



Πτυχιακή Εργασία:

Υπεύθυνος καθηγητής:

Σεχάντε Αντνάν

Τίτλος Εργασίας:

«Η άμπελος και τα προϊόντα της στην φαρμακευτική και κοσμετική επιστήμη »

Του φοιτητή: Μούργκας Ζήσης, ΑΜ 151056

Αθήνα, 2021

Διασαφήσεις εξεταστικής επιτροπής

Οι υπογράφωντες δηλώνουμε ότι έχουμε εξετάσει τη διπλωματική εργασία με τίτλο «Η άμπελος και τα προϊόντα της στην φαρμακευτική και κοσμετική επιστήμη» και βεβαιώνουμε ότι γίνεται δεκτή.

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα Καθηγητή (1^ο Μέλους Επιτροπής)	
Ψηφιακή Υπογραφή Καθηγητή (2^ο Μέλους Επιτροπής)	
Ψηφιακή Υπογραφή Καθηγητή (3^ο Μέλους Επιτροπής)	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος **Μούργκας Ζήσης** του..... με αριθμό μητρώου **151056** φοιτητής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστημών Οίνου, Αμπέλου και Ποτών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής 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».

Ονοματεπώνυμο & Υπογραφή Συγγραφέα Πτυχιακής Εργασίας

Ευχαριστίες

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις αμέριστες ευχαριστίες μου στον καθηγητή μου κύριο για τη συμπαράσταση και καθοδήγησή του καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας, αλλά και στο σύνολο των «φοιτητικών» μου ετών.

Πρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου κυρία Ευαγγέλου και κυρία Κεχαγιά, για την τιμή της συμμετοχής τους στην Τριμελή μου Επιτροπή.

Τέλος, στη σύζυγο μου και τα παιδιά μου θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την υπομονή και τη ψυχολογική βοήθεια όλα αυτά τα χρόνια.

Ζήσης

Περιεχόμενα

Κατάλογος εικόνων	5
Κατάλογος Πινάκων	6
Κατάλογος Γραφημάτων	7
Περίληψη	8
Abstract	9
Γενικό μέρος	12
Κεφάλαιο 1°	13
Ιστορία της φαρμακολογίας.....	13
Τα φάρμακα στην αρχαία Ελλάδα.....	19
Τα φάρμακα στο Βυζάντιο	28
Τα φάρμακα κατά τον Μεσαίωνα.....	30
Κεφάλαιο 2°	37
Η καλλιέργεια της αμπέλου στην Ελλάδα	37
Η καλλιέργεια της αμπέλου παγκοσμίως.....	40
Κεφάλαιο 3°	44
Μορφολογία της αμπέλου	44
Ειδικό μέρος.....	51
Κεφάλαιο 1°	52
Σκοπός και μεθοδολογία	52
Κεφάλαιο 3°	62
Προϊόντα αμπέλου στην κοσμετική.....	62
Συμπεράσματα	79
Βιβλιογραφία.....	83
Ξενόγλωσσηβιβλιογραφία.....	83
Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία.....	97

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1: Τεχνικές διεργασίες που εμπλέκονται στην παραγωγή φαρμάκων προερχόμενων από φυτά (Gaedcke, 1991)	18
Εικόνα 2. Κωνσταντινοπολιτικού κώδικα με απεικόνιση του Διοσκουρίδη, που μελετά το βιβλίο του και του καλλιτέχνη που ζωγραφίζει ένα μανδραγόρα. (Σκαλτσά, 2015)	21
Εικόνα 3 & 4 Κυριότεροι οίνοι και οι ιδιότητές τους, όπως περιγράφονται από το Διοσκουρίδη στο έργο του Περί ιατρικής ύλης (Κωνσταντινοπολιτικός κώδικας). (Σκαλτσά, 2015)	23
Εικόνα 5. Φύλλο με συνταγές από τον χειρόγραφο κώδικα του Εργαστηρίου Φαρμακογνωσίας του Πανεπιστημίου Αθηνών (ιατροσόφιο) -18ος αιώνας. (Σκαλτσά, 2015)	29
Εικόνα 6. Σφηνοειδής γραφή φαρμάκων αρχαίων Σουμεριανών (πηγή από το διαδίκτυο)	34
Εικόνα 7. Ο πάπυρος Ebers των Αρχαίων Αιγυπτίων (πηγή από το διαδίκτυο)	35
Εικόνα 8. Φυτό και σπόροι του <i>Vitis vinifera</i>	45
Εικόνα 9. Βασικοί αμπελογραφικοί χαρακτήρες αμπέλου (Προσωπικές σημειώσεις μαθήματος, 2019)	46
Εικόνα 10. Προανθοκυανιδίνη οξέος σταφυλιού.....	47
Εικόνα 11. Πρωτογενείς φλαβανόλες σε σπόρους σταφυλιών	47
Εικόνα 12. Η γενικευμένη απόκριση της θερμοκρασίας της ξηράς ύλης αμπέλου αυξάνεται και η φαινολογική ανάπτυξη. (Gladstones, 2011)	49
Εικόνα 13. Πρωτογενείς φλαβανόλες σε σπόρους σταφυλιών	53
Εικόνα 14. Μοριακή δομή της ρεσβερατρόλης πολυφαινόλης (Allhoff, 2008)	58
Εικόνα 15. Εκχύλισμα σπόρου σταφυλιού	69
Εικόνα 16. Χρωματογράφημα HPLC εκχυλίσματος σπόρων σταφυλιών.....	69

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Κυριότεροι οίνοι και οι ιδιότητές τους, όπως περιγράφονται από το Διοσκουρίδη στο έργο του Περί ιατρικής ύλης (Κωνσταντινοπολιτικός κώδικας).	24
Πίνακας 2. Βασικά της χαρακτηριστικά της αμπέλου.....	44
Πίνακας 3. Συστατικά <i>Vitis vinifera</i> για κοσμετική χρήση.....	64
Πίνακας 4. Συχνότητα και συγκέντρωση χρήσης ανάλογα με τη διάρκεια και τον τύπο έκθεσης.....	71
Πίνακας 5. Συστατικά που δεν αναφέρονται προς χρήση	72

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1. Κάλυψη της χρησιμοποιούμενης γεωργικής γης κατά κατηγορία καλλιέργειας, 2016-2017, ίδια επεξεργασία (ΕΛΣΤΑΤ).....	38
--	----

Περίληψη

Τα φαρμακευτικά φυτά ανήκουν στα παλαιότερα γνωστά προϊόντα υγειονομικής περίθαλψης, που έχουν χρησιμοποιηθεί από ανθρώπους σε όλο τον κόσμο και αποτελούν βασικά συστατικά των σκευασμάτων, που χρησιμοποιούνται στο γηγενές σύστημα ιατρικής που εφαρμόζεται σε πολλές χώρες. Τα φυτικά φάρμακα υπήρξαν στο σύνολό τους ως θεραπευτικά για την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών από αμνημονεύτων χρόνων. Την τελευταία δεκαετία παρατηρήθηκε επίσης έντονο ενδιαφέρον για φυτικά φάρμακα, στα οποία τα φυτοχημικά συστατικά μπορούν να έχουν μακροχρόνια αποτελέσματα για την προαγωγή της υγείας ή φαρμακευτικές ιδιότητες. Ο στόχος της παρούσας πτυχιακής μελέτης έγκειται στην βιβλιογραφική ανασκόπηση των βασικών ιδιοτήτων, χρήσεων και εφαρμογών των προϊόντων της αμπέλου στην φαρμακευτική και κοσμετική βάση των δράσεων των εκάστοτε μερών και συστατικών.

Λέξεις κλειδιά: άμπελος, φαρμακολογία, κοσμετική, προαγωγή υγείας

Abstract

Medicinal plants are among the oldest known health care products, used by people around the world and are key components of the preparations used in the indigenous medicine system used in many countries. Herbal remedies have been used as a whole for the prevention and treatment of diseases from time immemorial. The last decade has also seen a strong interest in herbal medicines, in which phytochemicals may have long-term results as far as health benefits or medicinal properties concerns. The aim of this dissertation is to review the basic properties, uses and applications of vine products in pharmaceutical and cosmetic based on the actions of each part and ingredient.

Keywords: vine, pharmacology, cosmetics, health promotion

Εισαγωγή

Τα φυτά έχουν χρησιμοποιηθεί σε όλη την ιστορία ως απαραίτητη πηγή φυσικών προϊόντων για φάρμακα. Συγκεκριμένα, οι περισσότερες φαρμακευτικές ουσίες, που χρησιμοποιούνται τη σημερινή εποχή αφορούν στη διαχείριση του πόνου και των φλεγμονωδών καταστάσεων και είναι είτε μη στεροειδή αναλγητικά φάρμακα (ΜΣΑΦ) είτε οπιούχα. (Rang&Urban1995)Τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα μπορεί να ενέχουν κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (όπως γαστρικές βλάβες που προκαλούνται από ΜΣΑΦ και ανοχή και εξάρτηση, που προκαλείται από οπιούχα).Επίσης, δεν παράγουν αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο σε όλες τις περιπτώσεις. (Sostresetal, 2013)

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι παραδοσιακές φυτικές θεραπείες εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως από τον πληθυσμό, ιδίως σε όλες τις αγροτικές περιοχές που ενδέχεται να παρουσιάζουν περιορισμένη πρόσβαση σε σύγχρονα φάρμακα. (Ammaraetal, 2009) Για παράδειγμα τα φύλλα, ο καρπός και οι σπόροι του *V. vinifera* L. (Vitaceae) περιγράφονται βιβλιογραφικά για τις στυπτικές, ομοιοστατικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. (Minetal, 2015; ElHawaryetal, 2012)

Η γνώση των φυτών σε καθημερινές, αλλά και περισσότερο εξειδικευμένες χρήσεις, όπως για παράδειγμα της φαρμακευτικής, έχουν μεταδοθεί μέσω της παράδοσης, αλλά δεν έχουν αποκτήσει γενική αποδοχή λόγω της έλλειψης έρευνας για την υποστήριξη της θεραπευτικής τους χρήσης. Ευτυχώς, πολλά τέτοια φυτικά φάρμακα υποβάλλονται επί του παρόντος σε επιστημονική μελέτη ως απάντηση στην ανάγκη επέκτασης της φαρμακευτικής τεχνικής σε περισσότερο φυσικές λύσεις, αλλά και ως ανάγκη εδραίωσης μίας κυκλικής οικονομίας. Συγκεκριμένα, οι έρευνες προσδιορίζουν τα ενεργά χημικά συστατικά τους, τις φυσιολογικές επιδράσεις, τις φαρμακολογικές ιδιότητες και την κλινική αποτελεσματικότητα.Στο μεταξύ, η θεραπευτική τους κατάσταση μπορεί συχνά να παρομοιάζεται με την εναλλακτική ιατρική.

Αν και φαίνεται ιδιαίτερα «βολικό» ότι τα φυτά προσφέρουν πλείστα στο ανθρώπινο είδος, προκύπτουν σχετικές ερωτήσεις, όπως τι προκαλεί τα φυτά να αναπτύξουν θεραπευτικές χημικές ουσίες. Η απάντηση απαιτεί μία μικρή αλλαγή προοπτικής, καθώς τα φυτά παράγουν χημικές ουσίες και ειδικότερα βάσει της θεώρησης της φυσικής επιλογής. Η εξέλιξη με φυσική επιλογή εξηγήθηκε για πρώτη φορά από τον Charles Darwin στο βιβλίο του *On the Origin of Species* (1859). Εν συντομία, η θεωρία υποδηλώνει, ότι η εξέλιξη συμβαίνει μέσω της κληρονομικής διάδοσης προσαρμοστικών χαρακτηριστικών. Η φύση παράγει μια μεγάλη ποικιλία στα χαρακτηριστικά των οργανισμών. Αυτά τα χαρακτηριστικά, που είναι κατά κάποιο τρόπο προσαρμοστικά, αυξάνοντας την επιβίωση και την αναπαραγωγική επιτυχία του οργανισμού, διαδίδονται στις μελλοντικές γενιές. Το παράδειγμα του Δαρβίνου είναι απλό αλλά ισχυρό, και χαρακτηρίζεται από μεγάλη επεξηγηματική ισχύ. Αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της σύγχρονης βιολογίας. Το πλαίσιο της φυσικής επιλογής είναι απαραίτητο για την κατανόηση των αμοιβαίων προσαρμογών μεταξύ φυτών και ζώων, που οδήγησαν στην παρασκευή φαρμάκων από φυτά.

Η θεραπευτική χρήση φυτών δεν φαίνεται να περιορίζεται στους ανθρώπους. Βεβαίως, οι άνθρωποι είναι το μόνο είδος με τη λεκτική και γνωστική ικανότητα να επισημαίνουν τα θεραπευτικά φυτά ως τέτοια και να συσσωρεύουν μεγάλους οργανισμούς γνώσης σχετικά με τις συγκεκριμένες χρήσεις τους. Η ανθρώπινη γνώση σχετικά με τις θεραπευτικές χρήσεις των φυτών έχει συσσωρευτεί κατά τη διάρκεια των χιλιετιών μέσα από διαδικασίες που περιλαμβάνουν τη δοκιμή και το σφάλμα.

Λαμβάνοντας υπόψη τη συνοπτική αυτή εισαγωγή, καθίσταται σαφές η ανάγκη της παρούσας βιβλιογραφικής παρουσίασης σχετικά με τη φαρμακευτική και κοσμετική χρήση των προϊόντων και παραγώγων του *vitis vinifera*. Συγκεκριμένα, στα πρώτα κεφάλαια της παρούσας εργασίας γίνεται μία συνοπτική αναφορά στη φαρμακολογία και στον ορισμό της. Πρόσθετα παρουσιάζεται μία συνοπτική ιστορική αναδρομή της φαρμακολογίας και των μορφολογικών χαρακτηριστικών της αμπέλου. Στο ειδικό μέρος της εργασίας παρουσιάζεται η χρήση της αμπέλου και των παραγώγων της στη φαρμακολογία, κοσμετική και σε εφαρμογές ευεξίας.

Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1^ο

Ιστορία της φαρμακολογίας

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αναδυόμενη ανάγκη για μεγαλύτερη κατανόηση των αρχών της φαρμακολογίας. Πράγματι, η ευθύνη της προετοιμασίας και της χορήγησης της δόσης, υπό οποιοδήποτε επίπεδο εποπτείας, απαιτεί μια θεμελιώδη κατανόηση της φαρμακολογίας. Η φαρμακολογία εστιάζεται στη μελέτη των επιδράσεων των ενδογενών παραγόντων και των ξενοβιοτικών στη λειτουργία των ιστών και των οργάνων. Η ανάλυση της σχέσης συγκέντρωσης / απόκρισης αποτελεί το «θεμέλιο λίθο» για αυτές τις εκτιμήσεις, καθώς παρέχει ποσοτικοποιήσιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της εκάστοτε ένωσης, την ισχύ και, τελικά, τις ενδεχόμενες παρενέργειες και τον θεραπευτικό δείκτη. (Enna&Williams 2009)

Ιστορικά, η φαρμακολογία έχει θεωρηθεί ως ενοποιητικός, ιεραρχικά ενσωματωμένος και τεχνολογικά αγνωστικός τομέας. Εκτός από το γεγονός ότι είναι σημαντική για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, η φαρμακολογική έρευνα οδήγησε σε καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης και της εξέλιξης της εκάστοτε νόσου. Καθορίζοντας τις επιδράσεις των ενώσεων *in vitro* και *in vivo*, η φαρμακολογία παρείχε τα μέσα για την επικύρωση, τη βελτιστοποίηση και την προώθηση νέων χημικών οντοτήτων (NCEs) για δοκιμές σε ανθρώπους. Με την έλευση συστημάτων ανάλυσης με βάση τη μοριακή βιολογία και συστημάτων αναγωγικής εστίασης με γνώμονα την τεχνολογία (διαλογή υψηλής απόδοσης, συνδυαστική χημεία, χαρτογράφηση SNP, βιολογία συστημάτων), η ολοκληρωμένη, φαρμακολογική προσέγγιση που βασίζεται στην ανακάλυψη φαρμάκων έχει υπογραμμιστεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Αυτά τα προγράμματα συνυπογράφουν πρόσθετα την αυξανόμενη ανάγκη για τα άτομα, που εκπαιδεύονται στην ολοκληρωμένη φαρμακολογία και θέλουν να αποκτήσουν ένα υπόβαθρο στη μοριακή φαρμακολογία, που μπορεί να τα οδηγήσει στη διαδικασία ανακάλυψης νέων φαρμάκων και στην προώθηση

της έρευνας, που θεωρείται πλέον ζωτικής σημασίας για την ταχύτερη αναγνώριση νέων, πιο αποτελεσματικών και ασφαλέστερων φαρμάκων. (Enna&Williams 2009)

Πρέπει να αναφερθεί ότι η φαρμακολογία αποτελεί ένα από τα κεντρικά σημεία των σύγχρονων επιστημονικών και ερευνητικών δραστηριοτήτων. Φαίνεται ότι στον σύγχρονο, ανεπτυγμένο κόσμο όλα τα φάρμακα έχουν ήδη εφευρεθεί και παραχθεί, αλλά οι νέες καταστάσεις που προκύπτουν και τα επιστημονικά επιτεύγματα προκαλούν βελτιώσεις των υπαρχόντων φαρμάκων και δημιουργία νέων αποτελεσματικών φαρμακευτικών ουσιών. Ταυτόχρονα, όλο και πιο συχνά, η ανθρωπότητα αντιμετωπίζει τα μεταλλαγμένα στελέχη διαφορετικών ιών, διαφόρων σοβαρών νόσων και θανατηφόρων ασθενειών.

Έτσι, εγείρονται πολλές ερωτήσεις και επείγοντα προβλήματα που πρέπει να εξεταστούν και να επιλυθούν από τους επιστήμονες στον τομέα της φαρμακολογίας. Οι επιστήμονεςβιοϊατρικών επιστημών καταβάλλουν προσπάθειες για να εξετάσουν τη λειτουργία του σώματος και την επίδραση του φαρμάκου σε έναν άνθρωπο για να μειώσουν τις παρενέργειες, που μπορεί να προκληθούν από τη λήψη φαρμάκων και να βελτιώσουν τα αποτελέσματα, που έχουν ληφθεί στη θεραπεία ασθενειών. Οι διεπιστημονικοί σύνδεσμοι και οι προηγμένες τεχνολογίες βοηθούν στην επίτευξη του καλύτερου και του πιο ασφαλούς αποτελέσματος. Η σημασία αυτής της επιστήμης δύσκολα μπορεί να είναι υπερβολική, καθώς αναφέρεται στην ανθρώπινη υγεία και την ευημερία του ατόμου. Τα φάρμακα μπορούν να θεραπεύσουν διαφορετικές ασθένειες και να βελτιώσουν τη γενική σωματική και ψυχική κατάσταση ενός ατόμου, αλλά ταυτόχρονα η λανθασμένη χρήση τους, η λανθασμένη δοσολογία ή τουλάχιστον ελάχιστα λανθασμένοι υπολογισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε κινδύνους για την υγεία. Αυτός είναι ο λόγος, για τον οποίο ο στόχος των αρχών έγκρισης φαρμάκων και εν γένει της φαρμακολογίας είναι πολύ σοβαρός και εξαιρετικά υπεύθυνος.

Η διερεύνηση του δυναμικού ανάκτησης του πόνου που μπορεί να προληφθεί από φάρμακαφυτικής προέλευσης που χρησιμοποιούνται στην παραδοσιακή ιατρική μπορεί να αποτελέσει μια βιώσιμη επιλογή για την ανακάλυψη νέων αναλγητικών παραγόντων, που θα μπορούσαν να είναι ευεργετικοί στο σχήμα διαχείρισης του πόνου. (Salimetal, 2008)

Ιστορικά τα φυτά έχουν αποδώσει πολλά από τα πιο σημαντικά φάρμακα στην ιατρική, όπως η μορφίνη, η ταξόλη και η διγοξίνη, τα οποία θεωρούνται εξαιρετικά ισχυρά φυσικά προϊόντα, αλλά όχι φυτικές φαρμακευτικές ουσίες. Μεμονωμένες ενώσεις από φυτά, θεωρούνται στην πραγματικότητα ταυτόσημες ως προς τη σύνθεση, τον ποιοτικό έλεγχο και τα αφορούντα κανονιστικά ζητήματα σε σχέση με τις συνθετικές φαρμακευτικές ή μεμονωμένες φαρμακευτικές ουσίες. Οι φυτικές φαρμακευτικές ουσίες παρουσιάζουν συγκεκριμένες διαφοροποιήσεις σε ότι αφορά την παρασκευή τους, την ελάχιστη χημική κλασμάτωση και συνεπώς το ευρύ φάσμα φυσικών ενώσεων από τις οποίες ανάγονται είτε σε φαρμακολογικά ενεργές είτε σε μη.

Υπάρχουν δύο κύριοι τομείς της φαρμακολογίας: η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική. Η απλούστερη διάκριση μεταξύ αυτών των δύο είναι ότι η φαρμακοκινητική αφορά σε κατανοητό επίπεδο, το πώς το σώμα επηρεάζει ένα φάρμακο, ενώ η φαρμακοδυναμική είναι το πώς ένα φάρμακο επηρεάζει το σώμα. Η φαρμακοκινητική ασχολείται ειδικά με τη μεταφορά ενός φαρμάκου μέσω του σώματος με τις διαδικασίες απορρόφησης, κατανομής, βιομετασχηματισμού και απέκκρισης. Η δοσολογία και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενός φαρμάκου θα καθορίσουν τις συγκεντρώσεις που θα επιτευχθούν και επομένως την ένταση της επίδρασης που παράγεται. Τελικά, αυτές οι διεργασίες καθορίζουν τη βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου ή τον βαθμό στον οποίο φτάνει στον προορισμό/όργανο δράσης. Η σημασία της φαρμακοκινητικής δεν πρέπει να υποτιμάται. Οι επιδράσεις των φαρμάκων καθορίζονται όχι μόνο από τους φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς τους, αλλά και από την ποσότητα του φαρμάκου που φτάνει στον εγκέφαλο ή σε ένα οργανό και πόσο γρήγορα πραγματοποιείται αυτή η διαδικασία. (Spinella, 2001)

Οι διαδικασίες της φαρμακοκινητικής περιλαμβάνουν τη μεταφορά ενός φαρμάκου διαμέσου μεμβρανών, αρχής γενομένης από την κυτταρική μεμβράνη, και μερικές φορές εμπλέκουν μεμονωμένα ή πολλαπλά στρώματα κυττάρων. Τα φάρμακα μπορούν να διασχίσουν αυτές τις μεμβράνες μέσω παθητικής ή ενεργού μεταφοράς. Η παθητική μεταφορά δεν εξαρτάται από την ενέργεια και περιλαμβάνει φάρμακα, που κινούνται κατά μήκος μιας κλίσης συγκέντρωσης, από μια περιοχή υψηλής συγκέντρωσης σε μια περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης. Τα φάρμακα που δεν ιονίζονται γενικά έχουν καλή διαλυτότητα

στα λιπίδια και έτσι μπορούν να διαπεράσουν μέσω των μεμβρανών των λιπιδικών κυττάρων. Αντίθετα, τα ιονισμένα μόρια φαρμάκου έχουν χαμηλή διαλυτότητα στα λιπίδια και δεν διαπερνούν καλά από τις μεμβράνες. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν αυτήν τη διαδικασία είναι οι βαθμίδες συγκέντρωσης φαρμάκου και pH κατά μήκος της μεμβράνης, όπου η βαθμίδα pH μπορεί να επηρεάσει τον ιονισμό του φαρμάκου. Η ενεργή μεταφορά ενός φαρμάκου διαμεσολαβείται από έναν συγκεκριμένο φορέα. Αυτό παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους νευρικούς ιστούς και το χοριοειδές πλέγμα. Σε αυτήν την περίπτωση, το πραγματικό μοριακό μέγεθος και το σχήμα είναι σημαντικά, διότι περιλαμβάνει τη δέσμευση σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη φορέα που τη μεταφέρει. Η ενεργή μεταφορά αφορά μια διαδικασία που εξαρτάται από την ενέργεια και μπορεί να λειτουργήσει ενάντια σε μια βαθμίδα συγκέντρωσης. (Spinella, 2001)

Υπάρχουν διάφοροι φαρμακοκινητικοί παράμετροι που σχετίζονται με την κλινική χρήση φαρμάκων. Αυτά βοηθούν στην ποσοτικοποίηση μιας σχέσης δόσης-απόκρισης ή της σχέσης μεταξύ των συγκεντρώσεων του φαρμάκου και του μεγέθους της επίδρασής του. Συχνά είναι επιθυμητό κλινικά να επιτευχθεί συγκέντρωση ενός φαρμάκου σε σταθερή κατάσταση για να διατηρηθεί ένα σχετικά σταθερό επίπεδο επίδρασης. Για την ταχύτερη επίτευξη αυτού του επιπέδου, μπορεί να δοθεί μεγαλύτερη αρχική δόση φόρτωσης, ακολουθούμενη από μικρότερες δόσεις συντήρησης για τη διατήρηση αυτού του επιπέδου. Οι τρεις κύριες παράμετροι της κλινικής φαρμακοκινητικής είναι η κάθαρση, ο όγκος κατανομής και η βιοδιαθεσιμότητα. Οι μηχανισμοί των περισσότερων φαρμάκων περιλαμβάνουν δέσμευση του φαρμάκου σε έναν υποδοχέα. Ένας υποδοχέας μπορεί να είναι ένας οποιοσδήποτε μακρομοριακός στόχος, αλλά οι πιο συνηθισμένοι υποδοχείς είναι οι πρωτεΐνες. Αυτές περιλαμβάνουν πρωτεΐνες μεμβράνης, ένζυμα, μεταφορείς και δομικά στοιχεία. Ένα φάρμακο μπορεί να έχει πολλά πιθανά αποτελέσματα σε έναν στόχο υποδοχέα. (Spinella, 2001)

Πρόσθετα, ένα φάρμακο που συνδέεται με τον υποδοχέα και μιμείται τις δράσεις του ενδογενούς συνδέτη ονομάζεται αγωνιστής. Ένας μερικός αγωνιστής ενεργοποιεί επίσης τον μηχανισμό του υποδοχέα, αλλά δεν επιτυγχάνει πλήρη αποτελεσματικότητα. Ένα φάρμακο που συνδέεται με τον υποδοχέα και δεν έχει εγγενή δράση, αλλά αποτρέπει τη

