



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

«Βιοδραστικά συστατικά και ευεργετικές ιδιότητες της ρίγανης»

DEGREE THESIS ON THE SUBJECT:

«Bioactive compounds and beneficial properties of oregano»



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ:

Χαράλαμπος Καλατζίδης (71616162)

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ:

Αντωνόπουλος Διονύσιος/Antonopoulos Dionysios

ΑΙΓΑΛΕΩ, ΑΙΓΑΛΕΟ 2024

Έγινε δεκτή

Οι υπογράφοντες δηλώνουμε ότι έχουμε εξετάσει τη πτυχιακή εργασία με τίτλο **«Βιοδραστικά συστατικά και ευεργετικές ιδιότητες της ρίγανης»** που παρουσιάστηκε από τον φοιτητή Χαράλαμπο Καλατζίδα με αριθμό μητρώου **71616162** και βεβαιώνουμε ότι γίνεται δεκτή.

Ημερομηνία & Όνομα επιβλέποντος:5/3/2024

ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ

Ημερομηνία & Όνομα μέλους επιτροπής:5/3/2024

ΧΟΥΧΟΥΛΑ ΔΗΜΗΤΡΑ

Ημερομηνία & Όνομα μέλους επιτροπής:5/3/2024

ΣΟΦΙΑ ΛΕΤΣΙΟΥ

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η ΚΑΡΑΤΖΙΔΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ του ΠΑΝΤΕΛΗ
με αριθμό μητρώου 116168 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της
Σχολής ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ του Τμήματος ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΩΝ, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

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

Ο/Η Δηλών/ούσα
Κατατζίδης Χαράλαμπος


Ευχαριστίες

Στα πλαίσια της προπτυχιακής μου περιόδου θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το επιστημονικό προσωπικό του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής για την πολύτιμες γνώσεις που μου πρόσφεραν. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ξεχωριστά τον κύριο Αντωνόπουλο Διονύσιο για την πολύτιμη βοήθεια στην πτυχιακή μου εργασία. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την πολύτιμη στήριξη που μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια της φοιτητικής μου σταδιοδρομίας.

Περίληψη

Η ρίγανη (*Origanum vulgare L.*) είναι ένα δημοφιλές γαστρονομικό και θεραπευτικό βότανο σε όλο τον κόσμο. Τα αιωρήματα και τα φύλλα της ρίγανης έχουν χρησιμοποιηθεί ως δημοφιλής συστατικό τροφίμων και ως αντιοξειδωτικός παράγοντας στα καλλυντικά. Τα φλαβονοειδή, τα φαινολικά οξέα και οι γλυκοζίτες, οι φαινόλες και τα τριτερπένια είναι μεταξύ των πολλών ενεργών συστατικών που βρίσκονται στη ρίγανη. Τα αιθέρια έλαια και τα εκχυλίσματα με βάση τη ρίγανη έχουν αποδειχθεί ότι έχουν αντιβακτηριακές, αντιμυκητιακές, αντικές, αντιδιαβητικές, αντισπασμωδικές, αντιμελανογενετικές και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες. Οι φαινόλες καρβακρόλη και θυμόλη, καθώς και το φαινολικό ροσμαρινικό οξύ και οριγανοσίδη, βρέθηκαν να είναι ισχυρά αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, και καρδιοπροστατευτικούς παράγοντες. Αυτή πτυχιακή εργασία επιχειρεί να συγκεντρώσει την έρευνα της τελευταίας εικοσαετίας σχετικά με τις φαινολικές ουσίες από είδη φυτών ρίγανης που μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην δημόσια υγεία. Τα άρθρα ελήφθησαν από διαδικτυακές βάσεις δεδομένων όπως το PubMed, το Web of Science, και το Εθνικό Κέντρο Πληροφοριών Βιοτεχνολογίας (NCBI). Επιπροσθέτως, επιλέχθηκαν άρθρα από το 2000 έως το 2022 που αφορούσαν τα προαναφερθέντα θέματα. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι οι αντιδιαβητικές φαρμακολογικές επιδράσεις των φαινολικών ενώσεων της ρίγανης έχουν κυρίως μελετηθεί *in vitro*. Συνιστάται λοιπόν ανεπιφύλακτα η προκλινική και κλινική έρευνα λόγω της μεγάλης ποικιλίας φαινολικών συστατικών που παράγονται από την ποικιλία των ειδών της ρίγανης.

Abstract

Oregano (*Origanum vulgare* L.) is a popular culinary and medicinal herb around the world. Oregano suspensions and leaves have been used as a popular food ingredient and as an antioxidant agent in cosmetics. Flavonoids, phenolic acids and glycosides, phenols and triterpenes are among the many active ingredients found in oregano. Oregano-based essential oils and extracts have been shown to have antibacterial, antifungal, antiviral, antidiabetic, anticonvulsant, antimelanogenic, and antiproliferative properties. The phenols carvacrol and thymol, as well as the phenolic rosmarinic acid and oreganoside, were found to be potent antioxidants, anti-inflammatory agents, and cardioprotective agents. This thesis attempts to bring together the last twenty years of research on phenolics from oregano plant species that may have an impact on public health. Articles were obtained from online databases such as PubMed, Web of Science, and the National Center for Biotechnology Information (NCBI). Additionally, articles from 2000 to 2022 dealing with the aforementioned topics were selected. The findings of this study indicate that the antidiabetic pharmacological effects of oregano phenolic compounds have mainly been studied in vitro. Preclinical and clinical research is therefore strongly recommended due to the wide variety of phenolic compounds produced by the variety of oregano species.

Περιεχόμενα

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ	3
Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη.....	5
Abstract	6
Περιεχόμενα.....	7
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	9
Κεφάλαιο 2: Η Ρίγανη	12
2.1 Ιστορικά Γεγονότα ρίγανης	14
2.2 Προέλευση ρίγανης.....	15
2.3 Παραδοσιακή Ιατρική και υγεία	17
Κεφάλαιο 3: Βιοδραστικά συστατικά ρίγανης	19
3.1 Αιθέρια έλαια	19
3.2 Πολυφαινολικές Ενώσεις (PC).....	23
3.3 Τερπένια.....	25
Κεφάλαιο 4: Σημαντικότερες Ενώσεις Ρίγανης.....	26
4.1 Καρβακρόλη	26
4.1.1 Αντιμικροβιακή Δράση Καρβακρόλης.....	27
4.1.2 Αντιοξειδωτική Δράση Καρβακρόλης	29
4.1.3 Αντικαρκινικές Ιδιότητες Καρβακρόλης	30
4.1.4 Τοξικότητα Καρβακρόλης.....	33
4.2 Θυμόλη	33
4.2.1 Αντιοξειδωτική Δράση Θυμόλης	35
4.2.2 Αντιφλεγμονώδης Δράση Θυμόλης	37
4.2.3 Αντιμικροβιακή Δράση Θυμόλης	38
4.2.4 Φαρμακοκινητική Θυμόλης	40
4.2.5 Αντικαρκινική Δράση της Θυμόλης.....	42
4.2.6 Τοξικότητα Θυμόλης	44

Κεφάλαιο 5:	Αντιοξειδωτική Δράση Ρίγανης-Οξειδωτικό Στρες.....	47
5.1	Ολική Αντιμικροβιακή Δράση Ρίγανης.....	51
5.2	Ολική Αντιφλεγμονώδης Δράση Ρίγανης.....	52
5.3	Ολική Αντικαρκινική Δράση Ρίγανης.....	53
5.4	Τοξική Δράση-Παρενέργειες	54
Κεφάλαιο 6:	Σύγχρονες Εφαρμογές Συντήρησης Ευεργετικών Ιδιοτήτων	56
Κεφάλαιο 7:	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	60
Κεφάλαιο 8:	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	62

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Το αρωματικό φυτό ρίγανη (*Origanum vulgare*), μέλος της οικογένειας *Lamiaceae*, είναι ευρέως διαδεδομένο στην Ασία, την Ευρώπη και τη βόρεια Αφρική. Το *O. vulgare* χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων στην παραδοσιακή ιατρική (Folk medicine), συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών προβλημάτων, της δυσπεψίας, της επώδυνης εμμηνόρροιας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της σκροφούλωσης και των προβλημάτων του ουροποιητικού συστήματος. Στη γαστρονομία χρησιμοποιείται και ως γαστρονομικό βότανο (Ang-Lee et al., 2001). Σύμφωνα με παλαιότερες έρευνες, το αιθέριο έλαιο ρίγανης έχει την ικανότητα να συντηρεί τροφές όπως φρέσκο κρέας από στήθος κοτόπουλου, ξιφία και χταπόδι (Atrea et al., 2009). Ορισμένες χώρες σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, της Λιθουανίας, της Ινδίας και της Πολωνίας, έχουν αποτελέσει αντικείμενο προηγούμενης έρευνας για την απομόνωση των αιθέριων ελαίων *O. vulgare*. Η χημική σύνθεση ήταν η κύρια έμφαση σε έρευνες τέτοιου τύπου, ενώ έχουν εξεταστεί και οι αντιοξειδωτικές και αντιμικροβιακές δραστηριότητες (Daferera et al., 2002).

Η φαρμακολογική δράση ενός φαρμάκου επηρεάζεται σημαντικά από την οδό χορήγησης. Επειδή είναι πιο άνετο για τον ασθενή, συνιστάται γενικά η από του στόματος χορήγηση, η οποία χρησιμοποιείται συχνά. Στη συγκεκριμένη περίπτωση των φαρμακευτικών φυτών, τα μεγέθη των σωματιδίων των εκχυλισμάτων ενδέχεται να ποικίλλουν πολύ και τα χημικά τους συστατικά, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις δράσεις τους, μπορούν να αλλοιωθούν από τη γαστρεντερική πέψη (η οποία περιλαμβάνει ένζυμα και διακύμανση του pH). Όσον αφορά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική αυτών των φαρμάκων, το φαρμακευτικό σκεύασμα για χορήγηση από το στόμα μπορεί να είναι κρίσιμο (Aloigla et al., 2015). Είναι εφικτό να εξεταστεί η τελική φαρμακολογική δραστηριότητα των εκχυλισμάτων τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* στο εργαστήριο, προσομοιώνοντας την επίδραση της πεπτικής διαδικασίας στη χημική δομή των διαφόρων συστατικών του εκχυλίσματος χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο *in vitro*. Η μελέτη της δραστηριότητας σάρωσης ριζών ριζικής κουκκίδας DPPH είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική μεταξύ των διαφόρων μεθόδων *in vitro* για τη μέτρηση της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας (Alam et al., 2013).

Πολλές μεταβλητές μπορεί να επηρεάσουν τη βιοπροσβασιμότητα, η οποία καθορίζεται από την ποσότητα της ουσίας που είναι διαθέσιμη για απορρόφηση. Η γλυκοζυλίωση, η εστεροποίηση και ο πολυμερισμός είναι μερικοί από αυτούς τους

παράγοντες που επηρεάζονται σημαντικά από τη χημική δομή (Gayoso et al., 2018). Η χημική δομή που μπορεί να αλλοιωθεί κατά μήκος της πεπτικής διαδρομής μπορεί να διατηρηθεί μέσω φαρμακευτικής σύνθεσης. Το φαρμακευτικό σκεύασμα είναι μια καλή φυσική λύση για να σταματήσει την αποικοδόμηση των φυτικών εκχυλισμάτων, καθώς αποτελούνται από πολλές χημικές ουσίες, παρόλο που αυτή η επίδραση μπορεί περιστασιακά να αποφευχθεί με τη χορήγηση προφαρμάκων (Jornada et al., 2015). Έτσι, δημιουργήθηκαν δύο απλά από το στόματος σκευάσματα. Το πρώτο είναι μια διασπασμένη σκόνη που έχει προηγουμένως λυοφιλοποιηθεί για να αυξήσει τη σταθερότητα των εξαρτημάτων. Για χορήγηση από το στόμα, η ανάμειξη αυτής της σκόνης με νερό είναι η πιο απλή μέθοδος. Το εκχύλισμα περιέχεται στο δεύτερο προϊόν, μια κάψουλα σκληρής ζελατίνης. Τα φαρμακολογικά ενεργά χημικά συστατικά προστατεύονται φυσικά από το περιβάλλον από την κάψουλα. Ακολουθώντας μια προσομοίωση διαδικασίας γαστρεντερικής πέψης, αξιολογήσαμε τις επιδράσεις και των δύο σκευασμάτων στη βιοδιαθεσιμότητα και τη φαρμακολογική δραστηριότητα (τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*). Πραγματοποιήσαμε επίσης χημικό χαρακτηρισμό χρησιμοποιώντας HPLC-UV για να διαπιστώσουμε τις αλλαγές που παράγονται στη σύνθεση των φυτικών εκχυλισμάτων κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Αυτές οι πληροφορίες θα επιτρέψουν την επιλογή της φόρμας με την καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα.

Πολλά διαφορετικά φυτά έχουν αναγνωρισθεί και εκτιμηθεί για την περιεκτικότητά τους σε αιθέρια έλαια. Χρησιμοποιούνται μερικές από τις πιο δημοφιλείς ποικιλίες ρίγανης. Ένα ευρύ φάσμα φυτών με παρόμοια γεύση και άρωμα αναφέρονται ως ρίγανη (Calrouzos, 1954). Η ρίγανη αποτελείται από τουλάχιστον 61 είδη και 17 γένη που ανήκουν σε έξι διαφορετικές βοτανικές οικογένειες. Επειδή για την οικονομική τους σημασία, οι οικογένειες *Verbenaceae* και *Lamiaceae* είναι οι πιο αξιοσημείωτες. Τα φυτά *Origanum* και *Hedeoma-genus* είναι μέλη της οικογένειας *Lamiaceae*, ενώ τα *Lippia* και *Lantana-genus* είναι μέλη *Verbenaceae*. Οι *Asteraceae*, *Rubiaceae* και *Ariaceae* είναι οι άλλες οικογένειες (Baser & Buchbauer, 2009). Τέτοια παραδείγματα περιλαμβάνουν *Origanum dictamnus*, *Origanum hirtum*, *Origanum onites* και *Origanum vulgare*. Περιλαμβάνονται επίσης τα *Lippia graveolens*, *Lippia palmeri*, *Lippia alba* και *Hedeoma*.

Οι βιομηχανίες φαρμάκων, τροφίμων και καλλυντικών αποδίδουν υψηλή αξία στα αιθέρια έλαια. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν ότι τα αιθέρια έλαια ρίγανης

μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση στην ανθρώπινη υγεία. Λόγω αυτού, η παρούσα εργασία θα αναφερθεί σε πρόσφατες μελέτες σχετικά με τη βιολογική δράση, όπως αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιδιαβητική και αντιβακτηριακή δράση, αιθέριων ελαίων από διάφορα είδη ρίγανης (Baser & Buchbauer, 2009).

Κεφάλαιο 2: Η Ρίγανη

Η ρίγανη είναι ένα ανθεκτικό, θαμνώδες, ποώδες πολυετές φυτό ύψους έως 90 cm, με έρπουσες ρίζες, διακλαδισμένους ξυλώδεις μίσχους και φύλλα που έχουν κατεύθυνση αντίθετη. Έχει όρθιους μίσχους, σκούρα πράσινα, τριχωτά ωοειδή φύλλα και μοβ ή λευκά άνθη που σχηματίζουν ακραίες αιχμές. Κάθε λουλούδι παράγει τέσσερις μικρές δομές που μοιάζουν με σπόρους. Μοιάζει πολύ με τη μαντζουράνα ή γλυκιά μαντζουράνα (*O. majorana*) και τα δύο είδη (και τα δύο δημοφιλή γαστρονομικά βότανα) συχνά συγχέονται (Moshinsky, 1959a). Το φυτό συλλέγεται από το Μάιο ως το Σεπτέμβριο και αφήνεται σε σκιερό μέρος και φυλάσσεται συνήθως σε γυάλινους περιέκτες (Μπαζαΐος, 1998). Χρήση της ρίγανης επιτηγχνάνεται μέσω των αποξηραμένων φύλλων της, τα οποία έχουν ανοιχτό ή σκούρο πράσινο χρώμα (ολόκληρα ή αλεσμένα), από τα οποία παραλαμβάνουμε το αιθέριο έλαιο. Η κύρια μέθοδος παραλαβής του αιθέριου ελαίου είναι η μέθοδος της απόσταξης με ατμό. Αφού αφεθούν για ξήρανση τα φύλλα, δεματοποιούνται και μεταφέρονται στα αποστακτήρια. Το αιθέριο έλαιο, με χρώμα κίτρινο έως σκούρο καφέ, λαμβάνεται με απόδοση 1–2% ή 4-6 κιλά αιθέριου ελαίου ανά 100 κιλά ξηρής μάζας. Τα σκούρα πράσινα φύλλα διατίθενται ολόκληρα, τεμαχισμένα ή ψιλοκομμένα. Τα αποξηραμένα ανοιχτοπράσινα φύλλα είναι διαθέσιμα ολόκληρα ή αλεσμένα. Όσον αφορά το οργανοληπτικό προφίλ της ρίγανης, διαθέτει έντονα αρωματικό, καμφορώδες άρωμα μαζί με αρωματική, ελαφρώς πικρή και πικάντικη γεύση. Η πικάντικη γεύση έχει κάποιες πράσινες, μουχλιασμένες, σανό και νότες μέντας. Τέλος προσδίδει μια ελαφρώς στυπτική αίσθηση στο στόμα. (Moshinsky, 1959b). Η Μεσόγειος θεωρείται παγκόσμιο hotspot βιοποικιλότητας και η μεγαλύτερη από τις πέντε κλιματικές περιοχές του κόσμου, μεσογειακού τύπου. Η γεωγραφική θέση της Ελλάδας σε συνδυασμό με τον πλούτο της σε διαφορετικά τοπία και εδαφοκλιματικά περιβάλλοντα και οι πολλαπλές αλληλεπιδράσεις τους με τους βιοτικούς παράγοντες την έχουν χαρακτηρίσει ως περιοχή με μεγάλη σημασία για τη βιοποικιλότητα ευνοώντας ιδιαίτερα την προσαρμογή αρωματικών και φαρμακευτικών ειδών φυτών που προσφέρουν θεραπευτικά, οικονομικά και περιβαλλοντικά οφέλη (π.χ. *Origanum* sp., *Sideritis* sp., *Salvia* sp., *Crocus* sp., *Hypericum perforatum*, κ.λπ.) (Skoufogianni et al., 2019). Η ρίγανη αποτελεί ένα από τα πιο καλλιεργούμενα αρωματικά φυτά παγκοσμίως. Λόγω της άριστης ποιότητας και της υψηλής

συγκέντρωσης αιθέριων ελαίων της, η ελληνική ρίγανη θεωρείται από τις καλύτερες στον κόσμο και κερδίζει δημοτικότητα στις ευρωπαϊκές αγορές για εφαρμογές στη βιομηχανία τροφίμων (Σκρουμπής & Γκόλιαρης, 1992). Ανάλογα με την προέλευση, η συγκέντρωση του αιθέριου ελαίου κυμαίνεται από 1,1 έως 8,2% που είναι περίπου 10 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με άλλα είδη ρίγανης. Παρά την ευρεία έρευνα σχετικά με τη συγκέντρωση και τα συστατικά αιθέριων ελαίων καθώς και τους δευτερογενείς μεταβολίτες του *Origanum vulgare* L. , υπάρχουν λίγες μόνο αναφορές σχετικά με τις πρακτικές καλλιέργειας αυτού του φυτού ωστόσο στην έρευνα που έκαναν οι Skoufogianni, Solomou and Danalatos (2019), επικεντρώθηκαν στη παρουσίαση ολοκληρωμένων πληροφοριών για τη σημασία της καλλιέργειας και χρήσης του *Origanum vulgare* L. στην Ελλάδα και γενικότερα στη Μεσόγειο, καθώς αποτελεί είδος φυτού με υψηλή ιατρική, περιβαλλοντική και οικονομική αξία. Αυτό επιβεβαιώνεται και από την κλασική εποχή όπου το εμπόριο της ρίγανης είχε καθιερωθεί. Τα κεραμικά δοχεία γνωστά ως αμφορείς χρησιμοποιήθηκαν ευρέως σε όλη την περιοχή της Μεσογείου ως φθηνά, δοχεία μιας χρήσης για τη θαλάσσια μεταφορά χύδην εμπορευμάτων. Οι Hansson και Foley (2008) ανέφεραν την ταυτοποίηση του αρχαίου DNA της ρίγανης από δύο αμφορείς ηλικίας 2400 ετών που ανασκάφηκαν από μια τοποθεσία ναυαγίου βαθέων υδάτων στη Μεσόγειο, ανοιχτά του ελληνικού νησιού του Αιγαίου, της Χίου. Προφανώς, η ρίγανη είχε αναμειχθεί με λάδι ως φυτικό πρόσθετο για το άρωμα και τη συντήρηση. Επιπλέον, αποσπάσματα από σύγχρονα αρχαία ελληνικά κείμενα περιγράφουν το ελαιόλαδο, τα βότανα και τα μπαχαρικά (όπως η ρίγανη, το θυμάρι και το κύμινο) ως κοινά συστατικά στην κουζίνα του τέταρτου αιώνα π.Χ. (Wilkins & Hill, 2006). Η ρίγανη χρησιμοποιείται σε κρέας, λουκάνικα, σαλάτες, μαγειρευτά, ντρέσινγκ και σούπες. Η βιομηχανία τροφίμων χρησιμοποιεί λάδι ρίγανης και ρητίνη ρίγανης τόσο σε τρόφιμα όσο και σε ποτά, ενώ χρησιμοποιείται επίσης και στα καλλυντικά. Το λάδι ρίγανης χρησιμοποιείται σε αλκοολούχα ποτά, αρτοσκευάσματα, κρέατα και προϊόντα κρέατος, καρκεύματα και νοστιμιές, γαλακτοκομικά προϊόντα, επεξεργασμένα λαχανικά, σνακ και λίπη και έλαια. Είναι το πιο συνηθισμένο μπαχαρικό για πίτσα. Μαζί με το μαύρο πιπέρι, είναι ένα κοινό συστατικό των ντρέσινγκ και ένα καλό υποκατάστατο του επιτραπέζιου αλατιού (Kintzios, 2012).

