BRIEF REPORT

Genotoxic Evaluation of Linalool in Neuronal PC12 Cells

Arezoo Rajabian[1,2],
Elham Pourheidar[3],
Hamid Reza Sadeghnia[4]

[1] Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences Mashhad, Iran
[2] Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3] Associate Proffessor, Department of Intensive Care Unit, Hazrat Rasoul Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Associate Proffessor, Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

(Received October 5, 2020 ; Accepted August 8, 2021)

Abstract

Background and purpose: Linalool is one of the main constituents of the essential oil of some aromatic plants, including *Lavandula angustifolia*. It is used in cosmetics and pharmaceutical industry. In this study, the cytotoxicity and genotoxicity of (±) linalool and its naturally occurring enantiomer, (*R*)-(-) linalool, were evaluated in neuronal PC12 cells.

Materials and methods: PC12 cells were incubated with different concentrations of racemate linalool and (*R*)-(-) linalool for 12 and 24 h. Cytotoxicvity and genotoxicity were evaluated using MTT assay and single cell gel electrophoresis (comet) assay, respectively.

Results: Findings showed that (±) linalool and (*R*)-(-) linalool (3200 µM) significantly reduced cell viability to 76.2% and 92%, compared to the control group (untreated cells) ($P<0.001$). IC50 values after 12 h and 24 h exposure to (±) linalool and (*R*)-(-) linalool were 2700 µM and 5440 µM, and 2600 µM and 3040 µM, respectively. Following treatment by (±) linalool or (*R*)-(-) linalool for 12 or 24 h, the DNA contents in the comets tail, as an indicator of genotoxicity, significantly increased to 21.36 ± 3.1%, 27.6 ± 2.3% and 15.2 ± 1.6% and 21.3 ± 2%, respectively ($P<0.001$).

Conclusion: In this study, racemate linalool and its enantiomer, (*R*)-(-) linalool, decreased the viability of PC12 cells via induction of genotoxicity. (*R*)-(-) linalool exhibited more cytotoxicity than (±) linalool.

Keywords: DNA damage, linalool, cytotoxicity, genotoxicity

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (201): 134-141 (Persian).

*** Corresponding Author: Hamid Reza Sadeghnia -** Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences Mashhad, Iran (E-mail: sadeghniahr@mums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.4.2]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره ۲۰۱ مهر سال ۱۴۰۰ (۱۳۴-۱۴۱)

بررسی سمیت ژنومی لینالول در سلول های عصبی PC12

آرزو رجبیان [۱و۲]
الهام پور حیدر [۳]
حمید رضا صادق نیا [۴]

چکیده

سابقه و هدف: لینالول از اجزای اصلی روغن های فرار برخی از گیاهان معطر شامل *Lavandula angustifolia* است. این جزء معطر در مواد آرایشی- بهداشتی وصنعت داروسازی به‌کار می‌رود. در این مطالعه، سمیت سلولی و ژنومی (±) لینالول و انانتیومری که به‌طور طبیعی یافت می‌شود، (R)-(-) لینالول، درسلول های عصبی PC12 (مشتق از فئوکروموسایتومای رت) مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، سلول‌های PC12 به مدت ۱۲ و ۲۴ ساعت با غلظت‌های مختلف لینالول راسمیک و انانتیومر آن (۱-۳۲۰۰ µM) تیمار شدند، سپس سمیت سلولی لینالول با آزمون MTT و سمیت ژنومی با استفاده از آزمون ژل الکتروفورز تک سلولی (کامت) ارزیابی شد.