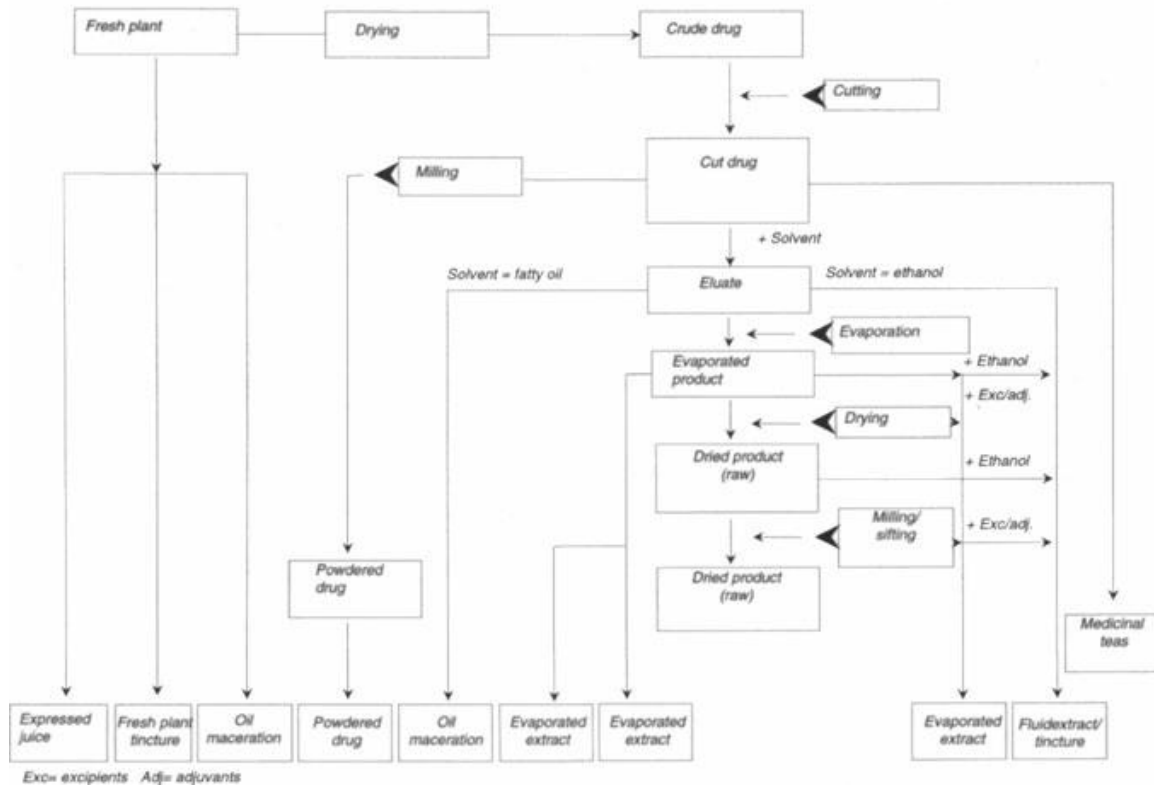
δέσμευση άλλων συνδετών και ονομάζεται ανταγωνιστής. Ένας αντίστροφος αγωνιστής είναι ένα φάρμακο που έχει το αντίθετο αποτέλεσμα ενός αγωνιστή. (Spinella, 2001)

Η τοξικολογία έχει οριστεί ως η μελέτη των δυσμενών επιπτώσεων των ξενοβιοτικών ουσιών και ως εκ τούτου η επιστήμη που έχει εξελιχθεί από τους αρχαίους δηλητηριαστές. Η σύγχρονη τοξικολογία δεν ασχολείται μόνο με τη μελέτη των δυσμενών επιδράσεων εξωγενών παραγόντων στη μελέτη της μοριακής βιολογίας με τη χρήση τοξικών ουσιών. Ιστορικά, η τοξικολογία σχετίζεται με τη βάση της θεραπευτικής και πειραματικής ιατρικής. Η τοξικολογία συνεχίζει να αναπτύσσεται, να επεκτείνεται και να αφομοιώνει γνώσεις και τεχνικές από τους περισσότερους κλάδους της βιολογίας, της χημείας, των μαθηματικών, της φυσικής. Μία πρόσφατη προσθήκη στον τομέα της τοξικολογίας είναι η εφαρμογή της αξιολόγησης της ασφάλειας και εκτίμησης κινδύνου. (Wexler, 2005)

Η τοξικολογία χρονολογείται από τα αρχαία χρόνια, όταν οι άνθρωποι άρχισαν να χρησιμοποιούν δηλητήρια και φυτικά εκχυλίσματα για το κυνήγι, τον πόλεμο και τις δολοφονίες, ως τακτική επίτευξης ισχύος. Η γνώση αυτών των δηλητηρίων μπορεί να είναι προγενέστερη από τη καταγεγραμμένη ιστορία. Είναι ασφαλής η υπόθεση ότι οι προϊστορικοί άνθρωποι κατηγοριοποιούσαν κάποια φυτά ως επιβλαβή και άλλα ως ασφαλή και πιθανότατα το ίδιο ίσχυε για κάποια ζώα και ερπετά. Ο πάπυρος Ebers (γύρω στα 1500 π.Χ) περιέχει πληροφορίες σχετικά με πολλά αναγνωρισμένα δηλητήρια, συμπεριλαμβανόμενου του κόνειου (σχετικές αναφορές και στην Αρχαία Ελλάδα), το όπιο και μέταλλα όπως ο μόλυβδος, ο χαλκός και το αντιμόνιο. Ο Ιπποκράτης (γύρω στα 400 π.Χ) αναφέρθηκε σε διάφορα δηλητήρια και στις αρχές της κλινικής τοξικολογίας αναφορικά με τη βιοδιαθεσιμότητα στη θεραπεία και την υπερβολική δόση. (Hutt, etal 1984)

Η μέτρηση της τοξικότητας είναι επίσης περίπλοκη. Η τοξικότητα μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια και μπορεί να διαφέρει από όργανο σε όργανο, καθώς και με την ηλικία, τη γενετική, το φύλο, τη διατροφή, τη φυσική κατάσταση ή την κατάσταση της υγείας του οργανισμού. Σε αντίθεση με τα πειράματα σε ζώα, τα οποία είναι εξαιρετικά αποστειρωμένα, η γενετική ποικιλομορφία είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες τοξικότητας στον άνθρωπο, δεδομένου ότι ο ανθρώπινος πληθυσμός είναι

εξαιρετικά ετερόμικτος και παρουσιάζει εκτεταμένη γενετική ποικιλομορφία. (Wexler, 2005)



Εικόνα 1: Τεχνικές διεργασίες που εμπλέκονται στην παραγωγή φαρμάκων προερχόμενων από φυτά (Gaedcke, 1991)

Τα φάρμακα στην αρχαία Ελλάδα

Μόλις οι πρώτοι άνθρωποι ανέπτυξαν την ικανότητα λογικής, άρχισαν να πειραματίζονται με διάφορα φυτά και βότανα. Μέσα από τη διαδικασία της δοκιμής και του λάθους, οι πρώτοι άνθρωποι ανακάλυψαν ποια φυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πηγή τροφής, ποια θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη γεύση ως προσθήκες σε άλλες τροφές ή ποτά, ποια μπορούν να προκαλέσουν ασθένεια ή θάνατο και ποια θα μπορούσαν να έχουν κάποια πρόσθετη ιατρική αξία. Με την πάροδο του χρόνου, σχεδόν κάθε είδος βοτάνων και φυτών κατατάχθηκε σε μία από αυτές τις κατηγορίες. Η φαρμακολογία εκείνη την εποχή δεν ήταν επιστημονικά πειθαρχημένη σε όρους ασφάλειας, αλλά αποτελούσε ένα μείγμα ιατρικής, δεισιδαιμονίας και μαγείας.

Αρχαιολογικά ευρήματα και ιστορικά κείμενα αποκάλυψαν ότι οι άνθρωποι υπέφεραν πάντα από ασθένειες και τραύματα, που αρχικά αντιμετωπίστηκαν και θεραπεύτηκαν από ιερείς και μάγους. Στην πρώιμη ελληνική αρχαιότητα, ο όρος φαρμακείο συσχετίστηκε με έρευνες για βότανα, με τους κατόχους να ονομάζονται ριζοτόμοι και φαρμακοποιοί. Επιπλέον, εκτός από τις θεραπευτικές μεθόδους, οι αρχαίοι Έλληνες αναγνώρισαν τη σημασία της θεραπείας του πόνου και είχαν εφεύρει ορισμένες θεραπείες, τόσο για την αντιμετώπιση του οξέος, όσο και του χρόνιου πόνου. Με παρατηρήσεις που συντελούσαν στην απόκτηση εμπειρίας, χρησιμοποίησαν φυτά, βότανα, μέταλλα και χώμα ως θεραπευτικές μεθόδους, ανεξάρτητα από το πολιτιστικό επίπεδο του πληθυσμού. Πέτυχαν καταστολή του πόνου, κεντρική και περιφερική αναλγησία με όπιο και κρυσπηξία, καθώς και χαλάρωση των ιών λείου μυός και περιοριστικές εκκρίσεις με ατροπίνη. (Mavrogenisetal, 2019)

Σύμφωνα με την Σκαλτσά (2015) στην αρχαιότητα η φαρμακευτική αναζήτηση είχε ως εφελτήριο το περιβάλλον. Συγκεκριμένα αναφέρει «Όπως και τα ζώα, ο πρωτόγονος άνθρωπος είχε πολύ ανεπτυγμένο το ένστικτο αυτοπροστασίας. Σταδιακά κυριάρχησε η παρατήρηση και ο συσχετισμός θεραπευτικών μέσων με συγκεκριμένες ασθένειες.

Αναμφίβολα και η τύχη βοήθησε στην ανακάλυψη φαρμάκων. Η παράδοση αναφέρει ότι οι διεγερτικές ιδιότητες του καφέ και οι αντιπυρετικές των φλοιών της κιγκρόνης έγιναν αντιληπτές από τυχαίες παρατηρήσεις των επιδράσεών τους σε ζώα. Επειδή σε πολλές περιπτώσεις το αίτιο, που προκάλεσε την νόσο, δεν ήταν κατανοητό για τον πρωτόγονο άνθρωπο, το απέδωσε σε εξωτερικές επιδράσεις του ουρανού και της γης, τις οποίες και θεοποίησε. Πίστευε δε ότι υπάρχει μια διαρκής πάλη μεταξύ καλών και κακών δυνάμεων και κατέφυγε σε επικλήσεις και εξορκισμούς (δαιμονιακή θεραπευτική). Πολλές συμβολικές πράξεις στον τρόπο λατρείας των αρχαίων λαών έχουν την καταγωγή τους στην ανιμιστική αντίληψη του πρωτόγονου ανθρώπου, περί ισορροπίας καλών και κακών υπερφυσικών δυνάμεων.»

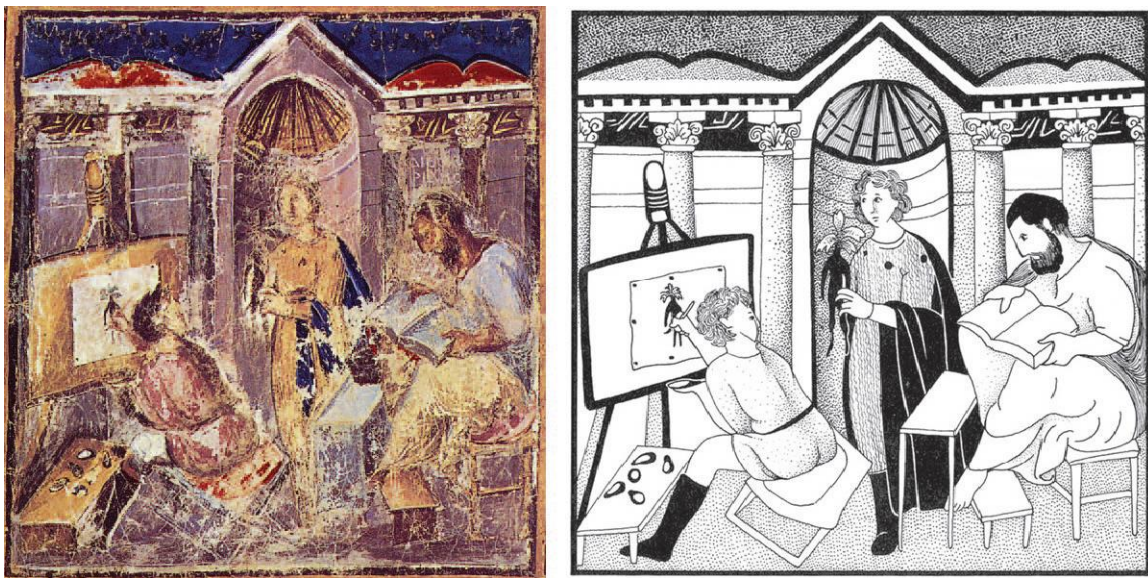
Η Ιπποκρατική Συλλογή είναι η πρώτη γραπτή πηγή για την αποκρυπτογράφηση της ιστορίας της ελληνικής ιατρικής και φαρμακολογίας. Αυτή η συλλογή περίπου 60 κειμένων γράφτηκε από διάφορους συγγραφείς σε πλήθος ιατρικών θεμάτων και διατηρήθηκε με το όνομα Ιπποκράτης - ο διάσημος ιατρός που γεννήθηκε γύρω στο 460 π.Χ. και αργότερα έγινε γνωστός ως «Πατέρας της Ιατρικής». Ένα σημαντικό δόγμα της Ιπποκρατικής θεωρίας είναι η έμφαση στη διαίτολογία. Σε γενικές γραμμές, η διαιτητική είναι η προσαρμοσμένη εφαρμογή στις ατομικές ανάγκες των θεραπειών, που καλύπτουν όλες τις πτυχές της καθημερινής ζωής. Αυτό είναι χαρακτηριστικό της Ιπποκρατικής ιατρικής, που δεν βρίσκεται σε παλαιότερα ελληνικά κείμενα ή σε ιατρικά έγγραφα από τη Μεσοποταμία και την Αίγυπτο. Η διαιτητική ιατρική συνεπώς προσελκύει την προσοχή των μελετητών, μερικές φορές εις βάρος άλλων πτυχών της ιπποκρατικής ιατρικής, ιδίως της φαρμακολογίας. Ωστόσο, ο Δρ Laurence Totelin, ερευνητής στο Τμήμα Ιστορίας και Φιλοσοφίας της Επιστήμης, ο οποίος μελετά την αρχαία φαρμακολογία, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το όριο μεταξύ της διαίτολογίας και της φαρμακολογίας στην αρχαία Ελλάδα ήταν πολύ πιο θολό από ό, τι πιστευόταν προηγουμένως. Στην πραγματικότητα, ο Δρ Totelin πιστεύει ότι η διαίτολογία, η φαρμακολογία και άλλοι τρόποι αντιμετώπισης ασθενειών στην αρχαιότητα αποτελούν μέρος ενός ολοκληρωμένου συστήματος και πρέπει να μελετηθούν ως τέτοιοι. (Totelin, 2007)

Κατά την περίοδο της Αρχαίας Ελλάδας η θεραπευτική διαχωρίζεται σε τρεις περιόδους: την προϊπποκρατική περίοδο (3000 π.Χ.-5ο αιώνα π.Χ.), την ιπποκρατική (5ος-3ος αιώνας

π.Χ.) και τέλος την αλεξανδρινή ή ελληνιστική (3ος αιώνας π.Χ.-πρώτοι μεταχριστιανικοί αιώνες). Η «έκρηξη» στη διαιτητική ιατρική στην Ελλάδα του 5ου αιώνα φαίνεται να οδήγησε σε προβληματισμούς σχετικά με το τι διακρίνει ένα «φαγητό» από ένα «φάρμακο». Για παράδειγμα, αναγράφεται ότι:

«Όλα τα πράγματα που προκαλούν αλλαγή στην παρούσα κατάσταση [του ασθενούς] είναι φάρμακα και όλες [ουσίες] που είναι μάλλον ισχυρές αιτίες αλλαγής. Είναι δυνατόν, εάν θέλετε, να επιφέρετε αλλαγή μέσω ενός φαρμάκου ή, εάν δεν θέλετε [να χρησιμοποιήσετε ένα φάρμακο], μέσω τροφίμων.»

Αν και ο συγγραφέας καταφέρνει να ορίσει την έννοια του «φαρμάκου», δεν είναι τόσο επιτυχής στο να ορίσει την έννοια του «φαγητού» ή τη διαφορά μεταξύ ενός τρόφιμου και ενός φαρμάκου. Σε πολλές περιπτώσεις, αυτή η διάκριση πρέπει να ήταν πολύ ασαφής. Με τον καιρό, ο ορισμός του «φαρμάκου» σε αντίθεση με το «φαγητό» έγινε σαφέστερος. Τα Αριστοτέλεια Προβλήματα (μια συλλογή κειμένων του Αριστοτέλη του 3ου αιώνα π.Χ.) δηλώνουν ότι τα τρόφιμα «παρασκευάζονται» και αφομοιώνονται από το σώμα, ενώ τα φάρμακα διεισδύουν στα αγγεία, όπου προκαλούν διαταραχές λόγω υπερβολικής θερμότητας ή κρύου. (Totelin, 2007)



Εικόνα 2. Κωνσταντινοπολιτικού κώδικα με απεικόνιση του Διοσκουρίδη, που μελετά το βιβλίο του και του καλλιτέχνη που ζωγραφίζει ένα μανδραγόρα. (Σκαλτσά, 2015)

Από ιστορική άποψη, η παραγωγή φαρμάκων και η φαρμακολογική θεραπεία ασθενειών ξεκίνησαν με τη χρήση βοτάνων. Μέθοδοι λαϊκής θεραπείας, που ασκούν οι λαοί της περιοχής της Μεσογείου και της Ανατολής βρήκαν έκφραση στο πρώτο ευρωπαϊκό βότανο, το De Materia Medica, που αναφέρεται εγγράφως από τον Έλληνα ιατρό Διοσκουρίδη τον Πεδάνιο τον πρώτο αιώνα μ.Χ. Κατά την Σκαλτσά «Ο Διοσκουρίδης αποδίδει σε κάθε φάρμακο κάποιες δυνάμεις, π.χ. δύναμις οίνου: κοινώς δε πας αμιγής οίνος και ακέραιος, αυστηρός δε την φύσιν, θερμαντικός, υπνοποιός, ευστόμαχος, ορεκτικός, θρεπτικός, ρωστικός, ευχροίας παρασκευαστικός, ικανός δε ποθείς βοηθεί τοις κώνειον ή κόριον ή φαρικόν ή μηκώνιον ή λιθάργυρον ή σμίλακα ή ακόνιτον ή μύκητας ειληφόσι, προς τε ερπετών δηγμούς και πληγάς πάντων, όσα πλήξαντα ή δακόντα κατά ψύξιν αναιρεί ή ανατρέπει τον στόμαχον, ποιεί και προς εμπνευμάτωσιν χρόνιον και εντέρων και κοιλίας ρευματισμόν και αφιδρούσι και διαφορομένους αρμόζουσι... Περιγράφει τις ιαματικές ιδιότητες πληθώρας οίνων, που παρασκεύαζε χρησιμοποιώντας διάφορα φαρμακευτικά φυτά.»

Οι αρχαίοι Ολυμπιακοί Αγώνες ήταν μία από τις πρώτες εφαρμογές της φαρμακευτικής τοξικολογίας με τη χρήση φαρμάκων, που βελτιώνουν τη φυσική απόδοση, όπου η απόκριση της δόσης διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, τόσο για την ενίσχυση της απόδοσης όσο και για την ελαχιστοποίηση των δυσμενών επιπτώσεων. Τα παραισθησιογόνα μανιτάρια και τα φυσικά προερχόμενα διεγερτικά χρησιμοποιήθηκαν ευρέως για να υπερκεράσουν την κόπωση ή τους τραυματισμούς. Ακόμα και το 700 Π.Χ. υπήρχε η συνειδητοποίηση ότι η αυξημένη τεστοστερόνη θα αύξανε την απόδοση. Χωρίς σύριγγες ή ορμόνες σε ενέσιμη υγρή μορφή, αφέθηκε στους αθλητές να χαράξουν τις καρδιές των ζώων και τους όρχεις των προβάτων σε αναζήτηση ισχύος. Οι αθλητές θα μπορούσαν επίσης να καταναλώσουν μια λιχουδιά που γνωρίζουμε σήμερα ως στρείδια Rocky Mountain και με αυτόν τον τρόπο, θα αυξήσουν τα επίπεδα τεστοστερόνης. Ο Αρεταίος της Καππαδοκίας, ένας αρχαίος Έλληνας ιατρός του 1ου αιώνα, κάποτε εξέφρασε την άποψή του για τα υποτιθέμενα θρεπτικά αποτελέσματα μιας τέτοιας κατάποσης: *εξέφρασε, πνεύμα, δυνατή σκέψη και δράση ... «Αλλά αν κάποιος άνθρωπος*

είναι ήπειρος στην εκπομπή σπέρματος, είναι τολμηρός, και δυνατός τόσο άγρια θηρία όπως αποδεικνύεται από τον αθλητή όσο και η ήπειρος. ... Το ζωτικό σπέρμα, λοιπόν, συμβάλλει στην υγεία, τη δύναμη, το θάρρος και τη γενιά. » (Tsatsakis et al, 2018)



Εικόνα 3&4Κυριότεροι οίνοι και οι ιδιότητές τους, όπως περιγράφονται από το Διοσκουρίδη στο έργο του Περί ιατρικής ύλης (Κωνσταντινοπολιτικός κώδικας). (Σκαλτσά, 2015)

Πίνακας 1.Κυριότεροι οίνοι και οι ιδιότητές τους, όπως περιγράφονται από το Διοσκουρίδη στο έργο του Περί ιατρικής ύλης (Κωνσταντινοπολιτικός κώδικας).

<p>Αβροτονίτης (πιθανόν από Absinthium ponticum(L.) Garsault = Artemisia afra Jacq. ex Willd. ή από Artemisia abrotanum L.- Asteraceae)</p>	<p>Σε δυσπεψία, ανορεξία, υποχονδριακούς πόνους</p>
<p>Ακορίτης (Acorus calamus L.- Acoraceae) οσπόγλυκυρρίζης (Glycyrrhiza glabra L.- Fabaceae)</p>	<p>Σε πόνους του θώρακα και των πλευρών, διουρητικοί</p>
<p>Απίτης (Pyrus communis L.-Rosaceae), οτωνμεσπίλων (Crataegus tanacetifolia (Poir.) Pers.ή Mespilus azarolus (L.) All. = Crataegus azarolus L.-Rosaceae): παρασκευάζονται όμοια, προστίθεται και μέλι</p>	<p>Στυπτικοί, ευστόμαχοι</p>
<p>Αρκευθίδινος (από τους καρπούς του άρκευθου: Juniperus phoenicea L. ή J. oxycedrus L.- Cupressaceae)</p>	<p>Έχει δράση όμοια με τον κεδρίτη οίνο</p>
<p>Αρωματίτης: παρασκευάζεται διαφοίνικος (Phoenix dactylifera L.- Arecaceae), ασπαλάθου (Cytisus sp.-Fabaceae ή Spartium horridum Vahl- Fabaceae), καλάμου (Acorus calamus L.- Acoraceae), κελτικής νάρδου (Valeriana celtica L.- Caprifoliaceae)</p>	<p>Σε πόνους του θώρακα, των πλευρών, σε δυσουρία, σε παθήσεις των νεφρών και της ουροδόχου κύστεως, υπναγωγό.</p>
<p>Ασαρίτης (Asarum europaeum L.- Aristolochiaceae)</p>	<p>Διουρητικό, σευδρωπικία, ίκτερο</p>
<p>Αψινθίτης (συνήθως εξ αψινθίου Ποντικού: Artemisia absinthium L.- Asteraceae)</p>	<p>Ευστόμαχον, διουρητικόν, ανθελμινθικόν, εμμηναγωγόν</p>

Δαυκίτης (Athamantacretensis L. ή Ammi majus L. ή Peucedanum cervaria (L.) Lapeyr.- Apiaceae)	Εμμηναγωγό, άφυσο, αντιβηχικό, αντισπασμωδικό, σε υστερία, σε πόνους του θώρακα
Δικταμνίτης (Origanum dictamnus L.-Lamiaceae)	Εμμηναγωγό
Ελελιφασκίτης (Salvia spp., μάλλον S. officinalis L.-Lamiaceae)	Σε πόνους των νεφρών, της κύστεως, αντιβηχικό
Ελλεβορίτης (από μέλανα ελλέβορο, Helleborus cyclophyllus Boiss.-Ranunculaceae)	Εκτριωτικό
Θυμβρίτης (Satureja thymbra L. – Lamiaceae), θυμίτης (Thymus vulgaris L. ή Coridothymus capitatus (L.) Rchb.f. = Thymbra capitata (L.) Cav.-Lamiaceae), οριγανίτης (Origanum vulgare L.-Lamiaceae), καλαμινθίτης (Thymus calamintha (L.) Scop. ή Mentha × gentilis L.-Lamiaceae), γληχωνίτης (Mentha pulegium L. = M. tomentella Hoffmanns & Link.-Lamiaceae)	Σε δυσπεψία, ανορεξία, υποχονδριακούς πόνους
Κέδρινος (Juniperus sp., πιθανόν J. drupacea Labill. ή J. phoenicea L.-Cupressaceae), κυπαρίσσινος (Cupressus sempervirens L.-Cupressaceae), ελάτινος (Abies Mill.-Pinaceae), πιτύϊνος (από τους κώνους ειδών Pinus sp., μάλλον του Pinus pinea L.-Pinaceae), αρκεύθιμος (Juniperus phoenicea L. ή J. oxycedrus L.-Cupressaceae), δάφνιμος (Laurus nobilis L.-Lauraceae)	Διουρητικοί, θερμαντικοί, υποστύφοντες
Κεδρίτης (Juniperus sp., μάλλον J. communis L.-Cupressaceae)	Θερμαντικός, σε χρόνιο βήχα χωρίς πυρετό, σε πόνους του θώρακα και των πλευρών, σε έλκος, σε ωταλγίες,

	ανθελμινθικό, καθώς και σε δήγματα από θηρία και ερπετά
Κουζίτης (Erigeronviscosus L. ή Erigeron graveolensL. ή Inulabrittanica L.-Asteraceae)	Σε δήγματα από θηρία και ερπετά
Κυδωνίτης (PyruscydoniaL.= CydoniaoblongaMill. -Rosaceae) ήμηλίτης (PyrusmalusL.= MalusdomesticaBorkh.-Rosaceae) Προστίθεται και μέλι	Στυπτικό, σεδυσεντερία
Μανδραγορίτης (απότονφλοιότηςρίζαςMandragoraspp., πιθανόν M. officinarum L.= Atropa mandragora L.-Solanaceae)	Υπνωτικό
Μελιτίτης (διαφέρει από τον οινομέλιτα, καθότι ο δεύτερος παρασκευάζεται από πεπαλαιωμένο οίνο και λίγομέλι, ενώ ο μελιτίτης παρασκευάζεται με 5 χόες γλεύκουσ, ένα χουν μέλι και ένα κύαθοαλός)	Ευστόμαχο και υπακτικό σε περιπτώσεις χρονίων πυρετών, διουρητικό, σε αρθριτικά και σε προβλήματα των νεφρών
Μυρσινίτης (MyrtuscommunisL.-Myrtaceae), τερμίνθινος (PistaciaterebinthusL.-Anacardiaceae), σχίνινος(Pistacialentiscus L.-Anacardiaceae)	Σε αχώρες (τριχοφάγος: είδος δερματομυκητίασης), εξανθήματα, πυορροούντα ώτα, ούλα, παρίσθμια, κατά του ιδρώτα
Μυρτίτης (από τα μαύρα μύρτα: Myrtuscommunis L. Myrtaceae)	Στυπτικός, ευστόμαχος, μαυρίζει τα μαλλιά
Οδιατηςαγρίαςνάρδου (απόρίζαValeriana sp., πιθανόνV. dioscoridisSm. ήV. italicaLam. ήV. officinalisL.)	Άφυσο, ευστόμαχο, σεδυσουρία
Οδιασυριακήσνάρδου (Patriniascabiosaefolia Link.-Caprifoliaceae) καικελτικής (Valerianaceltica L.-Caprifoliaceae) καιμαλαβάθρου	Σε ίκτερο, δυσουρία, σε παθήσεις των νεφρών και του ήπατος

