



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ

Πτυχιακή Εργασία

Τίτλος εργασίας

**ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΜΕ ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΗ-
ΕΠΟΥΛΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ**

Συγγραφέας:

Μαρία Δόσπρα

ΑΜ: 18678224

Επιβλέπουσα:

Δρ. Παναγούλα Παύλου

(Ακαδημαϊκός Υπότροφος)

Αθήνα, Φεβρουάριος 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND
CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF
BIOMEDICAL SCIENCES
DIVISION: AESTHETICS AND
COSMETIC SCIENCE**

Diploma Thesis

Title

ACTIVE SUBSTANCES WITH REGENERATIVE-HEALING EFFECT

Student name and surname:

Maria Dospra

Registration Number:

18678224

Supervisor name and surname:

Dr Panagoula Pavlou

(Academic Fellow)

Athens, February 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Τίτλος εργασίας

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	Παναγούλα Παύλου	Ακαδημαϊκός Υπότροφος	
	Αθανασία Βαρβαρέσου	Καθηγήτρια	
	Σπύρος Παπαγεωργίου	Επίκουρος Καθηγητής	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μαρία Δόσπρα , με αριθμό μητρώου 18678224 φοιτητήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Μαρία Δόσπρα

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ3

ΕΙΣΑΓΩΓΗ4

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ5

ΤΟ ΔΕΡΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ7

ΟΥΣΙΕΣ ΜΕ ΕΠΟΥΛΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ10

A. ΒΙΤΑΜΙΝΗ A10

A1. ΠΗΓΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ A10

A2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ11

A3. ΔΡΑΣΗ12

A4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ14

A5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ15

B. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D16

B1. ΠΗΓΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D16

B2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ17

B3. ΔΡΑΣΗ18

B4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ20

B5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ22

Γ. ΒΙΤΑΜΙΝΗ E22

Γ1. ΠΗΓΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ E22

Γ2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ23

Γ3. ΔΡΑΣΗ24

Γ4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ25

Γ5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ27

Δ. Εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA)27

Δ1. ΠΗΓΕΣ ΕΙΚΟΣΙΠΕΝΤΑΝΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ27

Δ2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ28

Δ3. ΔΡΑΣΗ29

Δ4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ30

Δ5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ32

Ε. Κολλαγόνο33

E1. ΠΗΓΕΣ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ33

E2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ36

E3. ΔΡΑΣΗ37

E4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ42

E.5 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ44

ΣΤ. Παπαΐνη45

ΣΤ1. ΠΗΓΕΣ ΠΑΠΑΪΝΗΣ45

ΣΤ2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ46

ΣΤ3. ΔΡΑΣΗ48

ΣΤ4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ49

ΣΤ5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ50

Ζ. Πρόπολη51

Ζ1. ΠΗΓΕΣ ΠΡΟΠΟΛΗΣ51

Ζ2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ52

Ζ3. ΔΡΑΣΗ52

Ζ4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ54

Ζ5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ55

ΣΥΖΗΤΗΣΗ56

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ59

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ62

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία διερευνήθηκαν βιβλιογραφικά ουσίες με τεκμηριωμένη επουλωτική δράση. Για κάθε μία από τις ουσίες αυτές διερευνήθηκαν οι πηγές προέλευσής τους, η δομή τους και οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες, μελέτες όπου αποδεικνύεται η δράση τους, μελέτες αποτελεσματικότητας τελικών προϊόντων στα οποία περιέχονται καθώς και οι διάφορες εφαρμογές τους. Οι ουσίες αυτές είναι με την σειρά:

α) η βιταμίνη Α, μια λιποδιαλυτή βιταμίνη με κύριο παράγωγο την ρετινόλη και το β-καροτένιο, εκ των οποίων μεγαλύτερο ενδιαφέρον σε εφαρμογές που αφορούν το δέρμα έχει η ρετινόλη. Βοηθάει την επούλωση λόγω της αντιφλεγμονώδους και αντιμικροβιακής της δράσης ενώ παράλληλα είναι απαραίτητη στην ομαλή λειτουργία του ανοσοποιητικού και προάγει την αντίσταση σε μολύνσεις. β) Η βιταμίνη D, μια προ-ορμόνη με δύο κύριες μορφές στον ανθρώπινο οργανισμό, την D2 και την D3. Εμπλέκεται στην κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση και στηρίζει το ανοσοποιητικό. Ο υποδοχέας της παίζει σημαντικό ρόλο στην επούλωση. γ) Η βιταμίνη Ε, μια λιποδιαλυτή, φυτικής προέλευσης ομάδα 8 ενώσεων που δρα επηρεάζοντας την ανοσολογική και την αντιοξειδωτική απόκριση. δ) Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA), ένα ωμέγα-3 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ, πρόδρομος του DHA, που έχει κυρίως αντιφλεγμονώδη δράση. ε) Το κολλαγόνο, μία δομική πρωτεΐνη με 29 ταυτοποιημένους τύπους, που αποτελεί κλειδί στην επουλωτική διαδικασία. στ) Η παπαΐνη, μια πρωτεάση κυστεΐνης που δρα αφαιρώντας τον νεκρό ιστό και διεγείροντας έμμεσα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Συγχρόνως έχει και αντιφλεγμονώδη δράση. Τέλος ζ) η πρόπολη, μια ουσία αποτελούμενη κυρίως από ρητίνη και βάλσαμο, με αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακή δράση.

SUMMARY

This thesis, is a bibliographic report on some active substances with an established healing effect. For each of these substances, the sources of its origin, its structure and its physico-chemical properties, studies in which its action is proven, studies on the effectiveness of final products containing it and its various applications were investigated. These substances are in order: a) vitamin A, a fat-soluble vitamin with main vitamers retinol and beta-carotene, of which retinol is of greater interest in applications concerning the skin. It promotes healing thanks to its anti-inflammatory and antimicrobial action while at the same time it is very important for the smooth functioning of the immune system and promotes resistance to infections. b) Vitamin D, a prohormone with two main forms in the human body, D2 and D3. It is involved in cell division and differentiation and supports the immune system, also its receptor plays an important role in healing. c) Vitamin E, a fat-soluble, plant-derived group of 8 compounds that influence the immune and antioxidant response. d) Eicosapentaenoic acid (EPA), an omega-3 polyunsaturated fatty acid, precursor of DHA, which mainly has an anti-inflammatory effect. e) Collagen, a structural protein with 29 identified types, which is a key component of the healing process and regulates its phases. g) Papain, a cysteine protease that acts by removing dead tissue and indirectly stimulating cell proliferation. At the same time, it also has an anti-inflammatory effect. Finally f) propolis, a substance consisting mainly of resin and balsam, with antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial action.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι χρόνιες πληγές, αυτές δηλαδή που παραμένουν ανοιχτές για περισσότερο από ένα μήνα, επηρεάζουν την ποιότητα ζωής σχεδόν του 2,5% του συνολικού πληθυσμού των ΗΠΑ και η διαχείρισή τους έχει σημαντικό οικονομικό αντίκτυπο στην υγειονομική περίθαλψη. Η ύπαρξή τους συσχετίζεται με καταστάσεις συννοσηρότητας. Δεδομένης της γήρανσης του πληθυσμού, της απειλής από τον διαβήτη και την παχυσαρκία παγκοσμίως καθώς και της απειλής της μόλυνσης, αναμένεται ότι θα συνεχίσουν να αποτελούν σημαντική κλινική, κοινωνική και οικονομική πρόκληση. Όσον αφορά τις οξείες πληγές, στις οποίες κατατάσσεται οποιαδήποτε παραβίαση της ακεραιότητας του δέρματος η οποία επουλώνεται με το πέρας του χρόνου, μπορεί να περιπλέκονται από πιθανές μολύνσεις με αποτέλεσμα να είναι επίσης επικίνδυνες και δαπανηρές για τους ασθενείς (Sen CK¹,2021). Η βέλτιστη φροντίδα του τραύματος απαιτεί την κατανόηση της αιτιολογίας του, της χρονιότητάς του, του μηχανισμού και της βιολογίας της επούλωσής του καθώς και των παραγόντων που την επηρεάζουν (Weller CD et al.²,2021). Παρά την ύπαρξη πολλών θεραπειών για τις χρόνιες και τις οξείες πληγές, η διαχείρισή τους παραμένει ένα μεγάλο και δαπανηρό πρόβλημα στις σύγχρονες κοινωνίες, επομένως η ανάγκη εδραίωσης νέων θεραπειών είναι υπαρκτή. Σε αυτό το πλαίσιο, σκοπός της παρούσης εργασίας είναι να διερευνηθούν βιβλιογραφικά οι ουσίες με αποδεδειγμένη αναπλαστική και επουλωτική ικανότητα.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η επιστήμη της επούλωσης πληγών είχε ένα συναρπαστικό ταξίδι μέσα στους αιώνες, το οποίο ξεκίνησε από την εποχή των σπηλαίων. Τα πρώτα γραπτά αρχεία που περιέχουν ιατρικές πληροφορίες χρονολογούνται περίπου στο 2500 π.Χ. Πήλινες πλάκες αυτής της εποχής ανακαλύφθηκαν στη Μεσοποταμία και οι πρώτοι ιατρικοί πάπυροι από την Αίγυπτο είναι πιθανώς περίπου επτακόσια χρόνια νεότεροι.

Ένας αριθμός αποτελεσματικών θεραπειών πληγών είχε ανακαλυφθεί από προϊστορικούς και πρωτόγονους λαούς σε διάφορα μέρη του κόσμου παρά τις διαφορές στο κλίμα και ως εκ τούτου στη διαθεσιμότητα θεραπευτικών παραγόντων, μαζί με ένα σύνολο μαγικών ή μυθολογικών θεραπειών. Πολλοί από τους παράγοντες που χρησιμοποιούνταν συνήθως, όπως το μέλι, το βούτυρο, ο πηλός, ο φλοιός, ο χυμός και άλλα φυτικά εκχυλίσματα, έχουν αποδεδειγμένα χρήσιμες φαρμακολογικές ιδιότητες. Άλλοι, όπως ούρα, κοπριά ή αίμα, είχαν πιθανώς μόνο τελετουργική σημασία. Η φροντίδα του τραύματος στην αρχαία Αίγυπτο είχε μια πνευματική βάση: η ανοιχτή πληγή θεωρείτο πιθανό σημείο εισόδου για οντότητες, απαιτώντας έτσι τη χρήση ενός απωθητικού παράγοντα, υπό τη μορφή περιπτωμάτων από γαϊδούρια για το κλείσιμό της. Αν και αποκρουστική, αυτή η παρέμβαση λέγεται πως περιείχε μια σειρά από αντιβιοτικές ουσίες και πρωτεΐνες, όπως η θρυψίνη, που βοηθούσαν την επούλωση. Άλλες θεραπείες περιλάμβαναν τη χρήση κολλητικής ταινίας και γάζας επίδεσης για το κλείσιμο σαφώς ορισμένων πληγών, ενώ ορισμένες πληγές αφήνονταν ανοιχτές και καλύπτονταν με φρέσκο κρέας την πρώτη ημέρα και ακολουθούσε θεραπεία με στυπτικά, βότανα και μέλι. Το μουχλιασμένο ψωμί χρησιμοποιήθηκε ως αντιβιοτικό

και μια σειρά από βότανα και μέταλλα χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση της φλεγμονής και της μόλυνσης (Daunton C et al.).³

Η φροντίδα του τραύματος εξελίχθηκε από μαγικά ξόρκια, φίλτρα και αλοιφές, σε ένα συστηματικό κείμενο περιποίησης και χειρουργικής επέμβασης πληγών από τον Σουσρούτα, τον Ιπποκράτη και τον Κέλσο. Το βιβλίο του Ινδού χειρουργού Σουσρούτα με τίτλο *Sushruta Samhita* (600πΧ) (Loukas M. et al.)⁴ περιέχει δύο ξεχωριστά κεφάλαια που ασχολούνται με την επούλωση των πληγών και περιγράφει περισσότερα από 100 φυτά για τη θεραπεία τραυμάτων τόσο μεμονωμένα όσο και συνδυαστικά. Ο *Sushruta* ανέφερε όχι μόνο διαδικασίες και φάρμακα για τον καθαρισμό του τραύματος και επακόλουθη επούλωση (*Vrana Ropan*) αλλά και φάρμακα που βοηθούν στη θεραπεία των χηλοειδών. Ο Ιπποκράτης της αρχαίας Ελλάδας, γιατρός και χειρουργός (460-377 π.Χ.), γνωστός ως ο πατέρας της ιατρικής, χρησιμοποίησε ξύδι για να ποτίζει ανοιχτές πληγές και τύλιγε επιδέσμους γύρω από τις πληγές για να αποτρέψει περαιτέρω τραυματισμό. Έπλενε τα έλκη με κρασί και αφού μαλάκωνε φύλλα συκιάς με λάδι, τα έντυνε με αυτά. Η Ιπποκράτειος Συλλογή είναι μια συλλογή από περίπου εξήντα ιατρικά κείμενα, τα περισσότερα από τα οποία γράφτηκαν τον πέμπτο και τέταρτο αιώνα π.Χ. Ενώ αποδίδονται στον Ιπποκράτη, η αυθεντικότητά τους έχει συζητηθεί από την αρχαιότητα (Totelin L.,2021).⁵

Αν και μέχρι τον πέμπτο αιώνα π.Χ. οι ασθένειες είχαν ήδη αρχίσει να μελετώνται μεμονωμένα και έγιναν προσπάθειες να επηρεαστεί η φυσική τους εξέλιξη, δεν αναπτύχθηκε κανένα σύστημα στην ιατρική έως ότου ο μεγάλος Ρωμαίος εγκυκλοπαιδιστής Κέλσος καθόρισε τη χειρουργική διδασκαλία του τον πρώτο αιώνα μ.Χ. Περιγράφηκε η πρωτογενής και δευτερογενής ραφή των πληγών και η φροντίδα τους έγινε πιο ορθολογική, αν και συνιστούνταν μια σειρά περιεργων σκευασμάτων. Ο Γαληνός (131–201μΧ), γιατρός του αυτοκράτορα Μάρκου Αυρήλιου και αξιόλογος Ρωμαίος χειρουργός, ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε ότι το πύον από τα τραύματα των μονομάχων προηγείτο της επούλωσης των πληγών. Έγραψε για την εφαρμογή στυπτικών που περιείχαν στοιχεία με αντιβιοτικές ιδιότητες καθώς και υποθέσεις εξελίξεων μιας σειράς θεραπειών για την αιμορραγία και χρησιμοποιούσε αλοιφές μπαχαρικών. Αν και γενικά θεωρείται ότι είχε αρνητική επίδραση στην πρόοδο της ιατρικής, λόγω του ότι η χριστιανική εκκλησία υιοθέτησε τα γραπτά του ως την απόλυτη αλήθεια κατά τον Μεσαίωνα, ο πειραματισμός και οι παρατηρήσεις του διευκόλυναν σημαντικά τις εξελίξεις στη χειρουργική ραφή και την ανατομία.

Η πρόοδος που επιτεύχθηκε στη φροντίδα των τραυμάτων και τη χειρουργική για την επούλωση από τον Ιπποκράτη και τον Κέλσο χάθηκαν μετά την πτώση της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας. Στην Ευρώπη, κατά το Μεσαίωνα, η χειρουργική επέμβαση αφέθηκε στους ασκούμενους χωρίς επίσημη εκπαίδευση. Η πεποίθηση ότι ο σχηματισμός πύου ήταν απαραίτητος για την επούλωση οδήγησε στη χρήση μειγμάτων ερεθιστικών ουσιών στις πληγές. Επειδή η σωματική επαφή με τους αρρώστους ήταν απεχθής στους γιατρούς στο Μεσαίωνα, ο καυτηριασμός αντικατέστησε τα ράμματα και οι πληγές δεν αφαιρούνταν πλέον. Η ορθολογική χρήση τοπικών σκευασμάτων για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος υποτάχθηκε στον μοναδικό στόχο της προώθησης της διαπύησης.

Μόνο όταν άρχισαν να χρησιμοποιούνται μουσκέτα και κανόνια στο στρατό, εμφανίστηκε ξανά η χειρουργική φροντίδα των πληγών. Ο 19ος αιώνας έφερε σημαντικές προόδους στη θεραπεία τραυμάτων. Ο Joseph Lister, καθηγητής Χειρουργικής στο Λονδίνο, αναγνώρισε ότι η αντισηψία θα μπορούσε να αποτρέψει τη μόλυνση. Τοποθέτησε καρβοξυλικό οξύ σε ανοιχτά κατάγματα για να αποστειρώσει το τραύμα και να αποτρέψει τη σήψη. Έγιναν επίσης αλλαγές για την αποστείρωση του περιβάλλοντος περιθάλψης των τραυματιών. Το πλύσιμο των χεριών πριν από την περιποίηση μαζί με την αποστείρωση των οργάνων καθώς και τη χρήση ρομπών, μασκών και γαντιών ξεκίνησε τη δεκαετία του 1880. Ο Α΄ Παγκόσμιος Πόλεμος έφερε νέους τύπους πληγών από προηγμένα όπλα και μολύνσεις από τα χαρακώματα. Ένας Βέλγος στρατιωτικός χειρουργός, ο Depage, εισήγαγε τον καθαρισμό του τραύματος και την καθυστερημένη επούλωση του τραύματος και χρησιμοποίησε μικροβιολογική αξιολόγηση για να καθορίσει εάν το τραύμα ήταν ασφαλές για κλείσιμο. Η χρήση αντιβιοτικών έφερε μια νέα εποχή στη φροντίδα των πληγών. Η πενικιλίνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1940. Ωστόσο, η χρήση αντιβιοτικών δεν τερμάτισε τις μολύνσεις των τραυμάτων καθώς τα ανθεκτικά βακτήρια και οι νέες χειρουργικές επεμβάσεις αυξήθηκαν. Η χρήση συστηματικών αντιβιοτικών, η χειρουργική παροχέτευση και η εκτομή κατεστραμμένου ιστού είναι οι κύριες μέθοδοι διαχείρισης του τραύματος στο σήμερα (Bhattacharya S., 2012)⁶, (Daunton C et al.).³

ΤΟ ΔΕΡΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο ανά επιφάνεια στο ανθρώπινο σώμα. Καλύπτει 1,85m² κατά μέσο όρο και λειτουργεί κυρίως ως φυσικός φραγμός ενάντια σε παθογόνα μικρόβια, ακραίες τιμές θερμοκρασίας, μηχανική βλάβη, τοξικούς παράγοντες και υπεριώδη ακτινοβολία. (Díaz-García et al.,2021)⁷

Οι πληγές του δέρματος ταξινομούνται σε *οξείες* (επουλώνονται με τον χρόνο) και *χρόνιες* (δεν επουλώνονται με τον χρόνο) με βάση τις συνέπειες και τις υποκείμενες αιτίες. Οι χρόνιες πληγές και οι μεγάλες δερματικές πληγές βλάπτουν τη λειτουργική και δομική ακεραιότητα του δέρματος, επηρεάζοντας εκατομμύρια ανθρώπους και θέτοντας έτσι τεράστιες οικονομικές και κοινωνικές προκλήσεις στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Η διαχείριση χρόνιων τραυμάτων αναμένεται να φθάσει τα 35 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως μέχρι το 2023 ενώ η παγκόσμια αγορά προϊόντων περιποίησης πληγών, η οποία ήταν περίπου 12 δισεκατομμύρια δολάρια το 2020 και αναμένεται να φτάσει τα 18,7 δισεκατομμύρια δολάρια μέχρι το 2027.

Οι θεραπείες δερματικών τραυμάτων ταξινομούνται σε "*συμβατικές*" και "*αναγεννητικές*". Στις συμβατικές θεραπείες τραυμάτων, η επούλωση περιλαμβάνει τον έλεγχο λοιμώξεων με αλλαγή επιδέσμου (δύο φορές την ημέρα) και τον καθαρισμό των κατεστραμμένων ιστών σε εβδομαδιαία βάση καθώς και αυτομοσχεύματα δέρματος όταν πρόκειται για δερματικά ελαττώματα μεγάλου ή πλήρους πάχους. Από την άλλη πλευρά, η αναγεννητική επούλωση τραυμάτων χρησιμοποιεί αναδυόμενες τεχνολογίες βιοϊατρικής έρευνας, π.χ., έξυπνους επιδέσμους τραυμάτων, μήτρες βιοδραστικών βιοϋλικών, θεραπεία με

βλαστοκύτταρα, γονιδιακή θεραπεία, στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων/αυξητικού παράγοντα και βιοτεχνικά μοσχεύματα δέρματος για την αποκατάσταση των κατεστραμμένων ιστών και της αρχικής λειτουργίας του δέρματος. Αυτή η αναγεννητική θεραπευτική προσέγγιση επιτρέπει τη βελτιωμένη και ποιοτική επούλωση των πληγών χωρίς ουλές (Kolimi P et al.,2022).⁸ Οι ασθενείς με διαβήτη, οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με συγκεκριμένες γενετικές διαταραχές έχουν ιδιαίτερη προδιάθεση για ανώμαλη επούλωση πληγών με μακροχρόνιες επιπτώσεις. Παραδόξως, οι υπάρχουσες παρεμβάσεις είναι ανεπαρκείς. Παρά την πληθώρα διαθέσιμων θεραπειών για την επούλωση πληγών, παρατηρείται μόνο μέτρια αποτελεσματικότητα. Επομένως, υπάρχει ανάγκη για πιο αποτελεσματικές θεραπείες επούλωσης πληγών.

Στο μη τραυματισμένο δέρμα, η επιδερμίδα είναι το εξωτερικό, αδιαπέραστο στρώμα κάτω απ' το οποίο βρίσκεται το χόριο, πλούσιο σε εξωκυτάρια μήτρα (ECM), αγγεία και μηχανοϋποδοχείς, παρέχοντας στο δέρμα δύναμη, θρεπτικά συστατικά και ανοσία. Ο υποδόριος λιπώδης ιστός βρίσκεται κάτω από το χόριο και το τροφοδοτεί σταθερά με αυξητικούς παράγοντες. Κάθε στιβάδα του δέρματος περιέχει μόνιμα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που αναζητούν νέες βλάβες. Όταν το δέρμα τραυματίζεται, πολλοί τύποι κυττάρων μέσα σε αυτά τα τρία στρώματα πρέπει να συντονιστούν σε ακριβή στάδια για να προάγουν την επούλωση. Τα στάδια της επούλωσης αποτελούνται από τα εξής: I) *αιμόσταση*, II) *φλεγμονή*, III) *πολλαπλασιασμό* (σχηματισμός κοκκιώδους ιστού, επανεπιθηλιοποίηση και αγγειογένεση) και την IV) *αναδιαμόρφωση*, που συμβαίνουν με συγκεκριμένη χρονική αλληλουχία ή και επικαλύπτονται (Rodrigues M. et al., 2017).⁹

Οι οξείες πληγές επουλώνονται γενικά σε 4-12 εβδομάδες με αποκατάσταση της λειτουργικής και ανατομικής ακεραιότητας του δέρματος σε αντίθεση με τις χρόνιες, που επουλώνονται δύσκολα λόγω ύπαρξης παθολογικών καταστάσεων όπως ο διαβήτης ή τα αυτοάνοσα νοσήματα. Στις χρόνιες πληγές η διαδικασία επούλωσης διαρκεί πάνω από 12 εβδομάδες αυξάνοντας την πιθανότητα λοίμωξης και αποτρέποντας τη βέλτιστη και λειτουργική αποκατάσταση της ακεραιότητας του δέρματος. Η διαδικασία της επούλωσης των πληγών σε ενήλικες είναι αργότερη απ' ότι στα βρέφη και όταν πρόκειται για χρόνια ή βαθιά τραύματα συνήθως με το πέρας της προκύπτει ουλή και όχι πλήρης αναγέννηση του ιστού.

Η πρώτη απόκριση σε ένα τραύμα είναι η στένωση των τραυματισμένων αιμοφόρων αγγείων και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων για να σχηματιστεί θρόμβος. Ο θρόμβος σταματά τη ροή του αίματος και λειτουργεί ως ικρίωμα για τα εισερχόμενα φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ παρέχει προσωρινή σφράγιση του τραύματος και περιορίζει την εξάπλωση των μικροοργανισμών (Rodrigues M. et al., 2017).⁹ Τα κατεστραμμένα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα και ο θρόμβος απελευθερώνουν μια ποικιλία χημειοτακτικών παραγόντων που προσελκύουν τα φλεγμονώδη κύτταρα για να ξεκινήσουν την επόμενη φάση της επούλωσης. Η αιμόσταση ακολουθείται από τη φάση της φλεγμονής όπου τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος μεταναστεύουν στο σημείο του τραύματος ως απόκριση σε παράγοντες σηματοδότησης της βλάβης για την πρόληψη της μικροβιακής μόλυνσης (Kolimi P et al.,2022).⁸

Πραγματοποιείται εισροή μιας ποικιλίας φλεγμονωδών κυττάρων στο σημείο του τραύματος, τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν μια ποικιλία μεσολαβητών και κυτοκινών για την προώθηση της αγγειογένεσης και της επανεπιθηλιοποίησης. Η φλεγμονώδης φάση χαρακτηρίζεται από αιμόσταση, χημειοταξία και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, περιορίζοντας την περαιτέρω βλάβη, κλείνοντας το τραύμα, απομακρύνοντας κυτταρικά υπολείμματα και βακτήρια και ενισχύοντας την κυτταρική μετανάστευση (Wallace HA et al., 2022).¹⁰

Τα ουδετερόφιλα στρατολογούνται αμέσως στον θρόμβο ως πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στα βακτήρια. Τα μονοκύτταρα στρατολογούνται εντός 48-96 ωρών μετά τον τραυματισμό και μετατρέπονται σε μακροφάγα ενεργοποιημένα από ιστούς στο σημείο του τραύματος. Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα που περιλαμβάνει κύτταρα Langerhans, δερματικά δενδριτικά κύτταρα και T κύτταρα ενεργοποιείται επίσης για την καταπολέμηση των αυτό- και των ξένων αντιγόνων (Rodrigues M. et al., 2017).⁹

Αρχικά, τα κύτταρα του δέρματος εκτίθενται σε σήματα οξείας φάσης, τα οποία αναγνωρίζονται στα μέρη τους από υποδοχείς toll-like που ξεκινούν και διαιωνίζουν τη φλεγμονή. Τα λευκοκύτταρα, ειδικά τα ουδετερόφιλα, μεταναστεύουν παράλληλα με μια αυξανόμενη βαθμίδα χημειοκινών μέχρι να φτάσουν στο σημείο του τραυματισμού. Επιπλέον, τα ουδετερόφιλα εκκρίνουν πολλές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και έτσι ενισχύουν τη φλεγμονώδη απόκριση (Díaz-García et al., 2021).⁷ Η κάθαρση των ουδετερόφιλων ξεκινά με απόπτωση ή νέκρωση και επακόλουθη κατάποση από μακροφάγα ή εφεροκυττάρωση. Η έγκαιρη κάθαρση των ουδετερόφιλων είναι κρίσιμη, καθώς η εξαφάνισή τους ξεκινά την επίλυση της φλεγμονής (Rodrigues M. et al., 2017).⁹

Τα ενεργοποιημένα ρυθμιστικά T κύτταρα αποτελούν μέρος του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος. Εκτός από τα λευκοκύτταρα, τα ρυθμιστικά T κύτταρα είναι σε θέση να ρυθμίζουν τη φλεγμονή των ιστών μέσω της εξασθένησης της παραγωγής ιντερφερόνης- γ και της συσσώρευσης προφλεγμονωδών μακροφάγων. Ένας από τους βασικούς παράγοντες στη μετάβαση από τη φλεγμονή στον πολλαπλασιασμό, είναι τα μακροφάγα. Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από μοριακά μοτίβα ειδικά για παθογόνα και μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με βλάβη. Στα αρχικά στάδια της αποκατάστασης του τραύματος, αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διαφοροποίησή τους στο υποσύνολο M1, το οποίο σχετίζεται με τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, τη σάρωση καθώς και την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Αργότερα, το M1 μετασχηματίζεται στο υποσύνολο M2, αποκαλύπτοντας έναν επανορθωτικό φαινότυπο μακροφάγων. Τα μακροφάγα M2 εμπλέκονται στη σύνθεση αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών και στην παραγωγή εξωκυττάριας μήτρας (ECM), στην έναρξη του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών καθώς και σε αγγειογενετικές διεργασίες. Τα μακροφάγα M2 αποτελούν ένα είδος συνεργείου καθαρισμού καθώς φαγοκυτταρώνουν τα ουδετερόφιλα, τα βακτήρια και τα κυτταρικά υπολείμματα προκειμένου να αποτρέψουν περαιτέρω βλάβη στο σημείο του τραύματος σε μεταγενέστερες φάσεις επούλωσης (Díaz-García et al., 2021).⁷ Η φάση της φλεγμονής διαρκεί γενικά 1-4 ημέρες μετά τον τραυματισμό και προετοιμάζει το τραύμα για αναγέννηση μέσω της ουσιαστικής φαγοκυττάρωσης και αφαίρεσης υπολειμμάτων (Kolimi P et al., 2022).⁸

Οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτοκίνες που παράγονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη φάση της φλεγμονής στρατολογούν διάφορα κύτταρα (βλαστοκύτταρα/προγονικά κύτταρα, ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα) για την έναρξη της φάσης πολλαπλασιασμού (Kolimi P et al.,2022).⁸ Αυτή η φάση μπορεί να διαρκέσει αρκετές εβδομάδες (Wallace HA et al., 2022).¹⁰ Κατά τη διάρκειά της, η αναδόμηση του δερματικού ιστού ξεκινά μέσω των ινοβλαστών (παραγωγή ECM για σχηματισμό κοκκιώδους ιστού), γίνεται πολλαπλασιασμός και μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων (αγγειογένεση) και αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού μέσω επανεπιθηλιοποίησης του τραύματος. Οι ινοβλάστες πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν κοκκιώδη ιστό, παράγοντας συστατικά ECM που δρουν ως υπόστρωμα για την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων (Kolimi P et al.,2022).⁸ Ο κοκκιώδης ιστός αποτελείται από μακροφάγα, ινοβλάστες, αιμοφόρα αγγεία και μια χαλαρή εξωκυττάρια μήτρα από κολλαγόνο τύπου I, γλυκοπρωτεΐνη, φιμπρονεκτίνη και υαλουρονικό οξύ (Sorg, H et al.,2017).¹¹ Η διαφοροποίηση και ο πολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων οδηγεί σε επανεπιθηλιοποίηση για την παροχή επιφανειακής επιδερμικής κάλυψης στο τραύμα (Kolimi P et al.,2022).⁸

Αυτό το στάδιο ακολουθείται από τη φάση αναδιαμόρφωσης ή ωρίμανσης όπου ο κοκκιώδης ιστός αντικαθίσταται με σύνθεση κολλαγόνου τύπου I και τη δημιουργία διαφόρων δερματικών εξαρτημάτων (ιδρωτοποιιοί αδένες, σμηγματογόνοι αδένες, θυλάκια τρίχας) για την αποκατάσταση της λειτουργικής αποκατάστασης της τραυματισμένης περιοχής στην αρχική της κατάσταση πριν από τον τραυματισμό (Kolimi P et al.,2022).⁸ Σε αυτή τη φάση, που ξεκινάει περίπου την τρίτη εβδομάδα και μπορεί να διαρκέσει έως και 12 μήνες (Wallace HA et al., 2022)¹⁰, οι ινοβλάστες διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλάστες και το κολλαγόνο τύπου III αλλάζει σε κολλαγόνο τύπου I για την παροχή ανώτερης αντοχής σε εφελκυσμό στο δέρμα (Kolimi P et al.,2022).⁸ Η μέγιστη αντοχή σε εφελκυσμό εμφανίζεται μετά από περίπου 11 με 14 εβδομάδες. Η τελική προκύπτουσα ουλή δεν θα έχει ποτέ το 100% της αρχικής αντοχής του τραύματος αλλά μόνο περίπου το 80% της αρχικής αντοχής του σε εφελκυσμό (Wallace HA et al., 2022).¹⁰

Η επούλωση του τραύματος επιτυγχάνεται μετά την ολοκλήρωση όλων αυτών των φάσεων στην περίπτωση οξέων πληγών. Ωστόσο, οι χρόνιες πληγές αποτυγχάνουν να ολοκληρώσουν όλες αυτές τις φάσεις και βλάπτεται η διαδικασία επούλωσης (Kolimi P et al.,2022).⁸

ΟΥΣΙΕΣ ΜΕ ΕΠΟΥΛΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

A. BITAMINH A

A1. ΠΗΓΕΣ BITAMINHΣ A

Η βιταμίνη A είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη και ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό

για τον άνθρωπο. Η βιταμίνη Α εμφανίζεται με δύο κύριες μορφές στα τρόφιμα: α) ρετινόλη (βιταμίνη Α1), που βρίσκεται σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, και β) β-καροτένιο που λειτουργεί ως προβιταμίνη Α σε φυτοφάγα και παμφάγα ζώα που διαθέτουν τα ένζυμα που διασπούν και μετατρέπουν τη προβιταμίνη σε ρετινόλη. Η ρετινόλη βρίσκεται στους ιστούς των ζώων (ιδιαίτερα στο συκώτι) και στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Έλαια από το συκώτι ψαριών αποτελούν την πλουσιότερη πηγή πρόσληψης ενώ η κατανάλωση μωρουνέλαιου και ελαίου από συκώτι βακαλάου αποτελεί έναν απλό τρόπο να επιτευχθεί ικανοποιητική πρόσληψη της βιταμίνης. Η προβιταμίνη Α, σε μορφή β-καροτένιου, βρίσκεται στους ιστούς των φυτών και κυρίως στα καρότα, τα σκούρα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και τα κιτρινοπορτοκαλί φρούτα (πορτοκάλι, ανανάς, πεπόνια, δαμάσκηνα). Το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν καλές πηγές βιταμίνης Α αλλά το ποσό που περιέχουν εξαρτάται από το ποσό του β-καροτένιου ή της ρετινόλης το οποίο περιέχεται στην τροφή των βοοειδών που τα παράγουν (Polcz M. & Barbul A., 2019, Dattola A. et Al., 2020.)^{12,13}. Μερικές από τις φυσικές πηγές τροφίμων με την υψηλότερη περιεκτικότητα βιταμίνης Α παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

ΠΗΓΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Α	
ΤΡΟΦΙΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ DV
Τηγανητό μοσχάρι συκώτι, 3 ουγγιές	731%
1 γλυκοπατάτα ψητή με φλούδα	156%
Κατεψυγμένο σπανάκι, βραστό, ½ φλ	64%
Ωμά καρότα, ½ φλ	51%
Ρέγγα, Ατλαντικού, τουρσί, 3 ουγγιές	24%

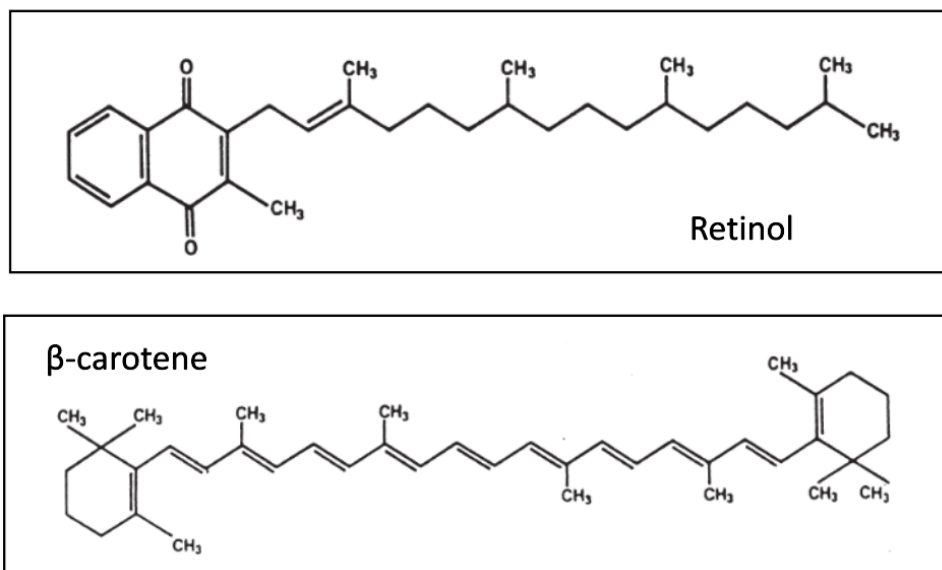
Πίνακας 1: Τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη Α και το ποσοστό DV που προσφέρει η κατανάλωσή τους. (NIH, 2022)¹⁴
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/#en16>

A2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η βιταμίνη Α είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη και αποτελείται από μια ομάδα οργανικών ενώσεων με κύρια την ρετινόλη και το β-καροτένιο. Η ρετινόλη είναι μια οργανική ένωση που αποτελείται από άνθρακα, υδρογόνο και οξυγόνο. Ο μοριακός τύπος της ρετινόλης είναι $C_{20}H_{30}O$. Τα στοιχεία που υπάρχουν στη ρετινόλη συνδυάζονται για να σχηματίσουν έναν δακτύλιο βήτα-ιονόνης και μια ισοπρενοειδή αλυσίδα, τα οποία είναι τα κύρια συστατικά της ρετινόλης. Η λειτουργική ομάδα είναι μια ομάδα αλκοόλης (-OH), η οποία είναι προσαρτημένη στο τερματικό άκρο του ισοπρενοειδούς (Εικόνα 1). Η ρετινόλη είναι ένα ελαφρύ μόριο που έχει μοριακό βάρος 286,45 g. Το σημείο τήξεως του είναι μεταξύ 62-64 °C, ενώ η θερμοκρασία

βρασμού μεταξύ 137-138 °C. Αυτό σημαίνει ότι σε θερμοκρασία και πίεση δωματίου, η ρετινόλη έχει στερεή μορφή. Επιπλέον, πρόκειται για ένα κρυσταλλικό στερεό που έχει χρώμα κίτρινο ή πορτοκαλί. Η πυκνότητα της είναι 0,954 g/cm³, δηλαδή είναι ελαφρύτερη από το νερό. Δεδομένου ότι η ρετινόλη είναι ένα οργανικό μόριο, είναι αδιάλυτη σε πολικές ουσίες όπως το νερό και η γλυκερόλη, αλλά είναι διαλυτή σε μη πολικές ουσίες όπως η αλκοόλη, το χλωροφόρμιο, ο αιθέρας και τα έλαια. Επιπλέον, μπορεί να υποστεί οξείδωση σε αμφιβληστροειδικό και ρετινοϊκό οξύ. Από αυτή την άποψη, η ρετινόλη είναι ασταθής σε θερμοκρασία δωματίου και παρουσία αέρα. Ως εκ τούτου, εκχυλίζεται και αποθηκεύεται υπό την παρουσία προστατευτικού αντιοξειδωτικού (NCBI, 2022).¹⁵

Όσον αφορά το β-καροτένιο έχει μοριακό τύπο **C₄₀H₅₆** (Εικόνα 1), μοριακό βάρος 536.9 και σημείο τήξεως 176-182°C. Το β-καροτένιο είναι αδιάλυτο στο νερό και ελάχιστα διαλυτό στο αλκοόλ, τα λίπη και τα έλαια (NCBI, 2022).¹⁶



Εικόνα 1: Χημική Δομή Ρετινόλης και Β-καροτένιου (P. Berry Ottaway, 2012)¹⁷

A3. ΔΡΑΣΗ

Η βιταμίνη Α είναι απαραίτητη για την φυσιολογική λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και ιδιαίτερα για την προσαρμογή της όρασης στο σκοτάδι. Επιπλέον, είναι απαραίτητη για την διατήρηση της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του επιθηλιακού ιστού, του ανοσοποιητικού συστήματος, της κυτταρικής διαφοροποίησης και διαίρεσης, της ανάπτυξης των οστών, της λειτουργίας των γεννητικών οργάνων, και της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Η βιταμίνη Α μπορεί να ενεργεί σαν συμπαραγοντας σε βιοχημικές αντιδράσεις, μπορεί να έχει αντιοξειδωτική δράση και έτσι να παρέχει ποικίλα οφέλη στην υγεία. Ως αντιοξειδωτικό, η βιταμίνη Α μπορεί να βοηθήσει στην αποτροπή της φλεγμονής και

στην προώθηση της καλύτερης επιδερμίδας και της συνολικής υγείας (Chen W., et al., 2019).¹⁸

Μία ομάδα ερευνητών στο Southwestern Medical Center στο πανεπιστήμιο του Τέξας, επικεντρώθηκε στην δράση της βιταμίνης A στα κύτταρα του δέρματος. Παρατήρησαν ότι το resistin-like molecule α (RELM α), μια μικρή εκκρινόμενη πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη, εκφράζεται από επιδερμικά κερατινοκύτταρα και σμηγματοκύτταρα και χρησιμεύει ως αντιμικροβιακή πρωτεΐνη που απαιτείται για την εξαρτώμενη από τη βιταμίνη A αντίσταση στη μόλυνση του δέρματος. Το RELM α που ενεργοποιήθηκε από μικροβιακό αποικισμό στα κύτταρα δέρματος ποντικού, είχε βακτηριοκτόνο ρόλο στις *in vitro* δοκιμές ενώ προστάτευσε από βακτηριακή μόλυνση το δέρμα στις δοκιμές *in vivo*. Η δράση RELM α απαιτούσε παρουσία της βιταμίνης A. Ένα άλλο μέλος της οικογένειας RELM πρωτεϊνών εκφράστηκε στο ανθρώπινο δέρμα, ενεργοποιήθηκε από βιταμίνη A και σκότωσε τα βακτήρια του δέρματος, υποδεικνύοντας μια σταθερή λειτουργία για τις πρωτεΐνες RELM στην έμφυτη ανοσία του δέρματος. Τα αποτελέσματα αυτά παρέχουν μια εικόνα για το πώς η βιταμίνη A προάγει την αντίσταση στη μόλυνση του δέρματος (Harris T. et al., 2019)¹⁹. Μία ακόμα έρευνα, επικεντρώθηκε στις επιδράσεις της βιταμίνης A στην παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων και στον θεραπευτικό μηχανισμό που ενεργοποιείται από τη δράση τους. Σε αυτή την μελέτη αποδείχθηκε ότι η βιταμίνη A ενίσχυσε και διατήρησε τα επίπεδα αντιμικροβιακών παραγόντων σε αναπτυσσόμενα προ-λιποκύτταρα, οδηγώντας τελικά σε αυξημένη αντιμικροβιακή δραστηριότητα. Αυτή η διαδικασία βρέθηκε ότι εξαρτάται εν μέρει από τον επαγόμενο από υποξία παράγοντα 1- α (HIF-1 α), έναν ευρέως ενεργό μεταγραφικό παράγοντα εντός του προαγωγέα γονιδίου CAMP (το οποίο παίζει ρόλο στην έμφυτη ανοσία). Αυτές οι παρατηρήσεις αποκάλυψαν μια σύνδεση μεταξύ της βιταμίνης A και της αντιμικροβιακής έκφρασης που θα μπορούσε να αξιοποιηθεί ως νέο μέσο ρύθμισης της έμφυτης ανοσολογική άμυνα (Liggins M. et al., 2019).²⁰

Η βιταμίνη A είναι ένας αντιφλεγμονώδης παράγοντας που εμπλέκεται στην επανεπιθηλιοποίηση του κατεστραμμένου βλεννογόνου. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση βιταμίνης A σε παιδιά με ουρολοιμώση και οξεία πυελονεφρίτιδα οδήγησε σε μία βελτιωμένη κλινική εικόνα. Τα αποτελέσματά τόνισαν την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης A στη δευτερογενή επούλωση των νεφρικών ουλών και στην μείωση των συμπτωμάτων όπως η συχνουρία και ο πυρετός, σε κορίτσια με οξεία πυελονεφρίτιδα (Kahbazi M. et al., 2019).²¹ Μία άλλη μελέτη επικεντρώθηκε, επίσης, στην επουλωτική δράση της βιταμίνης A. Ο Hummel και η ομάδα του εξέτασαν την δράση της βιταμίνης A σε ασθενείς με μεταμολυσματική απώλεια όσφρησης και συμπέραναν ότι μπορεί να είναι ωφέλιμη στη θεραπεία των ασθενών (Hummel T. et al., 2017).²²

Τέλος, η δράση της βιταμίνης στο ανοσοποιητικό έχει αποδειχθεί από πολλούς επιστήμονες. Σε πρόσφατη έρευνα περιγράφηκαν τα δεδομένα παρατήρησης από μια μικρή παιδιατρική μελέτη που σχεδιάστηκε αρχικά την παρακολούθηση των αλλαγών στην συγκέντρωση της απάντησης των αντισωμάτων σε παιδιά εμβολιασμένα για την γρίπη. Σε αυτή την μελέτη, αναφέρθηκε η σχέση μεταξύ των

επιπέδων βιταμίνης Α με τις βασικές ανοσοσφαιρίνες. Τα επίπεδα βιταμίνης Α συσχετίστηκαν θετικά με τα βασικά πρότυπα ανοσοσφαιρίνης στον ορό του αίματος με τα ειδικά αντισώματα για τον ιό της γρίπης, προτείνοντας έτσι μία συσχέτιση της δράσης της βιταμίνης Α με το ανοσοποιητικό σύστημα (Patel N et al., 2022)²³

A4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

Η βιταμίνη Α είναι η πρώτη βιταμίνη που εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων ως αντιρυτιδικός παράγοντας που αλλάζει την όψη της επιφάνειας του δέρματος και έχει αντιγηραντική δράση. Η βιταμίνη Α ανήκει σε μια ομάδα λιποδιαλυτών ουσιών και στην κατηγορία των ρετινοειδών. Εκτός από τη ρετινόλη, αυτή η ομάδα περιλαμβάνει δομικά συναφείς ουσίες με τις βιολογικές ιδιότητες της ρετινόλης. Ο όρος "ρετινοειδή" αναφέρεται στα συνθετικά και φυσικά ανάλογα της βιταμίνης Α. Τα ρετινοειδή είναι μια κατηγορία ενώσεων που προέρχονται από τη βιταμίνη Α ή παρουσιάζουν δομικές ή/και λειτουργικές ομοιότητες με τη βιταμίνη Α. Τα ρετινοειδή εφαρμόζονται ευρέως στα καλλυντικά ως ισχυρός δερματολογικός παράγοντας που χρησιμοποιείται σε ακμή, ψωρίαση καθώς και σε άλλες δερματικές παθήσεις (Zasada M. & Budzisz E., 2019)²⁴. Έτσι, οι κλινικές μελέτες για προϊόντα με βιταμίνη Α, συνήθως επικεντρώνονται σε προϊόντα με ανάλογα της βιταμίνης. Η τριφαροτένη αντιπροσωπεύει μια νέα γενιά ρετινοειδών και είναι το πρώτο στην κατηγορία φάρμακο που αναπτύχθηκε για τη θεραπεία της ακμής τόσο στο πρόσωπο όσο και στον κορμό σε ασθενείς 9 ετών και άνω. Μια από τις πιο πρόσφατες και ολοκληρωμένες φαρμακολογικές κλινικές μελέτες για το συγκεκριμένο ρετινοειδές επιβεβαίωσε ότι η κρέμα τριφαροτένης 50 μg/g είναι συστηματικά καλά ανεκτή και ασφαλής όταν εφαρμόζεται υπό μεγιστοποιημένες συνθήκες σε ενήλικες και παιδιά ασθενείς με ακμή και σοβαρή κλινική ακμή (Wagner N. et al., 2020)²⁵.

Σε άλλες δερματολογικές έρευνες, η ρετινόλη είναι το κύριο συστατικό το οποίο μελετάται σε προϊόντα δέρματος, καθώς επηρεάζει τη διαδικασία κερατινοποίησης της επιδερμίδας, η οποία βελτιώνει τη δομή της κεράτινης στιβάδας, φωτίζει την υπερμελάγχρωση και μειώνει τα σημάδια της φωτογήρανσης. Μια μελέτη για την αξιολόγηση της αναζωογονητικής δράσης του ορού ρετινόλης (retinol serum) σε σύνθεση υγρών κρυστάλλων στο δέρμα του προσώπου ενήλικων γυναικών σε συγκεντρώσεις 0,3% και 0,5%, κατέληξε στο αποτέλεσμα ότι η υπερμελάγχρωση του δέρματος, η ανομοιομορφία και οι ρυτίδες μειώθηκαν σταδιακά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επομένως, η ρετινόλη σε σύνθεση υγρών κρυστάλλων είναι ασφαλής και παρέχει σημαντικά κλινικά οφέλη που σχετίζονται με την ομοιομορφία του χρώματος του δέρματος, την ελαστικότητα του δέρματος και την ενυδάτωση (Zasada M. et al., 2020)²⁶. Ένα ακόμα προϊόν το οποίο φάνηκαν τα επιτυχή του αποτελέσματα στο δέρμα διαφορετικών ομάδων ασθενών ήταν ένα προηγμένο peeling με 3% ρετινόλη και άλλα συστατικά σύσφιξης και όγκου, το οποίο αναπτύχθηκε για την απολέπιση, τη βελτίωση της εμφάνισης λεπτών γραμμών και ρυτίδων και το σφριγηλό δέρμα για μια φωτεινή και ομοιόμορφη επιδερμίδα. Σε αυτή

τη κλινική μελέτη, γυναίκες ηλικίας 18-65 ετών, με φωτο-φθορές, ακμή, υπέρχρωση ή μέλασμα χορηγήθηκε υπό την καθοδήγηση του γιατρού σε διαστήματα 6 εβδομάδων το peeling ρετινόλης 3%. Οι γυναίκες με φωτοκατεστραμμένο δέρμα, ακμή, υπερμελάγχρωση/μέλασμα (τύποι δέρματος Fitzpatrick IV-VI) έλαβαν 2-4 peeling μαζί με ένα υποστηρικτικό σχήμα κατ' οίκον φροντίδας. Η βαθμολόγηση δερματολόγου, η αυτο-αξιολόγηση και η ψηφιακή φωτογραφία τεκμηρίωσαν τις παραμέτρους ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το peeling 3% ρετινόλης ήταν καλά ανεκτό και αποτελεσματικό ως καλλυντική θεραπεία υπό την επίβλεψη ιατρού σε άτομα όλων των τύπων δέρματος για ομοιόμορφη και βελτιωμένη επιδερμίδα (Sadick, N. et al., 2019).²⁷

Επιπλέον, η βιταμίνη Α, όπως όλες οι βιταμίνες, χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό σε δισκία συμπληρωμάτων διατροφής, και αξιοποιείται και σε άλλους τομείς εκτός της κοσμετολογίας. Ο ερευνητής Marios Pantzaris και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια μελέτη για μια φόρμουλα που περιέχει ένα μείγμα ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με βιταμίνη Α και Ε, το Neuroaspis P10™. Για αυτήν την κλινική δοκιμή μικρού μεγέθους δείγματος, το συμπλήρωμα Neuroaspis P10™ ως επικουρική θεραπεία για 30 μήνες σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον καθυστέρησε σημαντικά την εξέλιξη της νόσου σύμφωνα έναντι του εικονικού φαρμάκου (Pantzaris M. et al., 2021).²⁸

Σε μία ακόμα κλινική έρευνα εξετάστηκαν αποτελέσματα ενός εξειδικευμένου από το στόματος συμπληρώματος διατροφής (ONS) που περιέχει αργινίνη και προλίνη και υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη Α, C και Ε για την επιδιόρθωση του ιστού με πληγές που επουλώνονται δυσκολότερα. Το συγκεκριμένο συμπλήρωμα χορηγήθηκε σε ασθενείς με τραύματα των οποίων η επούλωση είναι δύσκολη. Η επιφάνεια του τραύματος και η περίμετρος παρακολουθήθηκαν και ήταν παράλληλα δυνατός ο υπολογισμός του ρυθμού συστολής του τραύματος και της γραμμικής ανάπτυξης των άκρων του τραύματος. Τελικά, παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση στην επιφάνεια των τραυμάτων και επομένως οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το εξειδικευμένο ONS μπορεί να είναι μια θεραπευτική επιλογή για δύσκολα προς επούλωση τραύματα (Mehl A et al., 2021).²⁹

A5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι οι ερευνητές εκμεταλλεύονται τα οφέλη της βιταμίνης Α μέσω συμπληρωμάτων της βιταμίνης σε μορφή δισκίων αλλά και στον τομέα των καλλυντικών για peeling και κρέμες ενυδάτωσης. Η βιταμίνη Α δεν συντίθεται από το ανθρώπινο σώμα, αλλά πρέπει να παρέχεται μέσω της διατροφής. Η βιταμίνη Α και οι μεταβολίτες της είναι απαραίτητοι για πολλές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της ανοσολογικής δραστηριότητας, της όρασης, της λειτουργίας του επιθηλιακού φραγμού και της κυτταρικής διαφοροποίησης. Επιπλέον, η βιταμίνη Α παίζει ρόλο στον νεοπλασματικό μετασχηματισμό και την καρκινογένεση λόγω της αντιοξειδωτικής της λειτουργίας που μειώνει τη βλάβη στο DNA. Η βιταμίνη Α ρυθμίζει επίσης πολυάριθμες διαδικασίες στην προσαρμοστική και έμφυτη ανοσία που περιλαμβάνουν T-κύτταρα και B-κύτταρα, ουδετερόφιλα,

μακροφάγα και NK κύτταρα και αυξάνει την άμυνα του οργανισμού έναντι μολυσματικών διεργασιών. Τα ρετινοειδή χρησιμοποιούνται ευρέως σε διάφορους τομείς της ιατρικής και η συνεχιζόμενη έρευνα εξακολουθεί να μελετά τις ανεξερεύνητες δυνατότητές τους. Τα ρετινοειδή μπορεί να ταξινομούνται σε διάφορες γενιές με βάση τα δομικά χαρακτηριστικά:

- Πρώτη γενιά: η ρετινόλη (βιταμίνη A) και οι μεταβολίτες της
- Δεύτερη γενιά: συνθετικά ανάλογα της βιταμίνης A
- Τρίτη γενιά – αρτινοειδή, αδαπαλένιο, ταζαροτένιο

Όλα τα παραπάνω έχουν τα ίδια βιολογικά χαρακτηριστικά όπως η βιταμίνη A. Εμπλέκονται στη διαδικασία της εμβρυογένεσης κατά την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, του ήπατος, της καρδιάς, των νεφρών, του εντέρου. Τα ρετινοειδή χρησιμοποιούνται στη φαρμακοθεραπεία ασθενειών όπως η ακμή και η ροδόχρους ακμή, η ψωρίαση, ο καρκίνος, η φλεγμονή των τριχοθυλακίων με βακτηριακή αιτιολογία, το πυόδερμα, ο ερυθρηματώδης λύκος και η ιχθύωση. Οι ιδιότητες της βιταμίνης A και των παράγωγων της είναι ο λόγος για την εφαρμογή τους στα καλλυντικά και φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς και στην εφαρμογή τους ως επικουρικά φάρμακα σε θεραπείες ποικίλων ασθενειών (Polcz M. & Barbul A., 2019, Khalil S., et Al., 2017, Dattola A. et al., 2020, Zasada M. & Budzisz E., 2019).^{12,30,13,24}

B. BITAMINΗ D

B1. ΠΗΓΕΣ BITAMINΗΣ D

Η βιταμίνη D αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως βιταμίνη στις αρχές του 20ου αιώνα. Το 1922 μετά από προηγούμενη έρευνα ανακάλυψης της Βιταμίνης A, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι τα σκυλιά που τρέφονταν με μωρουνέλαιο δεν ανέπτυξαν ραχίτιδα και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη A, ή κάποιος σχετικός παράγοντας, θα μπορούσε να αποτρέψει την ασθένεια. Όταν τους χορηγήθηκε τροποποιημένο μωρουνέλαιο χωρίς βιταμίνη A, η ραχίτιδα στα σκυλιά βελτιώθηκε, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι ο παράγοντας στο μωρουνέλαιο που βοηθούσε στην αντιμετώπιση της ραχίτιδας ήταν διαφορετικός από τη βιταμίνη A. Αυτός ο παράγοντας ήταν η γνωστή πλέον βιταμίνη D. Σήμερα, είναι γνωστό ότι η βιταμίνη D ή καλσιφερόλη είναι μία προ-ορμόνη με δύο κύριες μορφές στον άνθρωπο: βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη) και η βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη).

Μια μοναδική πτυχή της βιταμίνης D ως θρεπτικής ουσίας είναι ότι μπορεί να συντεθεί η ενεργή μορφή της από το ανθρώπινο σώμα μέσω της δράσης του ηλιακού φωτός αλλά υπάρχουν και διατροφικές πηγές βιταμίνης D (Chang S. W. &

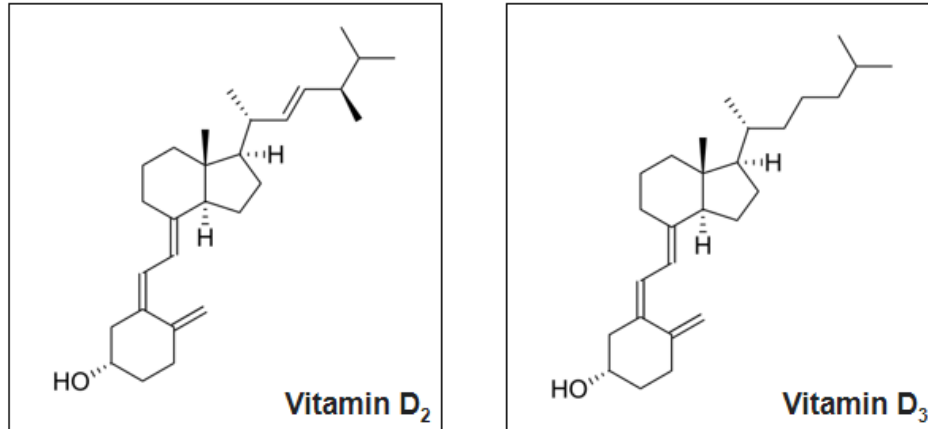
Lee H. C. 2019).³¹ Υπάρχουν μερικές πηγές βιταμίνης D στα τρόφιμα όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2).

ΠΗΓΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	
ΤΡΟΦΙΜΑ	mcg ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΑΝΑ ΜΕΡΙΔΑ
Μουρουνέλαιο, 1 κουταλιά της σούπας	34,0
Πέστροφα ψημένη, 3 ουγγιές	16,2
Σολομός, μαγειρεμένος, 3 ουγγιές	14,2
Μανιτάρια, ωμά, ½ φλ	9,2
2 Σαρδέλες κονσέρβας	1,2
Αυγό, 1 μεγάλο	1.1
Συκώτι, μοσχάρισιο, 3 ουγγιές	1,0
Τόνος κονσέρβας, 3 ουγγιές	1,0
Τυρί Τσένταρ, 1 ουγγιά	0.3
Ωμά μανιτάρια πορταμπέλα ½ φλ	0.1

Πίνακας 2. Mcg Βιταμίνης D ανά μερίδα τροφίμων(Catalano A et al.,2021) ³²

B2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η βιταμίνη D, επίσης γνωστή ως καλσιφερόλη, περιλαμβάνει μια ομάδα λιποδιαλυτών σεκο-στερολών. Οι δύο κύριες μορφές είναι η βιταμίνη D₂ και η βιταμίνη D₃, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Οι μορφές D₂ και D₃ διαφέρουν μόνο στη δομή της πλευρικής αλυσίδας τους. Οι διαφορές δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό (δηλαδή την ενεργοποίηση) και οι δύο μορφές λειτουργούν ως προορμόνες. Όταν ενεργοποιούνται, οι μορφές D₂ και D₃ έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζουν ίδιες αποκρίσεις στο σώμα και η ισχύς που σχετίζεται με την ικανότητα θεραπείας της ραχίτιδας με ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι η ίδια. Η χημική δομή της βιταμίνης D₃ ορίστηκε και αποδείχθηκε ότι προκύπτει από την υπεριώδη ακτινοβολία της 7-δεϋδροχοληστερόλης. Η D₃ είναι ένα μόριο με τύπο **C₂₇H₄₄O** και μοριακό βάρος 384,62, ενώ η D₂ έχει μοριακό τύπο **C₂₈H₄₄O** και βάρος 396,63. Η δομική διαφορά μεταξύ της βιταμίνης D₂ και της βιταμίνης D₃ βρίσκεται στην πλευρική αλυσίδα, η οποία περιέχει έναν διπλό δεσμό, μεταξύ των ανθράκων 22 και 23, και μια ομάδα μεθυλίου στον άνθρακα 24 στη βιταμίνη D₂ (NCBI, 2022) ³³ (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Χημική Δομή Βιταμινών D2 και D3 (NCBI, 2022) ³³

Μία διεθνής μονάδα (IU) αντιστοιχεί στη δραστηριότητα 0,025 µg καθαρής κρυσταλλικής βιταμίνης D₂ ή D₃. Οι βιταμίνες D₂ και D₃ είναι άχρωμοι κρύσταλλοι. Είναι αδιάλυτες στο νερό και διαλυτά σε αιθανόλη και άλλους οργανικούς διαλύτες. Η διαλυτότητά τους στο φυτικό έλαιο είναι μικρή. Το Σημείο τήξης διαφέρει στις δύο μορφές της καθώς στην εργοκαλσιφερόλη (D₂) φτάνει τους 113-118°C και στην χοληκαλσιφερόλη (D₃) τους 82-88°C. Επιπλέον, οι βιταμίνες D₂ και D₃ παρουσιάζουν μέγιστη απορρόφηση στα 265 nm σε αλκοολούχο διάλυμα. Η κρυσταλλική βιταμίνη D πρέπει να φυλάσσεται σε σκοτάδι και με οξυγόνο σε χαμηλή θερμοκρασία. Η βιταμίνη D₃ είναι πιο σταθερή από την D₂. Δεν είναι εύκολο να οξειδωθεί. Η βιταμίνη D έχει σταθερότητα στη μεταβολή θερμότητας στο σχεδόν ουδέτερο διάλυμα. Ωστόσο, καταστρέφεται γρήγορα σε όξινο διάλυμα και ο ρυθμός καταστροφής εξαρτάται από την ισχύ και τη θερμοκρασία του οξέος. Σε αλκαλικό διάλυμα είναι σταθερή. Μπορεί να ανεχθεί την επεξεργασία αλκαλίων ακόμη και σε συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας. (NCBI, 2022)³³

Η βιταμίνη D, είτε σε μορφή D₂ είτε σε μορφή D₃, θεωρείται βιολογικά ανενεργή έως ότου υποβληθεί σε δύο ενζυμικές αντιδράσεις υδροξυλίωσης. Η πρώτη λαμβάνει χώρα στο ήπαρ, με τη μεσολάβηση της 25-υδροξυλάσης (πιθανότατα κυτόχρωμα P450 2R1 [CYP2R1]) η οποία σχηματίζει την 25-υδροξυβιταμίνη D (εφεξής 25OHD). Η δεύτερη αντίδραση λαμβάνει χώρα στο νεφρό, με τη μεσολάβηση της 1α-υδροξυλάσης (CYP27B1), η οποία μετατρέπει το 25OHD στη βιολογικά ενεργή ορμόνη, την καλσιτριόλη (1,25-διυδροξυβιταμίνη D). Το 25OHD, ο πρόδρομος της καλσιτριόλης, είναι η κύρια κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D. Κυκλοφορεί συνδεδεμένο με μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη φορέα του πλάσματος, την πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D (DBP) (NCBI, 2022). ³³

B3. ΔΡΑΣΗ

Η δράση της βιταμίνης D περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών βοηθητικών για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η ορμόνη αυτή είναι απαραίτητη για την

απορρόφηση και την αξιοποίηση του ασβεστίου και του φωσφόρου και ως εκ τούτου για την καλή κατάσταση των οστών, των δοντιών, του νευρικού συστήματος, αλλά και γενικότερα όλων των κυττάρων. Επίσης, ενισχύει τους μύες και συμβάλλει στην καλή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Παρεμποδίζει τη δημιουργία του καρκίνου του εντέρου και του μαστού, της οστεοαρθρίτιδας και της οστεοπόρωσης. Η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του ασβεστίου, στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων. (Lucas A., & Wolf M., 2019)³⁴

Η δραστική μορφή της δεσμεύεται σε συγκεκριμένους υποδοχείς βιταμίνης D (VDR) που βρίσκονται στους πυρήνες των κυττάρων-στόχων. Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει μια σύνδεση μεταξύ ορισμένων αυτοάνοσων ασθενειών και ανεπάρκειας βιταμίνης D, ενώ παράλληλα τονίζουν τον σημαντικό ρόλο του υποδοχέα της βιταμίνης στις επουλωτικές και επανορθωτικές ιδιότητες της. Ο VDR εκφράζεται έντονα στους θύλακες τρίχας ανθρώπου και ποντικού, και η έκφραση του στα κερατινοκύτταρα είναι απαραίτητη για τη διατήρηση ενός φυσιολογικού κύκλου της τρίχας. Στην έρευνα τους το 2018, ο Yuko Oda και οι συνεργάτες του επικεντρώθηκαν στον VDR και στην επουλωτική δράση της βιταμίνης D. Απέδειξαν ότι ο υποδοχέας βιταμίνης D είναι απαραίτητος για την επιδερμική αναγέννηση. Όταν το δέρμα τραυματίζεται, τα βλαστοκύτταρα αρχικά ενεργοποιούνται για να πολλαπλασιαστούν και στη συνέχεια μεταναστεύουν και διαφοροποιούνται για να αναγεννήσουν την επιδερμίδα. Σε αυτή την μελέτη παρατηρήθηκε ότι υποδοχέας βιταμίνης D είναι απαραίτητος για να συμβούν αυτές οι διεργασίες. Η απαίτηση για VDR στη λειτουργία των επιδερμικών βλαστοκυττάρων αποκαλύφθηκε σε ποντίκια, στα οποία το VDR “διαγράφηκε” από τα βλαστοκύτταρα τους και ακολούθησαν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας ασβεστίου. Τα αποτελέσματα τους σχετίζονταν με την διαταραχή στην λειτουργία των βλαστοκυττάρων να ανανεώνονται και να ενεργοποιούν μηχανισμούς επούλωσης τραύματος. Η διαγραφή του VDR άλλαξε επίσης τη μοίρα των βλαστοκυττάρων αμβλύνοντας την ανάπτυξη των μαλλιών και αυξάνοντας τους σημηματογόνους αδένες. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν την σημαντικότητα της βιταμίνης D και της βιολογικής της δράσης στην επούλωση επιδερμικών τραυμάτων. (Oda Y et Al., 2018)³⁵

Ο ρόλος της βιταμίνης D στην επούλωση πληγών σε μοριακό επίπεδο ερευνήθηκε σε αντίστοιχη μελέτη από την ίδια ομάδα ερευνητών. Στην έρευνα αυτή μελετήθηκε με παρόμοιο τρόπο το προφίλ γονιδιακής έκφρασης της επιδερμίδας χωρίς υποδοχείς βιταμίνης D και ασβεστίου. Αποκαλύφθηκε ότι επηρεάστηκε ο επαγόμενος από τραυματισμό πολλαπλασιασμός των επιδερμικών κερατινοκυττάρων στην επιδερμίδα και στα τριχοθυλάκια, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D στα κερατινοκύτταρα είναι αναγκαία για μια φυσιολογική αναγεννητική απόκριση του δέρματος σε τραυματισμούς. (Oda Y et al., 2017)³⁶

Ωστόσο, η δράση της βιταμίνης D έχει αποδειχθεί και σε αντιστοιχες κλινικές μελέτες. Σε πρόσφατη κλινική μελέτη, σε ασθενείς με αλωπεκία χορηγήθηκε βιταμίνη D και στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε πλήρης κλινική εξέταση καθώς και ιστοπαθολογική εξέταση και ανοσοϊστοχημική χρώση δείγματος ιστού για την

παρατήρηση της έκφρασης VDR πάνω από το θύλακα της τρίχας και την επιδερμίδα και συγκρίθηκαν με control. Τελικά, παρατηρήθηκε ότι η βιταμίνη D παίζει ρόλο στην παθογένεση της ασθένειας καθώς οι ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D χρειάζονται περισσότερο χρόνο να ανταποκριθούν στις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (Daroach M. et al., 2017).³⁷

Παράλληλα, η βιταμίνη D μελετήθηκε και για την δράση της στο ανοσοποιητικό σύστημα και η έλλειψή της συνδέθηκε με λοιμώξεις και ιώσεις. Μια πρόσφατη έρευνα σε παιδιά με ουρολοίμωξη και παιδιά με συγγενή υδρονέφρωση απέδειξε ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι συχνή στα πρώτα έτη ζωής του ανθρώπου και μπορεί να αποδειχθεί παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, ειδικά στα κορίτσια (Georgieva, V. et al., 2018).³⁸ Οσον αφορά το ανοσοποιητικό, η βιταμίνη D συσχετίστηκε με αυτό και κατά την πρόσφατη επιδημία COVID-19. Ο Kim C. Ohaegbulam και η ερευνητική του ομάδα μελέτησαν ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D που διαγνώστηκαν με COVID-19 τον Απρίλιο του 2020, στους οποίους χορηγήθηκε είτε τυπική δόση είτε υψηλή δόση ενεργής μορφής βιταμίνης D. Παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση βιταμίνης D πέτυχαν ομαλοποίηση των επιπέδων βιταμίνης D και μια βελτιωμένη κλινική ανάκαμψη που αποδεικνύεται από μικρότερη διάρκεια παραμονής, χαμηλότερες απαιτήσεις σε οξυγόνο και μείωση της κατάστασης φλεγμονωδών δεικτών (Ohaegbulam C. K. et al., 2020).³⁹

Οι παραπάνω μελέτες είναι μόνο λίγες από αυτές που αποδεικνύουν την δράση της βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό. Από την δεκαετία του 1920, που ανακαλύφθηκε και έπειτα, έχει αποδειχθεί ο ευεργετικός ρόλος της και τα εκατοντάδες οφέλη της σχεδόν σε όλα τα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Σήμερα, συνεχίζεται το έντονο ενδιαφέρον των ερευνητών για την αναγεννητική και επουλωτική της δράση.