یافته‌ها: براساس نتایج، (±) لینالول و انانتیومر آن موجب کاهش قابل ملاحظه بقای سلول‌ها تا ۷۶/۲ و ۹۲ درصد (غلظت ۳۲۰۰µM) درمقایسه با گروه کنترل (سلول های تیمار نشده) شدند (P<۰/۰۰۱). شاخص‌های IC50 پس از ۱۲ و ۲۴ ساعت مواجهه با (±) لینالول به ترتیب ۲۷۰۰µM و ۵۴۴۰ و با (R)-(-) لینالول µM ۲۶۰۰ و ۳۰۴۰ محاسبه شد. همچنین سمیت ژنومی که، به صورت درصد محتوی DNA در دنباله کامت مشخص می‌شود، پس از ۱۲ و ۲۴ ساعت مواجهه با (±) لینالول تا ۳/۱±۲۱/۳۶ درصد و ۲/۳±۲۷/۶ درصد و (R)-(-) لینالول تا ۱/۶± ۱۵/۲ درصد و ۲ ± ۲۱/۳ درصد به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت(P <۰/۰۰۱).

واژه های کلیدی: آسیب DNA ، لینالول، سمیت سلولی، سمیت ژنومی

مقدمه

(*R*)-(-) لینالول یک منوترپن طبیعی، با نام شیمیایی ۳ و ۷- دی متیل اکتا-۱و ۶-دی ان-۳- ال (تصویرشماره ۱) و انانتیومرهای آن، جزء اصلی در روغن های فرار در گیاهان معطر شامل *Lavandula angustifolia* Mill. ، *Melissa officinalis* L، *Rosmarinus officinalis* L، *Cymbopogon citratus* DC، است(۱). لینالول و انانتیومرهای آن، به عنوان ترکیب معطر و طعم دهنده، در محصولات آرایشی- بهداشتی، بسیاری از مواد غذایی فراوری شده و نوشابه‌ها و نیز فرمولاسیون‌های دارویی به‌کار می‌روند(۲). علاوه بر این لینالول به عنوان ترکیب واسط در سنتز ویتامین E در صنعت نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. سازمان خواربار و کشاورزی ملل

مولف مسئول: حمیدرضا صادق نیا- مشهد-میدان آزادی-پردیس دانشگاه- دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد E-mail: sadeghniahr@mums.ac.ir
۱. استادیار، گروه طب داخلی، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲. مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳. دانشیار، بخش مراقبت های ویژه، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۴. دانشیار، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک، گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۹/۷/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۹/۷/۱۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۰/۵/۱۷

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.4.2]

متحد (FAO) و سازمان بهداشت جهانی (WHO) حداکثر میزان مجاز مصرف روزانه لینالول را ۰/۵ mg/kg ذکر کرده‌اند(۳).

تماس انسان با لینالول و انانتیومرهای آن گسترده بوده و نه تنها محصولات آرایشی- بهداشتی، فرآورده‌های غذایی و نوشابه‌ها را در بر می‌گیرد، بلکه شامل تماس با آن به‌صورت طبیعی از طریق میوه جات و ادویه جات نیز می‌باشد. تخمین زده می‌شود که میزان تماس روزانه با لینالول و انانتیومرهای آن حدود ۱۴۰ µg/kg می‌باشد (تقریباً یک چهارم حداکثر میزان مجاز مصرف روزانه لینالول). اگرچه لینالول دارای سیکل کبدی و روده‌ای است، اما به دلیل دفع نسبتا سریع از طریق ادرار (به دنبال کونژوگاسیون با گلوکورونیک اسید) و نیز به‌صورت استنشاقی، در بدن تجمع نمی‌یابد(۴). اثرات فارماکولوژی مختلفی شامل ضد تشنج، ضد درد، ضد افسردگی، ضد اضطراب، ضد التهاب وهمچنین محافظت‌کننده عصبی و آنتی‌اکسیدانی در سیستم عصبی مرکزی برای لینالول در مطالعات آزمایشگاهی اخیر نشان داده شده است. در برخی مطالعات، اثرات بیولوژیکی لینالول راسمیک از جمله اثرات آرامبخشی به (*R*)-(-) لینالول نسبت داده شده است(۱). به علاوه، لینالول (۸۰ µM، ۴۰ و ۲۰) موجب توقف سیکل سلولی در منطقه Sub-G1 و نتیجتا آسیب DNA در سلول‌های سرطانی پروستات شده است. اثرات پیش-آپپتوزی لینالول در رده سلول‌های لوسمی نیز گزارش شده است(۵).

