

Μελέτη χημικών συστατικών-Βιολογικές δράσεις Ελληνικών θυμαρίσιων μελιών

Δρ. Ιωάννα .Β. Χήνου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
Φαρμακευτικό Τμήμα, Τομέας Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων,
ichinou@pharm.uoa.gr

Μέλι είναι το προϊόν που παράγουν οι μελιτοφόρες μέλισσες από το νέκταρ ή τις διάφορες εκκρίσεις των φυτών. Οι μέλισσες συλλέγουν το νέκταρ ή αυτές τις εκκρίσεις (μελιτώματα) των φυτών και στην συνέχεια τα συμπυκνώνουν και τα μετουσιώνουν με την προσθήκη των αδενικών τους εκκρίσεων σε μέλι, που αποτελεί μία από τις πιο θρεπτικές φυσικές τροφές.

Σύμφωνα με τον ορισμό του Κώδικα Τροφίμων και ποτών “ως μέλι νοείται το τρόφιμο που παράγουν οι μελιτοφόρες μέλισσες από το νέκταρ των ανθέων ή από εκκρίσεις που προέρχονται από ζωντανά μέρη των φυτών ή που βρίσκονται πάνω σε αυτά (νέκταρ ή εκκρίσεις) συλλέγουν, μεταποιούν, αναμιγνύουν σε δικές τους ειδικές ουσίες αποταμιεύουν και αφήνουν να ωριμάσει στις κηρήθρες της κυψέλης” και μόνον αυτό επιτρέπεται να κυκλοφορεί σύμφωνα και με το ισχύον Προεδρικό διάταγμα 498 του 1981 που καθορίζει τους όρους και τις προϋποθέσεις διακίνησης του μελιού στην κατανάλωση.

Το Μέλι, σε όλη την διάρκεια της Ελληνικής Ιστορίας αποτέλεσε την βασικότερη γλυκαντική ύλη και μέχρι σήμερα αποτελεί σημαντικό συμπλήρωμα υγιεινής διατροφής. Ιστορικά, υπάρχουν αναφορές για την χρήση του μελιού στην αρχαία Αίγυπτο από το 3.500 π.Χ., ενώ το μέλι καταγράφεται ως τροφή εκλεκτή για θεούς και ημίθεους στην Ελληνική μυθολογία, και εθεωρείτο επίσης σύμβολο αφθονίας. Πολλές αναφορές υπάρχουν για το μέλι από την αρχαία Ελληνική γραμματολογία σε έργα του Ισοκράτη, του Αριστοφάνη, του Αισχύλου, του Θεόκριτου, του Ευρυπίδη, του Ομηρου (Ιλιάδα και Οδύσσεια), καθώς και σε έργα του Αριστοτέλη και του Γαληνού.

Η ιδιομορφία της Ελληνικής φύσης, ο φυτικός της πλούτος (περισσότερα από 6.000 φυτικά είδη) και η νομαδικότητα της Ελληνικής μελισσοκομίας προσφέρουν μέλια πυκνότερα με ποικίλες χαρακτηριστικές γεύσεις αρώματα και χρωματισμούς που ξεχωρίζουν από τα αντίστοιχα μέλια ξένων χωρών γιατί δημιουργούν **χαρακτηριστικές Ελληνικές ποιότητες**. Είναι ουσιώδες και πρέπει να γίνει κατανοητό, ότι π.χ. η γεύση του **θυμαρίσιου μελιού είναι μοναδική στον κόσμο,**

αλλά αντίστοιχα και το **Ελληνικό πευκόμελο και ελατόμελο** ανήκουν στις **σπάνιες ποιότητες στον κόσμο**. Επίσης στην τελική σύνθεση του Ελληνικού μελιού συμμετέχουν περισσότερα από 100 είδη διαφορετικών φυτών σε μικρό ή μεγάλο ποσοστό. Η ποικιλία αυτή των φυτών έχει σαν αποτέλεσμα να υπερτερεί στα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά από μέλια χωρών, τα οποία προέρχονται κυρίως από μονοκαλλιέργειες και του προσδίδονται και σπουδαιότερες βιολογικές ιδιότητες στα Ελληνικά μέλια. Ποιοτικά λοιπόν το Ελληνικό μέλι θεωρείται από τα καλύτερα στον κόσμο και οι ποσότητες παραγωγής και κατανάλωσης στην Ελλάδα βρίσκονται επίσης σε πολύ υψηλά επίπεδα.

