

## SALVIA : ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ – ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Δανάη Πιταροκοίλη<sup>1</sup>, Όλγα Τζάκου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Γεωπόνος MSc. Τομέας Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ

<sup>2</sup>Αν. Καθ. Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ

**Ομιλήτρια:** Ο. Τζάκου Αν. Καθηγήτρια

Τα είδη *Salvia* έχουν χρησιμοποιηθεί για τις ευεργετικές ιδιότητές τους για χιλιετίες. Η λέξη *Salvia* προέρχεται από το λατινικό *salvare* που σημαίνει σώζω. Αρχαίοι συγγραφείς αναφέρονται σε είδη *Salvia* και κυρίως στις *S. officinalis*, *S. fruticosa* (syn. *S. triloba*) και *S. pomifera* με το όνομα ελελίφασκον. Σύμφωνα με μία παροιμία ο άνθρωπος που έχει στον κήπο του *Salvia* δεν χρειάζεται γιατρό.

Μέχρι την ανακάλυψη των αντιβιοτικών η *Salvia* χρησιμοποιείτο συχνά ως συστατικό σε πτισάνες σε ασθενείς με φυματίωση για την αποφυγή εφίδρωσης. Το αιθέριο έλαιό της *S. officinalis* χρησιμοποιείται σε αρτύματα, σε παστά κρέατα και λικέρ. Η *S. officinalis* εκτός από τη χρήση της ως αρτυματικό και αντιοξειδωτικό αναφέρεται ότι έχει ένα εύρος βιολογικών δράσεων, όπως αντιβακτηριακή, μυκητοστατική, ιστατική, στυπτική και αντιδρωτική. Επιπλέον χρησιμοποιείται σε συνδυασμένα φυτικά σκευάσματα για την οξεία και τη χρόνια βρογχίτιδα. Μελέτες σε πειραματόζωα εκχυλισμάτων *S. officinalis* έδειξαν υποτασική δράση και κατευναστική του ΚΝΣ δράση. Εξαιτίας της αντιμικροβιακής δράσης και της στυπτικής λόγω των περιεχομένων ταννινών δράσης η *S. officinalis* χρησιμοποιείται ως δραστικό συστατικό διαφόρων οδοντικών παρασκευασμάτων. Μειώνει την ανάπτυξη της οδοντικής πλάκας, παρεμποδίζει τη φλεγμονή των ούλων και έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη προφύλαξη από τερηδόνα.

Επίσημα φαρμακευτικά είδη *Salvia* είναι οι *S. officinalis* και *S. fruticosa* (syn. *S. triloba*) απαντώμενες από πολύ νωρίς σε επίσημες φαρμακοποιίες και επίσημες μονογραφίες.

### Αντιμικροβιακή δράση

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία στην αντιμικροβιακή δράση του γένους *Salvia* αποκαλύπτει μία ευρεία ποικιλότητα όσον αφορά στην ευαισθησία των μικροοργανισμών, στην αποτελεσματικότητα των ελεγμένων ουσιών, ανάλογα το είδος στο οποίο αναφερόμαστε. Γενικά τα Gram(-) βακτήρια είναι λιγότερο ευαίσθητα έως καθόλου στο αιθέριο έλαιο ειδών *Salvia* συγκρινόμενο με την ευαισθησία των Gram(+) βακτηρίων. Σύμφωνα με άλλους ερευνητές δεν υπάρχει σχέση μεταξύ της ευαισθησίας των βακτηρίων στα έλαια και της αντίδρασής τους κατά Gram.

Το αιθέριο έλαιο της *Salvia* έχει παρουσιάσει παρεμποδιστική δράση σε υποχρεωτικά αναερόβια βακτήρια όπως τα *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Treponema vincentii* και καπνόφιλα μικροαερόφιλα όπως τα *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens* σε συγκεντρώσεις μεταξύ 0,06% και 0,2%.

Το έλαιο της *S. aegyptiaca*, το οποίο περιέχει κυρίως θυιόνη (41,5%) και λιμονένιο (14,7%) έδειξε αντιβακτηριακή δράση στα Gram (+) βακτήρια *Sarcina* spp. (MIC=2,0 mg/ml), *Staphylococcus aureus* (MIC=1,0 mg/ml), *Bacillus subtilis* (MIC=0,75 mg/ml) και στο ζυμομύκητα *Saccharomyces cerevisiae* (MIC=2,0 mg/ml). Κατά τους Kustrak και Pereljhjak η αντιμικροβιακή δράση ενάντια στο *Bacillus subtilis* εξαρτάται από τη σύσταση του ελαίου, για παράδειγμα το ποσοστό της 1,8-κινεόλης, του p-κυμενίου, της α- και β-θυιόνης και της καμφοράς.

Το έλαιο της *S. officinalis* βρέθηκε μέτρια αποτελεσματικό εναντίων των *Bacillus subtilis*, *Brevibacterium linens*, *Micrococcus luteus* και *Serratia marcescens*. Ξηρό μεθανολικό εκχύλισμα της *S. officinalis*, διαλυμένο σε DMSO παρεμπόδισε την ανάπτυξη του *Staphylococcus aureus* στη συγκέντρωση των 100 µg/ml.

Οι Sivropoulou et al. μελέτησαν την αντιμικροβιακή δράση του αιθέριου ελαίου της *S. fruticosa* και των κύριων συστατικών του, α- και β-θιούνη, 1,8-κινεόλη και καμφορά. Από την εργασία αυτή προκύπτει ότι και το έλαιο αλλά και οι μεταβολίτες α- και β-θιούνη, 1,8-κινεόλη είχαν αντιβακτηριακή δράση έναντι οκτώ βακτηριακών σειρών (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Rhizobium leguminosarum* και *Bacillus subtilis*), ενώ η καμφορά βρέθηκε σχεδόν ανενεργή σε όλα τα βακτήρια που εξετάστηκαν. Το έλαιο παρουσίασε βακτηριοκτόνο δράση σε 1/4000 διάλυση; διαλύσεις έως 1/10000 προκάλεσαν αξιόλογη μείωση στους βακτηριακούς ρυθμούς αύξησης.

Το φυτικό εκχύλισμα της *S. aucheri* subsp. *aucheri* ελέγχθηκε ως προς τη δράση του έναντι των βακτηρίων *Bacillus brevis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium stegmatus* και *Proteus vulgaris*, όπου παρουσίασε καλή δράση στο *Staphylococcus aureus* και μέτρια στα *Bacillus subtilis* και *Proteus vulgaris*. Υπάρχει επίσης αναφορά αντιβακτηριακής δράσης εκχυλίσματος του φυτού *S. viridis*.

Φαρμακευτικό μίγμα που είναι γνωστό ως τανσινόνη, καθώς επίσης και συστατικά του μίγματος όπως η κρυπτοτανσινόνη, η διυδροτανσινόνη I, η διυδροτανσινόνη II-A και η τανσινόνη II-B έχει βρεθεί ότι έχουν βακτηριοστατική δράση ιδιαίτερα στο *Staphylococcus aureus*. Η διυδροτανσινόνη I παρεμπόδισε τη μυκηλιακή ανάπτυξη έξι δερματοφύτων (*Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsulans* var. *sulfureum*, *Mycrosporium gypseum*, *Sabourandites canis*, *Epidermophyton floccosum*) σε συγκεντρώσεις 1,56 έως 6,25 µg/ml, δράση συγκρίσιμη με αυτή της γκρισεοφουλβίνης. Η τανσινόνη επέδειξε παρεμποδιστική δράση εναντίον του *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv. Δισκία και αλοιφή τανσινόνης έδωσαν ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα σε 455 περιπτώσεις μολύνσεων κυρίως από *Staphylococcus aureus*. Οι ουσίες 12-διμεθυλο-μουλτικαουλίνη, 12-διμεθυλο-μουλτιορθοκινόνη και 12-μεθυλο-διυδροξυακετυλοχορμινόνη από τη *S. multicaulis* είχαν σημαντική αντιφυματική δράση έναντι του *Mycobacterium tuberculosis*. Η ουσία σιρσιμαριτίνη, ένα φλαβονοειδές απομονωμένο από τα φύλλα της *S. palaestina*, φάνηκε να παρουσιάζει υψηλή δράση έναντι των *Staphylococcus aureus* (MIC=31,25 µg/ml, MBC=125 µg/ml), *St. epidermidis* (MIC=62,5 µg/ml, MBC=125 µg/ml), *E. coli* (MIC=45 µg/ml, MBC=90 µg/ml), *Pseudomonas aeruginosa* (MIC=31,25 µg/ml, MBC=125 µg/ml), *Proteus vulgaris* (MIC=31,25 µg/ml, MBC=125 µg/ml) και *Klebsiella pneumoniae* (MIC=45 µg/ml, MBC=90 µg/ml).