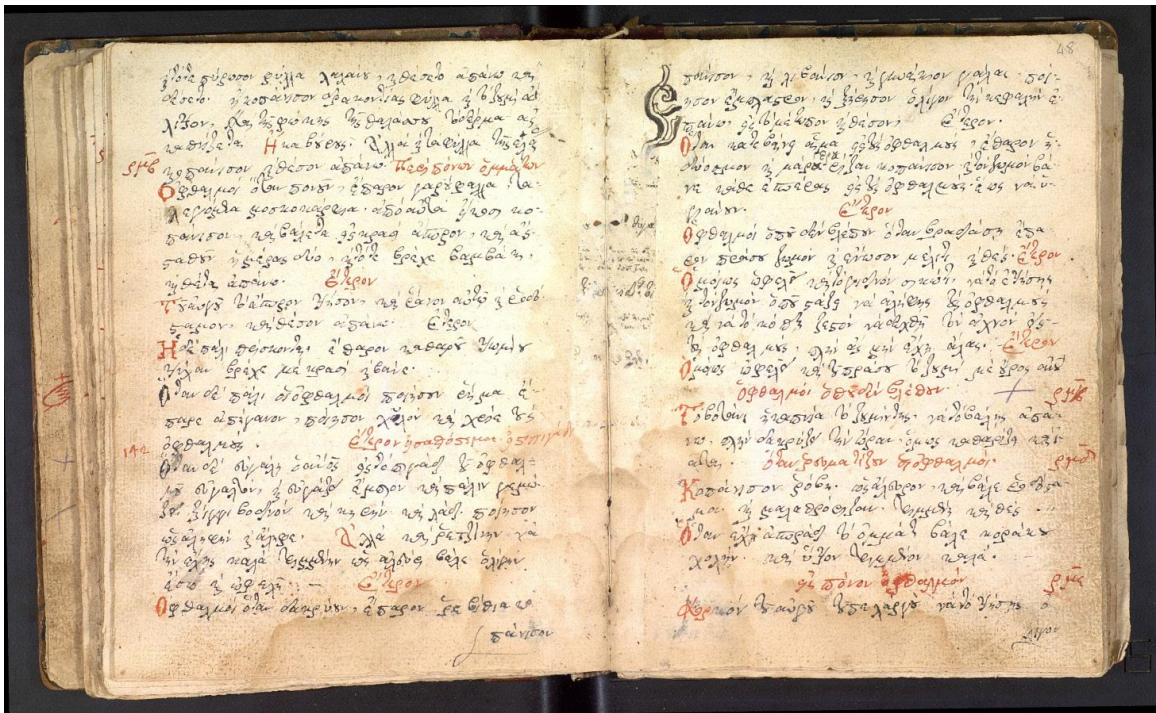
(πιθανόνταφύλλατησινδικήςνάρδου= Valeriana sp. ήPatriniajatamansiD.Don= Nardostachysjatamansi (D.Don) DC.)	
Νεκταρίτης (από ρίζα ελενίου = Inulahelenium L.- Asteraceae)	Ευστόμαχο, διουρητικό
Οινάνθινος (από το άνθος της αγρίας αμπέλου)	Σε ανορεξία

Πηγή. Σκαλτσά, 2015

Τα φάρμακα στο Βυζάντιο

Η μελέτη των βυζαντινών ιατρικών κειμένων αποκαλύπτει μεγάλο αριθμό αναφορών για τα φάρμακα. Αυτή η συχνότητα δείχνει ότι τα προβλήματα της υγείας ήταν κοινά και αποτελούν μέρος της επιδημιολογίας εκείνων των εποχών. Στις εκτεταμένες ιατρικές συλλογές, οι συγγραφείς προσφέρουν μια ποικιλία προληπτικών και θεραπευτικών συμβουλών, προσθέτοντας παράλληλα ορισμένα στοιχεία μαγείας, που συνυπάρχουν με τις φαινομενικά επιστημονικές θεραπευτικές μεθόδους. Οι περισσότερες πληροφορίες προέρχονται από τα σημαντικά κείμενα των ιατρών της κλασικής περιόδου της Αρχαίας Ελληνικής Ιατρικής, που εκπροσωπούνται κυρίως από την Ιπποκρατική Συλλογή, τα έργα του Γαληνού και του Θεόφραστου (ο ιδρυτής Βοτανικών μελετών), και το περίφημο «De Materia Medica» από τον Διοσκουρίδη. Ο τελευταίος στη θεματική του πραγματεία παρουσιάζει περίπου 800 είδη, λαχανικά, ορυκτά και ζώα, από τα οποία αποκτήθηκαν ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των φαρμάκων. (Poulakou-Rebelakou, et al 2010)

Το επάγγελμα του συλλέκτη βοτάνων ή του συλλέκτη ριζών (ριζοτόμος) εκτιμήθηκε ιδιαίτερα και ασκήθηκε από ειδικούς με μακρά εκπαίδευση στη συλλογή φυτών και την εξαγωγή των δραστικών ουσιών σύμφωνα με τους παραδοσιακούς τρόπους (κάθε μέρος του φυτού αντιστοιχούσε σε μία μοναδική και ακριβή εφαρμογή). Ο πιο συνηθισμένος τρόπος χρήσης των φαρμάκων ήταν η μορφή σκόνης και η χορήγησή τους με τη μορφή παρασκευασμάτων. (Poulakou-Rebelakou, et al 2010)



Εικόνα 5. Φύλλο με συνταγές από τον χειρόγραφο κώδικα του Εργαστηρίου Φαρμακογνωσίας του Πανεπιστημίου Αθηνών (ιατροσόφιοι) -18ος αιώνας. (Σκαλτσά, 2015)

Τα φάρμακα κατά τον Μεσαίωνα

Πριν από το 1800, όταν η ιατρική εισήλθε στην επιστημονική εποχή, η παραδοσιακή φυτική ιατρική αποτελούσε την αναμφισβήτητη βάση για όλα τα τυπικά εγχειρίδια φαρμακολογίας. Μέχρι την έλευση της «ιατρικής επιστήμης», η φυτοθεραπεία αναγνωρίστηκε ως παράμετρος μιας εναλλακτικής μεθόδου. Ωστόσο, από την ιστορική άποψη, δεν είναι σωστό να χαρακτηριστεί η φυτοθεραπεία ως ειδικός ή εναλλακτικός κλάδος της ιατρικής. Όταν αναφέρεται ότι η ιστορία της κλασικής φυτικής ιατρικής εκτείνεται σε περισσότερα από 2000 χρόνια από την αρχαιότητα έως τη σύγχρονη εποχή, είναι λογικό να υποτεθεί ότι πολλά από τα φαρμακευτικά βότανα, που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν έχουν μόνο συγκεκριμένες δράσεις, αλλά είναι επίσης απαλλαγμένα από επικίνδυνες παρενέργειες. Διαφορετικά, δεν θα είχαν μεταφερθεί πιστά και επαναχρησιμοποιηθεί ως τεχνικές ίασης σε τόσες εποχές και πολιτισμούς. Θα ήταν επιτόλαιο να απορριφθεί η συλλογική εμπειρία περισσότερων από 50 γενεών ασθενών και ιατρών ως «φαινόμενο εικονικού φαρμάκου» (Benedum, 1998).

Παρά τις διαθέσιμες γνώσεις για την ιατρική βοτανική και τη φαρμακολογία, ήταν πολύ κοινό για ένα άτομο να πεθάνει κατά τη διάρκεια του Μεσαίωνα από μια ασθένεια, ειδικά εάν είχε ζήσει κατά τη διάρκεια μιας μείζονος επιδημίας. Πάνω από ένα εκατομμύριο άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους από τον Μαύρο Θάνατο (πανώλης) στην Αγγλία και εκατομμύρια άλλοι πέθαναν σε ολόκληρη την Ευρώπη. Σίγουρα οι ανεπάρκειες στην ιατρική τεχνολογία και την πρακτική διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στα χαμηλά ποσοστά επιβίωσης, αλλά οι περισσότεροι άνθρωποι που ήταν άρρωστοι κατά τη διάρκεια αυτών των χρόνων θα είχαν καλύτερη τύχη, εάν μπορούσαν να επισκεφθούν έναν ιατρό. Ενώ οι πλούσιοι άνθρωποι μπορούσαν να προσφέρουν κατάλληλη ιατρική περίθαλψη στους εαυτούς τους και τους οικείους τους, εάν ήταν άρρωστοι, οι λιγότερο οικονομικά εύρωστοι συχνά δεν άντεχαν το κόστος της ιατρικής, παράμετροι που συνηγορούν στην κοινωνική ανισότητα της ασθένειας. Μια μόνο επίσκεψη στο ιατρό κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου θα κόστιζε σε έναν εργάτη μια αμοιβή ολόκληρου του μήνα. Προκειμένου να καλυφθεί αυτό το χάσμα υπηρεσιών, οι φαρμακοποιοί και οι «σοφές γυναίκες»

εξυπηρέτησαν τους τοπικούς πληθυσμούς υπό την ιδιότητα του ιατρού. Στην πραγματικότητα, στις περισσότερες πόλεις η πλειονότητα του πληθυσμού εξυπηρετήθηκε από πρακτικούς φαρμακοποιούς και όχι από εκπαιδευμένους ιατρούς. (Siraisi, 1990)

Οι πρακτικοί φαρμακοποιοί και οι «σοφές γυναίκες» ήταν άτομα που έφτιαχναν και διέθεταν φάρμακα. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ανθρώπους επίσης έκαναν διαγνώσεις και αντιμετώπιζαν ασθένειες. Σχεδόν κάθε πόλη είχε τουλάχιστον ένα κατάστημα φαρμακείων, που προμηθευόταν φάρμακα στο γενικό πληθυσμό για πολλούς τύπους παθήσεων. Τα φάρμακα που διανεμήθηκαν αφορούσαν είτε συνταγές σύμφωνα με την καθοδήγηση ενός ιατρού, είτε ένα σκεύασμα της δικής τους επινόησης. Αυτές οι θεραπείες συναρμολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μια μεγάλη ποικιλία συστατικών, όπου τα βασικά συστατικά τους αποτελούνταν κυρίως από βότανα και λουλούδια. Βασίστηκαν επίσης σε μεγάλο βαθμό στα όργανα και τους ιστούς των ζώων για να παρασκευάσουν τα φίλτρα, τα άλατα και τις αλοιφές τους. (Getz, 1991)

Οι χριστιανοί μοναχοί αποτελούσαν ένα άλλο σημαντικό συστατικό της μεσαιωνικής φαρμακολογίας, καθώς η θρησκεία ήταν στενά συνδεδεμένη με την ιατρική εκείνη την εποχή. Ήταν κοινό για έναν μοναχό να ξέρει πώς να ανακατεύει βότανα και φάρμακα, αλλά επέβαλε πρόσθετα την πίστη του στη θεραπευτική δύναμη του Θεού. Ωστόσο, ήταν μια μοναχή ονόματι Hildegard von Bingen (1098-1179) που έκανε μερικές από τις σημαντικότερες συνεισφορές στη φαρμακολογία κατά την περίοδο εκείνη. Η Hildegard ήταν πρακτικός ιατρός και σπούδασε ιατρική βοτανική. Χρησιμοποίησε πάνω από 100 φαρμακευτικά φυτά, που καλλιεργήθηκαν στον δικό της κήπο, μαζεύτηκαν από τη γύρω περιοχή ή εισήχθησαν για αυτόν τον συγκεκριμένο σκοπό. Δημοσίευσε επίσης δύο σημαντικά φαρμακολογικά έργα, τα οποία ήταν συλλογές της γνώσης μαζί με τις δικές της σκέψεις και βελτιώσεις. Υποστήριξε ακόμη και πολλές σύγχρονες πρακτικές, όπως η σημασία μιας καλής διατροφής και άσκησης. (Siraisi, 1990)



Τα φάρμακα σε αρχαία Αίγυπτο, Κίνα, Βαβυλωνία

Σύμφωνα με τα αναγραφόμενα για τους Σουμέριους η Σκαλτσά (2015) αναφέρει: «Υπήρξε ο αρχαιότερος λαός της Μεσοποταμίας και ήκμασε από το 4.000 π.Χ έως το 2225 π.Χ., που συγχωνεύθηκε με τους Βαβυλώνιους. Ανέπτυξαν ιδιαίτερα την αστρολογία και λόγω παραλληλισμού του μακρόκοσμου με τον μικρόκοσμο άσκησαν ένα είδος αστρολογικής θεραπευτικής. Όλα τα φαινόμενα της ανθρώπινης ζωής εξετάζονταν παράλληλα με αυτά της φύσης. Η ασθένεια είχε ψυχή και επομένως προέκυψαν δύο ειδών νόσοι: οι φυσικές ανθρώπινες και οι υπερφυσικές, δαιμονιακής προέλευσης. Τα άστρα εξετάζονταν επιμελώς σε κάθε ασθένεια, γέννηση κλπ. Οι αστερισμοί συσχετιζόνταν με την εμφάνιση επιδημιών και τα φάρμακα χορηγούνταν ανάλογα με την ανατολή ή τη δύση διαφόρων άστρων. Οι Μεσοποτάμιοι λαοί είχαν ισχυρή πεποίθηση ότι ο έναστρος ουρανός ήταν η ορατή όψη του ιερού κόσμου και ότι οι θεοί επικοινωνούν με τους ευσεβείς και υποδεικνύουν τη θέλησή τους μέσω των ονείρων. Πληροφορίες ιατροφαρμακευτικού περιεχομένου έχουμε από πλάκες πήλινες με σφηνοειδή γραφή (ενεπίγραφοι οπτόπλινθοι), οι οποίες μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν ερμηνείες ονείρων με θεραπευτικές οδηγίες και εξορκισμούς. Οι επωδοί κυρίως κατά των δαιμονιακών νόσων και η μαγεία ήταν σημαντικά θεραπευτικά μέσα παράλληλα με την χορήγηση φαρμάκων. Πληροφορίες αντλούνται και από σφραγίδα σουμέριου ιατρού που έζησε περίπου το 3000 π.Χ. Μια πλάκα διαστάσεων 16x9.5cm (τέλος 3ης χιλιετηρίδας π.Χ.) μπορεί να χαρακτηριστεί ως η πρώτη γνωστή «Φαρμακοποιία». Αναφέρει στα ανόργανα φάρμακα το χλωριούχο νάτριο ως αντισηπτικό και το νιτρικό κάλιο, ως στυπτικό και στα ζωικά το γάλα, το δέρμα φιδιού, το καύκαλο χελώνας κ.ά. Κυρίως όμως, τα αναγραφόμενα φάρμακα είναι φυτικής προέλευσης: κάσσια, μυρτιά, θυμάρι, *Ferrula assafoetida* L. (θαμνώδης πόα με κομμεορητίνη), πιπέρι, σύκα, χουρμάδες κ.ά.»

Οι παλαιοφαρμακολογικές μελέτες πιστοποιούν τη χρήση φαρμακευτικών φυτών στην προϊστορία. Η πρώτη γνωστή συλλογή φαρμακευτικών ουσιών ήταν η Sushruta Samhita, μια ινδική Αγιουρβική πραγματεία, που αποδόθηκε στη Sushruta τον 6ο αιώνα π.Χ. Ωστόσο, το παλαιότερο κείμενο όπως διατηρείται χρονολογείται στον 3ο ή 4ο αιώνα μ.Χ.

Πολλοί Σουμεριανοί (τέλη της 6ης χιλιετίας π.Χ. - αρχές 2ης χιλιετίας π.Χ.) σφηνοειδή πήλινα δισκία καταγράφουν συνταγές για φάρμακα.



Εικόνα 6. Σφηνοειδής γραφή φαρμάκων αρχαίων Σουμεριανών (πηγή από το διαδίκτυο)

Η αρχαία αιγυπτιακή φαρμακολογική γνώση καταγράφηκε σε διάφορους πάπυρους, όπως το EbersPapyrus του 1550 π.Χ., και το EdwinSmithPapyrus του 16ου αιώνα π.Χ. Το παλαιότερο γνωστό κινεζικό εγχειρίδιο για το materia medica είναι το ShennongBencaoJing (The DivineFarmer'sHerb-RootClassic), που χρονολογείται από τον 1ο αιώνα μ.Χ. Συντάχθηκε κατά τη διάρκεια της δυναστείας των Χαν και αποδόθηκε στο μυθικό Shennong. Η προηγούμενη βιβλιογραφία περιελάμβανε λίστες με συνταγές για συγκεκριμένες ασθένειες, για παράδειγμα από ένα χειρόγραφο «Συνταγές για 52 ασθένειες», που βρέθηκαν στον σφραγισμένο τάφο Mawangdui, το 168 π.Χ.



Εικόνα 7. Ο πάπυρος Ebers των Αρχαίων Αιγυπτίων (πηγή από το διαδίκτυο)

Η ιατρική στην αρχαία Εγγύς Ανατολή πριν από το 1000 π.Χ. ήταν ένα ανεπτυγμένο επάγγελμα τη στιγμή που έφτασαν οι περίοδοι που αφορούν στους Παλαιούς Βαβυλώνιους και Παλαιούς Ασσύριους (περίπου 2100-1500 π.Χ.) και βελτιώθηκε περισσότερο από την εποχή της κατάρρευσης της Εποχής του Χαλκού (περίπου 1200 π.Χ.) και την επακόλουθη άνοδο της νεο-ασσυριακής αυτοκρατορίας. Αυτό μπορεί να φαίνεται ότι καλύπτει μία ευρεία χρονική περίοδο για να διερευνηθεί διεξοδικά, αλλά οι αρχαίες ιατρικές πρακτικές σε αυτήν τη γεωγραφική περιοχή είναι γνωστές ως επί το πλείστον μέσω σφηνοειδών δισκίων, μερικά από τα οποία περιλαμβάνουν φάρμακα. Τα περιορισμένα κειμενικά και συμπληρωματικά αρχαιολογικά υλικά επιτρέπουν τη διερεύνηση των υφιστάμενων στοιχείων για ιατρική πρακτική στην αρχαία Μεσοποταμία. Ενώ οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι θεραπείας αφορούσαν τόσο τη θρησκευτική τελετή όσο και τη χρήση φυσικών θεραπειών, και εκείνοι που τις παρέδιδαν αναφέρονται αρχικά. Μερικοί μελετητές υποστηρίζουν ότι οι μεσοποταμικές φαρμακευτικές και χειρουργικές θεραπείες ήταν αναπόσπαστες από θρησκευτικές θεραπείες όπως η μαντεία και το θεραπευτικό τελετουργικό. Το κείμενο του Κώδικα του Χαμουράμπι (περ. 1700 π.Χ.) διαφοροποιεί τους θρησκευτικούς θεραπευτές σε δύο τάξεις: τους *baru*, που ασκούσαν ηπατοσκόπηση και έκαναν προγνώσεις και τους *ashīru* (εξορκιστές), οι οποίοι καθόριζαν ποια προσβολή στους θεούς ή τους δαίμονες προκάλεσε την ασθένεια. (Teall, 2014)

Όπως αποδεικνύεται από τα σύγχρονα κείμενα, οι ιατροί της αρχαίας Μεσοποταμίας εκπαιδεύτηκαν μεθοδικά, είχαν εγκαταστάσεις και εργαλεία για τη θεραπεία ασθενών με φαρμακευτική ιατρική και χειρουργική επέμβαση και αποτελούσαν ένα ολοκληρωμένο και ρυθμιζόμενο τμήμα της κοινωνίας. Η ιατρική και τα φαρμακευτικά προϊόντα προερχόμενα από βότανα χρησιμοποιήθηκαν εκτεταμένα στην αρχαία Μεσοποταμία. Ορισμένες θεραπείες πιθανότατα βασίστηκαν σε εμπειρικά ανακαλυφθέντα χαρακτηριστικά των συστατικών που χρησιμοποιήθηκαν, ενώ άλλες βασίστηκαν λιγότερο στην αποτελεσματικότητα και περισσότερο στην απόδοση προληπτικών ή συμβολικών ιδιοτήτων. Ένα σουμεριανό σφηνοειδές δισκίο για παράδειγμα από το 3000 πΧ περιγράφει δεκαπέντε φαρμακευτικές συνταγές, αν και δεν διαθέτει το πλαίσιο που θα παρέχονταν από τα ονόματα των σχετικών ασθενειών ή τις ποσότητες των συστατικών. (Teall, 2014)

Κεφάλαιο 2^ο

Η καλλιέργεια της αμπέλου στην Ελλάδα

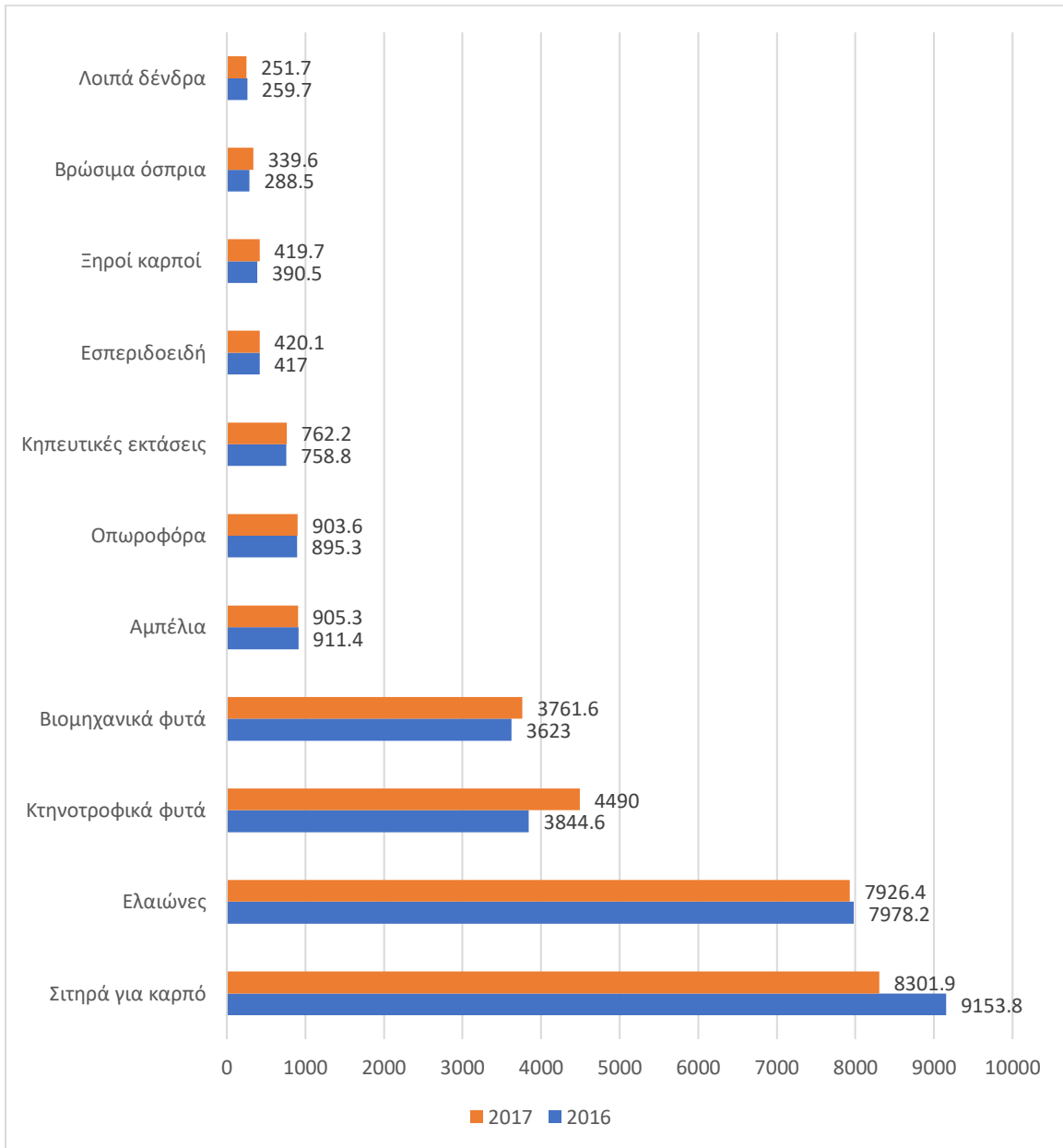
Η άμπελος (*Vitis Vinifera* L.) είναι ένα σημαντικό οπωροφόρο δέντρο ευρέως διαδεδομένο σε εύκρατα κλίματα, το οποίο καλλιεργείται για περισσότερα από 5000 χρόνια για την παραγωγή κρασιού και για κατανάλωση απευθείας ως σταφύλι. Στην Ελλάδα, η άμπελος έχει καλλιεργηθεί από την αρχαιότητα και η αμπελογραφική συλλογή αντιστοιχεί σε 663 μεμονωμένες ποικιλίες, 300 εκ των οποίων καλλιεργούνται ακόμη για κρασί, επιτραπέζια σταφύλια και σταφίδες. (Papartrouetal, 2020; Σαμπουτζής, 2007)

Η κατανάλωση του σταφυλιού μπορεί να αφορά σε ποικιλία μορφών όπως ως φρέσκο φρούτο, χυμό, κρασί σε συνδυασμό με τις αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες του ατόμου γεγονός που συνεπάγεται αυξημένη έκθεση και ιδιαίτερα αυξημένο ενδιαφέρον του καταναλωτικού κοινού. (Καλογερομήτρος και συν 2005)

Όπως αναφέρεται από τον Κύριο Κόρκα «Μέχρι τις αρχές του 14^{ου} αιώνα η ευημερία των αγροτικών οικογενειών στηριζόταν τόσο πολύ στους αμπελώνες ώστε η πολυδιάσπαση των αμπελουργικών κλήρων, τόσο εξαιτίας του εθνικού δικαίου για τις κληρονομίες και τις προικοδοσίες όσο κι εξαιτίας της πώλησης αμπελώνων για την οικονομική επιβίωση των οικογενειών, επιδείνωσε τη φτώχεια του αγροτικού πληθυσμού, που πήγαζε και από άλλες αιτίες.» (Προσωπικές σημειώσεις μαθήματος, 2018)

Η οικονομική σημασία της αμπελουργίας καθώς και ο συμβολισμός του *Vitisvinifera* έχει οδηγήσει σε πλείστες μελέτες. Σύμφωνα με την ΕΛΣΤΑΤ για τα έτη 2016-2017 η κάλυψη της χρησιμοποιούμενης γεωργικής γης κατά κατηγορία καλλιέργειας παρουσιάζεται ακολούθως:

Γράφημα1. Κάλυψη της χρησιμοποιούμενης γεωργικής γης κατά κατηγορία καλλιέργειας, 2016-2017, ίδια επεξεργασία (ΕΛΣΤΑΤ)



Οι κυριότερες ποικιλίες που καλλιεργούνται στην Ελλάδα με σκοπό κατά κύριο λόγο την οινοποίηση είναι στις μεν λευκές ποικιλίες: Αθήρι, Ασύρτικο, Γουστολίδι, Ζουμιάτικο, Κακοτρύγης, Μονεμβασιά, Μοσχάτο Σάμου, Μπατίκι, Ντεμπίνα, Ξυνιστέρι, Ρομπόλα, Σαββατιανό, και στις έγχρωμες ποικιλίες: Βερτζαμί, Καλλινιατικό, Κοτσιφάλι, Λημιό, Λιάτικο, Μανδηλαριά, Μαυροδάφνη, Μαύρο Αραχώβης, Μαύρο Μεσενικόλα, Μαύρο Νεμέας, Μαύρο Νάουσα, Μαύρο Κύπρου, Μαύρο Ρωμεικό, Μαυρούδι Θράκης, Παμίδι, Ροδίτης, Σκοπελίτικο, Σκυλοπνίχτης, Φιλέρι, Φωκιανό μαύρο.(Νταβίδης, 1982)

Οι κυριότερες ποικιλίες επιτραπέζιουσταφυλιού στην Ελλάδα είναι:Αητονύχι λευκό, Αητονύχι κόκκινο, Αητονύχι μαύρο, Αυγουλάτο,Βέρικο,Επτάκοιλο, Κορίθι άσπρο, Κορίθι μαύρο, Μοσχάτο Αλεξανδρείας, Μοσχάτο Αμβούργου, Όψιμο Έδεσσα, ΌψιμοΣουφλίου, Ραζάκι, Σιδερίτης, Συρίκι, Τσαούσι και Φράουλα. Εκτός από τις παραπάνω ποικιλίες , υπάρχουν και ποικιλίες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή σταφίδας, όπως η κορινθιακή σταφίδα, η σουλτανίνακ.α. (Νταβίδης, 1982).