Είναι δε παράδοξο το γεγονός, ότι στην διεθνή βιβλιογραφία από **τα πλέον μη μελετημένα μέλια είναι το Ελληνικό**. Τα μέλια άλλων χωρών αποτελούν αντικείμενο συνεχιζόμενης μελέτης από Ερευνητικά Κέντρα, Βιομηχανίες και τον κρατικό μηχανισμό για την προστασία της γεωγραφικής τους προέλευσης από νοθεία και για την αξιολόγηση των ποικίλων βιολογικών (ευεργετικών) ιδιοτήτων τους και της τροφικής αξίας τους (πχ. Μέλια Ισπανίας, Ιταλίας, Τουρκίας, Πορτογαλίας, Γαλλίας, Νέας Ζηλανδίας, Καναδά, Κορέας, Πολωνίας, Σουρινάμ, Αιθιοπίας κλπ.).

Παράλληλα χωριστό αντικείμενο μελέτης είναι εκείνο των πολλών και εξαιρετικά σημαντικών βιολογικών ιδιοτήτων του μελιού. Έχει μελετηθεί διεθνώς η *in vitro* αντιμικροβιακή δράση μελιών σε σειρά παθογόνων (αερόβιων και αναερόβιων) βακτηρίων και μυκήτων απομονωθέντων κυρίως από πυογενή μετεγχειρητικά τραύματα. Σε αναπτυσσόμενες χώρες του Τρίτου Κόσμου το μέλι έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα υπό μορφήν επιθεμάτων, για την επούλωση πληγών και χειρουργικών τραυμάτων με αριστα αποτελέσματα, αντικαθιστώντας σχεδόν τα αντιβιοτικά. Επίσης πολλές μελέτες έχουν γίνει για τις αντικαρκινικές ιδιότητες του μελιού, την δράση του ως τρόφιμο στους διαβητικούς, την επουλωτική δράση σε τραύματα και εγκαύματα, την υπακτική του δράση, την χρήση του σε δυσπεψίες, έναντι του βακτηρίου *Helicobacter pylori* κλπ.).

Το Ελληνικό μέλι, εμφανίζει ενισχυμένο ρόλο στη παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή, αλλά και στη χρήση του ως βιολειτουργικού τροφίμου (nutraceutical). Στα πλαίσια συστηματική μελέτης της χημικής σύστασης Ελληνικών μελιών, θα επικεντρωθούμε στην επιστημονική δουλειά που αφορά χημικές αναλύσεις, και βιολογικές δράσεις (αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, κυτταροτοξικές, οιστρο-αντιοιστρογονικές), 10 μελιών, μονοκαλλιεργειών (θυμαριού) *Thymus*. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας, είναι: η εξαγωγή στοιχείων για ουσίες που θα

μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δακτυλικά αποτυπώματα χαρακτηριστικών ποικιλιών Ελληνικού θυμαρίσιου μελιού.

Γιατί Ελληνικό Θυμαρίσιο Μέλι ??

- Το θυμαρίσιο μέλι είναι το διασημότερο από την αρχαιότητα Ελληνικό μέλι
- Εξαιρετικά ακριβό σε υψηλές αναλογίες θυμαριού
- Η καλύτερη γεύση και άρωμα ίσως ανάμεσα στα Ελληνικά μέλια

Το πειραματικό μέρος, αφορά τη μελέτη χημικών συστατικών Ελληνικών θυμαρίσιων μελιών Μελετήθηκαν **10 μέλια, μονοκαλλιεργείων *Thymus* με προέλευση από :**