B4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

Η βιταμίνη D παρασκευάζεται σε μεγάλο βαθμό από τον άνθρωπο και καταναλώνεται μέσω της διατροφής κατά την πρόσληψη ζωικών τροφών. Η μορφή της βιταμίνης D που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα μπορεί να είναι είτε βιταμίνη D₂ είτε βιταμίνη D₃. Τόσο η βιταμίνη D₃ όσο και η βιταμίνη D₂ συντίθενται στο εμπόριο και βρίσκονται σε συμπληρώματα διατροφής ή εμπλουτισμένα τρόφιμα. Ως εκ τούτου, η «συνολική πρόσληψη βιταμίνης D» αντανάκλα τη συνδυασμένη διατροφική συνεισφορά από τα τρόφιμα και τα συμπληρώματα. Η βιταμίνη D χρησιμοποιείται ευρέως σε συμπληρώματα διατροφής καθώς και ως συστατικό σε πηκτώματα, ορούς και κρέμες επούλωσης και επανόρθωσης της επιδερμίδας. Επιπλέον, ορισμένα τρόφιμα είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνη D, όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα (Chang S. W. & Lee H. C. 2019).⁴⁰

Οι σύγχρονες μελέτες επικεντρώνονται στην ανεπάρκεια βιταμίνης D η οποία συνδέεται με φτωχή επούλωση πληγών. Η βελτιωμένη επούλωση τραυμάτων ασθενών με διαβητικό έλκος ποδιού με συμπλήρωμα βιταμίνης D σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo) υποστηρίζεται από μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή

συμπληρωμάτων βιταμίνης D από το στόμα. Η μελέτη αυτή ανέφερε τις ευεργετικές επιδράσεις της βιταμίνης D στην επούλωση των πληγών όταν χορηγήθηκε συμπλήρωμα βιταμίνης D σε μορφή δισκίου για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με διαβητικό έλκος ποδιού. Διαπιστώθηκε ότι η βιταμίνη D επιτάχυνε το κλείσιμο του τραύματος και η υποχώρηση του έλκους ως προς το βάθος, το πλάτος και το μήκος ήταν καλύτερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, η βιταμίνη D φάνηκε να βελτιώνει το λιπιδικό προφίλ μειώνοντας την ολική χοληστερόλη, την LDL και την αναλογία ολικής/HDL. Αυτά θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην επούλωση των πληγών με έμμεσο τρόπο (Razzaghi R. et al., 2017).⁴¹

Μία ακόμη μελέτη από τους Bubshait, Al-Dakheel και Alanii, εξέτασε την αποδοτικότητα ενός πηκτώματος βιταμίνης D₃ (Top-D) κατασκευασμένο με την χρήση ενός καινοτόμου συστήματος νανοτεχνολογίας για την χορήγηση φαρμάκων. Στους ασθενείς της ομάδας μελέτης δόθηκε Top-D για εφαρμογή καθημερινά στο δέρμα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η διαδερμική οδός της βιταμίνης D είναι δυνητικά ασφαλής και μπορεί να δώσει τα επιθυμητά αποτελέσματα για να αυξήσει τα επίπεδα βιταμίνης D. Αυτός ο τρόπος χορήγησης είναι μια εναλλακτική λύση για συμπλήρωμα βιταμίνης D (Bubshait, D. A et al., 2018).⁴²

Επιπλέον δοκιμές προϊόντων έχουν διεξαχθεί σε έρευνα όπου χορηγήθηκε συμπλήρωμα βιταμίνης D σε τρεις διαφορετικές μορφές: κάψουλες με βιταμίνη D, στοματικό σπρέι Valens βιταμίνης D με βάση το λάδι και στοματικό σπρέι Valens βιταμίνης D με βάση το νερό. Η δοκιμή περιελάμβανε τις τρεις ομάδες θεραπείας που λάμβαναν 25 μg (1000 IU) χοληκαλσιφερόλης την ημέρα για 8 εβδομάδες και μια ομάδα ελέγχου που δεν χορηγήθηκε βιταμίνη D. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι και τα τρία σκευάσματα βιταμίνης D που δοκιμάστηκαν ήταν αποτελεσματικά στη βελτίωση των επιπέδων της βιταμίνης D στους ασθενείς (Žmitek K. et al., 2020).⁴³

Μία ακόμη μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των από του στόματος συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην καθιερωμένη θεραπεία για σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, λαμβάνοντας υπόψιν την επουλωτική της δράση. Οι ασθενείς έλαβαν είτε βιταμίνη D₃ σε δισκίο ή εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με θεραπεία με τοπική κρέμα υδροκορτιζόνης 1% δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι τα δισκία συμπληρώματος βιταμίνης D μπορούν να αποτελέσουν μια αποτελεσματική επικουρική θεραπεία που βελτιώνει τα κλινικά αποτελέσματα στην σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (Mansour N. et Al., 2020).⁴⁴

Τέλος, αρκετές μελέτες επικεντρώνονται στο ασφαλές εύρος μονάδων βιταμίνης D. Μια από αυτές το 2019 έδειξε ότι η μακροχρόνια χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D₃ σε μορφή δισκίου σε δόσεις που κυμαίνονται από 5000 έως 50.000 IU/ημέρα είναι ασφαλής. Στην κλινική Summit Behavioral Healthcare (SBH) η ημερήσια από του στόματος πρόσληψη βιταμίνης D₃ που κυμαίνεται από 5000 IU/ημέρα έως 60.000 IU/ημέρα για αρκετά χρόνια χορηγήθηκε τόσο στους ασθενείς όσο και στο προσωπικό. Η χρήση δόσεων που κυμαίνονταν από 25.000 IU/ημέρα έως 60.000 IU/ημέρα συσχετίστηκε με αξιοσημείωτα κλινικά οφέλη σε αρκετά άτομα

με ψωρίαση, άσθμα και καρκίνο του δέρματος, χωρίς την ανάπτυξη υπερασβεστιαϊμίας ή κλινικής τοξικότητας (McCullough P. et al., 2019).⁴⁵

B5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι οι ερευνητές εκμεταλλεύονται τα οφέλη της βιταμίνης D μέσω συμπληρωμάτων της βιταμίνης σε μορφή δισκίων, πηκτωμάτων και σπρεϋ, ενώ είναι ευρέως γνωστή η προσθήκη βιταμίνης D σε τρόφιμα. Από τις ανεπίσημες παρατηρήσεις της αγοράς φαίνεται ότι οι κατασκευαστές αλλάζουν όλο και περισσότερο από τη βιταμίνη D₂ στη βιταμίνη D₃ και ορισμένοι αυξάνουν την περιεκτικότητα των προϊόντων τους σε βιταμίνη D. Παραδοσιακά, πολλά συμπληρώματα διατροφής που διατίθενται στο εμπόριο περιείχαν 400 IU ανά ημερήσια δόση, αλλά τα επίπεδα στα συμπληρώματα αυξάνονται. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η βιταμίνη D μπορεί πλέον να βρεθεί σε πολυβιταμινούχα/πολυμεταλλικά σκευάσματα καθώς και σε ένα μόνο συμπλήρωμα σε μια σειρά επιπέδων δοσολογίας, συμπεριλαμβανομένων 1.000 έως 5.000 IU βιταμίνης D₃ ανά δόση και ακόμη και έως 50.000 IU βιταμίνη D₂ ανά δόση. Το Γραφείο Συμπληρωμάτων Διατροφής των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών δημιούργησε μια πρωτοβουλία για τη βιταμίνη D το 2014 για την παρακολούθηση της τρέχουσας έρευνας και την παροχή εκπαίδευσης στους καταναλωτές. Στην ενημέρωσή τους για το 2020 αναγνωρίστηκε ότι ένας αυξανόμενος όγκος ερευνών υποδηλώνει ότι η βιταμίνη D μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 1 και 2, της δυσανεξίας στη γλυκόζη, της υπέρτασης, της σκλήρυνσης κατά πλάκας και άλλων ιατρικών καταστάσεων. Επιπλέον μελέτες προτείνουν την πρόσληψη βιταμίνης D σαν συμπληρωματική θεραπεία για πολλές ασθένειες όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια, εγκεφαλικό, εγκεφαλοαγγειακή νόσο, καρκίνο και οστεοπόρωση. Επομένως βρίσκει εφαρμογές σε μία πληθώρα προϊόντων καθημερινής πρόσληψης της βιταμίνης αλλά και σε στρατηγικές αντιμετώπισης ασθενειών. (Bolland MJ, et al., 2014 , Chang S. W. & Lee H. C. 2019)

46,40

Γ. BITAMINΗ E

Γ1. ΠΗΓΕΣ BITAMINΗΣ E

Η βιταμίνη E είναι ο συλλογικός όρος για τέσσερις τοκοφερόλες (α-, β-, γ- και δ-τοκοφερόλες) και τέσσερις τοκοτριενόλες (α-, β-, γ- και δ-τοκοτριενόλες) που βρίσκονται στα τρόφιμα. Ωστόσο, μόνο μία εκ των παραπάνω, η α-τοκοφερόλη, ικανοποιεί τις ανάγκες της ανθρώπινης βιταμίνης E. Η α-τοκοφερόλη είναι η κύρια μορφή βιταμίνης E στην κυκλοφορία, επειδή η πρωτεΐνη μεταφοράς α-τοκοφερόλης (α-TTP) έχει μεγαλύτερη συγγένεια δέσμευσης για την α-τοκοφερόλη. Το α-TTP εμπλέκεται στη μεταφορά της α-τοκοφερόλης στην πλασματική μεμβράνη.

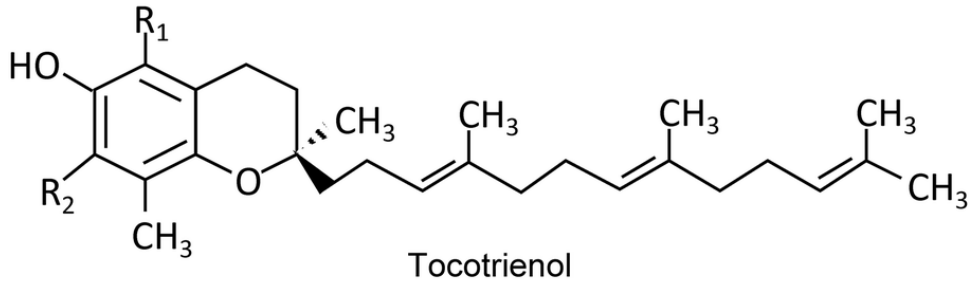
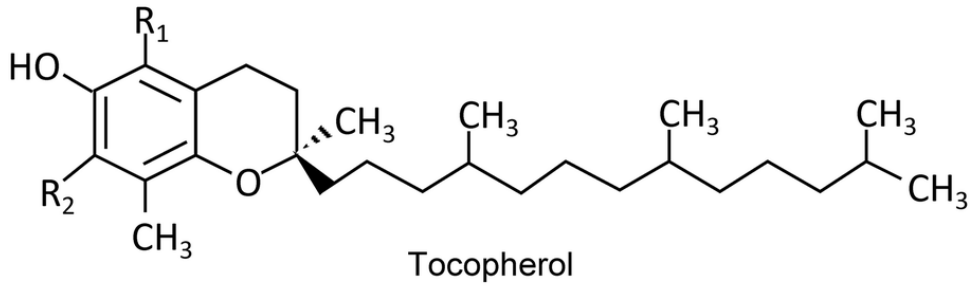
Οι κύριες διατροφικές πηγές βιταμίνης Ε είναι τα φυτικά έλαια. Οι ξηροί καρποί είναι καλές πηγές βιταμίνης Ε, καθώς και τα έλαια σόγιας, ηλίανθου, καλαμποκιού, καρυδιού, βαμβακόσπορου, σιταριού και το φοινικέλαιο περιέχουν σχετικά υψηλότερες ποσότητες βιταμίνης Ε από άλλα έλαια. Οι αναλογίες των α-, β-, γ- και δ-τοκοφερολών ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο του λαδιού. Τα ηλιέλαια έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε α-τοκοφερόλη, τα σογιέλαια και αραβοσιτέλαια περιέχουν κυρίως γ-τοκοφερόλη και το βαμβακέλαιο περιέχει παρόμοιες αναλογίες α- και γ-τοκοφερολών. Επιπλέον, η βιταμίνη Ε σε όλες τις μορφές τις μπορεί να βρεθεί σε σπόρους, φρούτα και λαχανικά. (Lee G. & Han S., 2018) ⁴⁷ Στο παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3) απεικονίζονται μερικά από τα τροφιμα με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε βιταμίνη Ε.

ΠΗΓΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Ε	
ΤΡΟΦΙΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ DV
Έλαιο φύτρων σίτου, 1 κουταλιά της σούπας	100%
Ηλιόσποροι καβουρδισμένοι, 1 ουγγιά	37%
Αμύγδαλα καβουρδισμένα, 1 ουγγιά	34%
Ηλιέλαιο, 1 κουταλιά της σούπας	28%
Καρθαμέλαιο, 1 κουταλιά της σούπας	25%
Φουντούκια καβουρδισμένα, 1 ουγγιά	22%

Πίνακας 3. Τρόφιμα με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε βιταμίνη Ε. (Rizvi, Saliha et al., 2014) ⁴⁸

Γ2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η βιταμίνη Ε είναι μια φυτικής προέλευσης, λιποδιαλυτή ουσία της οποίας η μοριακή δομή αποτελείται από έναν δακτύλιο χρωμανόλης με μια πλευρική αλυσίδα που βρίσκεται στη θέση C2. Η βιταμίνη Ε αναφέρεται σε μια ομάδα οκτώ διαφορετικών ενώσεων: 4 τοκοφερόλες (α, β, γ και δ) και τις αντίστοιχες τέσσερις τοκοτριενόλες, όπως προαναφέρθηκε. Οι τέσσερις τοκοφερόλες έχουν μια κορεσμένη πλευρική αλυσίδα φυτυλίου, ενώ οι τοκοτριενόλες έχουν μια ακόρεστη πλευρική αλυσίδα ισοπρενυλίου που περιέχει τρεις διπλούς δεσμούς στα C3', C7' και C11'. Οι διπλοί δεσμοί των πλευρικών αλυσίδων των τοκοτριενολών στα C3' και C7' έχουν trans-διαμόρφωση. Οι α-, β-, γ- και δ-μορφές διαφέρουν ως προς τον αριθμό και τη θέση των μεθυλομάδων στον δακτύλιο χρωμανόλης. Οι α-μορφές της τοκοφερόλης και της τοκοτριενόλης έχουν τρεις μεθυλομάδες στις θέσεις C5, C7 και C8 του δακτυλίου της χρωμανόλης, ενώ οι β- και γ-μορφές έχουν δύο και οι δ-μορφές έχουν μια μεθυλομάδα όπως απεικονίζεται παρακάτω (Εικόνα 3).



	α	β	γ	δ
R_1	CH_3	CH_3	H	H
R_2	CH_3	H	CH_3	H

Εικόνα 3. Χημική Δομή όλων των μορφών της βιταμίνης E. (Niki E. & Abe K., 2019)⁴⁹

Οι τοκοφερόλες είναι παχύρρευστα έλαια σε θερμοκρασία δωματίου, αδιάλυτα στο νερό αλλά διαλυτά σε αιθανόλη και απρωτικούς διαλύτες. Η βιταμίνη E είναι ένα ελαφρώς κίτρινο έως κεχριμπάρειο, σχεδόν άοσμο, διαυγές, παχύρρευστο έλαιο, το οποίο σκουραίνει κατά την έκθεση στον αέρα ή το φως λόγω οξειδωσης. Η α-τοκοφερόλη είναι ένα μόριο μοριακού βάρους 430,7 g/mol με μοριακό τύπο $C_{29}H_{50}O_2$. Το σημείο τήξεως της είναι οι 3 °C, ενώ η θερμοκρασία βρασμού αντιστοιχεί στους 235 °C. Αυτό σημαίνει ότι σε θερμοκρασία και πίεση δωματίου, η α-τοκοφερόλη έχει στερεή μορφή. Η πυκνότητά της είναι 0,950 g/cm⁻³ στους 25 °C, δηλαδή είναι ελαφρύτερη από το νερό. Επιπλέον, είναι αδιάλυτη στο νερό και η γλυκερόλη, αλλά είναι διαλυτή στην αλκοόλη. Τέλος, έχει μέγιστη απορρόφηση στο UV στα 292 nm σε αιθανόλη (NCBI, 2022, Niki E. & Abe K., 2019).^{50,49}

Γ3. ΔΡΑΣΗ

Είναι γνωστό ότι η βιταμίνη E μπορεί να επηρεάσει την αντιοξειδωτική και την ανοσολογική απόκριση. Η βιταμίνη E έχει αναγνωριστεί ως ζωτικής σημασίας θρεπτικό συστατικό για την υγεία, την ανάπτυξη και την αναπαραγωγή. Επιπρόσθετα, απαιτείται για την υποστήριξη της ανάπτυξης του νευρικού

συστήματος και του αντιοξειδωτικού συστήματος, καθώς και για την ανοσολογική απόκριση στις ασθένειες. Σε μία πρόσφατη μελέτη αναδείχθηκε η δράση της βιταμίνης Ε στο ανοσοποιητικό. Ουσιαστικά, οι επιστήμονες έδειξαν ότι η χορήγηση βιταμίνης Ε σε κοτόπουλα κρεατοβιομηχανίας οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά ανοσοσφαιρινών και ενίσχυσης της έκφρασης κυτοκινών, παράγοντες υψηλής σημασίας στην αντιμετώπιση ιών και λοιμώξεων στον οργανισμό. (Dalia A.M. et al., 2018) ⁵¹ Ένα άλλο πείραμα που διεξήχθη σε χοιρομητέρες και χοιρίδια επιβεβαίωσε την ωφέλιμη δράση της βιταμίνης Ε στην ανοσοαπόκριση. Σε αυτή την μελέτη διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη βιταμίνης Ε στη μητρική διατροφή σε υψηλή συγκέντρωση ενίσχυσε τη χυμική ανοσοποιητική λειτουργία και την αντιοξειδωτική δράση στις χοιρομητέρες και χοιρίδια. (Wang L. et al., 2017) ⁵² Μία ακόμα έρευνα επικεντρώθηκε στις επουλωτικές ιδιότητες της βιταμίνης Ε. Ο δρ. Bijo Elsy και οι συνεργάτες του, διερεύνησαν την επίδραση της βιταμίνης Ε ύστερα από μια οριζόντια τομή στο δέρμα, την οποία έκλεισαν με απορροφήσιμο ράμμα τόσο υγιείς όσο και διαβητικούς αρουραίους. Τελικά, απέδειξαν ότι η χορήγηση βιταμίνης Ε προάγει την αναγέννηση των επιδερμικών και δερματικών συστατικών στην επούλωση του τραύματος και στις δύο ομάδες αρουραίων (Elsy B. et al., 2017). ⁵³

Μία μετα-ανάλυση, στην οποία συμπεριλαμβάνονται αναλύσεις για τις α-, β-, γ- και δ-τοκοφερόλες, προσπάθησε να προσδιορίσει τη διαφορά στα επίπεδα τοκοφερολών στο αίμα μεταξύ ασθενών με νόσο Alzheimer ή με κακή γνωστική λειτουργία και απέδειξε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα α-τοκοφερόλης σχετίζονται και με τις δύο ασθένειες καθώς και τον ισχυρό ρόλο βιταμίνης Ε στον κίνδυνο για Alzheimer και γνωστική δυσλειτουργία. (Ashley S. et al., 2021) ⁵⁴ Τέλος, σε πρόσφατη έρευνα σε ανθρώπινα πνευμονικά κύτταρα (WI-38) παρουσιάστηκε ο προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης Ε έναντι της τοξικής επίδρασης των βαρέων μετάλλων στα WI-38. Συγκεκριμένα, τα ανθρώπινα πνευμονικά κύτταρα (WI-38) υποβλήθηκαν σε προεπεξεργασία με βιταμίνη Ε για 24 ώρες και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε αγωγή με οξικός μόλυβδος και ο χλωριούχος υδράργυρος είτε μόνα τους είτε με τον συνδυασμό τους για 24 ώρες. Στα αποτελέσματα, δείχθηκε η δράση της βιταμίνης D στην βιωσιμότητα των κυττάρων και την προστασία τους από απόπτωση (Ali H. M., 2018). ⁵⁵

Γ4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

Η βιταμίνη Ε έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών λόγω όλων των ευεργετικών της ιδιοτήτων. Έτσι, έχει εφαρμογές ως συμπλήρωμα διατροφής σε δισκίο, ορό, πόσιμο παρασκεύασμα αλλά και ως συστατικό σε κρέμες και πηκτώματα δερματικής και κοσμετολογικής χρήσης. Για τις αντιγηραντικές ιδιότητες της, η βιταμίνη Ε συμμετέχει σε μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση ενός ορού σε κάψουλες που περιέχει βιταμίνη Ε, βιταμίνη C και εκχύλισμα κυτταροκαλλιέργειας φύλλων ευρωπαϊκού βατόμουρου (*Rubus idaeus*). Σε αυτή την έρευνα, γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών χρησιμοποίησαν μία κάψουλα ορού για τοπική εφαρμογή στη μία πλευρά του προσώπου για 2 μήνες, ενώ οι δύο πλευρές αξιολογήθηκαν με επικυρωμένες μεθόδους. Τελικά, αποδείχθηκε ότι το χρώμα, η

ελαστικότητα, οι ρυτίδες και η λάμψη του δέρματος εμφάνισαν σημαντική βελτίωση (Rattana Wiwatrong P. et al., 2020).⁵⁶

Επιπλέον, άλλες έρευνες εστίασαν στην βιταμίνη E και τις επουλωτικές της ιδιότητες ως συμπλήρωμα διατροφής. Ο Bo Yasong και η ομάδα του το 2018 προσπάθησαν να εξετάσουν την επίδραση του συμπληρώματος διατροφής που περιέχει πρωτεΐνη ορού γάλακτος, βιταμίνη D και E σε μετρήσεις σαρκοπενίας (μείωση της μυϊκής μάζας, της δύναμης και της φυσικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία). Η 6μηνη έρευνα με εικονικό φάρμακο αξιολόγησε την επίδραση του συνδυασμένου συμπληρώματος που περιέχει πρωτεΐνη ορού γάλακτος, βιταμίνη D και E (ομάδα παρέμβασης) στη μυϊκή μάζα, στους μυς, δύναμη, σωματική λειτουργία, διατροφική κατάσταση, φλεγμονή και ποιότητα ζωής σε σαρκοπενικούς ηλικιωμένους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το συμπλήρωμα διατροφής μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη μυϊκή μάζα, δύναμη και τους αναβολικούς δείκτες όπως IGF-I και IL-2 σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας με σαρκοπενία (Bo Y et al., 2018).⁵⁷

Επιπρόσθετα, οι τοκοτριενόλες έχουν αποδειχθεί ότι διαθέτουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές ιδιότητες σε προκλινικές και κλινικές μελέτες. Σε μία ακόμα πρόσφατη μελέτη είχε στόχο να διερευνήσει τις επιδράσεις ενός συμπληρώματος διατροφής πλούσιο σε τοκοτριενόλη βιταμίνης E (Tocovid Suprabio™) στις παραμέτρους αγωγιμότητας των νεύρων και στους βιοδείκτες ορού μεταξύ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Συνολικά 88 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 200 mg Tocovid δύο φορές την ημέρα ή ένα αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για 12 μήνες. Το Tocovid στα 400 mg/ημέρα αποδείχθηκε βελτιώνει σημαντικά την ταχύτητα αγωγιμότητας του κινητικού νεύρου της κνήμης έως και 6 μήνες, αλλά το διάμεσο και την ταχύτητα του κεντρικού αισθητήριου νεύρου σε έως και 12 μήνες συμπλήρωσης. (Chuar P. F. et al., 2021)⁵⁸

Τέλος, η βιταμίνη E μελετήθηκε και στην επούλωση των πληγών και τη μεταβολική κατάσταση σε ασθενείς με διαβητικό έλκος ποδιού (DFU). Ετσι, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες για να λάβουν είτε 250 mg δισκίου συμπληρώματος διατροφής με οξειδίου του μαγνησίου και 400 IU βιταμίνης E είτε εικονικό φάρμακο την ημέρα για 12 εβδομάδες. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η λήψη συμπληρωμάτων μαγνησίου συν βιταμίνης E μείωσε το μήκος, το πλάτος και βάθος του έλκους, ενώ ταυτόχρονη οδήγησε σε σημαντική μείωση της γλυκόζης και της ινσουλίνης του ορού του πλάσματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, τα τριγλυκερίδια και η LDL-χοληστερόλη μειώθηκαν ενώ παρατηρήθηκε αυξημένη HDL χοληστερόλη και συνολική επίπεδα αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC). Συνολικά, το συμπλήρωμα μαγνησίου και βιταμίνης E για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με DFU έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο μέγεθος του έλκους, τον γλυκαιμικό έλεγχο, τα τριγλυκερίδια, τα επίπεδα LDL- και HDL-χοληστερόλης (Afzali H. et al., 2019).⁵⁹

Γ5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η βιταμίνη Ε έχει αποδειχθεί ότι έχει ένα ευρύ φάσμα θεραπευτικών επιδράσεων πέρα από τις γνωστές αντιοξειδωτικές, επουλωτικές και αναπλαστικές της ιδιότητες. Σήμερα, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην χρήση όλων των μορφών της βιταμίνης Ε ως επικουρική θεραπεία σε πολλές ασθένειες, ως συμπλήρωμα διατροφής για πρόληψη άλλων αλλά και ως απαραίτητων συστατικό σε καλλυντικά αλλά και φαρμακευτικά προϊόντα. Επιπλέον μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν δείξει ότι τα ναοσκευάσματα βελτιώνουν την παροχή και την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης Ε ενισχύοντας την απορρόφηση, την κυτταρική πρόσληψη, τη διαλυτότητα και τη σταθερότητά της και άρα την επιτυχία καλύτερων θεραπευτικών εφαρμογών (Mohd Zaffarin A. S. et al., 2020).⁶⁰ Επίσης, το ενδιαφέρον των ερευνών έχει στραφεί και στο γεγονός ότι οι διαφορετικές μορφές βιταμίνης Ε ασκούν διαφορετικά αποτελέσματα στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Οι ειδικές για τα κύτταρα επιδράσεις της βιταμίνης Ε παρέχουν πολύτιμες ενδείξεις σχετικά με τους ανοσοτροποποιητικούς μηχανισμούς, αλλά και αλληλεπίδραση μεταξύ των ανοσοκυττάρων, ιδιότητες κρίσιμες για τη ρύθμιση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και περαιτέρω εφαρμογών της βιταμίνης Ε (Lee G. & Han S., 2018).⁴⁷ Μία άλλη εφαρμογή της βιταμίνης Ε περιλαμβάνει την χρήση των μορφών της τοκοτριενόλης στην στοχευμένη θεραπεία των καρκινικών όγκων. Η βιταμίνη αυτή ανήκει στους νέους θεραπευτικούς παράγοντες ή θεραπευτικές στρατηγικές που αποτελούν πάντα σημαντική ανάγκη για τη θεραπεία του καρκίνου (Tan D. M. et al., 2017).⁶¹ Έτσι, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να συνεχίσει να εντοπίζει και να επιβεβαιώνει τις βέλτιστες δόσεις για άτομα σε διαφορετικά στάδια ζωής, κατάσταση υγείας, διατροφική κατάσταση και γενετική ετερογένεια, αναγνωρίζοντας τις ευεργετικές ιδιότητες της βιταμίνης Ε σε όλα τα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού (Lewis E. D. et al., 2019).⁶²

Δ. ΕΙΚΟΣΙΠΕΝΤΑΝΟΪΚΟ ΟΞΥ (EPA)

Δ1. ΠΗΓΕΣ ΕΙΚΟΣΙΠΕΝΤΑΝΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) είναι ένα ωμέγα-3 λιπαρό οξύ και ανήκει στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA). Το EPA λαμβάνεται στην ανθρώπινη διατροφή με την κατανάλωση λιπαρών ψαριών, π.χ., συκώτι μπακαλιάρου, ρέγγα, σκουμπρί, σολομός και σαρδέλα, διάφοροι τύποι βρώσιμων φυκών ή με τη λήψη συμπληρωματικών μορφών ιχθυελαίου ή ελαίου φυκιών. Μεταξύ όλων των ιχθυελαίων, τα είδη μπακαλιάρου και γλώσσας περιέχουν τις υψηλότερες ποσότητες EPA. Επιπλέον, ποσότητες EPA βρίσκονται και στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Το ανθρώπινο σώμα μετατρέπει ένα μέρος του απορροφούμενου άλφα-λινολενικού οξέος (ALA) σε EPA. Το ALA είναι από μόνο του ένα απαραίτητο λιπαρό οξύ και οι άνθρωποι χρειάζονται την κατάλληλη παροχή του. Η αποτελεσματικότητα της μετατροπής του ALA σε EPA, ωστόσο, είναι πολύ χαμηλότερη από την απορρόφηση του EPA από τα τρόφιμα που το περιέχουν (Saini, R. K., & Keum, Y.-S., 2018).⁶³

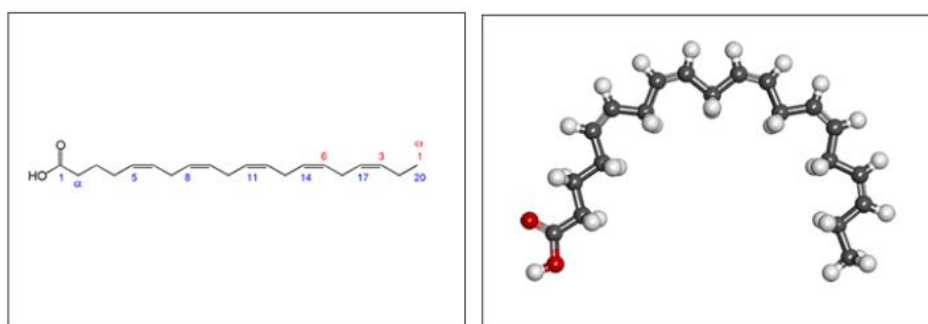
Στον(πίνακα 4) παρουσιάζονται κάποια τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε EPA.