2.1 Ιστορικά Γεγονότα ρίγανης

Οι Έλληνες και οι Ρωμαίοι χρησιμοποιούσαν ρίγανη αλλά στην πραγματικότητα ποιο είδος δεν τους ήταν ποτέ ξεκάθαρο και αυτή η σύγχυση ξεκίνησε νωρίς στην ιστορία της. Κατά τον Μεσαίωνα στην Πολωνία, η ρίγανη χρησιμοποιήθηκε κατά μιας σειράς ασθενειών. Ο βοτανολόγος Κ'Εοgh του δέκατου όγδοου αιώνα περιέγραψε τη ρίγανη ως «καυτή ξηρή φύση». Βοηθάει κατά των πόνων του στομάχου και της καρδιάς και επίσης είναι χρήσιμο για τον βήχα, την πλευρίτιδα και τις αποφράξεις των πνευμόνων και της μήτρας, ενώ επίσης ανακουφίζει το κεφάλι και τα νεύρα. Ο βοτανολόγος John Gerard τον δέκατο έκτο αιώνα συνέστησε ένα αφέψημα των φύλλων σε «ευκολίες που δίνονται σε υπερβολικό αναστεναγμό». Οι Έλληνες και οι Ρωμαίοι χρησιμοποιούσαν τη ρίγανη περισσότερο για ιατρικούς σκοπούς παρά για μαγειρικές χρήσεις. Τον πρώτο αιώνα, ο Έλληνας γιατρός Διοσκουρίδης περιέγραψε περισσότερες οικογένειες της ρίγανης ως φάρμακο. Η ρίγανη ήρθε στη Βόρεια Αμερική με διάφορους αποίκους και από κηπευτικό φυτό κατέληξε να φυτέψει και στην άγρια φύση. Η ρίγανη έγινε γρήγορα μέρος της τυπικής ιατρικής στις Ηνωμένες Πολιτείες. Μόλις τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο η ρίγανη απέκτησε σημασία ως άρωμα. Ο στρατιώτης που επέστρεφε από τη Μεσόγειο έφερε τη γεύση της ρίγανης και μόλις η πίτσα ενσωματώθηκε στην αμερικανική συνείδηση, η ρίγανη έγινε παναμερικανική (York & Garden, 2018).

2.2 Προέλευση ρίγανης

Η ρίγανη είναι ένα από τα πιο δημοφιλή καρυκεύματα βοτάνων σε όλο τον κόσμο. Όντας τόσο γνωστό στην καθημερινή του χρήση, ωστόσο, παρουσιάζει σοβαρό πρόβλημα για τους επιστήμονες που προσπαθούν να προσδιορίσουν την ταυτότητα της βοτανικής του πηγής. Ο Καλπούζος (1954) έδειξε ότι η προσπάθεια να βρεθεί μια μοναδική φυτική πηγή ρίγανης είναι ανέφικτη. Παρουσιάζοντας έναν κατάλογο 39 ειδών που χρησιμοποιούνται σε όλο τον κόσμο ως πηγές του καρυκεύματος, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι «η ονομασία καρυκευμάτων ρίγανη πρέπει να γίνει κατανοητό ότι αναφέρεται, όχι σε οποιοδήποτε είδος αλλά σε μια συγκεκριμένη γεύση μπαχαρικών που παρέχεται από φυτά πολλών γενών σε διαφορετικά μέρη στον κόσμο (York & Garden, 2018). Συνεπώς η ρίγανη είναι η κοινή ονομασία για ένα γενικό άρωμα και γεύση που προέρχεται κυρίως από μια πληθώρα φυτικών γενών και ειδών που χρησιμοποιούνται σε όλο τον κόσμο, αλλά συνήθως αναφέρεται στο γένος *Origanum*, την ευρωπαϊκή ρίγανη, το όνομα της οποίας προέρχεται από το Ελληνικές λέξεις όρος, βουνό και λόφος, και γάνος, στολίδι (Bernath, 1997). Είναι γνωστό ότι οι κύριοι παγκόσμιοι προμηθευτές ξηρής ρίγανης είναι η Ελλάδα και η Τουρκία. Η ελληνική ρίγανη, η οποία θεωρείται άριστης ποιότητας, αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από φύλλα και ανθοφόρα μέρη *Origanum heracleoticum* auct. Η ελληνική ρίγανη φύτευται ιδιαίτερα σε βουνά και λόφους, αλλά το φυτό άρχισε να καλλιεργείται σε πολλά ελληνικά πεδινά, όπως για παράδειγμα στις πεδιάδες της Καρδίτσας, των Τρικάλων, της Μαγνησίας, της Ροδόπης, του Κιλκίς και της Θεσσαλονίκης. Ελληνική ρίγανη έχει εντοπιστεί και στη Βαλκανική Χερσόνησο, π.χ. σε Τουρκία, Κύπρος, Ιταλία (Moshinsky, 1959b), ιδιαίτερα σε υψόμετρα μεταξύ 0 και 1500 m ASL (Vokou et al., 1993). Σε μια πρόσφατη μελέτη της ταξινόμησης βρέθηκε ότι ο πληθυσμός της αποτελούνταν από τουλάχιστον τρεις χημειοποιητικές ποικιλίες παρόμοιες σε φυσική εμφάνιση, αλλά διαφέρουν ως προς τη σύνθεση αιθέριων ελαίων και, κατά συνέπεια στην γεύση τους. Σύμφωνα με τη σύνθεση του λαδιού και το γευστικό τους προφίλ, αυτές οι χημειοποικιλίες ορίστηκαν ως η μαντζουράνα, το θυμάρι και άλλοι τύποι ρίγανης. Οι δύο τελευταίοι τύποι, που περιέχουν θυμόλη και καρβακρόλη αντίστοιχα ως κύρια συστατικά τους, βρέθηκε ότι αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των άγριων πληθυσμών *O. heracleoticum* στην Ελλάδα. (York & Garden, 2018). Τουλάχιστον 61 είδη από 17 γένη που ανήκουν σε έξι

οικογένειες αναφέρονται με το όνομα ρίγανη. Η οικογένεια Lamiaceae (Labiatae) θεωρείται ακόμη μία σημαντική ομάδα που περιέχει το γένος *Origanum* που παρέχει την πηγή γνωστών μπαχαρικών ρίγανης – τουρκικών και ελληνικών τύπων. Δύο γένη της οικογένειας Verbenaceae (*Lanata* και *Lirria*) χρησιμοποιούνται για την παραγωγή βοτάνων ρίγανης. Οι άλλες οικογένειες (*Rubiaceae*, *Scrophulariaceae*, *Ariaceae* και *Asteraceae*) έχουν περιορισμένη σημασία. Ωστόσο, συναντάμε συχνά στην αγορά τα βότανα των προαναφερόμενων οικογενειών με την ονομασία ρίγανη (Bernath, 1997, Kintzios, 2012)

Τα τελευταία 150 χρόνια, περισσότερα από 300 επιστημονικά ονόματα έχουν δοθεί σε λιγότερα από 70 επί του παρόντος αναγνωρισμένα είδη, υποείδη, ποικιλίες και υβρίδια *Origanum*. Εντός του γένους *Origanum* και με βάση μια διαφορετική παλέτα μορφολογικών χαρακτήρων, όπως το μήκος των στελεχών, και των φύλλων, ο αριθμός των αδένων στα φύλλα, και οι διατάξεις, ο αριθμός και το μήκος των κλαδιών. Ο Ietswaart (1980) αναγνώρισε τρεις ομάδες, 10 τμήματα, 38 είδη, έξι υποείδη και 17 υβρίδια. Έκτοτε, πέντε ακόμη και ένα ακόμη έχουν αναγνωριστεί, αυξάνοντας τον αριθμό των ειδών σε 43 και ο αριθμός των υβριδίων σε 18 (Ietswaart, 1980).

Οι τρεις ομάδες του Ietswaart ταξινομούνται ως εξής:

- Η ομάδα Α έχει δύο ή μονόχειλους, μεγάλους, κάλυκες μήκους 4–12 mm. Τα βράκτια είναι μεγάλα, μήκους 4–25 mm, μεμβρανώδη, συνήθως μωβ, μερικές φορές κιτρινοπράσινα, περισσότερο ή λιγότερο λεία.
- Η ομάδα Β έχει δύο ή μονόχειλους, μικρούς, κάλυκες μήκους 1,3–3,5 mm. Τα βράκτια είναι σχετικά μικρά 1-5 mm, σαν φύλλα σε υφή και χρώμα, περισσότερο ή λιγότερο τριχωτά.
- Η ομάδα Γ έχει κάλυκες με πέντε ίσα δόντια (Kintzios, 2012).

Τα μέλη του γένους κατανέμονται κυρίως στην περιοχή της Μεσογείου: 35 από τα 43 απαντώνται αποκλειστικά στην Ανατολική Μεσόγειο, τέσσερα είδη βρίσκονται περιορισμένα στη Δυτική Μεσόγειο, ενώ τρία είναι ενδημικά στη Λιβύη. Επιπλέον, έχουν βρεθεί υβρίδια όταν συνυπάρχουν είδη *Origanum*, είτε σε φυσικές είτε σε τεχνητές συνθήκες. Συχνά τα υβρίδια θεωρήθηκαν αρχικά ως είδη, όπως στην περίπτωση των *Majorana leptoclados* (*Origanum* × *minoanum*), *Origanum paniculatum* Koch. (*Origanum* × *aplii* Boros), *Amaracus lirus* Hayek (*Origanum* × *lirium*

Heldreich ex Halacsy) και άλλα (Kintzios, 2012). Συγκεκριμένα πλέον η ρίγανη καλλιεργείται σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων των ΗΠΑ, της Ασίας, της Νότιας Αμερικής, της Ευρώπης έως της Κεντρικής Ασίας (*O. vulgare*), της περιοχής της Μεσογείου (*O. majorana*), της Μέσης Ανατολής (*O. syriacum*) και της Κρήτης (*O. dictamnus*). Η ρίγανη και σε μικρότερο βαθμό η μαντζουράνα καλλιεργούνται στο εμπόριο ως μπαχαρικά. Το δίκταμο και τα σχετικά είδη έχουν αναπτυχθεί ως καλλωπιστικά φυτά κήπου. Το βότανο εξακολουθεί να είναι δημοφιλές φάρμακο στην Ελλάδα και ιδιαίτερα στην Κρήτη, όπου λέγεται ότι είναι ενδημικό. Το λάδι παράγεται κυρίως στη Ρωσία, τη Βουλγαρία, την Ουγγαρία και την Ιταλία (Moshinsky, 1959a). Οι ταξινομικές έρευνες για το γένος διεξάγονται επί του παρόντος με τη βοήθεια μοριακών δεικτών (Katsionis, 2009, Kintzios, 2012).

2.3 Παραδοσιακή Ιατρική και υγεία

Υπάρχουν διάφορες αναφορές για τις παραδοσιακές φαρμακευτικές χρήσεις που έχει η ευρωπαϊκή ρίγανη. Συγκεκριμένα η ρίγανη χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή ιατρική λόγω του πλούσιου βιοενεργού κλάσματος από φυτικά εκχυλίσματα, για την ανακούφιση καταστάσεων όπως άσθμα, βρογχίτιδα, βήχας, διάρροια, δυσπεψία, στομαχόπονο, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, γενικές λοιμώξεις, ασθένειες που σχετίζονται με φλεγμονές νευρικήτητα, πονόδοντο και διαβήτη. Επιπλέον τα κύρια συστατικά των εκχυλισμάτων ρίγανης έχουν συσχετιστεί με την ικανότητα βακτηριακού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών (Kintzios, 2012).

Πολλά είδη έχουν χρησιμοποιηθεί στη λαϊκή ιατρική, συμπεριλαμβανομένων των *O. compactum*, *O. dictamnus*, *O. heracleoticum*, *O. onites* και *O. syriacum*. Ο *O. syriacum* είναι ο ύσσωπος της Βίβλου (αναφέρεται στη Σταύρωση). Το *O. dictamnus*, το δίκταμο της Κρήτης, έχει μάλλινα φύλλα και μεγάλα στοματικά βράκτια. Στην ελληνική μυθολογία, είναι το βότανο που χρησιμοποιούσε η Αφροδίτη για να επουλώσει τις πληγές του Αινεία, Τρώα ήρωα (Moshinsky, 1959a).

Οι Τούρκοι χωρικοί χρησιμοποιούν παραδοσιακά το νερό kekik, το αρωματικό νερό που λαμβάνεται μετά την αφαίρεση του αιθέριου ελαίου από το απόσταγμα βοτάνων ρίγανης, το οποίο τα τελευταία χρόνια έχει γίνει εμπορικό προϊόν. Αν και το υπουργείο υγείας της Γερμανίας το 1988, αξιολόγησε αρνητικά τα οφέλη της ρίγανης

στον ανθρώπινο οργανισμό λόγω έλλειψης επιστημονικών αποδείξεων, μελέτες πλέον έχουν επιβεβαιώσει τα οφέλη της. Τα οφέλη της ρίγανης στην ανθρώπινη υγεία έχουν αποδοθεί στο φυτοχημικό τους περιεχόμενο και συγκεκριμένα γίνεται χρήση για την αντιμετώπιση μια τεράστιας λίστας παθήσεων συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών, όπως βήχας ή βρογχική καταρροή (ως αποχρεμπτικό και σπασμολυτικό), σε γαστρεντερικές διαταραχές (ως χολερετικό, πεπτικό, ευπεπτικό και σπασμολυτικό), ως από του στόματος αντισηπτικό, σε διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος (ως διουρητικό και αντισηπτικό) και σε δερματολογικές παθήσεις (ανακούφιση του κνησμού, επούλωση κρούστες, τσιμπήματα εντόμων), ιογενείς λοιμώξεις και ακόμη και κατά του καρκίνου. (Leyva-I *et al.*, 2017, Kintzios, 2012).

Επιπλέον, έρευνες έδειξαν πως τα κλάσματα *P. longiflora* (ΕΟ και υδροαλκοολικά εκχυλίσματα) έχουν MIC από 250 έως 1000 mg L⁻¹ έναντι παθογόνων βακτηρίων όπως ο *Staphylococcus aureus* και ο *Bacillus cereus*. Ακόμα, οι Reyes-Jurado *et al.* αξιολόγησε την αντιμικροβιακή αποτελεσματικότητα αιθέριων ελαίων (EOs) που εφαρμόζονται στην αέρια φάση, η αξιολόγηση *Lippia berlandieri* προσδιόρισε τιμές MIC 4 (*Escherichia coli*) και 0,28 (*Aspergillus niger*) μg mL⁻¹ αέρα έναντι σχετικών μικροοργανισμών στους τομείς της γεωργίας και των τροφίμων (Kintzios, 2012). Σημαντική μελέτη που διεξήχθη σε αρουραίους για την συσχέτιση της μείωσης ανάπτυξης των όγκων του μαστού με την κατανάλωση ρίγανης έγινε από τους Kubatka *et al.*, (2017). Υπήρχαν τρεις ομάδες αρουραίων, εκείνοι που λάμβαναν 0%, 0,3% και 3% ρίγανης μέσω της δίαιτας τους. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων έδειξαν πως η ρίγανη ανέστειλε σημαντικά την καρκινογένεση του μαστού σε θηλυκούς αρουραίους. Στην ομάδα που λάμβανε 0,3% υπήρχε εμφανής μείωση της συχνότητας του όγκου κατά 55,5% και μείωση της επίπτωσης κατά 44% συγκρητικά με τα ζώα μάρτυρες. Η ομάδα λάμβανε 3% έδειξε σημαντική επιμήκυνση της καθυστέρησης του όγκου κατά 12,5 ημέρες και μείωση της συχνότητας του όγκου κατά 20% σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Kubatka *et al.*, 2017). Παρεμφερής έρευνα των Mortimer *et al.*, (2012) έδειξε ότι το εκχύλισμα ρίγανης ήταν επιλεκτικά τοξικό για τα καρκινικά κύτταρα. Το εκχύλισμα προώθησε την οξειδοαναγωγική ανισορροπία και τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο σε καρκίνο του παχέος εντέρου χωρίς να επηρεάσει τη βιωσιμότητα των φυσιολογικών κολοκυττάρων.

Κεφάλαιο 3: Βιοδραστικά συστατικά ρίγανης

Η ρίγανη είναι ένα βοτάνο που ανήκει στις οικογένειες Lamiaceae και Verbenaceae, που χρησιμοποιούνται συνήθως για αρωματισμό και στην παραδοσιακή ιατρική. Έχει πολλά αρωματικά είδη και διακινείται εμπορικά παγκοσμίως. Η ρίγανη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών, όπως βακτηριακές λοιμώξεις, πεπτικές διαταραχές και φλεγμονώδεις ασθένειες. Οι Cheikhoussef et al. (2013) ταξινόμησε τη ρίγανη σε τέσσερις ομάδες: Τουρκική ρίγανη, Ισπανική ρίγανη, Ελληνική ρίγανη και Μεξικάνικη ρίγανη. Μεταξύ αυτών, η ελληνική ρίγανη (*O. vulgare*) έχει μελετηθεί εκτενέστερα λόγω του πολυφαινολικού της κλάσματος, το οποίο διαθέτει αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντιμυκητιακές, αντιφλεγμονώδεις και ιδιότητες που προστατεύουν το δέρμα. Για αυτό το λόγο, η ρίγανη έχει ερευνηθεί ως πηγή βιοδραστικών ενώσεων όπως οι φαινολικές ενώσεις, οι οποίες είναι δευτερογενείς μεταβολίτες που παράγονται από φυτά με αντιοξειδωτικές ιδιότητες και πιθανή λειτουργία στην πρόληψη ασθενειών (Bautista-Hernández et al., 2021).

Το αιθέριο έλαιο αποτελείται κυρίως από οξυγονωμένα μονοτερπένια (53,8%) και μονοτερπενικούς υδρογονάνθρακες (26,4%). Στα οξυγονωμένα μονοτερπένια, η καρβακρόλη (14,5%), η θυμόλη (12,6%), η β-φενχυλική αλκοόλη (12,8%) και η δ-τερπινεόλη (7,5%) είναι οι κύριες ενώσεις που ανιχνεύονται, ενώ το γ-τερπινένιο (11,6%) και η α-τερπινένιο (3,7%) ήταν ο πιο άφθονος μονοτερπενικός υδρογονάνθρακας που ανιχνεύεται. Επιπροσθέτως, το 1-μεθυλ-3-(1-μεθυλαιθυλ)-βενζόλιο (6,8%) αντιπροσωπεύει επίσης ένα σημαντικό κλάσμα αιθέριου ελαίου. Η καρβακρόλη, η θυμόλη, το γ-τερπινένιο και η λιναλοόλη είναι γνωστό ότι διαθέτουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες και η καρβακρόλη και η θυμόλη παρουσιάζουν επίσης αντιβακτηριακή δράση έναντι πολλών βακτηρίων (Teixeira et al., 2013).

3.1 Αιθέρια έλαια

Το βασικό κλάσμα των μεταβολιτών που ενδιαφέρουν το φυτό της ρίγανης αποτελείται από αιθέρια έλαια (EOs), τα οποία έχουν υψηλή πτητότητα σε θερμοκρασία και πίεση δωματίου και αποτελούνται από αρωματικές ενώσεις, μεταξύ άλλων μεταβολιτών (π.χ. εστέρες, αλκοόλες, αλδεΐδες και υδρογονάνθρακες). Οι ενώσεις που βρίσκονται κυρίως στα EOs είναι τα τερπένια (μονοτερπένια και σесκιτερπένια) που είναι υπεύθυνα για το άρωμα των

αρωματικών φυτών. Είναι μέλη της οδού με βάση το μεβαλονικό που είναι ενεργό στο κυτταρόπλασμα και δεν εξαρτώνται από τη 4-φωσφορική μεβαλονική 2-C-μεθυλ-D-ερυθρίολη. Τα μονοτερπένια (C₁₀H₁₆) αποτελούνται από μια αλυσίδα 10 άνθρακα που μπορεί να είναι αλεικυκλική, μονοκυκλική ή δικυκλική και περιέχει ακόρεστους υδρογονάνθρακες και/ή λειτουργικές κατηγορίες (π.χ. αλκοόλες). Τα σесκιτερπένια (C₁₅H₂₄) είναι μια πιο σύνθετη ομάδα τερπενοειδών, καθώς μπορούν να έχουν δακτύλιο λακτόνης και να εμφανίζονται σε διάφορες μορφές όπως γραμμικές, μονοκυκλικές, δικυκλικές και τρικυκλικές. Η σύνθεση και η συγκέντρωση των μεταβολιτών που βρίσκονται στο ΕΟ ποικίλλουν ανάλογα με το είδος. Η θυμόλη και η καρβακρόλη παρατηρούνται ως κύριες ενώσεις, τόσο με βιοενεργό δυναμικό στο ανθρώπινο σώμα όσο και έναντι βιομηχανικά σχετικών μικροοργανισμών. Οι Cid-Pérez et al. προσδιόρισε τα κύρια χημικά συστατικά που υπάρχουν σε ΕΟ από φύλλα μεξικάνικης ρίγανης (*P. longiflora*), με τη θυμόλη και την καρβακρόλη να είναι οι κύριες ενώσεις. Ομοίως, προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποιούν ευρωπαϊκές ποικιλίες έχουν αποκαλύψει την παρουσία αυτών των ενώσεων, με τη θυμόλη να έχει την υψηλότερη αναλογία ακολουθούμενη από την καρβακρόλη. Η απόδοση εκχύλισης ΕΟ για τα είδη ρίγανης ποικίλλει, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία 0,30–4,70%. Αυτό εξαρτάται από τον ιστό, τις συνθήκες καλλιέργειας, τα είδη ρίγανης και τη διαδικασία εκχύλισης (Bautista-Hernández et al., 2021).

Παρόλο που η θυμόλη και η καρβακρόλη είναι οι πιο άφθονες ενώσεις στα αιθέρια έλαια *L. graveolens*, υπάρχουν και άλλες ενώσεις που είναι σημαντικές, όπως β-καρυοφυλλένιο, π-κυμένιο, α-χουμελένιο, οξείδιο καρυοφυλλενίου, 1,8-Κινεόλη, γ-τερπινένιο και άλλα. Το τερπένιο και η κανναβινοειδής ένωση β-καρυοφυλλένιο έχει σημαντικό αντιφλεγμονώδες δυναμικό και έχει μελετηθεί ως δυνητικός αναστολέας του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (10 μg mL⁻¹, 72 h) στο γλοιοβλάστωμα μέσω της αλληλεπίδρασης του CB2 και του ενεργοποιημένου από τον πολλαπλασιαστή υπεροξειδίου υποδοχέα γάμμα. PPARγ) υποδοχείς. Ομοίως, το οξείδιο του καρυοφυλλενίου είναι ένα σесκιτερπένιο που προέρχεται από διάφορα ΕΟ. Έχει συνδεθεί με αντιμυκητιακές και φλεγμονώδεις ιδιότητες. Οι Chavan et al. ανέφερε το αντιφλεγμονώδες δυναμικό του χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο οιδήματος ποδιού που προκαλείται από καραγενάνη. μετά από τρεις ώρες από την εφαρμογή οξειδίου του καρυοφυλλενίου (12,5 mg kg⁻¹ σωματικού βάρους)

ο όγκος του οιδήματος του ποδιού ήταν στατιστικά χαμηλότερος ($0,45 \pm 0,028$ mL, * $p < 0,05$) από τον έλεγχο (Ασπιρίνη, 100 mg kg^{-1} σωματικού βάρους) με $0,65 \pm 0,064$ mL. Διαφορετικά, το *p-cymene* και το *α -humelene* (*α -caryophyllene*) είναι μονοτερπένια και σεσκιτερπένια, αντίστοιχα. Οι ενώσεις έχουν επιδείξει ποικίλη βιοδραστικότητα ως συμπλήρωμα έναντι φλεγμονωδών, καρκίνου και μικροβιακών παθήσεων. Oliveira et al. διεξήγαγε επίσης μια in vivo μελέτη που έδειξε δυναμικό *p-cymene* έναντι γαστρικών βλαβών. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το *p-cymene* και το ροσμαρινικό οξύ ($50\text{--}200 \text{ mg kg}^{-1}$) μείωσαν σημαντικά την περιοχή του έλκους. Τα ευρήματα θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αντιοξειδωτικές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες (da Silva Rocha, K.A.; Kozhevnikova, E.F.; Kozhevnikov, 2018, Bautista-Hernández et al., 2021)

Διαφορετικά, τα κύρια συστατικά της ρίγανης έχουν αναφερθεί έναντι ιών σχετικών με την ιατρική, με την καρβακρόλη να φέρεται να δείχνει αντική δυναμικότητα έναντι του HRSV (ανθρώπινο αναπνευστικό συγκυτιακό ιό) και του RV (ανθρώπινο ροταϊό), τα δεδομένα ανέφεραν ότι η χημική εφαρμογή (προ/μετα-ικός εμβολιασμός) έδειξε τιμή EC50 μεταξύ $55,9$ και $123 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$. Επιπλέον, η καρβακρόλη και η θυμόλη φέρεται να αναστέλλουν την αντιγραφή του HIV-1 (τιμή IC50: $16 \pm 2,9 \text{ } \mu\text{M}$ και $25,2 \pm 4,9 \text{ } \mu\text{M}$), την εξάντληση της χοληστερόλης της ιικής μεμβράνης και την αναστολή της ιικής σύντηξης στον ιό HIV-1 (Mediouni et al., 2020).