مطالعات سم شناسی یک بخش ضروری در روند تبدیل داروهای گیاهی به محصول دارویی می‌باشد(۶). با توجه به داده‌های ناکافی در خصوص سمیت لینالول و انانتیومر چپ گرد آن(۷)، در این مطالعه برآن شدیم تا سمیت سلولی و ژنومی لینالول را در سلول‌های عصبی PC12 (مشتق از فئوکروموسایتومای رت) با استفاده از آزمون‌های MTT و comet (کامت) بررسی نماییم. همچنین مقایسه‌ای میان لینالول راسمیک و انانتیومر آن در القای این اثرات در این سلول‌ها انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

جهت سنجش سمیت سلولی لینالول از آزمون MTT استفاده شد. به‌طور مختصر، سلول‌های PC12 (کد NCBI: C153، انیستیتو پاستور، تهران) با دانسیته ۱۰۰۰۰ -۵۰۰۰ سلول در پلیت ۹۶ خانه کشت داده شده و سپس با غلظت‌های افزایشی لینالول (شرکت سیگما، ۱µM-۳۲۰۰) به مدت ۱۲ و ۲۴ ساعت مواجه شدند. سپس به روش استاندارد رنگ سنجی با معرف MTT (۳-(۴و۵- دی متیل تیازولیل-۲-ایل) ۲و۵- دی فنیل تترازولیوم بروماید، مرک، آلمان) میزان بقای سلولی تعیین شد(۸). جهت بررسی سمیت ژنومی لینالول از آزمون کامت یا ژل الکتروفورز تک سلولی استفاده شد. به‌طور مختصر سلول‌ها با دانسیته 10^6 در پلیت ۱۲ خانه کشت داده شده و سپس در معرض غلظت‌های µM ۱و ۵۰ و ۱۶۰۰ از لینالول به مدت ۱۲ و ۲۴ ساعت قرار گرفتند. سپس سلول‌ها در ژل آگاروز با نقطه ذوب پایین لود شده و بر روی لام‌های کوت شده با آگاروز با نقطه ذوب نرمال قرار داده شدند. سپس لام‌ها در معرض بافر لیزکننده به مدت ۱۲ ساعت قرار گرفته و به ۴۰ دقیقه الکتروفوز شدند. لام‌ها پس از شستشو با محلول ادیتیوم برومید (۲۰ µg/ml) رنگ‌آمیزی و با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت و بزرگنمایی ۴۰۰ ارزیابی شدند. شدت آسیب DNA (دنباله کامت) به‌وسیله نرم افزار CASP اندازه گیری شد(۸).