ΠΗΓΕΣ EPA	
ΤΡΟΦΙΜΑ	EPA (gr/100gr0
Σολομός	13.20
Σαρδέλλα	10.14
Συκωτι μπακαλιάρου	9.90
Ρέγκα	6.27
Βόειο κρέας μαγειρεμένο	0.15

Πίνακας 4. Τρόφιμα και η ποσότητα EPA σε γραμμάρια ανά 100 γραμμάρια τροφίμου (Saini, R. K., & Keum, Y.-S., 2018).⁶³

Δ2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ταξινομούνται ως n-3 (ωμέγα-3) ή n-6 (ωμέγα-6) ανάλογα με το αν ο πρώτος διπλός δεσμός τους βρίσκεται στον τρίτο ή τον έκτο άνθρακα από την τερματική ομάδα μεθυλίου. Το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) είναι ένα ωμέγα-3 λιπαρό οξύ. Στη χημική δομή, το EPA είναι ένα καρβοξυλικό οξύ με μία αλυσίδα 20 άνθρακων και 5 διπλούς δεσμούς cis. Ο πρώτος διπλός δεσμός βρίσκεται στον τρίτο άνθρακα από το ωμέγα άκρο (Εικόνα 4). Το EPA είναι ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ (PUFA) που δρα ως πρόδρομος για την προσταγλανδίνη-3 (η οποία αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων), τη θρομβοξάνη-3 και τα εικοσανοειδή λευκοτριενίου-5. Το EPA είναι τόσο πρόδρομος όσο και το προϊόν υδρολυτικής διάσπασης του εικοσαπεντανοϊκού αιθανολαμιδίου (EPEA: C₂₂H₃₅NO₂, 20:5, η-3). Έχει μοριακό τύπο C₂₀H₃₀O₂ και μοριακή μάζα 302,451 g/mol. Το σημείο τήξης του είναι -54 °C. (NCBI, 2022)⁶⁴



Εικόνα 4. Δισδιάστατη και τρισδιάστατη μοριακή δομή του EPA .(NCBI, 2022)⁶⁴

Το EPA μπορεί να βρεθεί στις κυτταρικές μεμβράνες. Κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους απόκρισης, το EPA μεταβολίζεται από ένζυμα γνωστά ως κυκλοοξυγενάσες και λιποξυγενάσες για να σχηματίσουν εικοσανοειδή. Το EPA είναι επίσης πρόδρομος του εικοσιδιεξαενοϊκού οξέος (DHA), κάνοντας απαραίτητη

διασφάλιση επαρκούς επιπέδου EPA σε μια δίαιτα τόσο λόγω του επιπλέον μεταβολικού έργου που απαιτείται για τη σύνθεση του EPA όσο και λόγω της χρήσης του EPA για μεταβολισμό σε DHA. Γενικά, τα εικοσανοειδή που προέρχονται από το EPA είναι ισχυροί επαγωγείς της φλεγμονής, της συστολής των αιμοφόρων αγγείων και της πήξης του αίματος (NCBI, 2022).⁶⁴

Δ3. ΔΡΑΣΗ

Το EPA ανήκει στα διαιτητικά λίπη με μια σειρά από οφέλη για την υγεία. Ενσωματώνεται σε πολλά μέρη του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των κυτταρικών μεμβρανών και παίζει ρόλο στις αντιφλεγμονώδεις διεργασίες και στο ιξώδες των κυτταρικών μεμβρανών. Το EPA είναι απαραίτητο για τη σωστή ανάπτυξη του εμβρύου και την υγιή γήρανση. Επίσης, αποτελεί πρόδρομο πολλών μεταβολιτών που είναι ισχυροί μεσολαβητές λιπιδίων, και θεωρούνται από πολλούς ερευνητές ότι είναι ευεργετικοί στην πρόληψη ή τη θεραπεία αρκετών ασθενειών. Επιπλέον, το EPA έχει επουλωτική δράση, με μία πρόσφατη έρευνα από την Ευγενία Σωφρονά και την ομάδα της να επικεντρώνεται σε αυτή. Στην συγκεκριμένη έρευνα μια σειρά εκχυλισμάτων διαφορετικής πολικότητας (οργανικής και υδατικής) του θαλάσσιου ισόποδου *Ceratothoa oestroides* παρασκευάστηκε και αξιολογήθηκε για τη δράση επούλωσης πληγών *in vivo* μετά από τοπική χορήγηση με τη μορφή αλοιφών σε τραύματα που προκλήθηκαν σε άτριχα ποντίκια SKH-hr1. Η επούλωση του τραύματος αξιολογήθηκε κυρίως με καθημερινή κλινική αξιολόγηση, ιστοπαθολογική ανάλυση και μέτρηση των βιοφυσικών παραμέτρων του δέρματος (TEWL, ενυδάτωση, ελαστικότητα και πάχος δέρματος). Με βάση τα αποτελέσματα της προκαταρκτικής αξιολόγησης των διαφορετικών εκχυλισμάτων, τα υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας ασκήθηκαν κατά τη θεραπεία των πληγών με ένα κλάσμα πλούσιο σε EPA. Η τοπική εφαρμογή του βιοδραστικού κλάσματος στα τραύματα των ποντικών είχε ως αποτέλεσμα το πλήρες κλείσιμο του τραύματος και το δέρμα να επανέρχεται πλήρως στην κανονική του μορφή χωρίς φλεγμονώδη στοιχεία (Sofrona E. et al., 2020).⁶⁵ Η επουλωτική δράση του EPA αποδείχθηκε και από άλλη μία ομάδα ερευνητών, οι οποίοι διερεύνησαν την επίδραση στην επούλωση τραυμάτων ενός συμπυκνώματος θαλάσσιων λιπιδίων που προέρχεται από έλαιο γαύρου και σαρδέλας και είναι πλούσιο σε SPM (εξειδικευμένοι λιπιδικοί μεσολαβητές) και EPA, καθώς και σε πρόδρομες ουσίες DHA (εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ). Το συμπύκνωμα θαλάσσιων λιπιδίων έδειξε βιοσυμβατότητα με κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες, μείωσε την αφθονία των προφλεγμονωδών μακροφάγων (Mφ1) και προώθησε το κλείσιμο του τραύματος *in vitro*. Σε αυτή την μελέτη, η καθημερινή εφαρμογή του θαλάσσιου ελαίου πλούσιο σε EPA σε ανοιχτά τραύματα σε ποντικούς db/db προώθησε το κλείσιμο του τραύματος επιταχύνοντας την μείωση της φλεγμονής, προκαλώντας νεοαγγειογένεση και πόλωση μακροφάγων Mφ1/Mφ2 (Ontoria-Oviedo I et al., 2022).⁶⁶

Επιπρόσθετα, σε μία πρόσφατη μελέτη, διερευνήθηκε η επίδραση των λιπιδικών μεσολαβητών που προέρχονται από EPA και DHA κατά την επούλωση τραυμάτων εγκαυμάτων. Σε χοίρους του Yorkshire αφού δημιουργήθηκαν τραύματα μερικού και

πλήρους πάχους εγκαύματος, συλλέχθηκαν βιοψίες punch σε διάφορες χρονικές στιγμές της θεραπείας και αναλύθηκαν για μετρήσεις σε περίπου 45 παράγωγα EPA και DHA. Τα αποτελέσματα έδειξαν εννέα λιπιδικούς μεσολαβητές EPA και DHA να είναι αυξημένοι την έβδομη ημέρα θεραπείας στα πλήρους πάχους εγκαύματα, υποδηλώνοντας έτσι, την επουλωτική επίδραση των λιπαρών αυτών οξέων στα τραύματα (Kotronoulas A. et al., 2021).⁶⁷ Μία άλλη ερευνητική ομάδα προσπάθησε να διερευνήσει τις επιδράσεις της από του στόματος χορήγησης ελαίου πλούσιου σε EPA στην επούλωση πληγών σε ποντίκια απουσία ιντερλευκίνης-10 (IL-10). Τα ποντίκια IL-10^{-/-} έλαβαν από του στόματος συμπλήρωμα καθημερινά με έλαιο πλούσιο σε EPA για 4 εβδομάδες. Μετά από αυτή την περίοδο, προκλήθηκε χειρουργικά τραύμα στη ράχη τους και η επούλωση του τραύματος παρακολούθηθηκε για 21 ημέρες. Στα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν περισσότεροι σημηματογόνοι αδένες και τριχοθυλάκια συγκριτικά με τα ποντίκια που δεν έπαιρναν συμπλήρωμα. Η παρουσία αυτών των μερών του ιστού αποτελεί ένδειξη βελτίωσης τη διαδικασία επούλωσης του τραύματος, λαμβάνοντας υπόψη ότι, οι θύλακες της τρίχας, περιβάλλονται από βλαστοκύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε πολυάριθμους τύπους κυττάρων (Burger B. et al., 2019).⁶⁸

Τέλος, έχει μελετηθεί και η ευεργετική δράση του EPA σε διάφορες ασθένειες. Πιο αναλυτικά, μία έρευνα είχε ως στόχο να διερευνήσει εάν το EPA μετριάξει την έξαρση της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και της ίνωσης που προκαλείται από την εγκατεστημένη υπέρταση. Για αυτή την μελέτη, αυθόρμητα υπερτασικοί αρουραίοι ηλικίας 12 εβδομάδων τυχαιοποιήθηκαν για να καταναλώσουν δίαιτα εμπλουτισμένη με EPA ή δίαιτα ελέγχου για 20 εβδομάδες. Συνολικά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το EPA αποτρέπει την έξαρση της καρδιακής ίνωσης και της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια παρατεταμένης υπερφόρτωσης πίεση, αντιπροσωπεύοντας μια νέα στρατηγική θεραπείας για την υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια. (Gharragee N. et al., 2022).⁶⁹

Δ4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

Καθώς το EPA ανήκει στα ω-3 λιπαρά οξέα τα οποία παίζουν ρόλο σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού, και έχει αναγνωρισμένες ευεργετικές ιδιότητες, είναι εύλογο το γεγονός ότι αποτελεί συστατικών πολλών συμπληρωμάτων διατροφής. Το EPA διατίθεται σε κάψουλες ιχθυελαίου, μαζί με DHA (εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ). Τα συμπληρώματα διατροφής που διατίθενται στο εμπόριο προέρχονται συχνότερα από ιχθυέλαιο και συνήθως παρέχονται με τη μορφή τριγλυκεριδίων, αιθυλεστέρα ή φωσφολιπιδίου του EPA. Ο McDaniel J. C. και η ομάδα του, εκμεταλλευόμενοι την επουλωτική δράση του EPA, συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κάψουλα ιχθυελαίου με EPA + DHA με ένα εικονικό φάρμακο για τη μείωση της ενεργοποίησης πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων σε χρόνιου φλεβικού έλκους ποδιών. Σε αυτή την μελέτη, σε 40 συμμετέχοντες με χρόνια φλεβικό έλκος ποδιού χορηγήθηκε τυχαία θεραπεία με συμπλήρωμα EPA + DHA (Ομάδα EPA + DHA) ή εικονικό φάρμακο (Ομάδα Ελέγχου). Στις ημέρες 0, 28 και 56 της θεραπείας μετρήθηκαν οι δείκτες πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων (CD15) και

ενεργοποιημένων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων (CD66b) και τα επίπεδα πρωτεασών. Τα συλλογικά ευρήματα οδήγησαν σαν στο συμπέρασμα ότι η από του στόματος θεραπεία με EPA + DHA μπορεί να ρυθμίσει τη δραστηριότητα των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και να διευκολύνει την επούλωση των χρόνιων φλεβικών ελκών ποδιών. (McDaniel J. C. et al., 2017) ⁷⁰ Η ίδια ομάδα ερευνητών διερεύνησε και μια νέα από του στόματος θεραπεία που περιέχει τα βιοενεργά στοιχεία του ιχθυελαίου, το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το εικοσιδυοεξαενοϊκό οξύ (DHA), για τη στόχευση και τη μείωση των υψηλών αριθμών ενεργοποιημένων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στην περιοχή του τραύματος που διατηρούν τα χρόνια φλεβικά έλκη ποδιών «παγιδευμένα» σε χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Η κλινική δοκιμή αυτή περιλάμβανε 248 ενήλικες άνω 55 ετών με χρόνια φλεβικά έλκη ποδιών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες στις οποίες για 12 εβδομάδες καθημερινά χορηγήθηκε είτε το φάρμακο με EPA + DHA (1,87 g/ημέρα EPA + 1,0 g/ημέρα DHA) είτε το εικονικό φάρμακο. Στην συνέχεια, κατά την διάρκεια της θεραπείας εξέτασαν παράγοντες όπως η μείωση στην περιοχή του τραύματος, τα ενεργα πολυμορφοπύρηνια στο αίμα, τους λιπιδικούς μεταβολίτες κ.α., στους ασθενείς. Τα αποτελέσματα παρείχαν νέα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας EPA + DHA, η οποία μπορεί να διευκολύνει την επούλωση και επομένως να είναι μια νέα συμπληρωματική θεραπεία για τα χρόνια φλεβικά έλκη ποδιών στον γηράσκοντα πληθυσμό (McDaniel J. C. et al., 2020). ⁷¹

Στο διαβητικό έλκος ποδιού και την επούλωση του επικεντρώθηκε μια άλλη κλινική δοκιμή η οποία αξιολόγησε τις επιδράσεις του συμπληρώματος ελαίου λιναρόσπορου με προσθήκη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην επούλωση των πληγών και τη μεταβολική κατάσταση σε άτομα με τέτοιου είδους έλκη. Οι ασθενείς της έρευνας χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες για να λάβουν είτε 1000mg ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (EPA, DHA) σε συμπληρώματα λιναρόσπορου είτε εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε το συμπλήρωμα έδειξε σημαντικές μειώσεις στο μήκος, το πλάτος και το βάθος του έλκους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ενώ παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης στον ορό και στην αντίσταση της ινσουλίνης. Συνολικά, το συμπλήρωμα λιναρόσπορου με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα DFU είχε ευεργετικά αποτελέσματα στις παραμέτρους του μεγέθους του διαβητικού έλκους ποδιού και στους δείκτες του μεταβολισμού της ινσουλίνης (Soleimani Z. et al., 2017). ⁷²

Μία ακόμα κλινική δοκιμή, προσδιόρισε εάν ένα πρωτεϊνικό ρόφημα πολυθρεπτικών συστατικών βελτίωσε τους δείκτες επούλωσης πληγών σε άτομα με οξύ στρες που προκαλείται από τον οξύ περιορισμό του ύπνου. Σε αυτή την μελέτη, σε γενικά υγιείς νεαρούς ενήλικες, δημιουργήθηκαν πειραματικά τραύματα και ακολουθήθηκε ένα πρωτόκολλο περιορισμού του ύπνου που προηγουμένως είχε δείξει ότι καθυστερεί την επούλωση των πληγών. Οι συμμετέχοντες κατανάλωναν ελεγχόμενες, ισοθερμιδικές δίαιτες είτε με πρωτεΐνη και εικονικό φάρμακο είτε με το πρωτεϊνικό πολυθρεπτικό ρόφημα (L-αργινίνη, L-γλουταμίνη, EPA, DHA, θειικό ψευδάργυρο, χοληκαλσιφερόλη και βιταμίνη C) κατά τη διάρκεια

του πρωτοκόλλου και για 4 ημέρες μετά. Τα αποτελέσματα της δοκιμής οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι το συμπλήρωμα διατροφής μπορεί να προάγει την επούλωση τραυμάτων μετά από περιορισμό ύπνου σε υγιείς ενήλικες, όπως το στρατιωτικό προσωπικό, οι οποίοι έχουν επίσης υψηλή συχνότητα τραυμάτων και λοιμώξεων και συχνά διαταραγμένο πρόγραμμα ύπνου (Smith T. J. et Al., 2022).⁷³

Τέλος, μία άλλη δοκιμή είχε ως στόχο να καθορίσει εάν ένα συμπλήρωμα με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (EPA, DHA, ALA) ως επικουρική θεραπεία στην αντιβιοτική θεραπεία μπορεί να έχει προστατευτικά αποτελέσματα έναντι του σχηματισμού νεφρικής ουλής μετά από οξεία πυελονεφρίτιδα σε παιδιά. Τα 60 παιδιά τα οποία έλαβαν μέρος στην έρευνα, διαγνώστηκαν του οξεία πυελονεφρίτιδα με βάση τα κλινικά σημεία, τα συμπτώματα, την ανάλυση και την καλλιέργεια ούρων και κατανεμήθηκαν τυχαία είτε στην ομάδα ελέγχου είτε στην ομάδα που έλαβαν τυπική αντιβιοτική αγωγή σε συνδυασμό με από του στόματος συμπλήρωμα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα. Η ανάπτυξη νεφρικών ουλών αξιολογήθηκε τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση του συμπληρώματος διατροφής σε δισκίο ως συμπληρωματική θεραπεία στην καθιερωμένη αντιβιοτική θεραπεία μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης νεφρικής ουλής μετά από οξεία πυελονεφρίτιδα σε παιδιά (Sedighi I. et al., 2022).⁷⁴

Δ5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Το εικοσαπεντανοϊκό οξύ είναι ένα λιπαρό οξύ, το οποίο μπορεί να προσληφθεί μέσω συμπληρωμάτων διατροφής όπως δισκία και ιχθυέλαια, αλλά και φάρμακων. Το EPA λαμβάνεται από το στόμα για ορισμένες παθήσεις που σχετίζονται με την καρδιά, συμπεριλαμβανομένων των φραγμένων καρδιακών αρτηριών (στεφανιαία νόσο), για την πρόληψη ή τη θεραπεία καρδιακών προσβολών και για τη μείωση των επιπέδων των λιπών στο αίμα που ονομάζονται τριγλυκερίδια σε άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα (Bhatt D. et al., 2019).⁷⁵ Επίσης, βρίσκει εφαρμογή σε ορισμένες ψυχικές καταστάσεις, όπως η σχιζοφρένεια, η διαταραχή προσωπικότητας, η νόσος του Αλτσχάιμερ, η κατάθλιψη και η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας (ADHD) (Chang, J. P. et al., 2019).⁷⁶ Επιπλέον, ως φάρμακο ή επικουρικό συμπλήρωμα διατροφής σε θεραπεία χρησιμοποιείται για άλλες ασθένειες όπως η ψωρίαση, το άσθμα, η κυστική ίνωση και ο διαβήτης. Το εικοσαπεντανοϊκό οξύ χρησιμοποιείται επίσης για διάφορες μορφές καρκίνου, κυρίως ως αρωγή στη διατήρηση του σωματικού βάρους και τη μείωση των παρενεργειών της χημειοθεραπείας σε άτομα με καρκίνο (Paixão, E. M. D. S. et al., 2017).⁷⁷ Στις γυναίκες η χρήση του βοηθάει στην μείωση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, την μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης υψηλού κινδύνου αλλά και του κινδύνου καθυστερημένης ανάπτυξης του εμβρύου (NMCD, 2018).⁷⁸

Συνήθως το EPA χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το DHA σε παρασκευάσματα ιχθυελαίου για μια ποικιλία καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης καρδιακών παθήσεων και της μείωσης των ακανόνιστων καρδιακών παλμών. Ο

συνδυασμός τους χρησιμοποιείται επίσης για την πρόληψη της ημικρανίας στους εφήβους και τις δερματικές λοιμώξεις, Τέλος, το EPA βρίσκει εφαρμογή ως συμπλήρωμα μετά από χειρουργική επέμβαση για τη μείωση των λοιμώξεων, τη βελτίωση της επούλωσης των πληγών και τη συντόμευση του χρόνου ανάρρωσης (NMCD, 2018).⁷⁸

E. ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ

E1. ΠΗΓΕΣ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ

Ο όρος «κολλαγόνο» προέρχεται από την λέξη «κόλλα» και από την κατάληξη «γόνο» που σημαίνει γεννάω/παράγω, καθώς ήταν αρχικά γνωστό ως το συστατικό των ιστών που όταν βράσει παράγει κόλλα. Η λέξη επινοήθηκε τον 19^ο αιώνα για να περιγράψει το συστατικό των συνδετικών ιστών που παράγει ζελατίνη κατόπιν βρασμού. Έχει επίσης θεωρηθεί ως η βιολογική κόλλα που συγκρατεί τα κύτταρα στη θέση τους. Επί του παρόντος θεωρείται το κύριο μόριο της εξωκυττάριας μήτρας (ECM), το οποίο παρέχει υποστήριξη για την ανάπτυξη των κυττάρων και είναι υπεύθυνο για τη μηχανική ανθεκτικότητα των συνδετικών ιστών (Sorghashanova A et al., 2019).⁷⁹ Το κολλαγόνο είναι η πιο άφθονη δομική πρωτεΐνη στο ανθρώπινο σώμα αντιπροσωπεύοντας περισσότερο από το 30% της συνολικής πρωτεΐνης του σώματος και υποστηρίζει διάφορους ιστούς όπως τένοντες, δέρμα, χόνδρους, συνδέσμους και δόντια (κολλαγόνο ενωμένο με μεταλλικούς κρυστάλλους) (Xu N et al., 2021, Avila Rodríguez MI et al., 2018).^{80,81}

Οι πηγές κολλαγόνου μπορούν να είναι είτε ζωικές είτε φυτικές, εκ των οποίων στις ζωικές πηγές, πιο συνηθισμένες είναι τα βοοειδή, οι χοίροι, ο άνθρωπος και διάφοροι θαλάσσιοι οργανισμοί.

E1.1. Ζωικές πηγές

A. Χερσαίες

Μεταξύ των ζωικών πηγών, το βόειο κολλαγόνο χρησιμοποιείται συνήθως ως προσωρινό κάλυμμα για περιτοματικές πληγές και επίσης για εγκαύματα στο σώμα. Βρίσκει μεγάλη εφαρμογή λόγω της βιοσυμβατότητάς του. Το κολλαγόνο τύπου I προέρχόμενο από βοοειδή απομονώνεται γενικά από τον αχίλλειο τένοντα των ζώων, αν και έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης τα οστά και το δέρμα. Το κολλαγόνο τύπου III από βοοειδή απομονώνεται αποκλειστικά από το δέρμα για χρήση στην έρευνα, αλλά υπάρχουν και άλλοι ιστοί ως εναλλακτικές πηγές. Η διακύμανση των πρωτοκόλλων απομόνωσης και του ιστού προέλευσης συχνά οδηγεί σε ετερογένεια μεταξύ των παρτίδων κολλαγόνου. Αυτή η μεταβολή εξαρτάται από την ηλικία, την περιοχή προέλευσης και τη γενετική κληρονομικότητα των ζώων. Όσο για την ποσότητα του κολλαγόνου που απομονώνεται, είναι μεγαλύτερη όταν αυτό προέρχεται από πιο νεαρό ζώο. Το κολλαγόνο από χοίρους, είναι χρήσιμο στη μεταμόσχευση μαλακών ιστών, ως εναλλακτική λύση στην αυτογενή

μεταμόσχευση. Οι χερσαίες ζωικές πηγές συμπεριλαμβάνουν επίσης κοτόπουλο, ουρά καγκουρό, τένοντες ουράς αρουραίου, πόδια πάπιας, τένοντες ιπποειδών, δέρμα και οστά αλιγατόρων, πόδια πτηνών, δέρμα προβάτου και δέρμα βιατράχου. Οι τύποι I και II προέρχονται από δέρμα, χόνδρο και καμπτήρα αλόγου. Οι τύποι I, II, III και V προέρχονται από το λαιμό κοτόπουλου. Ο τύπος IX βρίσκεται στον χόνδρο του στέρνου, οι τύποι I και III στο δέρμα και ο τύπος IV στον μυϊκό ιστό του εμβρύου κοτόπουλου. Ο τένοντας της ουράς αρουραίου είναι μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες πηγές κολλαγόνου τύπου I μεταξύ των ερευνητών αλλά όχι βιομηχανικά, διότι δεν τηρεί τα κριτήρια ποιότητας. Περιέχει 90–95% κολλαγόνο τύπου I κατά βάρος. Αυτή η υψηλή αναλογία κολλαγόνου εξασφαλίζει σημαντική απόδοση κατά την απομόνωση.

Όσον αφορά το κολλαγόνο ανθρώπινης προέλευσης(πλακούντας/δέρμα), δεν έχει τις αντενδείξεις του κολλαγόνου ζωικής προέλευσης, ωστόσο, το βιοφυσικό προφίλ του είναι μεταβαλλόμενο ανάλογα με την εθνικότητα, την ηλικία, το περιβάλλον και τους γονότυπους του ιστού προέλευσης, με αποτέλεσμα να προκύπτουν ετερογενή δείγματα (Avila Rodríguez MI et al., 2018, Davison-Kotler et al., 2019).^{81,82}

Αν και τα ζώα αποτελούν την πλειοψηφία των πηγών κολλαγόνου που χρησιμοποιούνται στην επιστήμη των βιοϋλικών, η χρήση κολλαγόνου ζωικής προέλευσης κρύβει κινδύνους. Απόκλιση από τις στρατηγικές καθαρισμού οδηγεί σε κίνδυνο μετάδοσης μολυσματικών ασθενειών, όπως έγινε με τη μετάδοση της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας των βοοειδών μέσω μολυσμένων ικριωμάτων κολλαγόνου. Επιπλέον οι κλινικές παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι το 2-4% του πληθυσμού είναι αλλεργικό στο κολλαγόνο χοίρων και βοοειδών. Ωστόσο οι παραπάνω πηγές είναι φθηνές και εύκολα προσβάσιμες και προς αντιμετώπιση της τάσης του κολλαγόνου αυτών των πηγών να προκαλεί αλλεργίες και να αναδιπλώνεται λανθασμένα προκαλώντας ασθένειες (ατελής οστεογένεση), έγιναν ορισμένες τροποποιήσεις στο μόριο του. Έχει αναφερθεί ότι δεν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης ασθενειών και θεωρείται GRAS (Γενικά αναγνωρισμένο ως ασφαλές) από τον FDA, και επίσης είναι μια φθηνή πρώτη ύλη επειδή πολλά μέρη του σώματος που το περιέχουν καταλήγουν ως απορρίματα της ανθρώπινης κατανάλωσης (Davison-Kotler et al., 2019, Avila Rodríguez MI et al., 2018).^{82,81}

B. Θαλάσσιες

Το κολλαγόνο τύπου I, προερχόμενο από θαλάσσιες πηγές, αποτελεί δημοφιλές αντικείμενο έρευνας την τελευταία δεκαετία καθώς πλεονεκτεί λόγω του μειωμένου κινδύνου μετάδοσης ασθενειών. Το κολλαγόνο που προέρχεται από τη θάλασσα έχει απομονωθεί με επιτυχία από το δέρμα, τα λέπια και τα οστά των ψαριών, καθώς και από διάφορους ιστούς ασπόνδυλων. Κατά την επεξεργασία των τροφίμων στην προετοιμασία του ψαριού, μόνο ο μυϊκός ιστός συλλέγεται για ανθρώπινη κατανάλωση. Άλλοι ιστοί, συμπεριλαμβανομένου του κεφαλιού, του δέρματος, των φολιδών, των εσωτερικών οργάνων και των οστών μετατρέπονται σε τροφή για την υδατοκαλλιέργεια. Ειδικότερα, η βιομάζα που προέρχεται από τις δραστηριότητες των βιομηχανιών επεξεργασίας ψαριών και από την αλιεία (απόβλητα ψαριών και αχινών, μικρά ψάρια και οργανισμοί παρεμπιπτόντων αλιευμάτων όπως μέδουσες, καρχαρίες, αστερίες, σφουγγάρια) είναι εν δυνάμει σημαντική, αλλά ανεκμετάλλευτη, πηγή κολλαγόνου. Η χρήση της απορριπτόμενης και ανεπαρκώς

χρησιμοποιούμενης βιομάζας μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη μίας βιώσιμης πηγής κολλαγόνου με σημαντικά μειωμένες περιβαλλοντικές επιπτώσεις.

Το κολλαγόνο που προέρχεται από τη θάλασσα παρουσιάζει χημικές και μηχανικές ιδιότητες διαφορετικές από εκείνες του κολλαγόνου των θηλαστικών. Πιο συγκεκριμένα: χαμηλότερο σημείο τήξης, χαμηλότερο ιξώδες σε διάλυμα δεδομένης συγκέντρωσης, χαμηλότερη υδατοδιαλυτότητα, υψηλότερες ινιδικές αναλογίες γλουταμικού οξέος και αλανίνης και χαμηλότερες αναλογίες προλίνης. Το κολλαγόνο των ψαριών έχει την γλυκίνη, ως κύριο αμινοξύ, καθώς αυτή αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 30% όλων των αμινοξέων του. Επιπλέον, τα επίπεδα της υδροξυπρολίνης έχουν υπολογιστεί 35-48%, παρόμοια με τα επίπεδα που παρατηρούνται στο κολλαγόνο των θηλαστικών (περίπου 45%). Αυτά τα αμινοξέα είναι σημαντικά για το σχηματισμό της ελικοειδούς δομή και την εξασφάλιση της σταθερότητάς της. Οι βιολογικές ιδιότητες του θαλάσσιου κολλαγόνου είναι επίσης αρκετά ευνοϊκές στη μηχανική ιστών και στα βιοϋλικά, αφού τα ικρίωματα που αποτελούνται από κολλαγόνο θαλάσσιας προέλευσης επιδεικνύουν υψηλή βιοδιασπασιμότητα, χαμηλή ανοσογονικότητα και υψηλή βιοσυμβατότητα. Κατά την χρήση του κολλαγόνου ως βιοϋλικό, η θερμοσταθερότητα είναι μία από τις σημαντικές παραμέτρους που πρέπει να ληφθούν υπόψη και το κολλαγόνο από ορισμένες θαλάσσιες πηγές έχει θερμοκρασία μετουσίωσης χαμηλότερη από την φυσιολογική θερμοκρασία του ανθρώπινου σώματος (Davison-Kotler et al., 2019, Coppola, D et al., 2020, Felician, F. F. et al., 2018).^{82,83,84}

Πηγή	Περιεκτικότητα/ Τύπος Κολλαγόνου
Ψάρια	Δέρμα, οστά, πτερύγια και λέπια έως 50%-70%, κολλαγόνο τύπου I.
Θαλάσσιοι σπόγγοι	Πλούσια πηγή κολλαγόνου I και IV.
Μέδουσες	Έχει 60% κολλαγόνο κυρίως τύπους IV, V και II

Πίνακας 5. Θαλάσσιες πηγές κολλαγόνου και είδη εφικτής εξαγωγής (Avila Rodríguez MI et al., 2018)⁸¹

E1.2. Φυτικές πηγές

Τα ζητήματα που πλήττουν το κολλαγόνο που εξάγεται από τους οργανισμούς - δηλαδή η ετερογένεια, η δυνατότητα μεταφοράς παθογόνων και η ανοσογονικότητα- έχουν ωθήσει τη διερεύνηση εναλλακτικών, συνθετικών μεθόδων. Το ανασυνδυασμένο ανθρώπινο κολλαγόνο (rhCOL) έχει αναδειχθεί ως μια δυνητικά βιώσιμη μέθοδος παραγωγής, εξαλείφοντας τα προαναφερθέντα μειονεκτήματα.

Πολλά φυτικά συστήματα έχουν χρησιμοποιηθεί για την έκφραση rhCOL τύπου I με σχετικά θετικά αποτελέσματα. Τα γονίδια P4H μετατράπηκαν επιτυχώς τόσο σε

φυτά αραβοσίτου (*Zea mays*) όσο και σε φυτά καπνού (*Nicotiana tabacum*), αποδίδοντας φυτικά κύτταρα ικανά να παράγουν ομοτριμερείς έλικες κολλαγόνου τύπου I. Το κολλαγόνο αυτό επέδειξε θερμοσταθερότητα στους 39 °C και αντοχή στη δραστηριότητα της πρωτεάσης, παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στο φυσικό ανθρώπινο κολλαγόνο. Η αλληλουχία αμινοξέων του rhCOL τύπου I από διαγονιδιακά φυτά καπνού είναι πανομοιότυπη με του εγγενούς ανθρώπινου προκολλαγόνου I. Η επιτυχής αλληλεπίδραση που παρατηρήθηκε μεταξύ αυτού του κολλαγόνου και των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων υποδεικνύει ότι μπορεί να είναι ιδανικό για χρήση στην επισκευή πληγών, καθώς η αγγειογένεση αποτελεί κρίσιμο στάδιο της αναγέννησης του δέρματος .

Άλλα συστήματα έκφρασης rhCOL είναι:

1. Προκαριωτικά συστήματα έκφρασης όπως η *E.Coli*. Το κολλαγόνο που παράγεται από το *E. coli* και παρόμοια βακτηριακά συστήματα είναι κατάλληλο για μηχανικές εφαρμογές, όχι όμως για εφαρμογές που σχετίζονται με φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις.
2. Ευκαριωτικά συστήματα έκφρασης όπως διάφοροι ζημομύκητες (*S. Cerevisiae*, *Pichia pastoris*). Η πρόοδος στον γενετικό χειρισμό έχει βελτιώσει κατά πολύ τις αποδόσεις και την ποιότητα του κολλαγόνου που παράγεται από συστήματα έκφρασης ζυμομυκήτων, οδηγώντας πολλές εταιρείες στο να υιοθετήσουν αυτή τη μέθοδο παραγωγής σε βιομηχανική κλίμακα, για μια ποικιλία εφαρμογών που κυμαίνονται από την επούλωση τραυμάτων έως τα ικρίωματα που προορίζονται για τον κερατοειδή χιτώνα. (Davison-Kotler et al., 2019).⁸²

E2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

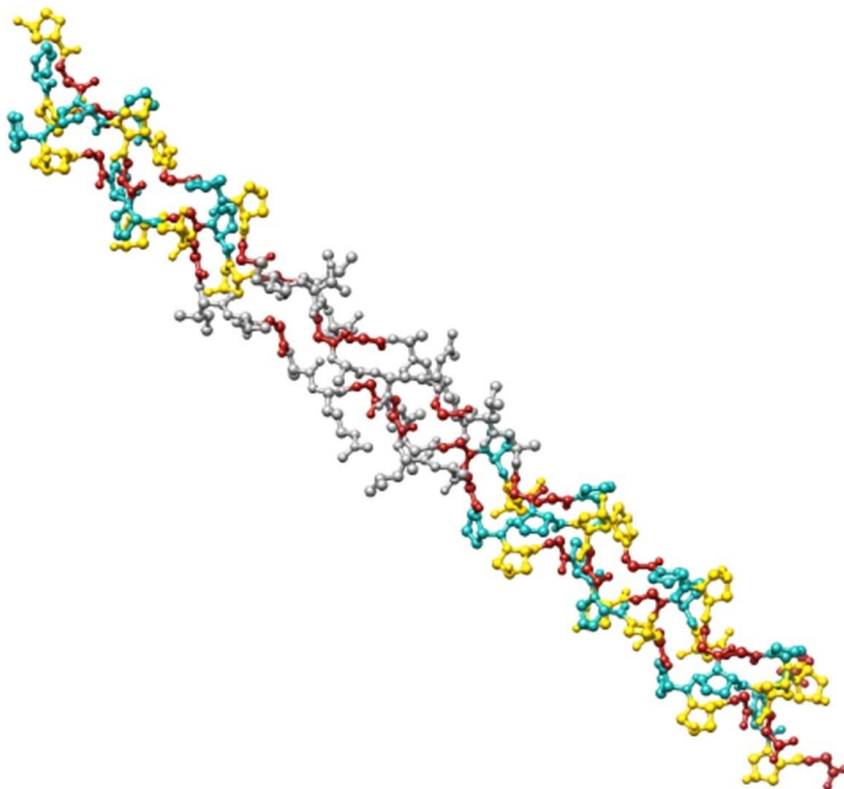
Το κολλαγόνο είναι η πιο άφθονη δομική πρωτεΐνη στον άνθρωπο υποστηρίζοντας διάφορους ιστούς. Όλες οι πρωτεΐνες των οποίων η δομή βασίζεται σε τρεις ελικοειδείς πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανήκουν στην οικογένεια των πρωτεϊνών κολλαγόνου, με 29 ταυτοποιημένους τύπους έως τώρα που ονομάζονται με ρωμαϊκούς αριθμούς (I–XXVIII), ανάλογα με την χρονολογική σειρά ανακάλυψής τους. Οι τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες (Εικόνα 5) μπορεί να έχουν διάμετρο 10–500 nm, μοριακό βάρος κατά προσέγγιση 285 kDa και μήκος 1400 αμινοξέων. Οι αλυσίδες οργανώνονται σε πρωτοταγείς, δευτεροταγείς και τριτοταγείς δομές, με τελικό σχήμα ινιδίων.