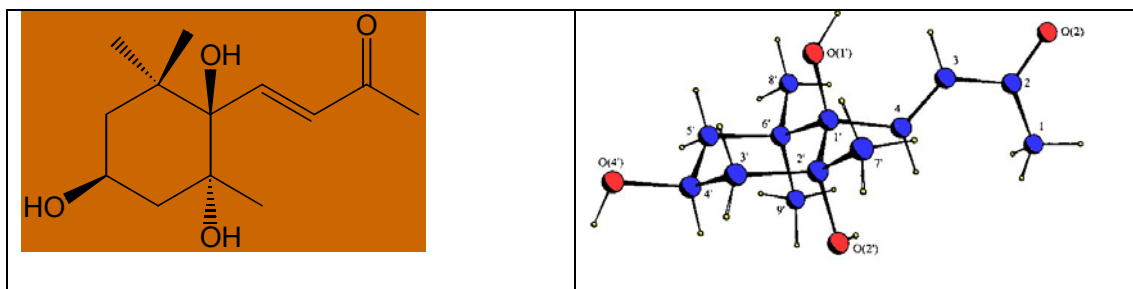
- Μάνη A (41.28%)
- Κουφονήσια B (55%)
- Κύθηρα1 C (58.57%)
- Κύθηρα2 D (46.12%)
- Κώς E (67.74%)
- Κρήτη(Ηράκλειο)F (72.29%)
- Κρήτη(Σφακιά)G (24.25%)
- Ψαρά H (83.79%)
- Ρόδος I (55.58%)
- Κέα (Τζιά) J (49.15%)

Η φυτική και γεωγραφική προέλευση όλων των δειγμάτων μελιού που εξετάστηκαν είχαν προηγουμένως προσδιοριστεί, από την γεωπόνο κα Σ. Καραμπουρνιώτη (Διευθύντρια Ποιοτικού ελέγχου της Μελισσοκομικής Εταιρείας «Αττική» Πίττας Α.Ε.Β.Ε.Ε) με την τεχνική της μικροσκοπικής ανάλυσης γυρεοκόκκων κατά Louveaux. Η τεχνική αυτή, επιτρέπει τον προσδιορισμό, της φυτικής προέλευσης των μελιών, βάσει των γυρεοκόκκων φυτικής προέλευσης που αυτά περιέχουν.

Γεωγραφικές περιοχές προέλευσης των μελετηθέντων δειγμάτων θυμαρίσιων Ελληνικών μελιών

Τα επιλεγμένα θυμαρίσια μέλια, μετά από κατάλληλη χημική επεξεργασία εμφάνισαν χημικό συστατικό που φάνηκε να χαρακτηρίζει πολλά από τα δείγματα. Το χημικό αυτό συστατικό απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε με σύγχρονες φασματοσκοπικές μεθόδους. Η ουσία προσδιορίστηκε ως E-4-(1,2,4-Trihydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl)-but-3-en-2-one. Η τριόλη αυτή εμφανίστηκε μόνο στα δείγματα Ελληνικών μελιών με υψηλά % ποσοστά από γυρεόκοκκους *Thymus sp.* (μεγαλύτερα από 50%)

E-4-(1,2,4-Trihydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl)-but-3-en-2-one



Καθώς η προαναφερθείσα τριόλη, εμφανίζεται μόνο σε δείγματα υψηλής περιεκτικότητας Θυμαρίσιου μελιού, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως Η ουσία θα μπορούσε να αποτελέσει ουσία χημικό δείκτη, -αποτύπωμα στα θυμαρίσια Ελληνικά μέλια, ψηλής περιεκτικότητας σε γυρεόκοκκους θυμαριού των οποίων την υψηλή εμπορική σημασία γνωρίζουμε.

Στη συνέχεια έγινε μια προσπάθεια μελέτης για την προέλευση αυτής της ουσίας, για το αν δηλαδή προέρχεται από την φυσική πηγή τροφής της μέλισσας (δηλαδή τα θυμάρια) ή εάν τρεφόμενη με θυμάρι παράγει η ίδια την ουσία αυτή.

Έτσι συλλέχθηκαν ποσότητες από τα 4 πλέον συχνά απαντώμενα φυτικά είδη *Thymus* (*Coridothymus capitatus*, *Thymus longicaulis ssp chaubardii*, *Thymus boissieri var. boissieri* και *Thymus leucospermus*) εκχυλίσθηκαν με διαλύτες αυξανόμενης πολιότητας και στη συνέχεια χρωματογραφήθηκαν σε αντίστοιχα χρωματογραφικά συστήματα με εκείνα στα οποία απομονώθηκε η τριόλη. Δεν εμφανίστηκε καμμία αναλογία στο χρωματογραφικό προφίλ των εκχυλισμάτων των παραπάνω θυμαριών σε σχέση με τις χρωματογραφίες της απονωθείσας τριόλης

Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν ότι η παραπάνω ουσία δεν προκύπτει από το φυτό (από αποικοδόμηση καροτενοειδών του) αλλά από χημική μετατροπή καροτενοειδών κατά τη διάρκεια ή μετά την μεταφορά στη κυψέλη από τις μέλισσες.