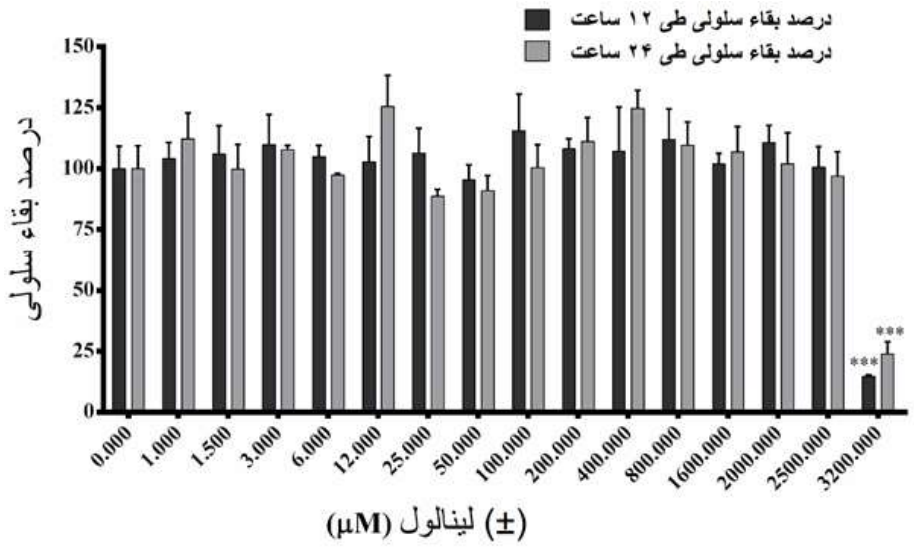
یافته ها و بحث

بقای سلول‌های PC12 به میزان قابل توجهی تا ۸۵/۳ و ۷۶/۲ درصد پس از ۱۲ و ۲۴ ساعت مواجهه با ۳۲۰۰ µM (±) لینالول کاهش یافت (تصویر شماره ۱، P<۰/۰۰۱). همچنین، ۹۴/۵ و ۹۲ درصد کاهش در بقای سلول ها پس از ۱۲ و ۲۴ ساعت مواجهه با (*R*)-(-) لینالول مشاهده شد (تصویر ۲، P<۰/۰۰۱). ۱۲ ساعت انکوباسیون سلول‌ها با ۲۶۰۰ µM از (*R*)-(-) لینالول

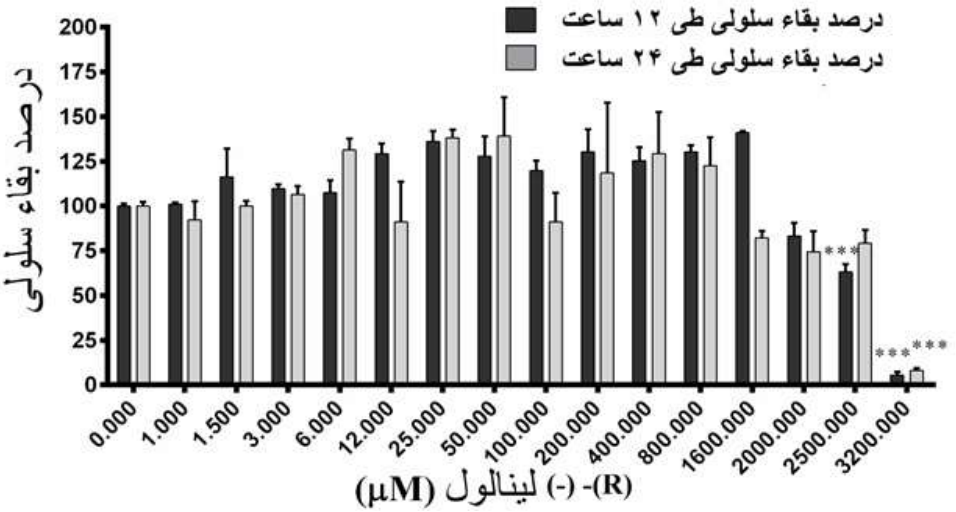
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.4.2]

موجب ۳۶/۸ درصد کاهش در بقای سلول‌ها شد. شاخص IC_{50} متعاقب ۱۲ و ۲۴ ساعت انکوباسیون با (±) لینالول به ترتیب ۵۴۴۰ µM و ۲۷۰۰ و با (*R*)-(−) لینالول ۰۴۰ µM و ۲۶۰۰ تخمین زده شد (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۱: بررسی اثر (±) لینالول بر بقای سلول های PC12. سلول های PC12 با غلظت های افزایشی (±) لینالول به مدت ۱۲ و ۲۴ ساعت تیمار شده و سپس میزان بقای سلولی با استفاده از آزمون MTT بررسی شد. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند (n=۹). جهت آنالیز آماری از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و جهت مقایسه بین گروهی از تست تعقیبی Tukey-Karmer استفاده شد.
***: ۰/۰۰۱ >P در مقایسه با گروه کنترل (غلظت صفر لینالول).