Σημαντική αντιβακτηριακή δράση φάνηκε να έχει το κλάσμα των διτερπενικών οξέων εκχυλίσματος *S. apiana* έναντι του βακτηρίου *Klebsiella pneumoniae* στη συγκέντρωση των 400 µg/ml και του *Bacillus subtilis* στη συγκέντρωση των 300 µg/ml και του *Staphylococcus aureus* στη συγκέντρωση των 200 µg/ml. Στο εν λόγω κλάσμα βρέθηκαν και αντιμυκητιακές ουσίες (καρνοσικό οξύ, 16-υδροξυκαρνοσικό οξύ) έναντι του μύκητα *Candida albicans* στη συγκέντρωση των 200 µg/ml.

Το φυτικό εκχύλισμα της *S. aucheri* subsp. *aucheri* ελέγχθηκε ως προς τη δράση του έναντι των μυκήτων *Alternaria alternata*, *Penicillium italicum*, *Fusarium equiseti*, *Candida albicans* και βρέθηκε μη δραστικό. Υπάρχει επίσης αναφορά αντιμυκητιακής δράσης εκχυλίσματος του φυτού *S. viridis*.

Το αιθέριο έλαιο της *S. officinalis* επέδειξε πολύ καλή δράση έναντι του φυτοπαθογόνου μύκητα *Botrytis cinerea*, ενώ βρέθηκε πρακτικά ανενεργό στους *Phytophthora cinnamomi*, *Pyrenochaeta lycopersici*, *Verticillium dahliae* και στα

ανθρωποπαθογόνα *Candida albicans* και *Trichophyton mentagrophytes*. Το αιθέριο έλαιο της *S. gilliessi* φαίνεται να έχει χαμηλή δράση στους *Alternaria solani*, *Sclerotium cepivorum* και *Colletotrichum coccodes*. Τέλος, το έλαιο *S. fruticosa* βρέθηκε ελάχιστα δραστικό έως μη δραστικό στους μύκητες *Fusarium oxysporum*, *Macrophomina phaseolina*, *Botrytis cinerea* και *Exserohilum turcicum*, *Penicillium digitatum*, *Fusarium moniliforme*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum* και *Phytophthora capsici*.

Στα πλαίσια μιας γενικότερης έρευνας του εργαστηρίου μας πάνω σε αιθέρια έλαια του γένους *Salvia* μελετήθηκε η βιολογική δράση των ελαίων των *S. fruticosa*, *S. pomifera* subsp. *calycina* και *S. sclarea* σε φυτοπαθογόνους μύκητες.

Το αιθέριο έλαιο της *S. sclarea* προκάλεσε μία δοσοεξαρτώμενη ανασχεση του μυκηλίου των τριών μυκήτων. Η ανάπτυξη του μυκηλίου του *Sclerotinia sclerotiorum* παρεμποδίστηκε πλήρως από το αιθέριο έλαιο της *S. sclarea* στη συγκέντρωση των 1000 μl/L, ενώ η ανάπτυξη των *S. cepivorum* και *F. oxysporum* f. sp. *dianthi* παρεμποδίστηκαν κατά 94,44% και 72,04%, αντίστοιχα στη συγκέντρωση των 2000 μl/L. Επιπλέον, το έλαιο ήταν μυκητοτοξικό στον μύκητα *S. sclerotiorum* στη συγκέντρωση των 2000 μl/L. Οι τιμές EC<sub>50</sub> του ελαίου της *S. sclarea* για κάθε μύκητα ήταν οι εξής: *Sclerotinia sclerotiorum* (EC<sub>50</sub>=492,55 μl/L), *Sclerotium cepivorum* (EC<sub>50</sub>=544,17 μl/L) και *Fusarium oxysporum* f. sp. *dianthi* (EC<sub>50</sub>=584,36 μl/L).

Παράλληλα ελέγχθηκαν και οι ουσίες λιναλοόλη και οξικός εστέρας της λιναλοόλης, κύρια συστατικά του ελαίου, ως προς τη δράση τους στους μύκητες *S. sclerotiorum*, *S. cepivorum* και *F. oxysporum* f. sp. *dianthi* σε συγκεντρώσεις έως 1500 μl/L. Η λιναλοόλη και ο οξικός εστέρας της λιναλοόλης προκάλεσαν διαφόρου βαθμού ανασχεσης ανάλογα με το είδος του μύκητα. Οι τιμές EC<sub>50</sub> της λιναλοόλης για τα *S. sclerotiorum*, *S. cepivorum* and *F. oxysporum* f. sp. *dianthi* ήταν 146,15, 563,94 and 661,76 μl/L, αντίστοιχα. Ο οξικός εστέρας της λιναλοόλης παρεμπόδισε την ανάπτυξη του *S. sclerotiorum* (EC<sub>50</sub>=549,62 μl/L), ενώ στους άλλους μύκητες που δοκιμάστηκαν οι τιμές EC<sub>50</sub> υπερέβησαν τη συγκέντρωση των 1500 μl/L.

Η λιναλοόλη, η οποία αποτελούσε το 18,46% του ολικού ελαίου, επέδειξε παρεμφερή δράση με αυτή του ολικού ελαίου, στους *S. cepivorum* και *F. oxysporum* f. sp. *dianthi*, ενώ στον *S. sclerotiorum* η λιναλοόλη ήταν πιο δραστική. Εν αντιθέσει, ο οξικός εστέρας της λιναλοόλης (31,05%) ήταν ελάχιστα αποτελεσματικός στους μύκητες *S. cepivorum* και *F. oxysporum* f. sp. *dianthi*, ενώ στον *S. sclerotiorum* παρουσίασε δράση παρεμφερή με αυτή του ελαίου.

Το αιθέριο έλαιο της *S. pomifera* subsp. *calycina* ελέγχθηκε ως προς τη δράση του στους μύκητες *Fusarium oxysporum* f. sp. *dianthi*, *F. solani* f. sp. *cucurbitae*, *F. proliferatum*, *Verticillium dahliae*, *Sclerotinia sclerotiorum* και *Rhizoctonia solani*. Το έλαιο παρουσίασε πλήρη ανασχεση στις συγκέντρωση των 1000 μl/L σε δύο από τους έξι εξεταζόμενους μύκητες, *S. sclerotiorum* και *R. solani*. Στη συγκέντρωση των 2000 μl/L προκλήθηκε 65-78% και 52% παρεμπόδιση στα είδη του *Fusarium* και στο *V. dahliae*, αντίστοιχα.