Στη συνέχεια της Επιστημονικής αυτής δουλειάς, μελετήθηκαν τα πτητικά συστατικά των δειγμάτων μας. Έτσι επίσης σε δείγματα μελιών θυμαριού παρατηρήθηκαν πτητικά συστατικά, παράγωγα του 3,4,5 trimethoxybenzoate, που μέχρι σήμερα είχαν αναφερθεί μόνο σε δείγματα μελιού Μανούκα της Αυστραλίας (*Leptospermum scoparium*), ενώ ιδιαίτερα αξιοσημείωτη ήταν η εμφάνιση καθώς και απομόνωση-ταυτοποίηση της ουσίας 3-hydroxy-4-phenyl-2-butanone ενός φυσικού προϊόντος με εξαιρετική οσμή. Η χημική ουσία αυτή δεν έχει ανιχνευθεί ποτέ μέχρι σήμερα, σε κανένα είδος μελιού και σε κανένα φυτό της Ελληνικής χλωρίδας. Επειδή η συγκεκριμένη ουσία δεν μπορούσε να προσδιοριστεί με τις βιβλιοθήκες του GC-MS, απομονώθηκε, και προσδιορίστηκε ως 3-hydroxy-4-phenyl-2-butanone, ουσία που είχε προηγουμένα αναφερθεί ως συστατικό των αιθερίων ελαίων των υποτροπικών φυτών *Mimusops elengi* L. (Sapotaceae) από την Μαλαισία και *Wisteria floribunda* από την Ιαπωνία .

Όλα τα δείγματα μελιών, καθώς και οι απομονωμένες ουσίες τους, ελέγχθηκαν για τις βιολογικές τους δράσεις και εμφάνισαν μέση έως ισχυρή αντιμικροβιακή δράση έναντι πρότυπων Gram(±) βακτηριακών στελεχών (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, των βακτηρίων της στοματικής κοιλότητας *S. viridians* και *S. mutans* και των περισσότερων από 17 κλινικά ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη, καθώς των ανθρωπαθογόνων μυκήτων *C. albicans*, *C. tropicalis* και *C. glabrata*. Όλα τα δείγματα που μελετήθηκαν έδειξαν μεγάλη αντιμικροβιακή δράση, ειδικά δε οι καθαρές ουσίες (η υδρόξυκετόνη και η τριόλη) εμφάνισαν MIC τιμές 0.15-3.2mg/mL and 0.04-2.1mg/mL αντίστοιχα, με εξειδικευμένη δράση έναντι των βακτηρίων της στοματικής κοιλότητας. Συνολικά τα θυμαρίσια μέλια εμφάνισαν αντίστοιχα ισχυρές δράσεις ανάλογα με την ποσότητα που περιέχουν την τριόλη (η ποσότητα που την περιέχουν δε, είναι ευθέως ανάλογη με την ποσότητα γυρεοκόκκων θυμαριού που περιέχουν τα δείγματα).

Στα πλαίσια της παρούσης ερευνητικής εργασίας, εκτιμήθηκε η ικανότητα εκχυλισμάτων Ελληνικών μελιών, καθώς και απομονωμένων ουσιών από τα μέλια αυτά, να προστατεύουν το DNA κυττάρων τα οποία εκτίθενται σε οξειδωτικούς παράγοντες, όπως το H₂O₂. Το τελευταίο είναι γνωστό ότι δημιουργείται *in vivo* και εμπλέκεται σε μία σειρά ασθενειών, όπως τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τις νευρο-

εκφυλιστικές παθήσεις, τον καρκίνο και σε αυτή ακόμα τη φυσιολογική γήρανση. Οι τοξικές επιπτώσεις του H_2O_2 οφείλονται κυρίως στην ικανότητά του να δημιουργεί πολύ δραστικές ελεύθερες ρίζες οι οποίες προκαλούν βλάβες σε όλα τα συστατικά των κυττάρων, με πιο ευαίσθητο και σημαντικό το DNA.