Η καλλιέργεια της αμπέλου παγκοσμίως

Η καλλιέργεια σταφυλιού αποτελεί μία από τις εκτεταμένες αγροοικονομικές δραστηριότητες στον κόσμο με περισσότερους από 60 εκατομμύρια τόνους να παράγονται παγκοσμίως κάθε χρόνο. Έτσι, για παράδειγμα, παρήχθησαν 67 εκατομμύρια τόνοι σταφυλιών το 2012, με σχεδόν 23 εκατομμύρια τόνους να αντιστοιχούν σε Ευρωπαίους συνεισφέροντες (FAOSTAT, 2014).

Αυτή η παραγωγή απευθύνεται κυρίως στη επιτραπέζια κατανάλωση ως φρούτα, χυμούς και σταφίδες. Εκτός από αυτές τις σημαντικές χρήσεις, ένα σημαντικό ποσοστό της παραγωγής σταφυλιών απευθύνεται σε διαδικασίες οινοποίησης, η οποία αποτελεί σχετική παραδοσιακή δραστηριότητα σε πολλές χώρες της Νοτιοδυτικής Ευρώπης (δηλαδή, Γαλλία, Ελλάδα, Ιταλία, Πορτογαλία και Ισπανία), καθώς το κρασί είναι ένα από τα πιο καταναλώσιμα αλκοολούχα ποτά στον κόσμο (Poudeletal, 2008; Σουφλερός, 1997).

Ο πρώτος αιώνας σηματοδοτεί την εποχή των εξαγωγών κρασιών. Η Ρώμη, ως ισχυρή αυτοκρατορία, εξήγαγε χιλιάδες βαρέλια σε διάφορα λιμάνια σε όλο τον κόσμο. Πιστεύεται ακόμη ότι η Ρωμαϊκή εποχή ήταν η πρώτη που χρησιμοποίησε γυάλινες φιάλες ως δοχεία. Η Γαλλία κατέκτησε την κυριαρχία στην αγορά και οι εισαγωγές απαγορεύτηκαν. Πολλοί ιστορικοί κρασιού ευχαριστούν τις μοναστικές κοινότητες για τη διατήρηση και την καλλιέργεια των διαφόρων τεχνικών, που εφαρμόζονται ακόμα και σήμερα. Το κρασί αποτελεί επίσης σημαντικό τελετουργικό μέσο για τις περισσότερες θρησκευτικές τελετές. Ο 14ος και ο 15ος αιώνας αποτέλεσε μια «ανοιχτή πόρτα» για τους ανταγωνιστές της Γαλλίας στην εξαγωγική αγορά, καθώς το εμπόριο μεταξύ Αγγλίας και Γαλλίας διακόπηκε για πολιτικούς λόγους. (Σαμπουτζής, 2007)

Η παραγωγή κρασιού συνεπάγεται την παραγωγή τεράστιων ποσοτήτων υποπροϊόντων που αποτελούνται κυρίως από οργανικά απόβλητα, λύματα, εκπομπές αερίων θερμοκηπίου και ανόργανα υπολείμματα (Museeetal, 2007). Μετά την έκλυση του χυμού σταφυλιών, ο υπόλοιπος πυρήνας και οι μίσχοι δεν θεωρούνται επί του παρόντος ως ιδιαίτερα επικερδή απόβλητα, και χρησιμοποιούνται κυρίως με σκοπό την

κομποστοποίηση ή την απόρριψη σε ανοιχτές περιοχές που ενδέχεται να προκαλέσουν περιβαλλοντικά προβλήματα (Rondeauetal, 2013).

Έτσι, η αυξανόμενη ζήτηση για φιλική προς το περιβάλλον βιομηχανική παραγωγή εκτός από την πρόκληση για απόκτηση λειτουργικής αποδοτικότητας και ελαχιστοποίηση του κόστους επεξεργασίας υποπροϊόντων στη βιομηχανία οίνου άρχισε να κινεί αυτόν τον τομέα προς την υιοθέτηση προληπτικών ολοκληρωμένων προσεγγίσεων αποβλήτων (Britoetal, 2007). Ωστόσο, όταν η πρόληψη δεν είναι εφικτή, η ανάπτυξη καινοτόμων διαδικασιών για την ανακύκλωση, την επαναχρησιμοποίηση και την ανάκτηση αυτών των καταλοίπων συνάδει με την αυξανόμενη ζήτηση «πράσινων» υλικών και ανανεώσιμων πόρων θρεπτικών και βιοδραστικών ενώσεων για τους τομείς ζωοτροφών / τροφίμων, φαρμακευτικών και καλλυντικών, η οποία δύναται να επιτρέψει μία μειωμένη εξάρτηση από την τρέχουσα κατασκευαστική δραστηριότητα με τις πρώτες ύλες έναρξης. Υπό αυτήν την έννοια, η αξιοποίηση αυτών των αποβλήτων θα παρέχει περαιτέρω εναλλακτικές λύσεις για τη μείωση των περιβαλλοντικών επιπτώσεων της δραστηριότητας οινοποιείου.

Το δυναμικό της αξιοποίησης αυτών των αγροβιομηχανικών υποπροϊόντων υποστηρίζεται επί του παρόντος από τις εκτεταμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενό τους εκ των υγιών προαγωγών φυτοχημικών προϊόντων με πολύτιμη δραστηριότητα σχετικά με την πρόληψη οξειδωτικών αντιδράσεων, καρδιαγγειακών παθήσεων, φλεγμονωδών διεργασιών και εκφυλιστικής παθοφυσιολογικής κατάστασης δυνάμει αναπτυσσόμενης σε ενήλικες (Negroetal, 2003).

Η απόλυτη ποσότητα καθώς και η σχετική αναλογία αυτών των ωφέλιμων ενώσεων στα υπολείμματα οινοποίησης εξαρτάται από πολλές παραμέτρους, όπως το γενετικό φορτίο των ξεχωριστών ποικιλιών σταφυλιών, τις αγρο-κλιματικές συνθήκες, τις διαδικασίες γονιμοποίησης και τις ιδιότητες εδάφους, μεταξύ άλλων. Από την άλλη πλευρά, οι συγκεκριμένες διαδικασίες οινοποίησης, καθώς και ο χρόνος μεταξύ της παραγωγής αποβλήτων και δραστηριοτήτων αξιοποίησης, καθώς και τα χαρακτηριστικά των διαδικασιών ανακύκλωσης και ανάκτησης έχουν άμεσο αντίκτυπο στην τελική συγκέντρωση φαινολικών ενώσεων και, ως εκ τούτου, στο δυναμικό ως πηγή βιοδραστικών φυτοχημικών ουσιών (Corralesetal, 2010; Katalinícetal, 2010).

Οι δευτερεύοντες μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένων των φαινολικών οξέων, των φλαβονολών, των ανθοκυανινών και των στυλβενών, διαφέρουν ως προς τη διαλυτότητά τους και την απόδοση ανάκτησης, γεγονός που περιπλέκει την μεμονωμένη ή στοχευμένη εκχύλισή τους. Υπό αυτήν την έννοια, έχουν αναφερθεί καινοτόμοι και πιο αποτελεσματικοί διαλύτες και μέθοδοι εκχύλισης, όπως εκχύλιση υψηλής πίεσης και θερμοκρασίας, υπερκρίσιμα υγρά ή εκχυλίσεις υποβοηθούμενες από υπερήχους και μικροκύματα σε μια προσπάθεια να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα της εκχύλισης φυτοχημικών από υπολείμματα οινοποίησης (Casazza et al., 2010).

Η διαδικασία οινοποίησης βασίζεται σε προγονικές διαδικασίες, που είναι περισσότερο μια τέχνη παρά μια επιστήμη. Κατά γενικό κανόνα, πολλές βιοτεχνικές πρακτικές βασίζονται έντονα στις παραδοσιακές διαδικασίες οινοποίησης, καθώς και σε περιορισμένους ανθρώπινους πόρους ή φυσικές υποδομές κατά τη διάρκεια των παραγωγικών εργασιών, περιορίζοντας την ενημέρωση των τεχνολογικών εξελίξεων, που αντιμετωπίζονται για την ελαχιστοποίηση της παραγωγής αποβλήτων σε αρκετές βιομηχανίες οίνου (Musee et al., 2007). Ως εκ τούτου, η εφαρμογή της διαχείρισης των αποβλήτων στη βιομηχανία οίνου αποτελεί μια πρόκληση, καθιστώντας απαραίτητη την ανάπτυξη καινοτόμων και αποτελεσματικών διαδικασιών αξιοποίησης. Υπό αυτήν την έννοια, η αυξανόμενη ζήτηση τελικών προϊόντων και ο επείγων χαρακτήρας της αποφυγής των περιβαλλοντικών αποτυπωμάτων αυτής της αγροβιομηχανικής δραστηριότητας έχουν ενθαρρύνει τη νομοθέτηση ενός αυστηρού νομικού πλαισίου για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας των διαδικασιών και την υποστήριξη των βελτιώσεων των διαδικασιών ανάκτησης και ανακύκλωσης.

Το πλαίσιο παραγόμενων υπολειμμάτων εξαρτάται στενά από τις ειδικές διαδικασίες οινοποίησης, οι οποίες επηρεάζουν επίσης τις φυσικοχημικές ιδιότητες του υπολειμματικού υλικού, τα χαρακτηριστικά των οποίων καθορίζουν την περαιτέρω χρήση του και το ειδικό κύκλωμα αξιοποίησης στο οποίο θα μπορούσε να ενσωματωθεί. Τα κύρια υπολείμματα της οινοποιίας αντιπροσωπεύονται από: οργανικά απόβλητα (αμπέλου σταφυλιών, που περιέχουν σπόρους, πολτό και φλούδα, μίσχους σταφυλιών και φύλλα σταφυλιών), λύματα, εκπομπές αερίων του θερμοκηπίου (CO₂, πτητικές οργανικές ενώσεις κ.λπ.), και ανόργανα απόβλητα (Oliveira et al., 2013). Από αυτήν την άποψη,

εκτιμάται ότι μόνο στην Ευρώπη παράγονται ετησίως 14,5 εκατομμύρια τόνοι υποπροϊόντων σταφυλιών (Chouchoulietal, 2013).

Η αξιοποίηση των παραπροϊόντων οινοποίησης αντιπροσωπεύεται κυρίως από την επεξεργασία λιπασμάτων εδάφους καθώς και από ένα υπόστρωμα ζύμωσης για παραγωγή βιομάζας και ζωοτροφές (Harshaetal, 2013). Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί σε ότι αφορά τις τρέχουσες διαθέσιμες επιλογές για την επαναχρησιμοποίηση αυτών των υλικών. Για παράδειγμα, ορισμένες πολυφαινόλες που παρατηρούνται στα παραπροϊόντα του οινοποιείου είναι γνωστό ότι είναι φυτοτοξικές και εμφανίζουν αντιμικροβιακά αποτελέσματα κατά τη λιπασματοποίηση, επηρεάζοντας τη χρήση τους για το σκοπό αυτό. Όσον αφορά τη χρήση τους στις ζωοτροφές, ορισμένα ζώα παρουσιάζουν δυσανεξία σε ορισμένα συστατικά, όπως οι συμπυκνωμένες τανίνες, οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά την πεπτικότητα(González-Centenoetal, 2014). Ως εκ τούτου, η αξιοποίησή τους ως πηγή βιοδραστικών φυτοχημικών εφαρμογών σε φαρμακευτικές, καλλυντικές και βιομηχανίες τροφίμων μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική, κερδοφόρα και φιλική προς το περιβάλλον εναλλακτική λύση για τα κατάλοιπα του προϊόντος της αμπέλου(Makrisetal, 2007).

Κεφάλαιο 3^ο

Μορφολογία της αμπέλου

Η άμπελος σε ότι αφορά τη συστηματική κατάταξη της ανήκει στην κλάση στα δικοτυλήδονα, την τάξη στα θαμνώδη, την οικογένεια στις αμπελίδες, στο γένος της αμπέλου και αναφέρεται στην επιστημονική της ονομασία ως *vitisvinifera*. (Σαμπουτζής, 2007)

Συγκεκριμένα στον πίνακα 2 αναφέρονται τα βασικά της χαρακτηριστικά: (Σουφλερός, 1997)

Πίνακας 2. Βασικά της χαρακτηριστικά της αμπέλου

Προτιμώμενο επιστημονικό όνομα	Vitisvinifera L.
Προτιμώμενο κοινό όνομα	Αμπέλι
Διεθνή συνήθης ονομασία	
Αγγλικά:	Grape, grape vine, wine grape
Ισπανικά:	Uva, vid,viña
Γαλλικά:	Vigne
Πορτογαλικά:	Videira
Κωδικός EPPO	VITVI (Vitis vinifera)
Ταξινονομικό δέντρο	
Βασίλειο:	Plantae
Συνομοταξία:	Αγγειόσπερμα (Magnoliophyta)
Ομοταξία:	Δικοτυλήδονα (Magnoliopsida)
Υφομοταξία:	Ροδίδες (Rosidae)
Τάξη:	Ραμνώδη (Rhamnales)

Οικογένεια:

Γένος:

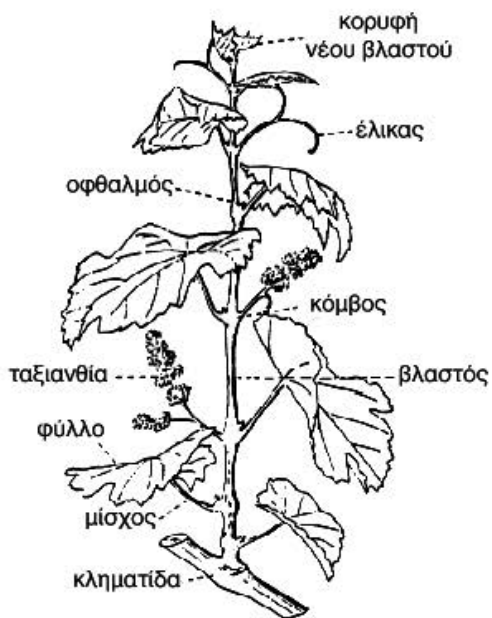
Είδος:

Αμπελοειδή (Vitaceae)
Άμπελος (Vitis)
V. vinifera



Εικόνα 8. Φυτό και σπόροι του *Vitisvinifera*

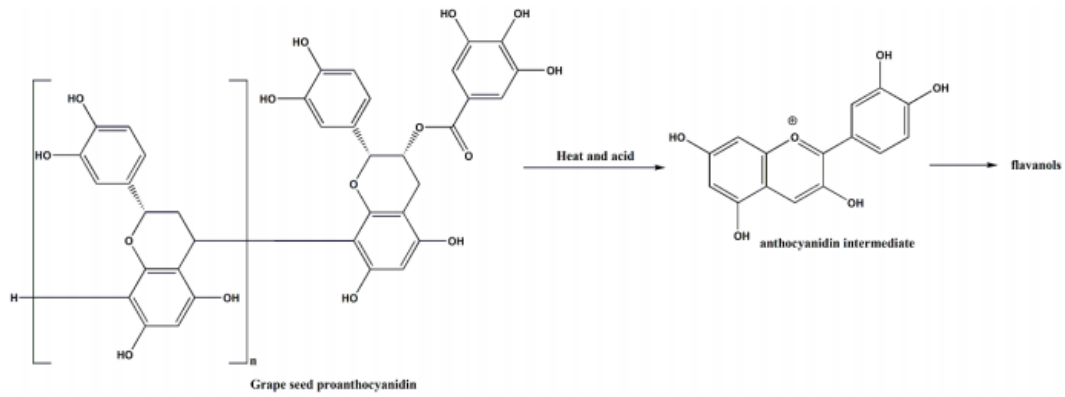
Σύμφωνα με τον Μοοg οι βασικοί αμπελογραφικοί χαρακτήρες των οργάνων της αμπέλου αφορούν στην κορυφή του νέου βλαστού, στον κύριο βλαστό, στους έλικες, στις ταξιανθίες, στο άνθος, το φύλλο, τη σταφυλή, τη ράγα, το γίγαρτο και την κληματίδα. (Προσωπικές σημειώσεις μαθήματος, 2019)



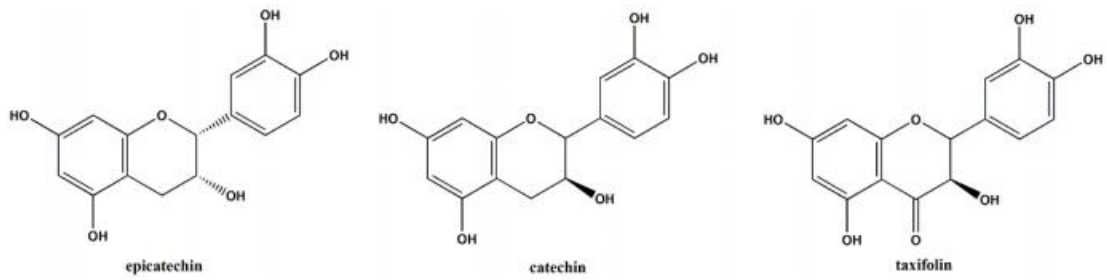
Εικόνα 9. Βασικοί αμπελογραφικοί χαρακτήρες αμπέλου (Προσωπικές σημειώσεις μαθήματος, 2019)

Τα κύρια συστατικά των καρπών της αμπέλου αναφέρονται ως φαινολικές ενώσεις. Αυτές οι φαινολικές ενώσεις από τυποποιημένα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιών αναφέρονται ότι ανέρχονται σε ποσοστό 92-95% από ολιγομερείς προανθοκυανιδίνες. (Dixonetal, 2005)Οι δομές προανθοκυανιδίνης ποικίλλουν ανάλογα με την πηγή των δομικών μονάδων φλαβονολών (μονομερείς μονάδες), τον βαθμό ολιγομερισμού (πόσες επαναλαμβανόμενες μονάδες φλαβανόλης) και την παρουσία τροποποιήσεων (όπως εστεροποίηση) της ομάδας 3-υδροξυλίου. (TheUnitedStatesPharmacopeia, 2010)

Η κατεχίνη, η επικατεχίνη και η ταξιφολίνη είναι οι κύριες φλαβανόλες που υπάρχουν στους σπόρους σταφυλιών και αποτελούν την πλειονότητα των υπόλοιπων φαινολών στα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιών. Η θέρμανση των ολιγομερών προανθοκυανιδινών, υπό όξινες συνθήκες, οδηγεί στην απελευθέρωση ανθοκυανινών, και με τη σειρά του, φλαβονολών. Κατά συνέπεια, το μήκος των ολιγομερών προανθοκυανιδινών και η συγκέντρωση φλαβονολών σε εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις χρησιμοποιούμενες τεχνικές εκχύλισης.



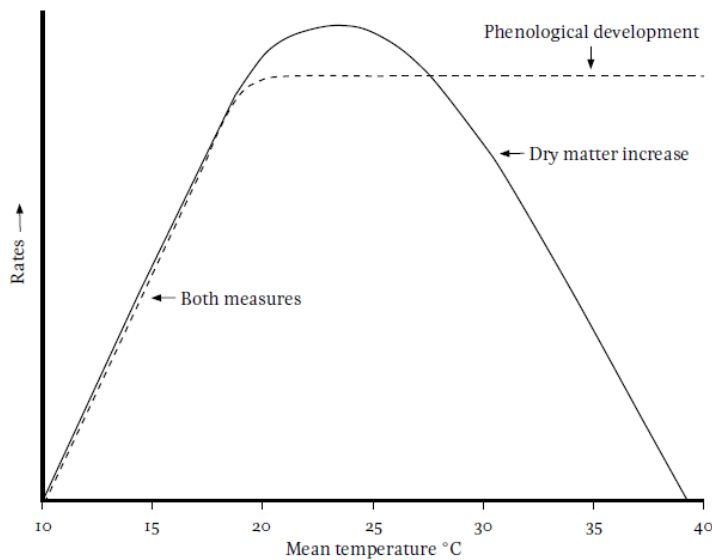
Εικόνα 10. Προανθοκυανιδίνη οξέος σταφυλιού



Εικόνα 11. Πρωτογενείς φλαβανόλες σε σπόρους σταφυλιών

*Εδαφοκλιματικές απαιτήσεις σε συνάφεια με τη διάθεση προς
φαρμακευτική-κοσμετική χρήση*

Η θερμοκρασία αποτελεί βασική παράμετρο για όλες τις πτυχές της αμπελουργίας. Τα στοιχεία είναι εμφανή, με μόνο δευτερεύουσες άλλες επιρροές, σχετικά με το γεγονός ότι θερμοκρασία ελέγχει τη φαινολογία της αμπέλου, δηλαδή τον ρυθμό φυσιολογικής ανάπτυξης της αμπέλου μέσω της ανθοφορίας και τελικά την ωρίμανση των καρπών. Τα υψηλά και χαμηλά άκρα του φορτίου των καλλιεργειών και της διαθεσιμότητας νερού μπορούν να προωθήσουν ή να καθυστερήσουν την ωρίμανση, αλλά σε συγκεκριμένα περιβάλλοντα και με τη διαχείριση της ποιοτικής παραγωγής κρασιού αυτές οι διαφορές είναι ως επί το πλείστον πολύ μικρές. Σε αυτό το πλαίσιο μπορούν να παραμεληθούν με ασφάλεια με σκοπό την πρόβλεψη της μέσης φαινολογίας από τις μέσες θερμοκρασίες. Η σχέση μεταξύ φαινολογίας και θερμοκρασίας δεν είναι γραμμική. Αλλά με ορισμένες προσαρμογές στις καταγεγραμμένες θερμοκρασίες, βασισμένες εν μέρει στη γνωστή φυσιολογία των φυτών και εν μέρει στην πρακτική παρατήρηση, είναι δυνατόν να εκτιμηθούν «βιολογικά αποτελεσματικές» θερμοκρασίες και αθροίσματα θερμότητας που προσδίδουν γραμμική εφαρμογή σχεδόν στο πλήρες φάσμα των αμπελουργικών περιβαλλόντων. Το σχήμα της καμπύλης απόκρισης φαινολογίας μπορεί να αναπαρασταθεί, ως πρώτη προσέγγιση, με θετική ευθεία απόκριση στο χαμηλότερο εύρος θερμοκρασίας και επίπεδο πάνω από ένα σημείο καμπής μέσης θερμοκρασίας. Αν και αυτό δεν ταιριάζει απόλυτα με την πραγματική καμπύλη, μπορεί να αφορά το ελάχιστο σφάλμα όταν υπολογίζεται κατά μέσο όρο στο εποχιακό εύρος των μέσων θερμοκρασιών που συνήθως αντιμετωπίζουν τα αμπέλια. Οι θερμοκρασίες που είναι αποτελεσματικές για την πρόβλεψη ημερομηνιών ωρίμανσης μπορούν να προσεγγισθούν αρκετά με απλή κάλυψη σε θερμοκρασία που δίνει την καλύτερη συνολική εφαρμογή στην καμπύλη. (Gladstones, 2011)



Εικόνα 12. Η γενικευμένη απόκριση της θερμοκρασίας της ξηράς ύλης αμπέλου αυξάνεται και η φαινολογική ανάπτυξη. (Gladstones, 2011)

Τα κλίματα με εξαιρετικά εξατμιστικές συνθήκες καλοκαιρινής-φθινοπωρινής εποχής (υψηλές θερμοκρασίες, σχετικές υγρασίες απογεύματος, μικρό νέφος) δημιουργούν ένα διαφορετικό σύνολο προβλημάτων. Η έντονη διαπνοή αμπέλου μειώνει γρήγορα την υγρασία του εδάφους. Οι ρίζες δεν μπορούν να εξαγάγουν το δεσμευμένο νερό αρκετά γρήγορα για να διατηρηθούν, ούτε μπορούν να αναπτυχθούν αρκετά γρήγορα για να αξιοποιήσουν αποτελεσματικά νέες πηγές. Το επακόλουθο στρες που μπορεί να υποβάλλεται το ριζικό σύστημα του φυτού, ελλείπει άρδευσης, μπορεί στη συνέχεια να καταστεί πολύ σοβαρό για την επιθυμητή παραγωγή ορμονών ή / και την εξαγωγή τους από μια αποτυχημένη ροή διαπνοής. Η άρδευση, εάν εφαρμόζεται, πρέπει να είναι αρκετή ώστε να επιτρέπει την ανεμπόδιστη πρόσληψη νερού για να καλύψει την υψηλή ζήτηση εξάτμισης. Έτσι, η ιδανική μέτρια τάση υγρασίας θα πρέπει να περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό σε περιόδους μεταξύ των εκροών άρδευσης και των παρεμβαλλόμενων ισχυρών τάσεων. Εάν αυτός ο συλλογισμός είναι σωστός, οι συνθήκες για τη βέλτιστη αρχιτεκτονική και την ωρίμανση της αμπέλου δεν μπορούν να ικανοποιηθούν σε ζεστά, ξηρά περιβάλλοντα, ανεξάρτητα από την παροχή νερού. (Gladstones, 2011)

Κατάλληλη διαθεσιμότητα ύδατος στο έδαφος, σύμφωνα με το φαινολογικό στάδιο των αμπέλων, πρέπει να διατηρηθεί κατά τη διάρκεια της καλλιεργητικής περιόδου για να ληφθούν σταφύλια καλής ποιότητας. Η διαδικασία μη λήψης επαρκούς ποσότητας νερού πρέπει να αποφεύγεται στην αρχή της καλλιεργητικής περιόδου, και της ανθοφορίας, καθώς μπορεί να μειώσει την βλαστική ανάπτυξη προκαλώντας μικρούς θόλους, που θα μειώσουν την ικανότητα του αμπέλου να παράγει καρπούς. Κατά την καρποφορία συνιστάται ήπια πίεση νερού, καθώς η έντονη πίεση ενδέχεται να μειώσει το βάρος των καρπών και να μειώσει πρόσθετα την απόδοση. Κατά τη συγκομιδή, η πίεση του νερού μπορεί να προκαλέσει μείωση της επιτάχυνσης της ωρίμανσης του καρπού. Συνοψίζοντας, η υπερβολική βροχόπτωση ή η άρδευση επιβραδύνει την ωρίμανση, αυξάνει την απόδοση εν μέρει με τη διεύρυνση των καρπών, αυξάνει το pH του χυμού και την περιεκτικότητα σε οξύ και μειώνει τις ανθοκυανίνες λόγω σκίασης από συνεχή και υπερβολική ανάπτυξη βλαστών. (Jackson and Lombard, 1993, Deloire et al., 2004).

Όσον αφορά τη γενική σύνθεση του σταφυλιού, το ποσοστό υγρασίας κυμαίνεται από 50% έως 72% ανάλογα με την εξεταζόμενη ποικιλία σταφυλιών και την κατάσταση ωρίμανσής του. Τα αδιάλυτα υπολείμματα από αυτό το υλικό έχουν περιεκτικότητα λιγνίνης που κυμαίνεται από 16,8% έως 24,2% και περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες χαμηλότερη από 4%. Σε γενικές γραμμές, οι πεπτικές ουσίες θεωρούνται το κύριο συστατικό τύπου πολυμερούς των κυτταρικών τοιχωμάτων που υπάρχουν σε πυρήνες σταφυλιών, που κυμαίνονται από 37% έως 54% των πολυσακχαριτών του κυτταρικού τοιχώματος. Η κυτταρίνη είναι ο δεύτερος τύπος πολυσακχαριτών κυτταρικού τοιχώματος σε αφθονία σε ότι αφορά την περιεκτικότητα του σταφυλιού, κυμαινόμενη από 27% έως 37% (González-Centeno et al., 2010). Λόγω αυτού του περιεχομένου σε μη εύπεπτους πολυσακχαρίτες, ενδέχεται να απαιτούνται πρόσθετες διεργασίες ζύμωσης για την αποφυγή γαστρεντερικών διαταραχών όταν αυτό το υλικό ενσωματώνεται σε σύνθετους πίνακες τροφίμων / ζωοτροφών ως μορφή αξιοποίησης.

