

Φασκόμηλο και νόσος Alzheimer – πρόσφατες έρευνες

Χαρά Οικονομίδη, Όλγα Τζάκου*

Τομέας Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων,
Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιόπολις,
157 71 Ζωγράφου, Αθήνα [e mail: tzakou@pharm.uoa.gr]

“*Cur moriatur homo cui Salvia crescit in horto?*”

«Πώς γίνεται να πεθάνει κάποιος όταν έχει στον κήπο του φασκόμηλο;»

Η ιστορική αυτή ρήση είναι ένα μόνο δείγμα της σημαντικής θέσης του φασκόμηλου στη θεραπευτική πολλών λαών ανά τους αιώνες.

Εισαγωγή

Το γένος *Salvia* είναι ένα από τα πολυπληθέστερα γένη της οικογένειας των Χειλανθών (Labiatae), με περίπου 900 είδη με σχεδόν παγκόσμια εξάπλωση και με πιθανή προέλευση από τη Νοτιοδυτική και κεντρική Ασία. Είναι γενικά μικροί θάμνοι που φθάνουν μέχρι 80 εκατοστά σε ύψος, πολυετείς ή και ετήσιοι, με ξυλώδη στελέχη κοντά στη βάση και φυλλώδη, διακλαδισμένα ψηλότερα. Τα άνθη, χρώματος συνήθως κόκκινου, μωβ ή μπλε, διατάσσονται σε μασχαλιαίους σπονδύλους ανά 3-6 και ανθίζουν τους μήνες Μάιο έως Ιούνιο.^{1,2} Εκπρόσωποι του γένους χρησιμοποιούνται εδώ και χιλιάδες χρόνια στην παραδοσιακή ιατρική πολλών πολιτισμών με πιο γνωστή στη δυτικοευρωπαϊκή ιατρική τη *Salvia officinalis*. Η τελευταία θεωρείται ότι προέρχεται από τη Συρία και ότι εξαπλώθηκε μέσω της Μεσογείου στον υπόλοιπο κόσμο με το εμπόριο. Άλλα ευρέως γνωστά taxa είναι η *S. officinalis* subsp. *lavandulifolia* (ισπανικό φασκόμηλο), η *S. miltiorrhiza* γνωστή και ως dan shen, της οποίας η ρίζα χρησιμοποιείται ευρέως στην κινεζική ιατρική, η *S. divinorum* που φύεται στο Μεξικό και έχει παραισθησιογόνο δράση, καθώς και οι *S. fruticosa* (syn. *S. triloba*) και *S. pomifera* δύο είδη που απαντούν στην ελληνική χλωρίδα, κοινώς γνωστά ως φασκόμηλο.

Η *Salvia officinalis* (φασκόμηλο) γνωστή επίσης στα αγγλικά ως sage ή garden sage, είναι ένα πολυετές φυτό με άνθη μπλε-βιολετί.³ Φυσικές θέσεις εξάπλωσης του φυτού είναι η Β. και Κ. Ισπανία, Δ. Γαλλία, δυτικά τμήματα της Βαλκανικής χερσονήσου και έχει εγκλιματιστεί στη Δ.Κ. Ευρώπη καθώς και στην Μ. Ασία.^{2, 4} Σήμερα, αν και καλλιεργείται σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες (π.χ. Αλβανία, Βουλγαρία, Κροατία, Γερμανία, Πολωνία, Ρουμανία, Σερβία και Μαυροβούνιο, καθώς και Ισπανία) και τις Ηνωμένες Πολιτείες, περισσότερο από το ήμισυ της παγκόσμιας ζήτησης συλλέγεται ακόμα από αυτοφυείς πληθυσμούς (κυρίως σε Αλβανία, Βοσνία και Ερζεγοβίνη, Κροατία, Σερβία και Μαυροβούνιο).^{4,7} Στην Αίγυπτο πιθανολογείται ότι χρησιμοποιούσαν το φασκόμηλο από το 6.000 π.Χ. Αναφέρεται ότι είναι πιθανό να καλλιεργήθηκε για πρώτη φορά στην Ελλάδα. Στην κεντρική Ευρώπη η *Salvia officinalis* καλλιεργείτο σε μοναστήρια και κήπους από τον 8^ο αιώνα. Στο

κυβερνητικό διάταγμα 'Capitulare de villis' που εκδόθηκε περί το 795, η καλλιέργεια του φυτού ήταν υποχρεωτική.⁶ Η καλλιέργεια της *Salvia officinalis* στη Β. Ευρώπη χρονολογείται από τον Μεσαίωνα, ενώ εισήχθη στην Αμερική κατά τη διάρκεια του 17^{ου} αιώνα.⁴ Τα φύλλα φασκόμηλου χρησιμοποιούνται ολόκληρα, αποξηραμένα και κονιοποιημένα, ως ροώδες εκχύλισμα, βάμμα ή αιθέριο έλαιο, ή χρησιμοποιείται ο φρέσκος συμπιεσμένος χυμός.⁴