Τέλος, οι βιοδραστηριότητες που σχετίζονται με την ΕΟ της ρίγανης σχετίζονται κυρίως με τους τομείς της υγείας και των τροφίμων, αν και έχουν αναφερθεί εφαρμογές ως βοηθητικές σε αγρονομικές πτυχές, όπως τα πράσινα φυτοφάρμακα. Τα πιο σημαντικά παραδείγματα εφαρμογής ΕΟ μπορούν να βρεθούν σε μια μελέτη που διεξήχθη από τους Cui et al., στο οποίο το ΟΕΟ δοκιμάστηκε έναντι του *S. aureus* ή MRSA ανθεκτικού στη μεθικιλίνη, και μελέτες που διεξήχθησαν το 2017 έδειξαν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στην εφαρμογή της ρίγανης ΕΟ (*O. vulgare*) σε συνδυασμούς με άλλα έλαια (*Syzygium aromaticum* «γαρίφαλο» και *Leptospermum scoparium* «manuka») ως προνυμφοκτόνος παράγοντας κατά του *Aedes aegypti* (Muturi & Ramirez, 2017).

Κυμυλικές ενώσεις

p-Cymene

p-Cymenene

p-Cymen-8-ol

Carvacrol

Carvacrol acetate

Carvacrol methylether

γ-Terpinene

Thymol

Thymol acetate

Thymoquinone

Thymoquinone

Σαβινυλ-ενώσεις

Sabinene

Sabinene hydrate

cis-Sabinene hydrate

trans-Sabinene hydrate

cis-Sabinene hydrate acetate

trans-Sabinene hydrate acetate

cis-Sabinol

trans-Sabinol

Sabina ketone

Sabinyl acetate

Thujene

Σεσκιτερπενοειδή

allo-aromadendrene

β-Bisabolene

β-Bourbonene

γ-Cadinene

α-Cadinol

β-Caryophyllene

Caryophyllene oxide

α-Copaene

β-Cubonene

Germacrene-D

Germacrene-D-ol

Bicyclgermacrene

α-Humulene

γ-Muurolene

Διτερπενοειδή

Akhdarenol

Akhdardiol

Akhdartriol

Isoakhdartriol

Τριτερπενοειδή

β-Amyrin

Betulic acid

Betulin

	Methyl-3β-21α-dihydroxyurs-12-en-28-olic acid
Ακυκλικές ενώσεις	
Geraniol	Oleanolic acid
Geranyl acetate	Ursolic acid
Linalool	Uvaol
Linalyl acetate	Μπορνυλ- ενώσεις
β-Myrcene	Borneol
	Bornylacetate
	Camphene
	Camphor
	Isoborneol
	Isobornyl aceate

Πίνακας 1 Σύνθεση αιθέριου ελαίου ρίγανης

3.2 Πολυφαινολικές Ενώσεις (PC)

Οι άνθρωποι ενδιαφέρονται για τα φυτά ρίγανης λόγω της πιθανής χρήσης τους ως βοηθητικά σε ποικίλες εφαρμογές. Οι πολυφαινολικές ενώσεις (PC) είναι η δεύτερη πιο κοινή κατηγορία ενώσεων στη φύση, δεύτερη μετά την κυτταρίνη, η οποία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ενώσεων με τουλάχιστον μία αρωματική μονάδα ή φαινόλη και μία ομάδα υδροξυλίου, με γενική ταξινόμηση που αντιστοιχεί σε флаβονοειδή και μη-φλαβονοειδή. Οι πολυφαινολικές ενώσεις στα φυτά εκτελούν προστατευτικές λειτουργίες τόσο από αβιοτικές (ακτινοβολία UV) όσο και από βιοτικές (παθογόνα, φυτοφάγα και έντομα), γεγονός που οδήγησε στην έρευνα σχετικά με το δυναμικό των ενώσεων ως βοηθητικών παραγόντων σε οξειδωτικές διεργασίες που εμπλέκονται στους τομείς της υγείας και των τροφίμων. ως αντιμικροβιακές δράσεις έναντι στελεχών ενδιαφέροντος. Τα флаβονοειδή είναι τα PC με την υψηλότερη βιοδραστικότητα και πιστεύεται ότι είναι ενισχυτικά για την υγεία και προληπτικά συμπληρώματα με υψηλή θρεπτική και θεραπευτική αξία. Αυτή η ομάδα έχει έναν σκελετό από φαινυλ-βενζοπυρόνη, ο οποίος αποτελείται από δύο δακτυλίους φαινυλίου (A και B) που συνδέονται με έναν δακτύλιο πυρανίου. Ομοίως, η μεθυλίωση και η υδροξυλίωση που βρίσκονται στους δακτυλίους A και B ποικίλλουν μεταξύ των διαφορετικών οικογενειών флаβονοειδών. Οι флаβόνες, οι

ισοφλαβόνες, οι φλαβονόλες και οι ανθοκυανίνες είναι παραδείγματα φλαβονοειδών ενώσεων. Τα μη φλαβονοειδή, από την άλλη πλευρά, είναι ενώσεις με ποικίλη δομή που μπορεί να περιλαμβάνουν πολύπλοκες δομές με υψηλό μοριακό βάρος. Ο κύριος εκπρόσωπος της ομάδας είναι τα φαινολικά οξέα, τα οποία αποτελούνται από μια ομάδα φαινυλίου, μια καρβοξυλική λειτουργική ομάδα και ένα ή περισσότερα υδροξύλια. Αυτές οι ενώσεις ταξινομούνται ως υδροξυβενζοϊκά οξέα (C6-C1) και υδροξυκιναμωμικά οξέα (C6-C3), με το πρώτο να αντιστοιχεί σε έναν αρωματικό δακτύλιο, μια καρβοξυλική ομάδα και ένα ή περισσότερα υδροξύλια, ενώ η δεύτερη υποδηλώνει την ύπαρξη μιας πρόσθετης αλυσίδας με έναν διπλό δεσμό (C = C) και η καρβοξυλική ομάδα (Rosa et al., 2019, Gan et al., 2019).

Οι βιοδραστηριότητες που σχετίζονται με εκχυλίσματα φυτικών υλικών ρίγανης θα μπορούσαν να είναι αποτέλεσμα της παρουσίας φαινολικών ενώσεων (φλαβονοειδή και φαινολικά οξέα). Οι Cid-Pérez et al. ανακάλυψε την παρουσία φαινολικών οξέων (καφεϊκό οξύ και ροσμαρικό οξύ) υπολείμματα *P. longiflora*. Παρόμοιες, συγκεντρωτικές εργασίες των πιο πρόσφατων μελετών για είδη ρίγανης υπογράμμισαν την ύπαρξη φλαβονοειδών και φαινολικών οξέων κυρίως γλυκοζυλιωμένων σε φυτικούς ιστούς, όπως η λουτεολίνη, η καμπφερόλη, η κερκετίνη, η εριοδουκτιόλη, η ναρινγενίνη και το καφεγαλικό οξύ (Rosa et al., 2019, Gan et al., 2019).

Μια σχετική βιοδραστική ένωση που υπάρχει στα εκχυλίσματα του *L. graveolens*, όπως η γαλαγγίνη, έχει αποδειχθεί ότι έχει αντιμικροβιακό, αντιμεταλλαξιογόνο, αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδες, προστατευτικό του δέρματος και αντιπολλαπλασιαστικό ρόλο. Η εσπεριδίνη, μια άλλη σημαντική ένωση, έχει αποδειχθεί ότι έχει μια πιθανή βοηθητική δράση κατά της ίνωσης και του ηπατικού οξειδωτικού στρες αυξάνοντας την ηπατική αντιοξειδωτική απόκριση. Ομοίως, έχει μελετηθεί η χρήση του δυναμικού της ναρινγενίνης έναντι της ηπατοτοξικότητας και τα αποτελέσματα υποδεικνύουν μείωση της οξείδωσης των λιπιδίων, σταθεροποίηση της αντιοξειδωτικής απόκρισης και προστασία των ιστών. Το λιθοσπερμικό οξύ και το λιθοσπερμικό οξύ Β που απομονώθηκαν από το *Salvia miltiorrhiza* βρέθηκαν να είναι αποτελεσματικοί και εκλεκτικοί αναστολείς ιντεγκράσης (II) σε *in vitro* αντιικές μελέτες. Διαφορετικά, φαινολικές ενώσεις, όπως η σακουρανετίνη, που υπάρχουν σε είδη μεξικάνικης ρίγανης έχουν απομονωθεί

προηγουμένως από το *Baccharis retusa* και έδειξε αντιλεϊσμаниκό δυναμικό έναντι πρωτόζωων του γένους *Leishmania* (*L. amazonensis* και *L. braziliensis*) με τιμές IC50 από 5.819 έως 5. $\mu\text{g mL}^{-1}$, αντίστοιχα. Ομοίως, δεδομένου του πλούτου του υλικού, η μελέτη του υπολειμματικού υλικού του κλάσματος αιθέριου ελαίου είναι σημαντική, καθώς το υλικό είναι πλούσιο σε άλλες ενώσεις ενδιαφέροντος που μπορούν να προωθήσουν την προστιθέμενη αξία του προϊόντος (Bautista-Hernández et al., 2021).

3.3 Τερπένια

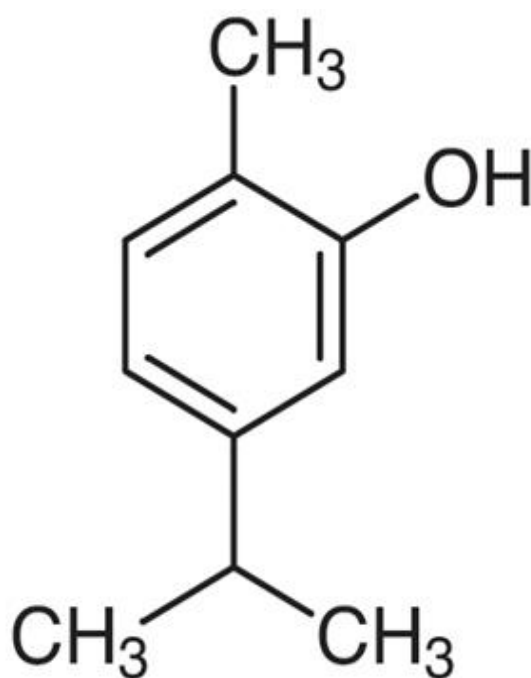
Η αντιμικροβιακή δράση της ρίγανης οφείλεται κυρίως στην υψηλή του συγκέντρωση σε αιθέρια έλαια (περίπου 5%), τα οποία κανονικά περιέχουν τα μονοτερπένια καρβακρόλη και θυμόλη, συνοδευόμενα από τους βιοσυνθετικούς πρόδρομους τους π-κυμένιο και γ-τερπινένιο ως κύρια συστατικά τους (Χορϊανopoulos, S Skoula, 2004 ,Κοκκίνη, 1997). Ο χημικός τύπος της καρβακρόλης φαίνεται να υπάρχει στην πλειονότητα της ρίγανης των ειδών του *O. vulgare ssp.*, με έως και 80% αυτών, στο αιθέριο έλαιό τους, να αποτελεί τη καρβακρόλη. Η παρουσία φυτοχημικών όπως τα τερπένια έχει συνδεθεί με τις ευεργετικές ιδιότητες της ρίγανης, όπως τις αντιοξειδωτικές και τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους (Κογιαννου et al., 2013, Grevsen et al., 2009). Με έναν αυξανόμενο αριθμό αναφορών στη βιβλιογραφία για τη βιολογική δραστηριότητα και τα θεραπευτικά οφέλη της χρήσης της ρίγανης, ο εντοπισμός των χημικών ουσιών που είναι υπεύθυνες για τη δραστηριότητά της και η έρευνα για το αντιφλεγμονώδες δυναμικό της είναι σχετικές και ζωτικής σημασίας.

Κεφάλαιο 4: Σημαντικότερες Ενώσεις Ρίγανης

Η καρβακρόλη, η θυμόλη, το π-κυμένιο, το γ-τερπινένιο, το σαβινένιο, η λιναλοόλη, η βορνεόλη, το β-δισαβολένιο και το β-καρυοφυλλένιο είναι τα κύρια συστατικά που βρίσκονται στο αιθέριο έλαιο. Η ρίγανη περιέχει πρωτεΐνες, βιταμίνες, οξέα, τανίνες, ρητίνη, στερόλες και φλαβονοειδή. Έχουν αναφερθεί πέντε αντιοξειδωτικές φαινολικές ενώσεις, το ροσμαρινικό οξύ και παράγωγα του, καφεϊκό οξύ, πρωτοκατεχουϊκό οξύ, φαινυλογλυκοσίδη και 2-καφευλοξυ-3-[2-(4-υδροξυβενζυλ)-4, 5-διυδροξυ]-φαινυλ προπιονικό οξύ (Moshinsky, 1959a).

4.1 Καρβακρόλη

Η καρβακρόλη (CV) είναι ένα φαινολικό μονοτερπενοειδή που βρίσκεται σε αιθέρια έλαια ρίγανης (*Origanum vulgare*), θυμαριού (*Thymus vulgaris*), πιπεριού (*Lepidium flavum*), άγριου περγαμόντου (*Citrus aurantium bergamia*) και άλλων φυτών. Η καρβακρόλη έχει λιπόφιλες ιδιότητες και πυκνότητα 0,976 g/ml σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C). είναι αδιάλυτο στο νερό αλλά εξαιρετικά διαλυτό στην αιθανόλη, την ακετόνη και τον διαιθυλαιθέρα Η καρβακρόλη διαθέτει ένα ευρύ φάσμα βιοδραστηριοτήτων που θεωρούνται χρήσιμες για κλινικές εφαρμογές όπως αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές δραστηριότητες. Η αντιμικροβιακή δράση της καρβακρόλης είναι υψηλότερη από αυτή άλλων πτητικών ενώσεων που υπάρχουν στα αιθέρια έλαια λόγω της παρουσίας της ελεύθερης υδροξυλομάδας, της υδροφοβικότητας και του τμήματος φαινόλης. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό έναντι των παθογόνων που μεταδίδονται από τα τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων των *Escherichia coli*, *Salmonella* και *Bacillus cereus*. Η καρβακρόλη έχει υψηλή αντιοξειδωτική δράση και έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, κυρίως συνδεδεμένη με τη θυμόλη, ως διαιτητικό φυτοπρόσθετο για τη βελτίωση της αντιοξειδωτικής κατάστασης των ζώων. Οι αντικαρκινικές ιδιότητες της καρβακρόλης έχουν αναφερθεί σε προκλινικά μοντέλα καρκινωμάτων μαστού, ήπατος και πνεύμονα, που δρουν σε προαποπτωτικές διεργασίες. Εκτός από τις ενδιαφέρουσες ιδιότητες τ της καρβακρόλης και το τοξικολογικό προφίλ που έχει γίνει σαφές, μέχρι σήμερα, οι δοκιμές σε ανθρώπους για την καρβακρόλη εξακολουθούν να λείπουν και αυτό εμποδίζει σε μεγάλο βαθμό οποιαδήποτε συμπεράσματα κλινικής σημασίας (Sharifi-Rad et al., 2018).



Εικόνα 1: Χημική Δομή Καρβακρόλης

4.1.1 Αντιμικροβιακή Δράση Καρβακρόλης

Η αντιβακτηριακή δράση της καρβακρόλης έναντι πολλών στελεχών, συμπεριλαμβανομένων των *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, και *Serratia spp.*, έχει μελετηθεί. Η καρβακρόλη έχει υψηλή ανασταλτική δράση τόσο κατά Gram-θετικών όσο και Gram-αρνητικών βακτηρίων, εκτός από το *Pseudomonas aeruginosa*. Σε μια άλλη μελέτη, έχει αναφερθεί η αντιβακτηριακή δράση των αιθέριων ελαίων της ρίγανης έναντι των *Clostridium perfringens*, *P. aeruginosa* και *S. aureus* (Andreou et al., 2011· Lambert, Skandamis, Coote, & Nychas, 2001) και σχετίστηκε με την παρουσία της καρβακρόλης και TH (Rodriguez-Garcia et al., 2016). Οι Botelho et al. (2007) ερεύνησε την αντιβακτηριακή δράση του *Lippia sidoides* EO και των κύριων ενώσεων του (θυμόλης και καρβακρόλης), (Guimarães, da Silva, Reis, Costa, & Alves, 2015), χρησιμοποιώντας τέσσερα στελέχη τερηδογόνων βακτηρίων (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sanguinis, salivarius* και *Streptococcus mitis* και ένα στέλεχος ζυμομύκητα (*Candida albicans*), που υποδηλώνει ισχυρή αντιβακτηριακή και αντιμυκητιακή δράση. Αυτή ήταν η πρώτη αναφορά που υποστηρίζει την αντιμικροβιακή δράση αυτού του αιθέριου ελαίου και των συστατικών του έναντι παθογόνων του στόματος. Συγκεκριμένα, ο

ζυμομύκητας *C. albicans*, που συχνά σχετίζεται με λοιμώξεις σε ασθενείς με HIV(+) και το *S. mutans* ήταν οι πιο ευαίσθητοι μεταξύ όλων των ελεγχόμενων μικροοργανισμών (Botelho et al., 2007). Η καρβακρόλη είναι επίσης αποτελεσματική ενάντια σε διάφορους μύκητες όπως *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Alternaria alternata*, *Penicillium rubrum*, *Trichoderma viride*, *Candida spp.*, και δερματόφυτα (Pina-Vaz et al., 2004). Αυτή η δραστηριότητα επεκτείνεται στην περίπτωση μυκητιακών φυτικών παθογόνων όπως *Colletotrichum acutatum*, *Colletotrichum fragariae* και *Colletotrichum gloeosporioides* όπως υποδεικνύεται με τη χρήση της δοκιμασίας βιοαυτογραφίας άμεσης επικάλυψης (Nostro & Papalia, 2012). Επιπλέον, το CV έχει δοκιμαστεί έναντι βακτηρίων που αναπτύσσονται σε βιοφίλμ, μια καλά οργανωμένη, βακτηριακή δομή ικανή να μειώσει την αποτελεσματικότητα έναντι των αντιβιοτικών. Η καρβακρόλη θα μπορούσε να αναστείλει τις συγκεκριμένες διεργασίες που εμπλέκονται στην αρχική φάση του σχηματισμού βιοφίλμ και να αποτρέψει τη δημιουργία ώριμων βιοφίλμ και να μειώσει τον κίνδυνο ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Η καρβακρόλη, όντας υδρόφοβη, μπορεί να παρεμβαίνει στη λιπιδική διπλοστοιβάδα των κυτταροπλασματικών μεμβρανών των βακτηρίων, προκαλώντας απώλεια ακεραιότητας και αύξηση της ρευστότητας και διαπερατότητάς της και διαρροή κυτταρικού υλικού όπως ιόντα, ATP και νουκλεϊκά οξέα (Sharifi-Rad et al., 2018). Όσον αφορά έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί *in vivo*, οι Kristinsson et al. (2005) μελέτησαν ατμούς αιθέριου ελαίου *Ocimum basilicum* και καρβακρόλης, θυμόλης και σαλικυλαδεΐδη ως συστατικά του: Ήταν αποτελεσματικό κατά της οξείας μέσης ωτίτιδας που προκαλείται από πνευμονιόκοκκο ή *Haemophilus influenzae*, θεραπεύοντας το 56-81% των αουραίων μολυσμένων με *H. influenzae* και το 6-75% των αουραίων μολύνθηκαν με πνευμονιόκοκκο, σε σύγκριση με το 5,6-6% των αουραίων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η καρβακρόλη έχει επίσης προταθεί ως πρόσθετο ζωοτροφών για τον έλεγχο της μόλυνσης από αφλατοξίνες στις ζωοτροφές πουλερικών. Πράγματι, το CV (από 0,02% σε 0,08%) μείωσε σημαντικά την ανάπτυξη των *A. flavus* και *Aspergillus parasiticus* και την παραγωγή αφλατοξίνης σε καλλιέργεια ζωμού (H. B. Yin et al., 2015). Είναι αξιοσημείωτο ότι η καρβακρόλη (από 0,4% σε 1,0%) μείωσε σημαντικά την παραγωγή αφλατοξίνης σε τροφή πουλερικών (μερίδες 200 g) που εμβολιάστηκαν και με τους δύο μύκητες κατά 60%, σε σύγκριση με τους ελέγχους.

Συγκεκριμένα, η καρβακρόλη μείωσε σημαντικά την έκφραση των κύριων γονιδίων που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση της αφλατοξίνης στους μύκητες (Sharifi-Rad et al., 2018).

4.1.2 Αντιοξειδωτική Δράση Καρβακρόλης

Μια ανισορροπία μεταξύ των ενεργών ειδών οξυγόνου και η αποτοξίνωση των αντιδραστικών ενδιάμεσων μέσω της ικανότητας του βιολογικού συστήματος προκαλεί οξειδωτικό στρες (ApeI & Hirt, 2004; Finkel & Holbrook, 2000). Τα είδη ελεύθερων ριζών οδηγούν σε οξειδωτική βλάβη διαφορετικών μορίων στα κύτταρα, όπως πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα. Τα αιθέρια έλαια ως φυσικά αντιοξειδωτικά που βρίσκονται σε πολλά φυτά μπορούν να μειώσουν την οξειδωτική βλάβη και να αποτρέψουν τη μεταλλαξιγένεση, την καρκινογένεση και τη γήρανση λόγω των ενεργειών δέσμωσης των ριζών (Sharifi-Rad et al., 2018). Αξιοσημείωτα, το CV παρουσιάζει υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση από άλλα κοινά πτητικά συστατικά της ΕΟ, με εξαίρεση την ΤΗ και την ευγενόλη. Επιπλέον, υπάρχει μια αντιοξειδωτική συνέργεια μεταξύ ΤΗ και CV (Milos & Makota, 2012), όπως βρίσκεται σε ορισμένα φυτά Lamiales. Επιπλέον, η CV μπορεί να προκαλέσει σημαντική ηπατοπροστατευτική και αντιοξειδωτική δράση βελτιώνοντας τη δραστηριότητα των ενζυματικών αντιοξειδωτικών (υπεροξειδάση δισμουτάση, καταλάση και υπεροξειδάση γλουταθειόνης) και τα επίπεδα μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών (βιταμίνη C, βιταμίνη E και μειωμένη γλουταθειόνη), όπως αποδεικνύεται στο πλάσμα αρουραίων με ηπατοτοξικότητα που προκαλείται από D-γαλακτοζαμίνη (Aristatile et al., 2009). Είναι ενδιαφέρον ότι ως εναλλακτική λύση στα συνθετικά αντιοξειδωτικά, η καρβακρόλη μπορεί να διατηρήσει την ποιότητα των σπορελαίων, για παράδειγμα, αναστέλλοντας το σχηματισμό προϊόντων οξειδωτικής φθοράς και ανεπιθύμητων δυσοσμίων. Έχει επίσης τη δυνατότητα στη συσκευασία ενεργού πολυπροπυλενίου να επεκτείνει τη διάρκεια ζωής των προϊόντων διατροφής. Μια άλλη δυνατότητα είναι η χρήση της καρβακρόλης στις ζωοτροφές για τη βελτίωση της υγείας και της παραγωγής (Sharifi-Rad et al., 2018).

Όσον αφορά έρευνες που έχουν διεξαχθεί in vivo από τους Bakir et al. (2016) σε ζώα έδειξαν πως η καρβακρόλη μπορεί να βελτιώσει την οξεία παγκρεατίτιδα μέσω των αντιοξειδωτικών μηχανισμών της. Μια πρόσφατη μελέτη σε αρουραίους αποκάλυψε ότι η θεραπεία με καρβακρόλη βελτίωσε τη βλάβη του οξειδωτικού στρες στον εγκέφαλο, το ήπαρ

και τα νεφρά (Sharifi-Rad et al., 2018). Επιπλέον μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως ζωοτροφή και συμπλήρωμα διατροφής (100 mg/kg μείγματος CV-TH), όπου μείωσε το οξειδωτικό στρες και τις φλεγμονές στους χοίρους μετά τον απογαλακτισμό τους. Αποδείχθηκε από τους Wei et al. (2017) ότι κατά τον απογαλακτισμό, τα χοιρίδια υποφέρουν από εντερική δυσλειτουργία που θέτει σε κίνδυνο την απόδοσή τους. Επιπλέον, το στρες απογαλακτισμού μειώνει τον πληθυσμό των *Lactobacillus* και αυξάνει τον *Enterococcus* spp. και *E. coli*. Αξίζει να σημειωθεί ότι το μείγμα CV-TH αύξησε το *Lactobacillus* spp. ενώ μειώνονται οι πληθυσμοί *Enterococcus* και *E. Coli*. Σε άλλη έρευνα που διεξήχθη από τους Sridhar et al. (2016) σε κοτόπουλα κρεατοπαραγωγής που τρέφονταν με αραβοσίτο-σόγια μολυσμένα με 1,0 ppm αφλατοξίνης B1 και δίνοντας τους συμπλήρωμα με 1,0% καρβακρόλης έδειξαν βελτιωμένες παραμέτρους που σχετίζονται με την τοξικότητα της μυκοτοξίνης, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, δηλαδή βελτίωση σε απόδοση ανάπτυξης, βάρος ήπατος, τρανσαμινάσες, αντιοξειδωτικά ένζυμα, συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα και μηλονοδιαδεΰδη. Σε παρεμφερή έρευνα πάνω σε κοτόπουλα από τους Hashemipour et al. (2013), χορηγήθηκε ίσο μείγμα καρβακρόλης και θυμόλης (σε 0, 60, 100 και 200 mg/kg) σε κοτόπουλα κρεατοπαραγωγής για 42 ημέρες. Η συμπλήρωση τροφής με την υψηλότερη συγκέντρωση φυτογονικού προϊόντος ενίσχυσε σημαντικά την απόδοση των ζώων, αύξησε τις δραστηριότητες υπεροξειδικής δισμουτάσης και υπεροξειδάσης γλουταθειόνης και μείωσε το επίπεδο μηλονοδιαδεΰδης στους μύες, στον ορό και στο ήπαρ. Η καρβακρόλη + θυμόλη μείωσε επίσης σημαντικά τα συνολικά κορεσμένα λιπαρά οξέα και αύξησε τα συνολικά ακόρεστα λιπαρά οξέα στον ορό και τους μύες, σε σύγκριση με τη δίαιτα ελέγχου. Επιπλέον, οι δραστηριότητες της εντερικής και παγκρεατικής θρυψίνης, λιπάσης και πρωτεϊνάσης βελτιώθηκαν σημαντικά στην ομάδα που συμπληρώθηκε με το φυτογενές προϊόν, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η ανοσολογική λειτουργία των ορνίθων ενισχύθηκε (Hashemipour et al., 2005).

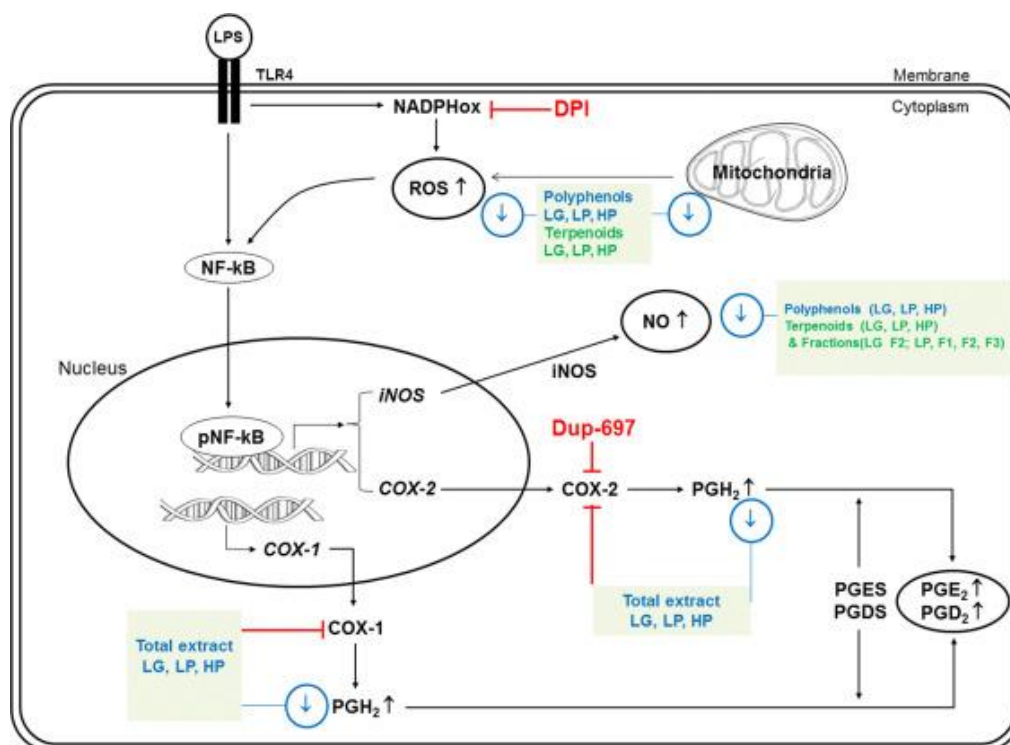
4.1.3 Αντικαρκινικές Ιδιότητες Καρβακρόλης

Αρκετές αναφορές έχουν δείξει ότι η καρβακρόλη εμφανίζει ισχυρή κυτταροτοξική, γονοτοξική και προαποπτωτική δράση κατά των καρκινικών κυττάρων, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, επίσης με επιπτώσεις στην κυτταρική εισβολή μειώνοντας την έκφραση της

μεταλλοπρωτεάσης μήτρας 2 και 9 (Fan et al., 2015). Μια πληθώρα καρκινικών κυττάρων, πράγματι, έχουν δοκιμαστεί, συμπεριλαμβανομένου μελανώματος ποντικού B16 των κυττάρων του ανθρώπινου καρκινώματος του λάρυγγα Hep-2 (Stammati et al., 1999), των κυττάρων του γαστρικού καρκινώματος (Ipek et al., 2005) κύτταρα λειομυοσαρκώματος (Karkabounas et al., 2006), κύτταρα χρόνιας μυελοειδούς λευχαιμίας, K562, A549 μη μικροκυτταρικά καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα, MDA-MB-231 ανθρώπινα μεταστατικά κύτταρα καρκίνου του μαστού και ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου. Επιδράσεις της καρβακρόλης στον καρκίνο του μαστού έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες (Zu, 2012). Ο Arunasree έκανε μια παρόμοια μελέτη το 2010 για να διερευνήσει τον μοριακό μηχανισμό που εμπλέκεται στην αντικαρκινική δραστηριότητα του CV έναντι των μεταστατικών κυττάρων καρκίνου του μαστού, MDA-MB-231 (Arunasree, 2010). Η καρβακρόλη προκάλεσε σαφώς απόπτωση σε κύτταρα MDA-MB-231 με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με μισή μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση 100 μΜ. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης των κυττάρων, προκαλώντας την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια, την ενεργοποίηση της κασπάσης και τελικά τη διάσπαση της πολυμεράσης πολυ-ADP-ριβόζης (PARP; Arunasree, 2010). Η ανάλυση κυτταρομετρίας ροής κυττάρων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CV έδειξε αύξηση στη φάση υπο-G0/G1 (αποπτωτική κορυφή) του κυτταρικού κύκλου και μείωση των κυττάρων στη φάση S, υποδεικνύοντας την πρόκληση απόπτωσης και την αναστολή της σύνθεσης του DNA στο S φάση (Ipek et al., 2005).

Όσον αφορά *in vivo* μελέτες, Η χημειοπροληπτική φύση της καρβακρόλης κατά τη διάρκεια του καρκίνου του ήπατος που προκαλείται από τη διαιθυλνιτροζαμίνη σε αρσενικούς ποντικούς αλμπίνους διερευνήθηκε από τους Stephens et al., (2012) που διαπίστωσαν ότι η προεπεξεργασία της καρβακρόλης απέτρεψε σημαντικά την εμφάνιση ηπατικών εστιών και οζιδίων. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν πως η καρβακρόλη έχει ισχυρή δέσμευση ελεύθερων ριζών και αντιοξειδωτικές δραστηριότητες, να μπορεί να τροποποιεί τα επίπεδα της λιπιδικής υπεροξειδάσης και να αυξάνει σημαντικά τον ενδογενή αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό στην ηπατοκυτταρική καρκινογένεση που προκαλείται από τη διαιθυλνιτροζαμίνη (Stephens et al., 2012). Η καρβακρόλη ήταν επίσης αποτελεσματική σε ζωικά μοντέλα καρκινογένεσης, όπως κατά των όγκων του πνεύμονα που

προκαλούνται από το 7,12-διμεθυλβενζανθρακένιο σε αρουραίους σε ενδοπεριτοναϊκή δόση 0,1 mg/kg (Ipek et al., 2005).



Εικόνα 2: Μηχανισμός αντιοξειδωτικής δράσης των τερπενίων της ρίγανης

4.1.4 Τοξικότητα Καρβακρόλης

Τα αιθέρια έλαια μπορεί να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα όπως αντιμικροβιακά, αντιοξειδωτικά και αντιμεταλλαξιγόνα ή αντιγονοτοξικά αποτελέσματα, αλλά εκτός από αυτές τις ιδιότητες, τα αιθέρια έλαια μπορεί επίσης να έχουν πιθανές τοξικές επιδράσεις όπως μεταλλαξιγένεση και γονοτοξικότητα. Η μεταλλαξιγένεση και η γονοτοξικότητα της καρβακρόλης έχουν αποδειχθεί από τους Llana-Ruiz-Cabello et al. (2014), όταν εφαρμόζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις (460 μM), καθώς προκάλεσε βλάβη στο DNA σε επίπεδο βάσεων (2014), αν και δεν βρέθηκαν επιδράσεις στους ινοβλάστες των πνευμόνων χάμστερ, ανθρώπινων ηπατοκύτταρων και ανθρώπινων λεμφοκυττάρων (Maisanaba et al., 2015). Οι Suntres et al., (2016) ανασκόπησαν δεδομένα για την τοξικολογία της καρβακρόλης, αναφέροντας τις διάμεσες θανατηφόρες δόσεις της καρβακρόλης, όπου σε αρουραίους, η δόση ήταν 810 mg/kg όταν χορηγήθηκε από το στόμα και 80 και 73 mg/kg όταν ενέθηκε ενδοφλέβια ή ενδοπεριτοναϊκή, αντίστοιχα. σε ποντίκια, 110–233,3 mg/kg CV οδήγησαν σε θάνατο, μετά από πρόκληση αταξίας και υπνηλίας. Η μέση θανατηφόρα δόση σε κουνέλια έχει αναφερθεί ότι είναι 2.700 mg/kg μετά από δερματική εφαρμογή, ενώ έχει αναφερθεί ότι είναι 680 mg/kg μετά από υποδόρια χορήγηση σε ποντίκια και 310 mg/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε σκύλους (Suntres et al., 2016).

4.2 Θυμόλη

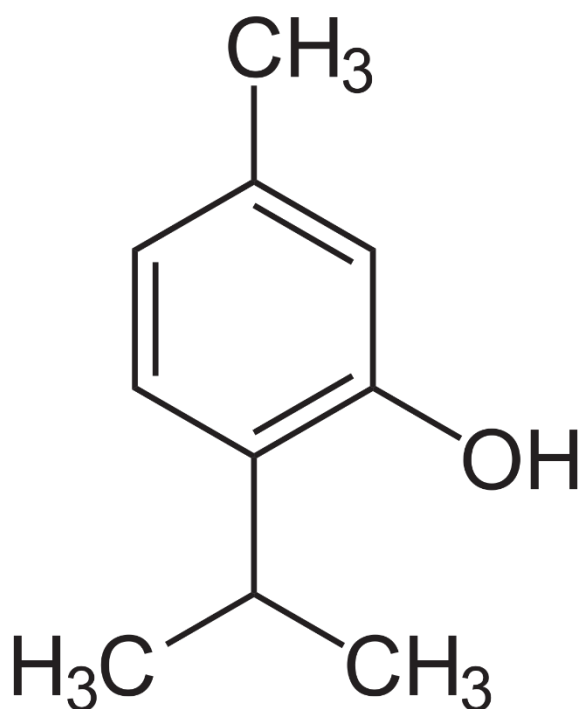
Η θυμόλη, η 2-ισοπροπυλ-5-μεθυλφαινόλη, είναι ένα φυσικό μονοτερπένιο που βρίσκεται σε ορισμένα φυτικά φυτά και αιθέρια έλαια (EOs). Σχεδόν, είναι το ένα τρίτο του ελαίου από *Trachyspermum coticum* και το επτά τοις εκατό των φαινολικών ενώσεων του ελαίου που εξάγεται από το *Coleus aromaticus* (Dutta 1959). Η θυμόλη είναι ένα αιθέριο έλαιο που εξάγεται από διάφορα φυτά, όπως *Thymus hyemalis*, *Thymus glandulosus*, *Thymus zygis*, *Thymus vulgaris*, *Origanum dictamnus*, *Monarda fistulosa*, *Origanum vulgare*, *Origanum onites* και *Origanum compactum* (Alagawany et al., 2021). Επιπλέον, τα αγριολούλουδα της Βόρειας Αμερικής και τα βάλσαμα μελισσών *Monarda didyma* είναι φυσικές πηγές αιθέριου ελαίου θυμόλης.

Το αιθέριο έλαιο θυμόλης είναι ισομερές με την καρβακρόλη. Η θυμόλη είναι ένα φυσικό παράγωγο μονοτερπενικής φαινόλης του κυμένιου (C₁₀H₁₄O). Το έλαιο θυμαριού

παράγεται ως λευκή κρυσταλλική ουσία από βότανο θυμαριού και άλλα πολλά είδη φυτών. Το αιθέριο έλαιο θυμόλης είναι υγρό και έχει την ίδια γεύση με το αιθέριο έλαιο καρβακρόλης. Η πυκνότητα θυμόλης είναι περίπου $0,96 \text{ g cm}^3$ στους 25°C . Το σημείο βρασμού είναι 232°C και το σημείο τήξης κυμαίνεται μεταξύ 49 και 51°C . Ωστόσο, το σημείο βρασμού είναι 232°C . Το αιθέριο έλαιο θυμόλης είναι πλήρως διαλυτό σε αλκαλικά υδατικά διαλύματα, οργανικούς διαλύτες και αλκοόλες λόγω της αποπρωτονίωσης της φαινόλης. Όμως, η θυμόλη είναι ελαφρώς διαλυτή σε ουδέτερο pH στο νερό (Alagawany et al., 2021).

Ο Fachini-Queiroz et al. (2012) ανέφερε ότι το θυμάρι είναι η κύρια πηγή θυμόλης και βρίσκεται κυρίως στην περιοχή της δυτικής Μεσογείου της Ευρώπης. Αυτό το φυτό χρησιμοποιείται για τις αντιμυκητιακές, αντισπασμωδικές, αντισηπτικές, ανθρακούχες, αποχρεμπτικές, ηρεμιστικές, αντιιικές, αντιελμινθικές, αντιοξειδωτικές, εφιδρωτικές και αντιμικροβιακές δράσεις του. Επιπλέον, οι Abd El-Hack et al. (2016) υπέθεσαν ότι η θυμόλη έχει μεγάλη ποικιλία μυκητοκτόνων επιδράσεων έναντι πολλών ειδών μούχλας όπως το *Ulocladium*, το *Penicillium*, το *Alternaria*, το *Aspergillus*, το *Absidia* and *Mucor*, το *Rhizopus* and *Trichoderma* *Chaetomium* και το *Cladosporium*. Επίσης, είδη θυμαριού έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία δερματικών παθήσεων και ρευματικών μέσω της εξωτερικής χρήσης στα λουτρά, όπως αναφέρεται από τους Rustaiyan et al. (2000) και Soliman and Badeaa (2002). Επιπλέον, οι Zarzuelo και Crespo (2002) ανέφεραν ότι τα έλαια θυμαριού είναι ανώτερα από άλλα φυτικά έλαια από άποψη σημασίας και χρήσης σε γεωργικές πτυχές και στη βιομηχανία τροφίμων ως συντηρητικά και αντιοξειδωτικά. Έχουν γίνει ορισμένες έρευνες σχετικά με τη χρήση ορισμένων βοτάνων ή των παραγώγων τους, για παράδειγμα ελαίου ψυχρής έκθλιψης (Mohamed et al. 2019; Reda et al. 2020a), αιθέριου ελαίου (Abo Ghanima et al. 2020) ή σημαντικών συστατικών, για παράδειγμα ρεσβερατρόλης, καρβακρόλης, κουρκουμίνης και θυμόλης (Alagawany et al., 2021) σε διάιτες μικρών και μεγάλων ζώων που ενίσχυαν την παραγωγή, τις λειτουργίες του

ανοσοποιητικού, τους αντιοξειδωτικούς δείκτες, την ποιότητα κρέατος αλλά και το μειωμένο το ποσοστό θνησιμότητας (Wien et al., 2010).



Εικόνα 3: Χημική Δομή Θυμόλης

4.2.1 Αντιοξειδωτική Δράση Θυμόλης

Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της θυμόλης έχουν τεκμηριωθεί καλά σε διάφορες προκλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων κυτταρικών γραμμών και ζωικών μοντέλων. Σε σταθερές υψηλών ρυθμών, απομάκρυνε αποτελεσματικά τις ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου παράγοντας έτσι κύρια παροδικά είδη που ονομάζονται ρίζες φαινοξυλίου. Τα παραγόμενα προϊόντα προσθήκης από τις ρίζες φαινοξυλίου υφίστανται αφυδάτωση η οποία μπορεί να επιταχυνθεί από ένα αλκαλικό μέσο. Η προσθήκη ριζών υδροξυλίου στην ορθοθέση (άτομο C6) της φαινολικής ομάδας αποδίδει τη ρίζα φαινοξυλίου μετά την αφυδάτωση. Η επίθεση στην ορθοθέση είναι πιο ευνοϊκή ενεργειακά ενώ αναμένεται να συμβεί και η επίθεση στη θέση παρά. Επιπλέον, προσθήκες στις ορθοθέσεις συμβαίνουν χωρίς σχηματισμό προσυμπλέγματος. Η μη τοξικότητα και το δυναμικό οξειδοαναγωγής του ζεύγους θυμόλη•/θυμόλη το καθιστά πολλά υποσχόμενο αντιοξειδωτικό, Μία από τις πιο μελετημένες επιδράσεις της θυμόλης περιλαμβάνει την απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών αυξάνοντας τις δραστηριότητες πολλών επιπέδων ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων,

δηλαδή. υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), καταλάση, υπεροξειδάση γλουταθειόνης (GPx), γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση (GST) μαζί με μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά όπως βιταμίνη C, βιταμίνη E και ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH) (Nagoor Meeran and Prince, 2012). Μια συγκριτική μελέτη αποκάλυψε ότι η θυμόλη έχει ανώτερη αναγωγική ισχύ, DPPH, υπεροξειδίο και ρίζες υδροξυλίου δραστηριότητα και παρέχει προστασία από οξειδωτική βλάβη στα λιπίδια (Nagoor Meeran et al., 2017).

Σε έρευνες που έχουν διεξαχθεί *in vitro*, συγκεντρώνουμε αποτελέσματα που δείχνουν πως η θυμόλη παρουσιάζει ισχυρό ανιόν υπεροξειδίου, υδροξυλίου και DPPH ριζικής δέσμευσης και αναγωγής με τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση (Nagoor Meeran and Prince, 2012; Nagoor Meeran et al., 2015b, 2016b). Η θυμόλη έχει δράση παρόμοια με το SOD στην απομάκρυνση των ριζών υπεροξειδίου *in vitro* (Kruk et al., 2000). Έχει επίσης δείξει μέτρια αντιοξειδωτική δράση σε κύτταρα ινοβλαστών πνεύμονα κινέζικου χάμστερ (Undeger et al., 2009). Η θυμόλη (25 μg/ml) έδειξε ισχυρή αντιοξειδωτική δράση ρυθμίζοντας τις δραστηριότητες των ενζυματικών αντιοξειδωτικών και μειωμένη υπεροξείδωση λιπιδίων σε κύτταρα κινέζικου χάμστερ που προκαλούνται από ακτίνες γάμμα (Archana et al., 2011b). Η θυμόλη (0,02–0,20%) έδειξε καλύτερη αντιοξειδωτική ικανότητα από το ισομερές της καρβακρόλη σε λιπιδικά συστήματα λόγω της μεγαλύτερης στερεοχημικής του παρεμπόδισης και αποδείχθηκε ότι σε θερμοκρασία δωματίου ανέστειλε την αυτοοξειδωση δύο λιπιδικών συστημάτων, δηλαδή των τριακυλογλυκερολών από λαρδί (TGL) και των τριακυλογλυκερολών από ηλιελαίο (TGSO). Επιπλέον, ανέστειλε επίσης την οξείδωση των TGL και TGSO, με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση έναντι του TGSO. Η θυμόλη αύξησε την έναρξη της αλυσίδας κατά την οξείδωση του TGSO περισσότερο από ό,τι κατά την οξείδωση του TGL (Yanishlieva et al., 1999). Στην εντερική κυτταρική σειρά Caco-2, η θυμόλη (250 μM) μείωσε το οξειδωτικό στρες που προκλήθηκε από το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂) (Cabello et al., 2015). Η θυμόλη (250 και 500 μM) ανέστειλε ισχυρά την υπεροξείδωση των λιπιδίων με τη μεσολάβηση της αναγωγικής κυτοχρωμικής φωσφορικής δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης (NADPH) που απομονώθηκε από μικροσώματα ήπατος αρουραίων διαλυτοποιημένων με απορρυπαντικό (Kamataki et al., 197). Η θυμόλη εξασθένησε την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και έδειξε ανασταλτική δράση της μυελούπεροξειδάσης σε ανθρώπινα ουδετερόφιλα (Perez-Roses et al., 2016). Σε άλλες έρευνες που έχουν διεξαχθεί *in vivo*, η θυμόλη λόγω του ισχυρού αντιοξειδωτικού της

δυναμικού, έδειξε ραδιοπροστατευτικό και αντικλαστογονικό δυναμικό σε ελβετικά αλμπίνο ποντίκια που είχαν ακτινοβολιστεί από ακτίνες γάμμα (Archana et al., 2011b). Η χορήγηση συμπληρωμάτων θυμόλης αύξησε την αντιοξειδωτική κατάσταση και μείωσε τα επίπεδα μηλοδιαλδεΐδης (MDA) στα κοτόπουλα κρεατοπαραγωγής (Zidan et al., 2016). Το συμπλήρωμα διατροφής με τον συνδυασμό καρβακρόλης-θυμόλης (1:1) (100 mg/kg) μείωσε την εμφάνιση οξειδωτικού στρες και την εξασθένηση του εντερικού φραγμού στα χοιρίδια που απογαλακτίστηκαν λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής του ιδιότητας (Wei et al., 2016). Η θυμόλη (24,7 mg/kg) εξασθένησε το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από αφλατοξίνες σε αρσενικούς αρουραίους λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής της δράσης (El-Nekeety et al., 2011). Η θυμόλη (7,5 mg/kg) έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την υπεροξειδωση των λιπιδίων, τη γλυκοζυλίωση, τη δυσλιπιδαιμία, τη φλεγμονή, τη δυσλειτουργία της ιοντικής ομοιόστασης και την απόπτωση λόγω των ισχυρής αντιοξειδωτικής ιδιότητάς της (Nagoor Meeran et al., 2017).

4.2.2 Αντιφλεγμονώδης Δράση Θυμόλης

Η θυμόλη (150 μM) έχει αποδειχθεί μέσω ερευνών σε ποντίκια ότι βελτιώνει την επαγόμενη από LPS φλεγμονή σε κυτταρικές σειρές μακροφάγων (Chauhan et al., 2014). Ο εξασθενημένος λιποπολυσακχαρίτης (LPS) και η ιντερφερόνη γάμμα (IFN-γ) με θεραπεία με θυμόλη (84 μg/ml) προκάλεσαν *in vitro* φλεγμονή των μακροφάγων αναστέλλοντας την έκφραση αγγελιαφόρου RNA του επαγωγίμου μονοξειδίου του αζώτου (NO) σε κυτταρικές σειρές (Vigo et al., 2004). Στα ανθρώπινα πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα (PMNs), η θυμόλη (10 και 20 μg/ml) ανέστειλε το συνθετικό χημειοτακτικό πεπτιδίο N-φορμυλ-μεθιονυλ-λευκυλ-φαινυλαλανίνη (fMLP) που προκαλείται από την απελευθέρωση ελασάσης, δείκτη φλεγμονωδών ασθενειών και πρωτεΐνάσης σερίνης. από ενεργοποιημένα ανθρώπινα ουδετερόφιλα με τρόπο που εξαρτάται από τη συγκέντρωση (Braga et al., 2006). Η θυμόλη (100 μM) έχει αναφερθεί ότι μεταβάλλει τη βιοσύνθεση που καταλύεται από προσταγλανδίνη αναστέλλοντας και τις δύο ισομορφές της κυκλοοξυγενάσης (COX), με την πιο δραστική να είναι έναντι της COX-1. Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν τη δυνατότητα της θυμόλης ως αντιφλεγμονώδους φαρμάκου και υποδεικνύουν ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί με παρόμοιο τρόπο με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Nagoor Meeran et al., 2017). Η θυμόλη (1,1 μg/ml) επέδειξε ανασταλτικά αποτελέσματα κατά της

πήξης του αίματος που προκαλείται από αραχιδονικό οξύ και της συσσώρευσης αιμοπεταλίων *in vitro* (Enomoto et al., 2001). Η θυμόλη (50-150 μM) εξασθένησε τη γονοτοξικότητα που προκάλεσε η μπλεομυκίνη σε ανθρώπινα κύτταρα ωθηκών (SKOV-3) λόγω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της (Arab et al., 2015). Οι Ku και Lin (2013) ανέφεραν την αντιφλεγμονώδη φύση της θυμόλης με την αναστολή της ανοσολογικής απόκρισης των T κυττάρων και τα βελτιωμένα T-βοηθητικά κύτταρα-1 (Th1) (ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και IFN- γ /T. Η θυμόλη (40 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ανέστειλε τη φλεγμονώδη διέγερση εξασθενημένου λιποπολυσακχαρίτη LPS απόκριση σε επιθηλιακά κύτταρα μαστικού ποντικού που μεσολαβούν στην καθοδική ρύθμιση των ενεργοποιημένων από μιτογόνο πρωτεϊνικών κινασών (MAPK) και των σηματοδοτικών μονοπατιών του πυρηνικού παράγοντα-kB (NF-kB) (Liang et al., 2014). Η θυμόλη (7,5 mg/kg) ακύρωσε την πρόκληση φλεγμονής σε αρουραίους που είχαν υποστεί πρόκληση με ισοπροτερενόλη (ISO), ένα ζωικό μοντέλο εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), οι οποίοι είχαν αναπτύξει νέκρωση του μυοκαρδίου. (Nagoor Meeran et al., 2015b). Η θυμόλη που απομονώθηκε από αιθέρια έλαια των φύλλων *Lippia gracilis* έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει το σχηματισμό οιδήματος που προκαλείται από την καρραγενάνη στα πόδια (χορηγούμενη σε δόση 200 mg/kg) παρόμοια με τη δραστηριότητα του θετικού μάρτυρα ακετυλοσαλικυλικού οξέος (300 mg/kg) (Mendes et al., 2010). Επιπλέον, η θεραπεία με αυτό το αιθέριο έλαιο στη δόση των 50, 100 και 200 mg/kg ακύρωσε τη μετανάστευση λευκοκυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα σε πειραματόζωα με πρόκληση καρραγενάνης. Η θεραπεία με αιθέριο έλαιο ανέστειλε επίσης την εμφάνιση κοιλιακών συσπάσεων σε πειραματόζωα που προκλήθηκαν από οξικό οξύ (Nagoor Meeran et al., 2017). Η θυμόλη που απομονώνεται από τα αιθέρια έλαια των φύλλων του *Lippia gracilis* (32,68%) πιστεύεται ότι είναι κυρίως υπεύθυνη για τις αντιερεθιστικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις της (Mendes et al., 2010). Έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος, COX και τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών όπως π.χ. η προσταγλανδίνη E2 (PGE2) στο μοντέλο σπλαχνικού πόνου (Nagoor Meeran et al., 2017).

4.2.3 Αντιμικροβιακή Δράση Θυμόλης

Υπάρχει ένας πειστικός αριθμός μελετών που αποκαλύπτουν ότι η θυμόλη μόνη της ή η θυμόλη στα φυτά μαζί με άλλους μεταβολίτες έχουν ισχυρές αντιμικροβιακές,

αντιμυκητιακές, αντιβακτηριακές και αντιπαρασιτικές ιδιότητες (Nagoor Meeran et al., 2017). Οι Marchese et al. (2016) έχει επανεξετάσει διεξοδικά τις αντιμικροβιακές ιδιότητες της θυμόλης. Η θυμόλη (32,55%) που υπάρχει στο αιθέριο έλαιο του *Thymus vulgaris* L. έδειξε βακτηριοστατική δράση έναντι των περισσότερων gram θετικών και αρνητικών βακτηρίων (Marino et al., 1999). Μια αναφορά από τους Olasuro et al. (2003) αποκάλυψε την αντιβακτηριακή δράση της θυμόλης με τις χαμηλότερες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) 1,0 mmol/L (*S. typhimurium*) και 1,2 mmol/L (*Escherichia coli*). Η θυμόλη έχει αντιμικροβιακή δράση κατά του *S. aureus* (MIC: 0,31 mg/ml) και του *E. coli* (MIC: 5,00 mg/ml) λόγω της διαταραχής του λιπιδικού κλάσματος της βακτηριακής πλασματικής μεμβράνης με αποτέλεσμα τη διαρροή ενδοκυτταρικών υλικών (Trombetta et al., 2005). Ο χημειότυπος θυμόλης των αιθέριων ελαίων του *T. zygis* και του *T. vulgaris* έχει δείξει αντιβακτηριδιακή δράση έναντι διαφόρων gram αρνητικών και θετικών βακτηριακών στελεχών με MIC \leq 0,2 μ l/ml (Rota et al., 2008). Η θυμόλη (200 mg/ml) θα μπορούσε να αναστείλει την ανάπτυξη του *E. coli*. επάγοντας τη διαπερατότητα και την αποπόλωση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης (Xu et al., 2008). Η θυμόλη στα 2,5 mM αναστέλλει την ανάπτυξη των *S. aureus*, *E. coli* και *S. typhimurium*. Επιπλέον, βρέθηκε συνεργική αλληλεπίδραση για τη θυμόλη με όλα τα αντιβιοτικά που δοκιμάστηκαν έναντι των *E. coli*, *S. typhimurium*, *S. aureus* και *S. pyogenes* (Palaniappan & Holley, 2010). Τα παράγωγα εστέρα θυμόλης βρέθηκαν να είναι πιο αποτελεσματικά έναντι των ειδών στρεπτόκοκκου (Joshi et al., 2010). Η θυμόλη βρέθηκε να έχει αντιβακτηριακή δράση έναντι επιλεγμένων βεροκυττοτοξικών *E. coli* (Rivas et al., 2010). Η θυμόλη έχει αντιμυκητιακή δράση έναντι της αναστολής του βιοφίλμ του *C. albicans* (Pemmaraju et al., 2013). Σύμφωνα με την έρευνα των Pemmaraju et al τα φιλμ ζελατίνης που περιέχουν διαφορετικές συγκεντρώσεις θυμόλης (1-8%) παρήγαγαν ανασταλτικές ζώνες που κυμαίνονται από 30 έως 46 mm έναντι πολλών βακτηρίων. Σε άλλη έρευνα των Kavoosi et al (2013) η θυμόλη αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική έναντι των Gram θετικών στελεχών. Η θυμόλη (15 και 30 mg/kg) αποδείχθηκε ότι έχει κυτταροτοξικές και αντιλεϊσμάνιακές δραστηριότητες σε χάμστερ που είχαν μολυνθεί πειραματικά με *Leishmania (Viannia) panamensis* (Robledo et al., 2005). Το παράγωγο θυμόλης που ονομάζεται βενζοϋλ-θυμόλη ήταν ο καλύτερος αναστολέας ($8,67 \pm$

0,28 µg/mL) έναντι του *Leishmania infantum chagasi* σύμφωνα με τους de Morais et al. (2014).

4.2.4 Φαρμακοκινητική Θυμόλης

Προηγούμενες αναφορές έχουν αποκαλύψει την ταχεία απορρόφηση της θυμόλης μετά από χορήγηση από το στόμα και την αποικοδόμησή της στο στομάχι ή το έντερο (Michiels et al., 2008· Anderson et al., 2012). Μια αναφορά από τους Schroder και Vollmer (1932) έχει αποδείξει την παρουσία θυμόλης στο στομάχι, το έντερο και τα ούρα μετά την από του στόματος χορήγησή της με σησαμέλαιο σε δόση περίπου 500 mg σε αρουραίους και 1-3 g σε κουνέλια. Μια εφάπαξ δόση θυμόλης (1 ή 3 g) ενθυλακωμένη σε κάψουλα ζελατίνης που χορηγήθηκε σε σκύλους έδειξε την παρουσία συζυγών θυμόλης στα ούρα (22 ή 34%) μετά από 3-4 ώρες μετά την ανάλυση ούρων και κοπράνων (Robbins, 1934). Η από του στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης θυμόλης (50 mg/kg) απορροφήθηκε γρήγορα και αποβλήθηκε αργά περίπου εντός 24 ωρών (Nieddu et al., 2014). Η μέγιστη συγκέντρωση επιτεύχθηκε μετά από 30 λεπτά, ενώ χρειάστηκαν περίπου 0,3 ώρες για τον χρόνο ημιζωής της φάσης απορρόφησης. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις θυμόλης ανακτήθηκαν στο ήπαρ, τους πνεύμονες, τα νεφρά και τους μύες ενώ οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της ανιχνεύθηκαν στον βλεννογόνο και σε άλλα εσωτερικά περιεχόμενα των εντέρων, υποδεικνύοντας τη μερική απορρόφησης της (Nieddu et al., 2014). Σύμφωνα με την αναφορά των Kohlert et al. (2002), μετά τη λήψη ενός δισκίου που ισοδυναμεί με 1,08 mg θυμόλης, οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών θυμόλης στο πλάσμα ήταν ανιχνεύσιμες μετά από 20 λεπτά. Η ταχεία απορρόφηση της θυμόλης δείχνει ότι απορροφάται κυρίως στο ανώτερο συστατικό του εντέρου (Kohlert et al., 2002).

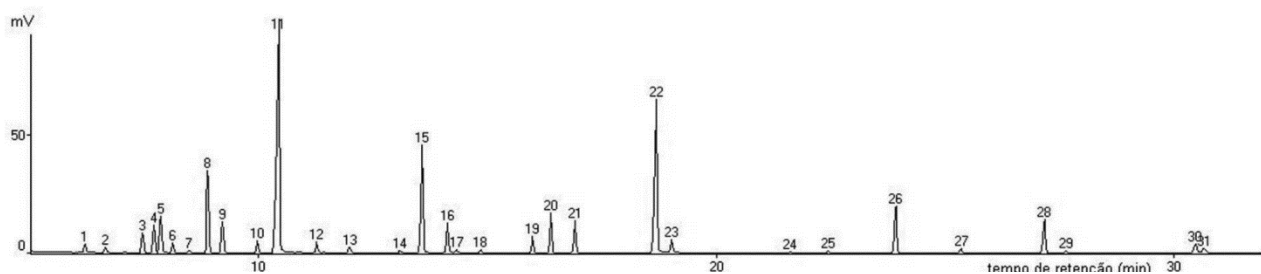
Όσον αφορά τη διανομή της, η ελεύθερη θυμόλη συνήθως δεν ανιχνεύεται στο ανθρώπινο πλάσμα. Κυκλοφορεί ως θειική θυμόλη, όχι ως γλυκουρονίδιο, στην κυκλοφορία του αίματος όπως ανιχνεύεται με υγρή χρωματογραφία-φασματοφωτομετρία μάζας/φασματοφωτομετρία μάζας (LC-MS/MS). Η θειική θυμόλη έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα 20 λεπτά μετά τη χορήγηση. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα ($93,1 \pm 24,5$ ng/ml) θυμόλης αναφέρθηκαν μετά από $1,97 \pm 0,77$ ώρες χορήγησης. Μετά τη χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα της θυμόλης που μετρήθηκε στο πλάσμα ως θειική θυμόλη βρέθηκε να

είναι περίπου 16%. Εν συνεχεία αποβάλλεται από τα νεφρά και μετράται στα ούρα ως συζυγή θυμόλη. Ο όγκος κατανομής (V_{dss}/f) των 14,7 L αποκάλυψε ότι η θειική θυμόλη βρίσκεται κυρίως στο εξωκυττάριο χώρο (Nagoor Meeran et al., 2017).

Όσον αφορά το μεταβολισμό της, η θυμόλη υφίσταται γλυκουρονίδωση από 50-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφεράση ουριδίνης (UGT) μετά από έκκριση στο εγγύς σωληνάριο (Raouf et al., 1996· Shirkona et al., 2001). Η απουσία γλυκουρονιδίου θυμόλης στο πλάσμα θα μπορούσε να οφείλεται στη χαμηλότερη δραστηριότητα της ηπατικής UGT σε σύγκριση με τη σουλφοτρανσφεράση και ο σχηματισμός γλυκουρονιδίου φάνηκε μόνο σε πολύ υψηλότερες δόσεις (Ogata et al., 1995). Σε υγιείς ανθρώπους εθελοντές, η θυμόλη (0,6 g/kg) μεταβολίστηκε σε θειική θυμόλη, γλυκονική θυμόλη και θειική θυμόλη θυμοϋδροκινόννη και απεκκρίθηκε σε ούρα (Pradhan, 1970).

Τέλος, η αποβολή της θυμόλης στα ούρα ήταν ανιχνεύσιμη για τις πρώτες 24 ώρες, με την πλειοψηφία να αποβάλλεται μετά από 6 ώρες. Η συνδυασμένη ποσότητα θειικής θυμόλης και γλυκουρονιδίου που απεκκρίθηκε στα ούρα κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών ήταν $16,2 \pm 4,5\%$ της πρόσληψης θυμόλης. Οι Pradhan, (1970) μελέτησαν τον μεταβολισμό της θυμόλης σε κουνέλια και ανθρώπους, όπου η θυμόλη (0,5 g/kg) που χορηγήθηκε σε κουνέλια μεταβολίστηκε σε γλυκουρονίδιο θυμόλης ως τον κύριο μεταβολίτη της θυμόλης και αποβλήθηκε ως μεταβολίτες γλυκουρονικού οξέος και θειικού οξέος (Takada et al., 1979). Οι Austgulen et al., (1987) ανέφερε την ταχεία απέκκριση της θυμόλης και των μεταβολιτών της στα ούρα αρσενικών αλπίνο αρουραίων μετά τη χορήγηση δόσης θυμόλης όπως αναλύθηκε. Ο Williams (1959) συνόψισε τις προηγούμενες αναφορές για το μεταβολισμό της θυμόλης και ανέφερε την απέκκρισή της ως συζυγή θειικού και γλυκουρονιδίου στα ούρα σκύλων, αρουραίων και ανθρώπων. Περίπου 1 g (το ένα τρίτο) της

δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα των σκύλων ενώ τα κόπρανα βρέθηκαν να στερούνται θυμόλης (Pradhan, 1970).

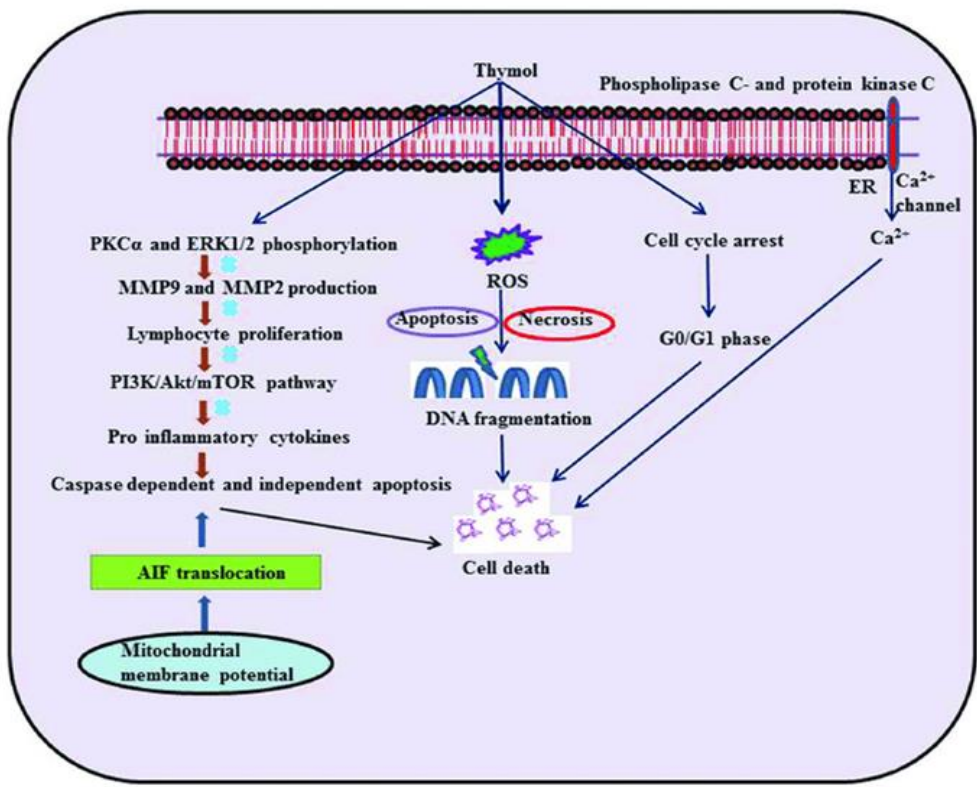


Εικόνα 4: Χρωματογράφημα (GC/MS) αιθέριων ελαίων ρίγανης, σε διάλυμα 1000 mg/L σε εξάνιο. Οι κύριες κορυφές είναι η 11 (*cis-sabinene hydrate*), η 15 (τερπιν-4-όλη) και η 22 (θυμόλη)

4.2.5 Αντικαρκινική Δράση της Θυμόλης

Η θυμόλη έδειξε αντικαρκινικές ιδιότητες σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων που μιμούνται τον ανθρώπινο καρκίνο και απέδειξε τις δυνατότητές της ως χημειοπροληπτικός ή αντικαρκινικός παράγοντας σε διάφορους τύπους καρκίνου. Συγκεκριμένα έχουν γίνει έρευνες πάνω σε κύτταρα γλοιοβλαστώματος, γλοιώματος, καρκινικά κύτταρα μαστού, κύτταρα λευχαιμίας και σε άλλα όπως φαίνεται στην Εικόνα 5 στα οποία έχει αποδειχθεί ότι, η θυμόλη έχει επηρεάσει δραστικά διάφορα στάδια κατά την διάρκεια ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων. Οι κύριοι μηχανισμοί αντικαρκινικής δράσης της θυμόλης περιλαμβάνουν την πρόκληση απόπτωσης, τον αντιπολλαπλασιασμό, αναστολή της αγγειογένεσης και της

μετανάστευσης καθώς και η μείωση της ουρογένεσης ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα των του καρκινογόνων ενζύμων του μεταβολισμού (Nagoor Meeran et al., 2017).



Εικόνα 5: Αντικαρκινικός Μηχανισμός Δράσης της Θυμόλης

4.2.6 Τοξικότητα Θυμόλης

Η χρήση θυμαρέλαιου μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις, ακόμη και όταν είναι αραιωμένο. Μερικοί άνθρωποι που το χρησιμοποιούν μπορεί να εμφανίσουν δερματίτιδα ή φλεγμονή του δέρματος (Nardelli, D'Hooghe, Drieghe, Dooms, & Goossens, 2009). Τα άτομα με αλλεργίες στα φυτά Lamiaceae θα πρέπει επίσης να μείνουν μακριά από φάρμακα, καλλυντικά, θρεπτικά προϊόντα και λειτουργικές τροφές με βάση το θυμάρι ή τα συστατικά τους (Basch et al., 2004). Άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι στα καλλυντικά, αν και ξεχωριστά συστατικά, συμπεριλαμβανομένης της θυμόλης, δεν προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, τα προϊόντα αντίδρασης τους μπορεί να δημιουργήσουν νέα αλλεργιογόνα (Smeenk, Kerckhoffs, & Schreurs, 1987). Όσον αφορά την τοξικότητα του θυμαριού και της θυμόλης, αν και το θυμάρι έχει γενικά αναγνωρισμένη κατάσταση ως ασφαλές, έχει προταθεί να μην υπερβαίνει τις από του στόματος δόσεις των 10 g αποξηραμένων φύλλων (0,03% των φαινολών που υπολογίζονται ως θυμόλη) ημερησίως για την πρόληψη της τοξικότητας (Basch et al., 2004). Η τοξικότητα της θυμόλης έχει αξιολογηθεί *in vitro* και *in vivo*. Όσον αφορά τις *in vitro* μελέτες, η κυτταροτοξικότητα της θυμόλης και άλλων συστατικών αιθέριων ελαίων αξιολογείται συνήθως χρησιμοποιώντας κυτταρικές σειρές. Για παράδειγμα, η τοξικολογική επίδραση της θυμόλης στην πεπτική οδό μελετήθηκε από αρκετούς συγγραφείς χρησιμοποιώντας το μοντέλο Caco-2, δεν βρέθηκαν κυτταροτοξικές επιδράσεις για τη θυμόλη σε καμία από τις συγκεντρώσεις (0–250 μM) και το χρόνο έκθεσης (24 και 48 ώρες) που χρησιμοποιήθηκαν. Αντίθετα, υπερδομικές αλλαγές, όπως ο εκφυλισμός των λιπιδίων, η μιτοχονδριακή βλάβη και ο πυρηνικός διαχωρισμός, αποδείχθηκαν, υποδηλώνοντας ορισμένες κυτταρικές βλάβες (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2014). Οι γονοτοξικές επιδράσεις της θυμόλης αξιολογήθηκαν επίσης στα κύτταρα Caco-2 και στην τυπική δοκιμασία κομήτη, αποκαλύπτοντας ότι η θυμόλη (0–250 μM) είχε οποιοσδήποτε επιδράσεις σε χρόνο έκθεσης 24 και 48 ωρών (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2014). Οι Slamenoβά, Horváthová, Sramková και Marsálková (2007) διερεύνησαν τις κυτταροτοξικές, γονοτοξικές και προστατευτικές από το DNA επιδράσεις της μακροχρόνιας (24ωρης) επώασης θυμόλης σε κύτταρα Caco-2 και HepG2 (ανθρώπινο ηπάτωμα). Βρήκαν μια ελαφρά κυτταροτοξική δράση για τη θυμόλη σε σύγκριση με

την καρβακρόλη. Αντίθετα, η θυμόλη δεν προκάλεσε θραύσματα κλώνου DNA και στις δύο περιπτώσεις και επίσης προστάτευσε τα τελευταία κύτταρα από θραύσματα κλώνου DNA που προκαλούνται από το υπεροξείδιο του υδρογόνου (Horvathova et al., 2007).

Σε μια δοκιμή οξείας τοξικότητας σε ποντίκια, η διάμεση θανατηφόρος δόση (LD50) θυμόλης ήταν 1,35 g/kg όταν χορηγήθηκε σε εφάπαξ από του στόματος δόση, ενώ η LD50 του αιθέριου ελαίου θυμαριού (που περιέχει, κυρίως, καρβακρόλη, 45,5% και *Thymus broussonetii* (36,7% της θυμόλης αναφέρθηκαν ότι ήταν πάνω από 4,00 και 4,47 g/kg, αντίστοιχα. Σε αρουραίους, η από του στόματος LD50 της θυμόλης, του θυμαριού και ενός γαλακτώματος θυμόλης ελαίου-νερού (10%) ήταν 0,98 g/kg (Jenner et al., 1964), 2,84 g (Basch et al., 2004) και 2,46 g/kg, αντίστοιχα (Aanyu et al., 2018). Αυτό το γεγονός δείχνει ότι τα αιθέρια έλαια των φυτών *Thymus* και τα σκευάσματα με βάση τη θυμόλη είναι λιγότερο τοξικά από τη θυμόλη αυτή καθαυτή. Ωστόσο, σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, η τοξικότητα της θυμόλης και των αιθέριων ελαίων του *Thymus spp.* είναι ελαφρώς χαμηλή βάση την ταξινόμηση Hodge and Sterner (1949), ενώ μια πρόσφατη έκθεση της EFSA πρότεινε μια μέτρια οξεία τοξικότητα για τη θυμόλη όταν χορηγήθηκε από το στόμα σε αρουραίους, ποντίκια και ινδικά χοιρίδια (LD50 0,98, 1,8,0 και 0,88 mg/kg, αντίστοιχα EFSA, 2012). Επιπλέον, σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, το τελευταίο σκευάσμα θυμόλης (γαλάκτωμα θυμόλης-νερού) χορηγήθηκε σε διαφορετικές δόσεις (15,39, 30,78 και 61,55 mg/kg) για 28 ημέρες. Η θυμόλη δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αλλαγές στην αύξηση του σωματικού βάρους ή στο βάρος των οργάνων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους καθώς και στις ιστοπαθολογικές αναλύσεις (Aanyu et al., 2018). Στην Ευρώπη, η χρήση της θυμόλης ως φυτοφαρμάκου έχει εγείρει ορισμένες ανησυχίες που περιγράφονται λεπτομερώς από την EFSA (2012) λόγω έλλειψης ορισμένων τοξικολογικών δεδομένων, για παράδειγμα, σχετικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα. Το γεγονός αυτό έχει διατυπωθεί και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (2013). Αντίθετα, όταν χρησιμοποιείται ως κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, δεν υπάρχει ανάγκη καθορισμού ανώτατου ορίου υπολειμμάτων θυμόλης σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης (Ευρωπαϊκή Επιτροπή, 2010). Η θυμόλη είναι μια φυσική ένωση και η έκθεση στο

φυσικό περιβάλλον μέσω των τροφίμων για τον άνθρωπο είναι πιθανώς υψηλότερη. Τέλος, ο Andersen (2006) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θυμόλη δεν προκάλεσε πρωτογενείς όγκους του πνεύμονα σε ποντίκια, δεν προκάλεσε δερματικό ερεθισμό και δεν είναι σημαντικός ευαισθητοποιητικός ή φωτοευαισθητοποιητικός παράγοντας. Επιπλέον, η θυμόλη δεν έδειξε καμία μεταλλαξιογόνο δράση (0–250 μM) στη δοκιμή Ames Salmonella (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2014)

Κεφάλαιο 5: Αντιοξειδωτική Δράση Ρίγανης-Οξειδωτικό Στρες

Η ρίγανη, τα εκχυλίσματα της αλλά και συγκεκριμένες ενώσεις που απομονώνονται διαθέτουν διάφορες ιδιότητες. Οι πιο γνωστές και επιβεβαιωμένες είναι, αντιοξειδωτική, αντιμυκητιακή, αντιβακτηριακή, αντιμικροβιακή μέχρι και αντικαρκινική (Singletary, 2010).

Τα πτητικά έλαια δεν έχουν τόσο ισχυρή αντιοξειδωτική δράση όσο τα συστατικά που είναι διαλυτά στο νερό. Ωστόσο, η αναφερόμενη αντιοξειδωτική ικανότητα μπορεί να ποικίλλει σημαντικά λόγω της ποικιλομορφίας στη σύνθεση και την προέλευση των διαφόρων ειδών ρίγανης (*Origanum spp*). Σε μια έρευνα, η ρίγανη ξεπέρασε τα βότανα της οικογενείας Labiatae, το θυμάρι, το φασκόμηλο, το δεντρολίβανο, τη μέντα και τον βασιλικό όσον αφορά τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα και το περιεχόμενο φαινολών. Τα εκχυλίσματα ρίγανης έχουν αποδειχθεί ότι έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, μειώνουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων, αναστέλλουν την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και προστατεύουν το DNA από οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από το H₂O₂. Σύμφωνα με διαφορετικές αναφορές, η καρβακρόλη, το γ-τερπινένιο, το ροσμαρινικό οξύ, το ουρσολικό οξύ, οι πρωτοκατεχουάτες-γλυκοσίδες και η θυμόλη είναι τα συστατικά που δίνουν στη ρίγανη την αντιοξειδωτική της δύναμη. Η θρεπτική αντιοξειδωτική τοκοφερόλη βρίσκεται επίσης στη ρίγανη με τη μορφή ομολόγων. Σύμφωνα με έρευνες η αντιοξειδωτική δράση και η συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του εγκεφάλου των γηρασμένων αρουραίων ενισχύθηκαν από τη ρίγανη ή τα συστατικά της (42,5 mg/kg σωματικού βάρους) (Singletary, 2010).

Το οξειδωτικό στρες των αρουραίων που προκλήθηκε από τον τετραχλωράνθρακα μειώθηκε από την κατανάλωση φυλλώματος ρίγανης (1% wt/wt). Το ροσμαρινικό οξύ κατέστειλε τη μεσαγγειοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα σε αρουραίους όταν χορηγήθηκε από το στόμα σε δόση 100 mg/kg σωματικού βάρους, πιθανώς λόγω των ινωδολυτικών και αντιοξειδωτικών χαρακτηριστικών του. Ωστόσο, το εκχύλισμα ρίγανης που χορηγήθηκε σε υγιείς μη καπνιστές άνδρες σε δόσεις έως και 600 mg/ημέρα συνολικών φαινολικών σε ένα ποτό φρούτων δεν είχε καμία επίδραση στους δείκτες υπεροξείδωσης των λιπιδίων (Singletary, 2010). Ακόμα παρατηρήθηκε σε πρώιμη έρευνα πως, η ρίγανη και ορισμένα από τα συστατικά της, συμπεριλαμβανομένης της καρβακρόλης, της

θυμόλης και του γ-τερπινενίου, έχουν αντίκτυπο στη χημεία του νευρικού συστήματος και σε ποικίλες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου του τρόπου με τον οποίο το σώμα αντιδρά στην οσφρητική διέγερση. Το ροσμαρινικό οξύ (2 mg/kg σωματικού βάρους ενδοπεριτοναϊκά), σύμφωνα με ενδιαφέροντα στοιχεία από έρευνα σε ζώα, μπορεί να αποτρέψει μια συναισθηματική ανωμαλία που προκαλείται από το στρες και έχει αντικαταθλιπτική δράση (Singletary, 2010). Σύμφωνα με πρώιμες έρευνες, η ρίγανη και ορισμένα από τα συστατικά της, συμπεριλαμβανομένης της καρβακρόλης, της θυμόλης και του γ-τερπινενίου, έχουν αντίκτυπο στη χημεία του νευρικού συστήματος και σε ποικίλες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου του τρόπου με τον οποίο το σώμα αντιδρά στην οσφρητική διέγερση. Το ροσμαρινικό οξύ (2 mg/kg σωματικού βάρους ενδοπεριτοναϊκά), σύμφωνα με στοιχεία από έρευνα σε ζώα, μπορεί να αποτρέψει μια συναισθηματική ανωμαλία που προκαλείται από το στρες και έχει αντικαταθλιπτική δράση (Singletary, 2010).

Τα αντιδραστικά ενδιάμεσα οξυγόνου όπως το ανιόν υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και η ρίζα υδροξυλίου (HO^{\cdot}) μπορούν να βλάψουν τις πρωτεΐνες, τα γενετικά οξέα και τις κυτταρικές μεμβράνες, κάτι που προκαλεί οξειδωτικό στρες. Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδεικνύουν τη σωρευτική βλάβη που προκαλείται από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου ως αιτία πολλών ασθενειών. Επιπλέον, πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι η βλάβη που προκαλείται από το υποχλωριώδες οξύ ($HOCl$) και τα ενεργά ενδιάμεσα αζώτου το μονοξείδιο του αζώτου (NO^{\cdot}), το υπεροξυνιτρικό ($HOONO$) και οι νιτροσοθειόλες σχετίζεται άμεσα με τις επιδράσεις αυτών των οξειδωτικών. (RSNO). Τα κύτταρα παράγουν συστατικά ένζυμα που αποτοξινώνουν τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και επιδιορθώνουν τη βλάβη που προκαλούν για την καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, κύτταρα από βακτήρια, ζυμομύκητες και θηλαστικά παρουσιάζουν προσαρμοστικές αποκρίσεις σε υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες, υποδηλώνοντας ότι αυτά τα κύτταρα είναι σε θέση να ανιχνεύσουν αυξημένα επίπεδα ενεργών ειδών οξυγόνου και να μεταφράσουν το σήμα σε αύξηση της έκφρασης των αμυντικών μηχανισμών. Ένα εξαιρετικό μοντέλο για την κατανόηση τόσο των συστατικών όσο και των προσαρμοστικών αποκρίσεων στο οξειδωτικό στρες που βιώνεται κατά την τυπική αερόβια ανάπτυξη είναι το *Escherichia coli* (Storz & Imlay, n.d.). Λόγω της

αναπόφευκτης δημιουργίας των O_2^{*-} και H_2O_2 κάθε φορά που το μοριακό οξυγόνο οξειδώνει χημικά τους φορείς ηλεκτρονίων, το οξειδωτικό στρες είναι μια παρενέργεια του αερόβιου τρόπου ζωής. Ιδιαίτερα μειωμένες φλαβοπρωτεΐνες έχουν συνδεθεί με αυτόν τον μηχανισμό στο *E. coli*. Τόσο το O_2^{*-} όσο και το H_2O_2 παράγονται από την αυτο-οξείδωση των συστατικών της αναπνευστικής αλυσίδας σε εκθετικά διαστελλόμενο *E. coli*. Σε αντίθεση με τις προσδοκίες, ελάχιστα έως καθόλου O_2^{*-} ή H_2O_2 σχηματίζονται από την οξείδωση της κινόνης ή κατά τη διάρκεια της αναγωγής του οξυγόνου στις οξειδάσες του κυτοχρώματος που είναι η κύρια θέση μεταφοράς ηλεκτρονίων στο οξυγόνο στην αερόβια αναπνευστική αλυσίδα. Τα κύτταρα περιέχουν μια ποικιλία αντιοξειδωτικών ενζύμων και διεργασιών επιδιόρθωσης για την άμυνα έναντι της βλάβης που προκαλεί το οξειδωτικό στρες, τα περισσότερα από τα οποία εκφράζονται σε χαμηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής ανάπτυξης. Πολυάριθμες αντιοξειδωτικές πρωτεΐνες εκφράζονται όταν οι συγκεντρώσεις O_2^{*-} και H_2O_2 αυξάνονται. Η δισμουτάση του υπεροξειδίου του μαγγανίου είναι μία από τις επαγόμενες O_2^{*-} -διεργασίες που ελέγχουν οι μεταγραφικοί παράγοντες SoxRS.(Storz & Imlay, n.d.).

Το τοπικό περιβάλλον του δέρματος είναι ένας από τους πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν τη δυναμική και περίπλοκη διαδικασία επούλωσης των δερματικών πληγών. Επειδή η υπερβολική ανάπτυξη βακτηρίων σε κατεστραμμένο ιστό μπορεί να καθυστερήσει την επούλωση, η ύπαρξη βακτηρίων είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την επούλωση των επιδερμικών πληγών. Οι διαδικασίες μετέπειτα φροντίδας χειρουργικού τραύματος/βιοψίας χρησιμοποιούν συχνά τοπικές αντιβιοτικές αλοιφές. Οι τοπικές αντιβιοτικές αλοιφές, ωστόσο, είναι συχνά ευαισθητοποιητές που μπορούν να προκαλέσουν αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, η οποία περιορίζει τη χρήση τους στην αποκατάσταση του τραύματος. Οι πληγές αντιμετωπίζονται συχνά με αλοιφές που περιέχουν βακιτρακίνη, νεομυκίνη και πολυμυξίνη σε διαφορετικά μείγματα. Η North American Contact Dermatitis Group έχει καθορίσει τα δέκα κορυφαία αλλεργιογόνα και τόσο η βακιτρακίνη όσο και η νεομυκίνη βρίσκονται σε αυτή τη λίστα. Η ενυδάτωση του δέρματος είναι ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά επουλώνεται μια ρήξη. Σύμφωνα με μελέτες, η χρήση αποφρακτικών επιδέσμων και αλοιφών για τη διατήρηση της υγρασίας των ιστών προωθεί τη μετανάστευση του επιθηλίου και βελτιώνει την

επαναεπιθηλιοποίηση του δέρματος. Αν και στερείται αντιμικροβιακών ιδιοτήτων, η καθαρή βαζελίνη, ένα ενυδατικό και υποαλλεργικό προϊόν, είναι ένας άλλος συχνά χρησιμοποιούμενος τοπικός παράγοντας για πληγές. Σε σύγκριση με τη βαζελίνη ή τους επιδέσμους μόνο, οι τοπικές αντιβιοτικές αλοιφές έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη βακτηριακή μόλυνση και επιταχύνουν την επούλωση των πληγών. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν βρει ότι οι τοπικές αντιβιοτικές αλοιφές και η βαζελίνη έχουν συγκρίσιμα ποσοστά βακτηριακής μόλυνσης. Επί του παρόντος δεν υπάρχει κανένας τυπικός τοπικός παράγοντας που να χρησιμοποιείται για την επούλωση τραυμάτων, επομένως υπάρχει ανάγκη για νέους, ισχυρούς τοπικούς παράγοντες (J. et al., 2011). Η ρίγανη είναι ένα ξεχωριστό βότανο μπαχαρικών γιατί, εκτός από τις αντιμυκητιακές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, φαίνεται να έχει μια από τις ισχυρότερες αντιβακτηριδιακές ιδιότητες. Πολλά in vitro και in vivo μελέτες έχουν δείξει ότι η ρίγανη (*Origanum vulgare*) έχει αντιμικροβιακή δράση κατά του *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA), *Streptococcus haemolyticus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*. και αντιμυκητιακές ιδιότητες κατά των *Aspergillus niger* και *Aspergillus flavus*. Επειδή το συστατικό αιθέριου ελαίου των φυτών ρίγανης μπορεί να είναι ερεθιστικό όταν εφαρμόζεται τοπικά, αυτή η έρευνα διεξήχθη χρησιμοποιώντας το υδατοδιαλυτό κλάσμα του φυτού ρίγανης (J. et al., 2011).

Η αντιοξειδωτική δράση του ελαίου της ρίγανης σαν πρόσθετο τροφίμων μελετήθηκε από τους Kulisic et al., με τρεις διαφορετικούς τρόπους. Αρχικά με τη δοκιμή του bleaching του β-καροτένιο (BCB), της δοκιμής του 2,2-διφαινυλο-1-πικρυλυ-δραζύλιο (DPPH) και τέλος της δοκιμής της αντίδρασης του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS). Βρέθηκε ότι, το αιθέριο έλαιο, τα συστατικά αλλά και το διάλυμα ρίγανης έχουν σημαντική αντιοξειδωτική δράση με κάθε δοκιμή (Alagawany et al., 2021).

5.1 Ολική Αντιμικροβιακή Δράση Ρίγανης

Τα μοντέλα *in vitro* έχουν δείξει ότι η ρίγανη και ορισμένα από τα συστατικά της μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη μικροβίων που αλλοιώνουν τα τρόφιμα και προσθέτουν ασθένειες σε ανθρώπους και ζώα. Τα θετικά και αρνητικά κατά Gram βακτήρια, η μαγιά και ορισμένοι μύκητες δεν μπορούν να αναπτυχθούν όταν χρησιμοποιούνται αιθέριο έλαιο ρίγανης ή άλλα εκχυλίσματα. Οι αποτελεσματικές συγκεντρώσεις της ρίγανης κυμαίνονταν από 0,4 έως 4000 2g/mL ανάλογα με τη μέθοδο δοκιμής και τον μικροοργανισμό που αξιολογήθηκε σε αυτές τις δοκιμασίες. Το εύκαμπτο ύφασμα πολυπροπυλενίου έχει ενισχυθεί με τη χρήση ελαίου ρίγανης που προστίθεται σε 4% βάρος/βάρος ως αντιμικροβιακή τεχνική. Όταν αξιολογήθηκε σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,1 έως 2,0% wt/wt, το ριγανέλαιο ήταν επιτυχές στη μείωση της μικροβιακής ανάπτυξης σε προϊόντα βοείου κρέατος και αλλαντικών. Η ρίγανη έχει αποδειχθεί ότι σκοτώνει τα ανθρώπινα εντερικά παράσιτα *in vitro* (σε συγκέντρωση 175 2g/mL), αναστέλλει το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, το βακτήριο που συνδέεται με τη γαστρίτιδα στους ανθρώπους και αντιμετωπίζει επιτυχώς την κολοβακίλλωση σε νεογέννητα μοσχάρια σε δόση 10 mg ριγανελαιου/κιλό σώματος βάρος. Σε μια βραχυπρόθεσμη έρευνα ατόμων με προσβολές από εντερικά παράσιτα, η ημερήσια πρόσληψη 600 mg γαλακτωματοποιημένου ελαίου ρίγανης έκανε ορισμένα από τα παράσιτα να εμφανίζονται λιγότερο συχνά. Τα μεμονωμένα συστατικά της ρίγανης, συμπεριλαμβανομένης της καρβακρόλης και της θυμόλης, έχουν επίσης αντιβακτηριακές ιδιότητες. Η θυμόλη ή η καρβακρόλη μπορεί να είναι αποτελεσματικές σε δόσεις έως και 50 2g/mL. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι ενώσεις της ρίγανης μπορούν να αναστείλουν βακτήρια που συνδέονται με λοιμώξεις του αυτιού και στοματικές παθήσεις. Το ροσμαρινικό οξύ έχει βρεθεί ότι είναι αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης HIVE τύπου 1 και έχει αναφερθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα ποντικών που έχουν μολυνθεί με ιό εγκεφαλίτιδας, παρά το γεγονός ότι η αντικτική αποτελεσματικότητα των φυτοχημικών μπαχαρικών μπορεί να διαφέρει (Rodriguez-Garcia et al., 2016).

5.2 Ολική Αντιφλεγμονώδης Δράση Ρίγανης

Έχει αποδειχθεί από πολλούς ερευνητές ότι τα παρασκευάσματα ρίγανης ή τα συστατικά τους μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονή τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Η θυμόλη (σε δόσεις 2 g/mL) ανέστειλε την απελευθέρωση ελαστάσης, ενός δείκτη φλεγμονώδους νόσου, από ανθρώπινα ουδετερόφιλα που είχαν διεγερθεί από ένα χημειοτακτικό πεπτίδιο. αυτό το αποτέλεσμα προκλήθηκε εν μέρει από την αδρανοποίηση μηχανημάτων διαύλου ασβεστίου. Το ροσμαρινικό οξύ επίσης εμπόδισε την απελευθέρωση ελαστάσης των ουδετερόφιλων και μόνο ελαφρώς μείωσε τη δραστηριότητα της θρομβίνης. Ωστόσο, σε μια ανάλυση χοριοαλλαντοϊκής μεμβράνης, ούτε ένα αιθέριο έλαιο ρίγανης ούτε οι φυτοχημικές ουσίες θυμόλη, καρβακρόλη, π-κυμένιο ή γ-τερπινένιο είχαν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Στην πραγματικότητα, η θυμόλη βρέθηκε να είναι ερεθιστική στη δόση που χρησιμοποιήθηκε (10 2g). Το ροσμαρινικό οξύ ήταν σε θέση να σκοτώσει T και φυσικά κύτταρα φονείς, τα οποία είναι μέθοδοι για τη μείωση των επιβλαβών ανοσολογικών αντιδράσεων. Προκάλεσε επίσης την απόπτωση των λεμφοκυττάρων. Σημαντική προστατευτική δράση του αιθέριου ελαίου ρίγανης παρατηρήθηκε σε τρωκτικά έναντι χημικά επαγόμενης βλάβης του παχέος εντέρου, διήθησης φλεγμονωδών κυττάρων και αγγειακής διαστολής καθώς και καταστέλλοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1 και IL-6. Χορηγήθηκε ενδοορθικά (0,1-1,0 mg/kg σωματικού βάρους) ή στη δίαιτα (0,05% - 2,0%). Το ροσμαρινικό οξύ (50 mg/kg σωματικού βάρους ενδοπεριτοναϊκά ή 1,5 mg/ημέρα από το στόμα) μείωσε σημαντικά τη φλεγμονώδη αυτοανοσοαρθρίτιδα και το αλλεργικό άσθμα, καθώς και τους δείκτες φλεγμονής και την έκφραση της κυκλοοξειγνάσης 2 σε αρκετές έρευνες φλεγμονής σε ποντίκια. Υπήρξε μια σημαντική μείωση των συμπτωμάτων της εποχικής αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας σε ανθρώπους ασθενείς με εποχική αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα που έλαβαν θεραπεία με 50 ή 200 mg ροσμαρινικού οξέος σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Οι συγγραφείς πρότειναν το ροσμαρινικό οξύ ως πιθανή στρατηγική για την πρόληψη της προοδευτικής από παθογόνα T κύτταρα προόδου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας επειδή προκάλεσε απόπτωση σε ενεργοποιημένα T κύτταρα που ελήφθησαν από ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (Han & Parker, 2017).

5.3 Ολική Αντικαρκινική Δράση Ρίγανης

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι μια διατροφή πλούσια σε φαινολικές ενώσεις (κυρίως φλαβονοειδή) και τερπενοειδή συσχετίζεται με μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Η ρίγανη είναι πλούσια σε φαινολικές ενώσεις και μονοτερπένια. Οι προστατευτικές ιδιότητες των φαινολικών ενώσεων οφείλονται στην τροποποίηση πολλών κυτταρικών μονοπατιών στη σχετική με τον καρκίνο οντογένεση, όπως ο κύκλος των κυττάρων, η απόπτωση, ή η αγγειογένεση. Τα συστατικά της ρίγανης έχουν χαρακτηριστικά που είναι αντιμεταλλαξιγόνα, αντιγονοτοξικά και αντιπολλαπλασιαστικά. Για παράδειγμα, τα εκχυλίσματα ρίγανης προστατεύουν τα κύτταρα σε πειράματα κυτταροκαλλιέργειας από βλάβες στο DNA που προκαλούνται από ακτινοβολία, μιτογόνα και οξειδωτικό στρες. καρκινικά κύτταρα ή κύτταρα με ενεργά ογκογονίδια. Για παράδειγμα, η θυμόλη και η καρβακρόλη ανέστειλαν την ανάπτυξη κυττάρων μελανώματος. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που αναφέρουν τις αντιμεταλλαξιγόνες και αντικαρκινικές επιδράσεις της ρίγανης, αντιπροσωπεύοντας έτσι μια εναλλακτική για τη δυνητική πρόληψη και / ή θεραπεία του καρκίνου. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί δόσοεξαρτώμενες αντιοξειδωτικές επιδράσεις του *O. vulgare* στα εντερικά κύτταρα σε χημικά προκαλούμενη καρκινογένεση του παχέος εντέρου σε αρουραίο. Οι επιδράσεις του *O. vulgare* στην πρόληψη του καρκίνου έχουν αναφερθεί σε άλλες πειραματικές μελέτες (Kubatka et al., 2017).

Στην έρευνα των XXX, αξιολόγησαν την βιολογική δράση του αιθέριου ελαίου της ρίγανης και κατέληξαν στο γεγονός ότι παρουσίασε σημαντική αντιπολλαπλασιαστική δράση. Ανέστειλε τα επίπεδα πολλών βιοσημείων φλεγμονής και αναδιαμόρφωσης ιστών. Επιπλέον, η ανάλυση γονιδιακής έκφρασης σε όλο το γονιδίωμα έδειξε ότι το αιθέριο έλαιο ρίγανης (ΟΕΟ) άσκησε ισχυρό και ποικίλο αντίκτυπο σε πολλά γονίδια και μονοπάτια σηματοδότησης, πολλά από τα οποία εμπλέκονται κρίσιμα στη φλεγμονή, την αναδιαμόρφωση ιστών και τις διαδικασίες σηματοδότησης του καρκίνου. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμβατά με μελέτες που αναφέρουν την αντιφλεγμονώδη, την επούλωση τραυμάτων και το αντικαρκινικό δυναμικό του ΟΕΟ. Ως εκ τούτου, το ΟΕΟ, με την καρβακρόλη ως το κύριο δραστικό συστατικό, είναι ένας πολλά υποσχόμενος υποψήφιος για χρήση σε προϊόντα περιποίησης δέρματος με αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές ιδιότητες (Han & Parker, 2017).

5.4 Τοξική Δράση-Παρενέργειες

Οι φαινολικές ενώσεις είναι ένα ευρύ φάσμα βιοχημικών ενώσεων που βρίσκονται σε φυτά και τρόφιμα και έχουν διάφορες βιολογικές λειτουργίες. Ορισμένες φαινολικές ενώσεις, όπως οι τανίνες, έχουν αναφερθεί ότι μπορούν να παρεμποδίζουν την απορρόφηση σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό και συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι η ποσότητα και ο τύπος των φαινολικών ενώσεων μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση σιδήρου. Για παράδειγμα, το τανικό οξύ έχει αναφερθεί ότι παρεμποδίζει την απορρόφηση σιδήρου και η αναστολή αυτή σχετίζεται με τη δόση του τανικού οξέος. Άλλες φαινολικές ενώσεις, όπως το χλωρογενικό οξύ, επίσης έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν την απορρόφηση σιδήρου, αλλά σε μικρότερο βαθμό από το τανικό οξύ. Η μέθοδος της εξωγενούς ετικέτας χρησιμοποιείται συχνά στις μελέτες αυτές για να μετρηθεί η απορρόφηση σιδήρου από τον οργανισμό και να διερευνηθεί η επίδραση των φαινολικών ενώσεων διαθέτοντας κύριους στόχους την μελέτη της επίδρασης μικρών φαινολικών ενώσεων με διαφορετικά μοτίβα υδροξυλίωσης, μελέτη της επίδρασης διαφορετικών ποσοτήτων υδρολύσιμου τανίνης, μελέτη της επίδρασης διαφορετικών ποσοτήτων υδρολύσιμου τανίνης, μελέτη του βαθμού αναστολής της απορρόφησης σιδήρου από ορισμένα τρόφιμα και ποτά (ρίγανη) σε σχέση με το αντίστοιχο περιεχόμενο των φαινολικών ομάδων που δεσμεύουν σίδηρο, μετρούμενη με μια νέα μέθοδο.

Σε μελέτη που διηγήθηκε, η μικρότερη ποσότητα (5 mg) ανέστειλε την απορρόφηση κατά 20%, 25 mg κατά 67% και 100 mg κατά 88%. Το χλωρογενικό οξύ ανέστειλε την απορρόφηση σιδήρου σε μικρότερο βαθμό. Η ρίγανη, η οποία είναι πλούσια σε τανίνες ανέστειλε την απορρόφηση σιδήρου σε αναλογία με την αντίστοιχη περιεκτικότητα σε ομάδες γαλοϋλίου. Βάσει της παραπάνω έρευνας, φαίνεται ότι η ρίγανη μπορεί να επηρεάζει αρνητικά την απορρόφηση του σιδήρου από τη διατροφή, καθώς περιέχει ουσίες που δεσμεύουν σίδηρο. Επομένως, άτομα με αυξημένο κίνδυνο έλλειψης σιδήρου, όπως οι γυναίκες κατά την περίοδο της εμμηνόρροιας, άτομα με σιδηροπενική αναιμία και άτομα με απώλειες αίματος οποιασδήποτε αιτιολογίας, θα πρέπει να είναι προσεκτικά σχετικά με την κατανάλωση ρίγανης. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ρίγανη δεν είναι ο μόνος παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση του σιδήρου από τη διατροφή, και

επομένως η διατροφή γενικά θα πρέπει να είναι ισορροπημένη και ποικίλη για να καλύπτει τις ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο και άλλα θρεπτικά συστατικά (BRUNE et al., 1991).

Η χρήση λαδιού ρίγανης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγιών σε άτομα με αιμορραγικές διαταραχές, καθώς πειραματικά στοιχεία έχουν δείξει ότι το αριστολοχικό οξύ που περιέχεται στο λάδι ρίγανης έχει αντιθρομβωτική δράση σε *in vitro* πειράματα. Η χρήση ελαίου ρίγανης και άλλων βοτάνων μπορεί να επηρεάσει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επιπλέον, το λάδι ρίγανης μπορεί να ενισχύσει τις παρενέργειες των αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων, όπως η ηπαρίνη, η βαρφαρίνη ("Coumadin"), η δελταπαρίνη ("Fragmin"), η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη ("Plavix") και η ενοξαπαρίνη ("Lovenox")(Stammati et al., 1999).

Το ροζμαρινικό οξύ (RA) είναι ένα εστέρας του καφεϊκού οξέος που βρίσκεται σε μια ποικιλία φυτών, όπως της ρίγανης, συμπεριλαμβανομένης της οικογένειας των λαθολαγκαδών. Έχουν αποδοθεί πολλές οφελίμες ιδιότητες, όπως αντιφλεγμονώδη και αντιβακτηριακές επιδράσεις. Ωστόσο, υπάρχουν αποδείξεις που υποδεικνύουν ότι το ροζμαρινικό οξύ μπορεί να μειώσει την ίνωση, μια βλαβερή παθοφυσιολογική διαδικασία που συνδέεται με διάφορες χρόνιες ασθένειες. Πολλές μελέτες έχουν παρουσιάσει στο παρελθόν στις διαφορές στην απορρόφηση, το μεταβολισμό, την αποδόμηση και την ουροδόχη εκκρίση του ροζμαρινικού μεταξύ των αρουραίων και των ανθρώπων, με τους αρουραίους να εκκρίνουν περισσότερο το συζευγμένο γλυκουρονικό οξύ και στους ανθρώπους να εκκρίνεται το συζευγμένο θειικό οξύ. Ωστόσο, η μεταβολή του RA στα ποντίκια απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το RA προκαλεί κυτταρικό θάνατο σε ποικίλους ανθρώπινους καρκινικούς κυτταρικούς σταματημάτων του παχέος εντέρου, καθώς και σε κύτταρα που προέρχονται από αδένωμα των ποντικών. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, το RA μπορεί πράγματι να είναι τοξικό για τα εντερικά κύτταρα (Iswandana et al., 2016).

Κεφάλαιο 6: Σύγχρονες Εφαρμογές Συντήρησης Ευεργετικών Ιδιοτήτων

Λόγω της ταχείας αποδόμησής των φαινολικών ουσιών που προκαλείται από παράγοντες όπως η θερμοκρασία, το φως, η παρουσία οξυγόνου και η υγρασία, μεταξύ άλλων, οι εφαρμογές αιθέριων ελαίων με σημαντική αντιοξειδωτική δράση, όπως το αιθέριο έλαιο ρίγανης, ως πρόσθετα τροφίμων περιορίζονται στην τυπική τους μορφή. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το πρόβλημα, η προσέγγιση ενθυλάκωσης με ξήρανση με ψεκασμό έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία. Τα αποξηραμένα με ψεκασμό προϊόντα, ωστόσο, ενδέχεται να έχουν κάποια τεχνολογικά προβλήματα, όπως ισχυρή υγροσκοπικότητα και κακή ανοχή σε υψηλές θερμοκρασίες. Όταν είναι αναγκαία η διατήρηση της ποιότητας και τη χρήσης των μικροσωματιδίων, η αξιολόγηση της σταθερότητάς τους είναι η πιο σημαντική παράμετρος. Οι καλύτερες συνθήκες αποθήκευσης για αυτό το είδος προϊόντος καθορίζονται από έρευνα λειτουργικών ιδιοτήτων σχετικά με την υγροσκοπικότητα, τη συμπεριφορά ρόφησης και την αντοχή στη θερμοκρασία.

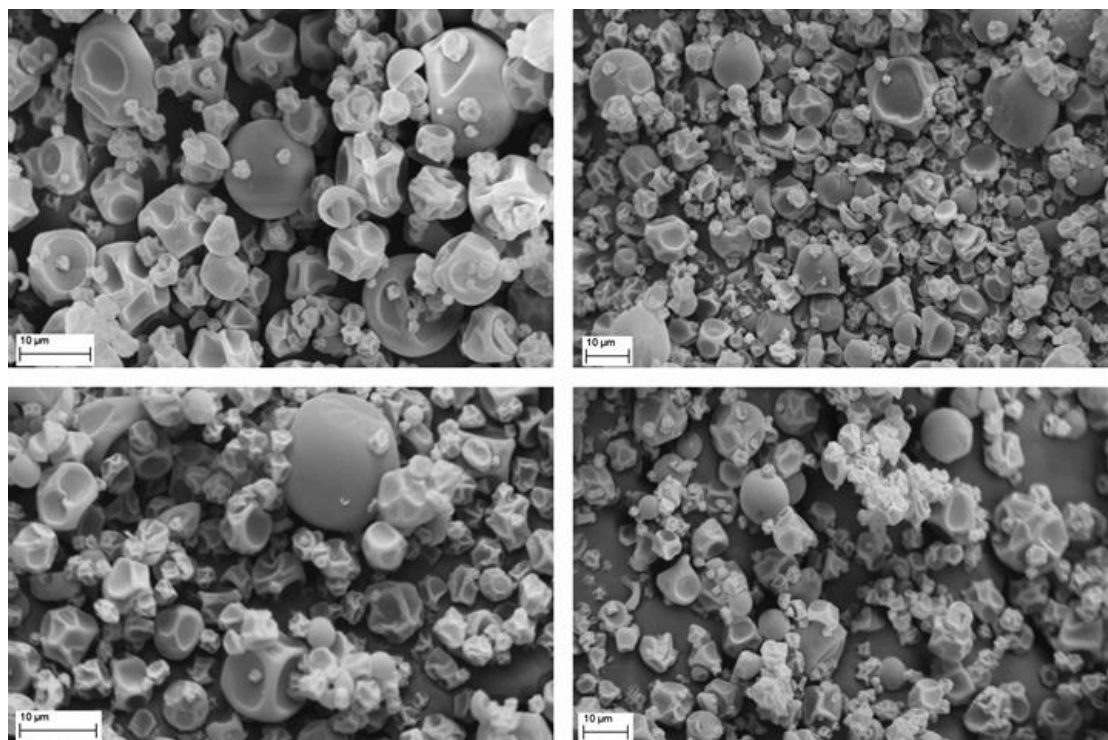
Όταν εκτίθενται στον αέρα, την υγρασία και τη θερμότητα, τα αιθέρια έλαια μετατρέπονται σε σύνθετους συνδυασμούς εύφλεκτων και χημικά ασταθών ενώσεων. Το αιθέριο έλαιο της ρίγανης περιέχει σημαντική συγκέντρωση φαινολικών ενώσεων, γεγονός που αποτελεί βέβαιη ένδειξη της αντιοξειδωτικής του ικανότητας, σύμφωνα με μελέτες των Olmedo et al. (2013) και Dambolena et al. (2010). Οι διαδικασίες μικροενθυλάκωσης του ελαίου έχουν ερευνηθεί για τη μείωση της απώλειας αυτών των σημαντικών συστατικών λόγω της υψηλής αντιοξειδωτικής του ισχύος και της υψηλής πτητικότητάς του. Επιπροσθέτως, η προστασία που προσφέρουν τα πολυμερή τοιχώματα μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη χημικών και οργανοληπτικών τροποποιήσεων που μπορεί να συμβούν κατά την αποθήκευση (Leimann et al. 2009). Επειδή υπάρχουν χημικές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους με χαμηλές θερμοκρασίες υαλώδους μετάπτωσης, τα προϊόντα που έχουν ξηρανθεί με ψεκασμό είχαν ιστορικά κάποια τεχνολογικά προβλήματα, όπως η υπερβολική υγροσκοπικότητα και η χαμηλή ελαστικότητα όταν εκτίθενται σε υψηλές θερμοκρασίες (Bhandari and Howes 1999).

Για τη βελτίωση των φυσικών και χημικών χαρακτηριστικών των μικροσωματιδίων που παράγονται με ξήρανση με ψεκασμό, μια εναλλακτική είναι η χρήση παραγόντων ενθυλάκωσης υψηλού μοριακού βάρους, οι οποίοι αυξάνουν τη θερμοκρασία μετάπτωσης υάλου, αυξάνουν την ευκαμψία, την αντοχή, τη στεγανότητα και σταθεροποιούν τα μικροσωματίδια κατά την προετοιμασία (Tonon et al. . 2009).

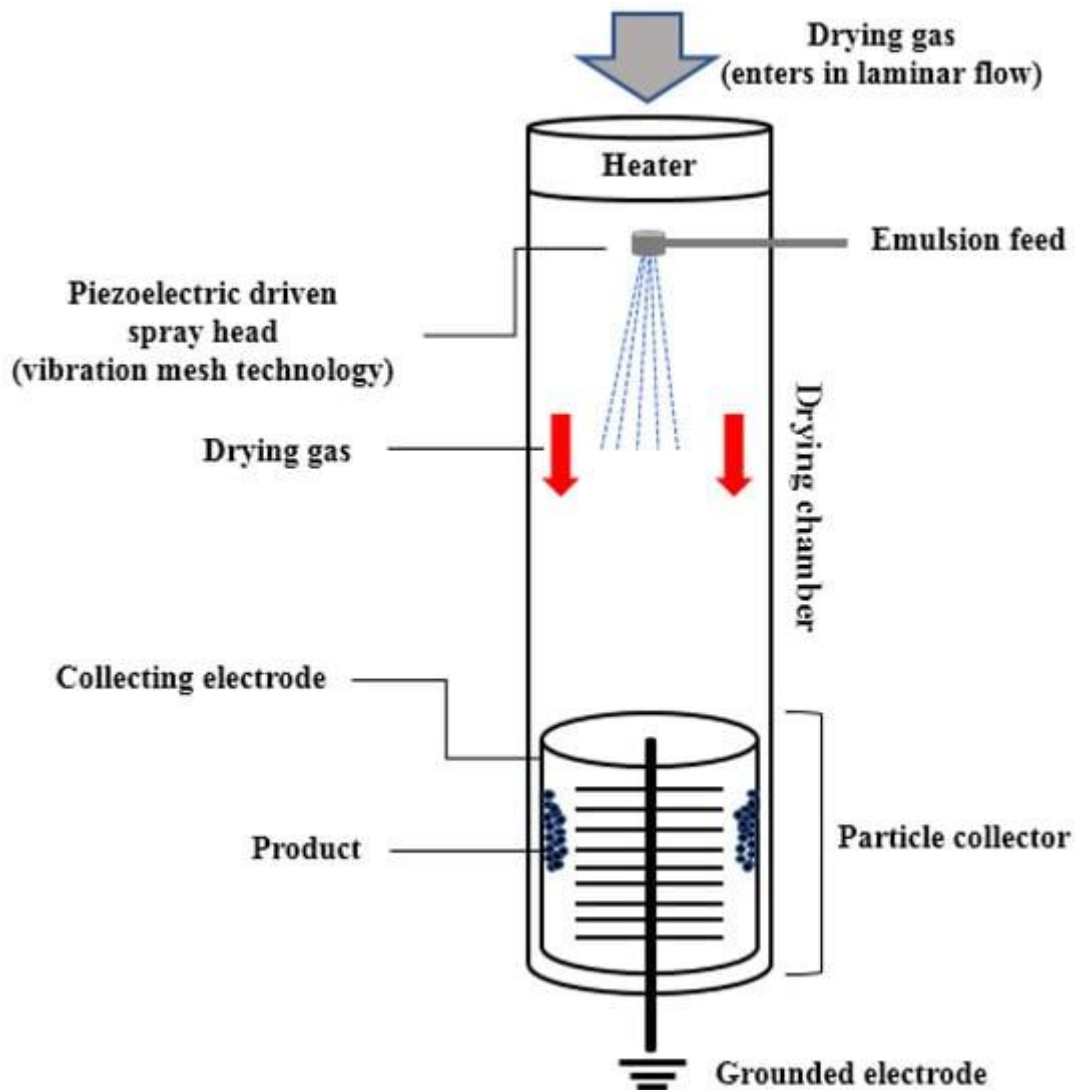
Η ποιότητα της σταθερότητας είναι ιδιαίτερα επιθυμητή για τα αποξηραμένα προϊόντα. Ωστόσο, επειδή αυτά τα προϊόντα αποτελούνται από έναν αριθμό άμορφων συστατικών που είναι ευαίσθητα στις αλλαγές στο περιβάλλον, είναι πιθανό αυτά τα υλικά να χάσουν την ποιότητα ή ακόμη και να αλλοιωθούν εντελώς λόγω μιας ποικιλίας αλλαγών (Kurozawa et al. 2009, Tonon et al. al. 2009; Frascareli et al. 2012). Κατά τη διασφάλιση της ποιότητας και της χρήσης τους, η αξιολόγηση της σταθερότητας των μικροσωματιδίων είναι ένα σχετικό και σημαντικό ζήτημα. Η συνεχής παρατήρηση είναι απαραίτητη λόγω των φυσικών ιδιοτήτων των υλικών σε σκόνη.

Η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης (T_g), η οποία είναι μια μετάβαση φάσης δεύτερης τάξης από μια στέρεα υαλώδη κατάσταση σε μια «ημι-υγρή» κομμωδή κατάσταση, είναι η πιο σημαντική αλλαγή φάσης στα αποξηραμένα προϊόντα. Το μοριακό βάρος, η χημική σύνθεση, και η περιεκτικότητα σε υγρασία του υλικού είναι μερικές μεταβλητές που έχουν αντίκτυπο στη θερμοκρασία μετάπτωσης υάλου (Kurozawa et al. 2009; Fernandes et al. 2014).

Έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες μελέτες για τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας μικροενθυλάκωσης αιθέριων ελαίων χρησιμοποιώντας διάφορες συνθήκες εργασίας και υλικά τοίχου (Abreu et al. 2012; Botrel et al. 2012; Rodea-González et al. 2012; Costa et al. 2013).