Ειδικό μέρος

Κεφάλαιο 1^ο

Σκοπός και μεθοδολογία

Τα φαρμακευτικά φυτά ανήκουν στα παλαιότερα γνωστά προϊόντα υγειονομικής περίθαλψης, που έχουν χρησιμοποιηθεί από ανθρώπους σε όλο τον κόσμο και αποτελούν βασικά συστατικά των σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται στο γηγενές σύστημα ιατρικής που εφαρμόζεται σε πολλές χώρες. Τα φυτικά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί στο σύνολό τους ως θεραπευτικά για την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών από αμνημονεύτων χρόνων. Την τελευταία δεκαετία υπήρξε επίσης έντονο ενδιαφέρον για φυτικά φάρμακα, στα οποία τα φυτοχημικά συστατικά μπορούν να έχουν μακροχρόνια αποτελέσματα σε ότι αφορά την προαγωγή της υγείας ή τις φαρμακευτικές ιδιότητες. Ο στόχος της παρούσας πτυχιακής μελέτης έγκειται στην βιβλιογραφική ανασκόπηση των βασικών ιδιοτήτων, χρήσεων και εφαρμογών των προϊόντων της άμπελου στην φαρμακευτική και κοσμετική βάση των δράσεων των εκάστοτε μερών και συστατικών.

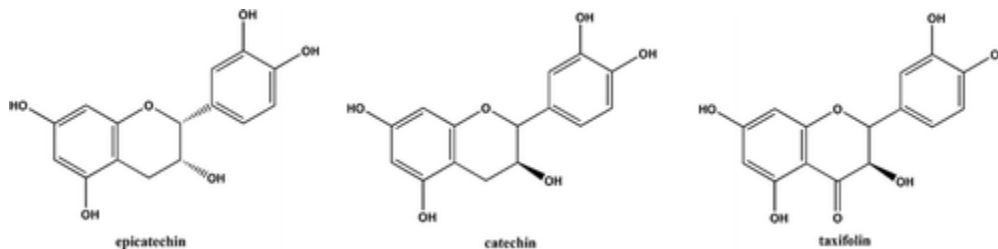
Για την ολοκλήρωση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε διερεύνηση διαφόρων ιστοσελίδων, αποθετηρίων και βιβλίων σχετικών με τις φαρμακευτικές ιδιότητες της αμπέλου και βάσει των λέξεων κλειδιών στην αγγλική: *pharmaceuticalapplicationsofvitisvinifera* και *cosmeticapplicationsofvitisvinifera*.

Κεφάλαιο 2^ο

Προϊόντα αμπέλου στη φαρμακολογία

Τα μέρη του φυτού χρησιμοποιούνται παραδοσιακά για να σταματήσουν την αιμορραγία, τη φλεγμονή και επίσης σε θεραπείες για επώδυνες καταστάσεις, όπως αιμορροΐδες και πονοκεφάλους. (BabaAissa, 2011) Φλαβονοειδή (συμπεριλαμβανομένων των καμφερολ-3-Ο-γλυκοζιδίων/kampferol-3-0-glucosides, κουερσετίνης-3-Ο-γλυκοζίτες/quercetin-3- O-glucosides), τανίνες (προκυανιδολικά ολιγομερή/procyanidolicoligomers), Stilbenes (ρεσβερατρόλη και βινιφερόνες), φαινολικά οξέα (τρυγικό οξύ, μηλικό οξύ, ηλεκτρικό οξύ, κιτρικό οξύ, οξαλικό οξύ και παράγωγα φαινυλακρυλικού οξέος (ρ-κουμαροϋλο οξύ, καφεοϋλο οξύ, φερουλοϋλοηλεκτρικό οξύ/p-coumaroylacid, caffeoylacid, feruloylsuccinicacid) έχουν ταυτοποιηθεί στα φύλλα και τους καρπούς του V. Vinifera. (Ruuaetal, 2010; Monica, 2012) Από φαρμακολογική άποψη, invitro και in vivo μελέτες έχουν αναφέρει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών επιδράσεων, όπως αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική δράση, ηπατοπροστατευτική δράση, αντιμικροβιακή δραστηριότητα, αντιοξειδωτική δράση, αγγειοδιασταλτική δράση, σπασμολυτικές επιδράσεις. (European Medicines Agency, 2010)

Εικόνα 13. Πρωτογενείς φλαβανόλες σε σπόρους σταφυλιών



Πηγή: Fiumeetal. 2014

Η ρεσβερατρόλη (Resveratrol -3,5,40-trihydroxy-trans-stilbene; RV) αποτελεί μέλος της οικογένειας των φαινολικών ενώσεων στιλβενίων (Fernándezetal. 2012) και αναγνωρίστηκε το 1963 ως το ενεργό συστατικό των ξηρών ριζών του *Polygonumuspdatum*, που ονομάζεται επίσης Ko-jo-kon στα Ιαπωνικά και χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή ασιατική ιατρική. Συνήθως απαντάται σε πολλά φυτά όπως στο φιστίκι και στα παράγωγά του, τα μούρα, τη μαύρη σοκολάτα και τα σταφύλια καθώς και στα παράγωγά τους. Πρόσθετα αναφέρεται ότι το κόκκινο κρασί αποτελεί την πιο αξιοσημείωτη διατροφική πηγή ρεσβερατρόλης και συγκεκριμένα σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με το λευκό κρασί. (Philippetal. 2008)

Η ρεσβερατρόλη ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά στο *Veratrumgrandiflorum*. Βρίσκεται επίσης σε ποικιλία φυτών, όπως το *Vacciniummyrtillus* (βατόμουρο), το *Vitisvinifera* (σταφύλια), το *Gnetummontanum* (Gnetum), το *Arachishypogea* (Peanut), το *Morusrubra* (Mulberry) κ.λπ. (Shakibaeietal. 2009). Τα φυτά ενάντια στις περιβαλλοντικές πιέσεις, όπως η επίθεση μικροβιακών παραγόντων στη ρίζα, η υπεριώδης ακτινοβολία και η ψυχρή θερμοκρασία παράγουν φυσικά ρεσβερατρόλη (Soleasetal. 1997). Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη μπορεί να παράγεται χημικά και να πωλείται ως συμπλήρωμα διατροφής. Υπάρχουν δύο ισομορφές για τη ρεσβερατρόλη: cis- και trans-ρεσβερατρόλη. Η trans-ρεσβερατρόλη είναι βιολογικά μια πιο δραστική μορφή από την cis-ρεσβερατρόλη.

Επιλεγμένες ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις αποδεικνύουν ότι η ρεσβερατρόλη συνδέεται με τον υποδοχέα της σουλφονουρίας (SUR) και είναι ένας αναστολέας των ATP ευαίσθητων παγκρεατικών K⁺ διαύλων. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η ρεσβερατρόλη αντικατέστησε τη σύνδεση της γλιβενκλαμίδης (glibenclamide), ενός φαρμάκου σουλφονουρίας που αποκλείει τους ευαίσθητους ATP K⁺ διαύλους σε β-κύτταρα και εφαρμόζεται σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για την ενίσχυση της έκκρισης της ινσουλίνης (Hambrocketal. 2007). Οι ευαίσθητοι ATP K⁺ δίαυλοι αποκλείονται κανονικά ως αποτέλεσμα της αύξησης της αναλογίας ATP/ADP που προκύπτει από το μεταβολισμό της γλυκόζης ή άλλων εκκρινικών ουσιών. Η αύξηση της αναλογίας ATP / ADP προκαλεί αποπόλωση της μεμβράνης του πλάσματος και προκαλεί έκκριση ινσουλίνης (Henquin 2000).

Οι επιδράσεις της ρεσβερατρόλης στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο αίμα σε ότι αφορά τον διαβήτη διερευνήθηκαν χρησιμοποιώντας δύο πειραματικά ζωικά μοντέλα: ένα μοντέλο για τον διαβήτη που είναι παρόμοιο με τον διαβήτη τύπου 1 σε ανθρώπους (διαβητικοί αρουραίοι που προκαλούνται από στρεπτοζοτοκίνη) και ένα μοντέλο παρόμοιο με τον διαβήτη τύπου 2 σε ανθρώπους (διαβητικοί αρουραίοι στρεπτοζοτοκίνης-νικοτιναμίδης). Στο βραχυπρόθεσμο πείραμα σε διαβητικούς αρουραίους στρεπτοζοτοκίνης-νικοτιναμίδης, παρουσιάστηκε σημαντική υπερινσουλιναιμική επίδραση της ρεσβερατρόλης (Chietal. 2007).

Είναι επίσης γνωστό ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να επηρεάσει την έκκριση και τις συγκεντρώσεις αίματος ορισμένων λιποκινών (Szkudelskaetal. 2009; Riveraetal. 2009). Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η ρεσβερατρόλη έχει αντιπεργλυκαιμικές δράσεις στο πειραματικό μοντέλο του διαβήτη μέσω πολύπλευρων μηχανισμών όπως αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα, χρήση περιφερικής γλυκόζης, καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Szkudelski and Szkudelska 2015). Η ρεσβερατρόλη ασκεί αντιπεργλυκαιμικά αποτελέσματα τόσο σε διαβητικούς αρουραίους που προκαλούνται από STZ- όσο και από STZ / NA με διαφορετικό υποκείμενο μηχανισμό. Η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης φαίνεται να εμπλέκεται στις δράσεις της σε διαβητικούς αρουραίους που προκαλούνται από STZ / NA. Ωστόσο, βελτιωμένη χρήση της περιφερικής γλυκόζης μέσω ενεργοποίησης των οδών φωσφατιδυλοσινοσιτόλης-3-κινάσης / πρωτεϊνικής κινάσης B (PI3K / Akt) και αναπροσαρμογής της έκφρασης του μεταφορέα γλυκόζης σκελετικού τύπου 4 (GLUT-4), καθώς και προς τα κάτω ρύθμιση της έκφρασης της φωσφοενυλοπυρουβικήςκαρβοξυκινάσης (PEPCK) στο ήπαρ χωρίς σημαντική επίδραση στα επίπεδα ινσουλίνης σχετίζεται με μηχανισμούς που μεσολαβούνται από τη ρεσβερατρόλη σε διαβητικούς αρουραίους που προκαλούνται από τη STZ (Chietal. 2007).

Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη (20 mg / kg για 8 εβδομάδες) μείωσε το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα βελτιώνοντας την έκφραση της GLUT-4, της βισταφίνης και της σιρτουίνης-1 (SIRT1) στον σκελετικό μυ και ενισχύοντας την έκφραση της GLUT-2 και της ινσουλίνης A στο πάγκρεας διαβητικών αρουραίων που προκαλούνται από STZ (Gencogluetal. 2015). Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ρεσβερατρόλη αποκάλυψε τα υπογλυκαιμικά της

αποτελέσματα μέσω της αύξησης της χρήσης γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης στους εξωηπατικούς ιστούς και στο πάγκρεας.

Τα αντι-αποπτωτικά χαρακτηριστικά της ρεσβερατρόλης έχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του διαβήτη. Η προκατεργασία διαβητικών αρουραίων που προκαλούνται από STZ με ρεσβερατρόλη (30 mg / kg για 1 εβδομάδα) εμπόδισε την ανάπτυξη διαβήτη αναστέλλοντας την απόπτωση β-κυττάρων και τη διάσπαση της πολυ (ADP-ριβόζης) πολυμεράσης (KuetaI. 2012).

Η ρεσβερατρόλη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τα ένζυμα του ήπατος στον έλεγχο του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα. Μια πειραματική μελέτη έδειξε ότι η ρεσβερατρόλη (5 mg / kg για 3 εβδομάδες) άσκησε την αντιυπεργλυκαιμική της δράση πιθανώς αυξάνοντας τα επίπεδα της εξωκίνησης, της πυροσταφυλικήςκινάσης και της αφυδρογονάσης της φωσφορικής 6 γλυκόζης, καθώς και τη μείωση της φωσφοτάσης 1,6 δισφωσφατάσης φρουκτόζης και της γλυκόζης 6 (G6Pase) δραστηριότητα (Yazganetal. 2015).

Σε σύγκριση με τα αντιδιαβητικά φάρμακα, η ρεσβερατρόλη έχει αποδειχθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική όπως με τηνγγλιβενκλαμίδη, τηνμετφορμίνη, την ινσουλίνη και τηνγλικλαζίδη στη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας (Chietal. 2007; Palsamy and Subramanian 2008; Frendo-Cumboetal. 2016, Yonamineetal. 2016). Αναφέρθηκε ότι ο συνδυασμός ρεσβερατρόλης (100 mg / kg) με μετφορμίνη (250 mg / kg) για 4 εβδομάδες βελτίωσε την ανοχή της γλυκόζης και της ινσουλίνης σε επίμυες ανθεκτικά στην ινσουλίνη που προκαλούνται από δίαιτα μέσω της ενίσχυσης της σηματοδότησης ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό και στους μυς (Frendo-Cumboetal. 2016).

Μια άλλη πειραματική μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία διαβητικών επίμυων που προκαλούνται από STZ με το συνδυασμό ρεσβερατρόλης (10 mg / kg) και ινσουλίνης (5 U / ημέρα) για 30 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου όπως υποδεικνύεται από μια επιπλέον μείωση της γλυκοζουρίας και συγκέντρωση φρουκτοζαμίνης σε σύγκριση με τη θεραπεία μόνο με ινσουλίνη (Yonamineetal. 2016).

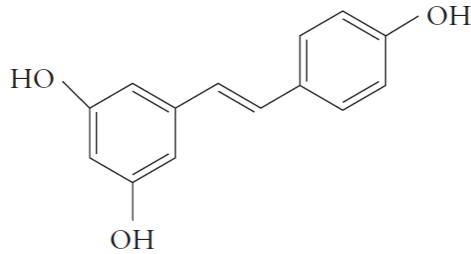
Επομένως, η ρεσβερατρόλη θα μπορούσε να μειώσει την παραγωγή γλυκόζης και την έκκριση. Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να είναι αποτελεσματική στη διαχείριση του διαβήτη κήσης. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η

ρεσβερατρόλη έχει μια πιθανή θεραπευτική αγωγή για τη μείωση των συμπτωμάτων του διαβήτη κύησης όπως η υπεργλυκαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μειωμένη επιβίωση του εμβρύου μέσω πιθανώς αύξησης της ενεργοποίησης της πρωτεϊνοκινάσης που ενεργοποιείται με μονοφωσφορικήαδενοσίνη (AMPK) σε ένα γενετικά τροποποιημένο μοντέλο επίμυου (Yaoetal. 2015b).

Από την άλλη πλευρά, πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν πειραματικές μελέτες που δείχνουν ότι η ρεσβερατρόλη απέτυχε να μειώσει το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς αρουραίους. Για παράδειγμα, η θεραπεία διαβητικών αρουραίων με ρεσβερατρόλη (10 mg / kg για 6 εβδομάδες) δεν άλλαξε το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς αρουραίους που προκλήθηκαν από STZ σε σύγκριση με διαβητικούς αρουραίους που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία (Atesetal. 2007).

Η καρκινογένεση ή η ανάπτυξη καρκίνου μπορεί να χωριστεί σε τρία διαφορετικά στάδια: έναρξη, προαγωγή και εξέλιξη (κακοήθης μετατροπή).Μια μελέτη του 1997 ανέφερε ότι η ρεσβερατρόληπολυφαινόλης έχει δραστηριότητα αντι-έναρξης, αντι-προαγωγής και αντι-εξέλιξης σε ποντίκια.Για παράδειγμα, 25 μμοΙρεσβερατρόλης που χορηγήθηκε μείωσε τον αριθμό των όγκων του δέρματος κατά 98 τοις εκατό και μείωσε τον επιπολασμό του αριθμού των ποντικών με όγκους κατά 88 τοις εκατό. Σε μια μελέτη του 1996, οι ερευνητές έδωσαν αφυδατωμένα, αλκοολούχα στερεά κόκκινου κρασιού σε ποντίκια που ανέπτυξαν αυθόρμητα ορατούς όγκους και στη συνέχεια κατέγραψαν τις ηλικίες κατά τις οποίες αναπτύχθηκαν οι πρώτοι όγκοι.Διαπίστωσαν ότι το συμπλήρωμα στερεού κρασιού καθυστέρησε την έναρξη του όγκου.Έχει αναφερθεί ότι η κατανάλωση ενός ποτηριού κόκκινου κρασιού την ημέρα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη σε έναν άνδρα κατά το ήμισυ και ότι το προστατευτικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι το ισχυρότερο έναντι των πιο επιθετικών μορφών της νόσου.Σύμφωνα με μια μελέτη του 2005 σε 753 άνδρες με πρόσφατα διαγνωσμένο καρκίνο του προστάτη και 703 άντρες της ομάδας ελέγχου - όλοι μεταξύ των σαράντα και εξήντα τεσσάρων ετών - ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη μειώνεται γραμμικά καθώς αυξάνεται η κατανάλωση κόκκινου κρασιού.Κάθε επιπλέον ποτήρι κόκκινου κρασιού που καταναλώνεται ανά εβδομάδα σχετίζεται με μείωση κατά 6% του κινδύνου καρκίνου του προστάτη.Αντιθέτως, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση - θετική ή αρνητική - μεταξύ καρκίνου του

προστάτη και κατανάλωσης μπύρας, οινοπνευματωδών ποτών ή αλκοόλ γενικά. (Allhoff, 2008)



Εικόνα 14. Μοριακή δομή της ρεσβερατρόλης πολυφαινόλης (Allhoff, 2008)

Οι φυσικές πολυφαινόλες ή οι φαινολικές ενώσεις ανήκουν στην ομάδα των δευτερογενών μεταβολιτών που παράγονται από φυτά σε απόκριση σε επιβλαβή ερεθίσματα και στρεσογόνες καταστάσεις που προέρχονται από το περιβάλλον τους. Βιογενετικά, οι πολυφαινόλες προέρχονται από δύο οδούς: της σικιμικού και της οξικής οδού. Λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος των μορίων τους, οι πολυφαινόλες κυμαίνονται από απλά μόρια (φαινολικά οξέα) σε πολυμερισμένες δομές (τανίνες).

Ένα εκχύλισμα πολυφαινόλης από κόκκινο κρασί (200 mg / kg) που χορηγήθηκε για 6 εβδομάδες μείωσε τη γλυκαιμία και μείωσε την πρόσληψη τροφής και την ανάπτυξη του σώματος σε διαβητικά και μη διαβητικά ζώα STZ. Η αιθανόλη (1 mL / kg) χορηγούμενη μόνη ή σε συνδυασμό με πολυφαινόλες τείνει να διορθώνει τη διαβητική κατάσταση.

Μια εθνο-φαρμακολογική έρευνα για φυτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για την ανακούφιση του πόνου, η οποία διεξήχθη στο πλαίσιο του ερευνητικού προγράμματος σχετικά με τα παραδοσιακά φαρμακευτικά φυτά της περιοχής του Μαγκρέμπ, επέτρεψε την καθιέρωση μιας λίστας προτεραιότητας για συγκεκριμένα φυτά, μεταξύ των οποίων κυριαρχούν δύο είδη, *Vitisvinifera* (σταφύλι) και *Punicagranatum*, (ρόδι). Αυτά τα φυτά καλλιεργούνται εκτενώς από την αρχαιότητα από την Τυνησία στο Μαρόκο για τις κοινωνικοοικονομικές τους αξίες. Οι παραδοσιακές θεραπευτικές χρήσεις και των δύο

ειδών τεκμηριώνονται καλά στη βιβλιογραφία της παραδοσιακής ιατρικής της Βόρειας Αφρικής μέσω αρκετών αναλυτικών κριτικών. (BabaAissa, 2011)

Συγκεκριμένα στη μελέτη των Zeghadetalγια τη διερεύνηση του αναλγητικού δυναμικού των εκχυλισμάτων φρούτων *Punicagranatum* και *Vitisvinifera*, πραγματοποιήθηκαν τρία διαφορετικά πειράματα. Η περιφερική αναλγητική επίδραση των εκχυλισμάτων δοκιμάστηκε με τη χρήση της χημικής (οξικού οξέος) επαγόμενης δοκιμής στίγματος που είναι ευρέως αποδεκτή ως μοντέλο για την καταπολέμηση του σπλαχνικού πόνου. Η εμπλοκή των κεντρικών μηχανισμών μελετήθηκε με τη χρήση δοκιμών θερμού πλακιδίου και εμβάπτισης, που είναι γνωστό ότι ενεργοποιούν τις υπερ-νωτιαίες νωσοληπτικές οδούς και τη σπονδυλική μυκητιακή οδό, αντίστοιχα. Σε μελέτες τοξικότητας, ουσίες που παρουσιάζουν LD50 υψηλότερες από 5,0 g / kg χορηγούμενες μέσω της στοματικής οδού θεωρούνται πρακτικά μη τοξικές. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των εκχυλισμάτων αλκοολούχων καρπών των *P. granatum* και *V. vinifera* σε δόσεις 2,0 g / kg και 3,0 g / kg σε δοκιμασία καταστροφής οξικού οξέος, αυτά τα είδη παρήγαγαν σημαντικό ($p < 0,0001$) σχετιζόμενο με τη δόση περιφερικό αναλγητικό αποτέλεσμα (1,0, 2,0 και 3,0 g / kg) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, αποδεικνύεται ότι η απόκριση της συστολής της κοιλίας προκαλείται από την ενεργοποίηση τοπικών περιτοναϊκών υποδοχέων από μεσολαβητές του πόνου. Έτσι, το περιφερικό αναλγητικό αποτέλεσμα των εκχυλισμάτων φρούτων θα μπορούσε να μεσολαβεί με αναστολή της απελευθέρωσης αυτών των ενδογενών μεσολαβητών με ερεθισμό. Η χημεία αυτών των φυτών (ρόδι και σταφύλι) χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλης ποσότητας φαινολικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων των τανινών και των φλαβονοειδών. (Zeghadetal, 2016)

Οι συστάδες ή οι μίσχοι σταφυλιών αποτελούν κατάλοιπα της βιομηχανίας οινοποιιών που χρησιμοποιούνται εν μέρει ως πηγή στυπτικών ενώσεων, που αντιπροσωπεύονται κυρίως από προανθοκυανιδίνες (Llobera & Canellas, 2007). Αυτό το υλικό αφαιρείται πριν από τα βήματα της οινοποίησης για να αποφευχθεί η υπερβολική στυπτικότητα του κρασιού ή αρνητική επίδραση στα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά. Ως εκ τούτου, η εκτίμησή τους στο πλαίσιο της διαδικασίας οινοποίησης δεν αντιμετωπίζεται απολύτως, αν και αυτό αποτελεί ένα αδιαμφισβήτητο υπόλειμμα που παράγεται από τις οινοποιίες.

Η ποσότητα των στελεχών κυμαίνεται μεταξύ 1,4% και 7,0% της επεξεργασμένης πρώτης ύλης (Souquetetal, 2000). Επί του παρόντος, η εμπορική αξία των μίσχων σταφυλιών είναι χαμηλή, χρησιμοποιείται κυρίως ως τροποποίηση ζωοτροφών ή σύστασης του εδάφους. Οι σπάνιες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη σύνθεση των μίσχων σταφυλιών δείχνουν ούτως ή άλλως ότι αυτή θα μπορούσε να είναι μια πολύτιμη και ενδιαφέρουσα πηγή διαιτητικών ινών και αντιοξειδωτικών (Figuerolaetal, 2005). Το μέσο ποσοστό υγρασίας των μίσχων σταφυλιών έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 55% έως 80%, με την υψηλότερη μεταβλητότητα να αποδίδεται στην ποικιλία σταφυλιών. Η περιεκτικότητα στα σταφύλια αναφέρεται σε αλκοολικά αδιάλυτα κατάλοιπα κατά 71%, κατά μέσο όρο, της ξηράς ουσίας και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των κόκκινων και των λευκών ποικιλιών (González-Centenoetal, 2010).

Τα φύλλα αμπέλου είναι ένα πολύ άφθονο φυτικό υλικό, που περιέχει ένα ευρύ φάσμα φαινολικών ενώσεων και αντιοξειδωτικών, που χρησιμοποιούνται ήδη στην παραδοσιακή ιατρική για τη θεραπεία αιμορραγίας, φλεγμονής, διάρροιας και ηπατικών επιπλοκών που προκαλούνται από διαβήτη. (Lacerdaetal, 2016)

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που βασίστηκε σε εννέα τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες διαπίστωσαν ότι το εκχύλισμα σταφυλιού είχε χαμηλότερη επίδραση στη συστολική αρτηριακή πίεση καθώς και στον καρδιακό ρυθμό, αλλά αυτό το αποτέλεσμα ήταν χαμηλότερο από ό, τι με τα αντιυπερτασικά φάρμακα. Το εκχύλισμα απέτυχε να δείξει αποτελέσματα μείωσης λιπιδίων ή Creactive πρωτεΐνης (CRP) (Feringaetal. 2011). Προηγούμενες αναφορές για το χυμό σταφυλιών έδειξαν ότι η κατανάλωσή του (και επίσης οι παράγωγες πολυφαινόλες) μειώνουν την ευαισθησία της LDL-χοληστερόλης στην οξείδωση και αυξάνουν τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα στο πλάσμα σε υγιή άτομα. Πραγματοποιήθηκε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πιλοτική μελέτη σχετικά με τις αντιοξειδωτικές και λιπιδικές επιδράσεις ενός εκχυλίσματος σταφυλιών (που περιελάμβανε σπόρους, φλούδες και πολτό, 350 mg / ημέρα τυποποιημένα σε 60-70% προαθοκυανιδίνες για 6 εβδομάδες) σε προ-υπερτασικά, υπέρβαρα και / ή προ-διαβητικά άτομα (24 άτομα). Η μελέτη έδειξε ότι το εκχύλισμα μπόρεσε να αυξήσει σημαντικά την HDL μειώνοντας παράλληλα τη

συνολική αναλογία χοληστερόλης / HDL, καθώς και θετική επίδραση στην οξειδωμένη LDL στον ορό (Evansetal. 2014).

Τα εκχυλίσματα αμπέλου έχουν ισχυρά αντιοξειδωτικά και καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα in vitro και in vivo. Έχουν δείξει αντι-καρκινογόνο δράση σε διάφορα μοντέλα όγκων (Nandakumaretal. 2008). Ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα έχουν αναφερθεί σε αρκετές προκλινικές μελέτες μέσω ενός αριθμού διαφορετικών μηχανισμών, όπως η τροποποίηση αντι-αποπτωτικών γονιδίων και με τροποποίηση μοριακών στόχων (βλάβη / επιδιόρθωση DNA και υπεροξείδωση λιπιδίων) μεταξύ άλλων (Bagchietal. 2003) , και μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - οξείδωσης χοληστερόλης και συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων (Leifert and Abeywardena 2008).

Κεφάλαιο 3^ο

Προϊόντα αμπέλου στην κοσμετική

Με βάση το πολυφαινολικό του περιεχόμενο, αρκετές μελέτες ανέφεραν υψηλή αντιοξειδωτική δράση αυτού του υποπροϊόντος της πολυφαινόλης, υποδηλώνοντας ότι το σταφύλι που προέρχεται από το οινοποιείο αποτελεί ενδιαφέρουσα πηγή φυσικών αντιοξειδωτικών με εφαρμογή σε φαρμακολογικές, καλλυντικές και βιομηχανίες τροφίμων (Rockenbachetal, 2011).