Οι τιμές EC<sub>50</sub> του ελαίου της *S. pomifera* subsp. *calycina* για κάθε μύκητα ήταν οι εξής: *Rhizoctonia solani* (EC<sub>50</sub>=257,34 μl/L), *Sclerotinia sclerotiorum* (EC<sub>50</sub>=410,07 μl/L), *Fusarium solani* f. sp. *cucurbitae* (EC<sub>50</sub>=412,38 μl/L), *F. proliferatum* (EC<sub>50</sub>=636,02 μl/L) και *F. oxysporum* (EC<sub>50</sub>=1002,78 μl/L). Μετά από κλασματοποίηση του ελαίου, δοκιμάστηκαν τα δύο κλάσματα στους δύο πιο ευαίσθητους μύκητες *Rhizoctonia solani* και *Sclerotinia sclerotiorum*. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το κλάσμα των υδρογονανθράκων δεν παρεμπόδισε τους μύκητες ενώ αυτό των οξυγονωμένων υδρογονανθράκων παρουσίασε δράση παρόμοια με αυτή του ολικού ελαίου.

Οι τιμές EC<sub>50</sub> του δραστικού κλάσματος ήταν 203,95 μl/L για το μύκητα *R. solani* και 286,41 μl/L για το *S. sclerotiorum*. Επιπλέον το κλάσμα αυτό είχε μυκητοτοξική δράση και στους δύο μύκητες (*R. solani*, *S. sclerotiorum*) στις συγκεντρώσεις των 2000 και 1000 μl/L, αντίστοιχα.

Οι τιμές  $EC_{50}$  του μίγματος των ισομερών  $\alpha$ - και  $\beta$ -θυιόνης ήταν 557,31  $\mu\text{L/L}$  για το *R. solani* και 438,44  $\mu\text{L/L}$  για το *S. sclerotiorum*.

Η δράση του αιθερίου ελαίου της *S. pomifera* subsp. *calycina* και του κλάσματος των οξυγονωμένων υδρογονανθράκων δεν οφείλεται καθαρά στην παρουσία της  $\alpha$ - και  $\beta$ -θυιόνης καθώς η παρεμπόδιση της ανάπτυξης του μυκηλίου που προκαλεί η συγκέντρωση των 500  $\mu\text{L/L}$  του μίγματος των ισομερών είναι μέτρια (46,67% για το μύκητα *S. sclerotiorum*. και 58,52% για το *R. solani*). Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε περαιτέρω μελέτη χρησιμοποιώντας τη συγκέντρωση των 1000  $\mu\text{L/L}$  της  $\alpha$ - και  $\beta$ -θυιόνης, η οποία έδειξε ότι αύξηση της συγκέντρωσης των ισομερών δεν οδήγησε σε αύξηση της ανάσχεσης της ανάπτυξης των μυκήτων.

Το αιθέριο έλαιο δύο πληθυσμών της *S. fruticosa* και των κύριων συστατικών του (1,8-κινεόλης και καμφορά) μελετήθηκε ως προς τη δράση του έναντι πέντε φυτοπαθογόνων μυκήτων (*Fusarium oxysporum* f. sp. *dianthi*, *F. solani* f. sp. *cucurbitae*, *F. proliferatum*, *Rhizoctonia solani* και *Sclerotinia sclerotiorum*). Το έλαιο των δύο πληθυσμών παρουσίασε δράση σε τρεις από τους μύκητες που εξετάστηκαν. Το έλαιο του πληθυσμού από την Πάρνηθα παρεμπόδισε την ανάπτυξη του *R. solani* ( $EC_{50}=398,73 \mu\text{L/L}$ ) και του *F. solani* f. sp. *cucurbitae* ( $EC_{50}=444,79 \mu\text{L/L}$ ) και το έλαιο από τη Σίφνο την ανάπτυξη του *R. solani* ( $EC_{50}=706,27 \mu\text{L/L}$ ) και του *S. sclerotiorum* ( $EC_{50}=773,20 \mu\text{L/L}$ )

Ο μύκητας *R. solani*, ο οποίος ήταν ο πιο ευαίσθητος, παρεμποδίστηκε πλήρως και από τα δύο έλαια στη συγκέντρωση των 2000  $\mu\text{L/L}$ . Σύμφωνα με τις τιμές  $EC_{50}$  το έλαιο από την Πάρνηθα βρέθηκε πιο δραστικό από αυτό της Σίφνου.

Για να εκτιμηθεί η δράση των κύριων συστατικών των ελαίων χρησιμοποιήθηκε καθαρή 1,8-κινεόλη (16,9 και 34,7% στους πληθυσμούς Πάρνηθας και Σίφνου, αντίστοιχα) και καμφορά (15,6 και 15,9%, αντίστοιχα) σε συγκεντρώσεις έως 500  $\mu\text{L/L}$ . Η καμφορά βρέθηκε αποτελεσματική, μειώνοντας κατά 51,65 και 64,86%, την ανάπτυξη των *S. sclerotiorum* και *R. solani*, αντίστοιχα, στη συγκέντρωση των 500  $\mu\text{L/L}$ . Τα τρία είδη του *Fusarium* ήταν λιγότερο ευαίσθητα στις καθαρές ουσίες. Η 1,8-κινεόλη δεν προκάλεσε σημαντική ανάσχεση της ανάπτυξης των μυκήτων.

### **Αντιϊκή δράση**

Οι Sinvoroulou et al. έχουν αναφέρει ότι το αιθέριο έλαιο της *S. fruticosa* και τα κύρια συστατικά του,  $\alpha$ - και  $\beta$ -θυιόνη, 1,8-κινεόλη και καμφορά είχαν υψηλή αντιϊκή δράση έναντι του Herpes Simplex Virus 1 (ubiquitous human virus).

Από εκχύλισμα *S. officinalis* έχουν απομονωθεί διτερπένια, τα οποία παρουσιάζουν αντιϊκή δράση. Το σαφικινολίδιο (safficinolide) ήταν δραστικό κατά του VSV (vesicular stomatitis virus) και η σαγεόνη (sageone) έδειξε αντιϊκή δράση κατά του HSV (herpes simplex virus type 1).

Σύμφωνα με Βούλγαρους ερευνητές υδατικό και αλκοολικό εκχύλισμα *S. officinalis* ήταν δραστικά κατά της γρίπης, έρπητα ιού και ιών δαμαλίτιδας.

### **Καρδιαγγειακή και νεφρική δράση**

Στην Κίνα φυσικά φάρμακα προερχόμενα από τις ρίζες της *S. miltiorrhiza* χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενειών όπως η καρδιοεγκεφαλική ισχαιμία, η θρόμβωση, και σε αγωγές νευρασθενικής αύπνίας και στην πρόληψη μυοκαρδιακού εμφράγματος λόγω του ότι είναι ικανά να μειώσουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, να κινητοποιήσουν την κυκλοφορία του αίματος και να μειώσουν τη στάση του αίματος.

Η ουσία ντανσενσου,  $\beta$  (3,4-διυδροξυφενυλ-)λακτικό οξύ που απομονώθηκε από υδατοδιαλυτό κλάσμα της *S. miltiorrhiza*, έχει αναφερθεί ότι διαστέλλει την στεφανιαία αρτηρία και ανταγωνίζεται τις αγγειοσυσταλτικές αντιδράσεις που έχουν προκληθεί από τη μορφίνη και την προπρανολόλη.

Οι ρίζες της *S. miltiorrhiza* έχει αποδειχθεί ότι παρεμποδίζουν τη βιοσύνθεση κυτταρικής χοληστερόλης και ότι έχουν αγγειοδιασταλτικές, υποτασικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Είναι ευεργετικές σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Όμως η χρήση του αφηνήματος της *S. miltiorrhiza* σε περιπτώσεις υπέρτασης είναι αμφισβητούμενη γιατί προκαλεί ταυτόχρονα αγγειοδιαστολή και αγγειοσυστολή, εξαρτώμενη από τη δόση και το αγγείο-στόχο. Η *S. miltiorrhiza* διαστέλλει τα στεφανιαία αγγεία και σε χαμηλές (3 mg/ml) και σε υψηλές (10 mg/ml) συγκεντρώσεις, ενώ συστέλλει τις νεφρικές, μηνιαίες και μεσεντερικές αρτηρίες μόνο σε υψηλότερες συγκεντρώσεις (10 mg/ml).