Στη μελέτη μας οι βλάβες στο DNA ανιχνεύτηκαν με μία ευαίσθητη μέθοδο η οποία ονομάζεται comet assay. Για την μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν T-λεμφοκύτταρα σε καλλιέργεια τα οποία προ-επώαστηκαν για 30 λεπτά με διάφορες συγκεντρώσεις εκχυλισμάτων ή απομονωμένων ουσιών από Ελληνικά μέλια. Ακολούθως τα κύτταρα εκτέθηκαν σε οξειδωτικό στρες υπό τη μορφή H_2O_2 και στη συνέχεια έγινε αξιολόγηση βλαβών στο DNA και υπολογίστηκε η προστασία που προσέφερε το κάθε δείγμα. Κατά την μελέτη αυτή βρέθηκε ότι πολύ καλή προστασία σε συγκέντρωση 10 mg/ml παρουσίασαν τα εκχυλίσματα: βουτανολικό εκχύλισμα από μέλι πορτοκάλι Λακωνίας, και βουτανολικό εκχύλισμα από μέλι πεύκου Εύβοιας. **Συνοπτικά δεν εμφάνισαν αντιοξειδωτική προστασία στις εξεταζόμενες συγκεντρώσεις τα περισσότερα μέλια από Θυμαρία και Βαμβάκι**

Μελετήθηκαν επίσης τα δείγματα μελιών μας 1) ως προς την οιστρογονική/αντιοιστρογονική τους δράση σε κύτταρα καρκίνου μαστού (MCF-7) προσδιορίζοντας την IGFBP-3 πρωτεΐνη με ELISA και 2) ως προς τη δράση τους στη βιωσιμότητα κυττάρων καρκίνου ενδομητρίου (Ishikawa), μαστού (MCF 7) και προστάτη με την μέθοδο MTT.

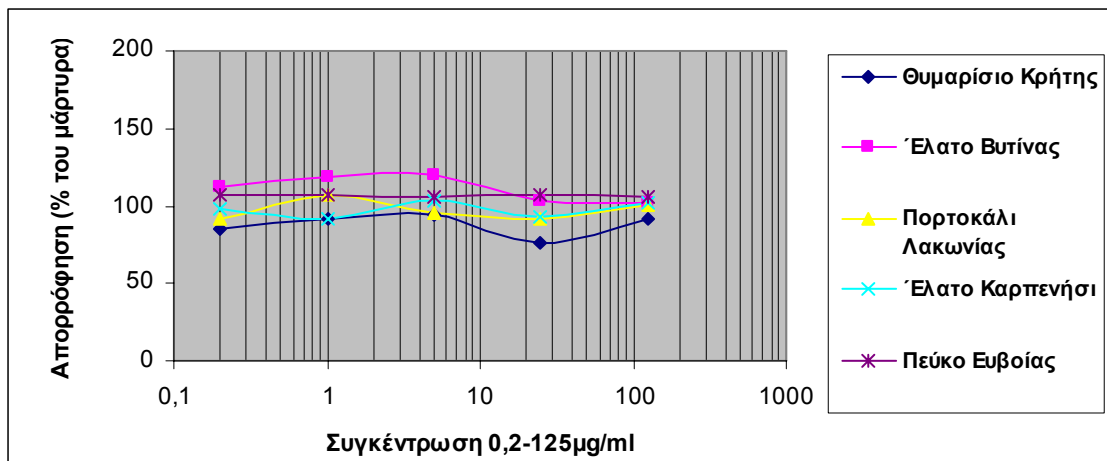
Τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν ότι τα θυμαρίσια μέλια εμφανίζουν μια ασθενή οιστρογονική σε υψηλές συγκεντρώσεις (20-100μg/ml), και αντιοιστρογονική δράση σε χαμηλές συγκεντρώσεις (0,2-5μg/ml) ενώ ελαττώνουν δραστικά την βιωσιμότητα των κυττάρων καρκίνου ενδομητρίου.

Στο σύνολό τους τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν πειραματικά την επίδραση των μελιών και δη των θυμαρίσιων στις οιστρογονικές-αντιοιστρογονικές διαδικασίες του ανθρώπινου οργανισμού και ειδικά τα θυμαρίσια μέλια που εμφανίζουν και χημειοπροστατευτική δράση έναντι καρκίνου μαστού, προστάτη και ενδομητρίου. Μέσω όλων αυτών των βιολογικών ελέγχων τα μέλια και ειδικά τα δείγματα θυμαρίσιων μελιών, λόγω των υψηλών αντιμικροβιακών δράσεών τους, συγκαταλέγονται στα βιολειτουργικά τρόφιμα υψηλής αποδοχής.