Μέχρι σήμερα, τα φύλλα από το *Vitisvinifera* L. αποτελούν το λιγότερο μελετημένο υπόλειμμα των σταφυλιών και της οινοποιίας. Οι σπάνιες πληροφορίες που διατίθενται στη σύνθεση φύλλων αμπέλου ενημερώνουν σχετικά με την περιεκτικότητά τους σε οργανικά οξέα, φαινολικά οξέα, φλαβονόλες, τανίνες, προκυανιδίνες, ανθοκυανίνες, λιπίδια, ένζυμα, βιταμίνες, καροτενοειδή, τερπένια και αναγωγικά ή μη αναγωγικά σάκχαρα (Xiaetal, 2010). Η πλούσια και ποικίλη χημική σύνθεση αυτών των φύλλων έχει οδηγήσει σε αύξηση του ενδιαφέροντος για αυτό το φυτικό υλικό ως μια πολλά υποσχόμενη πηγή ενώσεων με θρεπτικές ιδιότητες και βιολογικό δυναμικό. Έτσι, τα φύλλα της αμπέλου χρησιμοποιούνται στην παραγωγή συστατικών τροφίμων και ο χυμός του έχει επίσης προταθεί ως αντισηπτικό για το πλύσιμο των οφθαλμών ή ως καθαριστικό καλλυντικής χρήσης(Fernandesetal, 2013; Gurbuz, 2007).

Οι οινολάσπες είναι τα υπολείμματα που σχηματίζονται στον πυθμένα των δοχείων που περιέχουν κρασί, μετά τη ζύμωση, κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης ή μετά από εγκεκριμένες επεξεργασίες, καθώς και το υπόλειμμα που λαμβάνεται μετά τη διήθηση ή τη φυγοκέντρηση αυτού του προϊόντος. Οι ουσίες αποτελούνται κυρίως από μικροοργανισμούς (κυρίως ζυμομύκητες), τρυγικό οξύ, ανόργανες ύλες και φαινολικές ενώσεις (Pérez-Serradilla&Luque de Castro, 2011). Οι οινολάσπες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επεξεργασία του κρασιού καθώς αλληλεπιδρούν με (πολυ)

φαινολικές ενώσεις, που σχετίζονται άμεσα με το χρώμα και άλλες οργανοληπτικές ιδιότητες και τις προσροφούν (Mazauric, & Salmon, 2006). Επιπλέον, οι οινολάσπες ελευθερώνουν ένζυμα που ευνοούν την υδρόλυση και τον μετασχηματισμό (πολυ) φαινολικών υποστρωμάτων σε φαινολικά με υψηλή προστιθέμενη αξία και ενδιαφέρον όπως το γαλλικό οξύ ή το ελαγικό οξύ. Η σπάνια βιβλιογραφία σχετικά με αυτό το ζήτημα ανέφερε την παρουσία ανθοκυανινών ($6-11,7 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dw}$ (ξηρό βάρος)) και άλλων φαινολικών ($29,8 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dw}$) στις οινολάσπες και οι Taoetal. περιέγραψαν τη συγκέντρωση των συνολικών φαινολικών ενώσεων στις οινολάσπες ($50 \text{ mg} \cdot \text{GAE} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dw}$) (Taoetal, 2014).

Όπως αναφέρθηκε τα σταφύλια (*Vitisvinifera* L.) και οι σπόροι τους περιέχουν πολλές σημαντικές ενώσεις. Αποτελούνται από βιταμίνες, μέταλλα, λιπίδια, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και σύμπλοκο ενώσεων πολυφαινόλης, ειδικά μονομερή κατεχίνης ή διμερή, τριμερή και ολιγομερή κοινώς γνωστά ως προανθοκυανιδίνες. Οι Surinietal (2018) ανέφεραν ότι το εκχύλισμα σπόρου σταφυλιού κατέστειλε σημαντικά τον σχηματισμό χρωστικής μελανίνης, όπως το αποτέλεσμα φαίνεται σε ότι αφορά τον υπερχρωματισμό που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία σε ινδικό χοιρίδιο. Η διαδικασία χρωματισμού του δέρματος εμφανίζεται στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας που περιέχει κύτταρα μελανοκυττάρων, κύτταρα που διαδραματίζουν ρόλο στο σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης. Η μελανίνη σχηματίζεται με διαδικασία οξειδωσης και καταλύεται ενζυματικά από το ένζυμο τυροσινάσης. Οι πολυφαινολικές ενώσεις στο εκχύλισμα σπόρου σταφυλιού (GSE) πρέπει να διεισδύσουν στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας για να αποτρέψουν τη διαδικασία οξειδωσης της τυροσίνης προς τη ντοπακινόνη, επομένως έχει την ικανότητα να μειώνει τον κίνδυνο υπερχρωματισμού. Η χρήση του GSE ως δραστικού συστατικού σε τοπική μορφή δοσολογίας έχει περιορισμούς όσον αφορά τη διείσδυση, λόγω της υδρόφιλης φύσης του. Για παράδειγμα, η προανθοκυανιδίνη ως η κύρια ένωση του GSE έχει τιμή $\log P$ $-0,31 \pm 0,02$ που δείχνει τις υδρόφιλες ιδιότητές της. Ενώ οι ημιπερατές κυτταρικές μεμβράνες στο δέρμα έχουν τιμή $\log P$ περίπου 2 έως 3. Αυτή η κατάσταση οδηγεί στην ανάγκη δομικής τροποποίησης για αύξηση της λιπόφιλης. Ως εκ τούτου διερευνήθηκε η δοσολογία σε διάφορες μορφές τζελ, καθώς περιέχουν υψηλή περιεκτικότητα σε νερό που μπορεί να προσφέρουν πρόσθετη ενυδάτωση στο δέρμα.

Τα συστατικά που προέρχονται από το *vitisvinifera* (σταφύλι) αναφέρεται ότι έχουν πολλές πιθανές λειτουργίες σε καλλυντικά σκευάσματα. Μερικά από αυτά τα συστατικά αναφέρονται ότι λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά, αρωματικοί παράγοντες και / ή χρωστικές όπως φαίνεται στον Πίνακα.

Πίνακας 3. *Συστατικά Vitisvinifera για κοσμετική χρήση*

Συστατικό (Αρ. CAS)	Ορισμός	Αναφερόμενες λειτουργίες	Χημική κλάση
VitisVinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)	ένα φυτικό υλικό που προέρχεται από ολόκληρο το φυτό, το <i>Vitisvinifera</i>	δεν αναφέρεται	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
VitisVinifera(Σταφύλι) (85594-37-2) εκχύλισμα μπουμπουκιών	το εκχύλισμα των μπουμπουκιών του <i>Vitisvinifera</i>	παράγοντας περιποίησης δέρματος - διάφορα	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
Εκχύλισμα λουλουδιών VitisVinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)	το εκχύλισμα των λουλουδιών του <i>Vitisvinifera</i>	παράγοντας περιποίησης δέρματος - μαλακτικό; συστατικό αρώματος	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
Εκχύλισμα φρούτων VitisVinifera (Σταφύλι) (84929-27-1, 85594-37-2)	το εκχύλισμα του καρπού του <i>Vitisvinifera</i>	παράγοντας περιποίησης δέρματος - μαλακτικό; αντιοξειδωτικό	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα

VitisVinifera (Σταφύλι) καρποί σε σκόνη (85594-37-2)	η σκόνη που λαμβάνεται από τους ξηρούς, αλεσμένους καρπούς του Vitisvinifera	παράγοντας περιποίησης δέρματος - μαλακτικό; Αντιοξειδωτικό, χρωστικό, αρωματικός παράγοντας	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
VitisVinifera (Σταφύλι) απόσταγμα καρπού(85594-37-2)	ένα υδ. διάλυμα του αποστάγματος ατμού που λαμβάνεται από τον καρπό του Vitisvinifera	παράγοντας περιποίησης δέρματος - μαλακτικό	αιθέρια έλαια και υγρά
Χυμός VitisVinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)	το υγρό που εκφράζεται από τον φρέσκο πολτό του σταφυλιού	παράγοντας περιποίησης δέρματος - μαλακτικό; Αντιοξειδωτικό, χρωστικό, αρωματικός παράγοντας	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
Εκχύλισμα χυμού VitisVinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)	το εκχύλισμα του χυμού του Vitisvinifera	αντιοξειδωτικό; χρωστική; αρωματικός παράγοντας	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
Εκχύλισμα φύλλων VitisVinifera (Σταφύλι) (84929-27-1, 85594-37-2)	το εκχύλισμα των φύλλων του Vitisvinifera	παράγοντας περιποίησης δέρματος - μαλακτικό	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
Λάδι φύλλων VitisVinifera (Σταφύλι)	το αιθέριο έλαιο που προέρχεται από τα φύλλα	συστατικό αρώματος	αιθέρια έλαια και υγρά

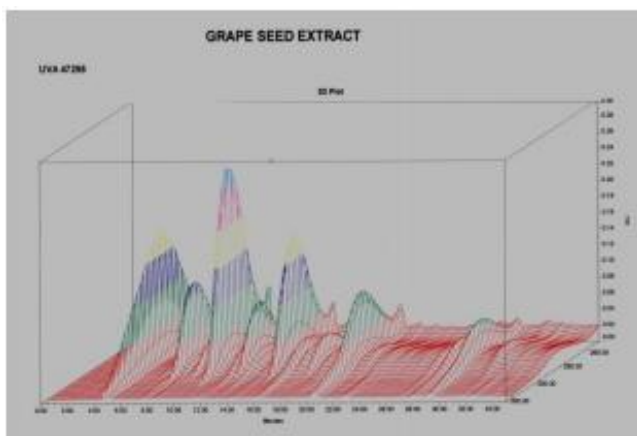
8016-21-5	του σταφυλιού, Vitisvinifera		
Vitis Vinifera (Σταφύλι) Εκχύλισμαφύλλων / σπόρων / φλούδας (85594-37-2)	το εκχύλισμα των φύλλων, της φλούδας και των σπόρων του Vitisvinifera	αντιοξειδωτικό	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
Εκχύλισμα φύλλων VitisVinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)	ένα υδ. διάλυμα του αποστάγματος ατμού που λαμβάνεται από τα φύλλα του Vitisvinifera	παράγοντας περιποίησης δέρματος - μαλακτικό	αιθέρια έλαια και υγρά
Κερίφύλλων Vitis Vinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)	ένα κερί που λαμβάνεται από το φύλλο αμπέλου του Vitisvinifera	δεν αναφέρεται	κεριά (φυσικά και συνθετικά)
Εκχύλισμαρίζας Vitis Vinifera (Σταφύλι) (84929-27-1, 85594-37- 2)	το εκχύλισμα των ριζών του Vitisvinifera	παράγοντας περιποίησης δέρματος - μαλακτικό	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
Σπόρος VitisVinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)	ο σπόρος του Vitisvinifera	παράγοντας περιποίησης δέρματος - μαλακτικό	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα

<p>Εκχύλισμα σπόρου VitisVinifera (Σταφύλι) (84929-27-1, 85594-37-2)</p>	<p>το εκχύλισμα των σπόρων του Vitisvinifera</p>	<p>παράγοντας κατά της τερηδόνας παράγοντας κατά της πιτυρίδας αντιμυκητιασικός παράγοντας; αντιμικροβιακός παράγοντας; αντιοξειδωτικό; αρωματικός παράγοντας; σταθεροποιητής φωτός πράκτορας στοματικής φροντίδας φάρμακο στοματικής υγειονομικής περίθαλψης αντηλιακό αντιδραστήριο</p>	<p>βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα</p>
<p>Σκόνη σπόρου VitisVinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)</p>	<p>τη σκόνη που λαμβάνεται από τους ξηρούς, αλεσμένους σπόρους του Vitisvinifera</p>	<p>αποξεστικό; απολεπιστικό</p>	<p>βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα</p>
<p>Εκχύλισμα φλούδας VitisVinifera (Σταφύλι)(85594-37-2)</p>	<p>εκχύλισμα φλούδας του σταφυλιού, Vitisvinifera</p>	<p>αντιοξειδωτικό; χρωστική; αρωματικός παράγοντας</p>	<p>βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα</p>
<p>Σκόνη φλούδας VitisVinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)</p>	<p>τη σκόνη που λαμβάνεται από τη ξηρά, αλεσμένηφλούδ</p>	<p>παράγοντας περιποίησης δέρματος – μαλακτικό, αντιοξειδωτικό, χρωστικό</p>	<p>βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα</p>

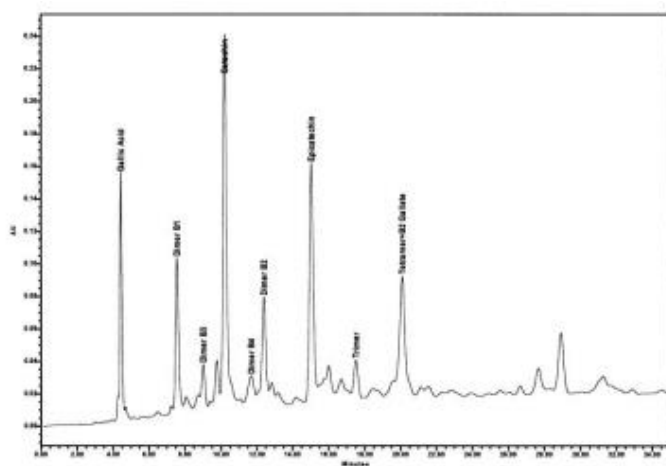
	α του Vitisvinifera		
Εκχύλισμα Αμπέλου VitisVinifera (Σταφύλι) (85594-37-2)	το εκχύλισμα της αμπέλου του Vitisvinifera	παράγοντας περιποίησης δέρματος – μαλακτικό	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα
VitisVinifera (Σταφύλι) Χυμός Αμπέλου	ο χυμός που λαμβάνεται από τα αμπέλια του Vitisvinifera	παράγοντας περιποίησης δέρματος – μαλακτικό	βοτανικά προϊόντα και βοτανικά παράγωγα

Πηγή: Fiumeetal. 2014

Το εκχύλισμα σπόρου Vitisvinifera (σταφύλι) αναφέρεται ότι λειτουργεί ως αντικαρκινικός παράγοντας, αντιπυριτιδικός παράγοντας, αντιμυκητιασικός παράγοντας, αντιμικροβιακός παράγοντας, αντιοξειδωτικό, αρωματικός παράγοντας, σταθεροποιητής φωτός, παράγοντας στοματικής φροντίδας, φάρμακο στοματικής περίθαλψης και αντηλιακό. (PersonalCareProducts Council, 2012) Πολλά από τα άλλα συστατικά vitisvinifera (σταφύλι) αναφέρονται ότι λειτουργούν ως παράγοντες περιποίησης του δέρματος και μερικά αναφέρονται ότι λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά. Πέντε συστατικά - το εκχύλισμα σπόρου, η σκόνη του καρπού, ο χυμός, το εκχύλισμα χυμού και το εκχύλισμα της φλούδας - αναφέρονται ότι λειτουργούν ως αρωματικοί παράγοντες και 4 από αυτά τα 5 (όλα εκτός από το εκχύλισμα σπόρου), καθώς και τη σκόνη της φλούδας, αναφέρονται ότι λειτουργούν ως χρωστικές.



Εικόνα 15. Εκχύλισμα σπόρου σταφυλιού



Εικόνα 16. Χρωματογράφημα HPLC εκχυλίσματος σπόρων σταφυλιών

Το FDA συλλέγει πληροφορίες από τους κατασκευαστές σχετικά με τη χρήση μεμονωμένων συστατικών στα καλλυντικά ως συνάρτηση της κατηγορίας καλλυντικών προϊόντων στο πρόγραμμα εθελοντικής εγγραφής καλλυντικών (VCRP). Τα δεδομένα VCRP που ελήφθησαν από το FDA το 2012 δείχνουν ότι το εκχύλισμα σπόρου *vitisvinifera* (σταφύλι) χρησιμοποιείται σε 495 καλλυντικά σκευάσματα, το εκχύλισμα φρούτων *vitisvinifera* (σταφύλι) χρησιμοποιείται σε 238 καλλυντικά σκευάσματα και το εκχύλισμα φύλλων *vitisvinifera* (σταφύλι) χρησιμοποιείται 80 καλλυντικά σκευάσματα. Τα άλλα συστατικά που χρησιμοποιούνται κατά τη χρήση *vitisvinifera* (σταφύλι)

χρησιμοποιούνται σε λιγότερα από 15 σκευάσματα και δεν αναφέρθηκαν χρήσεις για 11 άλλα συστατικά που προέρχονται από vitisvinifera (σταφύλι).(FDA, 2012)

Τα συστατικά που προέρχονται από το vitisvinifera (σταφύλι) χρησιμοποιούνται σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις σε καλλυντικά σκευάσματα.Το εκχύλισμα φύλλων Vitisvinifera (σταφύλι) περιλαμβάνεται έως και 3% σε υπολείμματα (αρώματα).Το εκχύλισμα φρούτων vitisvinifera (σταφύλι) και ο χυμός vitisvinifera (σταφύλι) περιλαμβάνονται έως και 2% σε προϊόντα καθαρισμού δέρματος και μάσκες προσώπου. Αν και δεν ελήφθησαν αναφερθείσες χρήσεις στο VCRP για εκχύλισμα βλαστού vitisvinifera (σταφύλι), στην έρευνα για τη βιομηχανία δόθηκαν δεδομένα συγκέντρωσης χρήσης.Επομένως, πρέπει να υποτεθεί ότι το εκχύλισμα βλαστού vitisvinifera (σταφύλι) χρησιμοποιείται σε τουλάχιστον 2 καλλυντικά σκευάσματα. (PersonalCareProducts Council, 2012) Τα δεδομένα για τη συχνότητα και τη συγκέντρωση χρήσης που ταξινομούνται ανά έκθεση και διάρκεια χρήσης παρέχονται στον Πίνακα 4 και τα συστατικά για τα οποία δεν αναφέρονται χρήσεις αναφέρονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 4. Συχνότητα και συγκέντρωση χρήσης ανάλογα με τη διάρκεια και τον τύπο έκθεσης.

	This study (group)		This study (group) full contact		This study (group) full contact	
	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b
Totals^c	4	0.1	148	0.08	108	0.00001-0.1
Duration of use						
- Less than 1h	0	0%	148	0%	108	0.00001-0.1
- More than 1h	0	0%	0	0%	0	0.00001-0.1
- Obtained for (both) use	0	0%	0	0%	0	0.0%
Exposure type						
- Eye area	148	100%	148	100%	108	0.001-0.4
- Incidental ingestion	148	100%	148	100%	108	0.001-0.4
- Incidental inhalation-spray	148	100%	148	100%	108	0.0001-0.01
- Incidental inhalation-powder	148	100%	148	100%	108	0.0001-0.001
- Oral contact	0	0%	0	0%	0	0.00001-0.1
- Ocular contact (underwater)	148	100%	148	100%	108	0%
- Hair-cosmetology	0	0%	0	0%	0	0.0001-0.1
- Hair-cosmetology	148	100%	148	100%	108	0.001-0.1
- Hand	148	100%	148	100%	108	0.0001-0.00001
- Muscular exertions	148	100%	148	100%	108	0.000001-0.4
- Baby products	148	100%	148	100%	108	0.00001
This study (group) full contact		This study (group) full contact		This study (group) full contact		
	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b
Totals^c	2	148	10	0.1-0.8	9	0.01-0.1
Duration of use						
- Less than 1h	148	148	0	0.1-0.8	7	0.01-0.1
- More than 1h	148	148	0	0	0	0
- Obtained for (both) use	0	0%	0	0%	0	0%
Exposure type						
- Eye area	148	148	148	148	1	148
- Incidental ingestion	148	148	148	148	148	148
- Incidental inhalation-spray	148	148	1	148	148	0.01
- Incidental inhalation-powder	148	148	0	0.1	0	0.01-0.1
- Oral contact	0	0%	0	0%	0	0.01-0.1
- Ocular contact (underwater)	148	148	148	148	148	148
- Hair-cosmetology	148	148	148	148	148	148
- Hair-cosmetology	148	148	148	148	148	148
- Hand	148	148	148	148	148	148
- Muscular exertions	0	0%	148	148	148	148
- Baby products	148	148	148	148	148	148
This study (group) full contact		This study (group) full contact		This study (group) full contact		
	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b
Totals^c	7	148	80	0.01-0.1	0	0.01-0.08
Duration of use						
- Less than 1h	0	0%	80	0.01-0.1	0	0.01-0.08
- More than 1h	0	0%	0	0%	0	0%
- Obtained for (both) use	148	148	0	0%	0	0%
Exposure type						
- Eye area	148	148	0	0%	148	148
- Incidental ingestion	148	148	148	0.01	148	148
- Incidental inhalation-spray	148	148	0	0%	0	0%
- Incidental inhalation-powder	148	148	148	148	148	148
- Oral contact	0	0%	70	0.01-0.1	0	0.01-0.08
- Ocular contact (underwater)	148	148	148	148	148	148
- Hair-cosmetology	0	0%	148	148	148	148
- Hair-cosmetology	0	0%	148	148	148	148
- Hand	148	148	148	148	148	148
- Muscular exertions	148	148	10	0.01	0	0%
- Baby products	148	148	148	148	148	148
This study (group) full contact		This study (group) full contact		This study (group) full contact		
	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b
Totals^c	400	0.00001-0.1	0	0%	148	0.00001-0.001
Duration of use						
- Less than 1h	148	0.00001-0.1	0	0%	148	0.00001
- More than 1h	0	0.00001-0.1	148	148	148	0.001
- Obtained for (both) use	0	0.001-0.001	148	148	148	148
Exposure type						
- Eye area	148	0.0001-0.01	148	148	148	148
- Incidental ingestion	148	0.0001	148	148	148	148
- Incidental inhalation-spray	148	Fluor spray: 0.0001	148	148	148	148
- Incidental inhalation-powder	0	0.0001	148	148	148	0.00001
- Oral contact	0	0.0001-0.1	0	0%	148	0.001
- Ocular contact (underwater)	148	148	148	148	148	148
- Hair-cosmetology	0	0.00001-0.1	148	148	148	148
- Hair-cosmetology	0	0.001	148	148	148	148
- Hand	0	0.001	148	148	148	148
- Muscular exertions	0	0.0001-0.01	148	148	148	0.001
- Baby products	148	148	148	148	148	148
This study (group) full contact		This study (group) full contact		This study (group) full contact		
	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b	n of cases ^a	Mean conc of use, % ^b
Totals^c	0	0.004				
Duration of use						
- Less than 1h	0	0.004				
- More than 1h	0	0%				
- Obtained for (both) use	0	0%				
Exposure type						
- Eye area	0	0%				
- Incidental ingestion	0	0%				
- Incidental inhalation-spray	0	0%				
- Incidental inhalation-powder	0	0%				
- Oral contact	0	0.004				
- Ocular contact (underwater)	0	0%				
- Hair-cosmetology	0	0%				
- Hair-cosmetology	0	0%				
- Hand	0	0%				
- Muscular exertions	0	0%				
- Baby products	0	0%				

^aAbbreviations: less than, more than, under/overwater, full, not reported
^bBecause each ingredient may be used in combination with multiple exposure types, the sum of all exposure types may not equal to the sum of total uses
^cIncludes other preparations, and 0 is not known whether or not these products are sprays
^dIt is not known whether or not this product is a pump or a spray

Πίνακας 5. Συστατικά που δεν αναφέρονται προς χρήση

Vitis vinifera (grape) flower extract
Vitis vinifera (grape) leaf oil
Vitis vinifera (grape) leaf/seed/skin extract
Vitis vinifera (grape) leaf water
Vitis vinifera (grape) leaf wax
Vitis vinifera (grape) root extract
Vitis vinifera (grape) skin extract
Vitis vinifera (grape) skin powder
Vitis vinifera (grape) vine sap
Hydrolyzed grape fruit
Hydrolyzed grape skin

Πηγή: Fiumeetal. 2014

Διάφορα προϊόντα που περιέχουν συστατικά που προέρχονται από *vitisvinifera* (σταφύλι) μπορούν να εφαρμοστούν στην περιοχή των ματιών ή στους βλεννογόνους ή μπορεί να ληφθούν κατά λάθος. Επιπλέον, εκχύλισμα φρούτων *vitisvinifera* (σταφύλι), νερό φρούτων *vitisvinifera* (σταφύλι), χυμός *vitisvinifera* (σταφύλι), εκχύλισμα φύλλων *vitisvinifera* (σταφύλι) και εκχύλισμα σπόρου *vitisvinifera* (σταφύλι) χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά προϊόντα που θα μπορούσαν ενδεχομένως να εισέλθουν μέσω της εισπνοής. Οι συγκεντρώσεις χρήσης για συστατικά που χρησιμοποιούνται σε προϊόντα που θα μπορούσαν να εισπνευστούν κυμαίνονται από 0,00002% σε εκχύλισμα σπόρου *vitisvinifera* (σταφύλι) σε ψεκαστήρες αντλίας έως 3% εκχύλισμα φύλλων *vitisvinifera* (σταφύλι) σε αρώματα. Στην πράξη, το 95% έως 99% των σταγονιδίων / σωματιδίων που απελευθερώνονται από τα καλλυντικά σπρέι έχουν αεροδυναμικές ισοδύναμες διαμέτρους > 10 μm. Επομένως, τα περισσότερα σταγονίδια / σωματίδια που εισέρχονται μέσω της εισπνοής από καλλυντικά σπρέι μεταφέρονται στις ρινοφαρυγγικές και βρογχικές περιοχές και δεν εισέρχονται στους πνεύμονες σε σημαντική ποσότητα. (Bremmeretal, 2006; Rotheetal, 2011)

Κεφάλαιο 4^ο

Προϊόντα αμπέλου σε λοιπές χρήσεις ευεξίας

Η καθιερωμένη σχέση μεταξύ της διατροφής και της υγείας οδήγησε σε εκτεταμένη έρευνα σχετικά με την αξιολόγηση του ποιοτικού και ποσοτικού περιεχομένου των βιοδραστικών φυτοχημικών στα φυτικά τρόφιμα και των παραγόμενων πλευρικών υποπροϊόντων (δηλ. Υπολείμματα συγκομιδής, μη εμπορεύσιμα προϊόντα, υποπροϊόντα κ.λπ.). Αυτές οι βιοδραστικές ενώσεις αφορούν σε δευτερογενείς μεταβολίτες που παράγονται από φυτά υπό συνθήκες στρες όπως τραυματισμός, λοιμώξεις και ακτινοβολία UV (Anastasiadietal, 2012), και έτσι αυτές οι ενώσεις αποτελούν ένα φυσιολογικό εργαλείο φυτών που χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της κατάστασης της υγείας. Τα βιοδραστικά φυτοχημικά που υπάρχουν στα παραπροϊόντα του οινοποιείου αντιπροσωπεύονται κυρίως από (πολυ) φαινόλες, οι οποίες προκύπτουν βιογενετικά από τις δύο κύριες πρωτογενείς βιοσυνθετικές οδούς. Αυτές οι ενώσεις αποτελούνται δομικά από έναν ή περισσότερους αρωματικούς δακτυλίους δεσμευμένους σε διαφορετικά τμήματα. Έτσι, οι χημικές δομές τους περιλαμβάνουν ένα εύρος από απλά μόρια, όπως φαινολικά οξέα, έως πολύπλοκες πολυμερείς δομές όπως τανίνες (Kris-Ethertonetal, 2002).