Ιστορία και Πολιτιστική Σημασία

Το όνομα του γένους *Salvia* προέρχεται από το λατινικό «*salvere*» που σημαίνει «θεραπεύω», γεγονός που αντανακλά τις πολυάριθμες θεραπευτικές ιδιότητές του.^{4,8,11} Κάποιες φορές αναφέρεται και ως *S. salvatrix*, δηλαδή φασκόμηλο ο σωτήρας.⁸ Η *Salvia officinalis* χρησιμοποιείτο θεραπευτικά από τους αρχαίους Αιγύπτιους, Έλληνες και Ρωμαίους.⁴ Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι τη χρησιμοποιούσαν για ενίσχυση της γυναικείας γονιμότητας. Οι αρχαίοι Έλληνες χρησιμοποιούσαν το φασκόμηλο για την περιποίηση πληγών (φρέσκα φύλλα σε μορφή "κομπρέσας"), την αντιμετώπιση δηγμάτων φιδιών, την αύξηση της γυναικείας γονιμότητας και σε πολλές ακόμη περιπτώσεις. Ο Διοσκουρίδης παρασκεύαζε υδατικό διάλυμα του φυτού και το χρησιμοποιούσε ως αιμοστατικό για τον καθαρισμό πληγών και ελκών. Επίσης χορηγούσε χυμό του φυτού σε θερμό νερό για τη βραχνάδα και το βήχα.⁴ Ο Πλίνιος ο πρεσβύτερος κατέγραψε τις ευεργετικές ιδιότητες που παρουσίαζε το φυτό στη λειτουργία της μνήμης, αλλά και στην αντιμετώπιση δηγμάτων φιδιών. Χορηγούσε αφειήματα με βραστό νερό ή κρασί με φασκόμηλο, αγιόκλημα, δενδρολίβανο, πεντάνευρο (*Plantago*) και μέλι για γαργαρισμούς, για τη θεραπεία πληγών στο λαιμό και το στόμα.⁴ Τόσο ο Διοσκουρίδης όσο και ο Γαληνός, χρησιμοποιούσαν παρασκευάσματα του φυτού ως αιμοστατικά, διουρητικά, τονωτικά και εμμηναγωγά.⁸

Οι χρήσεις του φυτού στην παραδοσιακή αρχαία ελληνική ιατρική διαδόθηκαν και στην Ινδία, όπου χρησιμοποιούσαν τα αποξηραμένα φύλλα του φυτού (*Salvia-sefakuss* στα Ινδουϊστικά) και το ροώδες εκχύλισμά του στα παραδοσιακά ιατρικά συστήματά τους (Ayurvedic, Siddha, Unani). Στην Ινδία, τα φύλλα φασκόμηλου χρησιμοποιούνται επίσης ως άφυσο και σε λοιμώξεις του φάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας.⁴ Ιστορικά, το φασκόμηλο έχει χρησιμοποιηθεί για την ομαλοποίηση της κανονικότητας του γυναικείου έμμηνου κύκλου και για να μειωθεί η παραγωγή μητρικού γάλακτος, διευκολυνόμενου έτσι του απογαλακτισμού.³

Η *S. officinalis* υπήρξε ένα από τα συστατικά του «Ξυδιού των τεσσάρων Ληστών», ένα μείγμα κυρίως από θυμάρι, φασκόμηλο, δενδρολίβανο και λεβάντα, που πίστευαν ότι θεράπευε από την πανώλη. Πιθανολογείται ότι φτιάχτηκε το 1630 από μία ομάδα ληστών από την Τουλούζη, οι οποίοι λήστευαν τα σπίτια όσων είχαν προσβληθεί και πεθάνει από την πανδημία. Όταν συνελήφθησαν, καταδικάστηκαν σε θάνατο, αλλά τελικά τους χάρισαν την ελευθερία τους, καθώς αποκάλυψαν τη συνταγή που πίστευαν ότι τους βοήθησε να αποφύγουν την ασθένεια.⁸

Παραδοσιακά λοιπόν, χρησιμοποιήθηκε για την αύξηση της γονιμότητας, την αντιμετώπιση αιμορραγίας, στη θεραπεία μικρών πληγών του δέρματος, τη θεραπεία

