; 31(1): 13–35.
56. Wojciechowska M, Gocki J, Bartuzi Z. Występowanie objawów ubocznych, nadwrażliwości i alergii na wybrane składniki kosmetyków oraz chrom i nikiel wśród studentek kosmetologii. *Alerg Astma Immun*. 2007; 12(2): 87–91.
57. Rudzki E, Rebandel P, Jaworski E. Alergia kontaktowa na składowe perfum: izoeugenol i eugenol. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2004; 4: 177–179.