Επιπλέον, όσον αφορά τις βιολογικές τους ιδιότητες, στα σταφύλια και στα υποπροϊόντα οινοποιών, αυτές οι ενώσεις διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα αισθητήρια χαρακτηριστικά (χρώμα, άρωμα, γεύση, πικρία ή στυπτικότητα), ενισχύοντας νέα ενδιαφέροντα για την προώθηση της υγείας ως πηγή συστατικών και πρόσθετα ή επικουρικά (Garrido, &Borges, 2013), και συνεπώς έχουν μεγάλη σημασία για τους ερευνητές, τους παραγωγούς, τους μεταποιητές και τους καταναλωτές (Shahidi&Naczka, 2004).

Οι διάφορες ομάδες φαινολικών ενώσεων που περιγράφονται μέχρι τώρα στα παραπροϊόντα οινοποιίας δεν κατανέμονται ομοιόμορφα στο φυτικό υλικό, διανέμονται σε υποκυτταρικά διαμερίσματα ως μέρος των διαφορετικών μεταβολικών οδών που εμπλέκονται στην άμυνα των φυτικών κυττάρων στο στρες και στα παθογόνα.

(Naczka&Shahidi, 2004). Επιπλέον, οι φαινολικές ενώσεις που λαμβάνονται από υπολείμματα της αμπελοουργικής βιομηχανίας ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων των φαινολικών οξέων (υδροξυβενζοϊκά οξέα και υδροξυκιναμικά οξέα), φλαβονοειδή (φλαβανόλες ή φλαβάνες-3-όλες, προανθοκυανιδίνες, φλαβόνες και φλαβονολόλες) και στυλβένια (Gharras, 2009), οι οποίες έχουν αναφερθεί ως υπεύθυνες για πολλαπλές βιολογικές επιδράσεις (Kähkönenetal, 1999).

Τα διαθέσιμα δεδομένα για το συνολικό φαινολικό περιεχόμενο σε υπολείμματα οινοποίησης έχουν αναφερθεί βάσει ανάλυσηςυποπροϊόντων από διαφορετικές ποικιλίες που καλλιεργούνται υπό διακριτές αγρο-κλιματικές συνθήκες. Το σταφύλι είναι ένα από τα πιο εκτεταμένα αναλυτικά υλικά στο σύνολό του, καθώς και για τα ξεχωριστά συστατικά του, κυρίως φλούδες και σπόρους (Ghafooretal, 2009). Το περιεχόμενο σε συνολικά φαινολικά σε εκχυλίσματα σπόρων που αξιολογήθηκαν με χρωματομετρικές δοκιμασίες έδειξε ένα ευρύ φάσμα παραλλαγών μεταξύ ποικιλιών που κυμαίνονται από 88,11 έως 667,98 mg · GAE · g g l · dw (Berrinetal, 2008). Αυτές οι παραλλαγές έχουν αποδοθεί στην ταυτόχρονη επίδραση πολλών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του γενετικού δυναμικού βιοσύνθεσης πολυφαινόλης, του σταδίου ωρίμανσης και των αγρο-κλιματικών συνθηκών (Kennedyetal, 2008).

Από την άλλη πλευρά, η ανάλυση της φαινολικής σύνθεσης των δερμάτων σταφυλιών αποκάλυψε πολύ παρόμοιο περιεχόμενο σε συνολικά φαινολικά από διαφορετικές ποικιλίες σταφυλιών έως 112 mg · GAE (ισοδύναμο γαλλικού οξέος) · g – 1 · dw (Yilmaz, & Toledo, 2006). Το συνολικό περιεχόμενο φαινολικών έχει επίσης εκτιμηθεί σε υπολείμματα μίσχων σταφυλιών χρησιμοποιώντας χρωματομετρικές μεθόδους που επιτρέπουν την καταγραφή συγκεντρώσεων που κυμαίνονται από 26,88 έως 35,99 mg · GAE · g – 1 · dw και παραλλαγές από τη μία ποικιλία στην άλλη (Zhangetal, 2007). Οι διακριτές διαδικασίες εκχύλισης, οι ποικιλίες σταφυλιών και οι αγρο-κλιματολογικές συνθήκες συνέβαλαν σε διαφορές στις ποσοτικοποιημένες ολικές πολυφαινόλες, συμπεριλαμβανομένων των τανινών και των πολυμερών προανθοκυανιδινών, με αυξημένο περιεχόμενο σε στελέχη και τουλάχιστον εν μέρει εξηγώντας τις διαφορές

μεταξύ των συνολικών φαινολικών που αναφέρονται στη βιβλιογραφία (González-Centenoetal, 2014).

Μερικές προκλινικές *in vivo* μελέτες σχετικά με την ικανότητα των καταλοίπων οινοποιείων να αποτρέψουν την οξείδωση της LDL έδειξαν ότι ένα ποσοστό 15% σταφυλιού σε μια δίαιτα χοληστερόλης (0,3%) είναι σε θέση να μειώσει τα επίπεδα χοληστερόλης στο ήπαρ και στον ορό του επίμυου πειραματόζωου κατά το ήμισυ, ενώ αυξάνει την πυκνότητα σελιποπρωτεΐνες (HDL) κατά 26% (Bobek, 1999). Έτσι, τα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιών έχουν προωθηθεί ως πηγή (πολυ) φαινολών ικανών να μειώσουν τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων αναστέλλοντας την οξείδωση της LDL, βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση, βοηθώντας στην αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, στη μείωση της φλεγμονής και στην ενεργοποίηση νέων πρωτεϊνών που εμποδίζουν την κυτταρική γήρανση (Dohadwala& Vita, 2009; Shietal, 2003).

Το εκχύλισμα σπόρου σταφυλιού θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για τον περιορισμό της διατροφικής απορρόφησης λίπους και της συσσώρευσης λίπους στον λιπώδη ιστό, μέσω της δραστηριότητάς του στην αναστολή των ενζύμων μεταβολισμού του λίπους ήτοι την παγκρεατική λιπάση και λιπάσηλιποπρωτεΐνης(Morenoetal, 2003). Επιπλέον, η ενδοφλέβια και *per se* χορήγηση προκυανιδινών που απομονώθηκαν από σπόρους σταφυλιών είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αναστολή του σχηματισμού θρόμβων σε μοντέλα επίμυου(Sanoetal, 2005). Ομοίως, τα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιών έχουν δείξει προστασία έναντι μυοκαρδιακής ισχαιμίας-επανεγγυσης και μυοκαρδιακού τραυματισμού σε επίμυες καθώς και μείωση της προσκόλλησης αιμοπεταλίων, συσσωμάτωση και παραγωγή υπεροξειδίου ανιόντων (Karthikeyanetal, 2009).

Όσον αφορά το οξειδωτικό στρες στα ζωντανά κύτταρα, οι προκυανιδίνες από το σταφύλι αναστέλλουν την ανθρώπινη ενδοθηλιακή οξειδάση NADPH, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, αναστέλλοντας την παραγωγή ROS σε ενδοκυτταρικά επίπεδα (Álvarezetal, 2012).

Εκτός από τη ριζική ικανότητα σάρωσης, έχουν περιγραφεί και άλλες πολύτιμες δραστηριότητες προώθησης της υγείας που αφορούν σε (πολυ) φαινόλες που υπάρχουν σε υποπροϊόντα σταφυλιών. Έτσι, όσον αφορά τον πυρήνα και τους σπόρους σταφυλιών, τα

(πολυ) φαινολικά εκχυλίσματα έχουν δείξει αποτελεσματική αντιμικροβιακή ικανότητα. Είναι δηλαδή αποτελεσματικά έναντι θετικών κατά Gram βακτηρίων με ιατρικό ενδιαφέρον (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* και *Bacillus coagulans*), αλλά πιο αποτελεσματικά έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων όπως το *Escherichia coli* ή το *Pseudomonas aeruginosa* (Jayaprakasha et al., 2003). Παρομοίως, τα εκχυλίσματα σταφυλιού έχουν επίσης δείξει αντιμυκητιασική δράση κατά του *Botrytis cinerea* (Mendoza et al., 2013).

Με βάση τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της αντιμικροβιακής δραστηριότητας των εκχυλισμάτων σπόρων σταφυλιών πλούσιων σε πολυμερή flavan-3-ols, οι αντιμικροβιακές ιδιότητες των εκχυλισμάτων ιστού σταφυλιού έχουν αποδοθεί στους γενικούς μηχανισμούς των φαινολικών. Σε αυτό το θέμα, οι Anastasiadi et al. (2009), απέδειξαν ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις φλαβονοειδών και τα παράγωγά τους στους σπόρους σταφυλιών, καθώς και η περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή, στιλβένια και φαινολικά οξέα σε μίσχους σταφυλιών, είναι υπεύθυνα για την αντιμικροβιακή δράση των εκχυλισμάτων από ξεχωριστά φυτικά υλικά.

Επιπλέον, τα δεδομένα που παρέχονται από τους Vaquero et al. (2007), πρότειναν ότι το καφεϊκό οξύ, η κουερσετίνη και η κουερκετίνη-3-O-ρουτινοσίδη είναι υπεύθυνα για την υψηλή ανασταλτική ικανότητα κατά της *Listeria monocytogenes*. Με τον ίδιο τρόπο, έχει αποδειχθεί ότι τα πολυμερή φαινολικά κλάσματα παρήγαγαν την υψηλότερη ειδική δραστηριότητα αναστολής για όλα τα είδη *Listeria*, αλλά όχι για άλλα παθολογικά βακτήρια, όπως *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ή *Yersinia enterocolitica* (Rhodes et al., 2006). Περισσότερη εργασία σε αυτόν τον τομέα ανέφερε ότι το εκχύλισμα κόκκινων σταφυλιών ανέστειλε την ανάπτυξη των *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* και *Listeria monocytogenes* (Ahnet al., 2004; Ahnet al., 2007; Jayaprakasha et al., 2001).

Η μελέτη των Paulo et al. (2010), επαλήθευσε την αντιβακτηριακή δράση των φαινολικών σταφυλιών που αποδίδουν το αντιμικροβιακό αποτέλεσμα στη βακτηριοστατική δράση από αλλαγές στη μορφολογία των κυττάρων και στο περιεχόμενο του DNA (Paulo et al., 2010). Επομένως, ο κυτταρικός κύκλος επηρεάζεται από φαινολικά σταφυλιών. Εκτός από την άμεση αντιμικροβιακή δράση μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης, η κυτταροτοξική

επίδραση εκχυλισμάτων υπολειμμάτων αποβλήτων οινοποίησης κατά βακτηρίων ιατρικού ενδιαφέροντος *in vivo* θα οφείλεται σε ανοσολογική επαγωγή από τέτοιες πολυφαινόλες (Mitjansetal, 2004).

Εκτός από τις αναφερόμενες ιδιότητες υγείας ως αντιοξειδωτικοί και αντιμικροβιακοί παράγοντες, οι φαινολικές ενώσεις έχουν επίσης επισημανθεί ως ενδιαφέροντα βιοδραστικά για καρδιαγγειακές παθήσεις μέσω της αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων πλάσματος και της δραστηριότητας κυκλοοξυγενάσης, την καταστολή της απελευθέρωσης ισταμίνης και των αργών αντιδρώντων ουσιών βιοσύνθεση αναφυλαξίας *in vitro*, μια ισχυρή δραστηριότητα σάρωσης ρίζας νιτρικού οξειδίου και αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες (Balasundrametal, 2006).

Επιπλέον, τα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιών και τα συστατικά τους έχουν αποδειχθεί ως προληπτικά φλεγμονώδη με προστατευτικές επιδράσεις στην ελκώδη κολίτιδα που προκαλείται από χημικές ουσίες σε επίμυες (Cheahetal, 2013; Wangetal, 2011). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε τον προστατευτικό ρόλο των διαιτητικών εκχυλισμάτων σπόρων σταφυλιών στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, που αποδίδεται στην ικανότητά τους να ρυθμίζουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου, μειώνοντας το *Faecalibacteriumprausnitzii* στον εντερικό σωλήνα και εμποδίζοντας τη φλεγμονώδη απόκριση του εντέρου, δείχνοντας τις προανθοκυανιδίνες στα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιών ως βασικά συστατικά για τα παρατηρούμενα ευεργετικά αποτελέσματα.

Επιπρόσθετα, η χρόνια φλεγμονή προκαλεί οξειδωτικό στρες στους προσβεβλημένους ιστούς και με τη σειρά του, το αυξημένο οξειδωτικό στρες ενισχύει την φλεγμονώδη απόκριση ενεργοποιώντας ευαίσθητους σε οξειδοαναγωγικούς παράγοντες (Alexander, 1995). Τα διατροφικά αντιοξειδωτικά μπορεί να παρέχουν μια οικονομικά αποδοτική στρατηγική για την προώθηση της υγείας ελαχιστοποιώντας τη σοβαρότητα του οξειδωτικού στρες και της χρόνιας φλεγμονής. Σε αυτό το θέμα, κλινικές δοκιμές σε ζώα και ανθρώπους κατέδειξαν περαιτέρω βελτίωση της συστηματικής φλεγμονής μετά από αντιοξειδωτική συμπλήρωση (Kritchevskyyetal, 2000; Brighentietal, 2005). Δεδομένου ότι το σταφύλι περιέχει σημαντικές ποσότητες αντιοξειδωτικών ανθοκυανινών, κατεχίνης, επικατεχίνης, κουερκετίνης και μερικών φαινολικών οξέων, αυτό το υλικό έχει προταθεί ως ευεργετικό για την πρόληψη του οξειδωτικού στρες και των φλεγμονωδών

καταστάσεων. Αυτό υποστηρίχθηκε περαιτέρω σε προκλινικό επίπεδο με συμπλήρωμα διατροφής με 250 mg σταφυλιού / κιλό ανά ημέρα για 12 εβδομάδες, δείχνοντας σημαντικά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα σε παχύσαρκους επίμυες(Hoganetal, 2010).

Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιού μπορούν να παρέχουν ρυθμιστική επίδραση στη σχετιζόμενη με την ηλικία βλάβη του οξειδωτικού DNA και την υπεροξείδωση των λιπιδίων σχετικά με το κεντρικό νευρικό σύστημα σε επίμυες(Fengetal, 2005; Baluetal, 2006). Η επίδραση στην υγεία των συμπληρωμάτων διατροφής με αυτό το υπόλειμμα οينوποίησης αποδείχθηκε ότι αφορά σε βελτιωμένη απόδοση μνήμης, μειωμένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, μειωμένο επίπεδο καρβονυλίου πρωτεΐνης, αυξημένο επίπεδο θειόλης και μειωμένο υποξικό ισχαιμικό εγκεφαλικό τραύμα στα κεντρικά νευρικά συστήματα. Από αυτήν την άποψη, πρόσθετες μελέτες έχουν δείξει ότι η ρεσβερατρόλη θα μπορούσε να ασκήσει νευροπροστασία κατά της ισχαιμίας, των επιληπτικών κρίσεων και των νευροεκφυλιστικών ασθενειών (Markus&Morris, 2008).

Επιπλέον, τα φύλλα αμπέλου έχουν ήδη έχει συμπεριληφθεί στην ανθρώπινη διατροφή σε αρκετές χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, τόσο φρέσκα όσο και αλατισμένα, και επομένως λαμβάνουν την προσοχή από κορυφαίους ευρωπαϊούς παραγωγούς κρασιού. (Rizzutietal, 2013)

Συμπεράσματα

Το ρυθμιστικό πλαίσιο των φαρμακευτικών ουσιών αναγκάζεται να εξισορροπήσει την προστασία της δημόσιας υγείας με τους στόχους της βιομηχανικής πολιτικής. Πρέπει να προστατεύει την υγεία των ανθρώπων, διασφαλίζοντας παράλληλα ότι τα μέτρα που λαμβάνονται για την επίτευξη αυτού επιτρέπουν τη λειτουργία της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Το τελευταίο έχει προσελκύσει αυξανόμενη προσοχή στην πρόσφατη ανάπτυξη της φαρμακευτικής πολιτικής των βιομηχανικών χωρών, μερικές φορές επισκιάζει τον αρχικό σκοπό του συστήματος. Οι δημόσιες και ιδιωτικές δαπάνες για φαρμακευτικά προϊόντα αντιπροσωπεύουν σημαντικό και αυξανόμενο ποσοστό των δαπανών για την υγεία σε όλες τις χώρες, συμβάλλοντας ουσιαστικά στη βελτίωση της υγείας του πληθυσμού. Ταυτόχρονα, η φαρμακευτική βιομηχανία δημιουργεί σημαντικό πλούτο - είναι σήμερα ο δεύτερος μεγαλύτερος παγκόσμιος βιομηχανικός τομέας από την αγοραία αξία. (Freemantle&Hill, 2004; Σαμπουτζής, 2007)

Η καταλληλότητα των διαφορετικών εξορυκτικών τεχνικών αποτελεί κρίσιμο ζήτημα για την απόκτηση ορθολογικής αξιοποίησης των παραπροϊόντων οινοποίησης. Έτσι, η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των (πολυ) φαινολικών εκχυλισμάτων από τα παραπροϊόντα οινοποιίας εξαρτάται όχι μόνο από την πηγή του φυτικού υλικού που αφορά την ποικιλία, τις αγρο-κλιματολογικές συνθήκες της περιοχής παραγωγής και τον εξεταζόμενο ιστό (φύλλα, μίσχοι, σπόροι, φλούδες, κ.λπ.), αλλά και στις φυσικοχημικές συνθήκες της βιομηχανικής διαδικασίας, καθώς και ο συνδυασμός διαλυτών και οι διαδικασίες εκχύλισης που χρησιμοποιούνται. Πρόσθετοι παράγοντες όπως η ποιότητα του φυτικού υλικού, οι συνθήκες αποθήκευσης και η προκατεργασία του είναι καθοριστικοί για τον καθορισμό του βιοχημικού προφίλ των φαινολικών εκχυλισμάτων και, συνεπώς, για την πιθανή βιολογική δραστηριότητα. Ως εκ τούτου, όλες αυτές οι παράμετροι πρέπει να ληφθούν υπόψη, προκειμένου να παραχθούν εκχυλίσματα υψηλής ποιότητας με πολύτιμες βιολογικές δραστηριότητες, κατάλληλα για χρήση από βιομηχανίες τροφίμων,

καλλυντικών και / ή φαρμακευτικών προϊόντων. Δεδομένου του τελικού σκοπού της αξιοποίησης των υπολειμμάτων οινοποίησης με βάση τις λειτουργικές ιδιότητες των βιοδραστικών ενώσεων που έχουν απομονωθεί, είναι απαραίτητο να καθαριστεί το ληφθέν εκχύλισμα, αφαιρώντας όλα τα αδρανή και ανεπιθύμητα συστατικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την τελική βιολογική δραστηριότητα (σάρωση ριζών, αντιμικροβιακή δραστηριότητα και ούτω καθεξής) των εκχυλισμάτων. Αυτή η διαδικασία θα επιτρέψει όσο το δυνατόν μεγαλύτερη μείωση της οσμής, της γεύσης και του χρώματος για την αποφυγή παρεμβολών στις τεχνολογικές διαδικασίες (Louliaetal, 2004). Αυτή η προσέγγιση υποστηρίζει ότι οργανικά υπολείμματα (μίσχοι, σπόροι, φλούδες ή / και πυρήνες) που προέρχονται από τη διαδικασία οινοποίησης μελετώνται για την απόκτηση των πιο αποτελεσματικών διαδικασιών εκχύλισης που εστιάζονται στην ελαχιστοποίηση του χρόνου εκχύλισης, στη μείωση της κατανάλωσης οργανικού διαλύτη και στη διατήρηση της ανάκτησης των ενώσεων.

Μέχρι σήμερα, υπάρχει μια ομάδα τεχνικών εκχύλισης για την απομόνωση φαινολικών ενώσεων από τα υπολείμματα οινοποίησης. Η πιο διαδεδομένη τεχνική που χρησιμοποιείται για την εξαγωγή των (πολυ) φαινολικών από υπολείμματα οινοποιείου είναι η εκχύλιση στερεού / υγρού διαλύτη (SLE), παρόλο που πρόσθετες διαδικασίες, όπως εκχύλιση υπερκρίσιμων υγρών (SFE), εκχυλίσματα υποβοηθούμενων με υπερήχους (UAE), εκχυλίσματα με μικροκύματα (MAE), και η εκχύλιση υψηλής πίεσης και θερμοκρασίας (HPTE) έχουν επίσης προσδιοριστεί παρέχοντας επιτυχή αποτελέσματα στη φαινολική εκχύλιση (Fontanaetal, 2013). Ένας άλλος διαλύτης που χρησιμοποιείται ευρέως στην εκχύλιση φαινολικών αποβλήτων οινοποιείων είναι η μεθανόλη (MeOH), η οποία λαμβάνει υψηλές συγκεντρώσεις αυτών των αναλυόμενων στόχων. Ωστόσο, η τοξικότητα που σχετίζεται με αυτόν τον διαλύτη περιορίζει τη χρήση του σε αναλυτικές διαδικασίες. Από αυτήν την άποψη, η αιθανόλη (EtOH) έχει μελετηθεί ως ένας πιο φιλικός προς το περιβάλλον διαλύτης, αναγνωρισμένος ως ασφαλής σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και την επιτροπή εμπειρογνομόνων FAO / WHO για τα πρόσθετα τροφίμων (EFSA, 2011; Joint FAO/WHO Expert Committee on FoodAdditives, 1970).

Σημαντική είναι η συνοπτική ανάλυση του ρόλου των MicroRNAs. Τα MicroRNAs (miRNAs) είναι μικρά μόρια RNA που δεν κωδικοποιούν μήκους περίπου 22 νουκλεοτιδίων, τα οποία ρυθμίζουν μετα-μεταγραφικά γονιδιακή ρύθμιση μέσω της αναστολής της μετάφρασης αγγελιοφόρου RNA (mRNA) ή της αποικοδόμησης των μορίων mRNA δεσμεύοντας σε 3-μη μεταφρασμένη περιοχή. Τα miRNAs εμπλέκονται σε πολλές φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες όπως καρδιαγγειακές δυσλειτουργίες, διαβήτη και οι σχετικές επιπλοκές του (Panetal. 2010; Sethupathy 2016). Για παράδειγμα, αρκετά miRNAs συμπεριλαμβανομένων των miR-103/107, miR-24 και miR-29 έχουν αλλάξει τον διαβήτη και τις σχετικές δυσλειτουργίες όπως η παχυσαρκία και η υπερλιπιδαιμία, η οποία συνοψίστηκε καλά σε μια προηγούμενη ανασκόπηση (Sethupathy 2016). Επιπλέον, η αναστολή miR-21 είναι αποτελεσματική στη διαχείριση του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα στους διαβητικούς ασθενείς (Sekaretal. 2016).

Η κατανάλωση σταφυλιών και τροφίμων με βάση το σταφύλι αναγνωρίζεται ως ένας σημαντικός παράγοντας για τα ευεργετικά αποτελέσματα της «Μεσογειακής Διατροφής». Επί του παρόντος, τα σταφύλια και τα παράγωγά τους έχουν προσελκύσει επιστημονικό ενδιαφέρον για να επιβεβαιώσουν τις εφαρμογές τους στην ανάπτυξη καινοτόμων προϊόντων προστιθέμενης αξίας. Ένα σχετικό ποσοστό σταφυλιών (έως και 15% των αποδόσεων) απευθύνεται στη βιομηχανία οινοποιιών, η οποία συνδέεται με την παραγωγή υψηλών ποσοτήτων ανεπιθύμητων υποπροϊόντων, που περιλαμβάνουν σπόρους, φλούδες και μίσχους σταφυλιών. Αυτά έχουν αξιολογηθεί επίσης για το περιεχόμενό τους σε βιοδραστικές ενώσεις, αποκαλύπτοντας ότι διάφοροι παράγοντες, όπως η καλλιέργεια, οι αγρο-κλιματικές συνθήκες και ο βαθμός ωρίμανσης, μεταξύ άλλων, είναι υπεύθυνοι για τις μεγάλες διαφορές στα φυτοχημικά τους προφίλ. Τα ακριβή δεδομένα σχετικά με τις βιολογικές λειτουργίες αυτών των ενώσεων που διατίθενται σήμερα έχουν επιτρέψει την ταυτοποίησή τους ως υπεύθυνων παραγόντων για πολλαπλά οφέλη που εμπλέκονται στην πρόληψη εκφυλιστικών διεργασιών μέσω της ενσωμάτωσής τους σε λειτουργικά τρόφιμα, θρεπτικά συστατικά και καλλυντικά. Ως εκ τούτου, οι πιο σχετικές δραστηριότητες που αποδίδονται σε βιοδραστικά φυτοχημικά από υποπροϊόντα οινοποιιών είναι αντιοξειδωτικά, αντιμικροβιακά, αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινικά (Furigaetal, 2009; Apostolouetal, 2013; Rhodesetal, 2006).

Παρόλο που τα κατάλοιπα οινοποίησης θεωρούνται γενικά, μια καλή πηγή βιοδραστικών ενώσεων, η συνολική ποσότητα φαινολικών, καθώς και το ειδικό προφίλ που αφορά την ταυτότητα της ένωσης και τη σχετική τους αναλογία, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο που εξετάζεται. Από την άποψη αυτή, η ταυτοποίηση των συγκεκριμένων (πολυ) φαινολών των ξεχωριστών αποβλήτων οινοποιείου οδήγησε στην ανάπτυξη πιο εκτεταμένων ομάδων επιλογών αξιοποίησης για αυτά τα υπολείμματα. Επομένως, η ανακύκλωση των παραπροϊόντων οινοποιείων ή των δευτερευόντων προϊόντων αποτελεί ευκαιρία για την παροχή πολύτιμων υλικών σε φαρμακευτικές, καλλυντικέςβιομηχανίες και βιομηχανίες τροφίμων, συμβάλλοντας στο μειωμένο κόστος και τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις που συνδέονται με τη διάθεση αυτών των υποπροϊόντων στις περιοχές παραγωγής.

Όπως καθίσταται σαφές από τα ανωτέρω τα φυτά μπορεί να αποτελέσουν πιθανές πηγές νέων φαρμάκων προς όφελος για τον άνθρωπο αλλά και τις δραστηριότητές του. Τα φυτά που χρησιμοποιούνται στην παραδοσιακή ιατρική περιέχουν μια τεράστια ποικιλία ουσιών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία χρόνιων και ακόμη και μολυσματικών ασθενειών. Η φυτοχημική ανάλυση και η ποσοτική αξιολόγηση του υδροαλκοολικού εκχυλίσματος των φύλλων *V. vinifera* κατέδειξαν την παρουσία κυρίως φαινολών, φλαβονοειδών, στυλβενίων, τανινών, όπως διερευνήθηκε και από την βιβλιογραφία.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσσηβιβλιογραφία

Ahn, J.; Grün, I.U.; Mustapha, A. Antimicrobial and antioxidant activities of natural extracts in vitro and in ground beef. *J. Food Prot.* 2004, 67, 148–155.

Ahn, J.; Grün, I.U.; Mustapha, A. Effects of plant extracts on microbial growth, color change, and lipid oxidation in cooked beef. *Food Microbiol.* 2007, 24, 7–14.

Alexander, R.W. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: A new perspective. *Hypertension* 1995, 25, 155–161.

Allhoff F, (2008) *Wine & philosophy : in vino veritas*, Blackwell Publishing Ltd

Álvarez, E.; Rodiño-Janeiro, B.K.; Jerez, M.; Uceda-Somoza, R.; Núñez, M.J.; González-Juanatey, J.R. Procyanidins from grape pomace are suitable inhibitors of human endothelial NADPH oxidase. *J. Cell Biochem.* 2012, 113, 1386–1396.

