

## **Φυσικοχημική και Φαρμακολογική Μελέτη του Φυτού *Sideritis raeseri* ssp. *raeseri* «Τσαί του Βουνού»**

Χρυσή Γαβριέλη, Εργαστήριο Φαρμακογνωσίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 54006 Θεσσαλονίκη

### **Εισαγωγή**

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται διεθνώς μια στροφή στη χρήση φυσικών προϊόντων ιδιαίτερα στον τομέα των φαρμάκων, καλλυντικών και τροφίμων. Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι πολλά φάρμακα που κυκλοφορούν έχουν συστατικά φυτικής προέλευσης. Παράλληλα με τη συστηματική και σε βάθος έρευνα για τη μελέτη της χημικής σύστασης, της βιολογικής δράσης ή της βελτίωσης της ποιότητας, γίνεται ιδιαίτερη προσπάθεια σε διεθνή κλίμακα για την ανακάλυψη νέων φυτών - πηγών διαφόρων συστατικών - που μπορεί να έχουν φαρμακευτική ή βιομηχανική χρήση.

Η λαϊκή εμπειρία στη θεραπευτική χρήση των φυτών αποτελεί πηγή γνώσης που παρέχει πλούσιο υλικό στη σύγχρονη επιστημονική έρευνα. Έτσι, ξεκινώντας από αυτήν επιλέξαμε να μελετήσουμε το φυτό *Sideritis raeseri* ssp. *raeseri*, γνωστό με το κοινό όνομα «τσαί του βουνού» που χρησιμοποιείται ευρύτατα σαν αρωματικό και θερμαντικό ρόφημα, ιδιαίτερα κατά τους χειμερινούς μήνες, για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του. Ανάλογα με την προέλευση τους τα διάφορα είδη και υποείδη του γένους *Sideritis* έχουν διάφορα ονόματα όπως «τσαί του Ταύγετου», «τσαί του Ολύμπου», «τσαί του Δέλφι», «τσαί Βλάχικο», «του καλόγερου το χόρτο» κ.α.

Λόγω της χρήσης των αφεψημάτων του φυτού, η μελέτη μας επικεντρώθηκε στα πολικά-υδρόφιλα συστατικά τα οποία και φυσιολογικά παραλαμβάνονται κυρίως από αυτά. Μετά από επισταμένη έρευνα της διεθνούς βιβλιογραφίας φάνηκε η απουσία κάποιας πρόσφατης και κατά το δυνατόν πλήρους φυτοχημικής μελέτης των συστατικών αυτής της κατηγορίας, σε αυτό το ενδημικό του Ελληνικού χώρου φυτό.

Το γένος *Sideritis* περιλαμβάνει περισσότερα από 140 είδη και υποείδη που ευδοκούν κυρίως στο βόρειο ημισφαίριο, ιδιαίτερα στις παραμεσόγειες περιοχές όπως στην Ισπανία, ιδιαίτερα στα Κανάρια νησιά, στη Γαλλία, στην Ελβετία, στην Ιταλία, στη Βαλκανική χερσόνησο, στην Κύπρο, στη Μικρά Ασία, στον Καύκασο και στα παράλια της Βορείου Αμερικής (Αλγερία, Μαρόκο και Αίγυπτο). Μερικά είδη του γένους απαντούν επίσης στο Μεξικό, στο Περού και στην Ιαπωνία. Η Ελλάδα είναι ιδιαίτερα πλούσια σε ενδημικά είδη του φυτού και μάλιστα ποικίλλοντα κατά διαμερίσματα από τη Μακεδονία μέχρι την Κρήτη και σε υψόμετρο που κυμαίνεται

από 500 έως 2000 μέτρα. Τα φυτά ευδοκιμούν σε ξηρά πετρώδη, ασβεστολιθικά και γενικά υποβαθμισμένα εδάφη, σε διάφορες περιοχές της χώρας, όπως στην Ήπειρο, στη Μακεδονία, στην Κρήτη, στα Ιόνια νησιά, στη Μεσσηνία, στο Πήλιο και στην Εύβοια. Τα είδη που είναι γνωστά στη χώρα μας με το κοινό όνομα «τσάι του βουνού» ανήκουν στο γένος *Sideritis* L., Section *Empedoclia* (Raffin.) Bentham (Papanicolaou et al/1982) και κατατάσσονται ως εξής (πίνακας 1):