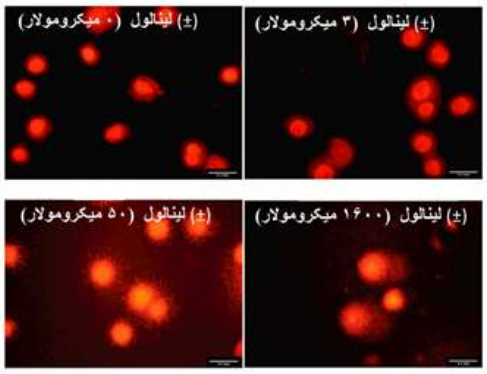


تصویر شماره ۲: بررسی (*R*)-(−) لینالول بر بقای سلول های PC12. سلول های PC12 با غلظت های افزایشی (*R*)-(−) لینالول به مدت ۱۲ و ۲۴ ساعت تیمار شده و سپس میزان بقای سلولی با استفاده از آزمون MTT بررسی شد. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند (n=۹). جهت آنالیز آماری از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و جهت مقایسه بین گروهی از تست تعقیبی Tukey-Karmer استفاده شد.
***: ۰/۰۰۱ >P در مقایسه با گروه کنترل (غلظت صفر لینالول).

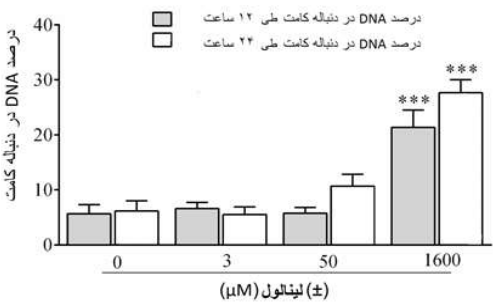
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.4.2]

همان‌طور که در تصاویر شماره ۳ و ۴ نشان داده شده است، آسیب DNA به صورت درصد محتوی DNA در دنباله کامت (درصد tail DNA) پس از ۱۲ و ۲۴ ساعت مواجهه با (±) لینالول تا ۳/۱ ± ۲۱/۳۶ و ۲/۳ ±۶/۲۷ و مواجهه با (*R*)-(-) لینالول ۱/۶ ± ۱۵/۲ و ۲ ± ۲۱/۳ افزایش یافت (P<۰/۰۰۱).

A



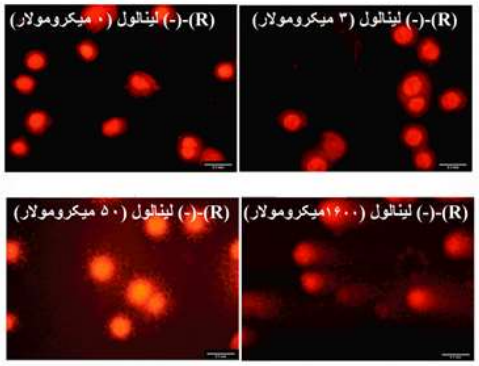
B



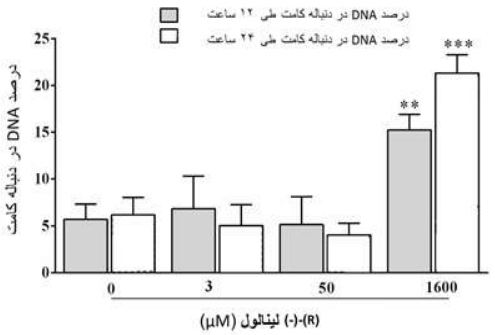
تصویر شماره ۳: بررسی اثر (±) لینالول بر میزان آسیب DNA در سلول های PC12. سلول های PC12 با غلظت های افزایشی (±) لینالول به مدت ۱۲ و ۲۴ ساعت تیمار شده و سپس میزان آسیب DNA به صورت درصد محتوی DNA در دنباله کامت (tail DNA %) با استفاده از آزمون کامت بررسی شد. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند (n=۹). جهت آنالیز آماری از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و جهت مقایسه بین گروهی از تست تعقیبی Tukey-Karmer استفاده شد.
***: P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل (غلظت صفر لینالول).