Ammara H, Rahman S, Deeba F, Shahid M. Antimicrobial activity of some plant extracts having hepatoprotective effects. *J. Med. Plants Res.* 2009; 3(1): 20-23.

Anastasiadi, M.; Pratsinis, H.; Kletsas, D.; Skaltsounis, A.L.; Haroutounian, A. Grape stem extracts: Polyphenolic content and assessment of their in vitro antioxidant properties. *Food Sci. Technol.* 2012, 48, 316–322.

Anastasiadi, M.; Chorianopoulos, N.G.; Nychas, G.J.E.; Haroutounian, S.A. Antilisterial activities of polyphenol-rich extracts of grapes and vinification byproducts. *J. Agric. Food Chem.* 2009, 57, 457–463.

Apostolou, A.; Stagos, D.; Galitsiou, E.; Spyrou, A.; Haroutounian, S.; Portesis, N.; Trizoglou, I.; Hayes, A.W.; Tsatsakis, A.M.; Kouretas, D. Assessment of polyphenolic

content, antioxidant activity, protection against ROS-induced DNA damage and anticancer activity of *Vitis vinifera* stem extracts. *Food Chem. Toxicol.* 2013, 61, 60–68.

Ates O, Cayli SR, Yucel N, Altinoz E, Kocak A, Durak MA, Turkoz Y, Yologlu S (2007) Central nervous system protection by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *J ClinNeurosci* 14:256–260

Baba Aissa F. *Encyclopédie des plantesutiles*. Edition El-Maarifa. 2011

Bagchi D, Sen CK, Ray SD, Das DK, Bagchi M, Preuss HG, Vinson JA. (2003) Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *MutationResearch* 523–524: 87–97.

Balasundram, N.; Sundram, K.; Samman, S. Phenolic compounds in plants and agroindustrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chem.* 2006, 99, 191–203

Balu, M.; Sangeetha, P.; Murali, G.; Panneerselvam, C. Modulatory role of grape seed extract on age-related oxidative DNA damage in central nervous system of rats. *Brain Res. Bull.* 2006, 68, 469–473.

BenedumJ (998) *Phytotherapie der Antike*. In: Loew D, Rietbrock N (Hrsg) *Phytopharnuka IV, Forschung und klinischeAnwendung*. Dr. D. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 3-11.

Berrin, B.; Kassel, G.; Derya, T. Study of polyphenol content in the seeds of red grape (*Vitis vinifera* L.) varieties cultivated in Turkey and their antiradical activity. *Food Chem.* 2008, 56, 312–327.

Bobek, P. Dietary tomato and grape pomace in rats: Effect on lipids in serum and liver, and on antioxidant status. *Br. J. Biomed. Sci.* 1999, 56, 109–113

Bremmer, HJ, Prud'homme de Lodder, LCH, Engelen, JGM. *Cosmetics Fact Sheet: to assess the risks for the consumer; Updated version for ConsExpo 4; 2006:1-77*. Report No. RIVM 320104001/2006.

Brighenti, F.; Valtuena, S.; Pellegrini, N.; Ardigo, D.; del Rio, D.; Salvatore, S.; Piatti, P.; Serafini, M.; Zavaroni, I. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and

independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *Br. J. Nutr.* 2005, 93, 619–625.

Brito, A.G.; Peixoto, J.; Oliveria, J.M.; Oliveria, J.A.; Costa, C.; Nogueira, R.; Rodrigues, A. Brewery and winery wastewater treatment: Some focal points of design and operation. In *Utilization of By-Products and Treatment of Waste in the Food Industry*; Oreopoulou, V., Russ, W., Eds.; Springer Science + Business Media Llc.: New York, NY, USA, 2007; pp. 109–131.

Casazza, A.A.; Aliakbarian, B.; Mantegna, S.; Cravotto, G.; Perego, P. Extraction of phenolics from *Vitis vinifera* wastes using non-conventional techniques. *J. Food Eng.* 2010, 100, 50–55.

Cheah, K.Y.; Bastian, S.E.; Acott, T.M.; Abimosleh, S.M.; Lymn, K.A.; Howarth, G.S. Grape seed extract reduces the severity of selected disease markers in the proximal colon of dextran sulphate sodium-induced colitis in rats. *Dig. Dis. Sci.* 2013, 58, 970–977.

Chi TC, Chen WP, Chi TL, Kuo TF, Lee SS, Cheng JT, Su MJ (2007) Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 80:1713–1720

Chouchouli, V.; Kalogeropoulos, N.; Konteles, S.J.; Karvela, E.; Makris, D.P.; Karathanos, V.T. Fortification of yoghurts with grape (*Vitis vinifera*) seed extracts. *Food Sci. Technol.* 2013, 53, 522–529.

Corrales, M.; Fernandez, A.; Pinto, M.G.V.; Butz, P.; Franz, C.M.A.P.; Schuele, E.; Tauscher, B. Characterization of phenolic content, in vitro biological activity, and pesticide loads of extracts from white grape skins from organic and conventional cultivars. *Food Chem. Toxicol.* 2010, 48, 3471–3476.

Deloire A., Carbonneau A., Wang Z.P. and Ojeda H., 2004. Vine and water: a short review. *J. Int. Sci.Vigne Vin*, 38, 1-13.

Dixon RA, Xie D-Y, and Sharma SB. Proanthocyanidins - a final frontier in flavonoid research? *New Phytologist*. 2005;165:9-28

Dohadwala, M.M.; Vita, J.A. Grapes and cardiovascular disease. *J. Nutr.* 2009, 139, 1788S–1793S.

EFSA. Scientific opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the Annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils—Part I of III. *EFSA J.* 2011, 9, 2482.

El Hawary S, El Fouly K, El Gohary HM, Meselhy KM, Salem A, Talaat Z. Phytochemical and biological investigation of *Vitis vinifera* L. (Flame cultivars), Vitaceae cultivated in Egypt. *Nat sci.* 2012; 10(10): 48- 59.

Enna SJ, Williams M. Defining the role of pharmacology in the emerging world of translational research. *Adv Pharmacol.* 2009;57:1-30. doi:10.1016/S1054-3589(08)57001-3

European Medicines Agency. Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium. Committee on herbal medicinal products (HMPC). (www.ema.europa.eu)

Evans M, Wilson D, Guthrie N. (2014) A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to evaluate the effect of whole grape extract on antioxidant status and lipid profile. *Journal of Functional Foods* 7: 680–691.

FAOSTAT, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available online: <http://faostat3.fao.org/faostat-gateway/go/to/download/Q/QC/E>

Feng, Y.; Liu, Y.M.; Fratkins, J.; Leblanc, M. Grape seed extract suppresses lipid peroxidation and reduces hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Brain Res. Bull.* 2005, 66, 120–127.

Feringa HH, Laskey DA, Dickson JE, Coleman CI. (2011) The effect of grape seed extract on cardiovascular risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Dietetic Association* 111(8): 1173–1181.

Fernández MIM, Mateos R, García-Parrilla MC, Puertas B, Cantos VE (2012) Bioactive compounds in wine: resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin: a review. *Food Chem* 130:797–813

Fernandes, F.; Ramalhosa, E.; Pires, P.; Verdial, J.; Valentão, P.; Andrade, P.; Bento, A.; Pereira, J.A. *Vitis vinifera* leaves towards bioactivity. *Ind. Crops Prod.* 2013, 43, 434–440.

Fiume MM, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Safety Assessment of *Vitis vinifera* (Grape)-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. *International Journal of Toxicology.* 2014;33(3_suppl):48S-83S. doi:10.1177/1091581814545247

Figuerola, F.; Hurtado, M.L.; Estévez, A.M.; Chiffelle, I.; Asenjo, F. Fibre concentrates from apple pomace and citrus peel as potential fibre sources for food enrichment. *Food Chem.* 2005, 91, 395–401.

Food and Drug Administration (FDA) . Frequency of Use of Cosmetic Ingredients. FDA Database. Washington, DC: FDA; 2012.

Fontana, A.R.; Antonioli, A.; Bottini, R. Grape pomace as a sustainable source of bioactive compounds: Extraction, characterization, and biotechnological applications of phenolics. *J. Agric. Food Chem.* 2013, 61, 8987–9003.

Freemantle N& Hill S, (2004)*Evaluating Pharmaceuticals for Health Policy and Reimbursement*, Blackwell Publishing Ltd

Frendo-Cumbo S, Macpherson RE, Wright DC (2016) Beneficial effects of combined resveratrol and metformin therapy in treating diet-induced insulin resistance. *Physiol Rep* 4:e12877

Furiga, A.; Lonvaud-Funel, A.; Badet, C. In vitro study of antioxidant capacity and antibacterial activity on oral anaerobes of a grape seed extract. *Food Chem.* 2009, 113, 1037–1040.

Gaedcke F (1991) *Phytopharmaka. Definition und Erläuterung wichtiger Begriffe zur Beurteilung ihrer Herstellung und Qualität.* *Dtsch Apoth Z* 131: 2551-2555.

Garrido, J.; Borges, F. Wine and grape polyphenols—A chemical perspective. *Food Res. Int.* 2013, 54, 1844–1858.

Gencoglu H, Tuzcu M, Hayirli A, Sahin K (2015) Protective effects of resveratrol against streptozotocin- induced diabetes in rats by modulation of visfatin/sirtuin-1 pathway and glucose transporters. *Int J Food Sci Nutr* 66:314–320

Getz, Marie Faye, ed. *Healing and Society in Medieval England: A Middle English Translation of the Pharmaceutical Writings of Gilbertus Anglicus*. Madison: University of Wisconsin Press, 1991.

Ghafoor, K.; Choi, Y.H.; Jeon, J.Y.; Jo, I.H. Optimization of ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds, antioxidants, and anthocyanins from grape (*Vitis vinifera*) seeds. *J. Agric. Food Chem.* 2009, 57, 4988–4994.

Gharras, H.E. Polyphenols: Food sources, properties and applications—A review. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2009, 44, 2512–2518

Gladstones J, (2011) *Wine, Terroir and Climate Change*, National Library of Australia Cataloguing-in-Publication entry

González-Centeno, M.R.; Knoerzer, K.; Sabarez, H.; Simal, S.; Rosselló, C.; Femenia, A. Effect of acoustic frequency and power density on the aqueous ultrasonic-assisted extraction of grape pomace (*Vitis vinifera* L.)—A response surface approach. *Ultrason. Sonochem.* 2014, 21, 2176–2184.

González-Centeno, M.R.; Rosselló, C.; Simal, S.; Garau, M.C.; López, F.; Femenia, A. Physico-chemical properties of cell wall materials obtained from ten grape varieties and their byproducts: Grape pomace and stems. *LWT—Food Sci. Technol.* 2010, 43, 1580–1586.

Gurbuz, Y. Determination of nutritive value of leaves of several *Vitis vinifera* varieties as a source of alternative feedstuff for sheep using in vitro and in situ measurements. *Small Rumin. Res.* 2007, 71, 59–66.

Hambrock A, de Oliveira Franz CB, Hiller S, Grenz A, Ackermann S, Schulze DU, Drews G, Osswald H (2007) Resveratrol binds to the sulfonylurea receptor (SUR) and induces apoptosis in a SUR subtype-specific manner. *J Biol Chem* 282:3347–3356

Harsha, P.S.C.S.; Gardana, C.; Simonetti, P.; Spigno, G.; Lavelli, V. Characterization of phenolics, in vitro reducing capacity and anti-glycation activity of red grape skins recovered from winemaking by-products. *Bioresour. Technol.* 2013, 140, 263–268

Henquin JC (2000) Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* 49:1751–1760

Hogan, S.; Canning, C.; Sun, S.; Sun, X.; Zhou, K. Effects of grape pomace antioxidant extract on oxidative stress and inflammation in diet induced obese mice. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 11250–11256.

Hutt PB, Hutt PB II. A history of government regulation of adulteration and misbranding of food. *Food Drug Cosmet J* 39:2-73, 1984

Jackson D.I. and Lombard P.B., 1993. Environmental and management practices affecting grape composition and wine quality. *Am. J. Enol. Vitic.*, 44, 409-430.

Jayaprakasha, G.K.; Singh, R.P.; Sakariah, K.K. Antioxidant activity of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models in vitro. *Food Chem.* 2001, 73, 285–290.

Jayaprakasha, G.K.; Selvi, T.; Sakaria, K.K. Antibacterial and antioxidant activities of grape (*Vitis vinifera*) seed extracts. *Food Res. Int.* 2003, 36, 117–122.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of some extraction solvents and certain other substances. In *Proceedings of the FAO Nutrition Meetings*; WHO: Geneva, Switzerland, 1970.

Kähkönen, M.P.; Hopia, A.I.; Vuorela, H.J.; Rauha, J.-P.; Pihlaja, K.; Kujala, T.S.; Heinonen, M. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *J. Agric. Food Chem.* 1999, 47, 3954–3962

Katalinčić, V.; Možina, S.S.; Skroza, D.; Generalić, I.; Abramović, H.; Miloš, M.; Ljubenkov, I.; Piskernik, S.; Terpinč, P.; Boban, M. Polyphenolic profile, antioxidant properties and antimicrobial activity of grape skin extracts of 14 *Vitis vinifera* varieties grown in Dalmatia (Croatia). *Food Chem.* 2010, 119, 715–723.

Karthikeyan, K.; Sarala Bai, B.R.; Devaraj, S.N. Cardioprotective effect of grape seed procyanidins on isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *J. Cardiovasc. Pharm.* 2009, 53, 109–115.

Kennedy, J.A.; Matthews, M.A.; Waterhouse, A.L. Changes in grape seed polyphenols during ripening. *Phytochemistry* 2008, 55, 77–85.

Kris-Etherton, P.M.; Hecker, K.D.; Bonanome, A.; Coval, S.M.; Binkoski, A.E.; Hilpert, K.F.; Griel, A.E.; Etherton, T.D. Bioactive compounds in food: Their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am. J. Med.* 2002, 113, 71S–88S.

Kritchevsky, S.B.; Bush, A.J.; Pahor, M.; Gross, M.D. Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am. J. Epidemiol.* 2000, 152, 1065–1071.

Ku CR, Lee HJ, Kim SK, Lee EY, Lee MK, Lee EJ (2012) Resveratrol prevents streptozotocin-induced diabetes by inhibiting the apoptosis of pancreatic beta-cell and the cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase. *Endocr J* 59:103–109

Lacerda D. S., Costa P. C, Funchal C., Dani C.and. Gomez R, Benefits of Vine Leaf on Different Biological Systems, in *Grape and Wine Biotechnology*, InTechOpen, 2016, 125–143

Leifert WR, Abeywardena MY. (2008) Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutrition Research* 28(11): 729–737.

Llobera, A.; Canellas, J. Dietary fiber content and antioxidant activity of Manto Negro red grape (*Vitis vinifera*): Pomace and stem. *Food Chem.* 2007, 101, 659–666.

Louli, V.; Ragoussis, N.; Magoulas, K. Recovery of phenolic antioxidants from wine industry by-products. *Bioresour. Technol.* 2004, 92, 201–208.

Makris, D.P.; Boskou, G.; Andrikopoulos, N.K. Polyphenolic content and in vitro antioxidant characteristics of wine industry and other Agri-food solid waste extracts. *J. Food Comp. Anal.* 2007, 20, 125–132

Markus, M.A.; Morris, B.J. Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging. *Clin. Interv. Aging* 2008, 3, 331–339.

Mavrogenis, A.F., Saranteas, T., Markatos, K. et al. Pharmacies for pain and trauma in ancient Greece. *International Orthopaedics (SICOT)* 43, 1529–1536 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4219-x>

Mazauric, J.P.; Salmon, J.M. Interactions between yeast lees and wine polyphenols during simulation of wine aging. II. Analyses of desorbed polyphenol compounds from yeast lees. *J. Agric. Food Chem.* 2006, 54, 3876–3881.

Mendoza, L.; Yañez, K.; Vivanco, M.; Melo, R.; Cotoras, M. Characterization of extracts from winery by-products with antifungal activity against *Botrytis cinerea*. *Ind. Crops Prod.* 2013, 43, 360–364.

Min H, Henglu T, Xiaowen L, Xiaohua Q, Xuehao C. Molecular progress in research on fruit astringency. *Molecules.* 2015; 20: 143-151.

Mitjans, M.; del Campo, J.; Abajo, C.; Martínez, V.; Selga, A.; Lozano, C.; Torres, J.L.; Vinardell, M.P. Immunomodulatory activity of a new family of antioxidants obtained from Grape polyphenols. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52, 7297–7299.

Monica M. *Vitis vinifera* (Grape) ingredients as used in cosmetics, *Scientific Literature Review.* 2012; 1-29p.

Moreno, D.A.; Ilic, N.; Poulev, A.; Brasaemle, D.L.; Fried, S.K.; Raskin, I. Inhibitory effects of grape seed extract on lipases. *Nutrition* 2003, 19, 876–879.

Musee, N.; Lorenzen, L.; Aldrich, C. Cellar waste minimization in the wine industry: A systems approach. *J. Clean. Prod.* 2007, 15, 417–431.

Naczka, M.; Shahidi, F. Extraction and analysis of phenolics in food. *J. Chrom. A* 2004, 1054, 95–111.

Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. (2009) Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research* 23(9): 1197–1204.

Negro, C.; Tommasi, L.; Miceli, A. Phenolic compounds and antioxidant activity from red grape marc extracts. *Bioresour. Technol.* 2003, 87, 41–44

Oliveira, D.A.; Salvador, A.A.A.S.; Smânia, E.F.A.; Maraschin, M.; Ferreira, S.R.S. Antimicrobial activity and composition profile of grape (*Vitis vinifera*) pomace extracts obtained by supercritical fluids. *J. Biotechnol.* 2013, 164, 423–432.

Palsamy P, Subramanian S (2008) Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 62:598–605

Pan ZW, Lu YJ, Yang BF (2010) MicroRNAs: a novel class of potential therapeutic targets for cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin* 31:1–9

Papapetrou et al, (2020) Genetic Diversity of Local Greek and Bulgarian Grapevine (*Vitis Vinifera* L.) Varieties, *Diversity* 2020, 12, 273; doi:10.3390/d12070273

Paulo, L.; Ferreira, S.; Gallardo, E.; Queiroz, J.A.; Domingues, F. Antimicrobial activity and effects of resveratrol on human pathogenic bacteria. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2010, 26, 1533–1538.

Pérez-Serradilla, J.A.; Luque de Castro, M.D. Microwave-assisted extraction of phenolic compounds from wine lees and spray-drying of the extract. *Food Chem.* 2011, 124, 1652–1659.

Personal Care Products Council . On-Line INFOBASE Ingredient Database. Washington, DC: Personal Care Products Council; 2012.
<http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp>.

Personal Care Products Council . Updated Concentration of use by FDA Product category: grape-derived ingredients. Unpublished data submitted by Personal Care Products Council; 2012

Philipp S, Akos S, Walter J, Thomas S (2008) Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat Res* 658:68–94

Poudel, P.R.; Tamura, H.; Kataoka, I.; Mochioka, R. Phenolic compounds and antioxidant activities of skins and seeds of five wild grapes and two hybrids native to Japan. *J. Food Comp. Anal.* 2008, 21, 622–625.

Poulakou-Rebelakou, Effie & Tsiamis, Costas & Panteleakos, Georgios & Marketos, SG. (2010). PHARMACOLOGY IN BYZANTINE DENTAL PRACTICE. ASKLEPIOS. 4. 24-27.

Rang HP, Urban L. (1995) New molecules in analgesia. *Brit J Anaesth.* 1995; 75: 145-156.

Rhodes, P.L.; Mitchell, J.W.; Wilson, M.W.; Melton, L.D. Antilisterial activity of grape juice and grape extracts derived from *Vitis vinifera* variety Ribier. *Int. J. Microb.* 2006, 107, 281–286.

Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M (2009) Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol* 77:1053–1063

Rizzuti A., Caliandro R, Gallo V., Mastroianni P., Chita G. and Latronico M., A combined approach for characterisation of fresh and brined vine leaves by X-ray powder diffraction, NMR spectroscopy and direct infusion high resolution mass spectrometry, *Food Chem.*, 2013, 141, 1908 —1915

Rockenbach, I.I.; Rodrigues, E.; Gonzaga, L.V.; Caliari, V.; Genovese, M.I.; Gonçalves, A.E.S.S.; Fett, R. Phenolic compounds content and antioxidant activity in pomace from selected red grapes (*Vitis vinifera* L. and *Vitis labrusca* L.) widely produced in Brazil. *Food Chem.* 2011, 127, 174–179.

Rothe, H, Fautz, R, Gerber, E. Special aspects of cosmetic spray safety evaluations: principles on inhalation risk assessment. *Toxicol Lett.* 2011;205 (2):97–104.

Ruaa AJ, Denisa M, Dogaru E. Study regarding the influence of *Vitis vinifera* fruit (Muscat of Hamburg species) on some biochemical parameters. *Farmacia.* 2010; 58(3): 332-340

Salim AA. Chin Y W, Kinghorn AD. *Drug Discovery from Plants (in Bioactive Molecules and Medicinal Plants*, eds. Ramawat K.G. Mérillon J-M.). Berlin: Springer Verlag, Heidelberg; 2008; 1-18p.

Sano, T.; Oda, E.; Yamashita, T.; Naemura, A.; Yamakoshi, J.; Yamamoto, J. Anti-thrombotic effect of proanthocyanidin, a purified ingredient of grape seed. *Thromb. Res.* 2005, 115, 115–121.

Sekar D, Venugopal B, Sekar P, Ramalingam K (2016) Role of microRNA 21 in diabetes and associated/related diseases. *Gene* 582:14–18

Sethupathy P (2016) The promise and challenge of therapeutic MicroRNA silencing in diabetes and metabolic diseases. *Curr Diab Rep* 16:52

Shahidi, F.; Naczki, M. *Phenolics in Food and Nutraceuticals: Sources, Applications and Health Effects*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2004.

Shakibaei M, Harikumar KB, Aggarwal BB (2009) Resveratrol addiction: to die or not to die. *Mol Nutr Food Res* 53:115–128

Shi, J.; Yu, J.; Pohorly, J.E.; Young, C.J.; Bryan, M.; Wu, Y. Optimization of the extraction of polyphenols from grape seed meal by aqueous ethanol solution. *J. Food Agric. Environ.* 2003, 1, 42–47.

Siraisi, Nancy. *Medieval and Early Renaissance Medicine: An Introduction to Knowledge and Practice*. Chicago: University of Chicago Press, 1990.

Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM (1997) Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clin Biochem* 30:91–113

Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and upper lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthrit Res & Therapie*. 2013; 15(3): 1-8.

Souquet, J.M.; Labarbe, B.; Guernevé, C.L.; Cheynier, V.; Moutounet, M. Phenolic composition of grape stems. *J. Agric. Food Chem.* 2000, 48, 1076–1080.

Spinella M, (2001) *The psychopharmacology of herbal medicine: plant drugs that alter mind, brain, and behavior* Massachusetts Institute of Technology

Surini S, Mubarak H, Ramadon D, Cosmetic Serum Containing Grape (*Vitis vinifera* L.) Seed Extract Phytosome: Formulation and in vitro Penetration Study, *J Young Pharm*, 2018; 10(2) Suppl: s51-s55

Szkudelski T, Szkudelska K (2015) Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochim Biophys Acta* 1852:1145–1154

Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T (2009) The inhibitory effect of resveratrol on leptin secretion from rat adipocytes. *Eur J Clin Investig* 39:899–905

Tao, Y.; García, J.F.; Sun, D.W. Advances in wine aging technologies for enhancing wine quality and accelerating wine aging process. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2014, 54, 817–835.

The United States Pharmacopeia. The National Formulary. USP 33 - NF 28 Reissue. New and Revised Official Text Since the Second Supplement to USP 32-NF 27. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, 2010.

Totelin F, (2007) Food and medicine in classical Greece: the ‘blurred boundary’, University of Cambridge

Tsatsakis AM, Vassilopoulou L, Kovatsi L, et al. The dose response principle from philosophy to modern toxicology: The impact of ancient philosophy and medicine in modern toxicology science. *Toxicol Rep.* 2018;5:1107-1113. Published 2018 Oct 6. doi:10.1016/j.toxrep.2018.10.001

Wang, Y.H.; Ge, B.; Yang, X.L.; Zhai, J.; Yang, L.N.; Wang, X.X.; Liu, X.; Shi, J.C.; Wu, Y.J. Proanthocyanidins from grape seeds modulates the nuclear factor- κ B signal transduction pathways in rats with TNBS-induced recurrent ulcerative colitis. *Int. Immunopharmacol.* 2011, 11, 1620–1627.

Wexler P et al, *Encyclopedia of Toxicology*, Academic Press, 2005, ISBN 0-12-745354-7

Yao L, Wan J, Li H, Ding J, Wang Y, Wang X, Li M (2015b) Resveratrol relieves gestational diabetes mellitus in mice through activating AMPK. *Reprod Biol Endocrinol* 13:118

Yazgan UC, Tasdemir E, Bilgin HM, Deniz Obay B, Sermet A, Elbey B (2015) Comparison of the anti-diabetic effects of resveratrol, gliclazide and losartan in streptozotocin-induced experimental diabetes. *Arch Physiol Biochem* 121:157–161

Yilmaz, Y.; Toledo, R.T. Oxygen radical absorbance capacities of grape/wine industry byproducts and effect of solvent type on extraction of grape seed polyphenols. *J. Food Comp. Anal.* 2006, 19, 41–48.

Yonamine CY, Pinheiro-Machado E, Michalani ML, Freitas HS, Okamoto MM, Correa-Giannella ML, Machado UF (2016) Resveratrol improves glycemic control in insulin-treated diabetic rats: participation of the hepatic territory. *NutrMetab (Lond)* 13:44

Xia, E.-Q.; Deng, G.-F.; Guom, Y.-J.; Li, H.-B. Biological activities of polyphenols from grapes. *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 11, 622–646.

Vaquero, M.J.R.; Alberto, M.R.; Manca de Nadra, M.C. Antibacterial effect of phenolic compounds from different wines. *Food Control.* 2007, 18, 93–101.

Zeghad N, Madi A, Helmi S, Belkhiri In vivo analgesic activity and safety assessment of *Vitis vinifera* L and *Punica granatum* L fruits extracts *A Tropical Journal of Pharmaceutical Research* September 2016; 15 (9): 1915-1921

Zhang, Z.S.; Li, D.; Wang, L.J.; Ozkan, N.; Chen, X.D.; Mao, Z.H.; Yang, H.Z. Optimization of ethanol–water extraction of lignans from flaxseed. *Sep. Purif. Technol.* 2007, 57, 17–24.

Ελληνόγλωσσηβιβλιογραφία

ΕΛΣΤΑΤ, ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥΕΤΗΣΙΑ ΓΕΩΡΓΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ: Έτος 2017

Καλογερομήτρος και συν (2005) Αλλεργία στο σταφύλι και συνυπάρχουσα ευαισθησία σε άλλα τροφικά αλλεργιογόνα, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2005, 22(3): 270-274

Νταβίδης Ο.Ξ., Ελληνική Αμπελολογία, 1982, (Γ), Αθήνα.

Προσωπικές σημειώσεις μαθήματος 1^{ου} εργαστηρίου αμπελογραφίας, ΣΤΕΤΡΟΔ Τμήμα Οινολογίας και Τεχνολογίας Ποτών, 2019.

Σαμπουτζής Δ, 2007 Το κρασί και ο ρόλος του στην κοινωνική ζωή των Ελλήνων, από την αρχαιότητα έως σήμερα, μεταπτυχιακή διατριβή

Σκαλτσά Ε (2015) Ιστορία της Φαρμακευτικής, Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα, Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών

Σουφλερός Ε (1997) Οινολογία – Επιστήμη και Τεχνογνωσία, Τόμος Α – Β, Θεσσαλονίκη