Μεταξύ των ουσιών που ελαττώνουν τη στάση του αίματος, τα διτερπένια αμπιετανίου μιλιτρόνη, Ro09-0680 και σαλβιινόνη παρουσίασαν *in vivo* δοσοεξαρτώμενη παρεμπόδιση στη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε κονίκλους, προκληθείσα από κολλαγόνο. Το ακετυλοσαλβιανολικό οξύ A είχε σημαντική *in vitro* και *in vivo* παρεμπόδιση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων σε επίμυες και κονίκλους, που προκλήθηκε από το ADP, το κολλαγόνο και το αραχιδονικό οξύ. Το ροσμαρινικό οξύ έχει βρεθεί να έχει αντιθρομβωτική δράση.

Το λιθοσπερμικό οξύ B, το οποίο απομονώθηκε από υδατοδιαλυτό κλάσμα της *S. miltiorrhiza* προωθεί την ινωδόλυση και αυξάνει τη στεφανιαία ροή του αίματος.

Το αφένημα της *S. miltiorrhiza* έχει αναφερθεί ως ένας χρήσιμος παράγοντας κατά της στηθάγχης καθώς διαστέλλει τα στεφανιαία αγγεία.

Από μελέτη της επίδρασης του εκχυλίσματος *S. miltiorrhiza* στη νεφρική λειτουργία σε φυσιολογικούς επίμυες βρέθηκε ότι μετά από μία ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση (10 mg/100 g βάρους σώματος), αυξήθηκε ο όγκος των ούρων και η ουρία στα ούρα, καθώς και η απέκκριση της κρεατινίνης, του νατρίου, του καλίου και του ανόργανου φωσφορικού άλατος. Υδατικό εκχύλισμα της *S. miltiorrhiza* όταν χορηγήθηκε επί μακρόν σε ουραιμικούς αρουραίους με ελαφρά ή μέτρια ουραιμία, έχει αναφερθεί ότι μείωσε τα επίπεδα του αζώτου της ουρίας, της κρεατινίνης, της μεθυλουανιδίνης και του γουανιδοηλεκτρικού οξέος, καθώς και ότι αύξησε τη συγκέντρωση του γουανιδοηλεκτρικού οξέος στον ορρό αίματος καθώς επίσης και τη ροή αίματος στο νεφρικό ιστό, ενώ μείωσε την αντοχή των νεφρικών αγγείων και την πίεση του αίματος.

Το λιθοσπερμικό μαγνήσιο B (magnesium lithospermate B), ένα τετραμερές του καφεϊκού οξέος, βρέθηκε ότι προκαλεί σημαντική μείωση του επιπέδου του αζώτου της ουρίας, της κρεατινίνης, του ανόργανου φωσφορικού άλατος, της μεθυλουανιδίνης και του γουανιδοηλεκτρικού οξέος στο αίμα ουραιμικών μέσω διατροφής με αδενίνη επίμυων και επέδειξε αξιόλογη βελτίωση στα συμπτώματα ουραιμίας σε αυτούς τους επίμυες. Μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση λιθοσπερμικού μαγνησίου B (10 mg/kg) σε επίμυες με νεφρική ανεπάρκεια προκληθείσα από αδενίνη, τα επίπεδα του ποσοστού πειραματικής νεφρικής διήθησης, της νεφρικής ροής πλάσματος και της νεφρικής ροής αίματος αυξήθηκαν, ενώ μειώθηκε η αντοχή των νεφρικών αγγείων.

Τα νεφρά διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης ως συνέπεια μιας αρχικής ατέλειας στη νεφρική αιμοδυναμική που επηρεάζει τη κατακράτηση των ηλεκτρολυτών. Διαπιστώθηκε ότι το λιθοσπερμικό μαγνήσιο B δεν έχει επιπτώσεις στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αλλά προκαλεί τη διαστολή των αγγείων αίματος, την αύξηση της νεφρικής ροής αίματος και τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας με την ενίσχυση της παραγωγής και της έκκρισης προσταγλανδίνης E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) στα νεφρά μέσω ενεργοποίησης του συστήματος καλλικρεΐνης.

Το κλάσμα πολυσακχαριτών που απομονώθηκε από ρίζες της *S. miltiorrhiza* το οποίο περιέχει ένα μεγάλο ποσοστό ουρονικών οξέων, βρέθηκε ότι μειώνει τα συμπτώματα πειραματικής νέφρωσης, που προκλήθηκε από αμινονουκλεοσίδιο σε επίμυες.

Εξανολικό εκχύλισμα ριζών *S. miltiorrhiza* έχει δειχθεί ότι έχει ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Το μετά νατρίου άλας της θειικής τανσινόνης Π-Α επιδεικνύει αξιοσημείωτη καρδιαγγειακή δράση. Μετά από θεραπεία με το μετά νατρίου άλας της θειικής τανσινόνης Π-Α ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις και εγκεφαλική θρομβοεμβολή, τα συμπτώματα όπως στηθαγχικός πόνος και αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα μειώθηκαν και οι ισχαιμικές διαφοροποιήσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα έδειξαν μια πιο ομαλή πορεία.

Έχουν μελετηθεί κλινικά τα αιμοδυναμικά αποτελέσματα της *S. miltiorrhiza*, έχουν συγκριθεί με εκείνα της νιτρογλυκερίνης, και έχει καθοριστεί ότι και τα δύο φάρμακα είχαν παρόμοια δράση αγγειοδιαστολής. Και τα δύο φάρμακα μείωσαν την αίσθηση πίεσης της αριστερής κοιλίας και αύξησαν την καρδιακή παροχή, αν και τα αποτελέσματα της *S. miltiorrhiza* ήταν εμφανώς ανώτερα και με μεγαλύτερη διάρκεια εκείνων της νιτρογλυκερίνης.

Το υδατικό εκχύλισμα της *S. miltiorrhiza* βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά το ρυθμό θνησιμότητας και ότι έχει ένα προστατευτικό ρόλο στην μυοκαρδιακή ισχαιμία και την αρρυθμία που έχει προκληθεί από χημικούς παράγοντες (ισοπροτερενόλη ή χλωριούχο βάριο) και στην καρδιακή ισχαιμία που έχει προκληθεί από απολίνωση της στεφανιαίας αρτηρίας. Οι τανσινόνες έχει αναφερθεί ότι προστατεύουν το μυοκάρδιο από διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας και το μεταβολισμό, προκληθείσες από ανεπάρκεια οξυγόνου.

Όπως προαναφέρεται η καρδιαγγειακή δράση αποδίδεται σχεδόν αποκλειστικά στη *S. miltiorrhiza*. Όμως από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα φαίνεται ότι και η *S. officinalis* έχει τη δυνατότητα μείωσης της πίεσης του αίματος. Το υδατο-αλκοολικό εκχύλισμα *S. officinalis* όταν εφαρμόστηκε σε γαλές ενδοφλέβια ή στο δωδεκαδάκτυλο προκάλεσε μία μέτρια αλλά παρατεταμένη μείωση του αίματος.

#### **Αντιοξειδωτική δράση, αντιφλεγμονώδη δράση και προληπτική δράση στην ογκογένεση**

Μέσα στη τελευταία δεκαετία, η σημασία των ελεύθερων ριζών στην αιτιολογία των ασθενειών έχει αναγνωριστεί όλο και περισσότερο και έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων στη βιοχημική αξιολόγηση των γεγονότων που συνδέονται με την ανάπτυξη μεταλλαξιόγένησης, ογκογένεσης ή/και καρκίνου. Οι βιομεμβράνες είναι πλούσιες σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία είναι πολύ ευαίσθητα στη υπεροξειδωτική αλλοίωση που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες. Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται από μεταβολικά μονοπάτια μέσα στο σώμα ή μπορούν επίσης να προκληθούν από το μετασχηματισμό συγκεκριμένων ξеноβιοτικών μορίων και από οικολογικούς ρύπους. Διαιτητικά συμπληρώματα φυσικών αντιοξειδωτικών ενεργούν ως προστατευτικοί παράγοντες ενάντια στις ελεύθερες ρίζες και μπορούν, σε επαρκή ποσότητα, να ενεργήσουν ως αποδοτικοί δεσμευτές των ελεύθερων ριζών προτού εμφανιστεί βλάβη σε οποιοδήποτε ιστό.