در این مطالعه، سمیت احتمالی لینالول در سلول‌های PC12 به صورت برون تنی ارزیابی شد. نتایج این مطالعه نشان داد که لینالول و بخصوص با انانتیومر چپ گرد آن در غلظت‌های بالا (بیش تر از µM ۲۶۰۰) به‌صورت معنی‌داری میزان بقای سلولی را کاهش داده و موجب آسیب بارز ژنومی می شوند. همچنین، بر اساس IC_{50} محاسبه شده، سمیت بیش‌تر لینالول چپ گرد نسبت به فرم راسمیک پیشنهاد می شود. خصوصیات سم شناسی عمومی لینالول پیش‌تر شرح داده شده است. LD_{50} لینالول در جوندگان براساس یافته‌های مطالعات سم شناسی حاد، متعاقب تجویز خوراکی، تزریق داخل صفاقی و زیرپوستی به ترتیب حدود ۲۲۰۰، ۱۴۷۰ و ۲۰۰۰ mg/kg گزارش شده است(۲).

A



B



تصویر شماره ۴: بررسی اثر (*R*)-(-) لینالول بر میزان آسیب DNA در سلول های PC12. سلول های PC12 با غلظت های افزایشی (*R*)-(-) لینالول به مدت ۱۲ و ۲۴ ساعت تیمار شده و سپس میزان آسیب DNA به صورت درصد محتوی DNA در دنباله کامت (% tail DNA) با استفاده از آزمون کامت بررسی شد. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند (n=۹). جهت آنالیز آماری از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و جهت مقایسه بین گروهی از تست تعقیبی Tukey-Karmer استفاده شد.
***: P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل (غلظت صفر لینالول).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.4.2]

Politano و همکاران نیز اثرات سمی لینالول بر تولیدمثل و تکامل جنین را در رت بررسی کردند. حداکثر دوز لینالول که فاقد اثرات سمی (NOEL) بر مادر و جنین می‌باشد به ترتیب حدود ۵۰۰ و ۱۰۰۰ mg/kg تعیین شد(۹).

مطالعه فارماکوکینتیک لینالول در رت نشان داد که تجویز لینالول با دوز mg/kg ۲۹، غلظتی معادل ۲۱۰ nM در پلاسما ایجاد می‌کند(۱۰). لذا به‌نظر می‌رسد غلظت‌های به‌کار رفته در این مطالعه قابل مقایسه با تجویز دوزهای سمی لینالول باشد. Sun و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که لینالول (۲۰، ۴۰، ۸۰ μM) موجب مهار رشد سلول‌های سرطانی پروستات و القای مرگ سلولی آپپتوزی در این سلول‌ها شده است(۵). Rodenak-Kladniew وهمکاران نشان دادند که لینالول (۰/۵–۲ mM) به صورت وابسته به دوز موجب مهار تکثیر سلولی از طریق القای آپپتوز و قطعه قطعه شدن DNA در سلول‌های کبدی Hep-G2 شده است(۱۱). در مطالعه‌ای دیگر، بقای سلول های اندوتلیال و فیبروبلاست پس از مواجهه با لینالول در محدوده غلظتی ۵/۷–۱۶ mM به میزان قابل توجهی کاهش یافت(۱۲).