Εικόνα 6: Μικρογραφία Μικρο- και νανοσωματιδίων αιθέριου ελαίου ρίγανης



Εικόνα 7: Τυπική Λειτουργία Ενός Ξηραντήρα με ψεκασμό

Η τεχνολογία μικροενθυλάκωσης χρησιμοποιείται συνήθως στην επιχείρηση τροφίμων για διάφορες λειτουργίες, όπως η γεύση, η αντιβακτηριακή και/ή η αντιοξειδωτική σταθεροποίηση. Χρησιμοποιείται επίσης ευρέως στη φαρμακοβιομηχανία για ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων. Σύμφωνα με τον Calvo et al. (2012), η μικροενθυλάκωση είναι μια χρήσιμη τεχνική για την υπέρβαση των περιορισμών που σχετίζονται με τη σταθερότητα στη χρήση πτητικών χημικών ουσιών. Τα συστατικά των τροφίμων είναι συχνά μικροενθυλακωμένα για την παροχή βιοενεργών στοιχείων στους καταναλωτές, διατηρώντας παράλληλα τη δραστηριότητά τους και αποτρέποντας οποιαδήποτε ζημιά.

Αυτή η μέθοδος βοηθά στη διατήρηση της γεύσης των ενθυλακωμένων ενώσεων ενώ αποτρέπει την υποβάθμιση ή την απώλεια των ευεργετικών ιδιοτήτων κατά την επεξεργασία και την αποθήκευση. Τα προστατεύει επίσης από το εξωτερικό επιβλαβές περιβάλλον. Η πιο δημοφιλής μέθοδος μικροενθυλάκωσης στον τομέα των τροφίμων είναι η ξήρανση με

ψεκασμό, καθώς είναι προσιτή, απλή και εύκολη στην εφαρμογή. Επιπλέον, η μικροενθυλάκωση μετατρέπει το υγρό έλαιο σε σκόνη που ρέει ελεύθερα και είναι εύκολο να συμπεριληφθεί στα τρόφιμα. Θεωρείται ως ένας από τους καλύτερους τρόπους για την επίτευξη συνεχούς απελευθέρωσης βιοδραστικών ουσιών (Χίαο και άλλοι 2014). Όσον αφορά την τιμή ανά κιλό νερού που αφαιρείται, η ξήρανση με ψεκασμό είναι 6 φορές πιο προσιτή από την ξήρανση με κατάψυξη (Bhargava και συνεργάτες 2015).

Στον τομέα των τροφίμων, τα υλικά ενθυλάκωσης, τα οποία αποτελούνται κυρίως από σάκχαρα, κόμμεα, πρωτεΐνες, φυσικά τροποποιημένους πολυσακχαρίτες, λιπίδια ή μείγματά τους, προστατεύουν το κύριο ενθυλακωμένο συστατικό. Η σταδιακή απελευθέρωση πτητικών συστατικών και η αντιοξειδωτική δράση των μικροκαψουλών που περιέχουν αιθέρια έλαια ρίγανης δεν έχουν διερευνηθεί διεξοδικά. Αυτή η γνώση είναι κρίσιμη εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν ως προσθήκη για τη ρύθμιση της οξειδωσης ορισμένων προϊόντων διατροφής.

Κεφάλαιο 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ρίγανη έχει γίνει όλο και πιο δημοφιλής ως συστατικό ζωοτροφών στη βιομηχανία διατροφής των ζώων τα τελευταία 20 χρόνια. Η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει απαγόρευσε κατηγορηματικά τους αυξητικούς παράγοντες αντιβιοτικών ως πρόσθετες ύλες ζωοτροφών από το 2006, κάτι που είναι μία από τις κύριες αιτίες αυτής της εξέλιξης.

Αυτοί οι διεγέρτες ανάπτυξης αντιβιοτικών μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην αύξηση της αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ των ανθρώπινων λοιμώξεων. Επιπλέον, οι αντιβακτηριακές, αντιμυκητιακές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες αυτού του φυτού μπαχαρικών έχουν αυξήσει τη δημοτικότητα του μεταξύ των καταναλωτών. Επιπλέον, οι εταιρείες τροφίμων ενδιαφέρονται για τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες του βοτάνου, επειδή υπήρξε μια πρόσφατη τάση στην επιχείρηση τροφίμων να αντικαταστήσει τα συνθετικά αντιοξειδωτικά όπως η βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη (BHA) και το βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (BHT) με φυσικά αντιοξειδωτικά. Οι ανησυχίες για την ασφάλεια έχουν οδηγήσει σε περιορισμούς στη χρήση των BHA και BHT. Αντίθετα, δεν υπάρχουν ανησυχίες για την ασφάλεια όσον αφορά τη χρήση των μπαχαρικών στα παραδοσιακά τρόφιμα, η οποία γίνεται εδώ και πολλά χρόνια. Επιπλέον, δεν υπάρχουν νομικοί περιορισμοί στη χρήση τους στην παραγωγή τροφίμων, επειδή αυτά τα μπαχαρικά καταναλώνονται ευρέως στα περισσότερα έθνη.

Αυτή η ανασκόπηση στοχεύει να εκπαιδεύσει τους αναγνώστες σχετικά με τις θεραπευτικές εφαρμογές των αιθέριων ελαίων των ειδών ρίγανης. Οι πολυάριθμες μελέτες που συζητούνται σε αυτό το βιβλίο μπορούν να ληφθούν υπόψη από άτομα που αναζητούν νέα συστατικά ή φυσικά φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ή την πρόληψη ορισμένων σοβαρών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη και του καρκίνου. Το φυτικό είδος με την υψηλότερη ποσότητα αντιοξειδωτικών μεταξύ των ειδών Lamiaceae είναι η ρίγανη (*Origanum vulgare L.*). Οι Zheng και Wang (2001) ανακάλυψαν ότι η ρίγανη είχε συνολική περιεκτικότητα σε φαινολικό οξύ έως και 12 mg ισοδύναμο γαλλικού οξέος/g φρέσκου βάρους σε μια έρευνα έρευνας με 27 μαγειρικά και 12 φαρμακευτικά φυτά (Zheng & Wang, 2001). Η ρίγανη παρουσίασε την υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα από όλα τα φυτά που εξετάστηκαν. Η ρίγανη θεωρείται ότι είναι ο πιο δημοφιλής υποψήφιος για τη δημιουργία φυσικών αντιοξειδωτικών λόγω αυτών των πλεονεκτικών χαρακτηριστικών.

Παρά τα διάφορα πλεονεκτήματα των αιθέριων ελαίων ρίγανης, έχει σημειωθεί ότι μερικές φορές μπορεί να έχουν αρνητικές συνέπειες. Απαιτείται επομένως προκλινική

έρευνα για να εγγυηθεί την ασφάλεια της χρήσης αυτών των φαρμάκων στον άνθρωπο. Ομοίως, οι μέθοδοι χορήγησης θα πρέπει να ερευνηθούν για να βελτιωθεί ο αντίκτυπος τέτοιων ουσιών.

Κεφάλαιο 8: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aanyu, M., Betancor, M. B., & Monroig, O. (2018). Effects of dietary limonene and thymol on the growth and nutritional physiology of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquaculture*, 488(January), 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.01.036>
- Alagawany, M., Farag, M. R., Abdelnour, S. A., & Elnesr, S. S. (2021). A review on the beneficial effect of thymol on health and production of fish. *Reviews in Aquaculture*, 13(1), 632–641. <https://doi.org/10.1111/raq.12490>
- Alam, M. N., Bristi, N. J., & Rafiqzaman, M. (2013). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(2), 143–152.
- Alolga, R. N., Fan, Y., Zhang, G., Li, J., Zhao, Y.-J., Lelu Kakila, J., Chen, Y., Li, P., & Qi, L.-W. (2015). Pharmacokinetics of a multicomponent herbal preparation in healthy Chinese and African volunteers. *Scientific Reports*, 5(1), 12961.
- Ang-Lee, M. K., Moss, J., & Yuan, C.-S. (2001). Herbal medicines and perioperative care. *Jama*, 286(2), 208–216.
- Arunasree, K. M. (2010). Phytomedicine Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer. *Phytomedicine*, 17(8–9), 581–588. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.12.008>
- Atrea, I., Papavergou, A., Amvrosiadis, I., & Savvaidis, I. N. (2009). Combined effect of vacuum-packaging and oregano essential oil on the shelf-life of Mediterranean octopus (*Octopus vulgaris*) from the Aegean Sea stored at 4 C. *Food Microbiology*, 26(2), 166–172.
- Austgulen, L. -T, Solheim, E., & Scheline, R. R. (1987). Metabolism in Rats of p-Cymene Derivatives: Carvacrol and Thymol. *Pharmacology & Toxicology*, 61(2), 98–102. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1987.tb01783.x>
- Basch, E., Ulbricht, C., Hammerness, P., Bevins, A., & Sollars, D. (2004). Thyme (*Thymus vulgaris* L.), Thymol. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 4(1), 49–67. <http://eds.b.ebscohost.com.libproxy.txstate.edu/ehost/detail?vid=3&sid=5b156e23-408d-4970-add4-77515317def9@sessionmgr113&hid=115&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ==#db=eih&AN=13136792>
- Baser, K. H. C., & Buchbauer, G. (2009). *Handbook of essential oils: science, technology, and applications*. CRC press.
- Bautista-Hernández, I., Aguilar, C. N., Martínez-ávila, G. C. G., Torres-León, C., Ilina, A., Flores-Gallegos, A. C., Kumar Verma, D., & Chávez-González, M. L. (2021). Mexican oregano (*Lippia graveolens* kunth) as source of bioactive compounds: A review. *Molecules*, 26(17), 1–19.

<https://doi.org/10.3390/molecules26175156>

Bernath, J. (1997). *Some scientific and practical aspects of production and utilisation of oregano in central Europe.*

BRUNE, M., HALLBERG, L., & SKÅNBERG, A. -B. (1991). Determination of Iron-Binding Phenolic Groups in Foods. *Journal of Food Science*, 56(1), 128–131. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1991.tb07992.x>

Calpouzou, L. (1954). Botanical aspects of oregano. *Economic Botany*, 8(3), 222–233.

da Silva Rocha, K.A.; Kozhevnikova, E.F.; Kozhevnikov, I. V. . (2018). *Heteropoly acid catalysts for the valorization of biorenewables: Isomerization of caryophyllene oxide in green solvents.*

Daferera, D. J., Tarantilis, P. A., & Polissiou, M. G. (2002). Characterization of essential oils from Lamiaceae species by Fourier transform Raman spectroscopy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(20), 5503–5507.

Gan, R.-Y. ., Chan, C.-L. ., Yang, Q.-Q. ., Li, H.-B. ., Zhang, D. ., Ge1, Y.-Y. ., Gunaratne, A. ., Ge1, J. ., & Corke, H. (2019). *Bioactive compounds and beneficial functions of sprouted grains. In Sprouted Grains: Nutritional Value, Production and Applications.*

Gayoso, L., Roxo, M., Caverro, R. Y., Calvo, M. I., Ansorena, D., Astiasarán, I., & Wink, M. (2018). Bioaccessibility and biological activity of *Melissa officinalis*, *Lavandula latifolia* and *Origanum vulgare* extracts: Influence of an in vitro gastrointestinal digestion. *Journal of Functional Foods*, 44, 146–154.

Grevsen, A. (2009). *No Title.*

Han, X., & Parker, T. L. (2017). Anti-inflammatory, tissue remodeling, immunomodulatory, and anticancer activities of oregano (*Origanum vulgare*) essential oil in a human skin disease model. *Biochimie Open*, 4(March), 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.biopen.2017.02.005>

Hashemipour, H., Kermanshahi, H., Golian, A., & Veldkamp, T. (2005). *Effect of thymol and carvacrol feed supplementation on performance , antioxidant enzyme activities , fatty acid composition , digestive enzyme activities , and immune response in broiler chickens.*

Horvathova, E., Turcaniova, V., & Slamenova, D. (2007). Comparative study of DNA-damaging and DNA-protective effects of selected components of essential plant oils in human leukemic cells K562. *Neoplasma*, 54(6), 478–483.

Ietswaart, J. (1980). *A Taxonomic Revision of the Genus Origanum (Labiatae).* Leiden University Press, The Hague. 390.

Ipek, E., Zeytinoglu, H., Okay, S., & Tuylu, B. A. (2005). *Food Chemistry Genotoxicity and antigenotoxicity of Origanum oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella / microsomal test.* 93, 551–556. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.12.034>

- Iswandana, R., Pham, B. T., van Haaften, W. T., Luangmonkong, T., Oosterhuis, D., Mutsaers, H. A. M., & Olinga, P. (2016). Organ- and species-specific biological activity of rosmarinic acid. *Toxicology in Vitro*, *32*, 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.01.009>
- J., R., A., P., B., R., D., H.-F., & S., M. (2011). Oregano extract ointment for wound healing: A randomized, double-blind, petrolatum-controlled study evaluating efficacy. *Journal of Drugs in Dermatology*, *10*(10), 1168–1172. http://jddonline.com/articles/download_article/1623%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2011578222
- Jenner, P. M., Hagan, E. C., Taylor, J. M., Cook, E. L., & Fitzhugh, O. G. (1964). Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity. *Food and Cosmetics Toxicology*, *2*(C), 327–343. [https://doi.org/10.1016/S0015-6264\(64\)80192-9](https://doi.org/10.1016/S0015-6264(64)80192-9)
- Jornada, D. H., dos Santos Fernandes, G. F., Chiba, D. E., De Melo, T. R. F., Dos Santos, J. L., & Chung, M. C. (2015). The prodrug approach: A successful tool for improving drug solubility. *Molecules*, *21*(1), 42.
- Joshi, S. C., Verma, A. R., & Mathela, C. S. (2010). Antioxidant and antibacterial activities of the leaf essential oils of Himalayan Lauraceae species. *Food and Chemical Toxicology*, *48*(1), 37–40. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.09.011>
- Karkabounas, S., Kostoula, O. K., Daskalou, T., Veltsistas, P., Karamouzis, M., Zelovitis, I., Lekkas, P., Evangelou, A. M., Kotsis, N., & Skoufos, I. (2006). *Anticarcinogenic and antiplatelet effects of carvacrol*. 121–125.
- Katsionis. (2009). *No Title*.
- Kintzios, S. E. (2012). Oregano. *Handbook of Herbs and Spices: Second Edition*, *2*, 417–436. <https://doi.org/10.1533/9780857095688.417>
- Kogiannou, M. (2013). *No Title*.
- Kohlert, C., Schindler, G., März, R. W., Abel, G., Brinkhaus, B., Derendorf, H., Gräfe, E.-U., & Veit, M. (2002). *KOHLERT ET AL AVAILABILITY AND PHARMACOKINETICS OF THYMOL HERBAL MEDICINE Systemic Availability and Pharmacokinetics of Thymol in Humans*. 731–737.
- Kokkini, S. (1997). *No Title*.
- Kubatka, P., Kello, M., Kajo, K., Kruzliak, P., Výbohová, D., Mojžiš, J., Adamkov, M., Fialová, S., Veizerová, L., Zulli, A., Péč, M., Statelová, D., Grančai, D., & Büsselberg, D. (2017). Oregano demonstrates distinct tumour-suppressive effects in the breast carcinoma model. *European Journal of Nutrition*, *56*(3), 1303–1316. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1181-5>
- Leyva-I, N., Nacional, C., Nutrac, P., & Medicinales, P. (2017). *φυτά*.
- Llana-Ruiz-Cabello, M., Gutiérrez-Praena, D., Pichardo, S., Moreno, F. J., Bermúdez, J. M.,

Aucejo, S., & Cameán, A. M. (2014). Cytotoxicity and morphological effects induced by carvacrol and thymol on the human cell line Caco-2. *Food and Chemical Toxicology*, *64*, 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.12.005>

Maisanaba, S., Pichardo, S., Puerto, M., Gutiérrez-praena, D., & Cameán, A. M. (2015). Toxicological evaluation of clay minerals and derived nanocomposites: A review. *Environmental Research*, *138*, 233–254. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.024>

Mediouni, S. ., Jablonski, J. A. ., Tsida, S. ., Barsamian, A. ., Kessing, C. ., Richard, A. ., Biswas, A. ., Toledo, F. ., Andrade, V. M. ., & Even, Y. (2020). *Oregano Oil and Its Principal Component, Carvacrol, Inhibit HIV-1 Fusion into Target Cells*.

Mortimer, Έ., Ιατρικής, Π., Tor, P., Κύτταρα, K. C., Savini, I., Arnone, R., Valeria, M., & Avigliano, L. (2012). Διατροφή και Καρκίνος *Origanum Vulgare* Προκαλεί Απόπτωση στον Ανθρώπινο Κόλο. 37–41.

Moshinsky, M. (1959a). Antioxidant properties of spices, herbs and other sources. In *Nucl. Phys.* (Vol. 13, Issue 1).

Moshinsky, M. (1959b). World Spice plants. *Nucl. Phys.*, *13*(1), 104–116.

Muturi, E., & Ramirez, J. (2017). *Combined Toxicity of Three Essential Oils Against Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) Larvae*.

Nagoor Meeran, M. F., Javed, H., Tae, H. Al, Azimullah, S., & Ojha, S. K. (2017). Pharmacological properties and molecular mechanisms of thymol: Prospects for its therapeutic potential and pharmaceutical development. *Frontiers in Pharmacology*, *8*(JUN), 1–34. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00380>

Nieddu, M., Rassu, G., Boatto, G., Bosi, P., Trevisi, P., Giunchedi, P., Carta, A., & Gavini, E. (2014). Improvement of thymol properties by complexation with cyclodextrins: In vitro and in vivo studies. *Carbohydrate Polymers*, *102*(1), 393–399. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.10.084>

Palaniappan, K., & Holley, R. A. (2010). Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, *140*(2–3), 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.04.001>

Pemmaraju, S. C., Pruthi, P. A., Prasad, R., & Pruthi, V. (2013). Candida albicans biofilm inhibition by synergistic action of terpenes and fluconazole. *Indian Journal of Experimental Biology*, *51*(11), 1032–1037.

Pradhan. (1970). NII-Electronic Library Service. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, *43*, 2091. <http://www.mendeley.com/research/geology-volcanic-history-eruptive-style-yakedake-volcano-group-central-japan/>

- Rivas, L., McDonnell, M. J., Burgess, C. M., O'Brien, M., Navarro-Villa, A., Fanning, S., & Duffy, G. (2010). Inhibition of verocytotoxigenic *Escherichia coli* in model broth and rumen systems by carvacrol and thymol. *International Journal of Food Microbiology*, *139*(1–2), 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.01.029>
- Rodriguez-Garcia, I., Silva-Espinoza, B. A., Ortega-Ramirez, L. A., Leyva, J. M., Siddiqui, M. W., Cruz-Valenzuela, M. R., Gonzalez-Aguilar, G. A., & Ayala-Zavala, J. F. (2016). Oregano Essential Oil as an Antimicrobial and Antioxidant Additive in Food Products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *56*(10), 1717–1727. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.800832>
- Rosa, D. S. ., Vargas, B. P. ., Silveira, M. V. ., Rosa, C. H. ., Martins, M. L. ., & Rosa, G. . (2019). *On the Use of Calcined Agro-Industrial Waste as Palladium Supports in the Production of Eco-Friendly Catalysts: Rice Husks and Banana Peels Tested in the Suzuki–Miyaura Reaction*.
- Sharifi-Rad, M., Varoni, E. M., Iriti, M., Martorell, M., Setzer, W. N., del Mar Contreras, M., Salehi, B., Soltani-Nejad, A., Rajabi, S., Tajbakhsh, M., & Sharifi-Rad, J. (2018). Carvacrol and human health: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, *32*(9), 1675–1687. <https://doi.org/10.1002/ptr.6103>
- Singletary, K. (2010). Oregano: Overview of the literature on health benefits. *Nutrition Today*, *45*(3), 129–138. <https://doi.org/10.1097/NT.0b013e3181dec789>
- Skoufogianni, E., Solomou, A. D., & Danalatos, N. G. (2019). Ecology, cultivation and utilization of the aromatic Greek oregano (*Origanum vulgare* L.): A review. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, *47*(3), 545–552. <https://doi.org/10.15835/nbha47111296>
- Stammati, A., Bonsi, P., Zucco, F., & Moezelaar, R. (1999). *Toxicity of Selected Plant Volatiles in Microbial and Mammalian Short-term Assays*. *37*, 813–823.
- Stephens, P. J., Tarpey, P. S., Davies, H., Loo, P. Van, Greenman, C., Wedge, D. C., Nik-zainal, S., Martin, S., Varela, I., Bignell, G. R., Yates, L. R., Papaemmanuil, E., Beare, D., Butler, A., Cheverton, A., Gamble, J., Hinton, J., Jia, M., Jayakumar, A., ... Lee, M. (2012). *processes in breast cancer*. <https://doi.org/10.1038/nature11017>
- Storz, G., & Imlay, J. A. (n.d.). Oxidative stress Gisela Storz * and James A Imlay ? *Current Opinion in Microbiology*, 188–194.
- Suntres, Z. E., Coccimiglio, J., Alipour, M., Suntres, Z. E., Coccimiglio, J., & Alipour, M. (2016). *The Bioactivity and Toxicological Actions of Carvacrol The Bioactivity and Toxicological Actions of Carvacrol*. *8398*(December). <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.653458>
- Teixeira, B., Marques, A., Ramos, C., Serrano, C., Matos, O., Neng, N. R., Nogueira, J. M. F., Saraiva, J. A., & Nunes, M. L. (2013). Chemical composition and bioactivity of different oregano (*Origanum vulgare*) extracts and essential oil. *Journal of the Science of Food and Agriculture*,

93(11), 2707–2714. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6089>

Vokou, D., Kokkini, S., & Bessiere, J. M. (1993). Geographic variation of Greek oregano (*Origanum vulgare* ssp. *hirtum*) essential oils. *Biochemical Systematics and Ecology*, 21(2), 287–295. [https://doi.org/10.1016/0305-1978\(93\)90047-U](https://doi.org/10.1016/0305-1978(93)90047-U)

Wien, M., Treasurer, H., Secretary, H., President, T., Assembly, G., Assembly, G., President, P. T., Address, P., President, T., Treasurer, H., Auditors, H., President, T., Auditors, H., Meeting, V., Grants, T., Meeting, S., Committee, P., & Committee, P. (2010). Abstracts of the EASD, Stockholm 2010. In *Diabetologia* (Vol. 53, Issue S1). <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1872-z>

Wilkins, J., & Hill, S. (2006). *Food in ancient World*.

Xorianopoulos, S Skoula, A. (2004). *No Title*.

Xu, J., Zhou, F., Ji, B. P., Pei, R. S., & Xu, N. (2008). The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against *Escherichia coli*. *Letters in Applied Microbiology*, 47(3), 174–179. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02407.x>

York, N., & Garden, B. (2018). *Identification of Biblical Hyssop and Origin of the Traditional Use of Oregano-Group Herbs in the Mediterranean Region* Author (s): Alexander Fleisher and Zhenia Fleisher Published by : Springer on behalf of New York Botanical Garden Press Stable URL : h. 42(2), 232–241.

Zheng, W., & Wang, S. Y. (2001). Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11), 5165–5170.

Zu, Q. Y. F. Y. X. (2012). *Anti-proliferative and pro-apoptotic effect of carvacrol on human hepatocellular carcinoma cell line HepG-2*. 43–51. <https://doi.org/10.1007/s10616-011-9389-y>

Σκρουμπής, & Γκόλιαρης. (1992). *No Title*.