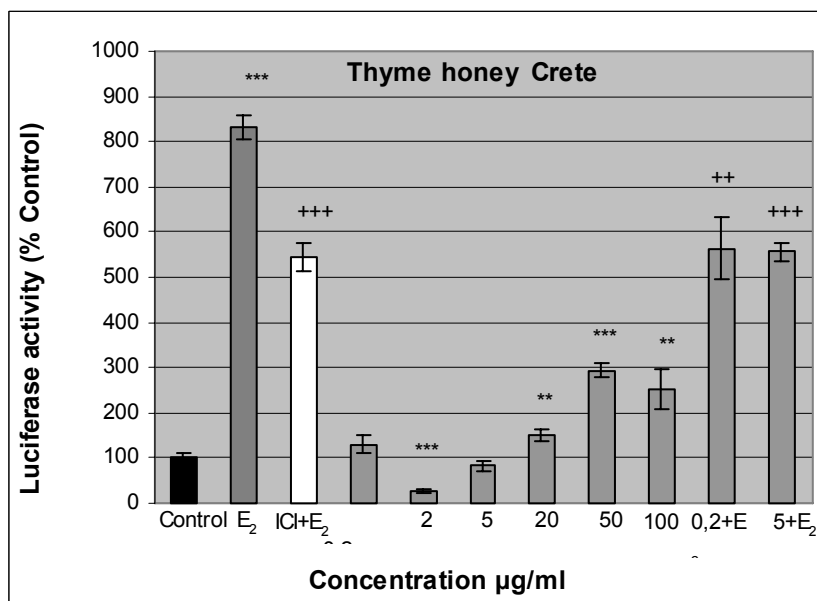
Πίνακας Αντιβακτηριακές δράσεις μεθανολικών εκχυλισμάτων Ελληνικών
 θυμαρίσιων μελιών έναντι βακτηρίων και μυκήτων (MIC τιμές mg/ml)

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>
Μέλι Α (41.28%)	1.89	1.91	1.98	2.01	1.98	1.95	2.1	1.97	1.95
Μέλι Β (55%)	1.56	1.67	1.25	1.34	1.67	1.74	1.98	1.85	1.65
Μέλι C (58.57%)	0.90	0.85	0.80	0.83	0.76	0.92	1.45	1.37	1.30
Μέλι D (46.12)	1.68	1.80	1.79	1.95	1.86	1.85	1.99	1.90	1.89
Μέλι E (67.74%)	0.56	0.60	0.45	0.50	0.45	0.72	0.79	0.75	0.67
Μέλι F (72.29%)	0.25	0.29	0.33	0.42	0.40	0.55	0.72	0.69	0.45
Μέλι G (24.25%)	3.80	4.25	4.15	5.04	4.67	2.21	5.79	2.23	2.46
Μέλι Η (83.79%)	0.20	0.23	0.29	0.35	0.53	0.49	0.65	0.58	0.35
Μέλι Ι (55.58%)	1.65	1.78	1.37	1.56	1.88	1.97	2.01	1.96	1.77
Μέλι J (49.15%)	1.60	1.75	1.72	1.90	1.84	1.83	1.95	1.83	1.81
Τριόλη	<u>0.04</u>	<u>0.18</u>	<u>0.24</u>	<u>0.33</u>	<u>0.42</u>	<u>0.39</u>	<u>0.57</u>	<u>0.49</u>	<u>0.28</u>
INT	-	-	-	-	-	-	1x10 ⁻³	0.1x10 ⁻³	0.1x10 ⁻³
NET	4x10 ⁻³	4x10 ⁻³	8.8x10 ⁻³	8x10 ⁻³	8x10 ⁻³	10x10 ⁻³	-	-	-

- (Μάνη A (41.28%), Κουφονήσια B (55%), Κύθηρα1 C (58.57%), Κύθηρα2 D (46.12%), Κώς E (67.74%), Κρήτη(Ηράκλειο)F (72.29%), Κρήτη(Σφακιά)G (24.25%), Ψαρά H (83.79%), Ρόδος I (55.58%), Κέα (Τζιά) J (49.15%))



Διάγραμμα 1



Δράση του θυμαρίσιου μελιού στα επίπεδα δράσης luciferase σε κύτταρα καρκίνου μαστού MCF-7.