القای سمیت سلولی توسط لینالول و نانوذره‌های آن (۲۰۰–۱۶۰۰ μM)، در سلول‌های فیبروبلاست موشی Balb-C 3T3 و سلول‌های فیبروبلاست ریوی همسترچینی V79 تا ۹۰ و ۷۰ درصد نیز گزارش شده است(۱۳). به علاوه، لینالول راسمیک (شاخص تقسیم هسته‌ای= ۸۱۰μM) آسیب کروموزومی را در سلول‌های فیبروبلاست ریوی همسترچینی V79 القا کرده است(۱۴). این یافته‌ها، در تایید نتایج مطالعه حاضر، سمیت سلولی و ژنومی لینالول را در سلول های عصبی PC12 تایید می‌کند.

Di Sotto و همکاران با استفاده از آزمون micronucleus در لنفوسیت‌های خون محیطی انسان نشان دادند که سمیت ژنومی اسانس لاواندر بطور عمده ناشی از لینالیل استات می‌باشد. در این مطالعه لینالول با حداکثر غلظت ۱۰۰ μg/ml (۶۴۸/۳ μM) فاقد سمیت ژنومی بارزی بود که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد(۱۵). همچنین در مطالعه ای اخیر، در رت های تیمار شده با (*R*)-(-) لینالول به‌صورت خوراکی با دوز ۱۰–۲۰۰ mg/kg آسیب ژنومی بارزی در لنفوسیت های خون محیطی و بافت مغز با استفاده از آزمون کامت قلیایی مشاهده نشد(۱۶). همچنین به دنبال تجویز خوراکی لینالول با دوز های ۱۰۰ mg/kg و ۲۰۰ به موش سوری، سمیت ژنومی قابل توجهی در لنفوسیت های خون محیطی با استفاده از آزمون میکرونوکلئوس مشاهده نشد(۱۷). برخی نتایج متناقض ممکن است ناشی از غلظت‌های متفاوت، سیستم‌های سلولی متفاوت و روش‌های مختلف ارزیابی‌کننده آسیب ژنومی باشد(۱۸). در حقیقت در این چند مطالعه غلظت‌های پایینی از لینالول به‌صورت خوراکی تجویز شده است، که با توجه به فراهمی زیستی پایین و دفع سریع لینالول می‌تواند مطرح‌کننده سمیت پایین این ترکیب باشد. در حالی که در مطالعه ما دوز سلول‌های PC12 با غلظت‌های بالای لینالول به مدت نسبتا طولانی (۲۴ ساعت) مواجه شده‌اند که می‌تواند در موارد مسمومیت‌های شدید و حاد با لینالول اتفاق بیفتد.

در نتیجه سمیت ژنومی القا شده توسط لینالول راسمیک و انانتیومر آن در کاهش بقای سلول های PC12 دخالت دارند. انانتیومرچپ گرد لینالول نسبت به نوع راسمیک آن سمیت سلولی بیش‌تری نشان داد. لازم است مطالعات بیش‌تری برای شناسایی مکانیسم های دخیل در سمیت ژنومی و سمیت سلولی توسط لینالول، بخصوص انانتیومر چپ گرد آن انجام شود.

سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد (تایید اخلاق پژوهشی به شماره ۹۹/۳۲۷۴۹۰) که حامی مالی این طرح پژوهشی بوده است، تشکر وقدردانی می‌شود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.4.2]

References

1. Sugawara Y, Chihiro Hara C, Tamura K, Fujii T, Nakamura A, Masujima T, Aokic T. Sedative effect on humans of inhalation of essential oil of linalool: Sensory evaluation and physiological measurements using optically active linalools. Anal Chim Acta 1998; 365(1-3): 293-299.
2. Letizia CS, Cocchiara J, Lalko J, Api AM. Fragrance material review on linalool. Food Chem Toxicol 2003; 41(7): 943-964.
3. Politano VT, Lewis EM, Hoberman AM, Christian MS, Diener RM, Api AM. Evaluation of the developmental toxicity of linalool in rats. Int J Toxicol 2008; 27(2): 183-188.
4. Mitić-Ćulafić D, Zegura B, Nikolić B, Vuković-Gacić B, Knezević-Vukcević J, Filipic M. Protective effect of linalool, myrcene and eucalyptol against t-butyl hydroperoxide induced genotoxicity in bacteria and cultured human cells. Food Chemical Toxicol 2009; 47(1): 260-266.
5. Sun XB, Wang SM, Li T, Yang YQ. Anticancer activity of linalool terpenoid: apoptosis induction and cell cycle arrest in prostate cancer cells. Trop J Pharm Res 2015; 14(4): 619-625.
6. Pereira I, Severino P, Santos AC, Silva AM, Souto EB. Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems. Colloids Surf B Biointerfaces 2018; 171: 566-578.
7. Wu KM. Ghantous H. Birnkrant DB. Current regulatory toxicology perspectives on the development of herbal medicines to prescription drug products in the United States. Food Chem Toxicol 2008; 46(8): 2606-2610.
8. Api A, Belsito D, Bhatia S, Bruze M, Calow P, Dagli M, Dekant W, Fryer A, Kromidas L, La Cava S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, Linalool, CAS registry number 78-70-6. Food Chem Toxicol 2015; 82: S29-S38.
9. Rajabian A. Sadeghnia HR. Hosseini A. Mousavi SH. Boroushaki MT. 3Acetyl11ketoβboswellic acid attenuated oxidative glutamate toxicity in neuronlike cell lines by apoptosis inhibition. J Cell Biochem 2020; 121(2): 1778-1789.
10. Politano VT, Lewis EM, Hoberman AM, Christian MS, Diener RM, Api AM. Evaluation of the developmental toxicity of linalool in rats. Int J Toxicol 2008; 27(2): 183-188.
11. Nöldner M, Germer S, Koch E. Pharmacokinetics of linalool and linalyl acetate, the two main constituents of silexan, an essential oil from Lavandula angustifolia flowers, in rats. Planta Med 2011; 77(12): PM44.
12. Rodenak-Kladniew B, Castro A, Stärkel P, De Saeger C, de Bravo MG, Crespo R. Linalool induces cell cycle arrest and apoptosis in HepG2 cells through oxidative stress generation and modulation of Ras/MAPK and Akt/mTOR pathways. Life Sci 2018; 199: 48-59.
13. Prashar A, Locke IC, Evans CS. Cytotoxicity of lavender oil and its major components to human skin cells. Cell Prolif 2004; 37(3): 221-229.
14. Campos EV, Proença PLF, Oliveira JL, Pereira AES, de Morais Ribeiro LN, O Fernandes FO, et al. Carvacrol and linalool co-loaded in β-cyclodextrin-grafted chitosan nanoparticles as sustainable biopesticide aiming pest control. Sci Rep 2018; 8(1):1-14.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.4.2]

15. Singulani JL. Pedroso RS, Ribeiro AB, Nicolella HD, Freitas KS, Damasceno JL, et al. Mendes-Giannini MJ. Pires RH. Geraniol and linalool anticandidal activity, genotoxic potential and embryotoxic effect on zebrafish. Future Microbiol 2018; 13: 1637-1646.
16. Di Sotto A, Mazzanti G, Carbone F, Hrelia P, Maffei F. Genotoxicity of lavender oil, linalyl acetate, and linalool on human lymphocytes in vitro. Environ Mol Mutagen 2011; 52(1), 69-71.
17. Coelho V, Mazzardo-Martins L, Martins DF, Santos ARS, da Silva Brum LF, Picada JN. Pereira P. Neurobehavioral and genotoxic evaluation of (-)-linalool in mice. J Nat Med 2013; 67(4): 876-880.
18. da Silva VA, de Sousa JP, de Paula AFR, Pessôa HdLF, Tavares NdAC, da Cunha SMD, de Oliveira Lima E. Assessment of genotoxic effect of Ocimum basilicum L. and Linalool. Res Soc Dev 2020; 9(9): e07996127.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.4.2]