Τα φύλλα της *S. officinalis* είναι ευρέως γνωστά για την βασιζόμενη στις περιεχόμενες φαινολικές ουσίες αντιοξειδωτική δράση τους. Εμπορικά εκχυλίσματα *S. officinalis* χρησιμοποιούνται κύρια στη βιομηχανία τροφίμων, αλλά μπορεί να εφαρμοστούν και στην ανθρώπινη υγεία. Τα κύρια φαινολικά διτερπένια τα οποία παρουσιάζουν υψηλή αντιοξειδωτική δράση είναι τα: καρνοσικό οξύ, η καρνοσόλη, η ροσμανόλη, το ισομερές της επιροσμανόλη, η 7-μεθυλοεπιροσμανόλη και το ροσμαρινικό οξύ, του οποίου η δράση συγκρίνεται με αυτή του ασκορβικού οξέος. Κατά τον έλεγχο μιας ποικιλίας φαινολικών ουσιών απομονωμένων από φυτά ως προς τις αντιοξειδωτικές ιδιότητές τους, με τη χρήση ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων αορτής (HAEC) για την οξείδωση της λιποπρωτεΐνης LDL, βρέθηκε ότι τα πλέον ισχυρά αντιοξειδωτικά στο HAEC σύστημα ήταν το καρνοσικό οξύ, η καρνοσόλη και το ροσμαρινικό οξύ.

Κάποια φυσικά ισχυρά αντιοξειδωτικά όπως η καρνοσόλη αποδείχθηκε ότι έχουν αντιφλεγμονώδη και ανασταλτικά αποτελέσματα όσον αφορά την έναρξη δημιουργίας όγκων σε πειράματα με μύες. Επίσης κάποια συστατικά της *S. officinalis*, το ουρσολικό οξύ και/ή το ολεανολικό οξύ τα οποία δεν έχουν αντιοξειδωτική δράση, μπορεί να

αποδειχθούν ότι είναι πολλά υποσχόμενες ουσίες στη πρόληψη φλεγμονών και καρκίνου. Το ουρσολικό οξύ, ένα τριτερπένιο παραγόμενο από το σκουαλένιο και ευρισκόμενο έως 4% (σε ξηρό βάρος) στα φύλλα *S. officinalis* έχει αντιφλεγμονώδη δράση και αναστέλλει την ογκογένεση σε δέρμα μυών. Πρόσφατα πειράματα αντιφλεγμονώδους δράσης εκχυλισμάτων *S. officinalis* επιβεβαίωσαν ότι το ουρσολικό οξύ είναι το κύριο δραστικό συστατικό, υπεύθυνο για την αντιφλεγμονώδη δράση της *S. officinalis*.

Το ουρσολικό οξύ παρουσίασε σημαντική κυτταροτοξική δράση σε καρκινικά λεμφατικά κύτταρα λευχαιμίας P-388 ( $ED_{50}=3,15 \mu\text{g/ml}$ ) και στη σειρά L-1210 ( $ED_{50}=4,0 \mu\text{g/ml}$ ) όπως επίσης σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα πνευμόνων A-549 ( $ED_{50}=4,0 \mu\text{g/ml}$ ). Η ικανότητα παρεμπόδισης ογκογένεσης του ουρσολικού οξέος είναι συγκρίσιμη με εκείνη του ρετινοϊκού οξέως (RA), ενός γνωστού αναστολέα ανάπτυξης όγκων.

Έχει αναφερθεί ότι παράγωγα ναφθοκινόνης που έχουν απομονωθεί από την *S. aethiopsis* έχουν ένα παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ ως μη στεροειδικά αντιφλεγμονώδη (NSAI) μόρια όσον αφορά τη μείωση οιδήματος που προκλήθηκε από καρραγενίνη και των συστολών που προκαλούνται από φαινυλ-p-κινίνη. Η αιθιοπινόνη, ένα ο-ναφθοκινόνο-διτερπένιο που προέρχεται από τις ρίζες της *S. aethiopsis* έδειξε ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση και μη ευαισθησία σε τραυματικά ερεθίσματα σε πειράματα με τροκτικά και αυξημένη διάρκεια αιμορραγίας σε μύες. Η αιθιοπινόνη φάνηκε να είναι εξίσου αποτελεσματική όπως κάποια NSAI φάρμακα.

Οι ελεύθερες ρίζες διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην παρεμπόδιση επιβλαβών μεταβολών στο κυτταρικό DNA και τα γονοτοξικά αποτελέσματα που προκαλούνται από την ακτινοβολία ιονισμού στους ιστούς θηλαστικών. Πολλά φάρμακα και χημικές ουσίες είναι γνωστά ότι αυξάνουν το ποσοστό επιβίωσης στα ζώα. Μελέτες σε πειραματόζωα εκχυλισμάτων *S. miltiorrhiza* έδειξαν ότι τα εκχυλίσματα αυτά έχουν μια δυνατότητα να αποτρέψουν τις δια X-ακτινοβολίας προκληθείσες πνευμονικές βλάβες και ότι υψηλή δόση γ-ακτινοβολίας προκάλεσε κρίσεις συνάθροισης αιμοπεταλίων.

Μεταβολίτες από τη *S. canariensis* έχει αναφερθεί ότι έχουν κυτταροτοξική δράση έναντι της καρκινικής σειράς HeLa 229.

Από μελέτη που πραγματοποιήθηκε για τη δράση τανσινονών κατά πέντε καρκινικών σειρών A-549 (πνεύμονα), SK-OV-3 (ωοθήκη), SK-MEL-2 (μελάνωμα), XF-498 (κεντρικό νευρικό σύστημα), HCT-15 (παχύ έντερο) βρέθηκε ότι 18 απομονωμένες τανσινόνες είχαν σημαντική κυτταροτοξική δράση στις δοκιμασθείσες σειρές, γεγονός το οποίο πιθανά να οφείλεται στον κοινό τους σκελετό ναφθοκινόνης. Η μεθυλενετανσινικόνη και η τανσινιδιόλη παρουσίασαν την ισχυρότερη δράση με τιμές  $IC_{50}$  από 0,4  $\mu\text{g/ml}$  στην A-549 έως 2,2  $\mu\text{g/ml}$  στην SK-MEL-2 και 0,3  $\mu\text{g/ml}$  στην SK-MEL-2 έως 0,9  $\mu\text{g/ml}$  στην SK-OV-3, αντίστοιχα.

Κατά τους Sivgoroulou et al. το αιθέριο έλαιο της *S. fruticosa* και των κύριων συστατικών του, α- και β-θυιόνη, 1,8-κινεόλη και καμφορά παρουσίασαν κυτταροτοξική δράση έναντι της κυτταρικής σειράς Vero (African Monkey kidney).