Βιβλιογραφία

1. Θρασυβούλου Α. *Το ελληνικό μέλι ένα ανόθευτο φυσικό προϊόν*. Τρόφιμα και Ποτά 71(8) 41-42, 1984.
2. Υπουργείο Οικονομικών, Κώδικας Τροφίμων και Ποτών-άρθρο 2 του Π.Δ. 498/83. Εθνικό Τυπογραφείο Αθήνα 1998
3. Προεδρικό Διάταγμα 498, 1981·Περί εναρμονίσεως των νομοθεσιών των Κρατών μελών που αφορούν το μέλι. Εφημερίδα της Κυβερνήσεως Τεύχος 1ο, αρ. 186/27.12.83
4. Katsilambros N., Phillipides D. *Metabolic effects of honey (alone or combined with other foods) in type II diabetics*. Acta Diabetol. Lt. 25(3) 197-204, 1988.
5. Ladas S.D., Raptis S.A. *Honey, fructose absorption and the laxative effect* Nutrition 15(7), 591-592, 1999.
6. Wilkins A.L., Yinrong L. *Extractable Organic Substances from New Zealand Unifloral Manuka (Leptospermum scoparium) Honey* Journal of Apicultural Research 32(1) 3-9, 1993.
7. Allen K.L., Molan P.C., Reid G.M. *A survey of the antibacterial activity of some New Zealand Honeys* J. Pharm. Pharmacol 43(12), 817-822, 1991.
8. That G., Lemberkovics T. *The volatile components of some Hungarian Honeys and their Antimicrobial effects* America Bee J. 496-497,1987.
9. Andrade P.B., Cunha A.P., Paiva J. *Portugal Honeys typification based on their pollinic spectrum* World Congress of Pharmacy 1994, 54th International Congress of FIP September 4-9, 1994 Lisbon Portugal
10. Feller-DamAlsy M.J., Parent J. *Microscopic Analysis of Honeys of Canada* Journal of Apicultural Research 26(2) 123-132 ,1987.
11. Kerkvliet J.D., Beerlink J.G. *Pollen analysis of honeys of Surinam* Journal of Apicultural Research 30(1) 125-31,1991.
12. Jato M.V., Sala-Llinares A. *Pollens of Honeys from Spain* Journal of Apicultural Research 30(2) 69-73,1991.
13. Tilde A.C.C., Payawal P.C. *Pollen analysis of Honeys in the Philippines*, Philippine Agriculturist 75(2) 81-87,1992.
14. Dustmann J.H. *A study of the pollen spectra of Calluna vulgaris (ling Heather) honeys produced in Spain* Journal of Apicultural Research 27(3) 169-174,1987.
15. Wahdan H.A. *Causes of the antimicrobial activity of Honey* Infection 26(1), 26-31,1998.
16. Efem SEE., Udoh KT., Iwara CI *The Antimicrobial Spectrum of Honey and its Clinical Significance* Infection 20 No 4 227-229, 1992
17. Russel KM., Molan PC., Wilkins AL., Holland PT. *Identification of some antibacterial constituents of New Zeland Manuka-honey* Journal of Food Chemistry 38(1) 10-13 1990
18. Al-Somal N., Coley KE., Molan PC., Hancock BM. *Susceptibility of Helicobacter pylori to the antibacterial activity of Manuca-honey* Journ.Royal Soc.Med. 87(1) 9-12 1994
19. Rao C.V. *Bee-hive products against cancer* America Bee Journal 134(4) 420-424, 1987
20. Osato M.S., Reddy S.G., Graham D.Y. *Osmotic effect of honey on growth and viability of Helicobacter pylori* Dig. Dis. Sci. 44:3, 462-464 (1999)
21. Sabatier S., Amiot M.J. *Identification of flavonoids in Sunflower honey* J. Food Sci. 57(3) 773-774,1992.