Η πρωτοταγής δομή των αλυσίδων βασίζεται στην τριπλέτα, δηλαδή σε μία τριάδα αμινοξέων που στις πρωτεΐνες κολλαγόνου είναι της μορφής (Gly-X-Y)_n, όπου η γλυκίνη συνδέεται με δύο άλλα αμινοξέα σε επαναλαμβανόμενη αλληλουχία. Συνήθως, στη θέση Y βρίσκεται η προλίνη (Pro) ή η υδροξυπρολίνη (Hyp), οι οποίες σταθεροποιούν το μόριο. Η ακολουθία Gly–Pro–Hyp είναι η πιο κοινή (περίπου 12%), οι ακολουθίες της μορφής Gly–Pro–Y και Gly–X–Hyp αντιπροσωπεύουν περίπου το 44% και οι ακολουθίες Gly–X–Y το υπόλοιπο 44% των μορίων κολλαγόνου.

Οι διαφορετικοί τύποι κολλαγόνου ταξινομούνται ανάλογα με τη πρωτοταγή δομή των μορίων και την οργάνωσή τους στον χώρο. Κάθε τύπος κολλαγόνου έχει μια

συγκεκριμένη α αλυσίδα με τη δική της πρωτοταγή δομή που συμβάλλει στην ταξινόμησή του εκάστοτε μορίου στον τύπο αυτό. Μικρές διαφορές στη σύνθεση των τριπλετών, δίνουν τους διαφορετικούς τύπους κολλαγόνου. Επιπλέον, ο βασικός χημικός τύπος του κολλαγόνου είναι $C_2H_5NO_5H_9NO_5H_{10}NO_2$.

(Avila Rodríguez MI et al., 2018, Md Rubel Alam et al., 2022, Coppola, D et al., 2020) ^{81,85,83}



Εικόνα 5. Δομή τριπλής έλικας κολλαγόνου- (Avila Rodríguez MI et al., 2018) ⁸¹

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του κολλαγόνου είναι αποτέλεσμα της μοριακής του δομής. Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό των πρωτεϊνών κολλαγόνου είναι η υψηλή αντοχή στον εφελκυσμό, χάρη στην οποία προστατεύουν τους ιστούς από μηχανικές βλάβες. Θεωρείται ως ένα ιξωδοελαστικό υλικό με χαμηλή επεκτασιμότητα και το ισοηλεκτρικό σημείο του είναι περίπου στο pH 5,8. Το εύρος θερμοκρασίας που απαιτείται για την αποικοδόμηση του κολλαγόνου είναι μεταξύ 5°C και 50°C, ανάλογα με τη δομή του μορίου και τις συνθήκες. Η θερμοκρασία μετουσίωσης (Tm) των περισσότερων ινιδίων κολλαγόνου από θηλαστικά είναι 32°C-40°C ενώ των ινιδίων από ψάρια είναι 8°C -29°C. Λόγω της δομής του στον χώρο και της ικανότητάς της να συγκρατεί νερό, το κολλαγόνο είναι αδιάλυτο στο νερό. Αυτό το χαρακτηριστικό το καθιστά ανθεκτικό σε πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως η θρυψίνη, η χυμοθρυψίνη ή η πεψίνη. Η υδατοδιαλυτότητά του μπορεί να αυξηθεί με την προσθήκη θεικών ανιόντων, μεταλλικών κατιόντων Na⁺ και K⁺, καθώς και διαλύματος NaCl (Avila Rodríguez MI et al., 2018, Owczarzy A. et al., 2020). ^{81,86}

E3. ΔΡΑΣΗ

Η φυσιολογική επούλωση των πληγών προχωρά από την φλεγμονώδη, στην πολλαπλασιαστική φάση και έπειτα στην φάση της αναδιαμόρφωσης ως απόκριση στον τραυματισμό των ιστών. Βλάβη σε οποιαδήποτε από αυτές τις φάσεις καθυστερεί την επούλωση με κίνδυνο μετατροπής της σε χρόνια, που συνήθως απαιτεί κάποια μορφή παρέμβασης ώστε να οδηγηθεί η επουλωτική διαδικασία στην ολοκλήρωση. Βασικοί παράγοντες που εμπλέκονται στο περιβάλλον μιας χρόνιας πληγής είναι η επίμονη φλεγμονή, η αυξημένη καταστροφή των συστατικών της ECM (από περισσότερα του φυσιολογικού ένζυμα) και η ακατάλληλη ενεργοποίηση των μεσολαβητών της διαδικασίας της επούλωσης. Το κολλαγόνο, που αποτελεί βασικό συστατικό της εξωκυτταρικής μήτρας, παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση των φάσεων της επούλωσης του τραύματος είτε βρίσκεται στη φυσική του, ινιδιακή μορφή στους ιστούς είτε ως συστατικό στο περιβάλλον του τραύματος και αποτελεί κομβικό στοιχείο στη ρύθμιση πολλών από τις παραπάνω διεργασιών. (Steiner M et al., 2020) ⁸⁷ Συμβάλλει στη μηχανική αντοχή και ελαστικότητα των ιστών και δρα ως φυσικό υπόστρωμα για την κυτταρική προσκόλληση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση (Weller CD et al., 2020). ⁸⁸

Για αυτό τον λόγο έχει χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική θεραπεία για την προώθηση της επούλωσης πληγών (Steiner M et al., 2020). ⁸⁷

Υπάρχουν πολλές μελέτες που υποστηρίζουν την συμβολή του κολλαγόνου στην επούλωση των τραυμάτων μελετώντας κολλαγόνο προερχόμενο από διάφορες πηγές, που έχει υποστεί διαφορετικές διεργασίες και σε διάφορες εφαρμογές. Σε μία από αυτές, η Felician FF. και οι συνεργάτες της, έδειξαν ότι τα πεπτίδια κολλαγόνου μεδουσών επιταχύνουν την επούλωση προάγοντας την επιστραύτευση διαφόρων χημειοτακτικών παραγόντων και την παραγωγή ινοβλαστών. Εξήγαγαν κολλαγόνο από νημάτια της μέδουσας *Rhopilema esculentum* χρησιμοποιώντας διάλυμα με 1% πεψίνη. Χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτροφόρηση πήγματος πολυακρυλαμιδίου παρουσία δωδεκυλοθειικού νατρίου (SDS-PAGE) και φασματοσκοπία υπερύθρου μετασχηματισμού Fourier (FTIR) για την αναγνώριση του τύπου (II) και τον προσδιορισμό του μοριακού βάρους του κολλαγόνου των μεδουσών. Χρησιμοποιήθηκαν κολλαγενάση II, παπαΐνη και αλκαλική πρωτεΐνάση για τη διάσπαση του κολλαγόνου των μεδουσών σε πεπτίδια κολλαγόνου. Συγκεκριμένα η ενζυματική υδρόλυση αυτού του κολλαγόνου με τη χρήση κολλαγενάσης II παρήγαγε τα πεπτίδια κολλαγόνου που τιτλοδοτήθηκαν CP1 και η υδρόλυση με αλκαλική πρωτεΐνάση/παπαΐνη CP2. Έγινε δοκιμασία τραύματος γρατζουνιάς (*in vitro*) με εκδορά με χρήση πιπέτας, μονοστιβάδων ανθρωπίνων ενδοθηλιακών κυττάρων ομφαλικής φλέβας (HUVEC) προς δημιουργία πληγής πλάτους περίπου 0,7 mm για να προσδιοριστεί η δυναμική μετανάστευσής τους μετά από θεραπεία με πεπτίδια κολλαγόνου. Προκειμένου να παρατηρηθεί η επίδραση των πεπτιδίων κολλαγόνου στη μετανάστευση των κυττάρων HUVEC, αυτά επώαστηκαν με πεπτίδια κολλαγόνου (1,56 µg/mL, 3,125 µg/mL, 6,25 µg/mL, 12,5 µg/mL, 25 µg/mL και 50 µg/mL) από 0 έως 48 ώρες και λήφθηκαν εικόνες με μικροσκόπιο στις 0, 18, 36 και 48 ώρες από τον τραυματισμό. Η δοκιμασία αυτή έδειξε ότι υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις στο κλείσιμο των τραυμάτων σε κύτταρα που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με πεπτίδια κολλαγόνου σε συγκέντρωση 6,25 µg/mL για 48 ώρες σε σύγκριση με τα κύτταρα που έλαβαν θεραπεία με τον φορέα, καθώς το ποσοστό επιδιόρθωσης της ουλής των κυττάρων που υποβλήθηκαν σε αγωγή με 6,25 µg/mL πεπτίδια κολλαγόνου CP1 έφτασε το

75,49%, με CP2 73,65% και με φορέα 49,2 %. Η επίδραση των πεπτιδίων στο κλείσιμο του τραύματος ήταν δόσοεξαρτώμενη ως τα 6,25 μg/mL αλλά με περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των αποτελεσμάτων. Διεξήχθησαν *in vivo* μελέτες για τον προσδιορισμό των επιδράσεων των πεπτιδίων κολλαγόνου στην επούλωση του τραύματος εξετάζοντας τη συστολή του, την επαναεπιθηλιοποίηση, την αναγέννηση των ιστών και την εναπόθεση κολλαγόνου στο τραυματισμένο δέρμα των ποντικών. Έγινε ένα τραύμα εκτομής πλήρους πάχους και διαμέτρου περίπου 8,5 mm στην πλάτη ποντικών τα οποία χωρίστηκαν τυχαία σε 7 ομάδες των 10, δηλαδή σε ομάδα ελέγχου (φυσιολογικός ορός), ομάδα που έλαβε θεραπεία με CP1 και με CP2 (σε ποσότητες 0,3, 0,6 και 0,9 g/kg σωματικού βάρους). Η χορήγηση έγινε ενδογαστρικά για 6 ημέρες και το μέγεθος συστολής του τραύματος μετρήθηκε την 4η, 6η και 8η ημέρα. Την 6η ημέρα τρία ποντίκια της ομάδας ελέγχου και οι ομάδες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πεπτιδία κολλαγόνου σε δόση 0,9 g/kg σωματικού βάρους συλλέχθηκαν για ιστολογική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση. Οι ομάδες ποντικών που έλαβαν την υψηλότερη δόση είχαν μειωμένη επιφάνεια τραύματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μεταξύ των δύο δειγμάτων, από CP1 και CP2, το CP1 φάνηκε να έχει περισσότερα αποτελέσματα στην επούλωση του τραύματος από το CP2. Η ιστολογική ανάλυση του τραυματισμένου δέρματος έδειξε αυξημένα σημάδια επαναεπιθηλιοποίησης, σχηματισμού νέου ιστού (αναγέννηση) και εναπόθεσης κολλαγόνου σε ομάδες που έλαβαν θεραπεία με πεπτιδία κολλαγόνου και κυρίως στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με CP1 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση έδειξε αυξημένα επίπεδα βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (β-FGF) και μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα βήτα (TGF-β1) σε ποντικούς που έλαβαν αγωγή με πεπτιδία κολλαγόνου συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου με υψηλότερα επίπεδα στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με CP2 από ότι με CP1 υπονοώντας ότι η πρώτη έχει μεγαλύτερη ικανότητα να ενισχύει την παραγωγή αυτών των χημειοτακτικών παραγόντων (Felician, F. F. et al., 2019).⁸⁹

Σε μία άλλη μελέτη, για να διερευνηθούν οι λειτουργίες των πεπτιδίων κολλαγόνου από *Sipunculus nudus*, ο Lin H. και άλλοι μελέτησαν τις φυσικοχημικές ιδιότητες του κολλαγόνου αυτού του οργανισμού (SNC) και τις επιδράσεις των πεπτιδίων του (SNCP) στην προαγωγή της επούλωσης των πληγών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το SNC που διεξήχθη από τα κολομικά τοιχώματα του οργανισμού κατηγοριοποιείται ως τυπικό κολλαγόνο τύπου I, ενώ τα SNCP που προέκυψαν από την υδρόλυσή του με ζωική υδρολυτική πρωτεάση και πρωτεάση γεύσης, φάνηκε να διαθέτουν εξαιρετική ικανότητα πρόκλησης πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων ομφαλικής φλέβας (HUVEC), των αθανατοποιημένων κερατινοκυττάρων (HaCaT) και κυττάρων ινοβλαστών ανθρώπινου δέρματος (HSF) *in vitro*. Τα αποτελέσματα των SNCP στην προαγωγή της επούλωσης μελετήθηκαν μέσω ενός μοντέλου πληγής ολόκληρου του φλοιού ποντικών. Παρατηρήθηκε ότι τα SNCP που αποτελούνταν από πεπτιδία με μοριακό βάρος μικρότερο από 5 kDa αντιπροσώπευαν το 81,95% των συνολικών πεπτιδίων και ήταν πλούσια σε Gly και Arg. Αυτή τους η σύσταση είναι ενδιαφέρουσα διότι το χαμηλό μ.β. διευκολύνει την απορρόφηση των πεπτιδίων από το δέρμα και η L-αργινίνη ενισχύει αποδεδειγμένα την αντοχή του τραύματος και την εναπόθεση κολλαγόνου τόσο σε τρωκτικά όσο και σε ανθρώπους. *In vivo*, τα SNCP βελτίωσαν σημαντικά τον ρυθμό επούλωσης,

μείωσαν τον χρόνο απόπτωσης της ψώρας, δίνοντας ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα χωρίς ουλές.

Πολλά πειραματικά μοντέλα αποκατάστασης πληγών δείχνουν ότι η υπερβολική φλεγμονή μπορεί να καθυστερήσει την επούλωση και να προκαλέσει σχηματισμό ουλής. Η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α) είναι σημαντικές φλεγμονώδεις κυτοκίνες και χρησιμοποιούνται ως δείκτες της φλεγμονώδους απόκρισης. Σε σύγκριση με την ομάδα αρνητικού ελέγχου, το επίπεδο έκφρασης του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α, της ιντερλευκίνης-1β και του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού-β1 (TGF-β1) στην ομάδα SNCP ήταν σημαντικά χαμηλότερο 7 ημέρες μετά τον τραυματισμό. Ο TGF-β1 είναι σημαντικός στην διαδικασία ίνωσης, η οποία σχετίζεται με το σχηματισμό μη φυσιολογικών ουλών. Στις 7 ημέρες μετά τον τραυματισμό, το επίπεδο του mRNA του TGF-β1 στην ομάδα SNCP ήταν χαμηλότερο από αυτό στην ομάδα αρνητικού ελέγχου, γεγονός που δείχνει ότι τα SNCP μπορεί να έχουν καλύτερη δράση ενάντια στις ουλές. Επιπλέον, το επίπεδο mRNA των Smad7 στην ομάδα SNCP ρυθμίστηκε θετικά. Αντίθετα, οι υποδοχείς TGF-β τύπου II, το κολλαγόνο I και η ακτίνη των α-λείων μυών ρυθμίστηκαν σημαντικά προς τα κάτω στις 28 ημέρες. Αυτά τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι τα SNCP διαθέτουν εξαιρετική δράση επιτάχυνσης της επούλωσης πληγών και αναστολής του σχηματισμού ουλής και ο μηχανισμός τους σχετίζεται στενά με τη μείωση της φλεγμονής, τη βελτίωση της εναπόθεσης κολλαγόνου και τον αποκλεισμό της οδού σηματοδότησης TGF-β/Smads (Feliciano FF et al., 2019).⁹⁰

Επίσης, η Gao Q. σε συνεργασία με άλλους ανέλυσε τα θεραπευτικά αποτελέσματα των πεπτιδίων θαλάσσιου κολλαγόνου (MCPs) από το δέρμα τιλάπιας σε έλκη στοματικού βλεννογόνου αρουραίων. Το κολλαγόνο υδρολύθηκε σε πεπτίδια κολλαγόνου με πεψίνη. Η κατανομή του μοριακού βάρους των MCPs ήταν 1.000–3.000 Da και οι θέσεις των αμινοξέων ήταν στην πλειοψηφία τους υδρόφιλες (πχ. γλυκίνη, υδροξυπρολίνη, αργινίνη, γλουταμικό οξύ). Πραγματοποιήθηκαν δοκιμές CCK-8 και επούλωσης τραυμάτων *in vitro* για την αξιολόγηση του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των κυττάρων L929 μετά από θεραπεία με MCPs σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης CCK-8 έδειξαν ότι τα MCP χαμηλών συγκεντρώσεων (ιδιαίτερα 50 και 75 μg mL⁻¹) προώθησαν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων L929 *in vitro*. Το εύρος της γρατσουινιάς μειώθηκε σημαντικά στα κύτταρα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με MCPs σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, ο ρυθμός επούλωσης πληγών στην ομάδα των 50 μg mL⁻¹ MCPs έφτασε το ποσοστό 78,49% μετά από 48 ώρες, σημαντικά υψηλότερο από ότι στην ομάδα ελέγχου (41,31%). Βάσει αυτού, τα MCPs ενίσχυσαν τη μετανάστευση των κυττάρων L929 σε σχετική βέλτιστη συγκέντρωση 50 μg mL⁻¹. Έπειτα, αναλύθηκαν μακροσκοπικά και μικροσκοπικά *in vivo*, οι επιδράσεις των MCPs στην επούλωση ελκών του στοματικού βλεννογόνου αρουραίων. 72 αρουραίοι με στοματικό έλκος χωρίστηκαν τυχαία σε τέσσερις ομάδες των 18 ως εξής: (α) ομάδα αρνητικού ελέγχου (NC). (β) ομάδα φυσιολογικού ορού (NS), (γ) ομάδα 75% MCPs και (δ) ομάδα ανασυνδυασμένου ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (rhEGF), ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην επούλωση ελκών. Η επούλωση των ελκών προωθήθηκε στις ομάδες 75% MCPs και rhEGF, οι οποίες εμφάνισαν μια μέτρια και διάχυτη φλεγμονώδη αντίδραση, έναντι της σοβαρής φλεγμονώδους αντίδρασης που σημειώθηκε στις

ομάδες NC και NS. Αυτή η παρατήρηση ήταν σημαντική καθώς μια έντονη φλεγμονώδης αντίδραση επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου λόγω της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και στην περίπτωση παρατεταμένης φλεγμονής αυξάνεται ο κίνδυνος μόλυνσης. Σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες, οι ιστοί κοκκοποίησης, ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών και η αγγείωση ήταν πιο έντονα στις ομάδες 75% MCPs και rhEGF. Επιπλέον, η θεραπεία με 75% MCPs ενίσχυσε τη διαδικασία επούλωσης, κατέστειλε τη φλεγμονώδη απόκριση και ρύθμισε θετικά τα επίπεδα έκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) που θεωρείται σημαντικός στα πρώιμα στάδια της αγγειογένεσης και του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (FGF). Ο FGF προάγει τον σχηματισμό κοκκιώδους ιστού και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, την αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και το σχηματισμό κολλαγόνου, που είναι σημαντικοί παράγοντες στο στάδιο της αναγέννησης των ιστών (Gao Q. et al., 2022).⁹¹

Σε μία διαφορετική μελέτη, ο Hu Z και οι συν. προκειμένου να χαρακτηρίσουν τα πεπτιδία θαλάσσιου κολλαγόνου (MCPs) από το δέρμα της τιλάπιας του Νείλου (*Oreochromis niloticus*), προσδιόρισαν την κατανομή μοριακού βάρους και τη σύνθεση των αμινοξέων τους και χρησιμοποίησαν φασματοσκοπία υπέρυθρου μετασχηματισμού Fourier (FTIR) για την ανάλυση της χημικής τους δομής. Για την αξιολόγηση της επούλωσης πληγών, πραγματοποίησαν πειράματα *in vitro* και *in vivo*. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα MCP που προέκυψαν από κολλαγόνο του δέρματος της τιλάπιας του Νείλου με σύνθετη ενζυματική υδρόλυση με ουδέτερη πρωτεάση και παπαΐνη, αποτελούνταν από πολυπεπτιδία με διαφορετικά μοριακά βάρη εκ των οποίων το 99,14% είχε μοριακό βάρος μικρότερο από 5 kDa. Όσον αφορά την σύνθεση των αμινοξέων, η πλειονότητα των θέσεων (πάνω από το 58% των συνολικών), ήταν υδρόφιλη. Η *in vitro* δοκιμασία σε κύτταρα HaCaT έδειξε ότι υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις στο κλείσιμο του τραύματος από την επεξεργασία με MCPs σε συγκέντρωση 50,0 μg/mL καθώς η κυτταρική μετανάστευση που προκλήθηκε ήταν σχεδόν ίδια με εκείνη από 10,0 ng/mL rhEGF. Έπειτα ζεματίστηκαν σε δύο πλευρές οι πλάτες κουνελιών, προκαλώντας πληγή μερικού πάχους και μεγέθους 4 cm². Τα ζώα χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες των 16 (ομάδα ελέγχου, θετικού μάρτυρα και MCPs) εκ των οποίων οι ομάδες θετικού μάρτυρα και MCPs υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 28 ημέρες ενώ η ομάδα ελέγχου δεν υποβλήθηκε σε θεραπεία μετά το ζεμάτισμα. Ως θετικός μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε αλοιφή υγρού ζεματίσματος. Ειδικά την 11η ημέρα μετά το ζεμάτισμα, το ποσοστό επούλωσης τραυμάτων της ομάδας MCPs αυξήθηκε περισσότερο από εκείνο της ομάδας ελέγχου και της ομάδας θετικού μάρτυρα. Τα ποσοστά επούλωσης τραυμάτων της ομάδας MCPs και της ομάδας θετικού μάρτυρα δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στις 18, 21 και 24 ημέρες μετά το ζεμάτισμα, ενώ ήταν σημαντικά υψηλότερα από αυτά της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, τα κουνέλια στην ομάδα ελέγχου πέτυχαν μόνο 72,1% επούλωση τραυμάτων την ημέρα 18, σε αντίθεση με τα κουνέλια που έλαβαν θεραπεία με MCPs που οι πληγές τους επουλώθηκαν σχεδόν πλήρως. Γενικά φάνηκε ότι τα MCP από το δέρμα της τιλάπιας είχαν ευεργετική επίδραση στην επούλωση πληγών σε κουνέλια. Τα τραύματα κάθε ομάδας συλλέχθηκαν στις ημέρες 7, 14, 21 και 28 για ιστοπαθολογική παρατήρηση. Την ημέρα 14, βρέθηκαν λίγα τραύματα που καλύπτονταν από νέα επιδερμίδα και μικρός πολλαπλασιασμός ώριμου κοκκιώδους ιστού στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα θετικού μάρτυρα, ενώ στην

ομάδα MCPs πάνω από τα μισά τραύματα ήταν καλυμμένα από νέα επιδερμίδα και έδειξαν έντονο πολλαπλασιασμό κοκκιώδους ιστού στο χόριο. Την 21η ημέρα, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ομάδες θετικού μάρτυρα και MCPs εμφάνισαν σχεδόν πλήρη κάλυψη του τραύματος από νέα επιδερμίδα, ενεργό πολλαπλασιασμό τριχοθυλακίων, ινοβλάστες και νέα τριχοειδή αγγεία, ώσπου, την 28η ημέρα, τα τραύματα καλύφθηκαν πλήρως από νέα επιδερμίδα και στις 3 ομάδες (Hu Z et al., 2017).⁹²

E4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Σε βάθος χρόνου έχουν γίνει πολλές μελέτες σε τελικά προϊόντα με βάση το κολλαγόνο, ωστόσο οι πιο πρόσφατες αφορούν στην πλειοψηφία τους συστηματική θεραπεία.

Σε μία μελέτη, οι συγγραφείς βασίστηκαν στο γεγονός ότι οι επίδεσμοι πληγών με βάση το κολλαγόνο ή τα υποκατάστατα ιστών συμβάλλουν σε τοπικά αιμοστατικά και χημειοτακτικά ερεθίσματα ενώ παρέχουν ένα δομικό κρίωμα πάνω στο οποίο μπορεί να σχηματιστεί ταχύτερα νέος ιστός. Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια και την απόδοση ενός ρευστού επιδέσμου σε μορφή γέλης, διαμορφωμένου από ινιδωμένο ανασυνδυασμένο ανθρώπινο κολλαγόνο τύπου I (rhCollagen) προερχόμενο από φυτά καπνού και υδροξυπρότυλο μεθυλοκυτταρίνη, σε ασθενείς με χρόνια έλκη των κάτω άκρων. Οι πληγές φωτογραφήθηκαν και πραγματοποιήθηκε προκαταρκτικός χειρουργικός καθαρισμός πριν από την εφαρμογή του rhCollagen. Οι ασθενείς έλαβαν μία μόνο εφαρμογή rhCollagen στο τραύμα, ακολουθούμενη από εβδομαδιαίες αξιολογήσεις του τραύματος. Είκοσι ασθενείς (με μέση ηλικία τα 63 έτη), που εμφάνιζαν χρόνια έλκος νευροπαθητικής (45%), μετατραυματικής (35%), μετεγχειρητικής (10%) και φλεβικής (10%) προέλευσης, με επιφάνεια τραύματος που κυμαινόταν μεταξύ 0,2 cm² έως 9,2 cm² υποβλήθηκαν σε θεραπεία. 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, η μέση μείωση της περιοχής του τραύματος ήταν 94%. Δεκαπέντε έλκη εμφάνισαν ≥ 70% κλείσιμο του τραύματος, 9 από τα οποία πέτυχαν πλήρες κλείσιμο. Η δημιουργία κοκκιώδους ιστού και η επιθηλιοποίηση προωθήθηκαν στο 85% των τραυμάτων, και τα αναφερόμενα επίπεδα πόνου μειώθηκαν κατά 50%. Μόνο 1 συμμετέχων υπέστη λοίμωξη τραύματος η οποία αυτοεπιλύθηκε. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Αν και η εν λόγω μελέτη περιορίζεται λόγω της απώλειας μέσου σύγκρισης (απουσία ομάδας ελέγχου ή ομάδας στην οποία εφαρμόζεται κάποιο παραδοσιακό προϊόν), τα αποτελέσματα σε σύγκριση με τα δημοσιευμένα δεδομένα επούλωσης τραυμάτων από τη βιβλιογραφία, είναι καλύτερα (Wiser, I. et al., 2019).⁹³ Σε μία άλλη μελέτη εξετάστηκε η συλλογική επίδραση ενός ιδιόκτητου μείγματος θρεπτικών συστατικών (Nutrova Collagen+Antioxidants, NCA) το οποίο δεν είχε μελετηθεί προηγουμένως, στις παραμέτρους του δέρματος. Το NCA περιέχει πεπτιδία κολλαγόνου ψαριού, με μέσο μέγεθος <5 kDa και ένα μείγμα βοτανικών εκχυλισμάτων, βιταμινών και ταυρίνης, σε μορφή ροφήματος. Το εικονικό φάρμακο, που περιείχε όλα τα μη δραστικά συστατικά, δηλαδή φρουκτόζη, κιτρικό οξύ και γεύση, χορηγήθηκε καθημερινά για 30 ημέρες σε 34 υγιείς, Ινδές γυναίκες (μέση ηλικία = 39,5 έτη). Ακολούθησε χορήγηση του NCA για δύο διαστήματα των 30

ημερών. Η ανακατασκευή τρισδιάστατης εικόνας επέτρεψε την ανάλυση της τοπογραφίας του δέρματος και των κηλίδων. Με όργανα μετρήθηκαν επίσης η σφριγηλότητα του δέρματος, η ελαστικότητα, η ενυδάτωση και η διαεπιδερμική απώλεια ύδατος. Χρησιμοποιήθηκε επίσης κλινική αξιολόγηση για τη διαβάθμιση των κηλίδων, των ρυτίδων και της περιογκικής υπερμελάγχρωσης. Με βάση την αξιολόγηση των οργάνων, το NCA μείωσε σημαντικά το πλάτος των ρυτίδων, τους ανοιχτούς πόρους, την τραχύτητα του δέρματος και το χρώμα των κηλίδων υπερμελάγχρωσης, ενώ βελτίωσε την ενυδάτωση, τη σφριγηλότητα και τη λειτουργία του φραγμού του δέρματος από την έναρξη της θεραπείας έως την ημέρα 30 και την ημέρα 60. Το NCA αύξησε επίσης την ελαστικότητα την ημέρα 30. Η κλινική αξιολόγηση έδειξε ότι η υπερμελάγχρωση και οι ρυτίδες μειώθηκαν σημαντικά. Το NCA φάνηκε αποτελεσματικό για τη βελτίωση της συνολικής υγείας του δέρματος (Motwani et al., 2020).⁹⁴

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυφλή μελέτη για να διερευνηθούν οι επιδράσεις του ELASTEN® στη γήρανση και στην υγεία του δέρματος. Το σύμπλεγμα κολλαγόνου που περιέχει, αποτελείται από ολιγοπεπτίδια βραχείας αλυσίδας, που προέκυψαν από ενζυματική υδρόλυση κολλαγόνου από δέρμα βοοειδών, αποτελούμενα από 5 έως 8, 9 έως 15 και, 16 έως 26 αμινοξέα που εμφανίζουν υψηλή επικάλυψη με αλληλουχίες αμινοξέων που βρίσκονται στο κολλαγόνο του ανθρώπινου δέρματος. Οι αμπούλες περιέχουν ένα μείγμα 2,5 g πεπτιδίων κολλαγόνου, εκχυλίσματος φρούτων Ασερόλα, βιταμίνης C, ψευδαργύρου, βιοτίνης και ενός εγγενούς συμπλέγματος βιταμίνης E. Άλλα συστατικά τα οποία περιείχε και το εικονικό φάρμακο, ήταν το σορβικό κάλιο, το βενζοϊκό νάτριο, η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη, το κιτρικό οξύ, το φυσικό άρωμα και το νερό. Αυτή η ελεγχόμενη δοκιμή πραγματοποιήθηκε σε 72 υγιείς γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω. Έλαβαν είτε το συμπλήρωμα διατροφής (n = 36) είτε ένα εικονικό φάρμακο (n = 36) για δώδεκα εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκε μια αξιολόγηση δέρματος και βασίστηκε σε αντικειμενικές επικυρωμένες μεθόδους, όπως η μέτρηση της ενυδάτωσης του δέρματος (corneometry), η μέτρηση της ελαστικότητας (cutometry), η μέτρηση της τραχύτητας με τη χρήση αντιγράφων του δέρματος από πυρίτιο με οπτικές τρισδιάστατες γρήγορες μετρήσεις μετατόπισης φάσης *in vivo* (PRIMOS) και η μέτρηση της πυκνότητας του δέρματος με υπερηχογράφημα. Η ομάδα που έλαβε αμπούλες με δραστικά συστατικά παρακολουθήθηκε για επιπλέον τέσσερις εβδομάδες (χωρίς λήψη του προϊόντος δοκιμής) για να αξιολογηθεί η βιωσιμότητα των αλλαγών που προκλήθηκαν από τη λήψη του υπό δοκιμή προϊόντος. Το προϊόν βελτίωσε σημαντικά την ενυδάτωση, την ελαστικότητα, την τραχύτητα και την πυκνότητα του δέρματος. Οι διαφορές μεταξύ της ομάδας τού υπό δοκιμή προϊόντος και της ομάδας εικονικού φαρμάκου ήταν στατιστικά σημαντικές για όλες τις παραμέτρους της δοκιμής. Αυτά τα θετικά αποτελέσματα διατηρήθηκαν ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα που μετρήθηκαν ήταν απολύτως συνεπή με τις υποκειμενικές εκτιμήσεις των συμμετεχόντων στη μελέτη. Όσον αφορά την ασφάλεια του προϊόντος, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη μελέτη, το δέρμα των ατόμων εξετάστηκε σύμφωνα με καθιερωμένα κλινικά και δερματολογικά κριτήρια αξιολόγησης. Φάνηκε καλά ανεκτό καθώς οι δερματολογικές εξετάσεις δεν αποκάλυψαν παθολογικές δερματικές αντιδράσεις, αντιδράσεις ερεθισμού ή αλλεργικές αντιδράσεις (Bolke, L et al., 2019).