### **Πίνακας 1. Αυτοφυή είδη και υποείδη του γένους *Sideritis* στην Ελλάδα**

1. *S. Athoa* Pap. et Kok. (Ελλάδα, Τουρκία)
2. *S. raeseri* Boiss. et Heldr. ssp. *raeseri* ( N. Βαλκανική)
3. *S. raeseri* ssp. *florida* (Boiss. et Heldr.) Pap. et Kok. (ενδημικό του Ολύμπου).
4. *S. raeseri* ssp. *attica* (Heldr.) Pap. et Kok. (ενδημικό της Αττικής)
5. *S. scardica* Griseb. ssp. *scardica* (Βαλκανική)
6. *S. scardica* ssp. *longibracteata* Pap. et Kok. (Ενδημικό της Μακεδονίας) 7. *S. clandestina* (Chaub. et Bory) Hayek ssp. *clandestina* (ενδημικό της Πελοποννήσου)
8. *S. clandestina* ssp. *cylleana* (Boiss.) Pap et Kok. (ενδημικό της Πελοποννήσου)
9. *S. euboica* Heldr. (ενδημικό της Ευβοίας)
10. *S. syriaca* L. (ενδημικό της Κρήτης)
11. *S. sipylea* Boiss. (Ελλάδα, Τουρκία)

Σε είδη του γένους *Sideritis* έχουν γίνει διεθνώς πλήθος μελετών που συνεχίζονται λόγω της περιεκτικότητάς τους σε ενδιαφέρουσες χημικές ενώσεις, τόσο από άποψη χημικής δομής όσο και από πλευράς φαρμακολογικής δράσης. Το ενδιαφέρον που εκδηλώνεται για τα είδη αυτά οφείλεται και στην ευρεία χρησιμοποίησή τους στη λαϊκή θεραπευτική.

### **Βοτανικοί χαρακτήρες του γένους *Sideritis***

Τα φυτά του γένους *Sideritis* είναι δικοτυλήδονα και ανήκουν στην οικογένεια των χειλανθών (Lamiaceae). Είναι μονοετείς ή πολυετείς πόες αποξυλωμένες στη βάση και τριχωτές, συνήθως δε πολύ αρωματικές λόγω του περιεχομένου αιθερίου ελαίου. Τα φύλλα είναι ακέραια ή οδοντωτά και τα άνθη ερμαφρόδιτα, λευκά ή κίτρινα και συνήθως σχηματίζουν στάχυ. Ο κάλυκας είναι κωνοειδής με 10 νευρώσεις και 5 οδόντες διαταγμένους σε δύο χείλη. Η στεφάνη είναι

δίχειλη, κίτρινη, κιτρινόλευκη, λευκή ή ροδόχροη. Το επάνω χείλος αποτελείται από δύο συμφυή πέταλα και συνήθως είναι δισχιδές, ενώ το κάτω καταλήγει σε τρεις λοβούς, από τους οποίους ο μεσαίος είναι ο μεγαλύτερος. Οι στήμονες είναι τέσσερις και οι μπροστινοί δύο είναι επιμηκότεροι από τους άλλους δύο. Ο στύλος καταλήγει σε δύο άνισα στίγματα. Η ωοθήκη είναι δίχωρη, ενώ με ψευδή διαφράγματα γίνεται τετράχωρη. Οι καρποί είναι τέσσερα κάρυα που περικλείουν από ένα σπέρμα.

### **Ιστορικά στοιχεία του γένους *Sideritis***

Ο Διοσκουρίδης, στο έργο του «*De Materia Medica*» αναφέρει τρεις σιδερίτες, οι οποίοι όμως σύμφωνα με την περιγραφή τους δεν πρέπει να σχετίζονται με είδη του γένους *Sideritis*. Διάφοροι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι σιδερίτες αντιστοιχούν στο Στάχυ τον κρητικό, στο Γεράνιο το ροβερτιανό και σε ένα είδος Ποτηρίου. Ο Λινναίος ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τους σιδερίτες ενώ οι Webb και Berthelot το 1836 υποστήριξαν ότι αποτελούσαν ένα ξεχωριστό γένος, το οποίο ονόμασαν *Leucophaea*. Ο Bentham το 1948 θεώρησε ότι αποτελούν μια Section του γένους *Sideritis* και τους ονόμασε *Marrubiastrum* (Mendoza-Hener 1977) και ο Bolle επανέφερε την κατά Λινναίον κατάταξη. Τέλος ο Mendoza-Hener πρότεινε ότι οι σιδερίτες μπορούν να διακριθούν σε δύο υπογένη, *Sideritis* και *Marrubiastrum* στα οποία μπορούν να καταταχθούν τα διάφορα είδη που απαντώνται στις παραμεσόγειες περιοχές και στα Κανάρια νησιά αντίστοιχα.

### **Φαρμακολογικές ιδιότητες του γένους *Sideritis***

Μια σειρά μελετών έχουν διεξαχθεί κατά καιρούς τόσο σε φυτικά εκχυλίσματα του γένους *Sideritis* όσο και σε χημικές ενώσεις που απομονώθηκαν από αυτά για να εκτιμηθούν οι θεραπευτικές τους ιδιότητες. Για παράδειγμα, μελετήθηκε η αντιφλεγμονώδης δράση των αιθανολικών εκχυλισμάτων έξι ειδών *Sideritis* που φύονται στην Τουρκία και μόνο ένα από αυτά δεν εμφάνιζε δράση (Yesilado et al 1989). Έτσι τα εκχυλίσματα των *S. pisdica*, *S. argyrea*, *S. /ibanotica* ssp. *Ilinearis* και *S. perfoliata* εμφάνισαν σύμφωνα με τους ερευνητές αντιφλεγμονώδη δράση σε οξεία φάση φλεγμονής. Για αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση εξετάστηκε και ο 8-Ο-γλυκοζίτης της υπολαετίνης, που απομονώθηκε από το *S. murgonensis* (Villar et al 1984). Ο γλυκοζίτης έδειχνε ισχυρότερη αντιφλεγμονώδη δράση από τη φαινυλοβουταζόνη σε οξεία φάση φλεγμονής, αλλά η αντιφλεγμονώδης δράση του ήταν μικρότερη σε χρόνια φάση. Πλεονέκτημα θεωρήθηκε όμως το γεγονός ότι αντίθετα με τη φαινυλοβουταζόνη δεν προκαλούσε έλκη του γαστρεντερικού σωλήνα.

Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι ο 8-Ογλυκοζίτης της υπολαετίνης

συνδυάζει αντιφλεγμονώδεις και αντιελκωτικές ιδιότητες και προτείνεται εναλλακτικά σαν ένας μη στεροειδής αντιφλεγμονώδης παράγοντας.

Φλαβονοειδές που απομονώθηκε από το εκχύλισμα του οξικού αιθυλεστέρα του *S. murgonensis* (Villar et al 1982) μετά από πειράματα που έγιναν σε απομονωμένη μήτρα ποντικών, βρέθηκε ότι εμφάνιζε αντιφλεγμονώδη δράση, που πιθανά οφειλόταν σε αναστολή της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών. Ακόμη από το *S. leucantha* (Jimenez et al 1986) απομονώθηκε η σιδεριτοφλαβόνη που βρέθηκε ότι κατείχε αντιφλεγμονώδη δράση σε οξεία φάση φλεγμονής. Τέλος εκτός των φλαβονοειδών, διάφορες τερπενικές και άλλες ενώσεις που απομονώθηκαν από διάφορα είδη *Sideritis* έδειξαν ότι παρουσιάζουν ανάλογη δράση.

Όσον αφορά την αντιφλεγμονώδη δράση που εμφανίζουν τα φυτά του γένους *Sideritis*, αυτή οφείλεται κυρίως στα φλαβονοειδή αλλά και στις διτερπενικές ενώσεις. Εμπεριστατωμένη ανασκόπηση της σχετικής διεθνούς βιβλιογραφίας αποδίδει την αντιφλεγμονώδη δράση: 1) στην επίδραση των δραστικών συστατικών στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος στο επίπεδο της φωσφολιπάσης, με αποτέλεσμα την αναστολή της βιοσύνθεσης προσταγλανδινών και άλλων εικοσανοειδών, όπως θρομβοξανίων και λευκοτριενίων (de las Heras and Hoult 1994), 2) στη δράση των φλαβονοειδών ως αντιοξειδωτικών και συλλεκτών ελευθέρων ριζών (Middleton and Kandaswami 1992), 3) στη μειωμένη διείσδυση των ουδετεροφίλων στον τόπο της φλεγμονής (Navarro et al 1997) και 4) στην αναστολή της μη ενζυμικώς υπεροξειδωσης των λιπών (Rios et al 1992).

Εκτός από την αντιφλεγμονώδη δράση, βρέθηκε ότι είδη του γένους *Sideritis* εμφανίζουν και άλλες φαρμακολογικές δράσεις όπως 1) αντιμικροβιακή έναντι Gram θετικών βακτηρίων (Diaz et al 1988), 2) δράση κατά του καταρράκτη (Tomas-Barberan et al 1986), 3) αντιθρομβωτική δράση (Villar et al 1985) και 4) αντιυπερτασική δράση (Paya et al 1985).

### **Πειραματικό Μέρος**

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης, αρχικά πραγματοποιήθηκαν γενικοί προδοκιμαστικοί έλεγχοι κατά τους οποίους παρατηρήθηκαν: 1) η παρουσία ελεύθερων σακχάρων, 2) η παρουσία βλέννας, 3) η παρουσία αμινοξέων, 4) η παρουσία τριτερπενικών οξέων και στερολών, 5) η παρουσία φλαβονοειδών, τόσο υπό μορφή αγλύκων όσο και γλυκοζιτών, καθώς και κουμαρινών και φαινολοξέων, και 6) η απουσία αλκαλοειδών, ιριδοειδών και διτερπενικών γλυκοζιτών.

400 g ξηράς και αδρομερώς τεμαχισμένης δρόγης εκχυλίσθηκαν εξαντλητικά σε συσκευή Soxhlet με πετρελαϊκό αιθέρα 400-600, βενζόλιο, χλωροφόρμιο και

μεθανόλη. Τα κλάσματα που παραλήφθηκαν αναλύθηκαν με διάφορες χρωματογραφικές μεθόδους όπως αεριοχρωματογραφία (GC), χρωματογραφία στήλης (LC), λεπτής στιβάδας (TLC) και υγρά χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC). Τα συστατικά που απομονώθηκαν ταυτοποιήθηκαν με χημικές και φασματοσκοπικές μεθόδους (UV-Vis, IR,  $^1\text{H}$  NMR, MS). Έτσι από το κλάσμα του πετρελαϊκού αιθέρα, με αεροχρωματογραφική ανάλυση, ταυτοποιήθηκαν οι στερόλες καμπεστερόλη, στιγμαστερόλη και β-σιτοστερόλη και τα οξέα λαουρικό, μυριστικό, παλμιτικό, στεατικό, ελαϊκό, λινελαϊκό και λινολενικό.

Προκαταρκτικοί χρωματογραφικοί έλεγχοι του μεθανολικού εκχυλίσματος έδειξαν την παρουσία διαφόρων κατηγοριών φαιολικών ουσιών, ιδιαίτερα φλαβονοειδών. Από το αρχικό μεθανολικό εκχύλισμα ελήφθησαν περαιτέρω διάφορα άλλα εκχυλίσματα από τα οποία με διάφορες χρωματογραφικές μεθόδους απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν μια σειρά φαιολικών συστατικών. Απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν τα γνωστά φλαβονοειδή απιγενίνη, λουτεολίνη, 7-Ο-γλυκοζίτης της απιγενίνης, μια σειρά από 5,8-διυδροξυ παράγωγα φλαβονοειδών καθώς και οι καινούριες χημικές ενώσεις 1-Ο-[α-μεθυλο-γ-(3',4' -διμεθοξυφαινυλο)]-προπυλο-Ο-α-L-ραμνοπυρανοζυλο(1→3)-β-D-(6-καφεοϋλο)-γλυκοπυρανοζίτης (Kokkalou and Gabrieli 1997) και 7-(4-Ο-γλυκόζυλο)-trans-π-κουμα-ρικός εστέρας της απιγενίνης (Gabrieli and Kokkalou 1990).

Η τελευταία ουσία ελέγχθηκε για την ύπαρξη αντιφλεγμονώδους δράσης (Gabrieli et al 1990). Η αντιφλεγμονώδης δράση της ουσίας αυτής μελετήθηκε, σε σύγκριση με τις γνωστές αντιφλεγμονώδεις ουσίες φαινυλοβουταζόνη και ινδομεθακίνη, σε οίδημα που προκλήθηκε στο οπίσθιο πέλμα δύο ομάδων ποντικών με την ουσία καρραγεενάνη. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε χρησιμοποιώντας το Student's t-test. Η ουσία προκάλεσε αναστολή του οιδήματος, στην ομάδα ποντικών που την έλαβαν, παρόμοια σε σύγκριση με τα γνωστά αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα που ελήφθησαν παρέχουν μια εξήγηση για τη χρήση του *Sideritis raeseri* SSp. *raeseri* σαν αντιφλεγμονώδες στη λαϊκή θεραπευτική στην Ελλάδα.

## Βιβλιογραφία

1. De las Heras B, Hoult JR: *Planta Med* 1994, **60**:501
2. Diaz RM, Garcia-Granados A, Moreno E, Parra A, Queredo-Sarmiento J, Saenz de Buruaga A, Saenz de Buruaga JM: *Planta Med* 1988,**54**:301
3. Gabrieli C, Kokkalou E: *Phytochemistry* 1990,**29**: 681
4. Gabrieli C, Kokkalou E, Niopas I: *Sci Pharmac* 1990, **58**:395
5. Jimenez MJ, Alcaraz MJ, Fernandez MI, Villar A: *Plant Med* 1986,**52**:541
6. Kokkalou E, Gabrieli C: *Pharmazie* 1997, **52**:322
7. Mendoza-Hener I: *Bot Macar* 1977, p.61
8. Middleton E, Kandaswami C: *Biochem Pharmacol* 1992, **43**:1167
9. Navarro A, de las Heras B, Villar AM: *Z Naturforsch [C]* 1997, **52**:844
10. Papanicolaou K, Kokkini S: in "Aromatic Plants", Margaris N, Koedam A, Vokou D (eds) VolIII, Martinus Nijhoff Publ, The Hague 1982, p. 101
11. Paya M, Terencio MC, Villar A: *Acta Argon Acad Sci Hung* 1985, **34**(Suppl) 90
12. Rios JL, Manez S, Paya M, Alcaraz MJ: *Phytochemistry* 1992, **31**: 1947
13. Tomas-Barberan FA, Lopez-Gomez C, Villar A, Tomas Lorente F: *Planta Med* 1986, **52**:239
14. Villar A, Esplungues J, Alcaraz MJ: *Arch Farmacol Toxicol* 1982, **8**:99
15. Villar A, Gasco MA, Alcaraz MJ: *J Pharm Pharmacol* 1984, **36**:820
16. Villar A, Gasco MA, Alcaraz MJ: *Planta Med* 1985, **51** :455
17. Yesilada E, Ezer N: *Int J Crude Drug Res* 1989, **27**:38