22. Tomas-Barberan F.A., Ferreres F. *Flavonoids in Honey of different Geographical origin* Zeitschrift fr Lebensmittel-Untersuchung und Forschung 196(1), 38-44,1993.
23. Krell, R., *Value-added Products from Beekeeping. FAO Agricultural Services Bull. N.124*, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 1996.
24. Leung, A.Y., Foster, S., *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics*. 2nd ed. John Willey & Sons, Inc. pp. 232-233, 1996.
25. Μπίκος, Θ. 1991. *Όλα για το μέλι*, Αθήνα.
26. Crane, E.*The Archaeology of Beekeeping*, London,σ.215, 1983
27. McInerney R.J. *Honey--a remedy rediscovered*. J R Soc Med. 1990 83(2):127.
28. White, J.W. 1975 Physical characteristics of honey. In: *Honey, a comprehensive survey*, Crane (ed.), Heinemann, London, U.K.
29. Crane, B. 1980. *A book of honey*. Oxford University Press, Oxford, U.K., 198 pp.
30. Chinou I, Roussis V, Tzakou O, Karapati C, Mazomenos B, Chinou E, Golemati-Persidou N "*Antibacterial spectrum and chemical composition of Greek Bee Honeys A preliminary study* " 44th Annual Congress, Society for Medicinal Plant Research Prague 3-7/9/1996
31. Chinou I, Karapati C, Roussis V, Mazomenos B E, Chinou E, Golemati-Persidou N "*Volatile constituents from 20 Greek bee-honeys and their antibacterial spectrum*" 46th Annual Congress, Society for Medicinal Plant Research Vienna 30/8-3/9/1998
32. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. *The use of honey as an antiseptic in managing Pseudomonas infection*. J Wound Care. 1999 8(4):161-4.
33. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. *Antibacterial activity of honey against strains of Staphylococcus aureus from infected wounds*. J R Soc Med. 1999 92:283-5.
34. McGovern DP, Abbas SZ, Vivian G, Dalton HR. *Manuka honey against Helicobacter pylori*. J R Soc Med. 1999 ;92(8):439.
35. Almas K, Albaker A, Felembam N., *Knowledge of dental health and diseases among dental patients, a multicentre study in Saudi Arabia.*, Indian J Dent Res. 2000 1(4):145-55.
36. Gharzouli K, Gharzouli A, Amira S, Khennouf S. *Prevention of ethanol-induced gastric lesions in rats by natural honey and glucose-fructose-sucrose-maltose mixture*. Pharmacol Res. 1999 39(2):151-6.
37. Louveaux, J., Maurizio, A., and Vorwohl, G.. *Methods of melissopalynology*. Bee World. 59(4): 139-157, 1978
38. Tan S.T., Wilkins A.L., Holland P.T., Molan P.C. *Volatiles from Thyme honey from New Zealand*. J. Agric. Food Chem. 1988, 36, 453
39. Russell K.M., Molan P.C., Wilkins A.L., Holland P.T. *Identification of Some Antibacterial Constituents of New Zealand Manuka Honey*. J. Agric. Food Chem. 1990, 38, 10-13.
40. Simuth J, Bilikova K, Kovacova E, Kuzmova Z, Schroder W. *Immunochemical approach to detection of adulteration in honey: physiologically active royal jelly protein stimulating TNF-alpha release is a regular component of honey*. J Agric Food Chem. Apr (2004) 21;52: 2154-8.
41. Woo K.J, Jeong Y J, Inoue H, Park JW, Kwon T K. *Chrysin suppresses lipopoly-saccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through the*

- inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) DNA-binding activity. FEBS Lett. 2005, 579(3):705-11.*
42. Wong K.C. Teng Y.E. *Volatile components of Mimulus elengi L. flowers. J. Ess. Oil Res. 1994, 453-458.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ Η συγκεκριμένη επιστημονική δουλειά έχει χρηματοδοτηθεί από το Εθνικό και Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών, Ε.Λ.Κ.Ε.(1999-99), Υπουργείο Κοινωνικών Υπηρεσιών (1999-2000), Γενική Γραμματεία Έρευνας Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ), Ερευνητικά Προγράμματα ΠΑΒΕΤ (2001-2003 &2006-2007) και ΕΠΑΝ (2005-2007) σε συνεργασία με την Μελισσοκομική Εταιρεία «ΑΤΤΙΚΗ» Α. Πίπτας ΑΕΒΕ, και ΓΓΕΤ μέσω ερευνητικού Προγράμματος ΠΕΝΕΔ (2003-2006) σε συνεργασία με την Εταιρεία «Φυσικά προϊόντα Κορρέ Α.Ε»

Επίσης να ευχαριστήσω τους συνεργάτες μου Δρες κες Ε. Μέλλιου και Κ. Γκραίκου από το Εργ. Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων του παν/μίου Αθηνών. Την Αν. Καθ. κα Π. Μουτσάτσου, και την υποψήφια δρα κα Α. Τσιαπάρρα του Εργαστηρίου Βιολογικής Χημείας, Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Αθηνών και το Αν. Καθ. Κο Δ. Γαλάρη του εργαστηρίου Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων