ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Εκτίμηση Της Ex Vivo Αντιαιμοπεταλιακής Δράσης Ροφημάτων από Ελληνικά Βότανα

Άρτεμις Χριστίνα Οικονομίδου

Αθήνα, 2017

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Νομικός Τζώρτζης (Επιβλέπων)
Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Καλογερόπουλος Νικόλαος
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Αντωνοπούλου Σμαραγδή
Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Άρτεμις Χριστίνα Οικονομίδου

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιολογίας, Βιοχημείας και Φυσιολογίας του Ανθρώπου και των Μικροοργανισμών του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου τη χρονική περίοδο από το Μάρτιο του 2016 έως τον Φεβρουάριο του 2017.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κ. Νομικό Τζώρτζη, επίκουρο καθηγητή και επιβλέποντα της πτυχιακής διατριβής, για την επιστημονική του καθοδήγηση και τις συμβουλές του, καθώς χωρίς τη βοήθειά του δε θα ήταν δυνατή η διεκπεραίωση της πτυχιακής μου διατριβής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ την Βασιλική Μαμάτα, για την προθυμία και την αμέριστη βοήθειά της. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου για την υποστήριξη τους σε αυτό το τελευταίο βήμα πριν την απόκτηση του μεταπτυχιακού διπλώματός μου, καθώς και την οικογένειά μου για τη συνεχή υποστήριξή τους σε κάθε απόφαση στη ζωή μου.

Πίνακας Περιεχομένων

Πίνακας Περιεχομένων 1
Περίληψη 3
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract) 4
Κατάλογος Εικόνων 5
Κατάλογος Σχημάτων 6
Κατάλογος Πινάκων 7
Συντομογραφίες 8
1. Εισαγωγή 10
1.1 Αρωματικά-Φαρμακευτικά Φυτά και Ροφήματα 10
1.1.1 Φαρμακευτικά φυτά 11
1.1.2 Αντιοξειδωτικές δράσεις φαρμακευτικών φυτών 11
1.2 Φυτοχημικά 12
1.2.1 Καροτενοειδή 12
1.2.2 Πολυφαινόλες 13
1.2.2.1 Φλαβονοειδή 14
1.2.2.2 Φαινολικά οξέα 14
1.2.3 Τερπένια 15
1.2.4 Λοιπές ενώσεις 16
1.3 Ελληνικά Αρωματικά φυτά 16
1.3.1 Χαμομήλι (Matricaria recutita) 16
1.3.2 Δίκταμο (Origanum dictamnus) 17
1.3.3 Ρίγανη (Origanum vulgare) 19
1.3.4 Μαντζουράνα (Origanum majorana) 21
1.3.5 Αντωναΐδα (Origanum microphyllum) 22
1.3.6 Φασκόμηλο (Salvia fruticosa) 23
1.3.7 Θρούμπι (Satureja Thymbra) 24
1.3.8 Θυμάρι (Thymus vulgaris) 25
1.3.9 Μελισσόχορτο (Melissa officinalis) 26
1.3.10 Φλισκούνι (Mentha pulegium) 27
1.3.11 Σπαθόχορτο (Hypericum perforatum) 28
1.3.12 Δεντρολίβανο (Rosmarinus officinalis) 30
1.4 Αιμοπετάλια και χρόνιες παθήσεις 31
1.4.1 Αιμοπετάλια 31
1.4.2 Αιμοπετάλια, αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα 33
1.5 Αιμοπετάλια και καρκίνος 35

1.6 Αιμοπετάλια και νευροεκφυλιστικές νόσοι 36
1.6.1 Αλτσχάϊμερ 37
1.7 Διατροφή και αιμοπετάλια 39
1.7.1 Βότανα, ροφήματα και αιμοπετάλια 42
1.8 Συσωρευτικοί παράγοντες 43
1.8.1 ADP - αιμοπετάλια 43
1.8.2 PAF - αιμοπετάλια 44
1.8.3 TRAP - αιμοπετάλια 45
1.9 Σκοπός 45
1.9.1 Συνοπτική Περιγραφή του ακαδημαϊκού ενδιαφέροντος για το ερευνητικό αντικείμενο 45
1.9.2 Σκοπός της Διατριβής 46
2. Μεθοδολογία 46
2.1 Φυτά 46
2.2 Διαδικασία παραλαβής αφυδατωμένου αφεψήματος 47
2.2.1 Πορεία Παρασκευής Ροφημάτων 48
2.3 Απομόνωση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP) 48
2.3.1 Υλικά 48
2.3.2 Πορεία 49
2.4 Πειράματα συσσώρευσης αιμοπεταλίων και εκτίμησης της αντιαιμοπεταλιακής δράσης των ροφημάτων. 49
2.4.1 Υλικά 50
2.4.3 Πορεία 50
2.5 Αναλύσεις σύστασης ροφημάτων σε φαινολικές ενώσεις και άλλες βιοδράσεις εκχυλισμάτων. 51
3 Αποτελέσματα 51
3.1 Σύσταση εκχυλισμάτων 51
3.2 Αντιαιμοπεταλιακή δράση εκχυλισμάτων 57
4 Συζήτηση 62
5. Βιβλιογραφία 70

Περίληψη

Εκτίμηση Της Ex Vivo Αντιαιμοπεταλιακής Δράσης Ροφημάτων από Ελληνικά Βότανα

Ά.Χ. Οικονομίδου[1], Σ. Αντωνοπούλου[1], Ν. Καλογερόπουλος[2], Τ. Νομικός[1]

[1]Εργαστήριο Βιολογίας, Βιοχημείας και Φυσιολογίας του Ανθρώπου και των Μικροοργανισμών, 2Εργαστήριο Χημείας-Βιοχημείας-Φυσικοχημείας Τροφίμων

Εισαγωγή

Η αυξημένη δραστικότητα των αιμοπεταλίων συμβάλλει στην αθηροθρόμβωση. Τα ροφήματα αυτοφυών αρωματικών φυτών αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της ελληνικής διατροφής ενώ περιέχουν πλήθος φυτοχημικών με δυνητικά αντιαιμοπεταλιακές δράσεις. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση και σύγκριση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης 12 ροφημάτων ελληνικών βοτάνων.

Μεθοδολογία-Υλικό

Η εκτίμηση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης έγινε σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια υγειών εθελοντών. Μετρήθηκε η ικανότητα των ροφημάτων να αναστέλλουν την επαγόμενη από ADP, TRAP και PAF συσσώρευση αιμοπεταλίων με την μέθοδο της συσσωρευομετρίας οπτικής διαπερατότητας. Υπολογίστηκε η συγκέντρωση που είναι ικανή να προκαλεί 50% αναστολή (IC_{50}) αιμοπεταλίων. Τα ροφήματα που χρησιμοποιήθηκαν προέκυψαν έπειτα από βρασμό 3 λεπτών. Τα ροφήματα λυοφιλιοποιήθηκαν και το υπόλειμμα επαναδιαλύθηκε σε φυσιολογικό ορό.

Αποτελέσματα

Όλα σχεδόν τα ροφήματα εμφάνισαν αντιαιμοπεταλιακή δράση και στους τρεις αγωνιστές των αιμοπεταλίων. Η ανασταλτική δράση στην επαγόμενη από ADP συσσώρευση αιμοπεταλίων εμφανίστηκε σε συγκεντρώσεις 0,1-1,2mg/ml. Την ισχυρότερη δράση εμφάνισαν το χαμομήλι, φλισκούνι και σπαθόχορτο. Η ανασταλτική δράση έναντι του TRAP εμφανίστηκε σε συγκεντρώσεις 0,1-5mg/ml με δραστικότερα το θρούμπι, σπαθόχορτο και φλισκούνι. Οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις έναντι του PAF ήταν 0,05-2,5mg/ml με δραστικότερα το χαμομήλι, φλισκούνι και δίκταμο. Το IC_{50} των ροφημάτων έναντι του PAF συσχετίζονταν με το IC_{50} έναντι του TRAP, ενώ η περιεκτικότητα σε ολικές φαινολικές ενώσεις και η in vitro αντιοξειδωτική δράση των εκχυλισμάτων δεν συσχετίζεται με την αντιαιμοπεταλιακή τους δράση.

Συμπεράσματα

Ροφήματα ελληνικών αρωματικών φυτών εμφανίζουν ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση με δραστικότερο το χαμομήλι. Τα πρόδρομα αυτά αποτελέσματα υποδεικνύουν την ανάγκη διατροφικών παρεμβάσεων με αρωματικά φυτά ώστε να αποδειχθεί η in vivo αντιαιμοπεταλιακή τους δράση.

Λέξεις κλειδιά: αντιαιμοπεταλιακή δράση, βότανο, φυτοχημικά, αιμοπετάλια, αρωματικά φυτά.

Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)

Ex vivo assessment of the antiplatelet activity of infusions deriving from Greek herbs

A.Ch. Oikonomidou[1], S. Antonopoulou[1], N. Kalogeropoulos[2] T. Nomikos[1]
[1]Department of Biology, Biochemistry and Physiology of Human and Microorganisms,
[2]Laboratory of Food Chemistry-Biochemistry-Physicochemistry

Background
The increased activity of platelets contributes to atherothrombosis. Infusions from wild herbs constitute an integral part of Greek diet and contain a variety of phytochemicals with potential antiplatelet actions. The aim of the study was to evaluate and compare the antiplatelet effect of 12 infusions from Greek herbs.

Methodology-Material
The antiplatelet effect was assessed with the use of platelets rich plasma from healthy volunteers. The infusions' capacity to inhibit the induced by ADP, TRAP and PAF platelet aggregation was measured with the Light Transmittance Aggregometry methodology. Particularly, the concentration causing 50% platelet inhibition (IC50) was calculated. The infusions, which were produced by boiling, were lyophilized and the residual was re-dissolved in saline solution.

Results
Almost all infusions showed antiplatelet activity against the three platelets agonists. The inhibitory effect on the ADP-induced platelet accumulation occurred at concentrations 0,1-1,2mg/ml. The Chamomile, pennyroyal and St John's-wort showed the highest activity. In the case of TRAP, it occurred from 0,1-5mg/ml, and the highest activity was shown by savory, St John's-wort and pennyroyal. The concentrations against PAF were 0,05-2,5mg/ml. The Chamomile, pennyroyal and Cretan dittany showed the highest activity. A correlation was observed between the IC_{50} shown by the infusions against PAF and TRAP, while the phenolic capacity and in vitro antioxidant activity did not correlate with the antiplatelet activity.

Conclusions
Infusions from Greek herbs exhibit potent antiplatelet activity with Chamomile being the most active. The results suggest that further nutritional interventions with aromatic plants is needed to demonstrate the antiplatelet activity in vivo.

Keywords: antiplatelet activity, herb, phytochemical, platelet, aromatic plants.

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Άνθη Χαμομηλιού 16
Εικόνα 2: Δίκταμο 18
Εικόνα 3: Ρίγανη 19
Εικόνα 4:Μαντζουράνα 21
Εικόνα 5: Αντωναΐδα 22
Εικόνα 6: Φασκόμηλο 23
Εικόνα 7:Θρούμπι 24
Εικόνα 8:Θυμάρι 25
Εικόνα 9:Μελλισόχορτο 26
Εικόνα 10: Φλισκούνι 27
Εικόνα 11: Σπαθόχορτο 29
Εικόνα 12:Άνθη Δεντρολίβανου 30

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1: Συσχέτιση IC_{50} (TRAP) και IC_{50} (PAF) με απλές φαινόλες 61
Σχήμα 2: Ενδεικτικές συσχετίσεις IC_{50} (A) με το IC_{50} (S) και IC_{50} (AUC) 64
Σχήμα 3: Συσχέτιση μεταξύ των IC_{50} έναντι των τριών συσσωρευτικών παραγόντων..... 64
Σχήμα 4: Σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των IC_{50} των τριων συσσωρευτιών παραγόντων με τις επιμέρους πολυφαινολικές ενώσεις των αφεψημάτων..... 65

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Ονομασία και ταξινόμηση αρωματικών φυτών 47
Πίνακας 2: Ποσότητα ξηρού υπολείμματος ανά κούπα ροφήματος (ξηρό υπόλειμμα μετά από βρασμό 3 g δρόγης). 51
Πίνακας 3:Σύσταση ξηρού υπολείμματος του ροφήματος 53
Πίνακας 4: Σύσταση τελικών εκχυλισμάτων 54
Πίνακας 5: Αντιαιμοπεταλιακή δράση εκχυλισμάτων εκφρασμένης σε IC_{50} έναντι της επαγόμενης από ADP συσσώρευσης αιμοπεταλίων 58
Πίνακας 6: Αντιαιμοπεταλιακή δράση εκχυλισμάτων εκφρασμένης σε IC_{50} έναντι της επαγόμενης από TRAP συσσώρευσης αιμοπεταλίων 58
Πίνακας 7: Αντιαιμοπεταλιακή δράση εκχυλισμάτων εκφρασμένης σε IC_{50} έναντι της επαγόμενης από PAF συσσώρευσης αιμοπεταλίων χρησιμοποιώντας το A 59
Πίνακας 8: Ποσοστό (%) κούπας αφεψήματος που αντιστοιχεί σε IC_{50} 60
Πίνακας 9: Διαφορές στις συγκεντρώσεις της πολυφαινολικής σύστασης ανάμεσα στα αφεψήματα που έδειξαν αντιαιμοπεταλιακή δράση έναντι εκείνων που έδειξαν συσσώρευση ... 66

Συντομογραφίες

AD	Νόσος του Αλτσχάϊμερ
ADP	Διφωσφορική αδενοσίνη
APPα	Πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς
APS	Αμυλοειδείς πλάκες
AUC	Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη
BSA	Αλβουμίνη βόειου ορού
cAMP	Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
COX-2	Κυκλοοξυγενάση-2
DNA	Δε(σ)οξυρινοβονουκλεϊ(νι)κό οξύ
EC_{50}	Συγκέντρωση που προκαλεί το 50% της μεγίστης δράσης
FAD	Οικογενής νόσος του Αλτσχάϊμερ
GPCR	Υποδοχέας των G-πρωτεϊνών
GPIIb/IIIa	Ιντεγκρίνη αIIbβ3
HCT116	Ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου
HD	Νόσος του Huntington
HDL	Λιποπρωτεϊνη υψηλής πυκνότητας
HT-29	Ανθρώπινα επιθηλιακά κολικά κύτταρα
IC_{50}	Συγκέντρωση που προκαλεί 50% αναστολή
IgE	Ανοσοσφαιρίνη Ε
IL-8	Ιντερλευκίνη-8
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
MND	Ασθένειες των κινητικών νευρώνων
NFTs	Ενδοκυτταρικά νευροϊνιδιακά συμπλέγματα
PAF	Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων
PAR-1	Υποδοχέας που ενεργοποιείται από πρωτεάση – Ισομορφή 1
PD	Νόσος του Πάρκινσον

PF4	Παράγοντας των αιμοπεταλίων - 4
PGI2	Προσταγλαδίνη I_2
PLAs	Φωσφολιπάση A_2
PPP	Πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια
PRP	Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια
PS-1	Πρεσενιλίνη 1
PS-2	Πρεσενιλίνη 2
RNS	Δραστικές μορφές αζώτου
ROS	Δραστικές μορφές οξυγόνου
S	Κλίση
SAD	Σποραδική νόσος του Αλτσχάϊμερ
SCA	Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία
SMA	Νωτιαία μυϊκή ατροφία
SW480	Κολικά καρκινικά κύτταρα
TF	Ιστικός παράγοντας
TRAP	Πεπτιδικός αγωνιστής του υποδοχέα της θρομβίνης
A	Ύψος συσσώρευσης
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

1. Εισαγωγή

1.1 Αρωματικά-Φαρμακευτικά Φυτά και Ροφήματα

Αρωματικά φυτά ονομάζονται τα είδη του φυτικού βασιλείου που έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την παρουσία αιθέριων ελαίων στα διάφορα μέρη τους. Τα αιθέρια έλαια αναφέρονται στις ουσίες που όταν απελευθερωθούν εκλύουν χαρακτηριστική οσμή (Máthé, 2015).

Φαρμακευτικά φυτά, καλούνται τα φυτά που περιέχουν ένα ή περισσότερα δραστικά συστατικά, τα οποία έχουν προληπτικές και θεραπευτικές ιδιότητες (Máthé, 2015). Πολλές φορές υπάρχει μια αλληλοσυσχέτιση μεταξύ των αρωματικών και φαρμακευτικών φυτών. Τα αρωματικά φυτά που δεν είναι και φαρμακευτικά είναι μικρά στον αριθμό, δεδομένου ότι υπάρχει μεγάλος αριθμός που είναι και τα δυο (Κουτσός, 2006).

Η χρήση φαρμάκων που προέρχονται από φυσικές πηγές είναι τόσο παλιά όσο και η εξελικτική πορεία του ανθρώπου. Οι πρωτόγονοι άνθρωποι άρχισαν να χρησιμοποιούν τα βότανα εμπειρικά και διέκριναν ποιος συνδυασμός των βοτάνων είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία κάθε πάθησης ή που ασκεί τοξικότητα. Τα φυτά χαρακτηρίζονται ως «βιοχημικά εργοστάσια" λόγω της παραγωγής βιοχημικών ουσιών με θεραπευτική ή τοξικολογική δράση (Bharti and Vasudeva, 2013).

Στην πλειοψηφία των χωρών, φαίνεται να είναι διαδεδομένη η χρήση θεραπευτικών χημικών ουσιών που προέρχονται από βότανα ή παράγωγα αυτών. Επιπρόσθετα, επιδημιολογικές έρευνες αποδεικνύουν ότι περισσότερο από 80% του παγκόσμιου πληθυσμού υιοθετεί πρακτικές εναλλακτικής ιατρικής, που στην πλειοψηφία τους περιλαμβάνουν τη χρήση θεραπευτικών βοτάνων (Seal, 2016). Τα φυτικά εκχυλίσματα βοτάνων είναι αποτελεσματικά διότι αλληλοεπιδρούν με συγκεκριμένους χημικούς υποδοχείς μέσα στο σώμα και μπορεί να θεωρηθούν από φαρμακοδυναμικής άποψης φάρμακα (Seal, 2016).

Αφεψήματα

Τα βότανα χρησιμοποιούνται ευρέως στην φαρμακευτική και την μαγειρική. Καταναλώνονται ευρέως σε όλο τον κόσμο, λόγω της γεύσης και των θεραπευτικών τους ιδιοτήτων. Τα

εκχυλίσματα των βοτάνων που παρασκευάζονται με βρασμό σε νερό ονομάζονται αφέψημα (Chanda and Kaneria, 2011). Με την παραπάνω διαδικασία εκχυλίζονται διάφορες κατηγορίες οργανικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων των υδατανθράκων, πρωτεϊνών, αμινοξέων, αρωματικών ουσιών, βιταμινών, πτητικών ελαίων και διάφορων φωτοχημικών (Karavoltsos et al., 2014).

1.1.1 Φαρμακευτικά φυτά

Ονομάζονται τα φυτά τα οποία η χρήση τους αλλά και η χρήση των προϊόντων τους βοηθάει στην θεραπεία ασθενειών. Για αυτό τον λόγο, κατέχουν περίοπτη θέση στην λαϊκή ή παραδοσιακή ιατρική. Στις μέρες μας, τα φυτά εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στην παραδοσιακή ιατρική για την θεραπεία, ανακούφιση ή πρόληψη πολλών ασθενειών. Η χρήση των φυτών για να θεραπεύσουν ασθένειες και να ανακουφίσουν τα σωματικά δεινά έχει ξεκινήσει από αρχαιοτάτων χρόνων. Σήμερα, η χρήση των φυτών αποτελεί έναν εναλλακτικό τρόπο θεραπείας διαφόρων ασθενειών (Sargın, Akçicek and Selvi, 2013).

1.1.2 Αντιοξειδωτικές δράσεις φαρμακευτικών φυτών

Στο ανθρώπινο σώμα υπάρχουν πολυάριθμες φυσιολογικές και βιοχημικές διεργασίες που μπορούν να παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και προιόντα δράσης αυτών. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να προκαλέσουν οξειδωτική βλάβη στα μοριακά συστατικά του σώματος όπως στα λιπίδια, στις πρωτεΐνες και στο DNA. Μακροχρόνια, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιες ασθένειες, όπως αθηροσκλήρωση, καρκίνος, διαβήτης και άλλες εκφυλιστικές ασθένειες. Η οξειδωτική διάσπαση των λιπιδίων επιταχύνεται από διάφορους παράγοντες τόσο εσωτερικούς όσο και εξωτερικούς. Οι παράγοντες που επιταχύνουν τη διάσπαση των λιπιδίων είναι οι ελεύθερες ρίζες, τα μεταλλικά ιόντα, το φως και η θερμότητα. Τα βότανα μπορεί να περιέχουν μια ευρεία ποικιλία μορίων εκκαθάρισης των ελεύθερων ριζών, όπως οι φαινολικές ενώσεις (φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή, κινόνες, κουμαρίνες, λιγνάνες, στιλβένια, και τανίνες), οι ενώσεις αζώτου (π.χ. αλκαλοειδή, αμίνες, κτλ.), βιταμίνες, τερπενοειδή και άλλοι ενδογενείς μεταβολίτες με αντιοξειδωτική δράση. Πρόσφατα, το ενδιαφέρον στράφηκε στην εύρεση φυσικών αντιοξειδωτικών στοχεύοντας στην αντικατάσταση των συνθετικών στα τρόφιμα και φάρμακα, καθώς πιθανολογείται πως αποτελούν παράγοντες καρκινογένεσης. Για

το λόγο αυτό τα βότανα και τα συστατικά τους έχουν χρησιμοποιηθεί ήδη ευρέως στη βιομηχανία τροφίμων (Ghasemi Pirbalouti et al., 2014).

1.2 Φυτοχημικά

Τα φυτοχημικά είναι ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους, με ποικίλη δομή, που συντίθενται σε συγκεκριμένα κύτταρα των φυτών σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Αποτελούν σημαντικά συστατικά του δευτερογενή μεταβολισμού των φυτών και κατατάσσονται με βάση τη χημική τους δομή και τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά σε εννέα κύριες ομάδες. Συγκεκριμένα τα φυτοχημικά διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες: τα καροτενοειδή, τις φυτοστερόλες, τις σαπωνίνες, τις γλυκοσινολάτες, τις πολυφαινόλες, τους αναστολείς πρωτεασών, τα μονοτερπένια, τα φυτοοιστρογόνα και τα σουλφίδια (Leitzmann, 2016).

Τα φυτοχημικά αν και δεν παίρνουν μέρος στις βασικές μεταβολικές διεργασίες των φυτών βοηθούν στην απώθηση παρασίτων και στην ρύθμιση της ανάπτυξης τους (Leitzmann, 2016). Η φαρμακολογική τους δράση είναι γνωστή από την αρχαιότητα και για αυτό το λόγο έχουν χρησιμοποιηθεί στην παραδοσιακή ιατρική με την μορφή φαρμακευτικών βοτάνων, τσαγιών και εκχυλισμάτων (Leitzmann, 2016).

Πολλά τρόφιμα όπως το τσάι, ο καφές, το κρασί, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα δημητριακά, οι ξηροί καρποί και τα κακάο περιέχουν πληθώρα φυτοχημικών, τα οποία βοηθούν στην αύξηση ένζυμων με αντιοξειδωτική δράση, νευροτροπικών παραγόντων και αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών. Εκτός όμως από την θετική επίδραση τους στην υγεία, τα συστατικά των βοτάνων μπορεί να έχουν και αρνητικές επιπτώσεις, ανάλογα με την δοσολογία που προσλαμβάνονται. Σε υψηλές δόσεις μπορεί να έχουν καρκινογόνες ή γενοτοξικές επιπτώσεις (Davinelli, et al., 2016).

1.2.1 Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή ανήκουν στην οικογένεια των τετρατερπενίων και είναι λιποδιαλυτές χρωστικές ουσίες που ευθύνονται για το κίτρινο, το πορτοκαλί και το κόκκινο χρώμα στα φρούτα, στα φύλλα και στα λουλούδια. Τα καροτενοειδή είναι υδρόφοβα και αποτελούνται από μία κεντρική αλυσίδα σαράντα ανθράκων με εναλλασσόμενους διπλούς και απλούς

δεσμούς και φέρουν μια κυκλική ή άκυκλη ακραία ομάδα. Έχουν βρεθεί πάνω από 600 είδη καροτενοειδών τα οποία χωρίζονται σε τρεις ομάδες τα καροτένια, τις ξανθοφύλλες και το λυκοπένιο. Στη φύση, τα trans-ισομερή των καροτενοειδών έχουν βρεθεί ως πιο θερμοδυναμικά σταθερά από τα cis-ισομερή. Ωστόσο κατά την επεξεργασία τους, έχουν βρεθεί να αλλάζουν σε cis-ισομερή, μεταβάλλοντας τη βιοδιαθεσιμότητά και αντιοξειδωτική τους ικανότητα (Padayachee, et al., 2015).

Από τα καροτενοειδή, το λυκοπένιο είναι αυτό που προσδίδει το κόκκινο χρώμα σε τρόφιμα όπως η ντομάτα και το καρπούζι ενώ το β-καροτένιο είναι αυτό που απαντά στα καρότα, στο μάνγκο, στη γλυκοπατάτα και στα νεκταρίνια. Τέλος η ζεαξανθίνη απαντά στα κίτρινα τρόφιμα όπως στο καλαμπόκι και στα καρότα ενώ η λουτεΐνη φαίνεται να απαντά στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Τέλος τα καροτενοειδή που έχουν στο άκρο ομάδα της β-ιονόνης είναι πρόδρομες ουσίες της βιταμίνης Α (Padayachee, et al., 2015).

Τα καροτενοειδή απορροφούνται στο σώμα με παρόμοιο τρόπο με τα λιπίδια και μεταφέρονται μέσω του λεμφικού σύστημα στο ήπαρ. Η απορρόφηση των καροτενοειδών εξαρτάται από διάφορα συστατικά των τροφών. Για παράδειγμα, μια δίαιτα υψηλή σε χοληστερόλη αυξάνει την απορρόφηση των καροτενοειδών. Δίαιτες που είναι πλούσιες σε καροτενοειδή σχετίζονται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου, καρδιαγγειακών παθήσεων, οστεοπόρωσης και διαβήτη (Milani, 2016).

1.2.2 Πολυφαινόλες

Οι φαινολικές ενώσεις, οι οποίες αναφέρονται και ως πολυφαινόλες βρίσκονται σε όλα τα φυτά. Έχουν αναφερθεί πάνω από 8.000 φαινολικές δομές, οι οποίες κυμαίνονται από απλά μόρια όπως φαινολικά οξέα μέχρι πολυμερείς ενώσεις όπως οι τανίνες (Sampson et al, 2002).

Οι πολυφαινόλες κατηγοριοποιούνται σε δύο ομάδες ανάλογα με τη χημική τους δομή, τα φλαβονοειδή και τα μη φλαβανοοειδή. Τα φλαβονοειδή περιλαμβάνουν τις φλαβανόλες, φλαβανόνες, φλαβόνες ενώ τα μη-φλαβονοειδή, ενώσεις όπως τα φαινολικά οξέα (Bi, Lim and Henry, 2016).

Οι πολυφαινόλες έχουν σημαντικούς βιολογικούς ρόλους στην υγεία του κυττάρου και επιδρούν θετικά στη μακροζωία. Οι κύριες δράσεις τους περιλαμβάνουν τις αντιοξειδωτικές, την επαγωγή της δράσης των φυτοοιστρογόνων, καθώς και άλλων ενζύμων αλλά και την ενεργοποίηση της μεταγραφής προστατευτικών γονιδίων (Padayachee, A. et al., 2015).

Η πλειοψηφία των πολυφαινολών που εισέρχονται στον οργανισμό μέσω των τροφίμων, αποικοδομούνται στο παχύ έντερο σε μικρότερες φαινόλες μέσω της φυσικής μικροχλωρίδας του οργανισμού. Στη συνέχεια οδηγούνται στο ήπαρ όπου εκεί δέχονται επιπλέον βιομετασχηματισμό πριν μεταφερθούν σε συγκεκριμένους ιστούς όπου λαμβάνουν χώρα βιοδραστικά αποτελέσματα. Η αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών εξαρτάται από την ικανότητά τους να δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ή υπεροξυλικές ρίζες λιπιδίων (Ragusa, et al., 2016).

1.2.2.1 Φλαβονοειδή

Τα φλαβονοειδή περιλαμβάνουν τουλάχιστον 4.000 ενώσεις και μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τη χημική τους δομή (Leitzmann, C., 2016). Συγκεκριμένα διακρίνονται σε 6 κύριες υποκατηγορίες ανάλογα με το βαθμό οξείδωσης του ετεροκυκλικού οξυγόνου: ανθοκυανίνες, φλαβανόνες, φλαβαν-3-όλες, φλαβόνες, φλαβονόλες, και ισοφλαβόνες (Sá, et al., 2015).

Η κατανάλωση φλαβονοειδών μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, καρδιαγγειακών και άλλων χρόνιων παθήσεων. Μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση φλαβονών μειώνει σε μεγαλύτερο βαθμό τα καρδιαγγειακά νοσήματα στις γυναίκες ενώ συνδέετε με χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου, τόσο στους άνδρες όσο και τις γυναίκες (Sá, et al., 2015). Το τσάι, το κόκκινο κρασί, τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν υψηλή περιεκτικότητα φαλαβονοειδών και αποτελεί έναν από τους λόγους που η συχνή κατανάλωση τους σχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά (Egert and Rimbach, 2011).

1.2.2.2 Φαινολικά οξέα

Στα φυτά τα πιο κοινά φαινολικά οξέα είναι το χλωρογενικό οξύ, το καφεϊκό οξύ και το φερουλικό οξύ. Αυτά βρίσκονται σε πολλά φυτικά τρόφιμα όπως ο καφές, το κόκκινο κρασί, τα μήλα, τα αχλάδια, τα μούρα, οι ντομάτες, τα δαμάσκηνα και στα αφεψήματα. Η κατανάλωση

χλωρογενικού οξεός, που υπάρχει στον καφέ ή στο μαύρο τσάι αυξάνει τη συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος των ανθρώπων, ενώ φαίνεται να καταστέλλει τη δρασικότητα των ελευθέρων ριζών. Το χλωρογενικό οξύ βρέθηκε να καταστέλλει την οξείδωση της LDL χοληστερόλης ενώ, χυμός μήλου, πλούσιος σε φαινολικά οξέα, μπορεί να μείωσει την LDL στο πλάσμα (Leitzmann, 2016).

1.2.3 Τερπένια

Τα τερπένια ή αλλιώς τερπενοειδή αποτελούν μια ομάδα με μεγάλη ποικιλότητα. Μεγάλο μέρος τους απαντάται στο φυτικό βασίλειο και προέρχεται από το μεβαλονικό οξύ, από όπου παράγονται βιοσυνθετικά (Máthé, 2015). Τα τερπένια είναι ισοπρενοειδή άκυκλα ή κυκλικά και ανάλογα με τον αριθμό των ισοπρενικών ομάδων που περιέχουν κατανέμονται σε πέντε ομάδες (Μπόσκου, 2004):

- μονοτερπένια (περιέχουν δύο ισοπρενικές ομάδες)
- σεσκιτερπένια (περιέχουν τρείς ισοπρενικές ομάδες)
- διτερπένια (περιέχουν τέσσερις ισοπρενικές ομάδες)
- τριτερπένια (περιέχουν έξι ισοπρενικές ομάδες)
- τετρατερπένια (περιέχουν οκτώ ισοπρενικές ομάδες)

Από τα τερπενοειδή τα μονοτερπένια και τα σεσκιτερπένια αποτελούν συστατικά των αιθέριων ελαίων. Στα μονοτερπένια ανήκουν η λιναλοόλη, το α-πινένιο, η καμφορά, το λιμονένιο, η βορνεόλη κ.ά. (Máthé, 2015). Τα μονοτερπένια όπως η μενθόλη (μέντα), καρβόνη (κύμινο) και λιμονένιο (ελαίου εσπεριδοειδών) είναι δραστικές ουσίες σε βότανα και μπαχαρικά με πληθώρα βιολογικών δράσεων (Miras-Moreno et al., 2016).

Τα σεσκιτερπένια προέρχονται από το πυροφωσφορικό εστέρα της φαρνεσόλης και βρίσκονται κυρίως στα φυτά και στους μύκητες. Στα σεσκιτερπένια ανήκει το καρυοφυλλένιο, η πολυγοδιάλη, το β-φαρνεσένιο κ.α. (Máthé, 2015).

Στην οικογένεια των τριτερπενίων ανήκουν οι φυτοστερόλες που είναι δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών. Οι ενώσεις αυτές είναι απαραίτητες για την υγεία του ανθρώπου. Οι

πιο συνηθισμένες φυτοστερόλες που συναντώνται στα φυτά είναι η στιγμαστερόλη, η καμπεστερόλη, και η β-σιτοστερόλη. Οι φυτοστερόλες φαίνεται ότι έχουν αντιφλεγμονώδεις, αντιδιαβητική, αντικαρκινική δράση και μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα (Miras-Moreno et al., 2016).

1.2.4 Λοιπές ενώσεις

Άλλες ενώσεις που βρίσκονται στα φυτά και συγκεκριμένα στα βότανα είναι: τα αλκαλοειδή, με χαρακτηριστικό τους γνώρισμα την ύπαρξη αζώτου στο μόριό τους, λοιπές αζωτούχες ενώσεις, θειούχες ενώσεις και άλλες οργανικές ενώσεις, όπως λιπίδια, μέταλλα και βιταμίνες. Οι προαναφερθείσες ενώσεις έχουν συσχετιστεί με πληθώρα θεραπευτικών δράσεων και έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στην παραδοσιακή ιατρική (Miras-Moreno et al., 2016).

1.3 Ελληνικά Αρωματικά φυτά

1.3.1 Χαμομήλι (Matricaria recutita)

Τάξη: Asterales

Οικογένεια: Asteraceae

Γένος: Matricaria

Είδος: recutita

Κοινή Ονομασία: Χαμομήλι

Εικόνα 1: Άνθη Χαμομηλιού

Γενικά χαρακτηριστικά

Το χαμομήλι (*Εικόνα 1*) ανήκει στην οικογένεια Asteraceae και βρίσκεται κυρίως σε δύο μορφές, το "Γερμανικό Χαμομήλι", Chamomilla recutita, και το "Ρωμαϊκό Χαμομήλι", Chamaemelu
m nobile. Το "Γερμανικό Χαμομήλι", είναι η πιο διαδεδομένη ποικιλία. Είναι εγγενές στην Ευρώπη και τη δυτική Ασία και είναι πολύ διαδεδομένο ως ζεστό ρόφημα (Seal, 2016).

Το είδος Matricaria recutita έχει κεφαλές που περιέχουν δώδεκα έως είκοσι επάκρια άνθη με ωοειδή σχήμα σε μία ανθοδόχη και μεγάλο αριθμό επιδίσκιων ανθών με σωληνοειδή σχήμα. Η διάμετρος των κεφαλίδων κυμαίνεται από 10 έως 17mm (Samuelsson, 2005). Τα κύρια συστατικά του αιθέριου ελαίου της δρόγης είναι η βισαβολόλη και τα οξείδια της καθώς και το

τσαμαζουλένιο που ανήκει στα αζουλένια (McKay and Blumberg, 2006). Επιπλέον τα επάκρια άνθη περιέχουν πλήθος φλαβονοειδών που έχουν συσχετιστεί με τη σπασμολυτική δράση του χαμομηλιού (Samuelsson, 2005).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Η ευρεία χρήση του Marticaria recutita οφείλεται στην αντιφλεγμονώδη, αναλγητική, αντιμικροβιακή και καταπραϋντική του δράση. Στην πραγματικότητα, το άνθος του φυτού το οποίο περιέχει μια μεγάλη ποικιλία δραστικών χημικών συστατικών, όπως τα φλαβονοειδή, την απιγενίνη, τη λουτεολίνη και τη κερκετίνη είναι αυτό που προσδίδει στο χαμομήλι τις θεραπευτικές του εφαρμογές (Seal, 2016).

Σήμερα, το χαμομήλι, χρησιμοποιείται ευρέως σε όλο τον κόσμο, με τη μορφή αφεψήματος σε βρέφη και ενήλικες για την αντιμετώπιση κοιλιακών πόνων και τις ήπιες στομαχικές διαταραχές ή τα συμπτώματα άγχους. Ακόμα, το αιθέριο έλαιο, που απομονώνεται μέσω απόσταξης, σχετίζεται με διάφορα φαρμακευτικά οφέλη λόγω των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών, αντιμυκητισιακών και αντιβακτηριακών ιδιοτήτων του. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι το χαμομήλι έχει πιθανή αντικαρκινική δράση. Άλλες χρήσεις του είναι σε καλλυντικά και ως αρωματική ουσία σε τρόφιμα, ποτά, προϊόντα αρτοποιίας, παγωτά, και καπνού (Das, 2014). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι φαινολικές ενώσεις του χαμομηλιού διεγείρουν το μεταβολισμό των μετάλλων μειώνοντας τη τοξικότητα τους (Karavoltsos et al., 2014).

Επιπρόσθετα έχει αναφερθεί ότι το υδατικό εκχύλισμα του χαμομηλιού έχει σημαντική αντιαιμοπεταλιακή δράση (Pierre et al., 2005). Συγκεκριμένα, πιθανολογείται ότι το χαμομήλι αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που επάγεται από το ADP και το κολλαγόνο, ενώ έχει αναφερθεί ότι αναστέλλει τη σύνθεση θρομβοξανίου Β2 που προκαλείται, είτε από το ADP ή το κολλαγόνο (McKay and Blumberg, 2006).

1.3.2 Δίκταμο (Origanum dictamnus)

Τάξη: Lamiales

Οικογένεια: Lamiaceae, Χειλανθή

Γένος: Origanum

Είδος: dictamnus

Κοινή Ονομασία: Δίκταμο

Εικόνα 2: Δίκταμο

Γενικά χαρακτηριστικά

Το δίκταμο (*Εικόνα 2*) είναι γνωστό με διάφορες λαϊκές ονομασίες. Η ονομασία "σταματόχορτο", προέρχεται από τη χρήση του δίκταμου ως επουλωτικού μέσου σε αιμορραγίες, ενώ η ονομασία "στομαχόχορτο" αναφέρεται στην θεραπευτική του δράση έναντι των στομαχικών πόνων. Οι άλλες ονομασίες του δίκταμου όπως "μαλλιαρόχορτο" και "γέροντας" αναφέρονται στη μορφολογία του φυτού διότι τα εναέρια μέρη του καλύπτονται από πυκνές λευκές τρίχες (Liolios et al., 2010).

Το δίκταμο είναι ένα αρωματικό φυτό που ανήκει στα πολυετή φυτά της οικογένειας Lamiaceae (οικογένεια της μέντας), το οποίο ευδοκιμεί στην Ελλάδα (EMA/HMPC, 2013). Το δίκταμο είναι ένα ποώδες φυτό, με ποικίλες θεραπευτικές χρήσεις (Martínez-Francés et al., 2015). Χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή ιατρική στην Ελλάδα και σε όλη την Ευρώπη λόγω των αντιβακτηριακών και αντιμυκητιακών ιδιοτήτων του. Ως διατροφικό και φαρμακευτικό φυτό, χρησιμοποιείται ως τονωτικό και χωνευτικό. Ακόμα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παθήσεων των νεφρών και του ήπατος, της παχυσαρκία και των πονοκεφάλων (Shayista, Zahoor and Phalestine, 2013).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Το δίκταμο αποτέλεσε στην αρχαιότητα ένα διάσημο φαρμακευτικό φυτό το όποιο είχε χαρακτηριστεί ως πανάκεια. Χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα για τις διαταραχές του πεπτικού συστήματος, όπως το γαστρικό έλκος. Επιπλέον έχει χρησιμοποιηθεί σε διαταραχές της σπλήνας, σε ρευματισμούς, αλλά και για για τη διευκόλυνση του τοκετού και κατά διαφόρων γυναικολογικών παθήσεων (EMA/HMPC, 2013).

Τα φύλλα του φυτού περιέχουν φλαβονοειδή μερικά από τα οποία έχουν σπασμολυτική δράση. Το αιθέριο έλαιο του έχει καρβακρόλη, α-τερπινένιο, π–κυμένιο, καρυοφυλλένιο, βορνεόλη, τερπιν-1-εν-4-όλη ως κυρίαρχες ενώσεις. Διάφορες μελέτες, έχουν δείξει ότι τα

έλαια του έχουν ισχυρή αντιμικροβιακή δράση. Αυτή η δραστηριότητα θα μπορούσε να αποδοθεί στο υψηλό ποσοστό των φαινολικών ενώσεων του και συγκεκριμένα, της καρβακρόλης, της θυμόλης, του π-κυμένιο και του προδρόμου γ-τερπινένιου (Shayista, Zahoor and Phalestine, 2013). Επίσης η δρόγη περιέχει υψηλή συγκέντρωση διαφόρων πολυφαινολικών ενώσεων, κουμαρίνες, τριτερπένια, τοκοφερόλες, στερόλες και λιπαρά οξέα (Krigas, 2015). Τα μέρη αυτά του φυτού χρησιμοποιούνται παραδοσιακά στην Ελλάδα σε κονιοποιημένη μορφή για την παρασκευή αφέψημων ή με την μορφή βάμματος για δερματική χρήση. Τέλος έχει χρησιμοποιηθεί κατά της ουλίτιδας, του βήχα και του κρυολόγημα είτε ως εκχύλισμα είτε ως διάλυμα για γαργάρες (Skoula and Kamenopoulos, 1996).

1.3.3 Ρίγανη (Origanum vulgare)

Ταξη: Lamiales

Οικογενεια: Lamiaceae, Χειλανθή

Γένος: Origanum

Είδος: vulgare

Κοινή Ονομασία: Ρίγανη

Εικόνα 3: Ρίγανη

Γενικά χαρακτηριστικά

Η ρίγανη (*Εικόνα 3*) είναι ένα αρκετά διαδεδομένο φυτό στη λεκάνη της Μεσογείου. Είναι εγγενής στα νησιά και στις παράκτιες περιοχές της ηπειρωτικής χώρας της Ελλάδα ενώ συναντάται ακόμα και σε μέρη με υψηλό υψόμετρο (Karamanos, et al., 2013).

Τα εναέρια μέρη της ρίγανης φέρουν αδενικό και μη αδενικό τρίχωμα. Το μη αδενικό τρίχωμα συμμετέχει κατά κύριο λόγο στη άμυνα του φυτού ενάντια στα παράσιτα. Επιπλέον, αποτρέπουν την απώλεια νερού και συμμετέχουν στη διατήρηση της σωστής θερμοκρασίας των φύλλων και στην απορρόφηση φωτός μέσω της αύξησης της αντανάκλασης φωτός. Το αδενικό τρίχωμα δρα ως μηχανισμός έκκρισης του αιθέριου ελαίου, το οποίο αποτελεί ένα προστατευτικό μηχανισμό ενάντια στα αρπακτικά, και σε παθογόνους μικροοργανισμούς (Shafiee-Hajiabad, Hardt and Honermeier, 2014).

Η μορφολογία των αδενικών τριχωμάτων μπορεί να ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τον φυτικό ιστό και τα διαφορετικά είδη του γένους. Δύο διαφορετικά είδη αδενικού τριχώματος μπορούν να εντοπιστούν στην επιδερμίδα της ρίγανης, το άμισχο και έμμισχο. Το άμισχο αδενικό τρίχωμα αποτελείται από ένα βασικό στέλεχος και ένα πολυκυτταρικό μίσχο. Ο αριθμός των κυττάρων του μίσχου ποικίλλει ανάμεσα στα διάφορα είδη ρίγανης. Η κεφαλή αποτελείται από τέσσερα κεντρικά κύτταρα και από οκτώ έως δώδεκα περιφερειακά κύτταρα. Το έμμισχο αδενικό τρίχωμα, το οποίο είναι πολύ μικρότερο από το άμισχο, και μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο τύπους: τον τύπο Ι και τύπο ΙΙ. Ο τύπος Ι αποτελείται από ένα βασικό στέλεχος και ένα στρογγυλεμένο επίμηκες μίσχο, ενώ ο τύπος ΙΙ αποτελείται από ένα κύτταρο βάσης, που φέρει από ένα έως τρεις μίσχους (Shafiee-Hajiabad, Hardt and Honermeier, 2014).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Η ρίγανη, χρησιμοποιείται παραδοσιακά ως αποχρεμπτικό, σπασμολυτικό, διουρητικό και αντισηπτικό. Τέλος βρίσκει χρήση στην αντιμετώπιση δερματολογικών παθήσεων (Bharti, et al., 2013). Στην Ελληνική και Ρωμαϊκή αυτοκρατορία, τα φύλλα της ρίγανη χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία δερματικών πληγών, την ανακούφιση των μυϊκών πόνων και ως αντισηπτικό (Singletary, 2010). Στην Ελλάδα, η ρίγανη εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ως αφέψημά κατά του κρυολογήματος και των στομαχικών διαταραχών (Singletary, 2010).

Στην Ελλάδα η ρίγανη χρησιμοποιείται ευρέως στη γαστρονομία, κυρίως λόγω της υψηλής περιεκτικότητα σε αιθέρια έλαια πλούσια σε μονοτερπένια, καρβακρόλη και θυμόλη που είναι υπεύθυνες για το άρωμα και τη γεύση της (Grevsen et al., 2009). Η αντιοξειδωτική δράση της ελληνικής ρίγανης εν μέρει οφείλεται στην καρβακρόλη και τη θυμόλη (Kogiannou, et al., 2013).

Μελέτες ανέφεραν τις αντιμικροβιακές και αντιοξειδωτικές του ιδιότητες της ρίγανης και επιπλέον έδειξαν ότι η καρβακρόλη έχει ανασταλτική δράση έναντι συγκεκριμένων τύπων καρκινικών κυττάρων. Το αιθέριο έλαιο διαθέτει πολλαπλές βιολογικές δράσεις, όπως αντιοξειδωτική, αντιμυκητιακή, υπογλυκαιμική και αντιβακτηριακή. Ενώ εκτιμάται ότι η ισχυρή αντιοξειδωτική δράση της θα μπορούσε να φανεί πολύτιμη στη θεραπεία του καρκίνου, των καρδιακών παθήσεων και της υπέρταση. Επιπρόσθετα, αναφέρθηκε ότι οι

αντιοξειδωτικές δραστηριότητες του O. vulgare μπορεί να αναστείλει την υπεροξείδωση των λιπιδίων (Shayista, Zahoor and Phalestine, 2013).

1.3.4 Μαντζουράνα (Origanum majorana)

Τάξη: Lamiales

Οικογένεια: Lamiaceae, Χειλανθή

Γένος: Origanum

Είδος: majorana

Κοινή Ονομασία: Μαντζουράνα

Εικόνα 4:Μαντζουράνα

Γενικά χαρακτηριστικά

Η μαντζουράνα (*Εικόνα 4*) είναι ένα ποώδες, πολυετές φυτό που φύεται στην Ανατολική Μεσόγειο σε ξηρές και βραχώδεις πλαγιές, σε υψόμετρο από 100 έως 1500μ πάνω από τη στάθμη της θάλασσας. Ανθίζει κατά την εαρινή περίοδο, συνήθως από το Μάιο έως το Σεπτέμβριο (Baranauskienė, Venskutonis and Demyttenaere, 2005). Η μαντζουράνα χρησιμοποιείται ευρύτατα στην μαγειρική για την παρασκευή σαλτσών, κρεάτων, ψαριών και κονσερβοποιημένων τροφίμων (Novak, Lukas and Franz, 2008).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Η μαντζουράνα έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα και στη παραδοσιακή ιατρική. Έχει χρησιμοποιηθεί ως μέσο αντιμετώπισης κραμπών, κατάθλιψης, ζάλης, γαστρεντερικών διαταραχών, ημικρανιών, πονοκεφάλων, παροξυσμικού βήχα και ως διουρητικό. Η μαντζουράνα έχει χρησιμοποιηθεί, υπό τη μορφή εκχυλίσματος, ως διεγερτικό, εφιδρωτικό και εμμηναγωγό. Επίσης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πολλών καρδιαγγειακων και αιματολογικών διαταραχών άλλα και για την αντιμετώπιση του πυρετού, φλεγμονωδών καταστάσεων και άσθματος (Hajlaoui et al., 2016).

Οι κυρίες ενώσεις που βρίσκονται στη μαντζουράνα είναι: οι υδρογονάνθρακες του μονοτερπενίου (όπως το α-πινένιο, β-πινένιο, καμφένιο, και γ-τερπινένιο), τα οξυγονωμένα μονοτερπένια ιδιαίτερα η τερπινένιο-4-όλη, το ένυδρο cis-σαβινένιο και η τερπινεόλη, οι φαινολικές ενώσεις ιδιαίτερα τα φλαβονοειδή (όπως απιγενίνη, εσπερετίνη, κερκετίνη ,

καμπφερόλη) και οι φαινολικοί γλυκοσίδες (Bina and Rahimi, 2016). Η υψηλή περιεκτικότητά της ματζουράνας σε φαινολικά οξέα και φλαβονοειδή προσδίδει στο φυτό ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Παραδοσιακά, το φυτό έχει χρησιμοποιηθεί για την καταπολέμηση διαφόρων ασθενειών όπως του άσθματος, της δυσπεψίας, του πονοκεφάλου και των ρευματισμών (Sellami et al., 2009). Το υδατικό εκχύλισμα του αιθέριου ελαίου και το εκχύλισμα του οξικού αιθυλεστέρα από το εναέριο μέρος της ματζουρανας παρουσιάζουν σημαντική αντιοξειδωτική δράση (Bina and Rahimi, 2016).

Το αιθέριο έλαιο της ματζουράνας έχει συσχετιστεί με ισχυρή αντιμικροβιακή δράση (Sellami et al., 2009). Συγκεκριμένα οι βιοδραστικές ενώσεις όπως το τερπινένιο-4-όλη, ένυδρο σαβινένιο, οξικός λιναλυλεστέρας, γ-τερπινένιο και λιναλοόλη που βρίσκονται στη μαντζουράνα παρουσιάζουν υψηλή αντιβακτηριακή δράση σε ευρύ φάσμα βακτηρίων και έχει αναφερθεί ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπισης της μικροβιακής αντοχής στα συμβατικά αντιβιοτικά (Sellami et al., 2009). Τέλος, έχει διατυπωθεί ότι το εκχύλισμα των φύλλων της μαντζουράνας αναστέλλει τη προσκόλληση των αιμοπεταλίων και τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP, το αραχιδονικό οξύ και τη θρομβίνη (Bina and Rahimi, 2016).

1.3.5 Αντωναΐδα (Origanum microphyllum)

Τάξη: Lamiales

Οικογενεια:Lamiaceae, Χειλανθή

Γένος: origanum

Είδος: microphyllum

Κοινή Ονομασία: Αντωναΐδα

Εικόνα 5: Αντωναΐδα

Γενικά χαρακτηριστικά

Η αντωναΐδα (*Εικόνα 5*) είναι ένας μικρού ύψους θάμνος, ενδημικός στην Κρήτη κυρίως στις ορεινές περιοχές (Aligiannis et al., 2001). Αποτελεί ένα φαρμακευτικό φυτό που χρησιμοποιείται και στη μαγειρική καθώς έχει χαρακτηριστική πικάντικη γεύση (Shayista, Zahoor and Phalestine, 2013).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Σαράντα ένα συστατικά έχουν βρεθεί στο αιθέριο έλαιο της Αντωναΐδας, όπως τερπίνη-4-όλης, γ-τερπινένιο, λιναλοόλη, α-τερπινένιο, σαβινένι, β-καρυοφυλλένιο, και τερπινολένιο (Karousou, Vokou and Kokkini, 1998). Σε μεγαλύτερη περιεκτικότητα βρίσκονται τα συστατικά λιναλοόλη, το σαβινένιο και το γ-τερπινένιο. Οι ουσίες αυτές έχουν αναφερθεί ότι έχουν αντιμικροβιακή και αντιοξειδωτική δράση (Aligiannis et al., 2001). Ακόμα στην Αντωναΐδα βρίσκονται διάφορα μονοτερπένια όπως το cis-σαβινένιο-ένυδρο, το σαβινένιο και το trans-σαβινένιο-ένυδρο (Gotsiou et al., 2002).

1.3.6 Φασκόμηλο (Salvia fruticosa)

Τάξη: Lamiales

Οικογένεια: Lamiaceae, Χειλανθή

Γένος: Salvia

Είδος: fruticosa

Κοινή Ονομασία: Φασκόμηλο

Εικόνα 6: Φασκόμηλο

Γενικά χαρακτηριστικά

Το φασκόμηλο (*Εικόνα 6*) είναι ένα πολυετές βότανο που προέρχεται από την περιοχή της ανατολικής Μεσογείου (Hani and Bayachou, 2014). Τα φύλλα του φασκόμηλου και το αιθέριο έλαιο του περιέχουν διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, όπως ροσμαρινικό οξύ, τανίνες, φλαβονοειδή (σαλγινένη, λουτεολίνη και ισπιδουλίνη), διτερπενοειδή (καρνοσόλη) και τριτερπενοειδή (ουρσολικό οξύ) (Sevindik and Rencuzogullari, 2013).

Τα φασκόμηλο και τα συναφή είδη Salvia, χρησιμοποιούνται από την αρχαιότητα για πολλές παθήσεις όπως την επιληψία, κρυολογήματα, βρογχίτιδα, φυματίωση, αιμορραγία και διαταραχές της εμμήνου ρήσης (Topcu 2006). Σήμερα τα φύλλα του του φασκόμηλου χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα στα τρόφιμα ως καρυκεύματα λόγω του αρώματος και της γεύση τους ενώ τα αποξηραμένα φύλλα χρησιμοποιούνται για την παρασκευή τσαγιού (Sevindik and Rencuzogullari, 2013).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Παραδοσιακά, τα φύλλα του φασκόμηλου χρησιμοποιούνται ως αφέψημα με την έγχυση ζεστού βρασμένου νερού. Το φασκόμηλο περιέχει σημαντικές ποσότητες βιοδραστικών ενώσεων όπως φαινολικά και τερπενοειδή που έχουν αντιφλεγμονώδη, αντιμικροβιακή και αντιοξειδωτική δράση (Torun et al., 2014). Επιπλέον το υδατικό εκχύλισμα των φύλλων της *S. fruticosa* χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων του πεπτικού συστήματος και έναντι του διαβήτη. Συγκεκριμένα έχει προταθεί ότι το φασκόμηλο μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης. Σύμφωνα με έρευνες οι μεταβολίτες του φασκόμηλου έχουν αντιμυκητιακή δράση. Επιπλέον, τόσο το ελαϊκό όσο και αλκοολικό εκχύλισμα του έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες και διεγείρουν το μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA σε καρκινικά κύτταρα. Περαιτέρω, το αιθανολικό εκχύλισμα έχει ανασταλτική δράση έναντι του καρκίνου του μαστού (Hani and Bayachou, 2014). Εκτός από τη χρήση της ως ζεστό αφέψημα η S. fruticosa χρησιμοποιείται ευρέως, σε χαμάμ για εισπνοές αλλά και ως βάμμα για εξωτερική χρήση (Boukhary et al., 2016).

1.3.7 Θρούμπι (Satureja Thymbra)

Τάξη: Lamiales

Οικογένεια: Lamiaceae, Χειλανθή

Γένος: Satureja

Είδος: Thymbra

Κοινή Ονομασία: Θρούμπι

Εικόνα 7:Θρούμπι

Γενικά χαρακτηριστικά

Το θρούμπι (*Εικόνα 7*) αποτελεί το πιο κοινό δείγμα του γένους Satureja και είναι ενδημικό στην περιοχή της Μεσογείου, όπου χρησιμοποιείται ως μπαχαρικό. Το θρούμπι χρησιμοποιείται από την αρχαιότητα λόγο των αντισηπτικών και διουρητικών ιδιοτήτων του (Fitsiou et al., 2016). Στα βυζαντινά χρόνια το θρούμπι ήταν ευρέως διαδεδομένο γιατί χρησιμοποιόταν από τους καλόγερους, για την παρασκευή μιας σούπας γνωστή ως “Βυζαντινό Αγιοζούμι” (Ανάση, 1976). Στην παραδοσιακή ιατρική το θρούμπι είναι γνωστό ως θεραπευτικό μέσο, λόγω των αντισηπτικών, γαστροπροστατευτικών και διουρητικών ιδιοτήτων του (Chorianopoulos et al., 2006).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Το θρούμπι είναι πλούσιο σε θυμόλη και καρβακρόλη ενώ σε μεγάλο ποσοστό περιέχει π-κυμένιο και γ-τερπινένιο (Fitsiou et al., 2016). Το αιθέριο έλαιο του θρούμπι έχει ισχυρή αντιοξειδωτική, αντιμυκητιακή, αντιβακτηριακή, αντιϊκή δράση και εντομοκτόνες ιδιότητες (Fitsiou et al., 2016). Επιπλέον, λόγω της σημαντικής αντιβακτηριακής και αντιμυκητιακής δράσης το αιθέριο έλαιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα αποτελεσματικό εντομοκτόνο, έχοντας ως συγκριτικό πλεονέκτημα την έλλειψη γενοτοξικότητας. Αντίστοιχα έχει διατυπωθεί ότι το αιθέριο έλαιο του θρούμπι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μία φθηνή πηγή φυσικού αντιβακτηριακού συντηρητικού για την παρεμπόδιση της ανάπτυξης των βακτηρίων στα τρόφιμα με σκοπό την επέκταση της διάρκειας ζωής των επεξεργασμένων τροφίμων (Chorianopoulos et al., 2006).

1.3.8 Θυμάρι (Thymus vulgaris)

Τάξη: Lamiales

Οικογένεια: Lamiaceae, Χειλανθή

Γένος: Thymus

Είδος: vulgaris

Κοινή Ονομασία: Θυμάρι

Εικόνα 8:Θυμάρι

Γενικά χαρακτηριστικά

Το θυμάρι (*Εικόνα 8*) έχει διαστάσεις που κυμαίνονται από 15 έως 30cm ύψους και περίπου 40cm πλάτος. Είναι ένα αειθαλές θαμνώδες, ξυλώδες φυτό. Χαρακτηριστικό του γνώρισμα είναι τα μικρά, πολύ αρωματικά, γκριζοπράσινα φύλλα και οι μώβ ή ροζ συστάδες λουλουδιών που ανθίζουν στις αρχές του καλοκαιριού.

Τα είδη του γένους Thymus έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στη λαϊκή ιατρική, υπό τη μορφή αφεψήματος ως αντισηπτικό, αντισπασμωδικό, αντιοξειδωτικό, ηρεμιστικό και εφιδρωτικό. Επίσης χρησιμοποιείται σε λουτρά για τη θεραπεία ρευματικών και δέρματικών ασθενειών (Komaki, 2016). Το θυμάρι χρησιμοποιείται κυρίως ως καρύκευμα τροφίμων, αλλά και ως

πηγή των αιθέριων ελαίων του που χρησιμοποιούνται στην αρωματοποιία και ως θερμαντικό και βακτηριοκτόνο παράγοντα στην ιατρική (Cerda et al., 2013).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Κύρια συστατικά του αιθέριου ελαίου του θυμαριού είναι η θυμόλη, το ρ-κυμένιο, το γ-τερπινένιο και η καρβακρόλη. Ακόμα περιέχει τερπενοειδή, γλυκόνες, γλυκοζίτες φλαβονοειδών και φαινολικά οξέα. Το θυμάρι παρουσιάζει πολλαπλές βιολογικές δράσεις. Η καρβακρόλη και η θυμόλη, είναι τα κύρια φαινολικά συστατικά του αιθέριου ελαίου τα οποία είναι υπεύθυνα για την αντιοξειδωτική δραστικότητα του φυτού (Komaki, 2016). Επίσης, μελέτες διαπίστωσαν υψηλή συγκέντρωση των φαινολικών ενώσεων, καφεϊκού οξέος και ροσμαρινικού οξέος στο άγριο θυμάρι (Cerda et al., 2013).

Έχει βρεθεί ότι το θυμάρι έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και χρησιμοποιείται ευρέως στη λαϊκή ιατρική ως αποχρεμπτικό, αντιβηχικό, βρογχολυτικό, αντισπασμωδικό, ανθελμινθικό και διουρητικό. Επιπλέον έχει χαρακτηριστεί ως πιθανός αντιμικροβιακός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας. Τέλος, μελέτες έδειξαν ότι το αιθέριο έλαιο του θυμαριού έχει σημαντικές αντιμυκητιακές ιδιότητες και επιδρά ανασταλτικά στην παραγωγή αφλατοξίνης από τον Aspergillus flavus (Kohiyama et al., 2015).

1.3.9 Μελισσόχορτο (Melissa officinalis)

Τάξη: Lamiales

Οικογένεια: Lamiaceae

Γένος: Melissa

Είδος: officinalis

Κοινή Ονομασία: Μελισσόχορτο

Εικόνα 9:Μελλισόχορτο

Γενικά χαρακτηριστικά

Το μελισσόχορτο (Melissa officinalis) είναι ένα πολυετές ποώδες φυτό με ύψος που κυμαίνεται από 30 έως 125cm και καλύπτεται από μαλακές κοντές τρίχες. Τα φύλλα του είναι έμμισχα, ωοειδή, με το μήκος να φτάνει έως τα 6cm. Τα άνθη του είναι λευκά ή απαλό ροζ και συνήθως αποτελείται από μικρές συστάδες των 4-12 ανθών (Abolfazl, Amirhossein and Behjat, 2016). Το

μελισσόχορτο (*Εικόνα 9*) συνήθως καταναλώνεται ως αφέψημα και παρουσιάζει ηρεμιστικές και αντισπασμωδικές ιδιότητες, ενώ περιλαμβάνεται σε αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα αλλά και για τη θεραπεία της κεφαλαλγίας, των ρευματισμών, της δυσπεψίας και των υπερευαισθησιών (Barros et al., 2013). Το μελισσοχορτο έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά σε χώρες της Ευρώπης κυρίως της Μεσογείου και της Μέση Ανατολής (Abolfazl, Amirhossein and Behjat, 2016).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Έχει αναφερθεί ότι το αιθανολικό εκχύλισμα του μελισσόχορτου βελτιώνει τη μνήμη και τη μαθησιακή ικανότητα. Το εκχύλισμα του μελισσόχορτου και ειδικά τα κύρια συστατικά του όπως το ροσμαρινικό οξύ και το χλωρογενικό οξύ έχουν δράση έναντι της χολινεστεράσης αλλά και νευροπροστατευτική δράση έναντι της αμυλοειδούς τοξικότητας (Mahboubi, et al., 2016). Το μελισσόχορτο έχει χρησιμοποιηθεί ως ήπιο ηρεμιστικό, σπασμολυτικό και αντιβακτηριακό (Kennedy et al., 2016). Έρευνες αποκάλυψαν ότι το φυτό περιέχει πτητικές ενώσεις όπως τριτερπενοειδή, φαινολικά οξέα και φλαβονοειδή (Abolfazl, Amirhossein and Behjat, 2016). Το μελισσόχορτο εμφανίζει πολλά φαρμακευτικά αποτελέσματα ειδικά όταν καταναλώνεται ως ρόφημα ή αφέψημα. Συγκεκριμένα εμφανίζει δράση ως αποχρεμπτικό, χωνευτικό, κατά των ημικρανιών και για τις ρευματικές παθήσεις (Carocho et al., 2016). Το εκχύλισμα του μελισσόχορτου φάνηκε να έχει αγχολυτική δράση σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας μορφή Alzheimer (Akhondzadeh et al., 2003).

1.3.10 Φλισκούνι (Mentha pulegium)

Ταξη: Lamiales

Οικογενεια: Lamiaceae

Γένος: Mentha

Είδος: pulegium

Κοινή Ονομασία: Φλισκούνι

Εικόνα 10: Φλισκούνι

Γενικά χαρακτηριστικά

Η Mentha pulegium, κοινώς Φλισκούνι (*Εικόνα 10*), ανήκει στο γένος Mentha και αποτελεί ένα από τα 20 είδη αυτού του γένους. Ως μέλος του γένους Mentha έχει χαρακτηριστική έντονη

οσμή. Γνώρισμα του φυτού είναι η υψηλή περιεκτικότητα σε αιθέρια ελαία πιπεριτόνης. Συχνά συναντάται και με την ονομασία “αγριόμεντα” (Karousou et al., 2007).

Τα μέλη του γένους αυτού και τα αιθέρια έλαια τους χρησιμοποιούνται ευρέως σε τρόφιμα και ποτά, αλλά επίσης έχουν ενδιαφέρουσες φαρμακευτικές χρήσεις λόγω των αντιβακτηριακών, τονωτικών, αντιφλεγμονώδων ή αποχρεμπτικών δράσεων τους (Hérent, De Bie and Tilquin, 2007). Το φλισκούνι είναι ένα βότανο που περιέχει πουλεγόνη και μία μικρότερη ποσότητα άλλων μονοτερπενίων, οι οποίες συχνά είναι σε μορφή ελαίου (Bunchorntavakul and Reddy, 2012).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Το αιθέριο έλαιο του φυτού καθώς και τα ξηρά μέρη έχουν παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί στην ιατρική, στη μαγειρική, στην αρωματοθεραπεία και στην παρασκευή καλλυντικών (Bieski et al., 2015). Τα κύρια συστατικά που απαντώνται στο φλισκούνι είναι η μενθόνη, ισομενθόνη, πιπεριτόνη και σε μικρότερες συγκεντρώσεις το α-πινένιο, λιμονένιο, 3-οκτανόλη, οξικό 3-οκτύλιο, 1-μεθυλο-3- κυκλοεξανόλη, 1-μεθυλο-3-κυκλοεξανόνη, 1-μεθυλ-3-κυκλοεξ-1-ενόνη, 1,1,3-τριμεθυλ-4-κυκλοπεντανόνη, πιπεριτόνη, ισοπιπεριτόνη, μενθόλη, θυμόλη, καρβακρόλη και ευγενόλη (Lawrence, 2007)

Το φλισκούνι είναι περισσότερο γνωστό για το αιθέριο έλαιο του. Το αιθέριο έλαιο έχει χρησιμοποιηθεί ως αντισπασμωδικό, αντιεμετικό, διεγερτικό καρδιάς και ηρεμιστικό (Karousou et al., 2007). Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως υπό τη μορφή αφεψήματος και σιροπιού στη θεραπεία διαφόρων αναπνευστικών παθήσεων άλλα και σε περιπτώσεις γαστρεντερικών διαταραχών, πυρετού και πονοκεφάλου (Aires et al., 2016). Επιπλέον, το αιθέριο έλαιο από το φλισκούνι έχει αντιοξειδωτική και αντιμικροβιακή δράση. Τέλος, λιγότερο διαδεδομένες χρήσεις του αποτελεί η παρασκευή ενός πολύ αρωματικού αφεψήματος, που χρησιμοποιείται ως χωνευτικό γνωστό ως "Te" (Kanakis et al., 2011).

1.3.11 Σπαθόχορτο (Hypericum perforatum)

Τάξη: Malpighiales

Οικογένεια: Hypericaceae

Γένος: Hypericum

Είδος: perforatum

Κοινή Ονομασία: Σπαθόχορτο

Εικόνα 11: Σπαθόχορτο

Γενικά χαρακτηριστικά

Το σπαθόχορτο (*Εικόνα 11*) ανήκει στην οικογένεια Clusiaceae που εναλλακτικά ονομάζεται Hypericaceae και είναι ένα αιωνόβιο ανθοφόρο βότανο. Το γένος Hypericum αποτελείται από περίπου 400 είδη βοτάνων και θάμνων που έχουν κίτρινα ή χάλκινα λουλούδια με τέσσερα έως πέντε πέταλα, πολλούς στήμονες και έναν μόνο ύπερο (Benzie and Wachtel-Galor, 2011).

Το σπαθόχορτο γνωστό και ως βαλσαμόχορτο είναι εγγενές στην Ευρώπη αλλά και σε όλες τις εύκρατες περιοχές του νότιου και βόρειου ημισφαιρίου. Αποτελεί ένα πολυετή θάμνος με ύψος που κυμαίνεται από 0.3-0.9 m και με λουλούδια σε ταξιανθία. Τα άνθη του έχουν πέντε πέταλα, τρία καρπόφυλλα και πολλούς στήμονες. Τα πέταλα των ανθών έχουν ιδιαίτερο σχήμα. Κάθε πέταλο είναι ασύμμετρο με μία ίσια πλευρά και μια στρογγυλεμένη (Diller and Fenster, 2016). Τα άκρα των πετάλων καλύπτονται με μαύρες κουκκίδες (Benzie and Wachtel-Galor, 2011).

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Χρησιμοποιείται ευρύτατα στη φαρμακευτική βιομηχανία, λόγω των θεραπευτικών του ιδιοτήτων που οφείλονται στην παρουσία μεταβολιτών με αντικαταθλιπτική, αντικαρκινική και αντιϊκή δράση (Velada et al., 2016). Στην αρχαία Ελλάδα ήταν δημοφιλές για την θεραπεία του άγχους, της κατάθλιψης, των τραυμάτων και των εγκαυμάτων (Benzie and Wachtel-Galor, 2011).

Χημικές έρευνες για τα συστατικά του σπαθόχορτου εντόπισαν επτά ομάδες βιοδραστικών ενώσεων. Οι πιο κοινές κατηγορίες περιλαμβάνουν ναφθοδιανθρόνες, φλορογλυκινόλες και φλαβονοειδή (όπως φαινυλοπροπάνες, φλαβονολογλυκοζίτες, και διφλαβόνες). Από αυτά η

υπερικίνη και η υπερφορίνη έχουν τακτοποιηθεί και θεωρούνται βιολογικά ενεργά (Benzie and Wachtel-Galor, 2011).

1.3.12 Δεντρολίβανο (Rosmarinus officinalis)

Τάξη: Lamiales

Οικογένεια: Lamiaceae, Χειλανθή

Γένος: Rosmarinus

Είδος: officinalis

Κοινή Ονομασία: Δεντρολίβανο

Εικόνα 12:Άνθη Δεντρολίβανου

Γενικά χαρακτηριστικά

Η λέξη δεντρολίβανο (*Εικόνα 12*) προέρχεται από τις λατινικές λέξεις "ros" (Δροσιά) και "marinus" (θάλασσα), που σημαίνει «δροσιά της θάλασσας». Οι αρχαίοι Έλληνες το ονόμαζαν «Ανθός», ή «Λιβανώτης» λόγω της χαρακτηριστικής του οσμής ως θυμίαμα (Ribeiro-Santos et al., 2015).

Το δεντρολίβανο (Rosmarinus Officinalis) αποτελεί ένα ξηρόμορφο είδος το οποίο αναπτύσσεται σε αμμώδη, πετρώδη μέρη κοντά στη Θάλασσα. Απαντάται σε διάφορα μέρη στον κόσμο, όπως στην Ευρώπη, Αφρική και Ασία. Είναι ένας αειθαλής πολυετής αρωματικός θάμνος που φθάνει έως τα 2 μέτρα σε ύψος. Τα φύλλα του είναι έντονα κυρτά, δερματώδη, γραμμικά και αρωματικά. Η άνω επιφάνεια του φύλλου είναι σκούρα πράσινη και η κάτω επιφάνεια είναι γκρίζα, με μήκος 1-2,5 cm και 4 cm πλάτος (Ribeiro-Santos et al., 2015). Η στεφάνη αποτελείται από δύο χείλη και οι στήμονες κάμπτονται προς τα έξω (Arnold et al., 1997). Τα άνθη του είναι μικρά σε αποχρώσεις του μπλε ή μοβ (Ribeiro-Santos et al., 2015). Τα φύλλα και τα άνθη έχουν έντονη χαρακτηριστική οσμή που οφείλεται στο πτητικό έλαιο που συσσωρεύεται στο αδενικό τριχώματα (Díaz-Maroto et al., 2007)

Βιοδράσεις και βιοδραστικά συστατικά

Το δεντρολίβανο έχει χρησιμοποιηθεί στην παραδοσιακή ιατρική ως αφέψημα σε συνδυασμό με άλλα βότανα για διάφορες ασθένειες όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τις νευρικές διαταραχές και την αϋπνία (Ribeiro-Santos et al., 2015). Τα φύλλα είναι πλούσια σε αιθέριο

έλαιο που περιέχει φαινολικά διτερπένια, τριτερπένια, παράγωγα του ροσμαρινικού οξέος, φλαβονοειδή, και στεροειδή. Οι βασικές ενώσεις που απαντώνται στο δεντρολίβανο είναι: η 1,8-κινεόλη, η καμφορά, το α-πινένιο, το καμφένιο, η βορνεόλη, το οξικό βορνύλιο, το μυρκένιο, το λιμονένιο, η α-τερπινεόλη και το καρυοφυλλένιο (Ribeiro-Santos et al., 2015).

Έρευνες έχουν δείξει ότι το αιθέριο έλαιο του δεντρολίβανο έχει αντιμικροβιακή δράση έναντι των *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeroginosa* και *Candida albicans*. Η δράση αυτή οφείλεται στην 1,8-κινεόλη. Επίσης, η αντιοξειδωτική του δράση οφείλεται στην α-τοκοφερόλη. Για αυτό το λόγο έχει χρησιμοποιηθεί ως συστατικό τροφίμων. Τέλος, δευτερεύουσες φαρμακολογικές χρήσεις του αιθέριου ελαίου του δενδρολίβανου είναι κατά των σπασμών και κατά της υπεργλυκαιμίας (Tschiggerl, 2010).

Συγκεκριμένα μελέτες έχουν δείξει τη βιοδραστικότητα του δενδρολίβανου κατά του διαβήτη. Η δράση αυτή πιθανόν να οφείλεται στη φαινολική ένωση καρνοσόλη (Cui et al., 2012). Η κατανάλωση δενδρολίβανου μειώνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και ενισχύει την αγγειοδιαστολή. Η ίδια μελέτη συσχέτισε τη μακροχρόνια πρόσληψη δεντρολίβανου με τη μείωση των πιθανοτήτων σχηματισμού θρόμβου (Naemura et al., 2008).

1.4 Αιμοπετάλια και χρόνιες παθήσεις

1.4.1 Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι μικρά, διαμέτρου περίπου 3μm, δισκοειδή, απύρηνα κύτταρα που βρίσκονται συνήθως στο αίμα σε συγκέντρωση 150–400 10^9/L. (Israels and Rand, 2012). Τα αιμοπετάλια ανανεώνονται στο ανθρώπινο αίμα κάθε 10 ημέρες (Żmigrodzka, et al., 2016).

Απελευθερώνονται από τα μεγακαρυοκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος όπου παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση, την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και στην παθογένεση της αθηροθρόμβωσης (Wang and Tall, 2016).

Τα μεγακαρυοκύτταρα είναι μεγάλα, πολυπλοειδή αρχέγονα κύτταρα στο μυελό των οστών. Κατά τη διάρκεια της θρομβοποίησης, τα ώριμα μεγακαρυοκύτταρα διαφοροποιούν το κυτταρόπλασμα τους σε μακριές, λεπτές, διακλαδώσεις που ονομάζονται προαιμοπετάλια. Τα

προαιμοπετάλια απελευθερώνεται από το σώμα των μεγακαρυοκυττάρων και υποβάλλονται σε περαιτέρω κατακερματισμό, σε αιμοπετάλια στην κυκλοφορία του αίματος (Israels and Rand, 2012).

Τα αιμοπετάλια περιβάλλονται από μεμβράνη που περιέχει γλυκοπρωτεΐνες. Ο ρόλος των γλυκοπρωτεινων είναι να λειτουργούν ως υποδοχείς σύνδεσης για τους ενεργοποιητές τους (θρομβίνη, ADP, σεροτονίνη, θρομβοξάνιο A2, PAF, κολλαγόνο κ.α.) (Olas, 2016).

Όταν τα αιμοπετάλια ενεργοποιηθούν από τους ενεργοποιητές τους, προσκολλώνται στο κολλαγόνο ή σε άλλες συγκολλητικές πρωτεΐνες, σχηματίζοντας συσσωματώματα με άλλα αιμοπετάλια και εκκρίνουν από τα κοκκία του κυτταροπλάσματος τους πρωτεΐνες, ADP ή άλλες ενώσεις που χρησιμεύουν για τη διευκόλυνση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (Israels and Rand, 2012).

Κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ενεργοποιούνται διάφορα βιολογικά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με την βιοσύνθεση εικοσανοειδών και την υδρόλυση των φωσφοϊνοσιτιδίων. Τα αιμοπετάλια παράγουν επίσης δραστικά μορφές οξυγόνου/αζώτου (RONS), με τα οποία μπορούν να να ρυθμίσουν τις βιολογικές λειτουργίες τους (Olas, 2016).

Τέλος τα αιμοπετάλια του αίματος έχουν καθοριστικό ρόλο σε πολλές παθοφυσιολογικές διεργασίες συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης, της αιμορραγίας, της φλεγμονής, την επούλωση των πληγών, την αντιμικροβιακή άμυνα, την αγγειογένεση, την ανάπτυξη όγκων και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων (Litvinenko et al., 2016)

Τα θρεπτικά συστατικά στη διατροφή παίζουν σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση της εξέλιξης των καρδιαγγειακών διαταραχών, ιδιαίτερα στις λειτουργίες των αιμοπεταλίων στο αίμα. Οι καρποί, οι ρίζες και τα φύλλα των φυτών περιέχουν ένα φάσμα βιοδραστικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων των φαινολικών οξέων, τα οποία μπορούν να ρυθμίζουν τη δραστικότητα των αιμοπεταλίων (Olas, 2016).

1.4.2 Αιμοπετάλια, αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα

Σύμφωνα με στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), οι καρδιαγγειακές νόσοι αντιπροσωπεύουν την πιο συχνή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στον κόσμο (~30%). Στην Ευρώπη, το 46% του συνόλου των θανάτων οφείλονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιδημιολογικά στοιχεία καταδεικνύουν σημαντικές διαφορές μεταξύ Ανατολικής και Δυτικής Ευρώπης τοποθετώντας τις περισσότερες από τις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης στις τελευταίες θέσεις τις κατάταξης, πιθανός λόγω παραγόντων που σχετίζονται με τις οικονομικές και κοινωνικές διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται ανάμεσα στις χώρες (Konić-Ristić et al., 2013).Η αθηροσκλήρωση και οι θρομβωτικές επιπλοκές αποτελούν τη βασική αιτία ανάπτυξης καρδιαγγειακών νόσων και προβλέπεται ότι η στεφανιαία νόσος θα είναι η κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο μέχρι το 2020 (Vilahur and Badimon, 2013). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της δραστικότητας των αιμοπεταλίων και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Παρόλα αυτά η δραστικότητα των αιμοπεταλίων ποικίλλει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων (Montenont et al., 2016).

Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που περιλαμβάνει την τοπική συγκέντρωση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων) σε μεγάλες και μεσαίες αρτηρίες. Τα αιμοπετάλια φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόσληψη αυτών των κυττάρων που σχετίζονται με τη φλεγμονή (Wang and Tall, 2016). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν σε άμεση γειτνίαση με τα αγγειακά τοιχώματα, αλλά προστατεύονται από την πρόωρη ενεργοποίηση τους από την υγιή ενδοθηλιακή στοιβάδα. Η ενδοθηλιακή στοιβάδα παρέχει ένα φυσικό «φράγμα» προς την θρόμβωση, μέσω της απελευθέρωσης ανασταλτικών μεσολαβητών όπως μονοξείδιο του αζώτου (NO) και προστακυκλίνη (PGI_2). Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διαδικασία της αιμόστασης (Konić-Ristić et al., 2013). Υπό παθολογικές συνθήκες αυτές οι αλληλεπιδράσεις εμπλέκονται στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και του σχηματισμού αγγειακών θρόμβων που αποτελούν δύο από τις κύριες αιτίες καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι παθολογικές

καταστάσεις που σχετίζονται με τα αιμοπετάλια, μπορεί να οφείλονται σε αύξηση του αριθμού των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, σε διαταραχές στην απόκριση τους ή στην υπερενεργοποίηση των αγωνιστών των αιμοπεταλίων (Konić-Ristić et al., 2013). Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται όταν η ενδοθηλιακή στοιβάδα διαταράσσεται και η υποκείμενη υποενδοθηλιακή στοιβάδα εκτίθεται. Οι υποδοχείς των αιμοπεταλίων στη συνέχεια, αλληλοεπιδρούν με το κολλαγόνο και τον παράγοντα von Willebrand ο οποίος αλληλοεπιδρά με τα αιμοπετάλια και προκαλεί την ενεργοποίηση τους. Μετά ο αρχικός "θρόμβος των αιμοπεταλίων" που σχηματίζεται στο σημείο της βλάβης οδηγεί στο σχηματισμό ινώδους πλέγματος που συμπυκνώνεται και ενισχύει τον θρόμβο. (Golebiewska and Poole, 2015). Όταν τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια σχηματίσουν συσσωματώματα με τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα, η επακόλουθη σύζευξή τους με τα λεμφοκύτταρα παίζει καθοριστικό ρόλο στην φλεγμονώδη παραγωγή κυτταροκινών και λευκοτριενίων. Στη συνέχεια παρατηρείται παραγωγή ROS με συνέπεια τη δημιουργία προφλεγμονώδων καταστάσεων στο αγγειακό σύστημα. Τα συσσωματώματα αιμοπεταλίων - λευκοκυττάρων (PLAs) είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντα κινδύνου για τις αθηροθρομβωτικές ασθένειες και την προώθηση της αθηρογένεσης (Wang and Tall, 2016).

Κατά την ενεργοποίηση ενός αγωνιστή των αιμοπεταλίων όπως η θρομβίνη, η ενδοκυτταρική συγκέντρωση ασβεστίου αυξάνεται, προωθώντας αναδιάταξη του κυτταροσκελετού και ενεργοποίηση της ιντεγκρινών, επιτρέποντας τη διασπορά, τη προσκόλληση και τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων (Montenont et al., 2016). Κατά την ενεργοποίηση τους, τα αιμοπετάλια εκκρίνουν περισσότερες από 300 δραστικές ουσίες από τα ενδοκυτταρικά τους κοκκία. Η περιεκτικότητα των κοκκίων των αιμοπεταλίων σε συστατικά όπως ADP και πολυφωσφορικές ενώσεις, συμβάλλουν στην αιμόσταση και την πήξη, αλλά επίσης παίζουν ρόλο και στην μετάσταση των καρκινικών κυττάρων. Τα α-κοκκία περιέχουν πολλές κυτταροκίνες, μιτογόνα, προ- και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και άλλα βιοδραστικά μόρια που είναι βασικοί ρυθμιστές της αύξησης του θρόμβου (Golebiewska and Poole, 2015). Τα αιμοπετάλια μπορούν επίσης να ενεργοποιηθούν από διαλυτούς αγωνιστές που αλληλοεπιδρούν με υποδοχείς G-πρωτεϊνών που βρίσκεται στην επιφάνειά τους. Αυτοί οι διαλυτοί αγωνιστές και ιδίως το ADP που απελευθερώνεται από τα κοκκία των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, οδηγεί σε ταχεία ενεργοποίηση μεγάλου αριθμού αιμοπεταλίων (Golebiewska and Poole, 2015). Αναμφίβολα, η έκκριση ουσιών από τα

αιμοπετάλια είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, οδηγώντας στην ενεργοποίηση άλλων αιμοπεταλίων και παραγόντων που συμμετέχουν στη θρόμβωση. Ως εκ τούτου οι λειτουργίες αυτές είναι στο επίκεντρο της διατήρησης της αγγειακής ακεραιότητας και της υγείας (Golebiewska and Poole, 2015).

Λόγω της έκθεσης του υποενδοθήλιου, τα αιμοπετάλια συμβάλλουν επίσης στις θρομβοεμβολικές επιπλοκές της αθηροσκληρωτικής αρτηριακής νόσου, που αποτελεί μια συνήθη διαταραχή και παράγοντα θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Όταν η ενδοθηλιακή επένδυση μίας αθηρωματικής πλάκας διαταράσσεται, η ενεργοποίηση, η προσκόλληση και η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων προκαλούν το σχηματισμό πλακών που σχετίζονται με τους θρόμβους και την αρτηριακή απόφραξη, οδηγώντας σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επίσης αναγνωρίζεται ότι πολλοί από τους μηχανισμούς ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, που παίζουν ρόλο στην αιμόσταση και στη θρόμβωση, διευκολύνουν επίσης τη συμμετοχή των αιμοπεταλίων σε άλλες διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων αυτών της φλεγμονής, της ανοσολογικής απόκρισης, και της εξέλιξης του καρκίνου (Israels and Rand, 2012).

1.5 Αιμοπετάλια και καρκίνος

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων για την επαγωγή διαφόρων μορφών καρκίνου δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένος. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι άτομα με καρκίνο εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης. Η υπερδραστήρια κατάσταση των αιμοπεταλίων στην κακοήθεια έχει αποδοθεί στο γεγονός ότι πολλοί όγκοι εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα TF, ο οποίος οδηγεί στο σχηματισμό της θρομβίνης και την περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στον καρκίνο δεν συμβάλλει μόνο στην θρόμβωση αλλά και στην κακοήθη εξέλιξη του καρκίνου, μέσω της προώθησης διαδικασιών όπως η αγγειογένεση και η μετάσταση του όγκου. Η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς του καρκίνου θα μπορούσε επομένως να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην ενίσχυση της καρκινογένεσης (Olsson and Cedervall, 2016).

Η υπόθεση ότι τα αιμοπετάλια μπορεί να ρυθμίζουν την αγγειογένεση των όγκων αναπτύχθηκε πριν από 2 δεκαετίες λόγω της αλληλεπίδρασής τους με το ενδοθήλιο. Εκτός από

το ζωτικό ρόλο που παίζουν στην αιμόσταση, τα αιμοπετάλια εκφράζουν μόρια από την κυτταρική τους επιφάνειας και εκκρίνουν πληθώρα πρωτεϊνών, νουκλεοτιδίων και βιοδραστικών λιπιδίων τα οποία συμμετέχουν στη φλεγμονή και την εξέλιξη του καρκίνου. Η ανάπτυξη και εξάπλωση μεταστάσεων που προέρχονται από τον πρωτογενή όγκο εμπλέκει πολύπλοκους μηχανισμούς. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει τροποποιήσεις στον τρόπο της προσκόλλησης, επιβίωσης, εισβολής (μετανάστευση / πρωτεόλυση) των κυττάρων. Επίσης η πρόσβαση των καρκινικών κυττάρων στο αίμα ή σε λεμφικά κύτταρα επιτρέπει τη συστηματική διάδοση των καρκινικών κυττάρων. Η αυξημένη αγγειογένεση επιτρέπει τη διείσδυση αυτών των κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος όπου με τη βοήθεια των αιμοπεταλίων ευνοείται η διάδοση της μετάστασης. Η επαγόμενη από τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων φάνηκε να επάγει την απελευθέρωση πρωτεασών και βιοδραστικών φωσφολιπιδίων προάγοντας την αγγειογένεση (Leblanc and Peyruchaud, 2016).

Εστιάζοντας στην πρόληψη του καρκίνου, τα φυτοχημικά των Μεσογειακών βοτάνων έχουν αναγνωριστεί ως ισχυροί προληπτικοί παράγοντες, που ενεργούν ως αντιοξειδωτικά, στην τόνωση του ανοσοποιητικού συστήματος, που ενεργεί στα ενδοκυτταρικά μόρια του δικτύου σηματοδότησης που εμπλέκονται στην έναρξη ή και την προώθηση του καρκίνου, διακόπτοντας έτσι ή αντιστρέφοντας τη διαδικασία της καρκινογένεσης. Αναστολή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων έχει επισημανθεί σε διάφορες μελέτες με βότανα, ή με απομονωμένες ενώσεις. Η καρνοσόλη ανέστειλε τα ένζυμα που εμπλέκονται στη φλεγμονή, όπως την κυκλοοξυγέναση (COX-2), επηρεάζοντας έτσι διάφορες οδούς σηματοδότησης σε διάφορους καρκίνους όπως του προστάτη, του μαστού, του δέρματος ή της λευχαιμίας. Οι πολυφαινόλες του τσαγιού καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό κυτταρικών σειρών του καρκίνου του παχέος εντέρου (HT29, SW480, HCT116) με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (Jin et al., 2010), ενώ η επιγαλλοκατεχίνη μείωσε σημαντικά το IL-8 σε μια κυτταρική γραμμή του καρκίνο του εντέρου (Kougianou et al., 2013)

1.6 Αιμοπετάλια και νευροεκφυλιστικές νόσοι

Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες είναι ένας γενικός όρος μια σειράς νοσημάτων τα οποία επηρεάζουν τους νευρώνες στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Οι νευρώνες αποτελούν τα δομικά στοιχεία του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Οι

νευρώνες συνήθως στερούνται ικανότητας αναπαραγωγής ή αντικατάστασης, με αποτέλεσμα όταν παθαίνουν βλάβη ή πεθάνουν να μην μπορούν να αντικατασταθούν. Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες είναι ανίατες και οδηγούν σε προοδευτική εκφύλιση ή και θάνατο των νευρικών κυττάρων. Αυτό προκαλεί προβλήματα με την κίνηση (που ονομάζονται αταξίες), ή τη διανοητική λειτουργία (που ονομάζονται άνοιες). Οι συνηθέστερες νευροεκφυλιστικές ασθένειες είναι (Neurodegenerationresearch.eu, 2014):

1. Νόσος του Alzheimer (AD) και άλλες μορφές άνοιας
2. Νόσος του Parkinson (PD) και συναφών διαταραχών
3. ασθένειες των κινητικών νευρώνων (MND)
4. Νόσος του Huntington (HD)
5. Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία (SCA)
6. Νωτιαία μυϊκή ατροφία (SMA)

Κατά τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη σχέση του οξειδωτικού στρες, της κυτταρικής γήρανσης και την εμφάνιση νευροεκφυλιστικών νόσων (Finkel & Holbrook, 2000). Η πιθανότητα εμφάνισης νευροεκφυλιστικών ασθενειών, φλεγμονής, αθηροσκλήρωσης, καρκίνου αυξάνονται με την ηλικία (Jiménez-Zamora, A. et al, 2016). Νευρολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων, τραυματική νευρική και εγκεφαλική βλάβη, εγκεφαλική ισχαιμία, η ασθένεια Αλτσχάϊμερ, η νόσος του Πάρκινσον, σκλήρυνση κατά πλάκας, αλλεργική εγκεφαλίτιδα, πόνος, κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, σχιζοφρένεια και αυτισμός χαρακτηρίζονται από οξειδωτικό στρες, φλεγμονώδεις αντιδράσεις, αλλαγές στο μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων, συσσώρευση των λιπιδικών υπεροξειδίων και αυξημένη δραστικότητα ισόμορφων της φωσφολιπάσης A_2 του εγκεφάλου (Ong et al., 2015).

1.6.1 Αλτσχάϊμερ

Το Αλτσχάϊμερ αποτελεί την πιο κοινή μορφή άνοιας στους ηλικιωμένους. Η νόσος του Αλτσχάϊμερ είναι μια προοδευτική και μη αναστρέψιμη νευροεκφυλιστική ασθένεια που εμφανίζεται συνήθως στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Το Αλτσχάϊμερ χαρακτηρίζεται από απώλεια των χολινεργικών νευρώνων και την απόθεση εξωκυττάριων αδιάλυτων συναθροίσεων αμυλοειδών β-πεπτιδίων που ονομάζονται αμυλοειδείς πλάκες (APS) και

ενδοκυτταρικών νευροϊνιδιακών συσσωματωμάτων της υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης (NFTs) στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και στα εγκεφαλικά αγγεία. Τα αδιάλυτα ολιγομερή των αμυλοειδών β-πεπτιδίων δρουν νευροτοξικά και συσχετίζονται με νευρωνικές βλάβες, γνωστικές αλλοιώσεις και απώλεια μνήμης εξαιτίας της απώλειας νευρικών συνάψεων και νευρώνων. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες και το οξειδωτικό στρες επιδρούν αρνητικά στη εξέλιξη του Αλτσχάϊμερ (Belkouch et al., 2016). Η οξειδωτική βλάβη περιλαμβάνει κυρίως βλάβη του DNA, οξείδωση πρωτεϊνών, υπεροξείδωση λιπιδίων καθώς και αύξηση των προϊόντων προχωρημένης γλυκοσυλίωσης. Επίσης διάφορα συστατικά που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία των νευροφλεγμονών όπως οι κυτταροκίνες, τα εικοσανοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθολογία του Αλτσχάϊμερ (Kumar et al., 2015).

Η νόσος του Αλτσχάϊμερ έχει ταξινομηθεί σε δύο τύπους με βάση την αιτιολογία, την έναρξη των συμπτωμάτων, την παθοφυσιολογία, των βιοχημικών και γενετικών αλλοιώσεων. Οι τύποι τις ασθένειας είναι η οικογενής (FAD) και η σποραδική (SAD). Η οικογενής προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της πρόδρομης αμυλοειδούς πρωτεΐνης (APP) στο χρωμόσωμα 21 και στο γονίδιο της πρεσενιλίνης 1 (PS-1) στο χρωμόσωμα 14 και στο γονίδιο της πρεσενιλίνης 2 (PS-2) στο χρωμόσωμα 1. Οι γενετικές ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 1, 14 και 21 χαρακτηρίζονται από τη μόνιμη παραγωγή βήτα αμυλοειδούς Αβ (1-40), και ιδίως Αβ (1-42), που μπορεί να εμφανιστεί σε πιο νεαρή ηλικία.

Από την άλλη η σποραδική μορφή αντιπροσωπεύει περίπου το 95% όλων των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από μια καθυστερημένη έναρξη, τυπικά μετά την ηλικία των 65 ετών, χωρίς να είναι πλήρως κατανοητός ο μηχανισμός και οι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση της. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η αγγειοεγκεφαλική δυσλειτουργία παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην έναρξη του σποραδικού Αλτσχάϊμερ. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, το Αλτσχάϊμερ μπορεί να ξεκινήσει από τις αγγειακές δυσλειτουργίες που προωθούν τη νευροεκφυλιστική διαδικασία. Γι’ αυτό, οι ασθενείς με Αλτσχάϊμερ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγικό ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Canobbio et al., 2015). Στη σποραδική μορφή, διαταράσσεται ο μεταβολισμός της APP που οδηγεί σε ελαττωματική κάθαρση της β-αμυλοειδούς με αποτέλεσμα μια σειρά εκδηλώσεων που οδηγούν στην κατάρρευση της συνδεσμολογίας των μικροσωληνίσων και στην συναπτική λειτουργία. Έχει επισημανθεί

επίσης ότι το οξειδωτικό στρες είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση SAD (Kumar et al., 2015).

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μια συσχέτιση των αμυλοειδών β-πεπτιδίων με τα αγγειακά κύτταρα και τη δράση των αιμοπεταλίων του αίματος που φαίνεται να επηρεάζει την ανάπτυξη Αλτσχάϊμερ. Βρέθηκε ότι τα μη νευρωνικά κύτταρα και η εξωνευρωνική παραγωγή β-πεπτιδίων συνεργούν στην ανάπτυξη του Αλτσχάϊμερ. Τα αιμοπετάλια εκφράζουν κυρίως δυο ισομορφές της APP. Αυτές οι ισομορφές αποτελούνται από 56 αμινοξέα που δρουν ως αναστολείς της πρωτεάσης της σερίνης και συμμετέχουν στη διαδικασία πήξης του αίματος. Επίσης, τα αιμοπετάλια εκφράζουν ενζυμικούς παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για το μεταβολισμό της APP και την παραγωγή των β-πεπτιδίων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα αιμοπετάλια μεταβολίζουν την APP μέσω μιας οδούς κατά την οποία η α-σεκρετάση ενεργοποιείται από ιόντα ασβεστίου και τη καλμοντουλίνη που οδηγεί στην απελευθέρωση διαλυτού APPα. Σε μικρότερο βαθμό τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν β-πεπτίδια. Το APP αναστέλλει τη δράση των παραγόντων πήξεως IXa, XIa και Xa, και σε μικρότερο βαθμό, του VIIa με αποτέλεσμα να έχει καθοριστικό ρόλο στο μηχανισμό πήξης του αίματος. Τα APP και τα β-πεπτίδια αποθηκεύονται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και απελευθερώνονται μετά από διέγερση τους. Τέλος η κυκλοφορία β-πεπτιδίων φαίνεται να είναι σε θέση να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια και να προωθήσουν την προσκόλληση τους. Αντίστοιχα έχει δειχθεί ότι το APP συσχετίζεται με την πήξη του αίματος, καθώς ένα ποσοστό της APP λειτουργεί ως γλυκοπρωτεΐνη της επιφάνειας των αιμοπεταλίων, όπου δρα ως υποδοχέας (Canobbio et al., 2015).

1.7 Διατροφή και αιμοπετάλια

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και μιας διατροφής πλούσιας σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, τσάι και κρασί. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η παρατηρούμενη συσχέτιση θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα των ευεργετικών αποτελεσμάτων συγκεκριμένων φυτικών τροφών ή των βιοδραστικών συστατικών τους (π.χ. πολυφαινόλες), με τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (Konić-Ristić et al., 2013). Εκτιμάται ότι το 90% των

καρδιαγγειακών νόσων είναι δυνατόν να προληφθούν με υγιεινή διατροφή, σωματική άσκηση, αποφυγή του καπνίσματος και περιορίζοντας την κατανάλωση αλκοόλ (Olas, 2016). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (Konić-Ristić et al., 2013).

Οι διατροφικοί παράγοντες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νόσων μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων της αύξησης των λιπιδίων του αίματος, της αντιοξειδωτικής κατάστασης, της αρτηριακής πίεσης, αλλά και την αιμόσταση. Οι διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν το αιμοστατικό σύστημα μέσω διαφόρων οδών που συμπεριλαμβάνουν τα αιμοπετάλια, την πήξη και την ινωδόλυση (Pieters and de Maat, 2015).

Ο ρόλος της διατροφής στην θρόμβωση παρατηρήθηκε όταν ερευνητές συνειδητοποίησαν ότι σε πληθυσμούς όπου η θρόμβωση είναι σπάνια, η δίαιτα ήταν χαμηλή σε λιπαρά και υψηλή σε φυτικές ίνες. Μια άλλη παρατήρηση που υποδηλώνει μια σχέση μεταξύ της διατροφής και της θρόμβωσης είναι ότι κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου το διατροφικό πρότυπο άλλαξε, με την αύξηση των υγιεινών διατροφικών συστατικών, ενώ η επιστροφή σε μια λιγότερο υγιεινή διατροφή μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο συνοδεύτηκε από την αύξηση των θρόμβωσεων (Pieters and de Maat, 2015).

Αν και η επίδραση της διατροφής και διαφόρων θρεπτικών συστατικών, στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, φαίνεται να είναι μέτρια, αρκετά βιολογικά μονοπάτια έχουν αναγνωριστεί δυνητικά υπεύθυνα να επηρεάσουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων. Οι βιταμίνες, τα μέταλλα και τα φυτοχημικά έχουν βρεθεί να επηρεάζουν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων μέσω διαφόρων οδών, όπως η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης, της κυκλοοξυγενάσης ή της δραστικότητας της λιπάσης, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της φωσφολιπάσης A2, της συνθετάσης των προσταγλανδινών καθώς και της αναστολής της πρωτεϊνικής κινάσης C και της αύξησης της δράσης της συνθάσης του NO (Pieters and de Maat, 2015).

Η ευεργετική αντιθρομβωτική επίδραση ορισμένων διαιτητικών συστατικών μπορεί να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την πρόληψη των καρδιαγγειακών

παθήσεων και της αρτηριακής θρόμβωσης. Σε σύγκριση με την δίαιτα δυτικού τύπου, η μεσογειακή διατροφή και οι χορτοφαγικές δίαιτες μείωσαν τον κίνδυνο της αρτηριακής θρόμβωσης και το θάνατο από στεφανιαία νόσο σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αρκετές θρεπτικές ουσίες όπως τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, το κόκκινο κρασί, το κρεμμύδι, το σκόρδο, το ακτινίδιο και η σοκολάτα, έχουν δείξει αντιαιμοπεταλιακή δράση in vitro (Yamamoto et al., 2015). Σε σύγκριση με άλλα κοινά καταναλισκόμενα φρούτα, τα ακτινίδια έχουν εξαιρετικά υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνες C, E, K, φυλλικό οξύ, καροτενοειδή, κάλιο, φυτικές ίνες και φυτοχημικά που δρουν σε συνέργεια για την επίτευξη πολλαπλών οφελών στην υγεία. Τα ακτινίδια μπορούν να αυξήσουν την HDL και να μειώσουν τα τριγλυκερίδια, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, καθώς και την αρτηριακή πίεση (Stonehouse et al., 2013).

Τα φυτοχημικά που υπάρχουν στα φρούτα και τα λαχανικά μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην μείωση του κίνδυνου εμφάνισης χρόνιων ασθενειών. Τα σταφύλια, ένα από τα πιο δημοφιλή και ευρέως καλλιεργούμενα και καταναλισκόμενα φρούτα στον κόσμο, είναι πλούσια σε φυτοχημικά. Επιδημιολογικά στοιχεία έχουν συνδέσει την κατανάλωση των σταφυλιών με σημαντική μείωση του κίνδυνου εμφάνισης χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων τύπων καρκίνου και καρδιαγγειακών παθήσεων. In vitro και in vivo μελέτες έχουν δείξει ότι τα σταφύλια έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων και την καταστολή της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων, μειώνοντας ταυτόχρονα τη χοληστερόλη. Τα σταφύλια περιέχουν μια ποικιλία φυτοχημικών, όπως φαινολικά οξέα, στιλβένια, ανθοκυανίνες, και προανθοκυανιδίνες, τα οποία είναι όλα ισχυρά αντιοξειδωτικά (Yang and Xiao, 2013). Η κατανάλωση προϊόντων κακάο φαίνεται να μειώνουν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Οι φλαβανόλες, όπως επικατεχίνη, φαίνεται να εμπλέκονται στην επίδραση αυτή και δευτερογενείς μεταβολίτες που είναι πλούσιοι στο φυτικό βασίλειο (Peluso, Palmery and Serafini, 2015).

Η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι σημαντικά χαμηλότερη στους Γάλλους που η δίαιτα είναι υψηλή σε λιπαρά σε σχέση με ανθρώπους από άλλες χώρες που καταναλώνουν παρόμοιες δίαιτες υψηλές σε λιπαρά. Προτάθηκε ότι η συνήθης κατανάλωση μεγάλων

ποσοτήτων κόκκινου κρασιού μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Αυτό το "γαλλικό παράδοξο" παρακίνησε επιπλέον πειραματικές μελέτες με στόχο την εξεύρεση αντιθρομβωτικής δράσης στα φρούτα και τα λαχανικά (Yamamoto et al., 2005).

Το κόκκινο κρασί έχει διατυπωθεί ότι έχει αντιθρομβωτική δράση. Ένα είδος κόκκινου κρασιού από μια συγκεκριμένη ποικιλία σταφυλιών (Welch) ασκεί σημαντική αντιθρομβωτική δράση. Το κρασί (κόκκινο ή λευκό) και τα αλκοολούχα ποτά, εκτός της μπύρας, βρέθηκαν να έχουν προληπτική δράση κατά του εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη δεν ανέφερε καμία διαφορά στην προληπτική επίδραση της μπύρας, του λευκού ή κόκκινου κρασιού σε σχέση με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Αυτό υποδηλώνει ότι εκτός από το αλκοόλ, η συχνότητα της κατανάλωσης είναι καθοριστικός παράγοντας (Yamamoto et al., 2005).

1.7.1 Βότανα, ροφήματα και αιμοπετάλια

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα βότανα είναι μια πλούσια πηγή αντιοξειδωτικών ενώσεων όπως φαινολικές ενώσεις, βιταμίνες και αλκαλοειδή, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φαρμακολογικά ενεργά προϊόντα και να εξισορροπήσουν την φυσιολογική αντιοξειδωτική / οξειδωτική κατάσταση (Jiménez-Zamora, A. et al, 2016).

Πολλά φυτά, χρησιμοποιούνται ευρέως για την παρασκευή ροφήματων. Αυτά έχουν μια ενδιαφέρουσα αντιοξειδωτική ικανότητα η οποία μπορεί να αλλάξει μετά τη συγκομιδή, ανάλογα με την τεχνολογική επεξεργασία και τις συνθήκες αποθήκευσης. Σύμφωνα μάλιστα με την έρευνα που πραγματοποιήθικε από Jiménez-Zamora, A. et al, 2016, φάνηκε ότι η ρίγανη παρουσίασε μια πολύ υψηλή αντιοξειδωτική ικανότητα (Jiménez-Zamora, A. et al, 2016).

Οι αντιοξειδωτικές ουσίες που λαμβάνει κανείς από τη συχνή κατανάλωση βοτάνων ή ροφήματων είναι σημαντική. Αυτό οφείλεται στην υδατοδιαλυτή φύση των φλαβονοειδών και των φαινολικών ενώσεων και ιδιαίτερα στην υψηλή τους διαλυτότητα σε ζεστό νερό (Karavoltsos et al., 2014).

1.8 Συσωρευτικοί παράγοντες

1.8.1 ADP - αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια, μετά την ενεργοποίηση τους, έχουν σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση του τραυματισμένου ενδοθηλίου. Η ενεργοποίηση τους οδηγεί στην αλλαγή του σχήματος και την αντιστρεπτή ή μη συγκόλληση τους. Η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) είναι ένας ασθενής αιμοπεταλιακός αγωνιστής οπού μπορεί να προκαλέσει in vitro ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις, της τάξης του 0,1-0,5μM, προκαλεί αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων και οδηγεί στην αντιστρεπτή συγκόλληση τους ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις, 2-5μM, γίνεται απελευθέρωση των α-κοκκίων με συνέπεια τη μη αντιστρεπτή συγκόλληση των αιμοπεταλίων (Καλλιακμάνης, 2000).

Η προσθήκη ADP σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) έχει ως αποτέλεσμα να λαμβάνουν χώρα διάφορες μορφολογικές, βιοχημικές και φυσιολογικές αλλαγές στα αιμοπετάλια. Οι αλλαγές στον αριθμό των αιμοπεταλίων εξαρτάται από την τελική συγκέντρωση της ADP (Καλλιακμάνης, 2000).

Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την αλλαγή του σχήματός τους αυξάνει η επιφάνεια τους. Ενώ κατά την συγκόλληση τους έχουμε απελευθέρωση των πυκνών κοκκίων που περιέχουν ασβέστιο, ADP, σεροτονίνη και των α-κοκκίων που περιέχουν ινωδογόνο και θρομβοσπονδίνη. Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων η απελευθέρωση του περιεχομένου των α-κοκκίων έχει βασικό ρόλο στην αιμόσταση και στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης (Καλλιακμάνης, 2000). Το ADP επίσης απελευθερώνεται από τα κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η επαγόμενη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από το ADP πραγματοποιείται από δύο G πρωτεΐνες, υποδοχείς της αιμοπεταλιακής μεμβράνης, P2Y1 και P2Y12. Ο P2Y1 ξεκινά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ ο P2Y12 εμπλέκεται στην ενίσχυση της διαδικασίας ενεργοποίησης και τη σταθεροποίηση των συσσωμάτων (Bijak et al., 2013).

Η GPIIb/IIIa (ιντεγκρίνη αIIbβ3) είναι ο υποδοχέας υπεύθυνος για την πρόσδεση του ινωδογόνου στα αιμοπετάλια, που έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση τους. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα GPIIb/IIIa είναι αποτέλεσμα της διέγερσης μίας ποικιλίας

επιφανειακών υποδοχέων που αντιδρούν με την θρομβίνη, το κολλαγόνο, τις κατεχολαμίνες και το ADP. Η παραγωγή του GPIIb-IIIa στα συγκολλημένα αιμοπετάλια ενισχύεται από το ADP που απελευθερώνουν τα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από την ADP γίνετε με την σύνδεση του με έναν υποδοχέα που βρίσκετε πάνω στο γλυκοπρωτεϊνικό σύμπλεγμα GPIIb-IIIa που βρίσκεται πάνω στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη. (Καλλιακμάνης, 2000).

1.8.2 PAF - αιμοπετάλια

Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor**,** PAF) 1-O-αλκυλο-2-ακετυλο-sn-γλυκερο-3-φωσφο-χολίνη, είναι ένας σημαντικός φλεγμονώδης παράγοντας, φωσφολιπιδικής φύσης, όπου δρα μέσω ενός διαμεβρανικού υποδοχέα G-πρωτεΐνης (Fragopoulou et al., 2003). Ο PAF απελευθερώνεται από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων και είναι ένας σημαντικός παράγοντας της φλεγμονής και της αναφυλαξίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αλλαγές στον αριθμό των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια ενός αναφυλακτικού σοκ, υποδηλώνουν ότι οι μεταβολές των αιμοπεταλίων που προκαλούνται από την IgE, πιθανώς επάγονται από τον PAF. Έχει αποδειχθεί, επίσης, ότι ο PAF επάγει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση παραγόντων τους όπως της ισταμίνης, σεροτονίνης, του παράγοντα των αιμοπεταλίων - 4 (PF4) (Kasperska-Zajac and Rogala, 2006).

Ο PAF παράγεται κατά την διάρκεια της οξείδωσης της LDL και αποτελεί μία ένωση της αθηρωματικής πλάκας, που είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και την δέσμευσή τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο PAF είναι ένας παράγοντας που έχει ενεργό ρόλο στο μηχανισμό της αθηρογένεσης. Επιπρόσθετα διάφορες μελέτες σε ζώα σχετικά με τη δράση του PAF στην αθηρογένεση έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές του PAF έχουν προστατευτική δράση έναντι της αθηροσκλήρωσης. Από την άλλη πλευρά, η PAF - ακετυλοϋδρολάση, το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση του PAF και άλλων προ-φλεγμονωδών φωσφολιπιδίων, είναι ενεργή στην LDL αλλά απενεργοποιείται σταδιακά κατά τη διάρκεια της οξείδωση της, με αποτέλεσμα τα επίπεδα του PAF να αυξάνονται (Fragopoulou et al., 2003).

1.8.3 TRAP - αιμοπετάλια

Το TRAP (thrombin receptor activating peptide) είναι ένα εξαπεπτίδιο που αντιστοιχεί στα αμινοξέα 42 έως 47 της θρομβίνης και μιμείται τις επιδράσεις της θρομβίνης όπως την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, την αύξηση της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης, την αναστολή της cAMP, και την αύξηση του κυτοσολικού ασβεστίου (Landesberg et al., 2005).

Ο υποδοχέας της θρομβίνης (PAR-1) αποτελεί μια διαμεμβρανική G-πρωτεΐνη. Η ενεργοποίηση του γίνεται με τη διάσπαση, από την πρωτεάση της σερίνης, του αμινοτελικού άκρου του, που βρίσκεται εξωτερικά του κυττάρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση ενός προσδέτη αγωνιστή, που είναι συνδεδεμένος με το ίδιο τον υποδοχέα. Πεπτίδια που έχουν ίδια σειρά αμινοξέων με τον αγωνιστή (Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-Asn) είναι ικανά να προκαλέσουν την ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα (Ceruso et al., 1999). Η ενεργοποίηση της θρομβίνης μπορεί να προκαλέσει ποικίλες βιολογικές αντιδράσεις σε διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ινοβλαστών. Στην περίπτωση των αιμοπεταλίων, αυτές οι αποκρίσεις περιλαμβάνουν έκκριση κοκκίων, έκφραση των υποδοχέων ινωδογόνου και σχηματισμό πολυκύτταρων συσσωμάτων αιμοπεταλίων (Vassallo et al., 1991). Οι περισσότερες από αυτές τις δράσεις πραγματοποιούνται από τους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας που μέσω διαμεβρανικών G - πρωτεϊνών αλληλοεπιδρούν με ενδοκυτταρικά ένζυμα όπως η φωσφολιπάση C. Αυτές με τη συνέχεια παράγουν δεύτερα μηνύματα που ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η θρομβίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι διεγείρει τις κινάσες της τυροσίνης των αιμοπεταλίων, οδηγώντας στη φωσφορυλίωση της τυροσίνης πολλών αιμοπεταλίακων πρωτεϊνών (Vassallo et al., 1991).

1.9 Σκοπός

1.9.1 Συνοπτική Περιγραφή του ακαδημαϊκού ενδιαφέροντος για το ερευνητικό αντικείμενο

Τα τελευταία χρόνια τα αρωματικά και φαρμακευτικά φυτά και τα προϊόντα τους έχουν αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον τόσο ερευνητικό όσο και εμπορικό. Όσον άφορα το εμπορικό κομμάτι η ευκολία καλλιέργειας και οι σχετικά χαμηλές απαιτήσεις σε αρχικό κεφάλαιο καθιστά την καλλιέργεια αρωματικών φυτών μια επιλογή με θετικές προοπτικές για μικρότερες εταιρείες, συνεταιρισμούς και συντεχνίες (Πολυσίου, 2002) αποτελώντας μια

οικονομικά βιώσιμη διέξοδος για υπάρχοντες η νέους παράγωγους (Τσόγκας, 2005). Τέλος τα ροφήματα από αυτοφυή αρωματικά φυτά αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της ελληνικής διατροφής ενώ περιέχουν ένα πλήθος φυτοχημικών με δυνητικά αντιαιμοπεταλιακές δράσεις.

Επιπλέον το ερευνητικό ενδιαφέρον επί των αρωματικών φυτών δεν είναι νέο. Πλήθος μελετών έχουν διατυπώσει ότι τα αρωματικά φυτά έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακες και αντιοξειδωτικές τους δράσεις και για αυτό το λόγο έχουν χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικές ή υποστηρικτικές θεραπείες για διάφορες παθήσεις. Ενώ πληθώρα ερευνητικών μελετών έχουν περιγράψει διάφορες ευεργετικές τους ιδιότητες στον άνθρωπο. Ωστόσο η υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι ελλιπής όσον αφορά την αντιαιμοπεταλιακή τους δράση. Είναι τεκμηριωμένο ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια από τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στο δυτικό κόσμο με ιδιαίτερα αρνητικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και με μεγάλη επιβάρυνση των συστημάτων υγείας. Για αυτό το λόγο αποτελεί ιδιαίτερα ενδιαφέρον η μελέτη παραγόντων που θα μπορούσαν να δράσουν αποτρεπτικά έναντι αυτών των ασθενειών. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η δράση των αιμοπεταλίων έχει άμεση συσχέτιση με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων ήταν εύλογο να αναζητούνται διατροφικοί παράγοντες με αντιαιμοπεταλιακή δράση. Τα ροφήματα βοτάνων θα μπορούσαν να παίξουν αυτό το ρόλο δεδομένου ότι εμφανίζουν πλήθος ιδιοτητών στα οποία εμπλέκονται τα αιμοπετάλια αλλά και επειδή περιέχουν συστατικά με in vitro αντιαιμοπεταλιακή δράση.

1.9.2 Σκοπός της Διατριβής

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και η σύγκριση της ex vivo αντιαιμοπεταλιακής δράσης ροφημάτων από 12 βασικά αρωματικά φυτά της Ελληνικής φύσης. Επιπλέον σκοπός της μελέτης ήταν να συσχετιστούν χαρακτηριστικά της σύστασης των ροφημάτων με την αντιαιμοπεταλιακή δράση.

2. Μεθοδολογία

2.1 Φυτά

Για την διεκπεραίωση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν δώδεκα είδη Ελληνικών βοτάνων από τη Νύβριτο Ηράκλειου Κρήτης εξαιρουμένου του Σπαθόχορτου το οποίο ήταν από τον

Σύλλογο Γυναικών Άνω Πορρόιας του Νομού Σερρών. Όλα τα βότανα ήταν τυποποιημένα σε συσκευασίες των 250g.

Πίνακας 1: Ονομασία και ταξινόμηση αρωματικών φυτών

ΑΑ	Κοινή ονομασία	Επιστημονική ονομασία (Γένος, *Είδος*)	Οικογένεια
1	Χαμομήλι	Marticaria *recutita*	Asteraceae
2	Δίκταμο	Origanum *dictamnus*	Lamiaceae
3	Ρίγανη	Origanum *vulgare*	Lamiaceae
4	Μαντζουράνα	Origanum *majorana*	Lamiaceae
5	Αντωναΐδα	Origanum *microphyllum*	Lamiaceae
6	Φασκόμηλο	Salvia *fruticosa*	Lamiaceae
7	Θρούμπι	Satureja *thymbra*	Lamiaceae
8	Θυμάρι	Thymus *vulgaris*	Lamiaceae
9	Μελισσοχορτο	Melissa Officinalis	Lamiaceae
10	Φλισκούνι	Mentha *pulegium*	Lamiaceae
11	Σπαθόχορτο	Hypericum *perforatum*	Hypericaceae
12	Δενδρολίβανο	Rosmarinus *officinalis*	Lamiaceae

2.2 Διαδικασία παραλαβής αφυδατωμένου αφεψήματος

Για την παραλαβή του αφυδατωμένου ροφήματος από τα δώδεκα Ελληνικά βότανα που μελετήθηκαν χρησιμοποιήθηκαν τα εξής όργανα και διαλύτες:

1. Αναλυτικός ζυγός ακρίβειας τεσσάρων δεκαδικών ψηφίων
2. Συσκευή λυοφιλίωσης
3. Ογκομετρικός κύλινδρος 250mL

4. Ποτήρια ζέσεως 100mL
5. Γυάλινο σκεύος βρασμού
6. Εστία βρασμού
7. Μεταλλικό νερό
8. Διηθητικό χαρτί
9. Γυάλινο χωνί
10. Ουροσυλέκτες γνωστού όγκου
11. Καταψύκτης (-40oC)

2.2.1 Πορεία Παρασκευής Ροφημάτων

Αρχικά για την παρασκευή του αφυδατωμένου ροφήματος παραλήφθηκαν από το κάθε φυτό 3g δρόγης μετά από ζύγιση. Η ποσότητα αυτή μεταφέρθηκε σε ειδικό πυρίμαχο σκεύος βρασμού (pyrex) όπου αναμείχθηκε με 250ml εμφιαλωμένου νερού. Το νερό που χρησιμοποιήθηκε ήταν επιτραπέζιο εμφιαλωμένο νερό "Ζαγόρι" και για τη μέτρηση του χρησιμοποιήθηκε ογκομετρικός κύλινδρος των 250ml. Στη συνέχεια το σκεύος μεταφέρθηκε σε θερμαινόμενη εστία για το βράσιμο του μίγματος. Το μείγμα απομακρύνθηκε μετά το πέρας 3 λεπτών από την έναρξη του βρασμού και παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για άλλα 2 λεπτά. Στη συνέχεια η απομόνωση του ροφήματος επιτεύχθηκε μετά από διήθηση. Στην περίπτωση που ο όγκος παρέμενε μικρότερος από 200ml έγινε συμπλήρωση με εμφιαλωμένο νερό έως τα 200ml. Ακολούθως το ρόφημα μεταφέρθηκε σε ουροσυλλέκτες και καταψύχθηκε στους -40oC. Η αφυδάτωση των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε με λυοφυλίωση για συνολικά 72h. Τέλος, το στερεό υπόλειμμα ζυγίστηκε και τοποθετήθηκε σε falcon των 15ml, πριν την αποθήκευση του σε συνθήκες κατάψυξης στους -40°C και πλήρους σκότους.

2.3 Απομόνωση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP)

Σε τέσσερα falcon τον 15ml τοποθετήθηκαν από 1,4ml (700 και 700μl με πιπέτα των 100 με 1000μl) ρυθμιστικό διάλυμα κιτρικού συγκέντρωσης 0,105M και pH 7,4. Η χρήση αυτού του ρυθμιστικού έγινε λόγω της αντιπηκτικής του δράσης.

2.3.1 Υλικά

1. πεταλούδα των 21g

2. σύριγγες των 5, 10, 20ml
3. Πλαστικοί σωλήνες των 15ml, 50 ml
4. Διάλυμα κιτρικών 0,105 M
5. Φυγόκεντρος με αιωρούμενη κεφαλή μοντέλου 5810 R της εταιρείας Ependorf
6. Αιματολογικός αναλυτής μοντέλου BC300 plus της εταιρείας Mindray

2.3.2 Πορεία

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν υγιείς μη καπνιστές εθελοντές. Οι εθελοντές δεν έπρεπε να έχουν καταναλώσει αλκοόλ την προηγούμενη μέρα και να έχουν λάβει φαρμακευτική αγωγή τουλάχισστον δυο εβδομάδες πριν την αιμοληψία. Την ημέρα της αιμοληψίας οι εθελοντές ήταν σε κατάσταση 12ωρης νηστείας. Την ημέρα της αιμοληψίας, τοποθετούνταν σε τέσσερα falcon τον 15ml από 1,4ml διαλύματος κιτρικού οξέος συγκέντρωσης 0,105M και pH 7,4.

Για την παραλαβή του αίματος χρησιμοποιήθηκε μία πεταλούδα των 21g. Κατά την αιμοληψία γινόταν απόχυση των αρχικών 5ml αίματος. Το υπόλοιπο δείγμα αίματος μεταφερόταν σε σωλήνες falcon των 15ml που εμπεριείχαν 1,4ml κιτρικού (μέχρι την χαραγή) και αναδεύονταν με ήπιες κινήσεις. Για τη λήψη του PRP πραγματοποιήθηκε φυγοκέντριση στις 140rpm για 12min χωρίς επιτάχυνση ή επιβράδυνση σε θερμοκρασία δωματίου. Από τα φυγοκεντρούμενα δείγματα παραλήφθηκε τα ⅔ του υπερκείμενου σε σωλήνα falcon των 50ml και έγινε μέτρηση της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων σε αιματολογικό αναλυτή. Για την διεκπεραίωση του πειράματος η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων στο PRP θα έπρεπε να είναι 300.000 κύτταρα/ml. Το ίζημα της φυγοκέντρησης φυγοκεντρείται στη συνέχεια στα 1500rpm για 20min χωρίς επιτάχυνση ή επιβράδυνση και γίνεται παραλαβή του υπερκείμενου πλάσματος φτωχού σε αιμοπετάλια (PPP). Το PPP που παραλαμβανόταν από κάθε αιμοληψία χρησιμοποιούνταν ως τυφλό κατά τη μέτρηση των δειγμάτων για το ύψος συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στο συσσωρευματόμετρο.

2.4 Πειράματα συσσώρευσης αιμοπεταλίων και εκτίμησης της αντιαιμοπεταλιακής δράσης των ροφημάτων.

2.4.1 Υλικά

1. Συσσωρευματόμετρο μοντέλου Aggregometer της εταιρείας Chrono Log
2. Κυψελίδες συσσωρευματομέτρου
3. Μαγνητικοί αναδευτήρες για κυψελίδες
4. Αυτόματες πιπέτες των 0 με 20μl, 10 με 100μl και 10 με 1000μl
5. Σωλήνες Eppendorfs

2.4.2 Αντιδραστήρια

1. ADP (0,123mM και 1mM)
2. TRAP(1μM)
3. PAF(10^{-5}M)
4. BSA (2,5 mg/ml)
5. Φυσιολογικός ορός

2.4.3 Πορεία

Σε σιλικοναρισμένες γυάλινες κυψελίδες προστίθενται 250 μL PRP και κατάλληλος μαγνητικός αναδευτήρας. Τα αιμοπετάλια προεπωάζονται σε κατάλληλες υποδοχές του συσσωρευματόμετρου στους 37 ^{o}C για 15 min. Αρχικά, προσθέτονταν κατάλληλες ποσότητες ενεργοποιητικών παραγόντων (PAF, ADP, TRAP) έτσι ώστε να βρεθεί η συγκέντρωση εκείνη ενεργοποιητικού παράγοντα, η οποία θα προκαλούσε 70-80 % συσσώρευση αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων γινόταν στους 37 ^{o}C, με ταχύτητας περιστροφής μαγνητικού αναδευτήρα 1200 rpm/min και διαρκούσε τουλάχιστον 6 λεπτά. Στη συνέχεια, το PRP προεπωαζόταν για 2 min με διαφορετικές ποσότητες εκχυλισμάτων και εφοσόν το εκχύλισμα δεν προκαλούσε συσσώρευση προσθέτονταν στη συνέχεια ο ενεργοποιητικός παράγοντας. Για κάθε δοκμασία συσσώρευσης καταγράφοταν το μέγιστο ύψος συσσώρευσης (A), η κλίση συσσώρευσης στα πρώτα 16 sec συσσώρευσης (S) και το AUC της καμπύλης συσσώρευσης. Από τη σύγκριση των A, S, AUC που επάγονταν από τον συσσρευτικό παράγοντα παρουσία και απουσία εκχυλίσματος υπολογιζόταν το % αναστολή για κάθε ποσότητα εκχυλίσματος. Τελικά, από την καμπύλης Cεκχυλίσματος = f (% αναστολή) υπολογιζόταν η συγκέντρωση του εκχυλίσματος που προκαλούσε 50% αναστολή συσσώρευση (IC_{50}).

2.5 Αναλύσεις σύστασης ροφημάτων σε φαινολικές ενώσεις και άλλες βιοδράσεις εκχυλισμάτων.

Στην παρούσα εργασία, η ανασταλτική δράση των αιμοπεταλίων συσχετίστηκε με χαρακτηριστικά της σύστασης των ροφημάτων καθώς και άλλες βιοδράσεις αυτών. Όλες αυτές οι αναλύσεις έγιναν στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής Κογιάννου, 2017.

3 Αποτελέσματα

3.1 Σύσταση εκχυλισμάτων

Για την διεκπεραίωση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν 50mg από τα λυοφιλιοποιημένα αφεψήματα τα οποία διαλύθηκαν σε 1ml φυσιολογικού ορού ώστε να έχουν τελική συγκέντρωση 50mg/ml. Στοιχεία της σύσταση του ξηρού υπολείμματος που προέκυψε από τον βρασμό των βοτάνων έχουν προσδιοριστεί στη διδακτορική διατριβή της κ. Κογιάννου (Κογιάννου, 2017). Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η ποσότητα ξηρού υπολείμματος που προέκυψε μετά τον βρασμό 3 g δρόγης σε 250 ml νερού (μία κούπα). Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται στοιχεία της σύστασης του ξηρού υπολείμματος σε φαινολικές ενώσεις καθώς και η in vitro αντιοξειδωτική ικανότητα του εκφρασμένα ανά κούπα ροφήματος ενώ στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα ίδια δεδομένα ανά ml των διαλυμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στη παρούσα εργασία.

Πίνακας 2: Ποσότητα ξηρού υπολείμματος ανά κούπα ροφήματος (ξηρό υπόλειμμα μετά από βρασμό 3 g δρόγης).

Αρωματικά Φυτά	Ξηρό υπόλειμμα mg/cup
Δενδρολίβανο	72,7
Δίκταμο	360,0
Θυμάρι	441,9
Μαντζουράνα	496,3
Σπαθόχορτο	624,7

Φασκόμηλο	182,7
Αντωναΐδα	368,1
Θρούμπι	436,0
Ρίγανη	572,7
Φλισκούνι	402,7
Χαμομήλι	662,7
Μελισσοχορτο	900,0

Πίνακας 3:Σύσταση ξηρού υπολείμματος του ροφήματος

Αρωματικά Φυτά	Συνολική συγκέντρωση φαινολικών (mg GAE/cup)	Ικανότητα εκκαθάρισης ελευθέρων ριζών (mg TE/cup)	Ικανότητα Σύμπλεξη Χαλκού (Cu) (μmol/cup)	Αναγωγική ισχύς (mg AAE/cup)	Συνολικές φλαβανόλες (mg rutin/cup)	GC-MS πολυφαινόλες (ng/cup)	Φαινολικά οξέα (ng/cup)	Απλές φαινόλες (ng/cup)	Υδροξυκιναμμικά οξέα (ng/cup)	Στιλβένια (ng/cup)	Φλαβονοειδή (ng/cup)	Φαινολικά τερπενοειδή (ng/cup)	Τερπενικά οξέα (ng/cup)
Δενδρολίβανο	8,5	7,7	2,00	0,52	0,52	1168,0	33,4	0,0	759,0	6,4	13,1	362,5	29,9
Δίκταμο	83,0	141,7	13,44	17,83	17,83	44129,6	162,3	0,0	7383,2	0,0	167,0	36417,1	0,0
Θυμάρι	58,7	70,5	14,10	6,79	6,79	270581,8	207,6	5,8	7451,7	0,0	122,8	262793,8	0,0
Μαντζουράνα	98,4	149,6	22,50	18,97	18,97	15221,1	352,7	0,0	10564,0	0,0	316,2	3988,1	80,8
Σπαθόχορτο	152,8	430,8	5,42	66,54	66,54	40213,5	512,0	0,0	1370,5	0,0	36085,4	2245,6	0,0
Φασκόμηλο	34,5	52,8	3,86	4,72	4,72	14208,8	71,3	7,8	8424,3	68,9	100,8	5604,6	106,8
Αντωναΐδα	38,5	53,3	13,26	4,71	4,71	33023,8	260,0	0,9	221,6	17,8	221,3	32320,1	14,1
Θρούμπι	90,5	130,9	6,68	16,92	16,92	129750,4	208,8	0,0	7186,6	0,0	159,2	122195,7	0,0
Ρίγανη	109,1	201,3	7,26	29,11	29,11	205943,1	341,3	0,0	24854,9	0,0	312,1	180434,8	69,8
Φλισκούνι	82,9	52,3	11,76	20,15	20,15	10795,2	141,3	0,0	5069,6	0,0	101,8	5482,5	35,3
Χαμομήλι	46,4	79,2	2,64	7,51	7,51	16790,4	771,4	1,9	6049,8	29,7	645,4	9321,9	0,0
Μελισσόχορτο	338,5	465,1	10,20	514,7	514,7	83830,1	615,2	4,6	77406,1	0,3	2,6	5801,6	158,4

Πίνακας 4: Σύσταση τελικών εκχυλισμάτων

Αρωματικά Φυτά	Συνολική συγκέντρωση φαινολικών (mg GAE/ml)	Ικανότητα εκκαθάρισης ελευθέρων ριζών (mg TE/ml)	Ικανότητα Σύμπλεξη Χαλκού (Cu) (μmol/ml)	Αναγωγική ισχύς (mg AAE/ml)	Συνολικές φλαβανόλες (mg rutin/ml)	GC-MS πολυφαινόλες (ng/ml)	Φαινολικά οξέα (ng/ml)	Απλές φαινόλες (ng/ml)	Υδροξυκιναμμικά οξέα (ng/ml)	Στιλβένια (ng/ml)	Φλαβονοειδή (ng/ml)	Φαινολικά τερπενοειδή (ng/ml)	Τερπενικά οξέα (ng/ml)
Δενδρολίβανο	5,8	5,3	1,4	0,4	0,4	802,6	23,0	0,0	521,6	4,4	9,0	249,1	20,5
Δίκταμο	11,5	19,7	1,9	2,5	2,5	6129,1	22,5	0,0	1025,4	0,0	23,2	5057,9	0,0
Θυμάρι	6,6	8,0	1,6	0,8	0,8	30615,7	23,5	0,7	843,1	0,0	13,9	29734,5	0,0
Μαντζουράνα	9,9	15,1	2,3	1,9	1,9	1533,5	35,5	0,0	1064,3	0,0	31,9	401,8	8,1
Σπαθόχορτο	12,2	34,5	0,4	5,3	5,3	3218,4	41,0	0,0	109,7	0,0	2888,0	179,7	0,0
Φασκόμηλο	9,4	14,4	1,1	1,3	1,3	3888,6	19,5	2,1	2305,5	18,9	27,6	1533,8	29,2
Αντωναΐδα	5,2	7,2	1,8	0,6	0,6	4485,7	35,3	0,1	30,1	2,4	30,1	4390,1	1,9
Θρούμπι	10,4	15,0	0,8	1,9	1,9	14879,6	23,9	0,0	824,2	0,0	18,3	14013,3	0,0
Ρίγανη	9,5	17,6	0,6	2,5	2,5	17980,0	29,8	0,0	2170,0	0,0	27,2	15753,0	6,1
Φλισκούνι	10,3	6,5	1,5	2,5	2,5	1340,4	17,5	0,0	629,5	0,0	12,6	680,7	4,4
Χαμομήλι	3,5	6,0	0,2	0,6	0,6	1266,8	58,2	0,1	456,5	2,2	48,7	703,3	0,0
Μελισσόχορτο	18,8	25,8	0,6	28,6	28,6	4657,2	34,2	0,3	4300,3	0,0	0,1	322,3	8,8

Σύμφωνα με τον Πίνακα 3 που απεικονίζει τη συνολική περιεκτικότητα σε συγκεκριμένες ενώσεις του ξηρού υπολείμματος των προς μελέτη ροφημάτων παρατηρούμε ότι:

1. την υψηλότερη συγκέντρωση φαινολικών την εμφανίζει το Μελισσόχορτο (338,5 mg GAE/cup) με δεύτερο το Σπαθόχορτο (152,8 mg GAE/cup) ενώ την μικρότερη παρουσιάζουν το Δεντρολίβανο (8,5 mg GAE/cup) και το Φασκόμηλο (34,5 mg GAE/cup).
2. Όσον αφορά την αντιοξειδωτική δραστικότητα (mg TE/cup) τις μεγαλύτερες τιμές τις παρατηρούμε στο Μελισσόχορτο (465,1 mg TE/cup) και το Σπαθόχορτο (430,8 mg TE/cup) ενώ το Δενδρολίβανο (7,7 mg TE/cup) Φλισκούνι (52,3 mg TE/cup) Φασκόμηλο (52,8 mg TE/cup) εμφάνισαν τις μικρότερες.
3. Μία άλλη παράμετρος που μετρήθηκε ήταν η αναγωγική ισχύς οπού το Μελισσόχορτο (514,7 mg AAE/cup) και το Σπαθόχορτο (66,54 mg AAE/cup) εμφάνισαν μεγαλύτερη ενώ το Δεντρολίβανο (0,52 mg AAE/cup) είχε την χαμηλότερη. Τέλος, η Αντωναΐδα και (4,71 mg AAE/cup) το Φασκόμηλο (4,72 mg AAE/cup) ακολουθούσαν σχεδόν με την ίδια τιμή.
4. Το Μελισσόχορτο (514,7 mg rutin/cup) και το Σπαθόχορτο (66,54 mg rutin/cup) εμφάνισαν τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε συνολικές φλαβανόλες έναντι του Δεντρολίβανου (0,52 mg rutin/cup) που είχε την χαμηλότερη. Πολύ κοντινές τιμές συγκεντρώσεων με αυτές του δεντρολιβάνου εμφάνισαν η Αντωναΐδα (4,71 mg rutin/cup) και το Φασκόμηλο (4,72 mg rutin/cup).
5. Ο προσδιορισμός των πολυφαινολών με χρωματογραφία GC-MS έδειξε τις μικρότερες τιμές στο Δεντρολίβανο (1168,0 ng/cup), Φλισκούνι (10795,2 ng/cup) ενώ το Θυμάρι (270581,8 ng/cup) και η Ρίγανη (205943,1 ng/cup) εμφάνισαν τις μεγαλύτερες.
6. Όσο αφορά τη συγκέντρωση των υπό εξέταση φυτών σε φαινολικά οξέα το Δενδρολίβανο (33,4 ng/cup) και το Φασκόμηλο (71,3 ng/cup) είχαν τη χαμηλότερη ενώ το Χαμομήλι (771,4 ng/cup) και το Μελισσόχορτο (615,2 ng/cup) την υψηλότερη συγκέντρωση.
7. Όσο αφορά τις απλές φαινόλες εκτός από το Θυμάρι (5,8 ng/cup), το Φασκόμηλο (7,8 ng/cup), την Αντωναΐδα (0,9 ng/cup), το Χαμομήλι (1,9 ng/cup) και το Μελισσόχορτο

(4,6 ng/cup) όλα τα υπόλοιπα ροφήματα είχαν μηδενική συγκέντρωση σε απλές φαινόλες.

8. Το Μελισσόχορτο (77406,1 ng/cup) και η Ρίγανη (24854,9 ng/cup) είχαν την μεγαλύτερη συγκέντρωση υδροξυκινναμωμικών οξέων και η Αντωναΐδα (221,6 ng/cup) και το Δεντρολίβανο (759,0 ng/cup) την μικρότερη.
9. Το Δίκταμο, η Μαντζουράνα, το Θυμάρι, το Σπαθόχορτο, το Θρούμπι, η Ρίγανη και το Φλισκούνι εμφάνισαν μηδενική συγκέντρωση σε στιλβένια ενώ το Φασκόμηλο (68,9 ng/cup) την μεγαλύτερη.
10. Την μεγαλύτερη συγκέντρωση φλαβονοειδών την εμφάνισε το Σπαθόχορτο (36085,4 ng/cup) και η Ρίγανη (180434,8 ng/cup) και την χαμηλότερη το Δεντρολίβανο (362,5 ng/cup).
11. Τα Φαινολικά τερπενοειδή στο Θυμάρι (262793,8 ng/cup) και στην Ρίγανη (180434,8 ng/cup) ήταν υψηλότερα ενώ το Δεντρολίβανο (362,5 ng/cup) είχε την χαμηλότερη συγκέντρωση.
12. Οι συγκεντρώσεις των: Δίκταμο, Θυμάρι, Σπαθόχορτο, Θρούμπι, Χαμομήλι σε τερπενικά οξέα ήταν μηδενικές ενώ το Φασκόμηλο (106,8 ng/cup) και το Μελισσόχορτο (158,4 ng/cup) εμφάνισαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Στον πίνακα 4, ο οποίος εμφανίζει τη συγκέντρωση των αντίστοιχων συστατικών στο τελικό διάλυμα ροφήματος που παρασκευάστηκε για τη μελέτη, παρατηρούμε ότι:

1. το Μελισσόχορτο (18,8 mg GAE/ml) και το Σπαθόχορτο (12,2 mg GAE/ml) έχουν την μεγαλύτερη συγκέντρωση φαινολικών, ενώ το Χαμομήλι (3,5 mg GAE/ml) και η Αντωναΐδα (5,2 mg GAE/ml) έχει την μικρότερη.
2. Τη μεγαλύτερη ικανότητα εκκαθάρισης ελευθέρων ριζών (mg TE/ml) εμφάνισαν το Σπαθόχορτο (34,5 mg TE/ml) και το Μελισσόχορτο (25,8 mg TE/ml) ενώ τις χαμηλότερες κατά φθίνουσα σειρά εμφάνισαν το Δεντρολίβανο (5,3 mg TE/ml), το Φλισκούνι (6,5 mg TE/ml) και το χαμομήλι (6,0 mg TE/ml).
3. Η αναγωγική ισχύς (mg AAE/ml) είναι χαμηλότερη στο Δεντρολίβανο (0,4 mg AAE/ml). Ενώ η ίδια παράμετρος στην Αντωναΐδα (0,6 mg AAE/ml) και το Χαμομήλι (0,6 mg AAE/ml) ήταν σχεδόν ίσες. Τις υψηλότερες τιμές εμφάνισε το Μελισσόχορτο (28,6 mg

ΑΑΕ/ml) με μεγάλη διαφορά από τα άλλα εκχυλίσματα. Τέλος τα ίδια αποτελέσματα ισχύσαν και στις συνολικές φλαβανόλες (mg rutin/ml).

4. Στον προσδιορισμό των πολυφαινολών με χρωματογραφία GC-MS η Ρίγανη (17980,0 ng/ml) και το Θυμάρι (30615,7 ng/ml) εμφάνισαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις και το Δεντρολίβανο (802,6 ng/ml) τη μικρότερη.
5. Το Φλισκούνι (17,5 ng/ml) και το Φασκόμηλο (19,5 ng/ml) έχουν την μικρότερη συγκέντρωση φαινολικών οξέων ενώ το Χαμομήλι (58,2 ng/ml) και το Σπαθόχορτο (41,0 ng/ml) την μεγαλύτερη
6. Οι απλές φαινόλες ήταν μηδενικές σε όλα τα εκχυλίσματα εκτός από το Θυμάρι (0,7 ng/ml) Φασκόμηλο (2,1 ng/ml) Αντωναΐδα (0,1 ng/ml) Χαμομήλι (0,1 ng/ml) και το Μελισσόχορτο (0,3 ng/ml).
7. Το Μελισσόχορτο (4300,3 ng/ml) εμφάνισε την μεγαλύτερη συγκέντρωση υδροξυκινναμωμικών οξέων ενώ την χαμηλότερη η Αντωναΐδα (30,1 ng/ml) και το Σπαθόχορτο (109,7 ng/ml).
8. Τα εκχυλίσματα τα οποία δεν είχαν μηδενικά στιλβένια ήταν το Δεντρολίβανο (4,4 ng/ml), Φασκόμηλο (18,9 ng/ml), Αντωναΐδα (2,4 ng/ml)και το Χαμομήλι (2,2 ng/ml).
9. Το Μελισσόχορτο (0,1 ng/ml) περιείχε πολύ χαμηλά φλαβονοειδή ενώ το Σπαθόχορτο (2888,0 ng/ml) είχε τα περισσοτερα με μεγάλη διαφορά από το δεύτερο, Χαμομήλι (48,7 ng/ml).
10. Τα Φαινολικά τερπενοειδή εμφανίζονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο Θυμάρι (29734,5 ng/ml) και τη Ρίγανη (15753 ng/ml) με πολύ κοντινές τιμές με το Θρούμπι (14013,3 ng/ml) ενώ το Σπαθόχορτο (179,7 ng/ml) και Δεντρολίβανο (249,1 ng/ml) είχαν πολύ μικρή συγκέντρωση.
11. Τερπενικά οξέα δεν υπήρχαν στα εκχυλίσματα των: Δίκταμο, Θυμάρι, Σπαθόχορτο, Θρούμπι και Χαμομήλι ενώ από αυτά που είχαν, την υψηλότερη συγκέντρωση εμφάνισε το Φασκόμηλο (29,2 ng/ml).

3.2 Αντιαιμοπεταλιακή δράση εκχυλισμάτων

Η αντιαιμοπεταλιακή δράση των αφεψημάτων εξετάστηκε έναντι της επαγόμενης συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από τρείς συσσωρευτικούς παράγοντες, ADP, TRAP και PAF αντίστοιχα. Για το σκοπό αυτό υπολογίστηκε η συγκέντρωση του εκχυλίσματος που προκαλεί

50% αναστολή (IC_{50}) στην επαγόμενη από κάθε αγωνιστή των αιμοπεταλίων συσσώρευση. Για καθένα από τους παραπάνω συσσωρευτικούς παράγοντες υπολογίστηκαν τα IC_{50} είτε μέσω της μείωσης που προκαλεί το ρόφημα στο ύψος συσσώρευσης (A), είτε στη κλίση της καμπύλης συσσώρευσης (S) αλλά και από την εμβαδόν κάτω από τη καμπύλη συσσώρευσης (AUC). Τα αποτελέσματα που εμφάνισε κάθε ρόφημα έναντι των συσσωρευτικών παραγόντων φαίνονται στους Πίνακες 5, 6 και 7.

Πίνακας 5: Αντιαιμοπεταλιακή δράση εκχυλισμάτων εκφρασμένης σε IC_{50} έναντι της επαγόμενης από ADP συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Αρωματικά Φυτά	IC_{50} (A) (μg/μl)	IC_{50} (S) (μg/μl)	IC_{50} (AUC) (μg/μl)
Δενδρολίβανο	2,14	2,04	1,90
Δίκταμο	0,76	7,02	0,65
Θυμάρι	1,58	3,69	1,85
Μαντζουράνα	1,00	1,59	1,00
Σπαθόχορτο	0,23	0,87	0,14
Φασκόμηλο	0,20	1,00	0,06
Αντωναΐδα	5,43	5,76	4,51
Θρούμπι	0,67	2,25	0,34
Ρίγανη	0,76	1,44	0,69
Φλισκούνι	0,94	0,94	0,05
Χαμομήλι	0,10	3,50	0,11
Μελισσόχορτο	1,62	2,67	1,54

Πίνακας 6: Αντιαιμοπεταλιακή δράση εκχυλισμάτων εκφρασμένης σε IC_{50} έναντι της επαγόμενης από TRAP συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Αρωματικά Φυτά	IC_{50} (A) (μg/μl)	IC_{50} (S) (μg/μl)	IC_{50} (AUC) (μg/μl)
Δενδρολίβανο	1,20	1,05	1,13
Δίκταμο	2,50	3,68	2,07

Θυμάρι	6,16	3,03	5,37
Μαντζουράνα	3,98	2,31	3,48
Σπαθόχορτο	0,18	0,01	0,13
Φασκόμηλο	3,01	3,64	2,36
Αντωναΐδα	3,73	3,52	3,16
Θρούμπι	0,01	0,26	0,17
Ρίγανη	1,56	1,63	1,30
Φλισκούνι	0,01	0,00	0,01
Χαμομήλι	0,43	0,12	0,30
Μελισσόχορτο	3,40	2,57	3,23

Πίνακας 7: Αντιαιμοπεταλιακή δράση εκχυλισμάτων εκφρασμένης σε IC_{50} έναντι της επαγόμενης από PAF συσσώρευσης αιμοπεταλίων χρησιμοποιώντας το A

Αρωματικά Φυτά	IC_{50} (A) (μg/μl)	IC_{50} (S) (μg/μl)	IC_{50} (AUC) (μg/μl)
Δενδρολίβανο	5,52	22,10	4,61
Δίκταμο	0,23	0,49	0,20
Θυμάρι	2,41	1,70	1,89
Μαντζουράνα	1,07	0,17	0,88
Σπαθόχορτο	0,25	0,10	1,75
Φασκόμηλο	1,99	1,16	1,83
Αντωναΐδα	1,69	1,69	1,56
Θρούμπι	0,40	1,96	0,04
Ρίγανη	0,24	0,56	0,19
Φλισκούνι	0,06	0,12	0,05
Χαμομήλι	0,05	0,07	0,04
Μελισσόχορτο	2,57	7,40	5,92

Επιπρόσθετα, έγινε προσδιορισμός του ποσοστού ανά "κούπα'' που χρειαζόμαστε από κάθε αφέψημα για να επιτύχουμε το IC_{50} που υπολογίστηκε προηγουμένως. Με αυτό τον τρόπο

επιχειρείται να δοθεί μία διατροφική ερμηνεία της αντιαιμοπεταλιακής δράσης αφού ουσιαστικά η έκφραση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης με αυτό τον τρόπο δείχνει ποιό ρόφημα απαιτεί την μικρότερη κατανάλωση για να επιτύχει 50% αναστολή των αιμοπεταλίων στους διάφορους αγωνιστές τους. Τα ποσοστά αυτά για κάθε αφέψημα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Το χαμομήλι είναι εκείνο το ρόφημα όπου με την μικρότερη κατανάλωση πετυχαίνεις καλύτερη in vitro αντιαιμοπεταλιακή δράση για τους αγωνιστές ADP και PAF και το θρούμπι για το TRAP.

Πίνακας 8: Ποσοστό (%) κούπας αφεψήματος που αντιστοιχεί σε IC_{50}

Αρωματικά Φυτά	ADP	TRAP	PAF
Δενδρολίβανο	0,0294118	0,0164926	0,0758659
Δίκταμο	0,0021111	0,0069444	0,0006389
Θυμάρι	0,0035755	0,0139398	0,0054537
Μαντζουράνα	0,002015	0,0080197	0,002156
Σπαθόχορτο	0,0003681	0,0002881	0,0004002
Φασκόμηλο	0,0010947	0,0164751	0,0108922
Αντωναΐδα	0,0147514	0,0101331	0,0045911
Θρούμπι	0,0015367	0,0000229	0,0009174
Ρίγανη	0,001327	0,0027239	0,0004191
Φλισκούνι	0,0023342	0,0000248	0,000149
Χαμομήλι	0,0001509	0,0006489	0,0000754
Μελισσόχορτο	0,0018	0,0037778	0,0028556

Τα αφεψήματα του Δεντρολίβανου και του Φασκόμηλου φάνηκαν να έχουν συσσωρευτική ικανότητα σε συγκεκριμένη δοσολογία. Το Φασκόμηλο σε συγκέντρωση 5 – 15 μL εμφάνισε περίπου 20% ύψος συσσώρευσης. Ενώ το Δεντρολίβανο στην ίδια συγκέντρωση εμφάνισε περίπου 6%. Φάνηκε λοίπον, ότι το Φασκόμηλο υπερτερεί έναντι του Δεντρολίβανου ως προς τη συσσωρευτική τους ικανότητα. Και τα δύο βότανα σε μικρότερες συγκεντρώσεις εμφάνισαν ήπια αντιαιμοπεταλιακή δράση και, συγκεκριμένα, το Φασκόμηλο σε συγκέντρωση 0,1 – 0,3

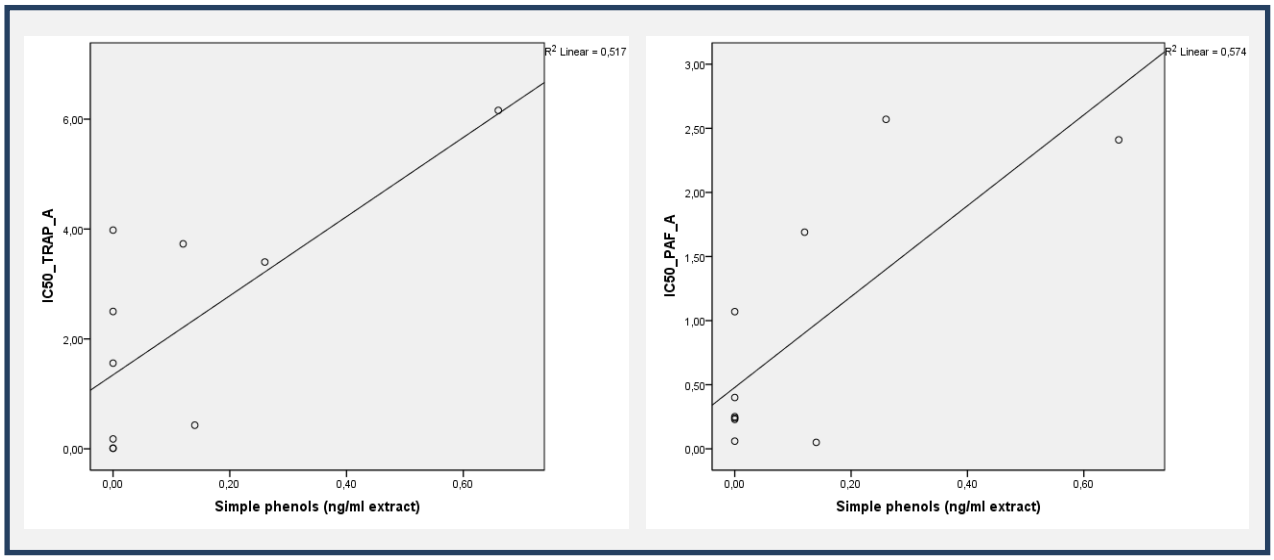
μL εμφάνισε ύψος συσσώρευσης περίπου στα 60%, ένω το Δεντρολίβανο σε συγκέντρωση 0,2 – 0,5 μL εμφάνισε 64% ύψος συσσώρευσης.

Πίνακας 9: Παρουσίαση εκχυλισμάτων βότανων με συσσωρευτική δράση αιμοπεταλίων

Αρωματικά Φυτά	EC_{50} (μg/μL)
Δεντρολίβανο	17
Φασκόμηλο	6

3.3 Σχέση σύστασης με την αντιαιμοπεταλιακή δράση των εκχυλισμάτων

Σε μία προσπάθεια να βρεθεί κατά πόσο στοιχεία της σύστασης των εκχυλισμάτων σχετίζονται με τη δραστικότητας τους έγινε ανάλυση συσχέτισης των IC_{50} με τα χαρακτηριστικά της σύστασης όπως απεικονίζονται στον Πίνακα 4. Βρέθηκε ότι τα IC_{50} έναντι του ADP δε συσχετίζονται με κανένα χαρακτηριστικό της σύστασης των ροφημάτων. Στην περίπτωση του TRAP βρέθηκε συσχέτιση με τη ικανότητα σύμπλεξης του χαλκού (Cu) (r=0,580 και P=0,079) και τις απλές φαινόλες (r=0.719 και P=0,019). Τέλος, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ IC50 (PAF) με τις απλές φαινόλες (r=0,758 και P=0,011). Τα διαγράμματα συσχέτισης φαίνονται στο σχήμα 1.



Σχήμα 1: Συσχέτιση IC_{50} (TRAP) και IC_{50} (PAF) με απλές φαινόλες

4 Συζήτηση

Τα υπό μελέτη ελληνικά αρωματικά βότανα (Πίνακας 1) χρησιμοποιούνται από αρχαιοτάτων χρόνων με την μορφή αφεψήματος, αποτελώντας αναπόσπαστο κομμάτι της ελληνικής διατροφής ενώ χρησιμοποιούνταν και για την θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Έχουν γίνει πολλές φαρμακολογικές μελέτες με εκχυλίσματα αυτών των βοτάνων αλλά πολύ λίγες με πόσιμο αφέψημα με αποτέλεσμα να παραμένει αδιευκρίνιστη η διατροφική αξία αυτών των αφεψημάτων. Ακόμα λιγότερες είναι οι μελέτες στην υπάρχουσα βιβλιογραφία που εξετάζουν την αντιαιμοπεταλιακή τους δράση (Pierre et al., 2005; McKay and Blumberg, 2006; Bina and Rahimi, 2016). Δεδομένου ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αποτελεί βασικό παθογενετικό μηχανισμό για την εμφάνιση πολλών χρόνιων ασθενειών στον ανθρώπινο οργανισμό η διατροφική ρύθμιση αυτού του μηχανισμού μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο και να λειτουργήσει ευεργετικά ή ακόμα και να μειώσει την φαρμακευτική αγωγή. Τα ροφήματα από βότανα αποτελούν βασικό συστατικό της Μεσογειακής Διατροφής αλλά και παραδοσιακό τρόπο ανακούφισης από πλήθος ασθενειών. Αν και περιέχουν ένα πλήθος συστατικών που δυνητικά θα μπορούσαν να ασκήσουν αντιαιμοπεταλιακές δράσεις, οι δράσεις αυτές δεν έχουν μελετηθεί ούτε συστηματικά ούτε συγκριτικά. Η παρούσα διατριβή αποτέλεσε μια πρώτη προσπάθεια εκτίμησης της ex vivo αντιαιμοπεταλιακής δράση ροφημάτων από 12 αρωματικά βότανα της Ελληνικής χλωρίδας. Χρησιμοποιήθηκαν τα ροφήματα ακριβώς όπως καταναλώνονται μετά από μία τυπική διαδικασία βρασμού.

Από τα 12 αφεψήματα αρωματικών βοτάνων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη, τα δέκα φάνηκαν να εμφανίζουν αντιαιμοπεταλιακή δράση. Σύμφωνα μάλιστα με τον πίνακα 9 που απεικονίζει τα αφεψήματα των βοτάνων ανάλογα με την δραστικότητα που εμφάνισαν στον εκάστοτε συσσωρευτικό παράγοντα συμπεραίνουμε ότι την μεγαλύτερη δραστικότητα και στους τρεις συσσωρευτικούς παράγοντες εμφάνισαν το Φλισκούνι, το Χαμομήλι και το Σπαθόχορτο, ενώ την χαμηλότερη εμφάνισαν η Αντωναΐδα, το Μελισσόχορτο και το Θυμάρι.

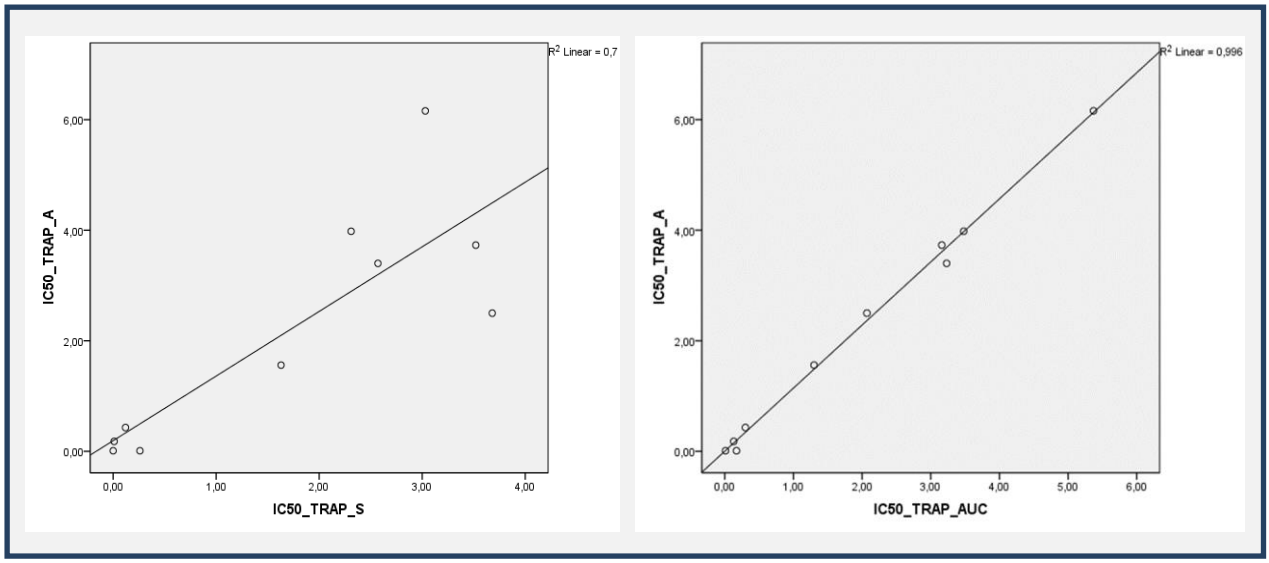
Πίνακας 10 :Σειρά αντιαιμοπεταλιακής δραστικότητας βοτάνων ανά συσσωρευτικό παράγοντα

Σειρά Δραστικότητας	Αναστολή σε ADP	Αναστολή σε TRAP	Αναστολή σε PAF
1	Φλισκούνι	Φλισκούνι	Χαμομήλι

2	Σπαθόχορτο	Θρούμπι	Φλισκούνι
3	Χαμομήλι	Σπαθόχορτο	Δίκταμο
4	Θρούμπι	Χαμομήλι	Ρίγανη
5	Ρίγανη	Ρίγανη	Σπαθόχορτο
6	Δίκταμο	Δίκταμο	Θρούμπι
7	Μαντζουράνα	Μελισσόχορτο	Μαντζουράνα
8	Θυμάρι	Μαντζουράνα	Θυμάρι
9	Μελισσόχορτο	Αντωναΐδα	Αντωναΐδα
10	Αντωναΐδα	Θυμάρι	Μελισσόχορτο

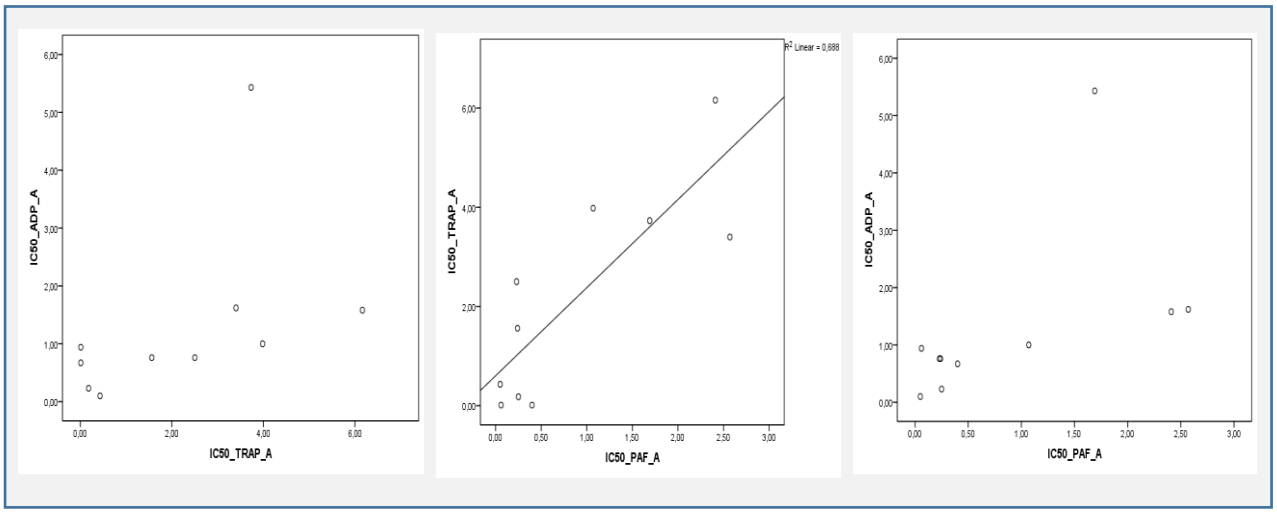
Οι μελέτες σε ανθρώπους και οι κλινικές δοκιμές που να εξετάζουν τις αντιαμοπεταλιακές ιδιότητες του αφεψήματος του χαμομηλιού είναι περιορισμένες. Βρέθηκε ότι το αφέψημα του χαμομηλιού έχει σημαντική αντιαιμοπεταλιακή δραστικότητα in vitro αναστέλλοντας τη σύνθεση θρομβοξάνης Β2 που προκαλείται είτε από το ADP ή από το κολλαγόνο (Pierre et al., 2005). Αντίθετα για το φλισκούνι και το σπαθόχορτο ύστερα από βιβλιογραφική ανασκόπηση δεν βρέθηκαν μελέτες που να μελετάνε την αντιαιμοπεταλιακή δράση των αφεψημάτων.

Από την καμπύλη συσσώρευσης που προκύπτει μετά από κάθε ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, με χωρίς αναστολέα, μπορεί να εκτιμηθεί το μέγεθος συσσώρευση με τρεις τρόπους. Από το μέγιστος ύψος καμπύλης (A), από τη ταχύτητα συσσώρευσης (slope, S) και από το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη. Σε μία προσπάθεια να διακρίνουμε αν οι τρεις αυτοί παράμετροι επηρεάζονται με διαφορετικό τρόπο από τα εκχυλίσματα υπολογίστηκαν τα IC_{50} των ροφημάτων και για τις τρεις παραμέτρους και στη συνέχεια έγινε ανάλυση συσχέτισης.Το IC_{50} (A) συσχετίζεται πολύ ισχυρά με το IC_{50} (AUC) και για τους τρεις αγωνιστές [ADP r=0,837, p=0,001; TRAP, r=0,981, p=0,000; PAF, r=0,865, p=0,001]. Οι συσχετίσεις του IC_{50} (S) με το IC_{50} (A) είναι ασθενέστερες [ADP r=0475, p=0,119; TRAP, r=0,820, p=0,001; PAF, r=0,891, p=0,0000] Ενδεικτικά παρατίθενται τα παρακάτω σχεδιαγράμματα.



Σχήμα 2: Ενδεικτικές συσχετίσεις IC_{50} (A) με το IC_{50} (S) και IC_{50} (AUC)

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε να βρεθεί κατά πόσο συσχετιζόνται οι αντιαιμοπεταλιακές δράσεις των εκχυλισμάτων έναντι των τρίων διαφορετικών αγωνιστών. Για το σκοπό αυτό συσχετίστηκαν τα IC_{50} μεταξύ τους και βρέθηκε ότι μόνο μεταξύ του IC_{50} (TRAP) και IC_{50} (PAF) υπάρχει συσχέτιση (r=0,830 και P=0,003). Συγκεκριμένα, τα εκχυλίσματα που αναστέλλουν καλά τον PAF έχουν καλή ανασταλτική δράση κατά του TRAP επίσης (r=0,830 και P=0,03).

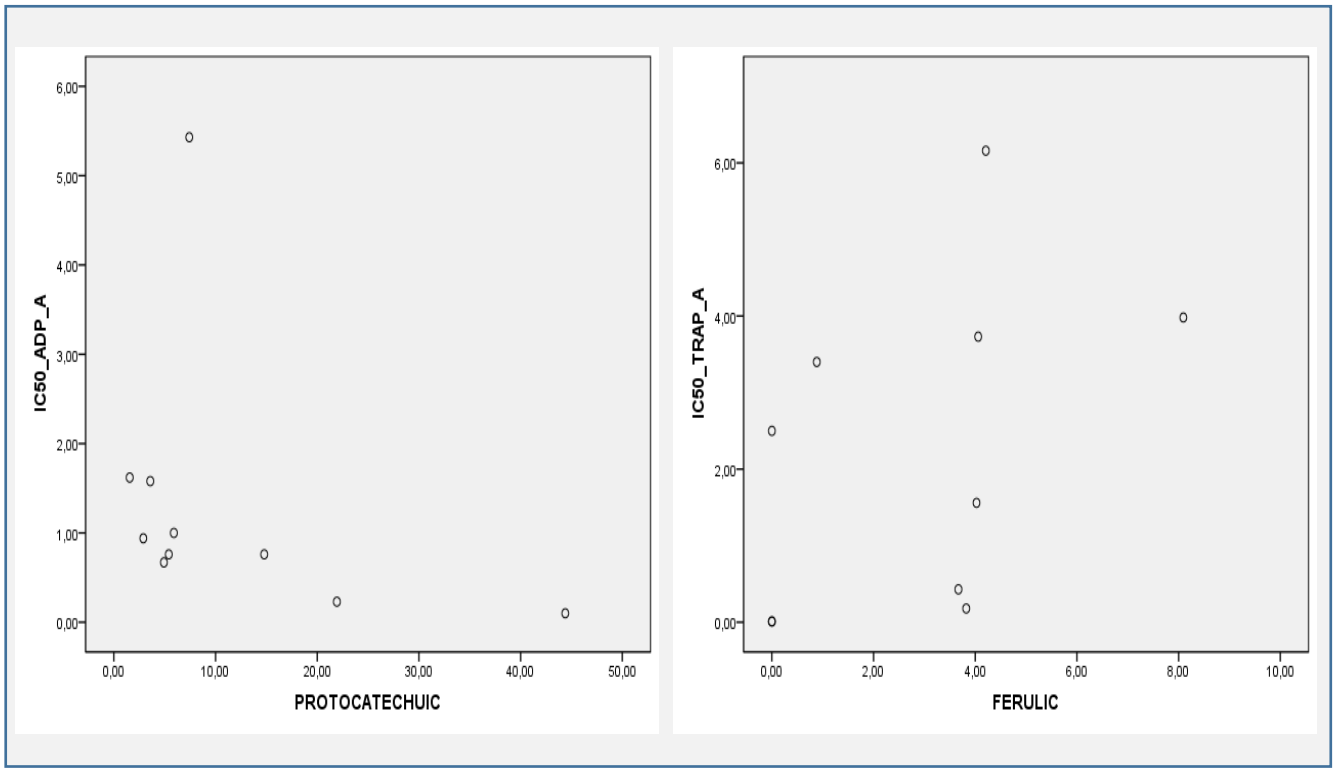


Σχήμα 3: Συσχέτιση μεταξύ των IC_{50} έναντι των τριών συσσωρευτικών παραγόντων

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η προεπώαση των αφεψημάτων με τους παραπάνω συσσωρευτικούς παράγοντες ήταν 2min δεν μπορεί να δικαιολογήσει μεγάλες αλλαγές στους

μηχανσμούς μεταγωγής στα αιμοπετάλια αλλά δεν ήταν αρκετός και για την πραγματοποίηση γονιδιακών αλλαγών. Συνεπώς, η αντιαιμοπεταλιακή δράση μπορεί να οφείλεται σε ουσίες που δρουν ανταγωνιστικά στους υποδοχείς των αιμοπεταλίων. Το γεγονός βέβαια ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του IC_{50} έναντι PAF και TRAP υποδεικνύει ότι πιθανότατα πέρα από την ύπαρξη ειδικών ανταγωνιστών των αιμοπεταλίων να υπάρχουν και κοινοί μηχανισμοί που επηρεάζουν τη δραστικότητα τους. Η μεταβολές στη ρευστότητα τη μεμβράνης από λιπόφιλα μόρια των εκχυλισμάτων θα μπορούσε να είναι ένας τέτοιος μηχανισμος. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για τη διερεύνηση του μηχανισμού δράσης τους.

Επιπλέον, κατά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων για τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ τα IC_{50} των συσσωρευτικών παραγόντων με τις επιμέρους πολυφαινολικές ενώσεις βρέθηκαν οι συσχετίσεις που απεικονίζονται στο *Σχήμα 4.* Το IC_{50} του ADP φαίνεται να έχει αρνητική συσχέτιση με τη συγκέντρωση του πρωτοκατεχικού οξέος στα ροφήματα (r=-0,571 και P=0,084), ενώ το IC_{50} του TRAP δείχνει θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση του φερουλικού οξέος (r=0,745 και P=0,0013). Τέλος στο IC_{50} του PAF δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση με κάποιες από τις επιμέρους πολυφαινόλες.



Σχήμα 4: Σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των IC_{50} των τριων συσσωρευτιών παραγόντων με τις επιμέρους πολυφαινολικές ενώσεις των αφεψημάτων

Η ανάλυση της επιμέρους πολυφαινολικής σύστασης των αφεψημάτων, τόσο αυτών που παρουσίασαν αντιαιμοπεταλιακή δράση όσο και αυτών που παρουσίασαν συσσώρευση, έδειξε ότι για συγκεκριμένες παραμέτρους παρατηρήθηκαν διαφορές. Συγκεκριμένα τα 10 αφεψήματα που έδειξαν αντιαιμοπεταλιακή δράση με τα 2 αφεψήματα που έδειξαν συσσώρευση παρουσιάζουν διαφορές στις μέσες συγκεντρώσεις σε 19 μελετημένες παραμέτρους της επιμέρους πολυφαινολικής σύστασης. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω Πίνακα 11. Πιθανώς λοιπόν αυτές οι διαφορές στα παρακάτω πολυφαινολικά συστατικά να σχετίζεται με την αντιαιμοπεταλιακή ικανότητα των φυτών.

Πίνακας 9: Διαφορές στις συγκεντρώσεις της πολυφαινολικής σύστασης ανάμεσα στα αφεψήματα που έδειξαν αντιαιμοπεταλιακή δράση έναντι εκείνων που έδειξαν συσσώρευση

Επιμέρους πολυφαινολική σύσταση αφεψημάτων	Αναστολή (N=10)	Συσσώρευση (N=2)
Αντιοξειδωτική δραστηριότητα (mgTE/ml extract)	17 ± 8,9	9,8
Καρβακρόλη (ng/ml extract)	5680 ± 2332	548
Κατεχίνες (ng/ml extract)	31,2 ± 86,0	4,9
Χλωρογενικό οξύ (ng/ml extract)	47 ± 113	2,24
Επικατεχίνη (ng/ml extract)	236 ± 740	2,99
Φλαβονοειδή (ng/ml extract)	309 ± 906	18,30
Γαλλικό οξύ (ng/ml extract)	1,68 ± 2,54	0
Ολεανολικό οξύ (ng/ml extract)	1,65 ± 2,26	15,14
Πολυφαινολές (ng/ml extract)	8610 ± 9638	2345
Πρωτοκατεχικό οξύ (ng/ml extract)	11,28 ± 13,18	3,84

Κερσετίνη (ng/ml extract)	26,6 ± 78,7	1,50
Μείωση της ισχύος (mg AAE/ml extract)	4,73±8,5	0,83
Ρεσβερατρόλη	0,47±0,98	11,64
Στιλβένια (ng/ml extract)	0,47 ± 0,98	11,63
Τερπενικό οξύ (ng/ml extract)	2,93 ± 3,61	24,89
Φαινολικά τερπενοειδή (ng/ml extract)	7123 ± 9816	891
Θυμόλη (ng/ml extract)	1442 ± 2958	254
Τυροσόλη (ng/ml extract)	0,01 ± 0,02	1,07
Ουρσολικό οξύ (ng/ml extract)	1,29 ± 1,8	9,74

Η επίδραση του ουρσολικού οξέος και του ολεανολικού οξέος στη λειτουργία των αιμοπεταλίων έχει δώσει διφορούμενα ευρήματα. Ορισμένες έρευνες θεωρούν την αντιθρομβωτική δράση του ουρσολικού και του ολεανολικού οξέος καλή, ενώ άλλες παρατήρησαν μειωμένη δραστηριότητα έναντι της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων ύστερα από χορήγηση του ολεανολικού οξέος (Dell'Agli, et al.,2007; Vissers et al., 2004). Επιπλέον τα αιμοπετάλια μπορεί να γίνουν πιο ευαίσθητα στη συσσώρευση έπειτα από την επίδραση ουρσολικού οξέος (Dell'Agli, et al.,2007; Vissers et al., 2004). Αντιστοίχως η τυροσόλη φάνηκε να ασκεί μικρή ή καθόλου αντιαιμοπεταλιακή δράση (Vissers, M. et al., 2004).

Τα Στιλβένια, συμπεριλαμβανομένων της ρεσβερατρόλης, είναι πολυφαινόλες που φαίνετε να παρέχουν προστατευτικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (Messina et al., 2015). Η ρεσβερατρόλη βρέθηκε να ασκεί αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταβάλλοντας την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το ινωδογόνο που διαμεσολαβείται από τον υποδοχέα aIIbb3 της ιντεγκρίνης (GPIIb / IIIa) και με τους υποδοχείς του κολλαγόνου. Σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια η ιντεγκρίνη aIIbb3 αποτελεί επιπρόσθετα δευτερεύον υποδοχέα κολλαγόνου (Olas et al., 2005).

Αρκετά φλαβονοειδή οδηγούν σε αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από ADP (Santhakumar et al., 2013). Συγκεκριμένα ορισμένες πολυφαινόλες έχουν συνεργιστική δράση που κάνει μερικά τρόφιμα να έχουν πιο δραστική αντιαιμοπεταλιακή ικανότητα σε σχέση με τη δράση των εκάστοτε πολυφαινόλων ξεχωριστά. Συνεπώς, η ισχύς των διαφόρων πολυφαινολών στην αναστολή της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων σχετίζεται με τη μεταβλητότητα της δράσης τους (Chong et al., 2010). Επίσης, ο συνδιασμός κατεχίνης και επικατεχίνης έχει συσχετιστεί με τη μείωση διαφόρων ενδοθηλιακών διαδικασιών που επάγονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (Carnevale et al., 2014), ενώ το γαλλικό οξύ, in vitro, φάνηκε να ρυθμίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Cho et al.,2012). Μελέτες έχουν αναφέρει οτι το χλωρογενικό οξύ έχει δράση κατά των αιμοπεταλίων μέσω της μείωσης του TXA2 και την αύξηση των επιπέδων cAMP και cGMP. Ως εκ τούτου, το χλωρογενικό οξύ θεωρείται είναι ισχυρός αναστολέας της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων. (Cho et al., 2012). Η κερκετίνη θεωρείται ένας ισχυρός αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας λόγω της ικανότητάς της να αναστέλει την κινητοποίηση [Ca2 +], την ενεργοποίηση ιντεγκρίνης, την απελευθέρωσης ATP και την έκφραση P-σελεκτίνης κατά τη διάρκεια της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων (Oh et al., 2012).

Τέλος, τα αφεψήματα με την καλύτερη αντιαιμοπεταλιακή δράση και στους τρεις συσσωρευτικοπυς παράγοντες συγκρίθηκαν όσον αφορά τη συγκέντρωση τους σε πολυφαινολικές ενώσεις. Τα αφεψήματα αυτά ήταν τα: χαμομήλι, σπαθόχορτο, δίκταμο, θρούμπι και φλισκούνι. Σύμφωνα με αυτή τη μεθοδολογία φαίνεται ότι το χαμομήλι εμφανίζει την υψηλότερη συγκέντρωση σε γενιστείνη, φαινολικά οξέα, ομοβανιλλικό οξύ και συνολικά φαινολικών, ενώ πολύ υψηλές παρουσιάζονται οι τιμές του σε χλωρογενικό οξύ και πρωτοκατεχικό οξύ. Παρόλα αυτά, το χαμομήλι εμφανίζει συγκριτικά πολύ χαμηλές τιμές ως προς την ικανότητα σύμπλεξης του χαλκού και αντιοξειδωτική ικανότητα, ενώ έχει μηδενική συγκέντρωση σε ναριγκενίνη, θυμόλη, ολεανολικό οξύ και O-κουμαρικό οξύ. Το σπαθόχόρτο εμφανίζει το πολύ υψηλή περιεκτικότητα σε κατεχίνη και επικατεχίνη, όπως και πρωτοκατεχικό οξύ, καμφερόλη, κερκετίνη και αντιοξειδωτική ικανότητα. Αντιθέτως, μηδενικές είναι οι τιμές του σε θυμόλη, ναριγκενίνη, ολεανολικό οξύ, χλωρογενικό οξύ και O-κουμαρικό οξύ. Αντιστοίχως, το δίκταμο και το θρούμπι χαρακτηρίζονται από πολύ χαμηλή ως

μηδενική περιεκτικότητα σε ολεανολικό οξύ, θυμόλη και χλωρογενικό οξύ αλλά και σε γαλλικό οξύ. Η διαφοροποίηση που παρατηρείται ανάμεσα τους αφορά τη μηδενική συγκέντρωση του δικτάμου σε βαλίνη και υδροξυβενζοϊκό οξύ σε σχέση με τη μηδενική συγκέντρωση του θρουμπιού σε Ρ-κουμαρικό οξύ και Ο-κουμαρικό οξύ. Τέλος το φλισκούνι εμφανίζει μηδενική συγκέντρωση σε ναριγκενίνη, γαλλικό οξύ και ολεανολικό οξύ.

5. Βιβλιογραφία

1) Abolfazl, S., Amirhossein, S. and Behjat, J. (2016). Melissa officinalis L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 188, pp. 204-228.

2) Aires, A., Marrinhas, E., Carvalho, R., Dias, C. and Saavedra, M. (2016). Phytochemical Composition and Antibacterial Activity of Hydroalcoholic Extracts of Pterospartum tridentatum and Mentha pulegium against *Staphylococcus aureus Isolates*. *BioMedical Research International*, 2016, pp.1-11.

3) Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A. and Khani, M. (2003). Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 74, pp.863-866.

4) Aligiannis, N., Kalpoutzakis, E., Mitaku, S. and Chinou, I. (2001). Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils of Two Origanum Species. *J. Agric. Food Chem.*, 49(9), pp.4168-4170.

5) Armata, M., Gabrieli, C., Termentzi, A., Zervou, M. and Kokkalou, E. (2008). Constituents of Sideritis syriaca. ssp. syriaca (Lamiaceae) and their antioxidant activity. Food Chemistry, 111(1), pp.179-186.

6) Arnold, N., Valentini, G., Bellomaria, B. and Hocine, L. (1997). Comparative Study of the Essential Oils from Rosmarinus eriocalyx Jordan & Fourr. from Algeria and R. officinalis L. from Other Countries. *Journal of Essential Oil Research*, 9(2), pp.167-175.

7) Baranauskienė, R., Venskutonis, P. and Demyttenaere, J. (2005). Sensory and instrumental evaluation of sweet marjoram (Origanum majorana L.) aroma. *Flavour and Fragrance Journal*, 20(5), pp.492-500.

8) Barros, L., Dueñas, M., Dias, M., Sousa, M., Santos-Buelga, C. and Ferreira, I. (2013). Phenolic profiles of cultivated, in vitro cultured and commercial samples of Melissa officinalis L. infusions. *Food Chemistry*, 136(1), pp.1-8.

9) Belkouch, M., Hachem, M., Elgot, A., Van, A., Picq, M., Guichardant, M., Lagarde, M. and Bernoud-Hubac, N. (2016). The pleiotropic effects of omega-3 docosahexaenoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 38, pp.1-11.

10) Benzie, I. and Wachtel-Galor, S. (2011). *Herbal medicine*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press.

11) Bharti, V. and Vasudeva, N. (2013). Oreganum vulgare Linn. leaf: An Extensive Pharmacognostical and Phytochemical Quality Assessment. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(2), pp.277-281.

12) Bi, X., Lim, J. and Henry, C. (2016). Spices in the management of diabetes mellitus. *Food Chemistry*, 217, pp.281-293.

13) Bieski, I., Leonti, M., Arnason, J., Ferrier, J., Rapinski, M., Violante, I., Balogun, S., Pereira, J., Figueiredo, R., Lopes, C., da Silva, D., Pacini, A., Albuquerque, U. and Martins, D. (2015). Ethnobotanical study of medicinal plants by population of Valley of Juruena Region, Legal Amazon, Mato Grosso, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 173, pp.383-423.

14) Bijak, M., Saluk, J., Tsirigotis-Maniecka, M., Komorowska, H., Wachowicz, B., Zaczyńska, E., Czarny, A., Czechowski, F., Nowak, P. and Pawlaczyk, I. (2013). The influence of conjugates isolated from Matricaria chamomilla L. on platelets activity and cytotoxicity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 61, pp.218-229.

15) Bina, F. and Rahimi, R. (2016). Sweet Marjoram: A Review of Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Biological Activities. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*.

16) Boukhary, R., Raafat, K., Ghoneim, A., Aboul-Ela, M. and El-Lakany, A. (2016). Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities ofSalvia fruticosa: An HPLC Determination of Phenolic Contents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, pp.1-6.

17) Bunchorntavakul, C. and Reddy, K. (2012). Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37(1), pp.3-17.

18) Canobbio, I., Abubaker, A., Visconte, C., Torti, M. and Pula, G. (2015). Role of amyloid peptides in vascular dysfunction and platelet dysregulation in Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9.

19) Carnevale, R., Loffredo, L., Nocella, C., Bartimoccia, S., Bucci, T., De Falco, E., Peruzzi, M., Chimenti, I., Biondi-Zoccai, G., Pignatelli, P., Violi, F. and Frati, G. (2014). Epicatechin and Catechin Modulate Endothelial Activation Induced by Platelets of Patients with Peripheral Artery Disease. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, pp.1-9.

20) Carocho, M., Barreira, J., Bento, A., Fernández-Ruiz, V., Morales, P. and Ferreira, I. (2016). Chestnut and lemon balm based ingredients as natural preserving agents of the nutritional profile in matured “Serra da Estrela” cheese. *Food Chemistry*, 204, pp. 185-193.

21) Cerda, A., Martínez, M., Soto, C., Poirrier, P., Perez-Correa, J., Vergara-Salinas, J. and Zúñiga, M. (2013). The enhancement of antioxidant compounds extracted from Thymus vulgaris using enzymes and the effect of extracting solvent. *Food Chemistry*, 139(1-4), pp.138-143.

22) Ceruso, M., McComsey, D., Leo, G., Andrade-Gordon, P., Addo, M., Scarborough, R., Oksenberg, D. and Maryanoff, B. (1999). Thrombin receptor-activating peptides (TRAPs): Investigation of bioactive conformations via structure–activity, spectroscopic, and computational studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 7(11), pp.2353-2371.

23) Chanda, S. and Kaneria, M. (2011). Optimization of Conditions for the Extraction of Antioxidants from Leaves of Syzygium cumini L. Using Different Solvents. *Food Analytical Methods*, 5(3), pp.332-338.

24) Cho, H., Kang, H., Kim, Y., Lee, D., Kwon, H., Kim, Y. and Park, H. (2012). Inhibition of platelet aggregation by chlorogenic acid via cAMP and cGMP-dependent manner. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 23(7), pp.629-635.

25) Cho, H., Kang, H., Kim, Y., Lee, D., Kwon, H., Kim, Y. and Park, H. (2012). Inhibition of platelet aggregation by chlorogenic acid via cAMP and cGMP-dependent manner. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 23(7), pp.629-635.

26) Chong, M., Macdonald, R. and Lovegrove, J. (2010). Fruit polyphenols and CVD risk: a review of human intervention studies. British Journal of Nutrition, 104(S3), pp.S28-S39.

27) Chorianopoulos, N., Evergetis, E., Mallouchos, A., Kalpoutzakis, E., Nychas, G. and Haroutounian, S. (2006). Characterization of the Essential Oil Volatiles of Satureja thymbra and Satureja parnassica: Influence of Harvesting Time and Antimicrobial Activity. *J. Agric. Food Chem.*, 54(8), pp.3139-3145.

28) Cui, L., Kim, M., Seo, J., Kim, I., Kim, N., Lee, S., Park, J., Kim, J. and Lee, H. (2012). Abietane diterpenoids of Rosmarinus officinalis and their diacylglycerol acyltransferase-inhibitory activity. *Food Chemistry*, 132(4), pp.1775-1780.

29) Das, M. (2014). *Chamomile Medicinal, Biochemical, and Agricultural Aspects*. Boca Raton: CRC Press.

30) Davinelli, S., Maes, M., Corbi, G., Zarrelli, A., Willcox, D. and Scapagnini, G. (2016). Dietary phytochemicals and neuro-inflammaging: from mechanistic insights to translational challenges. *Immun Ageing*, 13(1).

31) Dell'Agli, M., Maschi, O., Galli, G., Fagnani, R., Dal Cero, E., Caruso, D. and Bosisio, E. (2007). Inhibition of platelet aggregation by olive oil phenols via cAMP-phosphodiesterase. British Journal of Nutrition, 99(05).

32) Diaz-Maroto, M., Perez-Coello, M., Sanchez-Palomo, E. and Gonzalez-Vina, M. (2007). IMPACT OF DRYING AND STORAGE TIME ON SENSORY CHARACTERISTICS OF ROSEMARY (ROSMARINUS OFFICINALIS L.). *Journal of Sensory Studies*, 22(1).

33) Diller, C. and Fenster, C. (2016). Corolla chirality does not contribute to directed pollen movement inHypericum perforatum(Hypericaceae): mirror image pinwheel flowers function as radially symmetric flowers in pollination. *Ecol Evol,* 6(14), pp.5076-5086.

34) Egert, S. and Rimbach, G. (2011). Which Sources of Flavonoids: Complex Diets or Dietary Supplements?. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 2(1), pp.8-14.

35) EMA/HMPC, (2013). *Final assessment report on Origanum dictamnus L*., herba (200431/2012). London: European Medicines Agency/Committee on Herbal Medicinal Products. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/08/WC500147179.pdf.

36) Fabbri, J., Maggiore, M., Pensel, P., Denegri, G., Gende, L. and Elissondo, M. (2016). In vitro and in vivo efficacy of carvacrol against Echinococcus granulosus. *Acta Tropica*, 164, pp.272-279.

37) Fitsiou, E., Anestopoulos, I., Chlichlia, K., Galanis, A., Kourkoutas, I., Panayiotidis, M. and Pappa, A. (2016). Antioxidant and Antiproliferative Properties of the Essential Oils of Satureja thymbra and Satureja parnassica and their Major Constituents. *Ar.iiarjournals.org*. Available at: http://ar.iiarjournals.org/content/36/11/5757.long.

38) Fragopoulou, E., Antonopoulou, S., Nomikos, T. and Demopoulos, C. (2003). Structure elucidation of phenolic compounds from red/white wine with antiatherogenic properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1632(1-3), pp.90-99.

39) Ghasemi Pirbalouti, A., Siahpoosh, A., Setayesh, M. and Craker, L. (2014). Antioxidant Activity, Total Phenolic and Flavonoid Contents of Some Medicinal and Aromatic Plants Used as Herbal Teas and Condiments in Iran. *Journal of Medicinal Food*, 17(10), pp.1151-1157.

40) Golebiewska, E. and Poole, A. (2015). Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Reviews*, 29(3), pp.153-162.

41) Gotsiou, P., Naxakis, G. and Skoula, M. (2002). Diversity in the composition of monoterpenoids of Origanum microphyllum (Labiatae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 30(9), pp.865-879.

42) Hajlaoui, H., Mighri, H., Aouni, M., Gharsallah, N. and Kadri, A. (2016). Chemical composition and in vitro evaluation of antioxidant, antimicrobial, cytotoxicity and anti-acetylcholinesterase properties of Tunisian Origanum majorana L. essential oil. *Microbial Pathogenesis*, 95, pp.86-94.

43) Hani, S. and Bayachou, M. (2014). Salvia fruticosa reduces intrinsic cellular and H2O2-induced DNA oxidation in HEK 293 cells; assessment using flow cytometry. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(5), pp.399-403.

44) Hérent, M., De Bie, V. and Tilquin, B. (2007). Determination of new retention indices for quick identification of essential oils compounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43(3), pp.886-892.

45) Ietswaart, J. (1980). *A taxonomic revision of the genus Origanum (Labiatae)*. The Hague: Leiden University Press. pp.19

46) Israels, S. and Rand, M. (2012). What we have learned from inherited platelet disorders. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(S1), pp.S2-S7.

47) Jiménez-Zamora, A., Delgado-Andrade, C. and Rufián-Henares, J. (2016). Antioxidant capacity, total phenols and color profile during the storage of selected plants used for infusion. *Food Chemistry*, 199, pp.339-346.

48) Kaliora, A., Kogiannou, D., Kefalas, P., Papassideri, I. and Kalogeropoulos, N. (2014). Phenolic profiles and antioxidant and anticarcinogenic activities of Greek herbal infusions; balancing delight and chemoprevention?. *Food Chemistry*, 142, pp.233-241.

49) Karamanos, A. and Sotiropoulou, D. (2013). Field studies of nitrogen application on Greek oregano (Origanum vulgare ssp. hirtum (Link) Ietswaart) essential oil during two cultivation seasons. *Industrial Crops and Products*, 46, pp.246-252.

50) Karavoltsos, S., Plavšić, M., Kalogeropoulos, N., Kogiannou, D., Strmečki, S., Sakellari, A., Dassenakis, M. and Scoullos, M. (2014). Copper complexing properties and physico-chemical characterisation of the organic matter in Greek herbal infusions. *Food Chemistry*, 160, pp.53-60.

51) Karousou, R., Balta, M., Hanlidou, E. and Kokkini, S. (2007). “Mints”, smells and traditional uses in Thessaloniki (Greece) and other Mediterranean countries. *Journal of Ethnopharmacology*, 109(2), pp.248-257.

52) Karousou, R., Vokou, D. and Kokkini, S. (1998). Distribution and essential oils of Salvia pomifera subsp. pomifera (Labiatae) on the island of Crete (S Greece). *Biochemical Systematics and Ecology*, 26(8), pp.889-897.

53) Kasperska-Zajac, A. and Rogala, B. (2006). Platelet function in anaphylaxis. *Journal Investigation Allergology Clinical Immunology*, 16(1), pp.1-4.

54) Kennedy, D., Scholey, A., Tildesley, N., Perry, E. and Wesnes, K. (2016). Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of Melissa officinalis (lemon balm). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 72(4), pp. 953-964.

55) Kogiannou, D., Kalogeropoulos, N., Kefalas, P., Polissiou, M. and Kaliora, A. (2013). Herbal infusions; their phenolic profile, antioxidant and anti-inflammatory effects in HT29 and PC3 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 61, pp.152-159.

56) Kohiyama, C., Yamamoto Ribeiro, M., Mossini, S., Bando, E., Bomfim, N., Nerilo, S., Rocha, G., Grespan, R., Mikcha, J. and Machinski, M. (2015). Antifungal properties and inhibitory effects upon aflatoxin production of Thymus vulgaris L. by Aspergillus flavus Link. *Food Chemistry*, 173, pp.1006-1010.

57) Komaki, A., Hoseini, F., Shahidi, S. and Baharlouei, N. (2016). Study of the effect of extract of Thymus vulgaris on anxiety in male rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(3), pp.257-261.

58) Konić-Ristić, A., Srdić-Rajić, T., Kardum, N., Aleksić-Veličković, V., Kroon, P., Hollands, W., Needs, P., Boyko, N., Hayran, O., Jorjadze, M. and Glibetić, M. (2013). Effects of bioactive-rich extracts of pomegranate, persimmon, nettle, dill, kale and Sideritis and isolated bioactives on arachidonic acid induced markers of platelet activation and aggregation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(14), pp.3581-3587.

59) Krigas, N., Lazari, D., Maloupa, E. and Stikoudi, M. (2015). Introducing Dittany of Crete (Origanum dictamnus L.) to gastronomy: A new culinary concept for a traditionally used medicinal plant. *International Journal of Gastronomy and Food Science*, 2(2), pp.112-118.

60) Kumar, A., Sharma, V., Singh, V., Kaundal, M., Gupta, M., Bariwal, J. and Deshmukh, R. (2015). Herbs to curb cyclic nucleotide phosphodiesterase and their potential role in Alzheimer’s disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 149, pp.75-87.

61) Landesberg, R., Burke, A., Pinsky, D., Katz, R., Vo, J., Eisig, S. and Lu, H. (2005). Activation of platelet-rich plasma using thrombin receptor agonist peptide. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(4), pp.529-535.

62) Lawrence, B. (2007). Mint. Boca Raton, FL: CRC Press.

63) Leblanc, R. and Peyruchaud, O. (2016). Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes. *Blood*, 128(1), pp.24-31.

64) Leitzmann, C. (2016). Characteristics and Health Benefits of Phytochemicals. *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine*, 23(2), pp.69-74.

65) Liolios, C., Graikou, K., Skaltsa, E. and Chinou, I. (2010). Dittany of Crete: A botanical and ethnopharmacological review. Journal of Ethnopharmacology, 131(2), pp.229-241.

66) Litvinenko, A., Moskalensky, A., Karmadonova, N., Nekrasov, V., Strokotov, D., Konokhova, A., Yurkin, M., Pokushalov, E., Chernyshev, A. and Maltsev, V. (2016). Fluorescence-free flow cytometry for measurement of shape index distribution of resting, partially activated, and fully activated platelets. *Cytometry Part A*.

67) Mahboubi, M., Taghizadeh, M., Talaei, S., Takht Firozeh, S., Rashidi, A. and Tamtaji, O. (2016). Combined Administration of Melissa officinalis and Boswellia serrata Extracts in an Animal Model of Memory. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 10(3).

68) Martínez-Francés, V., Rivera, D., Heinrich, M., Obón, C. and Ríos, S. (2015). An ethnopharmacological and historical analysis of “Dictamnus”, a European traditional herbal medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 175, pp.390-406.

69) Máthé, A. (2015). Medicinal and aromatic plants of the world. 1st ed. Dordrecht: Springer.

70) McKay, D. and Blumberg, J. (2006). A Review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (Matricaria recutita L.). *Phytotherapy Research*, 20(7), pp.519-530.

71) Messina, F., Guglielmini, G., Curini, M., Orsini, S., Gresele, P. and Marcotullio, M. (2015). Effect of substituted stilbenes on platelet function. Fitoterapia, 105, pp.228-233.

72) Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S. and Bolhassani, A. (2016). Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *British Journal of Pharmacology*.

73) Miras-Moreno, B., Sabater-Jara, A., Pedreño, M. and Almagro, L. (2016). Bioactivity of Phytosterols and Their Production in Plant in Vitro Cultures. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(38), pp.7049-7058.

74) Montenont, E., Echagarruga, C., Allen, N., Araldi, E., Suarez, Y. and Berger, J. (2016). Platelet WDR1 suppresses platelet activity and is associated with cardiovascular disease. Blood, 128(16), pp.2033-2042.

75) Naemura, A., Ura, M., Yamashita, T., Arai, R. and Yamamoto, J. (2008). Long-term intake of rosemary and common thyme herbs inhibits experimental thrombosis without prolongation of bleeding time. *Thrombosis Research*, 122(4), pp.517-522.

76) Neurodegenerationresearch.eu. (2014). *What? | JPND*. [online] Available at: http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/what/.

77) Novak, J., Lukas, B. and Franz, C. (2008). The Essential Oil Composition of Wild Growing Sweet Marjoram (Origanum majorana L., Lamiaceae) from Cyprus—Three Chemotypes. *Journal of Essential Oil Research*, 20(4), pp.339-341.

78) Oh, W., Endale, M., Park, S., Cho, J. and Rhee, M. (2012). Dual Roles of Quercetin in Platelets: Phosphoinositide-3-Kinase and MAP Kinases Inhibition, and cAMP-Dependent Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Stimulation. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, pp.1-10.

79) Olas, B. (2016). The multifunctionality of berries toward blood platelets and the role of berry phenolics in cardiovascular disorders. *Platelets*, pp.1-10.

80) Olas, B. and Wachowicz, B. (2005). Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions. Platelets, 16(5), pp.251-260.

81) Olsson, A. and Cedervall, J. (2016). NETosis in Cancer – Platelet–Neutrophil Crosstalk Promotes Tumor-Associated Pathology. *Frontiers in Immunology*, 7.

82) Ong, W., Farooqui, T., Kokotos, G. and Farooqui, A. (2015). Synthetic and Natural Inhibitors of Phospholipases A 2 : Their Importance for Understanding and Treatment of Neurological Disorders. *ACS Chem. Neurosci.*, 6(6), pp.814-831.

83) Padayachee, A., Day, L., Howell, K. and Gidley, M. (2015). Complexity and Health Functionality of Plant Cell Wall Fibres from Fruits and Vegetables. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.

84) Peluso, I., Palmery, M. and Serafini, M. (2015). Effect of cocoa products and flavanols on platelet aggregation in humans: a systematic review. Food Funct., 6(7), pp.2128-2134.

85) Pierre, S., Crosbie, L. and Duttaroy, A. (2005). Inhibitory effect of aqueous extracts of some herbs on human platelet aggregation in vitro. *Platelets*, 16(8), pp.469-473.

86) Pieters, M. and de Maat, M. (2015). Diet and haemostasis — A comprehensive overview. *Blood Reviews*, 29(4), pp.231-241.

87) Ragusa, L., Picchi, V., Tribulato, A., Cavallaro, C., Lo Scalzo, R. and Branca, F. (2016). The effect of the germination temperature on the phytochemical content of broccoli and rocket sprouts. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, pp.1-10.

88) Ribeiro-Santos, R., Carvalho-Costa, D., Cavaleiro, C., Costa, H., Albuquerque, T., Castilho, M., Ramos, F., Melo, N. and Sanches-Silva, A. (2015). A novel insight on an ancient aromatic plant: The rosemary (Rosmarinus officinalis L.). *Trends in Food Science & Technology*, 45(2), pp.355-368.

89) Sá, C., Oliveira, A., Machado, C., Azevedo, M. and Pereira-Wilson, C. (2015). Effects on *Liver Lipid Metabolism of the Naturally Occurring Dietary Flavone Luteolin-7-glucoside*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015, pp.1-9.

90) Sampson L, Rimm E, Hollman P.C.H, Vries de J.H.M, Katan MB. (2002). Flavonol and flavone intakes in US health professionals. *J Am Diet Assoc*. 102 (10): 1414-1420.

91) Samuelsson, G. (2005). Drugs of natural origin: *A textbook of Pharmacognosy*. 5th ed. Sweden: Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm.

92) Santhakumar, A., Bulmer, A. and Singh, I. (2013). A review of the mechanisms and effectiveness of dietary polyphenols in reducing oxidative stress and thrombotic risk. Journal of Human Nutrition and Dietetics, 27(1), pp.1-21.

93) Sargın, S., Akçicek, E. and Selvi, S. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), pp.860-874.

94) Seal, M., Rishi, R., Satish, G., Divya, K., Talukdar, P. and Maniyar, R. (2016). Herbal panacea: The need for today in dentistry. *J Int Soc Prevent Communit Dent*, 6(2), p.105.

95) Sellami, I., Maamouri, E., Chahed, T., Wannes, W., Kchouk, M. and Marzouk, B. (2009). Effect of growth stage on the content and composition of the essential oil and phenolic fraction of sweet marjoram (Origanum majorana L.). *Industrial Crops and Products*, 30(3), pp.395-402.

96) Sevindik, N. and Rencuzogullari, E. (2013). The genotoxic and antigenotoxic effects ofSalvia fruticosaleaf extract in human blood lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, 37(3), pp.295-302.

97) Shafiee-Hajiabad, M., Hardt, M. and Honermeier, B. (2014). Comparative investigation about the trichome morphology of Common oregano (Origanum vulgare L. subsp. vulgare) and Greek oregano (Origanum vulgare L. subsp. hirtum). *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 1(2), pp.50-58.

98) Shayista, C., Zahoor, K. and Phalestine, S. (2013). Medicinal importance of genus Origanum: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 5(10), pp.170-177.

99) Singletary, K. (2010). Oregano. *Nutrition Today*, 45(3), pp.129-138.

100) Skoula, M. and Kamenopoulos, S. (1996). Origanum dictamnus L. and Origanum vulgare L. subsp. hirtum: traditional uses and production in Greece. In: International Plant Genetic Resources Institute: International Workshop on Oregano. Valenzano, Bari: S. Padulosi, pp.26-32. Available at: http://www.bioversityinternational.org/uploads/tx_news/Oregano_199.pdf.

101) Stonehouse, W., Gammon, C., Beck, K., Conlon, C., von Hurst, P. and Kruger, R. (2013). Kiwifruit: our daily prescription for health 1. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 91(6), pp.442-447.

102) Topçu, G. (2006). Bioactive Triterpenoids from Salvia Species. *Journal Natural Products*, 69(3), pp.482-487.

103) Torun, M., Dincer, C., Topuz, A., Sahin–Nadeem, H. and Ozdemir, F. (2014). Aqueous extraction kinetics of soluble solids, phenolics and flavonoids from sage (Salvia fruticosa Miller) leaves. *Journal of Food Science and Technology*, 52(5), pp.2797-2805.

104) Tschiggerl, C. (2010). Investigation of the Volatile Fraction of Rosemary Infusion Extracts. *Scientia Pharmaceutica*, 78(3), pp.483-492.

105) Vassallo, R., Kieber - Emmons, T., Cichowski, K. and Brass, L. (1991). Structure-Function Relationships in the Activation of Platelet Thrombin Receptors by Receptor-derived Peptides. *Journal of Biological Chemistry*, 267(9), pp.6081-6085.

106) Velada, I., Cardoso, H., Ragonezi, C., Nogales, A., Ferreira, A., Valadas, V. and Arnholdt-Schmitt, B. (2016). Alternative Oxidase Gene Family in Hypericum perforatum L.: Characterization and Expression at the Post-germinative Phase. *Frontiers in Plant Science*, 7.

107) Vilahur, G. and Badimon, L. (2013). Antiplatelet properties of natural products. *Vascular Pharmacology*, 59(3-4), pp.67-75.

108) Vissers, M., Zock, P. and Katan, M. (2004). Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: a review. European Journal of Clinical Nutrition, 58(6), pp.955-965.

109) Vissers, M., Zock, P. and Katan, M. (2004). Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: a review. European Journal of Clinical Nutrition, 58(6), pp.955-965.

110) Wang, N. and Tall, A. (2016). Cholesterol in platelet biogenesis and activation. *Blood*, 127(16), pp.1949-1953.

111) Yamamoto, J., Tamura, Y., Ijiri, Y., Iwasaki, M., Murakami, M. and Matsuo, O. (2015). Evaluation of antithrombotic effect: Importance of testing components and methodologies. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 9(4), pp.258-266.

112) Yamamoto, J., Yamada, K., Naemura, A., Yamashita, T. and Arai, R. (2005). Testing various herbs for antithrombotic effect. *Nutrition*, 21(5), pp.580-587.

113) Yang, J. and Xiao, Y. (2013). Grape Phytochemicals and Associated Health Benefits. Critical *Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(11), pp.1202-1225.

114) Żmigrodzka, M., Guzera, M., Miśkiewicz, A., Jagielski, D. and Winnicka, A. (2016). The biology of extracellular vesicles with focus on platelet microparticles and their role in cancer development and progression. *Tumor Biology*.

115) Καλλιακμάνης, Α. (2000). Η Δράση του ADP στη Μορφολογία του Αιμοπεταλίου και ο Ρόλος των Θειενοπυριδινών. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 17(2), pp.157-160.

116) Κογιάννου, Δ. (2017). Προσδιορισμός δευτερογενών μεταβολιτών σε αφεψήματα βοτάνων της Ελληνικής χλωρίδας και αξιολόγηση της βιοδραστικότητάς τους.

117) Μπόσκου, Δ. (2004). *Χημεία Τροφίμων*. 2nd ed. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Γαρταγάνη.