Από μελέτη που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της δράσης ολικών μεθανολικών εκχυλισμάτων πέντε ελληνικών ειδών *Salvia* (*S. fruticosa* (τέσσερα διαφορετικά ενδιαιτήματα), *S. pomifera* subsp. *calycina*, *S. ringens*, *S. sclarea* και *S. verbenaca*) βρέθηκε ότι στη δοκιμή κυτταροτοξικότητας επί των ναυπλίων της γαρίδας *Artemia salina*, όλα τα δείγματα εκτός από αυτά της *S. fruticosa* (συλλογή Σίφνος) and *S. verbenaca* (συλλογή Ζάκυνθος) ήταν πολύ δραστικά παρουσιάζοντας τιμές  $ED_{50}$  μικρότερες από 300  $\mu\text{g/ml}$ . Στην περίπτωση των εκχυλισμάτων της *S. fruticosa* που δοκιμάστηκαν στις καρκινικές σειρές HCA (human colon adenocarcinoma), HepG2, MCF-7 και HPC (human pancreatic carcinoma) τα δείγματα που προερχόταν από την Κάλυμνο και την Κρήτη βρέθηκε να είναι δραστικά έναντι της HCA με

LC<sub>50</sub> = 60,4 και 40,1 μg/ml, αντίστοιχα. Αξιοσημείωτο είναι ότι μόνο ένα δείγμα της *S. fruticosa*, από την Κάλυμνο, ήταν δραστικό στην HepG2 με LC<sub>50</sub> = 68,1 μg/ml. Στη καρκινική σειρά MCF-7 τα εκχυλίσματα της *S. fruticosa* από τρεις διαφορετικές τοποθεσίες (Κάλυμνος, Ρόδος και Κρήτη) παρουσίασαν παρόμοια δράση (LC<sub>50</sub> = 43,1, 41,1 και 42,3 μg/ml, αντίστοιχα).

### **Αντιμεταλλαξιόγonos δράση**

Μελέτες της αντιμεταλλαξιόγonos δράσης *S. officinalis* έχουν ξεκινήσει από τις τελευταίες δεκαετίες του '80, όταν υδατικά εκχυλίσματα *S. officinalis* ελέγχθηκαν για τη δυνατότητα να μειώνουν τη μεταλλαξιόγενεση της *Salmonella typhimurium* TA 98 της Tgr-P-2, ένα καρκινογόνο το οποίο βρίσκεται σε κάποια τρόφιμα. Τα υδατικά εκχυλίσματα μείωσαν τη μεταλλαξιόγενεση της Tgr-P-2 κατά 90%.

### **Δράση εναντίον του πεπτικού έλκους**

Το σαλβιανολικό οξύ Α βρέθηκε να είναι ισχυρός παρεμποδιστής των γαστρικών H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, αποτελεσματικό στην αναστολή έκκρισης γαστρικού οξέος καθώς και ότι αναστέλλει γαστρικές αλλοιώσεις που οφείλονται σε στρες. Οι ομάδες υδροξυλίων του σαλβιανολικού οξέος Α βρέθηκαν να είναι δομικά σημαντικές σε ανταγωνιστική αλληλεπίδραση με ATP, μειώνοντας τη φωσφορυλίωση του γαστρικού ενζύμου υπεύθυνου για την έκκριση του οξέος. Το σαλβιανολικό οξύ Α βρέθηκε να είναι 10 φορές ισχυρότερο ως παρεμποδιστής H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, άλλα λιγότερο αποτελεσματικό στην ανάσχεση της έκκρισης οξέος από το ευρέως γνωστό αντιελκωτικό παράγοντα, την ομεπραζόλη.

### **Αντισπασμωδική δράση**

Αντισπασμωδική δράση *in vitro* έχει αναφερθεί για εκχυλίσματα των *S. officinalis* και *S. fruticosa* τα οποία αναστέλλουν τις συστολές των λείων μυών που έχουν προκληθεί από ακετυλοχολίνη, ισταμίνη, σεροτονίνη και χλωρίδιο του βαρίου κατά 60-80%. Σε αντίθεση εκχύλισμα της *S. verbenaca* αύξησε τη σπασμογενή δράση που προκλήθηκε από σπασμογενείς ουσίες σε απομονωμένα τμήματα λείων μυών του ειλεού ινδοχοιριδίου. Παρόλο που κάποια συστατικά του αιθερίου ελαίου της *S. officinalis* όπως το πινένιο ή η βορνεόλη (σε μεγαλύτερες δόσεις) έδειξαν σπασμογενή δράση *per se*, έχει αναφερθεί η δόσοεξαρτώμενη αντισπασμωδική δράση του αιθερίου ελαίου *in vitro* (σε ειλέο ινδοχοιριδίου) και *in vivo*. Οι ουσίες καμφορά και βορνεόλη από το έλαιο της *S. lavandulifolia* δοκιμάστηκαν ως προς τη σπασμολυτική δράση σε απομονωμένο ιστό δωδεκαδακτύλου επίμυος και έδειξαν σημαντική παρεμποδιστική δράση έναντι ενός τουλάχιστον από τους χημικούς παράγοντες που προκαλούν σπασμούς (χλωρίδιο του βαρίου και ακετυλοχολίνη).

Η ενδοφλέβια ένεση γαλακτώματος αιθερίου ελαίου *S. officinalis* είχε ως αποτέλεσμα τη μερική ή ολική λύση του συνεσταλαμένου Oddis σφυγκτήρα του ινδοχοιριδίου, που είχε προκληθεί με ενδοφλέβια χορήγηση υδροχλωρικής μορφίνης.

### **Υπογλυκαιμική δράση**

Βάσει εθνοφαρμακολογικών δεδομένων και φαρμακολογικών μελετών οι *S. officinalis*, *S. lavandulifolia*, *S. fruticosa* και *S. aegyptiaca* έχουν ισχυρές υπογλυκαιμικές ιδιότητες. Το αιθέριο έλαιο της *S. officinalis* βρέθηκε να είναι υπογλυκαιμικά ενεργό σε φυσιολογικούς ή σε δια αλλοξανίου διαβητικούς επίμυες. Εργαστηριακά πειράματα όπου οι επίμυες υπέστησαν αγωγή με υδατικά εκχυλίσματα *S. lavandulifolia* έδειξαν ότι η υπογλυκαιμική δράση μπορεί να είναι αποτέλεσμα διάφορων συγχρόνων μηχανισμών. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνεται η δυναμοποίηση της έκκρισης ινσουλίνης προκληθείσα από γλυκόση, αύξηση της περιφερειακής απορρόφησης γλυκόσης και μειωμένη εντερική

απορρόφηση γλυκόσης. Σε περίπτωση χρόνιας χορήγησης, η υπερπλασία των παγκρεατικών νησίδων προτάθηκε ως φυσιολογικό υπόστρωμα για την υπογλυκαιμική δράση υδατικού εκχυλίσματος *S. lavandulifolia*.

Υδατικά εκχυλίσματα φύλλων της *S. fruticosa*, τα οποία χρησιμοποιούνται στις περιοχές της Ανατολικής Μεσογείου ως υπογλυκαιμικός παράγοντας, δοκιμάστηκαν σε φυσικώς διαβητικούς κονίκλους και σε κονίκλους διαβητικούς δια χορηγήσεως αλλοξανίου. Το εκχύλισμα της *S. fruticosa* δεν τροποποίησε τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα. Σε κονίκλους οι οποίοι λάμβαναν ενδοφλέβια γλυκόση το εκχύλισμα δεν είχε δράση. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι η χορήγηση *S. fruticosa* προκαλεί υπογλυκαιμία κυρίως μειώνοντας την εντερική απορρόφηση της γλυκόσης.

### **Ηπατοπροφυλακτική δράση**

Έχουν αναφερθεί διάφοροι παράγοντες που βλάπτουν το ήπαρ. Ιδιαίτερα οι ελεύθερες ρίζες που προέρχονται από το οξυγόνο και άλλα χημικά φαίνεται ότι είναι ισχυροί ζημιόγονοι παράγοντες. Μπορεί επομένως να υποτεθεί ότι φάρμακα με αντιοξειδωτικές ιδιότητες μπορεί να είναι αποτελεσματικά στην προστασία του ήπατος από οξειδωτικές βλάβες που έχουν προκληθεί λόγω στρες.

Το υδατικό εκχύλισμα ριζών της *S. miltiorrhiza* έχει αναφερθεί ότι έχει δεσμευτική δράση ελευθέρων ριζών και ότι δρα προστατευτικά έναντι βλαβών του ήπατος που προκαλούνται από χημικά όπως ο τετραχλωράνθρακας. Πραγματοποιήθηκε μελέτη των επιδράσεων επτά φαινολικών ενώσεων, που απομονώθηκαν από υδατικό εκχύλισμα της *S. miltiorrhiza*, σε υπεροξειδωτική βλάβη ηπατικών μικροσωμάτων, ηπατικών κυττάρων και ερυθρών αιμοσφαιρίων επίμυων. Μεταξύ των ενώσεων που δοκιμάστηκαν, το σαλβιανολικό οξύ A βρέθηκε να είναι το δραστικότερο. Η ικανότητα του σαλβιανικού οξέος A να προστατεύει τις βιομεμβράνες μπορεί να αποδοθεί στη παρουσία των πολλών ομάδων υδροξυλίου που φέρει το μόριο. Το σαλβιανολικό οξύ B, το οποίο απομονώθηκε από τις ρίζες της *S. miltiorrhiza* βρέθηκε να δεσμεύει το DPPH. Το σαλβιανολικό οξύ B παρεμπόδισε την ενδοθηλιακή βλάβη μέσω της αντιοξειδωτικής του δράσης, αύξησε την περιεκτικότητα της βιταμίνης E σε LDL, παρεμπόδισε την οξειδωτική μετατροπή της LDL σε υπερχοληστεριναϊκά πειραματόζωα και μείωσε τη χοληστερόλη στο πλάσμα.

Το ολεανολικό και το ουρσολικό οξύ έχουν αντιυπερλιπιδαιμικές ιδιότητες. Τα οξέα αυτά βρέθηκαν δραστικά στην προστασία ηπατικών βλαβών που έχουν προκληθεί από χημικούς παράγοντες σε πειραματόζωα, με το ουρσολικό οξύ να υπερέχει του ολεανολικού.

Επίσης μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αποδείξει την ηπατοπροστατευτική δράση των υπέργειων τμημάτων της *S. plebeia*, ένα είδος που χρησιμοποιείται στη λαϊκή θεραπευτική παραδοσιακά για θεραπεία της ηπατίτιδας στη Ταϊβάν.

### **Δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)**

Σε πειραματικές μελέτες σε γαλές, το εκχύλισμα της *S. miltiorrhiza* ανέστειλε τον σπλαγχνικό πόνο στον εμπρόσθιο πυρήνα του θαλάμου. Θεωρήθηκε ότι η αναλγητική αυτή δράση ασκήθηκε μέσω του ΚΝΣ. Η παρεμποδιστική δράση των εκχυλισμάτων μπορεί να αποδοθεί στην αλληλεπίδραση των δραστικών ουσιών με τις θέσεις της βενζοδιαζεπίνης (BDZ) των GABA υποδοχέων. Ομάδες επιστημόνων έχουν αναφέρει τη παρουσία δεσμευτών του υποδοχέα βενζοδιαζεπίνης σε εκχυλίσματα φυτών, τα οποία χρησιμοποιούνται στη λαϊκή θεραπευτική ως αντισπασμωδικά και ηρεμιστικά. Δραστικά συστατικά βρέθηκε να είναι παράγωγα φλαβονοειδών με χαμηλή μικρομοριακή συγγένεια για τον εγκεφαλικό BDZ υποδοχέα και σε κάποιες περιπτώσεις χαρακτηρίζονται ως μερικώς ανταγωνιστές, καταδεικνύοντας εκλεκτική αγχολυτική δράση, αλλά όχι ηρεμιστική δράση. Αντίθετα η σιρσιόλη, ένα φλαβονοειδές από τη *S. guaranica* έχει υπνωτικές ιδιότητες χωρίς να παρουσιάζει μυοχαλαρωτική ή αντισπασμωδική δράση. Η σιρσιόλη βρέθηκε να είναι ένας

αποτελεσματικός, μικρής συγγένειας ανταγωνιστής για τον υποδοχέα τύπου I βενζοδιαζεπίνης στον εγκεφαλικό φλοιό επίμυων. Η αλληλεπίδραση αυτή προκαλεί καταπραϋντική και υπνωτική δράση, αλλά δεν έχει αγχολυτική δράση και δεν επιφέρει μυοχαλάρωση.

Σε κάποιες *in vitro* μελέτες διτερπένια όπως το καρνοσικό οξύ και η καρνοσόλη, τα οποία δεσμεύονται στο διάυλο χλωρίου του συμπλέγματος GABA/βενζοδιαζεπίνης υποδοχέα σε ιστούς του εγκεφάλου, θεωρήθηκαν ως δραστικοί παράγοντες παρεμπόδισης στο ΚΝΣ.

Το σαλβιανολικό οξύ Α σε δόσεις 3 και 10 mg/kg βελτιώνει την μειωμένη λειτουργία της μνήμης που έχει προκληθεί από εγκεφαλική ισχαιμία σε ποντίκια. Στην ομάδα αυτών που είχαν δεχτεί επέμβαση με σαλβιανολικό οξύ Α παρατηρήθηκε χαμηλότερος αριθμός λαθών και το διάστημα ερεθισμού-αντίδρασης ήταν μεγαλύτερο από αυτό της ομάδας του μάρτυρα. Το σαλβιανολικό οξύ Α όταν χορηγήθηκε ενδοφλέβια στην ίδια δοσολογία βρέθηκε ότι μειώνει την περιεκτικότητα μαλονδιαλδεύδης στον φλοιό του εγκεφάλου, στον ιππόκαμπο και στο ραβδωτό σώμα σε αρουραίους με εγκεφαλική ισχαιμία *in vivo*. Σε δόσεις 10-100 nM εμφάνισε παρεμπόδιση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων του εγκεφάλου και δέσμευσης ελευθέρων ριζών υδροξυλίου. Λόγω των αποτελεσμάτων αυτών θεωρείται ότι η προστατευτική επίδραση σε εγκεφαλικές βλάβες και η βελτίωση της εκμάθησης και της μνήμης μπορεί να σχετίζεται με την αντιοξειδωτική δράση του σαλβιανολικού οξέως Α. Το ροσμαρινικό, το λιθοσπερμικό οξύ και τα μεθυλ-εστερικά παράγωγά του, είναι οξέα που έχουν απομονωθεί από μεθανολικό εκχύλισμα της *S. miltiorrhiza*. Οι προαναφερθείσες ουσίες βρέθηκε ότι έχουν ισχυρή παρεμποδιστική δράση στην αδενυλική κυκλάση στον εγκέφαλο επίμυος και σε ερυθρά αιμοσφαίρια επίμυων.

Μεταξύ των τανσινόνων που απομονώθηκαν από τη *S. miltiorrhiza* η μιλτιρόνη παρουσίασε τη μεγαλύτερη δυνατότητα δράσης σε βιοδοκιμές δέσμευσης του κεντρικού υποδοχέα βενζοδιαζεπίνης BDZ ( $IC_{50}=0,3 \mu M$ ). Όταν δόθηκε δια στόματος (10-60 mg/kg) σε ποντίκια, παρουσίασε ηρεμιστική δράση. Σε αντίθεση με τη διαζεπάμη, η μιλτιρόνη δεν είχε μυοχαλαρωτική επίδραση. Χρόνια θεραπεία μυών με την ουσία μιλτιρόνη (10 mg/kg) δύο φορές την ημέρα για περίοδο 17 ημερών δεν προκάλεσε κατευναστική δράση και δεν προκάλεσε εξάρτηση στο φάρμακο, καθώς και αντιδράσεις στέρησης. Από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν προκύπτει ότι η μιλτιρόνη και ένα συνθετικό ανάλογό της μπορούν να θεωρηθούν πιθανά μη κατευναστικά και αγχολυτικά φάρμακα που δεν προκαλούν εθισμό.

### **Εντομοκτόνος και αποθητική δράση**

Τα αιθέρια έλαια και τα περιεχόμενα μονοτερπένια είναι τα κύρια δραστικά συστατικά της εντομο/ακαρεοκτόνου και/ή αποθητικής δράσης ειδών του γένους *Salvia*. Από μελέτες διαπιστώνεται η καπνογόνος δράση (*S. fruticosa*), η τοπική τοξικότητα (*S. cardiophylla*, *S. fruticosa*), η αντιτροφική ή αποθητική δράση (*S. officinalis*, *S. sclarea*, *S. fruticosa*) των αιθερίων ελαίων σε συγκεντρώσεις αρκετά υψηλές.

### **Τοξικότητα**

Η *S. officinalis* και τα εμπορικά παρασκευάσματά της, είτε μέσω κατάποσης είτε δια εισπνοής, βρέθηκε ότι προκαλούν σπασμούς που προέρχονται από το ΚΝΣ, αποτέλεσμα που είναι γνωστό περισσότερο από ένα αιώνα. Από μελέτη νευροτοξικότητας που πραγματοποιήθηκε σε επίμυες βρέθηκε ότι η οριακή υποσπασμωδική δόση ήταν 0,3 g/kg. Οι σπασμοί ξεκινούσαν στη δόση των 0,5 g/kg και γίνονταν θανατηφόροι στη δόση των 1,25 g/kg. Καθημερινά επαναλαμβανόμενες ενέσεις υποκλινικών δόσεων αιθερίου ελαίου, είχαν αθροιστικά τοξικό αποτέλεσμα, που κατέληγε σε σπαστικές κρίσεις. Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μοντέλα επιληψίας σε επίμυες, το αιθέριο έλαιο της *S. officinalis* φαίνεται ότι μειώνει το όριο που προκαλεί επιληψία.

Η τοξικότητα του αιθερίου ελαίου προκαλείται από την περιεκτικότητα σε κετονικά τερπένια (θυϊόνη και καμφορά) με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η κατάποσή του. Οι ουσίες θυϊόνη και καμφορά είναι γνωστό ότι είναι πολύ τοξικές όταν χρησιμοποιούνται σε παρατεταμένη θεραπεία. Ιδιαίτερα η καμφορά, ακόμη κι όταν λαμβάνεται δια στόματος σε μικρές ποσότητες ή όταν η λήψη της συνδέεται με άλλους παράγοντες μπορεί να έχει σοβαρά ή θανατηφόρα επακόλουθα σε μικρά παιδιά. Λόγω της δεδομένης τοξικότητας του αιθερίου ελαίου της *S. officinalis* η δρόγη ή το εκχύλισμα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η αλληλεπίδραση του με άλλα φάρμακα μπορεί επίσης να είναι επικίνδυνη. Η *S. officinalis* μπορεί να παρεμβάλλεται σε υπάρχουσες υπογλυκαιμικές και αντισπασμωδικές θεραπείες και μπορεί να κάνει πιο αποτελεσματική την ηρεμιστική δράση άλλων φαρμάκων. Έχει αναφερθεί η αλληλεπίδραση του εκχυλίσματος της *S. miltiorrhiza* με τη βαρφαρίνη, ένα αντιθρομβωτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην πρόληψη θρομβοεμβολικών παθήσεων.

Λόγω της μεγάλης αναλογίας των ουσιών α- και β-θυϊόνη στο αιθέριο έλαιο, οι οποίες είναι γνωστό ότι έχουν εκτροπικές ιδιότητες, η *S. officinalis* αντενδεικνύεται στην εγκυμοσύνη. Επιπλέον οι αιμορροΐδες και οι οξείες φλεγμονές αποτελούν αντένδειξη για τη χρήση *S. officinalis* ή παρασκευασμάτων της. Οξείες τιμές LD<sub>50</sub> για το αιθέριο έλαιο *S. officinalis* έχουν βρεθεί να είναι 2,6 g/kg (δια στόματος/επίμυ) και 5 g/kg (διαδερμικά/κόνικλο). Λόγω της μέτριας ερεθιστικής δράσης του ελαίου στο δέρμα δεν συνιστάται στην αρωματοθεραπεία.

Η *S. lavandulifolia* έχει αναφερθεί ότι έχει εκτροπική δράση λόγω της σχετικά υψηλής περιεκτικότητάς της σε οξικό εστέρα του σαβινολίου σε κάποιους χημειότυπους της. Επίσης έχει παρατηρηθεί εκτροπική δράση της *S. fruticosa*. Ένεση υδατικών (800 mg/kg) ή αιθανολικών (400 mg/ml) εκχυλισμάτων *S. fruticosa* για μεγάλη περίοδο (30 συνεχόμενες μέρες) μείωσε τον αριθμό των εμφυτευμάτων ή των βιώσιμων εμβρύων και αύξησε το ποσοστό απορρόφησης των εμβρύων σε εγκύους επίμυες. Επομένως οι δρόγες και τα σκευάσματά τους πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

## Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Badisa RB, Tzakou O, Couladis M, Pilarinou E. Cytotoxic activities of *Salvia* plants of the Labiatae family. *Pharm. Biol.*, 2004; 42: 640-645.
2. Baricevic D and Bartol T. The biological/pharmacological activity of the *Salvia* genus. *Pharmacology In: Sage, The genus Salvia*, Ed. S. E. Kintzios, Luxembourg: Harwood Academic Publishers; 2000: 143-184.
3. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines: A Guide for Health Professionals*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2002: 408-411.
4. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS, eds. Klein S, Rister RS trans. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin, TX: American Botanical Council; 1998.
5. Daferera DJ, Ziogas BN, Polissiou MG. GC-MS analysis of essential oils from some greek aromatic plants and their fungitoxicity on *Penicillium digitatum*. *J. Agric. Food Chem.*, 1998; 46: 1739-1745.
6. Exarchou V, Nenadis N, Tsimidou M, Gerathanassis IP, Troganis A, Boskou D. Antioxidant activities and Phenolic composition of extracts from Greek oregano, Greek sage and summer savory. *J. Agric. Food Chem.*, 2002; 50: 5294-5299.
7. Πιταροκόλλη Δανάη Χημική σύσταση αιθερίων ελαίων ειδών *Salvia* που φύονται στην Ελλάδα και αντιμυκητιακές ιδιότητες αυτών. Μ.Δ.Ε. Αθήνα: 1999.
8. Pitarokili D, Tzakou O, Kalamarakis A. Activity of the Essential Oil of *Salvia pomifera* L. ssp. *calycina* (Sm) Hayek Against Soil Borne Pathogens. *J. Essent. Oil Res.*, 2002; 14: 72-75.
9. Pitarokili D, Tzakou O, Loukis A, Harvala C. Volatile Metabolites from *Salvia fruticosa* as Antifungal Agents in Soil Borne Pathogens. *J. Agric. Food Chem.*, 2003; 51: 3294-3301.
10. Pitarokili D, Couladis M, Petsikos-Panayotarou, Tzakou O. Composition and Antifungal Activity on Soil-Borne Pathogens of the Essential Oil of *Salvia sclarea* from Greece. *J. Agric. Food Chem.*, 2002; 50: 6688-6691.
11. Sivropoulou, A., Nikolaou, C., Papanikolaou, E., Kokkini, S., Lanaras, T., Arsenakis, M., 1997. Antimicrobial, cytotoxic and antiviral activities of *Salvia fruticosa* essential oil. *J. Agric. Food Chem.*, 1997; 45: 3197-3201.
12. Ulubelen A. Cardioactive and antibacterial terpenoids from some *Salvia* species. *Phytochemistry*, 2003; 64: 395-399.