E.5 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Το κολλαγόνο είναι η πιο μελετημένη πρωτεΐνη με ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών, βιοϊατρικών και των καλλυντικών βιομηχανιών, λόγω των ειδικών χαρακτηριστικών του που είναι η υψηλή βιοσυμβατότητα, η καλή βιοδραστικότητα και η ασθενής αντιγονικότητα. Πολυάριθμες μελέτες επέτρεψαν τη δημιουργία συνθετικών, ανασυνδυασμένων ινών κολλαγόνου για την παραγωγή βιοϋλικών κολλαγόνου με διαφορετική δομή και λειτουργία. Ως βιοϋλικό βρίσκει εφαρμογή στην μηχανική των ιστών. Αυτή αποτελεί ένα από τα κύρια συστατικά της αναγεννητικής ιατρικής, η οποία χρησιμοποιεί βιοϋλικά, κύτταρα και βιοχημικούς παράγοντες μαζί για την αντικατάσταση ιστών. Η συγκεκριμένη τεχνολογία βοηθά στην αποκατάσταση, διατήρηση ή βελτίωση λειτουργιών ιστών ή και οργάνων που έχουν υποστεί βλάβη ή που χάθηκαν λόγω τραυματισμού, ασθενειών κ.λπ. Η μηχανική ιστών λειτουργεί είτε με χρήση μονάχα βιοϋλικών, τα οποία βοηθούν τον ιστό/όργανο να αναγεννηθεί, είτε με χρήση βιοϋλικών σε συνδυασμό με ευνοϊκά κύτταρα και αυξητικούς παράγοντες που προωθούν περαιτέρω την αναγέννηση των ιστών. Τα αδιάλυτα και πορώδη σφουγγάρια κολλαγόνου είναι ένα από τα πολλά βιοϋλικά με βάση το κολλαγόνο και σχηματίζονται από τη λυοφιλοποίηση υδατικών διαλυμάτων όξινου ή αλκαλικού ζωικού κολλαγόνου. Τα σφουγγάρια κολλαγόνου χρησιμοποιούνται στην ιατρική ως επίδεσμοι για εγκαύματα και έλκη. Μπορούν να εμποτιστούν με αντιβιοτικά (συνήθως γενταμικίνη), λειτουργώντας ως φορείς φαρμάκων ενώ συγχρόνως προστατεύουν τον ιστό από πιθανές μολύνσεις. Το πλεονέκτημα αυτού του βιοϋλικού είναι η δυνατότητα λήψης της μέγιστης συγκέντρωσης φαρμάκου στο κατάλληλο σημείο με μειωμένες παρενέργειες κατά τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας. Ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιημένα βιοϋλικά με βάση το κολλαγόνο είναι οι υδρογέλες, λόγω των ιδιοτήτων και της δομής τους που θυμίζει εκείνη των μαλακών ιστών. Χρησιμοποιούνται κυρίως πηκτώματα που έχουν ως βάση το κολλαγόνο τύπου I, για την αναγέννηση και την αναδόμηση διαφορετικών τύπων ιστών. Όταν έχουν ως βάση το κολλαγόνο τύπου II, η δομή και η λειτουργικότητά τους θυμίζει χόνδρο. Διεγείρουν τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε χονδροκύτταρα, επομένως τα πηκτώματα από κολλαγόνο τύπου II χρησιμοποιούνται στην αναγέννηση του χόνδρινου ιστού. Το κολλαγόνο από θαλάσσιες πηγές φαίνεται να είναι ένα πολλά υποσχόμενο βιοϋλικό και για την αποκατάσταση των σκληρών ιστών. Η αντικατάσταση οστών παραμένει μια σημαντική ανησυχία στην ιατρική χειρουργική καθώς συνήθως επιτυγχάνεται με τη χρήση αυτομοσχευμάτων και οστικής συλλογής, πρακτικές που συνοδεύονται από διάφορες επιπλοκές. Το θαλάσσιο κολλαγόνο, δεν έχει τα μειονεκτήματα που παρουσιάζει το συχνότερα χρησιμοποιούμενο υλικό στην επισκευή των οστών, το βιοενεργό γυαλί. Μεταξύ των θαλάσσιων ζώων, τα θαλάσσια σφουγγάρια της κατηγορίας *Hexactinellida* φαίνεται να είναι η πιο ενδιαφέρουσα πηγή κολλαγόνου προς σχηματισμό βιοϋλικών για την επισκευή των οστών. Ένα ακόμη βιοϋλικό είναι οι μεμβράνες από κολλαγόνο, οι οποίες είναι πολύ λεπτές και ανθεκτικές, έχουν πάχος μεταξύ 0,1 και 0,5 mm και είναι χρήσιμες στην οφθαλμολογία, στη θεραπεία λοιμώξεων του κερατοειδούς και στην επούλωση τραυμάτων. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν έμμεσα για να καλύψουν άλλα

βιοϋλικά για να αλλάξουν τις επιφανειακές τους ιδιότητες. Στην βιομηχανία των καλλυντικών είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συστατικά για την αντιμετώπιση της ξηροδερμίας και την προώθηση της σφρυγιλότητας του δέρματος. Ως υγροσκοπικό μεγάλο μοριακού βάρους δεν απορροφάται από το δέρμα, αλλά παραμένει στην κεράτινη στιβάδα όπου σχηματίζει ένα λεπτό στρώμα που εμποδίζει την διαδερμική απώλεια ύδατος, ενώ ταυτόχρονα δεσμεύει τους υδρατμούς της ατμόσφαιρας και διατηρώντας το δέρμα ενυδατωμένο. Επιπλέον κάποιες μελέτες έχουν υποστηρίξει την χρήση του κολλαγόνου ως φορέα μεταφοράς ουσιών. Το κολλαγόνο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρωτεϊνικός φορέας σε συστήματα χορήγησης φαρμάκων. Η λειτουργία του είναι να μεταφέρει ένα φάρμακο παλιάς και νέας γενιάς στον προορισμό του μέσα στο σώμα. Η σύνδεση μεταξύ του φορέα και της φαρμακευτικής ουσίας συμβαίνει χάρη στο σχηματισμό ενός ομοιοπολικού δεσμού. Ο φορέας μπορεί να είναι το ατελοκολλαγόνο. Αυτό το απολύτως ασφαλές βιοϋλικό έχει θετικό φορτίο για να διευκολύνει τη μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών και χρησιμοποιείται κυρίως για τη μεταφορά πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων ενώ βρίσκει εφαρμογή στη θεραπεία του καρκίνου και των γενετικών ασθενειών (Felician, F. F et al., 2018, Owczarzy A. et al., 2020).^{96,86}

ΣΤ. ΠΑΠΑΪΝΗ

ΣΤ1. ΠΗΓΕΣ ΠΑΠΑΪΝΗΣ

Τα ένζυμα είναι οι πιο αποτελεσματικοί καταλύτες στη φύση. Είναι πολύ ενεργά, επιλεκτικά σε ήπιες συνθήκες, επιτρέποντας τη χρήση τους σε αυτές (θερμοκρασία δωματίου και ατμοσφαιρική πίεση). Οι πρωτεάσες καλύπτουν περίπου το 60% της συνολικής αγοράς ενζύμων και συγκαταλέγονται στα πιο πολύτιμα εμπορικά ένζυμα. Η παπαΐνη ήταν η πρώτη πρωτεΐνη που απομονώθηκε από την παπάγια και η πρώτη πρωτεάση κυστεΐνης που αποκαλύφθηκε η δομή της μέσω μιας τρισδιάστατης μελέτης ακτίνων Χ. Έτσι, οι πρωτεάσες κυστεΐνης αναγνωρίζονται ως πρωτεάσες που μοιάζουν με παπαΐνη (papain-like proteases) και αποτελούν μεγάλη ομάδα σημαντικών συστατικών. Επομένως, η παπαΐνη, γνωστή και ως πρωτεΐνάση παπάγιας I, είναι ένα ένζυμο πρωτεάσης κυστεΐνης που υπάρχει στην παπάγια (*Carica papaya*) και στην παπάγια του βουνού (*Vasconcellea cundinamarcensis*). Η πρόσληψη παπαΐνης μπορεί να γίνει είτε απλά τρώγοντας ωμή παπάγια είτε σε τοπικές μασώμενες κάψουλες συμπληρώματα μόνο με παπαΐνη ή συμπληρώματα που συνδυάζουν την παπαΐνη με άλλα ένζυμα. Η παπαΐνη είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στην περιοχή μεταξύ του φλοιού και του πολτού της παπάγιας (latex) αλλά και στις ρίζες, τον καρπό και τα φύλλα του δέντρου (Εικόνα 6). Βρίσκεται επίσης σε πολλά φυτά, καθώς και στον ανανά. Η ποσότητα και η δραστηριότητα της παπαΐνης που απομονώνεται από τα διάφορα μέρη του φυτού παπάγια ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του δέντρου και το αν είναι αρσενικό ή θηλυκό. Για παράδειγμα, μεγαλύτερες ποσότητες ακατέργαστης παπαΐνης μπορούν να εξαχθούν από θηλυκά δέντρα σε σύγκριση με τα αρσενικά δέντρα και από παλαιότερους καρπούς σε σύγκριση με νεότερους καρπούς. Ωστόσο, η παπαΐνη που εξάγεται από νεαρούς

καρπούς παπάγιας που παράγονται από θηλυκά δέντρα είναι συνήθως πιο δραστική από εκείνη που εξάγεται από παλιά φρούτα που παράγονται από αρσενικά ή ερμαφρόδιτα φυτά (Tacias-Pascacio V. G. et al., 2021, Britannica 2018).^{97,98}

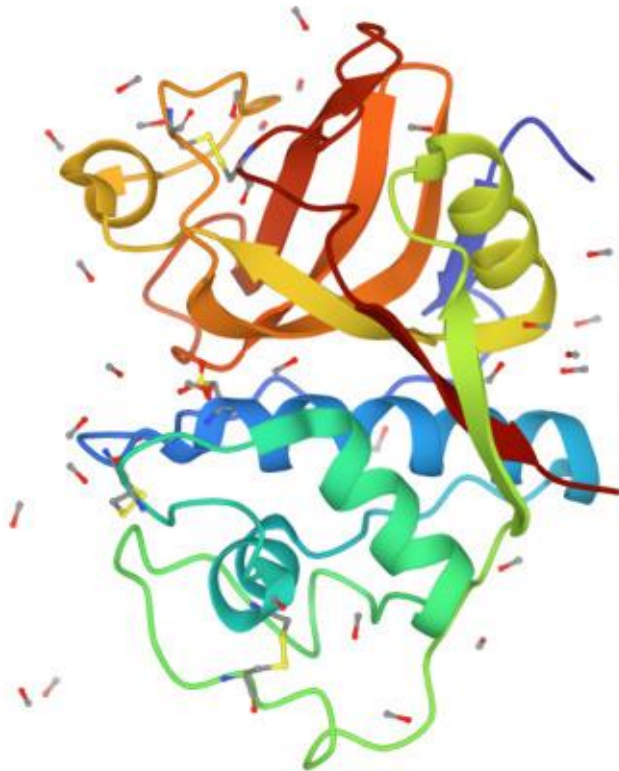


Εικόνα 6: (Α) Άγριο θηλυκό δέντρο παπάγιας με φρούτα στο Μεξικό. (Β) Άγριος πληθυσμός της παπάγιας *Carica* στο Yucatan του Μεξικού. (Γ) Άγριοι καρποί, καρποί ενδιάμεσης μορφής και εξημερωμένος καρπός παπάγιας (ποικιλία *Maradol*). (Chávez-Pesqueira M & Núñez-Farfán J., 2017)⁹⁹

ΣΤ2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η παπαΐνη είναι μια πρωτεάση κυστεΐνης της οικογένειας πεπτιδάσης C1. Πρόκειται για μία σφαιρική πρωτεΐνη, μονής αλυσίδας με μοριακό βάρος 23.406 DA και αποτελείται από 212 αμινοξέα και καταλυτικά σημαντικά υπολείμματα στις ακόλουθες θέσεις: Gln19 (Γλουταμίνη-19), Cys25 (Κυστεΐνη-25), His158 (Ιστιδίνη-158) και His159. Οι πρωτεάσες κυστεΐνης στην υπεροικογένεια της παπαΐνης αποτελούνται συνήθως από δύο καλά καθορισμένους τομείς που παρέχουν ένα εξαιρετικό σύστημα για μελέτες για την κατανόηση της συμπεριφοράς αναδίπλωσης των πρωτεϊνών. Η πρόδρομη πρωτεΐνη παπαΐνης περιέχει 345 υπολείμματα αμινοξέων, και αποτελείται από μια αλληλουχία σήματος (1-18), ένα προπεπτιδίο (19-133) και το ώριμο πεπτιδίο (134-345). Οι αριθμοί αμινοξέων βασίζονται στο

ώριμο πεπτίδιο. Η πρωτεΐνη σταθεροποιείται με τρεις δισουλφιδικές γέφυρες. Η τρισδιάστατη δομή της αποτελείται από δύο διακριτές δομικές περιοχές με μια σχισμή μεταξύ τους. Αυτή η σχισμή περιέχει την ενεργή θέση, η οποία περιέχει μια καταλυτική δυάδα που έχει παρομοιαστεί με την καταλυτική τριάδα της χυμοθρυψίνης. Η καταλυτική δυάδα αποτελείται από τα αμινοξέα κυστεΐνη-25 και ιστιδίνη-158 (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Τριτοταγής δομή παπαΐνης (<https://www.rcsb.org/structure/9PAP>)¹⁰⁰

Η ενζυμική δραστηριότητα της παπαΐνης μπορεί να επηρεαστεί από περιβαλλοντικές συνθήκες όπως η θερμοκρασία, το φως, το οξυγόνο, η υγρασία και η συσσώρευση. Αυτό το ένζυμο είναι πιο σταθερό και ενεργό σε pH 5,0-7,0. Ωστόσο, η σταθερότητα του ενζύμου έχει διερευνηθεί σε διαφορετικές θερμοκρασίες και τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τη μείωση της δραστηριότητάς του με την αύξηση της θερμοκρασίας. Η καταλυτική δραστηριότητα της παπαΐνης περιλαμβάνει υδρόλυση πρωτεϊνών με ευρεία εξειδίκευση για πεπτιδικούς δεσμούς. Η παπαΐνη θα αφομοιώσει τα περισσότερα πρωτεϊνικά υποστρώματα, διασπώντας τους πεπτιδικούς δεσμούς βασικών αμινοξέων, λευκίνης ή γλυκίνης. Επίσης, υδρολύει εστέρες και αμίδια. Η παπαΐνη επιδεικνύει μια προτίμηση για ένα αμινοξύ που φέρει μια μεγάλη υδρόφοβη πλευρική αλυσίδα στη θέση P2. Το ένζυμο έχει αναφερθεί ότι είναι γενικά πιο σταθερό σε υδρόφοβους διαλύτες και σε χαμηλότερη περιεκτικότητα

σε νερό και μπορεί να καταλύει αντιδράσεις κάτω από ποικίλες συνθήκες σε οργανικούς διαλύτες με την εξειδίκευση στο υπόστρωμα να αλλάζει ελάχιστα από αυτή στα υδατικά μέσα. Γενικά, οι φυσικές πρωτεΐνες έχουν υδρόφοβο πυρήνα και φορτισμένη ή/και πολική ομάδα στην επιφάνεια. Ο υδρόφοβος πυρήνας βοηθά στη σταθεροποίηση της τριτοταγούς δομής της πρωτεΐνης με υδρόφοβη αλληλεπίδραση ενώ οι εξωτερικές πολικές επιφάνειες αλληλεπιδρούν κατά προτίμηση με το εξωτερικό υδατικό μέσο (Kondratiuk T. et al., 2017, NCBI, 2022).^{101, 102}

ΣΤ3. ΔΡΑΣΗ

Έχει αναφερθεί ότι φυλές στη Νότια Αμερική και την Αφρική χρησιμοποιούν την πράσινη παπαγία στη θεραπεία τραυμάτων. Οι φυλές αυτές εκμεταλλεύονται τη βακτηριοκτόνο και αντιφλεγμονώδη δράση της, καθώς και στην ικανότητα της να αφαιρεί νεκρό ιστό και τα κυτταρικά θραύσματα, επιταχύνοντας τη διαδικασία επούλωσης ενός τραύματος. Το ένζυμο δρα επίσης διεγείροντας την παραγωγή κυτοκινών που προάγουν τον τοπικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων μειώνοντας την επιφάνεια του τραύματος και την ουλή. Η δράση της αυτή έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων με επακόλουθο ένα μεγάλο εύρος μελετών. Ο Figueiredo Azevedo και οι συνεργάτες του, ανήκουν σε αυτή την κατηγορία επιστημόνων, οι οποίοι μελέτησαν τις επουλωτικές ιδιότητες της παπαΐνης σε ποντίκια C57BL. Αφού πραγματοποίησαν τομές στο δέρμα των ποντικών, τους χορήγησαν τοπικά παπαΐνη σε μορφή γέλης και προχώρησαν σε μία σειρά αναλύσεων. Συνολικά έδειξαν ότι η ομάδα που έλαβε παπαΐνη χρειάστηκε λιγότερο χρόνο για να επουλώσει τις πληγές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα αυτή, είχε μικρότερο αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων, αυξημένη νεοαγγείωση και βελτιωμένη οργάνωση του κολλαγόνου και των ελαστικών ινών, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι λόγω μειωμένης τοπικής φλεγμονώδους απόκρισης, αυξημένης αγγειογένεσης και βελτιωμένης οργάνωσης της εναπόθεσης κολλαγόνου, η χορήγηση παπαΐνης μπορεί να βελτιώσει την επούλωση δερματικών τραυμάτων σε ποντίκια (Figueiredo Azevedo F et al., 2017).¹⁰³ Σε μία άλλη μελέτη, διερευνήθηκαν τα θεραπευτικά αποτελέσματα της παπαΐνης σε λιποσώματα σε υπερτροφικές ουλές. Πραγματοποιήθηκε ιστολογική ανάλυση σε μοντέλο κουνελιού υπερτροφικής ουλής *in vivo* και ανάλυση για πρωτεΐνες που σχετίζονται με ουλές σε Franz κύτταρα *in vitro* ώστε να αποκαλυφθεί ο πιθανός μηχανισμός αποκατάστασης της ουλής. Η υπερτροφική ουλή στα αυτιά κουνελιού αναστάλθηκε μετά από τοπική χορήγηση λιποσωμάτων παπαΐνης, εμφανίζοντας μία παχύτερη στιβάδα δερματικών κυττάρων στην περιοχή της ουλής και μία ρύθμιση σε οδό σηματοδότησης πρωτεϊνών που σχετίζονται με την επούλωση, αποδεικνύοντας τη δράση της παπαΐνης ως αποτελεσματική στην θεραπεία ουλών (Chen Y. et al., 2017).¹⁰⁴ Επιπλέον, μία επιστημονική έρευνα επικεντρώθηκε στην ικανότητα της παπαΐνης να υδρολύει πρωτεΐνες. Έτσι, αξιολογήθηκε η υδρόλυση της καζεΐνης, του κολλαγόνου, της κερατίνης σε κύτταρα δέρματος χοίρου σε περιοχές pH και θερμοκρασίας του ανθρώπινου δέρματος με αποτελέσματα που αποδεικνύουν ότι

η παπαΐνη είχε απολεπιστική δράση στα κύτταρα που χορηγήθηκε (Trevisol T. C. et al., 2022).¹⁰⁵

Πέρα από την επουλωτική της δράση, μία άλλη μελέτη είχε ως στόχο να εξετάσει τον αντιφλεγμονώδη μηχανισμό της παπαΐνης που εμπλέκεται στην παχυσαρκία και το αποτέλεσμα κατά της παχυσαρκίας σε μοντέλα *in vivo* και *in vitro* χρησιμοποιώντας παχύσαρκα ποντίκια με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και προλιποκύτταρα 3T3-L1. Η χορήγηση παπαΐνης μείωσε το βάρος του σώματος, τη συσσώρευση ηπατικών λιπιδίων και το μέγεθος των λιποκυττάρων. Επιπλέον, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στον ορό μειώθηκαν σημαντικά. Στις *in vitro* δοκιμασίες, η παπαΐνη ανέστειλε τη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων και μείωσε σημαντικά τα επίπεδα πρωτεϊνών των βασικών ρυθμιστών της λιπογένεσης. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η παπαΐνη ασκεί αποτελέσματα κατά της παχυσαρκίας σε ποντίκια ρυθμίζοντας τα επίπεδα λιπογενών παραγόντων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και τη φλεγμονή (Kang Y. M. et al., 2021).¹⁰⁶ Τέλος, οι ερευνητές έχουν στρέψει τις έρευνες τους και στην αντιαιμοπεταλιακή, θρομβολυτική και αντιφλεγμονώδη δράση της παπαΐνης. Το 2018 ο Fei X. και η ομάδα του προσπάθησαν να διαλευκάνουν τους υποκείμενους μηχανισμούς της παπαΐνης στην ενεργοποίηση μονοκυττάρων που προκαλείται από το σχηματισμό συσσωματωμάτων μονοκυττάρων-αιμοπεταλίων (MPAs) *in vitro*. Ο σχηματισμός αυτός παίζει βασικό ρόλο στην πρώιμη παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων. Αποτελέσματα από αναλύσεις κυτταρομετρίας ροής, RT-PCR, ELISA και western blotting απέδειξαν τα ισχυρά ανασταλτικά αποτελέσματα της παπαΐνης στον σχηματισμό MPA που προκαλείται από την θρομβίνη καθώς και στην ενεργοποίηση των μονοκυττάρων. Επομένως, γίνεται ξεκάθαρη η δράση της παπαΐνης στην ανοσολογική απόκριση (Fei X. et al., 2018).¹⁰⁷

ΣΤ4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

Η παπαΐνη χρησιμοποιείται ως συστατικό σε τοπικές φαρμακευτικές αλοιφές για την αφαίρεση νεκρού ή μολυσμένου ιστού σε οξείες και χρόνιες βλάβες, όπως διαβητικά έλκη, έλκη πίεσης, κηρίδια πληγές και τραυματικά μολυσμένα τραύματα. Ετσι, μία κλινική δοκιμασία το 2017 σύγκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της γέλης φιμπρίνης με τη γέλη παπαΐνης 8% για τον επίδεσμο τραυμάτων φλεβικών ελκών. Οι ασθενείς με χρόνια φλεβικά έλκη κατανεμήθηκαν τυχαία σε μία ομάδα που χορηγήθηκε γέλη φιμπρίνης και σε μία ομάδα που χορηγήθηκε γέλη παπαΐνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περιοχές των ελκών μειώθηκαν παρόμοια στις δύο ομάδες και όλες είχαν σημαντική μείωση στην εξίδρωση και τη μόλυνση (De Araújo IC et al., 2017).¹⁰⁸ Επίσης, η παπαΐνη αποτελεί κύρια ουσία σε οδοντικά προϊόντα. Το προϊόν Carie-Care ήταν το αντικείμενο μελέτης σε μία κλινική δοκιμή η οποία είχε ως στόχο να διασαφηνίσει κλινικά τα πλεονεκτήματα της χημειομηχανικής μεθόδου αφαίρεσης της τερηδόνας έναντι της συμβατικής τεχνικής. Το Carie-Care είναι ένα σκεύασμα γέλης με βάση την παπαΐνη για μη επεμβατική και μη τραυματική αφαίρεση των υπολειμμάτων στην οδοντική τερηδόνα. Σε αυτήν την

τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή επιλέχθηκαν για τη μελέτη συνολικά 60 παιδιά με ανοιχτές τερηδόνες Τάξης 1. Χωρίστηκαν σε δύο ίσες ομάδες σύμφωνα με μια μέθοδο αφαίρεσης τερηδόνας (30 χημειομηχανικές και 30 συμβατικές σε μόνιμους γομφίους). Στην Ομάδα Α, η τερηδόνα αφαιρέθηκε με το σύστημα Carie-Care και στην Ομάδα Β με το συμβατικό τρόπο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χημειομηχανική τεχνική αν και χρονοβόρα είναι σίγουρα καλύτερη σε σύγκριση με τη συμβατική τεχνική και αποτελεί καλύτερο πρωτόκολλο θεραπείας στην οδοντιατρική θεραπεία των παιδιών και στην ατραυματική επανορθωτική οδοντιατρική σε σύγκριση με τη συμβατική τεχνική (Sontakke P. et al., 2019).¹⁰⁹

Μία δεύτερη κλινική μελέτη, εστίασε επίσης στο χημειομηχανικό τρόπο αφαίρεσης τερηδόνας με το Brix 3000, ένα τζελ με βάση την παπαΐνη. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε για να αξιολογήσει την κλινική αποτελεσματικότητα της αφαίρεσης τερηδόνας ιστού χρησιμοποιώντας το Brix 3000 όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στην αφαίρεση βακτηρίων, την αντίδραση πόνου και τη διάρκεια της θεραπείας. Αφού πραγματοποιήθηκε θεραπεία τερηδόνας στους γομφίους, οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν ο συνολικός αριθμός βακτηρίων, η αντίδραση πόνου και ο μέσος χρόνος που απαιτείται για τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα για άλλη μία φορά έδειξαν ότι η γέλη παπαΐνης είναι μια εξαιρετική και αποδοτική εναλλακτική θεραπεία για την αφαίρεση της τερηδόνας (Mahdi M. et al., 2019).¹¹⁰ Επίσης, ένα αντίστοιχο τζελ με βασικό δραστικό συστατικό την παπαΐνη, το *Paracarie*, ελέγχθηκε σε μία κλινική μελέτη για την αντιμικροβιακή του δράση σε περιπτώσεις παιδικής απονεύρωσης. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της μείωσης του βακτηριακού φορτίου με χρήση *Paracarie* ως διάλυμα σε απονεύρωση πρωτογενών γομφίων. Συνολικά, ελέγχθηκαν 120 νεκρωτικά κανάλια σε παιδιά μεταξύ 3-7 ετών, στα οποία χορηγήθηκε *Paracarie*. Απο τον μικροβιολογικό έλεγχο βρέθηκε μία σημαντική μείωση στο μικροβιακό φορτίο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αποτέλεσμα που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το *Paracarie* ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία για την πολυφοτομή νεκρωτικών δοντιών (Maru V. P. et al., 2020).¹¹¹ Τέλος, στηριζόμενοι στην αντιμικροβιακή δράση των τζελ με παπαΐνη, η Giuliana Anselmo και οι συνεργάτες της προσπάθησαν να διερευνήσουν την κλινική και αντιμικροβιακή επίδραση της φωτοδυναμικής θεραπείας με τη μεσολάβηση της παπαΐνης στην κλινική θεραπεία της περιοδοντικής νόσου. Σε αυτή την μελέτη, είκοσι ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, με την πρώτη να λαμβάνει συμβατική περιοδοντική θεραπεία και την δεύτερη να λαμβάνει συμβατική θεραπεία και αντιμικροβιακή φωτοδυναμική θεραπεία σε συνδυασμό με χορήγηση *Paracarie*. Τα αποτελέσματα οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι αυτή η θεραπεία μείωσε τα βακτήρια στους περιοδοντολογικούς θύλακες και άρα μπορεί να αποτελέσει μέρος της στρατηγικής για την θεραπεία της περιοδοντίτιδας (Anselmo G. G., et al., 2020).¹¹²

ΣΤ5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η παπαΐνη έχει πολλές ιδιότητες, οι οποίες έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών, που επικεντρώνονται κυρίως στην επουλωτική και αντιμικροβιακή της δράση. Έτσι, όπως προαναφέρθηκε, το ένζυμο αυτό χρησιμοποιείται ως δραστικός παράγοντας σε αλοιφές, επίδεσμούς και τζελ για την θεραπεία πολλών ασθενειών, με τα οδοντιατρικά προϊόντα να κυριαρχούν. Η παπαΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάσπαση κυττάρων στο πρώτο στάδιο των παρασκευασμάτων κυτταροκαλλιέργειας (Sawierucha J. et al., 2018).¹¹³ Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη συναρμολόγηση λεπτών μεμβρανών σε κύτταρα (Bawazer L. A. et al., 2018).¹¹⁴ Μία ακόμα εφαρμογή για την παπαΐνη και την ομάδα των πρωτεασών που συμπεριλαμβάνεται ήταν στην διαχείριση της COVID-19, καθώς αρκετές μελέτες αναφέρουν τις papain-like πρωτεάσες ως στόχους για την θεραπεία της (Agrawal N. et al., 2022).¹¹⁵ Τέλος, παρά το εύρος των δράσεων της, η Υπηρεσία Φαγητών και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (F.D.A.) έχει προβεί σε συστάσεις σχετικά με τα προϊόντα παπαΐνης λόγω των αναφορών για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αλλεργικές αντιδράσεις, σε ασθενείς. Έτσι, άλλες έρευνες έχουν επικεντρωθεί στην εφαρμογή της παπαΐνης σε νανοσωματίδια ως ασφαλή για βιοϊατρική χρήση για δερματολογικές ή τοπικές χορηγήσεις (Lima CSAd et al., 2020).¹¹⁶

Z. ΠΡΟΠΟΛΗ

Z1. ΠΗΓΕΣ ΠΡΟΠΟΛΗΣ

Η πρόπολη είναι μια ρητινώδης ουσία που συλλέγεται από τις μέλισσες από μπουμπούκια δέντρων, θάμνων και πράσινων φυτών. Οι μέλισσες χρησιμοποιούν την πρόπολη για να στεγανοποιήσουν και να απολυμαίνουν το εσωτερικό της κυψέλης όπου θα φιλοξενηθούν οι γόννοι των μελισσών και θα αποθηκευτούν το μέλι και η γύρη. Η πρόπολη προέρχεται από διαφορετικά μέρη φυτών, όπως μπουμπούκια, ανθοφόρους οφθαλμούς και ρητινώδη εκκρίματα, τα οποία συλλέγονται από τις μέλισσες και λαμβάνονται για να χρησιμοποιηθούν στην κυψέλη. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η πρόπολη που παράγεται στο βόρειο ημισφαίριο είναι αποτέλεσμα της δραστηριότητας των μελισσών κατά την άνοιξη, το καλοκαίρι και τις αρχές του φθινοπώρου, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διαφορές στη σύνθεση λόγω εποχικότητας. Από την άλλη πλευρά, λόγω του λιγότερο αυστηρού κλίματος, οι μέλισσες στο νότιο ημισφαίριο συλλέγουν και παράγουν πρόπολη καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Η πρόπολη είναι επομένως πιο συχνά γνωστή ανάλογα με τη γεωγραφική θέση προέλευσής της, όπως η βραζιλιάνικη, η ελληνική και η ινδική πρόπολη. Ως εκ τούτου, μπορεί να υπάρχουν επτά τύποι πρόπολης, σύμφωνα με τις φυτικές πηγές, συμπεριλαμβανομένης της πρόπολης λεύκας (*Populus spp.*), της πρόπολης *Eucalyptus*, της πρόπολης *Baccharis* (πράσινης πρόπολης Βραζιλίας), της *Clusia* (κόκκινης πρόπολης Βραζιλίας), της πρόπολης *Macaranga* (πράσινη πρόπολη Ταϊβάν), της πρόπολης

Betula και της μεσογειακής πρόπολης (Valero da Silva M. et al., 2020, Kurek-Górecka A. et al., 2020).^{117,118}

Z2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η πρόπολη αποτελείται γενικά από περίπου 50% ρητίνη και βάλαμο, 30% κερί, 10% αιθέρια και αρωματικά έλαια, 5% γύρη και 5% διάφορες άλλες ουσίες. Η χημική της σύσταση είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη καθώς σε αυτήν έχουν ανιχνευθεί περισσότερες από 300 χημικές ενώσεις. Τα υπόλοιπα συστατικά της είναι αρωματικές ουσίες, ζάχαρα, βάλαμο, τερπένια, αλειφατικά οξέα και οι εστέρες τους, φλαβόνες, ανόργανες ουσίες, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και άλλα γνωστά και άγνωστα συστατικά. Το χρώμα της πρόπολης ποικίλει από κιτρινοπράσινο, πορτοκαλοπράσινο μέχρι καστανό και σκούρο καφέ, και εξαρτάται από το φυτό προέλευσής της, από τις προσμίξεις κεριού και γύρης αλλά και από τον χρόνο παραμονής της στην κυψέλη. Σε χαμηλές θερμοκρασίες μικρότερες από 15° C η πρόπολη είναι υαλοποιημένη και άρα ιδιαίτερα σκληρή. Σε μεγαλύτερες θερμοκρασίες από 30° C αρχίζει και αποκτά πλαστικότητα και μετατρέπεται αυξητικά σε κολλώδη ουσία. Τυπικά, η πρόπολη λιώνει στους 60-70° C και έχει πυκνότητα περίπου 1,12gr/ml. Είναι εντελώς αδιάλυτη στο νερό ενώ διαλύεται στην αιθυλική αλκοόλη, στην γλυκόλη και σε άλλους οργανικούς διαλύτες (Silva M. et al., 2020).¹¹⁷

Η ελληνική πρόπολη, από διάφορες περιοχές της χώρας, έχει πρόσφατα αναλυθεί εκ νέου για τη βιοχημική της σύνθεση καθώς και για τις αντιοξειδωτικές της δυνατότητες. Από τους οκτώ διαφορετικούς τύπους που αναλύθηκαν, η συνολική περιεκτικότητα σε φαινολικές ουσίες κυμαίνεται από 113–181 mg/g. Η συνολική περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή κυμαίνεται από 46–86 mg/g (Silva M. et al., 2020).¹¹⁷

Z3. ΔΡΑΣΗ

Η πρόπολη δρα ως αντιοξειδωτικός, αντιμικροβιακός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας. Οι επουλωτικές ιδιότητες της πρόπολης αποτέλεσαν το επίκεντρο πρόσφατης έρευνας σε ένα μοντέλο δερματικού τραύματος σε αρσενικούς αρουραίους Wistar. Οι αρουραίοι υποβλήθηκαν σε μια τομή διαμέτρου 2 cm στην επιδερμίδα της ραχιαίας περιοχής και στην συνέχεια ακολουθήθηκε πρωτόκολλο θεραπείας της πληγής με κόκκινη βραζιλιάνη πρόπολη. Πραγματοποιήθηκαν μακροσκοπικές, ιστολογικές και ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις, αποκαλύπτοντας ότι η κόκκινη πρόπολη ενίσχυσε τη συστολή του τραύματος, την επιθηλιοποίηση και ρυθμίσει την κατανομή των παραγόντων που σχετίζονται με την επούλωση, κυρίως του κολλαγόνου I, του κολλαγόνου III, του MMP-9, του TGF-β3 και του VEGF. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η κόκκινη πρόπολη Βραζιλίας προάγει την ενισχυμένη επούλωση τραυμάτων ρυθμίζοντας αυξητικούς παράγοντες και

αντιοξειδωτικά μόρια που σχετίζονται με την επούλωση δερματικών τραυμάτων (Conceição M. et al., 2022).¹¹⁹ Μία ακόμα μελέτη διερεύνησε την επίδραση του εκχυλίσματος κόκκινης πρόπολης της Βραζιλίας στη φλεγμονή και την επούλωση πληγών σε ποντίκια, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο αποκατάστασης ιστού. Σε ελβετικά αρσενικά ποντίκια δημιουργήθηκε μια πλήρους πάχους πληγή εκτομής και υποβλήθηκαν σε αγωγή από το στόμα με ημερήσιες δόσεις εκχυλίσματος βραζιλιάνικης κόκκινης πρόπολης ή διαλύματος νερού για την ομάδα ελέγχου. Μετά τη χορήγηση του εκχυλίσματος, παρατηρήθηκε ταχύτερο κλείσιμο του τραύματος, λιγότερα ουδετερόφιλα και μακροφάγα ανά τετραγωνικό χιλιοστό σε αναλύσεις ιστών, μείωση της ρύθμισης της έκφρασης πρωτεΐνης του pNF-κB παράγοντα μεταγραφής και μειωμένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TGF-β, TNF-α και IL-6. Τα αποτελέσματα αυτά ανέδειξαν έναν θετικό ρόλο της κόκκινης βραζιλιάνικης πρόπολης στη διαδικασία επούλωσης του τραύματος μέσω της καταστολής της φλεγμονώδους απόκρισης κατά την αποκατάσταση των ιστών (Corrêa F. R. S. et al., 2017).¹²⁰

Επιπλέον, την επουλωτική δράση της πρόπολης Ταϊλάνδης σε τραύματα ούλων προσπάθησαν να μελετήσουν ο Suppanut Jongjitaree και η ομάδα του. Σε αυτή την έρευνα είχαν στόχο να αξιολογήσουν τις αντιοξειδωτικές και επουλωτικές δράσεις του εκχυλίσματος n-εξανίου της πρόπολης, του οξικού αιθυλεστέρα του εκχυλίσματος της πρόπολης και του υδατικού εκχυλίσματος των κλασμάτων αιθανολικού εκχυλίσματος της πρόπολης Ταϊλάνδης *in vitro* σε τραύματα ούλων. Οι επιδράσεις των κλασμάτων της πρόπολης προσδιορίστηκαν στον πολλαπλασιασμό, στη μετανάστευση και στην *in vitro* επούλωση τραυμάτων σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές ινοβλαστών των ούλων και τα αποτελέσματα έδειξαν ενίσχυση στην επούλωση των πληγών και στα τρία εκχυλίσματα πρόπολης με αποδοτικότερο το εκχύλισμα n-εξανίου. (Jongjitaree S. et al., 2022)¹²¹ Άλλοι ερευνητές πειραματίστηκαν στην επούλωση τραυμάτων σε μοντέλο ποντικίου από τα υδρολύματα κολλαγόνου με κερί μελιού και πρόπολης. Το ικρίωμα αυτό χαρακτηρίστηκε μέσω *in vitro* ενζυματικής αποικοδόμησης και σε *in vivo* μοντέλου ποντικού επούλωσης πληγών για μετάγραφα και πρωτεϊνικούς δείκτες που σχετίζονται με αυτή. Σε συμφωνία με τις προαναφερθείσες μελέτες και αυτά τα πειραματικά ευρήματα κατέληξαν στην εμφάνιση σημαντικής μείωσης στη φλεγμονή και στους δείκτες της φλεγμονής καθώς και στην επίτευξη ταχύτερης διαδικασίας επούλωσης πληγών λόγω των συστατικών της πρόπολης (Ibrahim H.I.M. et al., 2022).¹²²

Τέλος, η πρόπολη έχει μελετηθεί και για τις αντιβακτηριακές της ιδιότητες, όπως προσπάθησαν να τις προσδιορίσουν ο Dembogursk και οι συνεργάτες του, το 2018. Σε αυτή την μελέτη εκχυλίσματα (αιθανολικά και υδροαιθανολικά) και κλάσματα καφέ πρόπολης Βραζιλίας αξιολογήθηκαν για αντιοξειδωτική, αντιβακτηριακή και αντιβιομεμβρανική δράση τους. Κατά την πειραματική διαδικασία τα κλάσματα πρόπολης σκότωσαν περίπου το 93% του *Staphylococcus aureus*, έδειξαν δράση έναντι του *T. vaginalis* καθώς και σημαντική αντιοξειδωτική ικανότητα (de Oliveira Dembogurski D. S. et al., 2018).¹²³

Z4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

Η πρόπολη μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα (π.χ. με τη μορφή σταγόνων ή ψεκασμού) ή να εφαρμοστεί στο δέρμα, έχοντας διάφορες χρήσεις στην ιατρική και την κοσμετολογία. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά της δεν ήταν πάντοτε επιστημονικά αποδεδειγμένη. Οι ερευνητές έχουν εκμεταλλευτεί την ευεργετική δράση της στο δέρμα, αναπτύσσοντας προϊόντα με κύριο συστατικό την πρόπολη. Μία τυχαίοποιημένη δοκιμή σε διαβητικούς ασθενείς με έλκη ποδιού χορήγησε συμβατικές θεραπείες για το διαβητικό έλκος ποδιού με επιπλέον τοπική αλοιφή πρόπολης. Η διαδικασία επούλωσης του έλκους παρατηρήθηκε για 4 εβδομάδες και συγκρίθηκε με την ομάδα ασθενών που λαμβάνουν μόνο την θεραπεία όσον αφορά το μέγεθος, το ερύθημα, τα εξιδρώματα, τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και τον ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση τοπικής αλοιφής πρόπολης σε συνδυασμό με τις συμβατικές θεραπείες του διαβητικού έλκους του ποδιού θα μπορούσε να μειώσει το μέγεθος των ελκών (Afshamizadeh M. et al., 2018).¹²⁴ Το 2019 μία άλλη κλινική μελέτη, επίσης, αξιολόγησε την επίδραση ενός σπρέι πρόπολης ως ανοσοενισχυτικού στην επούλωση των διαβητικών ελκών του ανθρώπινου ποδιού. Η μελέτη περιελάμβανε 31 άτομα με διαβήτη τύπου 2 σε θεραπεία για τραύματα διαβητικού ποδιού στο Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο από το Περιφερειακό Νοσοκομείο της Talca οι οποίοι έλαβαν την περιπατητική θεραπεία επούλωσης σε συνδυασμό με το σπρέι πρόπολης (3%). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το σπρέι πρόπολης προάγει τη μείωση της επιφάνειας του τραύματος και δεν τροποποιεί τις βιοχημικές παραμέτρους στον ορό των υπό μελέτη ατόμων. Η τοπική χρήση της πρόπολης, δηλαδή, αποδείχθηκε μια ενδιαφέρουσα θεραπευτική στρατηγική ως επικουρικό στη φροντίδα των τραυμάτων του διαβητικού ποδιού λόγω της ικανότητάς της να βελτιώνει και να προάγει την επούλωση με βάση το αντιφλεγμονώδες και αντιοξειδωτικό της προφίλ (Mujica V. et al., 2019).¹²⁵

Η πρόπολη επίσης βρίσκει εφαρμογή και σε οδοντιατρικά προϊόντα για αντιμετώπιση πληγών στο βλεννογόνο του στόματος. Μία κλινική δοκιμή εξέτασε την κλινική και ανοσολογική αποτελεσματικότητα του MAEC, ενός φαρμάκου με εκχυλίσματα πρόπολης και μανγκοστίν, καθώς και την ασφάλεια από τα αναφερόμενα αποτελέσματα των ασθενών στην ουλίτιδα και την αρχόμενη περιοδοντίτιδα. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 104 ασθενείς με διάγνωση ουλίτιδας ή αρχόμενης περιοδοντίτιδας. Κατά την έναρξη, οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία είτε στην ομάδα δοκιμής, με ημερήσια πρόσληψη μίας μόνο κάψουλας που περιείχε 194 mg MAEC για οκτώ εβδομάδες, είτε στην ομάδα ελέγχου, με εικονικό φάρμακο. Η κλινική περιοδοντική εικόνα και οι ανοσολογικές παράμετροι από το σάλιο και το ουλικό υγρό αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη, τέσσερις και οκτώ εβδομάδες μετά την θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε σημαντική διαφορά του τροποποιημένου ουλικού δείκτη στις τέσσερις και οκτώ εβδομάδες μεταξύ της ομάδας δοκιμής και της ομάδας ελέγχου οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η από του στόματος χορήγηση MAEC θα είχε τη δυνατότητα

να μειώσει τη φλεγμονή των ούλων κλινικά και ανοσολογικά σε ασθενείς με ουλίτιδα και αρχόμενη περιοδοντίτιδα. (Park J. Y. et al., 2021)¹²⁶ Επιπλέον, η πρόπολη μελετήθηκε και ως θεραπεία σε επιπτώσεις της χημειοθεραπείας. Στο πανεπιστήμιο της Ρώμης διεξήχθη μία δοκιμή, η οποία στόχευε στην αξιολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της συμμόρφωσης με την πρόπολη ως πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Εξήντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ένα ξηρό εκχύλισμα πρόπολης σε συνδυασμό με στοματική έκπλυση με διπτανθρακικό νάτριο, είτε στοματική έκπλυση με διπτανθρακικό νάτριο (ομάδα ελέγχου). Η στοματική βλεννογονίτιδα αξιολογήθηκε στα διάφορα χρονικά στάδια της θεραπείας και καταγράφηκε η συμμόρφωση, η ανεκτικότητα της πρόπολης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Τελικά, το σκεύασμα πρόπολης σε συνδυασμό με το διάλυμα διπτανθρακικού νατρίου ήταν ασφαλές, καλά ανεκτό και αποτελεσματικό στην πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (Piredda M. et al., 2017).¹²⁷

Τέλος, ένα υδατοδιαλυτό διάλυμα που περιέχει 15% εκχύλισμα πρόπολης, νερό και φυτική γλυκόλη ως φορέα (Bee'o® Up) μελετήθηκε για την επίδραση του στην επούλωση τραυμάτων σε ασθενείς με κύστη κόκκυγος. Σε αυτή την δοκιμή, συνολικά 33 ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες μελέτης (όπου εφαρμόστηκε το προϊόν στην πληγή) και ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και οι περιοχές του τραύματος αναλύθηκαν μετεγχειρητικά ανα επτά ημέρες. Τα αποτελέσματα οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η πρόπολη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιτάχυνση της επούλωσης τραυμάτων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο για κύστη κόκκυγος (Kubat M. et al., 2021).¹²⁸

Z5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Τα προϊόντα της μέλισσας αποτελούνται από πολυάριθμες ουσίες, συμπεριλαμβανομένης της πρόπολης, της γύρης των μελισσών και του βασιλικού πολτού, οι οποίες είναι από καιρό γνωστές για τις φαρμακευτικές και ευεργετικές τους ιδιότητες. Οι ευρείες βιολογικές τους επιδράσεις ήταν γνωστές και χρησιμοποιούνται από την αρχαιότητα. Τα προϊόντα της μέλισσας έχουν χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως θεραπευτικά φάρμακα, αλλά και για την περιποίηση του δέρματος ως συστατικά καλλυντικών. Η επίδραση των προϊόντων της μέλισσας στο δέρμα έχει αποδειχθεί από πολυάριθμες μελέτες, και η χρήση μελιού, πρόπολης και γύρης στην επούλωση πληγών υπογραμμίζει τη θεραπευτική τους αξία. Κάθε μελισσοκομικό προϊόν διαθέτει συγκεκριμένα δραστικές ουσίες που καθορίζουν τη χρήση του για διάφορα δερματικά προβλήματα. Τα προϊόντα της μέλισσας θεωρούνται πιθανή πηγή φυσικών αντιοξειδωτικών όπως φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα ή τερπενοειδή (Silva M. et al., 2020).¹¹⁷

Η πρόπολη είναι γνωστή ως πηγή φυσικών ενώσεων με τεράστιες βιολογικές και φαρμακολογικές δυνατότητες και την ικανότητα πρόληψης και θεραπείας πολλών ασθενειών. Έχει αποδεδειγμένες αντιμικροβιακές, αντιμυκητιακές, επουλωτικές και

επανορθωτικές δράσεις και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ελκών, βακτηριακών λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης), ιικών λοιμώξεων (όπως κρυολογήματα και γρίπη), μυκητιασικών λοιμώξεων και πρωτοζωικών λοιμώξεων. Η πρόπολη χρησιμοποιείται επίσης για να ενισχύσει το ανοσοποιητικό σύστημα και να θεραπεύσει τα γαστρεντερικά προβλήματα. Έτσι, οι επιστήμονες επικεντρώνονται στην εφαρμογή της στην ιατρική και τις συναφείς επιστήμες, μέσω πολλών *in vitro* δοκιμών και προκλινικών ερευνών (*in vivo*) που αποκάλυψαν σημαντικούς στόχους και γενικούς μηχανισμούς δράσης της πρόπολης. Εξίσου ανεπτυγμένη ήταν και η μελέτη των δυνατοτήτων της πρόπολης στον τομέα των ζωικών βιομηχανιών τροφίμων κτηνοτροφία, καλλυντικά κ.λπ. Η πρόπολη μπορεί να φτάσει στο εμπόριο υπό την μορφή ακατέργαστης στερεής πρόπολης ή με την μορφή σκευασμάτων πρόπολης όπως η σκόνη πρόπολης, πάστες, αλοιφές, γαλακτώματα πρόπολης, αλκοολικά ή γλυκολικά βάμματα, εκχυλίσματα, σιρόπια, έλαια, χάπια και ταμπλέτες πρόπολης. Επίσης, σκευάσματα πρόπολης μπορούν να συνδυαστούν με άλλα προϊόντα της μέλισσας, όπως η γύρη και το μέλι, ή ακόμη και με άλλα βοτανικά σκευάσματα (El-Guendouz S. et al., 2019, Santos L. M. et al., 2020).^{129,130}

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως αναφέρθηκε, οι ήδη υπάρχουσες θεραπείες για την αντιμετώπιση των πληγών είναι ανεπαρκείς και αυτό μπορεί να φανεί από τον επιπολασμό τους είτε πρόκειται για χρόνια τραύματα είτε για οξείες πληγές. Το σημαντικότερο κομμάτι της περίθαλψης ενός τραύματος φαίνεται να είναι η αποφυγή και αντιμετώπιση πιθανών μολύνσεων. Η επούλωση των πληγών είναι μια πολύπλοκη διαδικασία και μεταξύ άλλων απαιτείται σύνθεση κολλαγόνου για να πραγματοποιηθεί. Αυτή η σύνθεση εξαρτάται από την υδροξυλίωση της προλίνης και της λυσίνης, την παρουσία συμπαραγόντων όπως οι βιταμίνες A, E και C, ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το σελήνιο καθώς και από την οξυγόνωση των κυττάρων (Mehl AA et al., 2021).¹³¹ Οι ουσίες που παρουσιάστηκαν δρουν με τρόπους που επηρεάζουν συγκεκριμένα στάδια της επούλωσης βοηθώντας την διαδικασία να κυλήσει γρηγορότερα και πιο ομαλά .

Η βιταμίνη A δρα υποβοηθώντας το ανοσοποιητικό σύστημα ενώ συγχρόνως έχει αντιφλεγμονώδη δράση. Παίζει βασικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού, με δράσεις που βοηθούν στη διατήρηση της ακεραιότητας των βλεννογόνων, τη διαφοροποίηση, την ανάπτυξη και τη λειτουργία των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων, των κυττάρων Langerhans και των λεμφοκυττάρων T και B. Κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών διεργασιών, τα επίπεδα της βιταμίνης A μπορεί να μειωθούν σημαντικά, μια επιπλέον αιτία χορήγησής της (Mehl AA et al., 2021).¹³¹

Η βιταμίνη D, φαίνεται να συμβάλει κυρίως στον πολλαπλασιασμό, ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό των βλαστοκυττάρων ενώ συμβάλει στην γενική υγεία του δέρματος ακόμη και του οργανισμού γενικότερα, με τον υποδοχέα της να έχει ιδιαίτερα σημαντική δράση στην επούλωση. Ένα σημαντικό ποσοστό του

πληθυσμού έχει έλλειψη βιταμίνης D και η ανεπάρκειά της σχετίζεται με κακή επούλωση πληγών. Επιπλέον, έχει ενδιαφέρον η αυξανόμενη χρήση της D3 στην αγορά (Oda Y et al., 2018).³⁵

Η βιταμίνη E έχει κυρίως αντιοξειδωτική και ανοσολογική δράση. Η ανεπάρκεια βιταμίνης E βλάπτει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, ενώ υπάρχουν στοιχεία από μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης E, πάνω από τις τρέχουσες διατροφικές συστάσεις, ενισχύουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Καθώς συνεχίζονται οι προσπάθειες για την κατανόηση της επίδρασης της βιταμίνης E στη λειτουργία του ανοσοποιητικού, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αποσαφήνιση των μηχανισμών που εμπλέκονται, ωστόσο οι περισσότερες μελέτες ως τώρα έχουν επικεντρωθεί στη λειτουργία των T-κυττάρων και στη ρύθμιση της απόκρισης της Th1. Εξίσου σημαντικό είναι μελλοντικά, να διερευνηθούν οι βέλτιστες δόσεις βιταμίνης E ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε οργανισμού(άτομα σε διαφορετικά στάδια ζωής, κατάσταση υγείας, γενετική ετερογένεια κ). (Lewis E. D. et al., 2019)⁶²

Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ, αν και δεν έχει τόσο καλά τεκμηριωμένη επουλωτική δράση όσο το DHA (του οποίου είναι ο πρόδρομος), που χρησιμοποιείται σε αρκετά προϊόντα για την επούλωση πληγών (κυρίως αλοιφές), επιταχύνει την φλεγμονώδη διαδικασία, η παράταση της οποίας φέρνει δυσχερή αποτελέσματα στην επούλωση, ενώ συμβάλλει και στην νεοαγγείωση.

Το κολλαγόνο μεταξύ των πολλών οφέλιμων δράσεων στο δέρμα, μπορεί να ρυθμίζει τις δράσεις της επούλωσης, επιστρατεύει διάφορους χημειοτακτικούς παράγοντες και βοηθάει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Δόθηκε μια παραπάνω έμφαση στο κολλαγόνο θαλάσσιας προέλευσης, αφού με βάση την βιοβιβλιογραφία που μελετήθηκε/ φαίνεται να πλεονεκτεί από το κολλαγόνο ζωϊκής προέλευσης. Η απόκτησή του μπορεί να γίνει από παραπλήσια αλιεύματα, είτε τμήματα των ψαριών που πετιούνται καθώς δεν προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση ακόμη και από οργανισμούς που προκαλούν προβλήματα στην οικονομία όπως το *Asterina pectinifera*, ένα θαλάσσιο είδος αστερία που απαντάται κυρίως στην Κορέα, την ανατολική Ρωσία, την Ιαπωνία και την Κίνα και θεωρείται επικίνδυνο επειδή καταστρέφει τις θαλάσσιες υδατοκαλλιέργειες όπως οι εκμεταλλεύσεις στρειδιών, αλάτων και αχιβάδας (Han SB et al., 2021).¹³² Έτσι το θαλάσσιο κολλαγόνο μπορεί να αποτελέσει μια πιο οικολογική πρώτη ύλη για εφαρμογή σε θεραπείες που αφορούν την επούλωση πληγών. Αξίζει να σημειωθεί ότι ανεξαρτήτως πηγής, είναι σημαντικό το κολλαγόνο να υδρολύεται σε πεπτίδια χαμηλότερου μοριακού βάρους πριν την χρήση του σε τοπικές θεραπείες, καθώς εμφανίζουν καλύτερη απορρόφηση από το δέρμα και ότι οι αλληλουχίες με μεγάλη περιεκτικότητα σε L-Αργινίνη φαίνεται να είναι πιο επουλωτικές.

Η Παπαϊνή είναι εύκολα προσβάσιμη Α' ύλη και βρίσκει εφαρμογές στην επούλωση ως βακτηριοκτόνο, αντιφλεγμονώδες συστατικό που αυξάνει την νεοαγγείωση. Κάθε δερματική εφαρμογή της έχει την ιδιαιτερότητά της, όλες όμως σχετίζονται με την ικανότητα του ενζύμου να δρα στο ανθρώπινο δέρμα, προάγοντας την υδρόλυση των πρωτεϊνών και των δομών τους. Επιπλέον, ως ένζυμο, η δράση της

εξαρτάται από το pH, τη θερμοκρασία, την πίεση, την ιοντική ισχύ κ.λπ. Για να δημιουργηθούν σκευάσματα που παρουσιάζουν την επιθυμητή δραστηριότητα, πρέπει πρώτα να αξιολογηθούν όλες αυτές οι παράμετροι (Chen Y. et al., 2017).
104

Η πρόπολη εφαρμόζεται ως αντιοξειδωτικός αντιφλεγμονώδης και αντιβιοτικός παράγοντας. Έχει ρυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στα μαστοκύτταρα που υποστηρίζουν την επούλωση των πληγών. Επίσης μειώνει τον βακτηριακό αποικισμό και αποτρέπει το σχηματισμό βιομεμβρανών, που τεκμηριωμένα επηρεάζουν την ανοσολογική απόκριση και έχουν αρνητική επίδραση στη επούλωση των χρόνιων τραυμάτων. Παράγοντες όπως η πηγή της πρόπολης, η δοσολογία και οι διαλύτες εκχύλισής της, πιθανόν να επηρεάσουν την αντιμικροβιακή δράση της και την ικανότητα επούλωσης (Kubat M. et al., 2021).¹²⁸

Όλες οι ουσίες που αναφέρθηκαν, έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι φυσικής προέλευσης που συνήθως συνδέεται με αυξημένη βιοσυμβατότητα. Έπιπλέον έχουν πληθώρα εφαρμογών και βρίσκουν όλες εφαρμογή στην από του στόματος χρήση. Ένα μοτίβο που παρατηρήθηκε είναι ότι πολλές από τις ουσίες αυτές βοηθούν στην διαχείριση της φλεγμονής και έχουν αντιμικροβιακές ιδιότητες ή ρυθμίζουν τους χημειοτακτικούς παράγοντες. Έτσι τονίζεται η σημασία υποβοήθησης των αρχικών σταδίων της επούλωσης και της αποφυγής μόλυνσεων.

Στην παρούσα εργασία, χρησιμοποιήθηκαν πιο πρόσφατες μελέτες που αφορούν την επουλωτική δράση των παραπάνω ουσιών με αρκετές από αυτές να αφορούν πιλοτικές δοκιμές σκευασμάτων, ωστόσο υπάρχουν κάποιες ουσίες με αποδεδειγμένη επουλωτική δράση που εφαρμόζονται σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα και διατίθενται ευρέως στην αγορά. Έτσι, κλείνοντας θα γίνει μία σύντομη αναφορά σε τρεις από αυτές.

Οι ισοεξενυλοναφθαζαρίνες (isoexenylnonaphthazarines) είναι ένα μίγμα από αλκανίνη, σικονίνη και εστέρες αυτών που προέρχονται από το εκχύλισμα της ρίζας του *Alkanna tinctoria* L. Tausch, ενός πολυετούς βοτάνου που χρησιμοποιείται από την αρχαιότητα για την θεραπεία αποστημάτων, φλεγμονών, ελκών και πληγών από την αρχαιότητα, λόγω της παρουσίας αλκανίνης, που είναι και ο χρωστικός παράγοντας στην ρίζα του φυτού. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αλκανίνη μπορεί να καταστείλει τη λειτουργία των ενεργοποιημένων κυττάρων του ανοσοποιητικού στην ψωρίαση. Η αλκανίνη και η σικονίνη έχουν απίστευτες αντιγηραντικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές και επουλωτικές ιδιότητες. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιούνται για ιατρικές εφαρμογές και στην παρασκευή ισχυρών φαρμάκων επούλωσης πληγών. Αλοιφές επούλωσης τραυμάτων με βάση το εκχύλισμα ρίζας *Alkanna tinctoria* όπως το Helixderm και το Histoplastin red περιλαμβάνουν αλκανίνη και η σικονίνη και σχετικά παράγωγά τους ως ενεργά συστατικά (Γαληνός, Rana S., Chauhan P. 2022).^{133,134,135}

Το *Centella asiatica*, είναι το τιτλοποιημένο εκχύλισμα του φυτού Σεντέλλα, γνωστού και ως *Gotu Kola*, που ευδοκιμεί κυρίως στη νήσο Μαδαγασκάρη και έχει καλά τεκμηριωμένη επουλωτική ικανότητα. Το εκχύλισμα της Σεντέλλα έχει συσταθεί για τη θεραπεία μιας ποικιλίας δερματικών παθήσεων όπως ο λύκος, το

έκζεμα, η ψωρίαση, η λέπρα και τα κισσώδη έλκη.Χρησιμοποιείται ευρέως καθώς είναι αποτελεσματικό στην κλινική θεραπεία με εξέχουσες ιδιότητες όπως αντικαρκινικές, αντιβακτηριακές, αντιμυκητιακές, αντιφλεγμονώδεις, νευροπροστατευτικές, αντιοξειδωτικές, επουλωτικές και αντικαταθλιπτικές. Το εκχύλισμα *C. asiatica* επηρεάζει θετικά την επούλωση των πληγών βελτιώνοντας τη σύνθεση κολλαγόνου και τη μικροκυκλοφορική λειτουργία. Τα κύρια δραστικά τριτερπενιά του, είναι ο ασιατικοσίδης, το ασιατικό οξύ, η μαντεκασοσίδη και το μαδεκασικό οξύ. Η ποσότητα αυτών των βιοδραστικών ενώσεων στο εκχύλισμα εξαρτάται από τον ιστό του φυτού, τον οικότυπο και το μέσο εκχύλισης που χρησιμοποιείται. Η ενίσχυση της επούλωσης των πληγών, ιδιαίτερα στο στάδιο της αγγειογένεσης μπορεί να οφείλεται στη διέγερση παραγωγής κολλαγόνου τύπου I, καθώς και στην αύξηση της παραγωγής του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (FGF) και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) (Γαληνός, Arribas-López E et al., 2022, Prakash V. et al., 2017).^{133,136,137}

Η χρησιμότητα του αργύρου για τη θεραπεία τραυμάτων είναι γνωστή από το 69 π.Χ. .Ενώ το μέταλλο αργύρου (Ag) δεν έχει φαρμακευτική δράση, το ιόν αργύρου (Ag⁺) έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα και είναι κυτταροτοξικό σε βακτήρια, ιούς, ζυμομύκητες και μύκητες. Η ιδανική τοπική θεραπεία εγκαυμάτων θα πρέπει να μειώνει το βακτηριακό φορτίο του τραύματος χωρίς να παρεμποδίζει τη διαδικασία της επούλωσης. Ως εκ τούτου, η αργυρούχος σουλφαδιαζίνη (SSD), ένας πολύ γνωστός βακτηριοκτόνος παράγοντας, επί του παρόντος αποτελεί τη βασικότερη τοπική θεραπεία εγκαυμάτων, συχνά χρησιμοποιούμενη σε εγκαύματα δεύτερου και τρίτου βαθμού. Τα σκευάσματα που την περιέχουν χρησιμοποιούνται για την πρόληψη, τη διαχείριση και τη θεραπεία λοιμώξεων από εγκαύματα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση SSD συμπεριλαμβάνουν την καθυστερημένη επούλωση πληγών, την ηπατική και νεφρική τοξικότητα και την αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής. Μία επιπλέον ανησυχία που συνοδεύει την χρήση της εν λόγω ουσίας και παρόμοιων ουσιών είναι η αυξανόμενη μικροβιακή αντοχή (Γαληνός, Khansa I. et al., 2019, Levin N J. et al., 2022 Oaks R.J. et al., 2022)^{133,138,139,140}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η επούλωση είναι μία πολύ περίπλοκη διαδικασία, για τη επίτευξη της οποίας λειτουργούν συνεργιστικά πάρα πολλοί παράγοντες.
- Έχει σημασία η διερεύνηση ύπαρξης ή μη παθολογικών καταστάσεων σε έναν τραυματία καθώς ο διαβήτης, τα αυτοάνοσα, άλλες ασθένειες ακόμη και πιθανή συννοσηρότητα θα μπορούσαν να μετατρέψουν ένα τραύμα σε χρόνιο.
- Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των χρόνιων τραυμάτων απαιτείται περαιτέρω ανάπτυξη θεραπειών και διερεύνηση νέων δραστικών ουσιών.
- Πρέπει να αποφεύγεται η μόλυνση καθώς περιπλέκει αρκετά τη διαδικασία της επούλωσης.
- Η επούλωση επηρεάζεται διαφορετικά από την εκάστοτε δραστική ουσία αναλόγως με την ηλικία του τραυματία, την κατάσταση της υγείας του καθώς

και την μορφή μέσω της οποίας χορηγείται η ουσία αυτή. Σε πιο ευαίσθητες ουσίες όπως τα ένζυμα, η δράση τους επηρεάζεται από ακόμη περισσότερους παράγοντες.

- Μεταξύ των ουσιών που μελετήθηκαν (κυρίως βιταμίνες και κολλαγόνο) παρατηρείται πολύ καλή δράση από προϊόντα που χορηγούνται συστηματικά (δια του στόματος).
- Έχει σημασία η μορφή της ουσίας που χρησιμοποιείται και το μέσο, ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Ειδικά στους τοπικούς παράγοντες επούλωσης, τα αποτελέσματα συνήθως είναι καλύτερα με χρήση ναυοφορέων που ενσωματώνουν την δραστική ουσία ή μικρότερα μόρια αυτής ώστε να αυξάνεται η απορρόφησή της από το δέρμα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Sen Chandan K. "Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates." *Advances in wound care* vol. 10(5), (2021): 281-292. doi:10.1089/wound.2021.0026
- 2) Weller C.D.,Victoria T.,Geoffrey S.," First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence." *Frontiers in Pharmacology*, vol. 11,(2020).doi=10.3389/fphar.2020.00155
- 3) Daunton, C., Kothari, S., Smith, L., & Steele, D. "A history of materials and practices for wound management." *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*,vol. 20 (4),(2012): 174-176, 178-180, 182-186 <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.058025628512911>
- 4) Loukas M, Lanteri A, Ferraiola J, et al. Anatomy in ancient India: a focus on the *Susruta Samhita*. *J Anat*, vol. 217(6),(2010):646-650. doi:10.1111/j.1469-7580.2010.01294.x

- 5) Totelin L. "Hippocratic Corpus." Oxford Classical Dictionary, Oxford University Press. 28. (2023)
<<https://oxfordre.com/classics/view/10.1093/acrefore/9780199381135.001.0001/acrefore-9780199381135-e-8525>>
- 6) Bhattacharya S. "Wound healing through the ages." Indian journal of plastic surgery : official publication of the Association of Plastic Surgeons of India, vol. 45 (2), (2012): 177-9. doi:10.4103/0970-0358.101255
- 7) Díaz-García, D., Filipová, A., Garza-Veloz, I., & Martinez-Fierro, M. L., "A Beginner's Introduction to Skin Stem Cells and Wound Healing." International journal of molecular sciences, vol.22(20), (2021) doi:10.3390/ijms222011030
- 8) Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. "Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements." Cells, vol.11(15),(2022):2439.
<https://doi.org/10.3390/cells11152439>
- 9) Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. "Wound healing: a cellular perspective." Physiological reviews , vol.99 (1), (2019): 665-706. doi:10.1152/physrev.00067.2017
- 10) Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. "Wound Healing Phases." StatPearls, StatPearls Publishing, (2022)
- 11) Sorg, H., Tilkorn, D. J., Hager, S., Hauser, J., & Mirastschijski "Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts." European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes, vol. 58 no.1-2 (2017): 81-94. doi:10.1159/000454919
- 12) Polcz, M. E., & Barbul, A. "The role of Vitamin A in wound healing." Nutrition in Clinical Practice, Vol. 34 (5), (2019): 695–700 <https://doi.org/10.1002/ncp.10376>
- 13) Dattola, A., Silvestri, M., Bennardo, L., Passante, M., Scali, E., Patruno, C., & Nisticò, S. P. Role of vitamins in skin health: A systematic review. Current Nutrition Reports, vol. 9 (3), (2020): 226–235. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00322-4>
- 14) NIH, 2022 <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/#en16>
- 15) National Center for Biotechnology Information (NCBI), (2022). PubChem Compound Summary for CID 445354, Retinol. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Retinol>.
- 16) National Center for Biotechnology Information (NCBI), (2022). PubChem Compound Summary for CID 5280489, Beta-Carotene. Retrieved December 27, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Beta-Carotene>.
- 17) P. Berry Ottaway "The Technology of Vitamins in Food"; Springer New York, NY (2012). <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2131-0>
- 18) Chen, W., Zhao, S., Zhu, W., Wu, L., & Chen, X." Retinoids as an Immunity-modulator in Dermatology Disorders." Archivum Immunologie et Therapiae Experimentalis. vol. 67(6),(2019):355-365 doi:10.1007/s00005-019-00562-5

- 19) Harris, T. A., Gattu, S., Propheter, D. C., Kuang, Z., Bel, S., Ruhn, K. A., Chara, A. L., Edwards, M., Zhang, C., Jo, J. H., Raj, P., Zouboulis, C. C., Kong, H. H., Segre, J. A., & Hooper, L. V. . Resistin-like Molecule α Provides Vitamin-A-Dependent Antimicrobial Protection in the Skin. *Cell host & microbe*, vol.25(6), (2019): 777–788 <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.04.004>
- 20) Liggins MC, Li F., Zhang L., Dokoshi T., Gallo R.L.; “Retinoids Enhance the Expression of Cathelicidin Antimicrobial Peptide during Reactive Dermal Adipogenesis.” *J.Immunol*15,vol.203(6),(2019):1589–1597. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900520>
- 21)Kahbazi, M., Sharafkhah, M., Yousefichaijan, P., Taherahmadi, H., Rafiei, M., Kaviani, P., Abaszadeh, S., Massoudifar, A., & Mohammadbeigi, A. “ Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. “*Complementary therapies in medicine*, vol. 42, (2019): 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.007>
- 22)Hummel, T., Whitcroft, K. L., Rueter, G., & Haehner, A.,”Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss.” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol.274 (7), (2017) :2819–2825. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4576-x>
- 23) Patel N, Penkert RR, Sealy RE, Surman SL, Jones BG, Ringwald-Smith K, Ross AC, Hurwitz JL.” Retinol Binding Protein, Sunlight Hours, and the Influenza Virus-Specific Immune Response.” *Biomedicines*. Vol. 10 (9),(2022):2322. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092322>
- 24)Zasada, M., & Budzisz E. “Retinoids: Active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments.” *Advances in Dermatology and Allergology*,vol.36(4), (2019): 392–397. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.87443>
- 25)Wagner, N., Benkali, K., Alió Sáenz, A., Poncet, M. and Graeber, M.,” Clinical Pharmacology and Safety of Trifarotene, a First-in-Class RAR γ -Selective Topical Retinoid.” *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 60 (2020): 660-668. <https://doi.org/10.1002/jcph.1566>
- 26) Zasada, M., Budzisz, E., & Erkiert-Polguj, A.” A clinical anti-ageing comparative study of 0.3 and 0.5% retinol serums: A clinically controlled trial.” *Skin Pharmacology and Physiology*, vol.33(2), (2020): 102–116. <https://doi.org/10.1159/000508168>.
- 27)Sadick, N., Edison, B. L., John, G., Bohnert, K. L., & Green, B.” An Advanced, Physician-Strength Retinol Peel Improves Signs of Aging and Acne Across a Range of Skin Types Including Melasma and Skin of Color.” *Journal of drugs in dermatology : JDD*, vol.18 (9), (2019): 918–923.
- 28)Pantzaris, M., Loukaides, G., Paraskevis, D., Kostaki, E.-G., & Patrikios, I.” Neuroaspis PLP10™, a nutritional formula rich in omega-3 and omega-6 fatty acids

with antioxidant vitamins including gamma-tocopherol in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. "Clinical Neurology and Neurosurgery, vol. 210,(2021): 106954. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106954>

29)Mehl, A. A., Damião, A. O. M. C., Viana, S. D. D. O., & Andretta, C. P." Hard-to-heal wounds: A randomised trial of an oral proline-containing supplement to aid repair." *Journal of Wound Care*,vol. 30 (1), (2021): 26–31. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.1.26>

30)Khalil, S., Bardawil, T., Stephan, C., Darwiche, N., Abbas, O., Kibbi, A. G., Nemer, G., & Kurban, M. " Retinoids: A journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. " *Journal of Dermatological Treatment*, vol.28(8),(2017): 684–696. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1309349>

31)Chang, S. W., & Lee, H. C." Vitamin D and health - The missing vitamin in humans." *Pediatrics and neonatology*, vol.60 (3),(2019): 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>

32) Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. "Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment." *Metabolites* vol. 11 (4),(2021): 255

33) National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5280795, Cholecalciferol. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholecalciferol>.

34) Lucas, A., & Wolf, M. "Vitamin D and health outcomes." *JAMA*,vol. 322(19), (2019): 1866. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17302>

35)Oda, Y., Hu, L., Nguyen, T., Fong, C., Zhang, J., Guo, P., & Bikle, D. D." Vitamin D receptor is required for proliferation, migration, and differentiation of epidermal stem cells and progeny during cutaneous wound repair." *Journal of Investigative Dermatology*, Vol.138(11),(2018):2423–2431. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.04.033>

36)Yuko Oda, Lizhi Hu, Thai Nguyen, Chak Fong, Chia-ling Tu, Daniel D. Bikle, "Combined Deletion of the Vitamin D Receptor and Calcium-Sensing Receptor Delays Wound Re-epithelialization", *Endocrinology*, Vol 158, no. 6(2017): 1929–1938, <https://doi.org/10.1210/en.2017-00061>

37) Daroach, M., Narang, T., Saikia, U. N., Sachdeva, N., & Sendhil Kumaran, M." Correlation of vitamin D and vitamin D receptor expression in patients with alopecia areata: A clinical paradigm." *International Journal of Dermatology*, vol.57(2), (2017): 217–222. <https://doi.org/10.1111/ijd.13851>

38)Georgieva, V., Kamolvit, W., Herthelius, M., Lühje, P., Brauner, A., & Chromek, M." Association between vitamin D, antimicrobial peptides and urinary tract infection in infants and young children." *Acta Paediatrica*,v ol.108, (2018) : 551-556
doi:10.1111/apa.14499

39)Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, Smith MA, Perrin R. "Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. "Am J Ther,vol.27 (5),(2020):485-490.

doi: 10.1097/MJT.0000000000001222.

40) Chang SW, Lee HC. "Vitamin D and health - The missing vitamin in humans." *Pediatrics and neonatology*, vol. 60(3), (2019): 237-244.
doi:10.1016/j.pedneo.2019.04.007

41) Razzaghi, R., et al., "The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized,.. " *Journal of Diabetes and Its Complications*, vol.31(4),(2017): 766-772
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.06.017>

42)Bubshait, D. A., Al-Dakheel, D. A., & Alanii, F. M." Topical vitamin D3: A randomized controlled trial (RCT)." *Clinical Nutrition ESPEN*, vol.27 (2018): 16–19.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.05.009>

43)Žmitek, K., Hribar, M., Hristov, H., & Pravst, I." Efficiency of vitamin D supplementation in healthy adults is associated with body mass index and Baseline Serum 25-Hydroxyvitamin D Level. " *Nutrients*, vol.12 (5), (2020): 1268.
<https://doi.org/10.3390/nu12051268>

44) Mansour, N. O., Mohamed, A. A., Hussein, M., Eldemiry, E., Daifalla, A., Hassanin, S., Nassar, N., Ghaith, D., & Mohamed Salah, E."The impact of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial." *Pharmacology Research & Perspectives*,vol. 8 (6), (2020): <https://doi.org/10.1002/prp2.679>

45) McCullough, P. J., Lehrer, D. S., & Amend, J. " Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 to 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven Year experience." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol.189, (2019): 228–239.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.010>

46)Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. "The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis". *The Lancet. Diabetes & Endocrinology (Meta-analysis)*, vol.2 (4),(2014): 307–320. [doi:10.1016/S2213-8587\(13\)70212-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70212-2). PMID 24703049.

47)Lee, G., & Han, S. " The role of vitamin E in immunity." *Nutrients*, vol. 10 (11), (2018): 1614. <https://doi.org/10.3390/nu10111614>

48) Rizvi, Saliha et al. "The role of vitamin e in human health and some diseases." *Sultan Qaboos University medical journal*, vol. 14 (2)(2014): 157-65.

49)Niki, E., & Abe, K. " vitamin E: Structure, properties and functions. *Vitamin E, Chemistry and Nutritional Benefits*, Chapter 1. (2019) DOI:10.1039/9781788016216-00001.

50)National Center for Biotechnology Information (NCBI) (2022). PubChem Compound Summary for CID 14985, Vitamin E. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vitamin-E>.

51)Dalia, A.M., Loh, T.C., Sazili, A.Q. et al. " Effects of vitamin E, inorganic selenium, bacterial organic selenium, and their combinations on immunity response in broiler chickens." *BMC Vet Res*,vol.14, (2018): 249. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1578-x>

52)Wang, L., Xu, X., Su, G., Shi, B., & Shan, A. " High concentration of vitamin E supplementation in sow diet during the last week of gestation and lactation affects the immunological variables and antioxidative parameters in piglets." *Journal of Dairy Research*, vol.84 (1),(2017): 8-13. doi:10.1017/S0022029916000650

53)Elsy, B., Khan, A.A., & Maheshwari, V. "Effect of vitamin E isoforms on the primary intention skin wound healing of diabetic rats." , *Our Dermatol Online*,Vol.8 (4), (2017):369-375

54)Ashley, S., Bradburn, S., & Murgatroyd, C." A meta-analysis of peripheral tocopherol levels in age-related cognitive decline and Alzheimer's disease." *Nutritional neuroscience*, vol24 (10) (2021):795–809. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1681066>

55)Ali, H. M." Mitigative role of garlic and vitamin E against cytotoxic, genotoxic, and apoptotic effects of lead acetate and mercury chloride on WI-38 cells." *Pharmacological Reports*, vol.70 (4), (2018):804–811 doi:10.1016/j.pharep.2018.02.009

56)Rattanawiatpong, P., Wanitphakdeedecha, R., Bumrungpert, A., & Maiprasert, M." Anti-aging and brightening effects of a topical treatment containing vitamin C, vitamin E, and raspberry leaf cell culture extract: A split-face, randomized controlled trial. " *Journal of cosmetic dermatology*, vol19 (3), (2020): 671–676. <https://doi.org/10.1111/jocd.13305>

57)Bo Y, Liu C, Zhe J, Yang R, An Q, Zhang X, You J, Duan D, Sun Y, Zhu Y, Cui H, Lu Q," A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: a double-blind randomized controlled trial." *Clinical Nutrition*, vol.38 (1), (2018):159-164 , doi: 10.1016/j.clnu.2017.12.020.

58)Chuar, P. F., Ng, Y. T., Phang, S. C. W., Koay, Y. Y., Ho, J. I., Ho, L. S., Botross Henien, N. P., Ahmad, B., & Abdul Kadir, K." Tocotrienol-Rich Vitamin E (Tocovid) Improved Nerve Conduction Velocity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Phase II Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial." *Nutrients*, vol.13 (11), (2021): 3770 <https://doi.org/10.3390/nu13113770>

- 59) Afzali, H., Jafari Kashi, A. H., Momen-Heravi, M., Razzaghi, R., Amirani, E., Bahmani, F., Gilasi, H. R., & Asemi, Z. "The effects of magnesium and Vitamin E co-supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Wound Repair and Regeneration*, vol.27(3), (2019):277–284. <https://doi.org/10.1111/wrr.12701>
- 60) Mohd Zaffarin, A. S., Ng, S. F., Ng, M. H., Hassan, H., & Alias, E. "Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability." *International journal of nanomedicine*, vol.15, (2020):9961–9974. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>
- 61) Tan, D. M., Fu, J. Y., Wong, F. S., Er, H. M., Chen, Y. S., & Nesaretnam, K. "Tumor regression and modulation of gene expression via tumor-targeted tocotrienol niosomes." *Nanomedicine (London, England)*, vol.12(20), (2017): 2487–2502. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0182>
- 62) Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. "Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation." *IUBMB life*, vol.71(4), (2019):487–494. <https://doi.org/10.1002/iub.1976>
- 63) Saini, R. K., & Keum, Y.-S. "Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review." *Life Sciences*, vol.203, (2018): 255–267. doi:10.1016/j.lfs.2018.04.049
- 64) National Center for Biotechnology Information (NCBI) (2022). PubChem Compound Summary for CID 446284, Eicosapentaenoic acid. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Eicosapentaenoic-acid>.
- 65) Sofrona, E., Tziveleka, L. A., Harizani, M., Koroli, P., Sfiniadakis, I., Roussis, V., Rallis, M., & Ioannou, E." *In vivo* evaluation of the wound healing activity of extracts and bioactive constituents of the marine isopod *Ceratothoa Oestroides*." *Marine Drugs*, vol.18(4), (2020): 219. <https://doi.org/10.3390/md18040219>
- 66) Ontoria-Oviedo I, Amaro-Prellezo E, Castellano D, Venegas-Venegas E, González-Santos F, Ruiz-Saurí A, Pelacho B, Prósper F, Pérez del Caz MD, Sepúlveda P." Topical Administration of a Marine Oil Rich in Pro-Resolving Lipid Mediators Accelerates Wound Healing in Diabetic *db/db* Mice through Angiogenesis and Macrophage Polarization." *International Journal of Molecular Sciences*, vol.23(17), (2022):9918. <https://doi.org/10.3390/ijms23179918>
- 67) Kotronoulas, A., de Lomana, A. L. G., Karvelsson, S. T., Heijink, M., Stone li, R., Giera, M., & Rolfsson, O. "Lipid mediator profiles of burn wound healing: Acellular cod fish skin grafts promote the formation of EPA and DHA derived lipid mediators following seven days of treatment. "Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids, vol.175, (2021): 102358. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2021.102358>
- 68) Burger, B., Köhl, C. M. C., Candreva, T., Cardoso, R. D. S., Silva, J. R., Castelucci, B. G., Consonni, S. R., Fisk, H. L., Calder, P. C., Vinolo, M. A. R., & Rodrigues, H. G." Oral administration of EPA-rich oil impairs collagen reorganization

due to elevated production of IL-10 during skin wound healing in mice.” Scientific reports, vol.9(1), (2019): 9119. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45508-1>

69) Gharraee, N., Wang, Z., Pflum, A., Medina-Hernandez, D., Herrington, D., Zhu, X., & Meléndez, G. C. “Eicosapentaenoic Acid Ameliorates Cardiac Fibrosis and Tissue Inflammation in Spontaneously Hypertensive Rats. “Journal of lipid research, vol.63(11), (2022): 100292. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100292>

70) McDaniel, J. C., Szalacha, L., Sales, M., Roy, S., Chafee, S., & Parinandi, N. “EPA + DHA supplementation reduces PMN activation in microenvironment of chronic venous leg ulcers: A randomized, double-blind, controlled study. “Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society, vol.25(4), (2017): 680–690. <https://doi.org/10.1111/wrr.12558>

71) McDaniel, J. C., Rausch, J., & Tan, “A. Impact of omega-3 fatty acid oral therapy on healing of chronic venous leg ulcers in older adults: Study protocol for a randomized controlled single-center trial. “Trials, vol.21(1), (2020): 93. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3970-7>

72) Soleimani, Z., Hashemdokht, F., Bahmani, F., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., & Asemi, Z.” Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. “Journal of diabetes and its complications, vol. 31(9), (2017): 1394–1400. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.06.010>

73) Smith, T., J., Wilson, M., Whitney, C., Fagnant, H., Neumeier, W., H., Smith, C., Heaton, K., J., Cho, E., Spielmann, G., Walsh, N., P., Karl, J., P., “Supplemental Protein and a Multinutrient Beverage Speed Wound Healing after Acute Sleep Restriction in Healthy Adults, The Journal of Nutrition, vol.152(6),(2022):1560–1573, <https://doi.org/10.1093/jn/nxac064>

74) Sedighi, I., Taheri-Moghadam, G., Emad-Momtaz, H., Vaseghi, G., Eshraghi, A., Asnaashari, F., & Mehrpooya, M. “Protective effects of omega-3 fatty acids supplementation against renal parenchymal scarring in children with acute pyelonephritis: Results of a pilot clinical trial.” Current Pediatric Reviews, vol.18(1), (2022) :72-81doi:10.2174/1573396317666210909153643

75) Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., Doyle, R. T., Jr, Juliano, R. A., Jiao, L., Granowitz, C., Tardif, J. C., Ballantyne, C. M., & REDUCE-IT Investigators.” Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. “The New England journal of medicine, vol.380(1), (2019):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>

76) Chang, J. P. , Su, K. P., Mondelli, V., Satyanarayanan, S. K., Yang, H. T., Chiang, Y. J., Chen, H. T., & Pariante, C. M. “ High-dose eicosapentaenoic acid (EPA) improves attention and vigilance in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and low endogenous EPA levels.” Translational psychiatry, vol.9(1), (2019): 303. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0633-0>

77) Paixão, E. M. D. S., Oliveira, A. C. M., Pizato, N., Muniz-Junqueira, M. I., Magalhães, K. G., Nakano, E. Y., & Ito, M. K. "The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial.: Nutrition journal, vol16(1), (2017):71. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0295-9>

78) Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD), Therapeutic Research Faculty. (2018). Eicosapentaenoic acid (EPA): Overview, uses, side effects, precautions, interactions, dosing and reviews. Retrieved from: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-994/eicosapentaenoic-acid-epa>

79) Soroushanova, A., Delgado, L. M., Wu, Z., Shologu, N., Kshirsagar, A., Raghunath, R., Mullen, A. M., Bayon, Y., Pandit, A., Raghunath, M., & Zeugolis, D. I. "The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development." *Advanced materials* (Deerfield Beach, Fla.), vol. 31(1), (2019): e1801651. doi:10.1002/adma.201801651

80) Xu N, Peng X-L, Li H-R, Liu J-X, Cheng J-S-Y, Qi X-Y, Ye S-J, Gong H-L, Zhao X-H, Yu J, Xu G and Wei D-X "Marine-Derived Collagen as Biomaterials for Human Health." *Front. Nutr* vol. 8 ,(2021) :702108. doi: 10.3389/fnut.2021.702108

81) Avila Rodríguez MI, Rodríguez Barroso LG, Sánchez ML. "Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications." *Journal of cosmetic dermatology*, vol. 17(1),(2018): 20-26. doi:10.1111/jocd.12450

82) Davison-Kotler, E., Marshall, W. S., & García-Gareta, E. "Sources of Collagen for Biomaterials in Skin Wound Healing." *Bioengineering* (Basel, Switzerland), vol. 6(3),(2019): 56, doi:10.3390/bioengineering6030056

83) Coppola, D., Oliviero, M., Vitale, G. A., Lauritano, C., D'Ambra, I., Iannace, S., & de Pascale, D. "Marine Collagen from Alternative and Sustainable Sources: Extraction, Processing and Applications." *Marine drugs*, vol. 18(4), (2020): 214 doi:10.3390/md18040214

84) Felician, F. F., Xia, C., Qi, W., & Xu, H., "Collagen from Marine Biological Sources and Medical Applications." *Chemistry & biodiversity*, vol. 15(5), (2018): e1700557. doi:10.1002/cbdv.201700557

85) Md Rubel Alam, Md Abdus Shahid, Shah Alimuzzaman, Ayub Nabi Khan,"Sources, extractions and applications of bio-maker collagen–A review." *Biomedical Engineering Advances*, vol.4,(2022):100064

86) Owczarzy, A., Kurasiński, R., Kulig, K., Rogóż, W., Szkudlarek, A., Maciążek-Jurczyk"Collagen - structure, properties and application." *Engineering of Biomaterials*, vol 156(2020): 17-23. doi:10.34821/eng.biomat.156.2020.17-23.

87) Mathew-Steiner, S. S., Roy, S., & Sen, C. K. "Collagen in Wound Healing." *Bioengineering* (Basel, Switzerland), vol. 8(5), (2021): 63. doi:10.3390/bioengineering8050063

- 88) Weller, C. D., Team, V., & Sussman, G. "First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence." *Frontiers in pharmacology*, vol. 11,(2020):155. doi:10.3389/fphar.2020.00155
- 89) Felician, F. F., Yu, R. H., Li, M. Z., Li, C. J., Chen, H. Q., Jiang, Y., Tang, T., Qi, W. Y., & Xu, H. M. "The wound healing potential of collagen peptides derived from the jellyfish *Rhopilema esculentum*." *Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi*, vol. 22(1), (2019): 12-20. doi:10.1016/j.cjtee.2018.10.004
- 90) Felician FF, Yua RH, Lia MZ, Lia C, Chena HQ, Jiangb y.,Tangb T., Qia WY,b, Xu HM.," The wound healing potential of collagen peptides derived from the jellyfish *Rhopilema esculentum*." *Chinese Journal of Traumatology*,vol.22, (2019):12-20
- 91) Gao, Q., Shang, Y., Zhou, W., Deng, S., & Peng, C. "Marine collagen peptides: A novel biomaterial for the healing of oral mucosal ulcers." *Dental materials journal* vol. 41(6) (2022): 850-859. doi:10.4012/dmj.2021-323
- 92) Hu Z, Yang P, Zhou C, Li S, Hong P. "Marine Collagen Peptides from the Skin of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*): Characterization and Wound Healing Evaluation." *Marine Drugs*,vol.15(4), (2017):102. <https://doi.org/10.3390/md15040102>
- 93) Wisner, I., Tamir, E., Kaufman, H., Keren, E., Avshalom, S., Klein, D., Heller, L., & Shapira, E. "A Novel Recombinant Human Collagen-based Flowable Matrix for Chronic Lower Limb Wound Management: First Results of a Clinical Trial." *Wounds : a compendium of clinical research and practice* vol. 31(4), (2019): 103-107.
- 94) Motwani, MS, Khan, K, Pai, A, Joshi, R." Efficacy of a collagen hydrolysate and antioxidants-containing nutraceutical on metrics of skin health in Indian women." *J Cosmet Dermatol*,vol.19, (2020): 3371– 3382. <https://doi.org/10.1111/jocd.134>
- 95) Bolke, L., Schlippe, G., Gerß, J., & Voss, W. "A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study." *Nutrients*, vol. 11(10), (2019): 2494 doi:10.3390/nu11102494
- 96) Felician, F. F., Xia, C., Qi, W., & Xu, H. "Collagen from Marine Biological Sources and Medical Applications." *Chemistry & biodiversity*, vol.15(5),(2018): e1700557. doi:10.1002/cbdv.201700557
- 97) Tacias-Pascacio, V. G., Morellon-Sterling, R., Castañeda-Valbuena, D., Berenguer-Murcia, Á., Kamli, M. R., Tavano, O., & Fernandez-Lafuente, R. "Immobilization of papain: A review." *International Journal of Biological Macromolecules*, vol.188, (2021): 94–113. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.08.01
- 98) Britannica, T. Editors of Encyclopaedia (2018, June 1). papain. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/papain>

99) Chávez-Pesqueira M and Núñez-Farfán J” Domestication and Genetics of Papaya: A Review.” *Front. Ecol. E*, vol. 5 ,(2017) :155. doi: 10.3389/fevo.2017.00155

100)PDB (<https://www.rcsb.org/structure/9PAP>)

101) Kondratiuk, T., Beregova, T., Ostapchenko, L., Srivastava, Arun Kumar, Singh, Vinay Kumar, Elbayaa, Rasha Y., Abdelwahab, Ibrahim A., Youssef, Fadia S., & Ashour, Mohamed L. Antimicrobial activity of natural substances. JBBBooks, Joanna Bródka. (2017). <https://doi.org/10.5281/zenodo.1014019>

102) National Center for Biotechnology Information (NCBI) (2022). PubChem Protein Summary for ProteinBlob P00784, Papain (papaya). Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P00784>.

103) Figueiredo Azevedo F, Santanna LP, Bóbbo VC, et al.” Evaluating the Effect of 3% Papain Gel Application in Cutaneous Wound Healing in Mice.” *Wounds : a Compendium of Clinical Research and Practice*.vol.29(4),(2017):96-101. PMID: 28135200.

104) Chen, Y.-Y., Lu, Y.-H., Ma, C.-H., Tao, W.-W., Zhu, J.-J., & Zhang, X. . A novel elastic liposome for skin delivery of papain and its application on hypertrophic scar. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol.87, (2017) 82–91. doi:10.1016/j.biopha.2016.12.076

105) Trevisol, T. C., Henriques, R. O., Cesca, K., Souza, A. J., & Furigo, A. “ *In vitro* effect on the proteolytic activity of papain with proteins of the skin as substrate.” *International Journal of Cosmetic Science*, vol.44(5), (2022)542-554. doi:10.1111/ics.12805

106) Kang, Y. M., Kang, H. A., Cominguez, D. C., Kim, S. H., & An, H. J. “ Papain Ameliorates Lipid Accumulation and Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity Mice and 3T3-L1 Adipocytes via AMPK Activation.” *International journal of molecular sciences*,vol.22(18), (2021): 9885. <https://doi.org/10.3390/ijms22189885>

107) Fei, X., Yuan, W., Zhao, Y., Wang, H., Bai, S., & Huang, Q. “ Papain Ameliorates the MPAs Formation-Mediated Activation of Monocytes by Inhibiting Cox-2 Expression via Regulating the MAPKs and PI3K/Akt Signal Pathway.”*BioMed research international*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3632084>

108) De Araújo IC, Defune E, Abbade LP, et al. “Fibrin gel versus papain gel in the healing of chronic venous ulcers: A double-blind randomized controlled trial.” *Phlebology*. Vol.32(7), (2017):488-495. doi:10.1177/0268355516664808

109) Sontakke, P., Jain, P., Patil, A. D., Biswas, G., Yadav, P., Makkar, D. K., Jeph, V., & Sakina, B. P. “ A comparative study of the clinical efficiency of chemomechanical caries removal using Carie-Care gel for permanent teeth of children of age group of 12-15 years with that of conventional drilling method: A randomized controlled trial.” *Dental research journal*, vol.16(1), (2019): 42–46.

110) Mahdi, Mafaz & Haidar, Aseel.” Evaluation of the Efficacy of Caries Removal Using Papain Gel (Brix 3000) and Smart Preparation Bur (*in vivo* Comparative

Study).” Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, vol. 11(2), (2019): 444-449.

111) Maru, V. P., Padawe, D., Tripathi, V. P., Takate, V., Dighe, K., & Vishwanath Dalvi, S.” Reduction in Bacterial Loading using Papacarie and Carisolv as an Irrigant in Pulpectomized Primary Molars - A Preliminary Report.” The Journal of clinical pediatric dentistry, vol.44(3),(2020):174–179. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-44.3.7>

112) Anselmo, G. G., Tortamano, A. C. A. C., Gonçalves, M. L. L., Leal-Rossi, A., Godoy-Miranda, B. A., Oliveira, M. R. C., Oliveira, P. H. C., Alves, C. B., Bussadori, S. K., & Prates, R. A. “ Antimicrobial photodynamic chemotherapy mediated by PapaMBlue on chronic periodontal disease: Study protocol for a randomized, blind, controlled trial.” Medicine, vol.99(6),(2020):e18854. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018854>

113) Sawierucha, J., Posset, M., Hähnel, V., Johnson, C. L., Hutchinson, J. A., & Ahrens, N. “ Comparison of two column agglutination tests for red blood cell antibody testing.” PloS one, vol.13(12), (2018): e0210099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210099>

114) Bawazer, L. A., Ihli, J., Levenstein, M. A., Jeuken, L. J., Meldrum, F. C., & McMillan, D. G. Enzymatically-controlled biomimetic synthesis of Titania/protein hybrid thin films. Journal of Materials Chemistry B, vol.6(23), (2018): 3979-3988. doi:10.1039/c8tb00381e

115) Agrawal, N., Pathak, S., & Goyal, A.” Potential Papain-like Protease Inhibitors Against COVID-19: A Comprehensive *In Silico* Based Review.” Combinatorial chemistry & high throughput screening, vol. 25(11), (2022):1838–1858. <https://doi.org/10.2174/1386207325666211122123602>

116) Lima CSAd, Varca JPRO, Nogueira KM, Fazolin GN, Freitas LFd, Souza EWd, Lugão AB, Varca GHC. “Semi-Solid Pharmaceutical Formulations for the Delivery of Papain Nanoparticles.” Pharmaceutics, vol. 12(12), (2020):1170. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121170>

117) Valero da Silva, M., Moraes Ferreira, V., Barretto Motoyama, A., & Gomes de Moura Jr, N. “A review of the potential therapeutic and cosmetic use of propolis in topical formulations.” Journal of Applied Pharmaceutical Science, vol.10(1), (2020). 131-141. doi:10.7324/japs.2020.101018

118) Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Rzepecka-Stojko, A., Balwierz, R., & Stojko, J. “Bee Products in Dermatology and Skin Care.” Molecules (Basel, Switzerland), vol.25(3), (2020). 556. <https://doi.org/10.3390/molecules25030556>

119) Conceição M, Gushiken LFS, Aldana-Mejía JA, Tanimoto MH, Ferreira MVdS, Alves ACM, Miyashita MN, Bastos JK, Beserra FP, Pellizzon CH. “Histological, Immunohistochemical and Antioxidant Analysis of Skin Wound Healing Influenced

by the Topical Application of Brazilian Red Propolis.” *Antioxidants*. vol. 11(11), (2022):2188. <https://doi.org/10.3390/antiox11112188>

120) Corrêa, F. R. S., Schanuel, F. S., Moura-Nunes, N., Monte-Alto-Costa, A., & Daleprane, J. B. “Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB.” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol.86, (2017): 162–171. doi:10.1016/j.biopha.2016.12.018

121) Jongjitaree, S., Koontongkaew, S., Niyomtham, N., Yingyongnarongkul, B., & Utispan, K. “The oral wound healing potential of Thai propolis based on its antioxidant activity and stimulation of oral fibroblast migration and proliferation.” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*,(2022):1-17. doi:10.1155/2022/3503164

122) Ibrahim H-IM, Thangavelu M, Khalifa A. “Honey-Propolis-Engineered Collagen Peptides as Promising Wound-Healing Matrix in Mouse Model.” *Molecules*. Vol. 27(20) 2022:7090. <https://doi.org/10.3390/molecules27207090>

123) de Oliveira Dembogurski, D. S., Silva Trentin, D., Boaretto, A. G., Rigo, G. V., da Silva, R. C., Tasca, T., Macedo, A. J., Carollo, C. A., & Silva, D. B.” Brown propolis-metabolomic innovative approach to determine compounds capable of killing *Staphylococcus aureus* biofilm and *Trichomonas vaginalis*.” *Food research international*,vol.111,(2018):661–673. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.05.033>

124) Afkhamizadeh, M., Aboutorabi, R., Ravari, H., Fathi Najafi, M., Ataei Azimi, S., Javadian Langaroodi, A., Yaghoubi, M. A., & Sahebkar, A. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Natural product research*, vol.32(17), (2018): 2096–2099. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1363755>

125) Mujica, V., Orrego, R., Fuentealba, R., Leiva, E., & Zúñiga-Hernández, J. “Propolis as an Adjuvant in the Healing of Human Diabetic Foot Wounds Receiving Care in the Diagnostic and Treatment Centre from the Regional Hospital of Talca.” *Journal of diabetes research*, (2019): 2507578. <https://doi.org/10.1155/2019/2507578>

126) Park, J. Y., Ko, K. A., Lee, J. Y., Oh, J. W., Lim, H. C., Lee, D. W., Choi, S. H., & Cha, J. K. “Clinical and Immunological Efficacy of Mangosteen and Propolis Extracted Complex in Patients with Gingivitis: A Multi-Centered Randomized Controlled Clinical Trial.” *Nutrients*, vol.13(8), (2021): 2604. <https://doi.org/10.3390/nu13082604>

127) Piredda, M., Facchinetti, G., Biagioli, V., Giannarelli, D., Armento, G., Tonini, G., & De Marinis, M. G. “ Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial.” *European journal of cancer care*, vol.26(6), (2017):10.1111/ecc.12757. <https://doi.org/10.1111/ecc.12757>

128) Kubat, M., Karabulut, Z., & Şengül, S. “ Effect of propolis on wound healing in sacrococcygeal pilonidal disease: A randomized controlled clinical trial. “Pakistan journal of pharmaceutical sciences, vol. 34(3), (2021):1063–1067.

129) El-Guendouz, S., Lyoussi, B., & Miguel, M. G. C. “Insight on propolis from Mediterranean countries chemical composition, biological activities and application fields.” Chemistry & Biodiversity. (2019) doi:10.1002/cbdv.201900094

130) Santos, L. M., Fonseca, M. S., Sokolonski, A. R., Deegan, K. R., Araújo, R. P., Umsza-Guez, M. A., Barbosa, J. D., Portela, R. D., & Machado, B. A. “ Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting.” Journal of the science of food and agriculture, vol.100(4), (2020): 1369–1382. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10024>

131) Mehl AA ,Damião OMC A, Viana DDO S, Andretta PC,” Hard-to-heal wounds: a randomised trial of an oral proline-containing supplement to aid repair.“Journal of Wound Care ,Vol. 30(1) ,(2021):3-88

132) Seong-Beom Han, Bada Won, Seung-chan Yang, Dong-Hwee Kim,“Asterias pectinifera derived collagen peptide-encapsulating elastic nanoliposomes for the cosmetic application.”Journal of Industrial and Engineering Chemistry,Vol 98,(2021)289-297,<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2021.03.039>

133) Γαληνός

134) Rana S., Chauhan P. ,” Spices that heal: Review on untapped potential of lesser-known spices as immunity booster during COVID-19 pandemic.” Annals of Phytomedicine, vol.11(3),(2022): 2393-9885, DOI: <http://dx.doi.org/10.54085/ap.covid19.2022.11.3.2>

135) Yang, X., Fan, W., Huang, R. et al.” β -acetoxyisovaleryl alkannin (AAN-II) from *Alkanna tinctoria* promotes the healing of pressure-induced venous ulcers in a rabbit model through the activation of TGF- β /Smad3 signaling.” Cellular & Molecular Biology Letters,vol.26(35),(2021):1689-1392 <https://doi.org/10.1186/s11658-021-00278-5>

136) Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T.” A Systematic Review of the Effect of *Centella asiatica* on Wound Healing.” International Journal of Environmental Research and Public Health.vol.19(6), (2022):3266. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063266>

137) Prakash V., Jaiswal N., Srivastava M.” A review on medicinal properties of *Centella asiatica*”, Asian Journal of pharmaceutical and clinical research, vol 10 (10),(2017): 2455-3891

DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i10.20760>

138) Khansa, I., Schoenbrunner, A. R., Kraft, C. T., & Janis, J. E. "A Comprehensive Review." *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, vol. 7(8)(2019):2390. doi:10.1097/GOX.0000000000002390

139) Levin N J, Erben Y, Li Y, et al., "A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Burn Healing Outcomes Between Silver Sulfadiazine and Aloe vera. *Cureus* ",vol.14(10), (2022):30815 doi:10.7759/cureus.30815

140) Oaks RJ, Cindass R." Silver Sulfadiazine." In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); (2022). PMID: 32310514