βραχνάδας ή βήχα, και στη βελτίωση της μνήμης.^{4,9,10} Ο Άγγλος βοτανολογός John Gerard (1545-1607) υποστήριζε ότι το φασκόμηλο (συνήθως ένα τσάι που φτιαχόταν από τα φύλλα) ήταν καλό για το κεφάλι και ότι επιταχύνει τη λειτουργία του νευρικού συστήματος και της μνήμης, ενώ και ο ιατρός/βοτανικός Nicholas Culpeper (1616-1654) πίστευε ότι βελτιώνει τη μνήμη.^{8,12} Σε βιβλίο ενός Τούρκου βοτανολογού-φυσικού στην περίοδο διακυβέρνησης του Σουλτάνου Μεχμέτ Δ' (1641-1693), αναφέρεται ότι το φασκόμηλο χρησιμοποιούνταν μεταξύ άλλων φυτών για την ενίσχυση της μνήμης στην Ανατολία.¹³ Επιπλέον από τους αρχαίους χρόνους στις περισσότερες μεσογειακές χώρες το φασκόμηλο υπήρξε δημοφιλές ως αρτυματικό βότανο στη μαγειρική για την ισχυρή και έντονη γεύση του, ειδικά σε κρέας και πουλερικά.^{6,11}

Στις χρήσεις του φασκόμηλου περιλαμβάνονται τα ακόλουθα: δυσπεψία, θεραπεία φλεγμονών στόματος και λαιμού, υπερβολική εφίδρωση, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που συνδέονται με την εμμηνόπαυση και για αρωματισμό τροφίμων.^{3,4,10,11,14} Το αιθέριο έλαιο φασκόμηλου έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως αρωματική ουσία σε σαπούνια και αρώματα.^{4,5}

Το 1985, η γερμανική επιτροπή Commission E ενέκρινε τη χρήση του φασκόμηλου εσωτερικά για δυσπεψία και υπερβολική εφίδρωση, και εξωτερικά σε φλεγμονή μύτης και λαιμού.⁴ Ένα από τα συστατικά του φασκόμηλου, η σαλβίνη (salvin, φαινολικό οξύ), έχει αντιμικροβιακή δράση έναντι του *Staphylococcus aureus*, ένα κοινό βακτήριο που είναι υπεύθυνο για λοιμώξεις του δέρματος και της ανώτερης αναπνευστικής οδού.¹² Το φασκόμηλο έχει επίσης δείξει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση.³ Στη Γερμανία το έγχυμα φύλλων φασκόμηλου έχει έγκριση για χρήση σε φλεγμονή ούλων και βλεννογόνων στόματος και λαιμού, στα σημεία πίεσης που προκαλούνται από προσθετική οδοντιατρική, και στην υποστηρικτική θεραπεία γαστρεντερικής καταρροής (φλεγμονή βλεννογόνων).³

Το 2009, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) εξέδωσε τη τελική μονογραφία, η οποία αντικαθιστά τις μονογραφίες των ευρωπαϊκών εθνικών αρχών για την εγγραφή παραδοσιακών φαρμακευτικών προϊόντων φυτικής προέλευσης στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα που περιέχουν φασκόμηλο ως δραστικό συστατικό.¹⁵ Παραδοσιακές χρήσεις που εγκρίνονται για τα φύλλα φασκόμηλου (ξηρό εκχύλισμα, τσάι, υγρό εκχύλισμα και βάμμα) είναι (α) για τη συμπτωματική θεραπεία ήπιων προβλημάτων δυσπεψίας, όπως αίσθημα καύσου και φούσκωμα, (β) για την ανακούφιση από υπερβολική εφίδρωση, (γ) για τη συμπτωματική θεραπεία φλεγμονών στο λαιμό και το στόμα και (δ) για την ανακούφιση μικρών δερματικών φλεγμονών.¹⁵ Προϋπόθεση καταχώρισης είναι ότι η ποιότητα είναι σύμφωνη με τις αντίστοιχες μονογραφίες προδιαγραφών ποιότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (π.χ. Φύλλο Sage PhEur ή Βάμμα Sage PhEur).¹⁶ Όσον αφορά το αιθέριο έλαιο, η EMA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι δεν αντισταθμίζουν τα οφέλη και απαιτούνται νέα στοιχεία για τη κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.¹⁷

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα φύλλα φασκόμηλου καταχωρούνται ως συστατικό τροφίμων και ως συστατικό συμπληρωμάτων διατροφής. Τα φύλλα φασκόμηλου αναφέρεται ως GRAS (γενικά αναγνωρισμένο ως ασφαλές) για χρήση ως άρτυμα ή για φυσική γεύση,¹⁸ ενώ το αιθέριο έλαιο φασκόμηλου είναι ένας GRAS αρωματικός

παράγοντας.¹⁹ Για θεραπευτική χρήση, η υποεπιτροπή για την οδοντική πλάκα της Συμβουλευτικής Επιτροπής των μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων, ως τμήμα της Αμερικανικής Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη συνεχή επανεξέταση των μη συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, αξιολόγησε σχετικά πρόσφατα την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του αιθερίου έλαιου φασκόμηλου σε συνδυασμό με αιθέριο έλαιο μέντας (*Mentha x piperita*, Lamiaceae). Η υποεπιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το έλαιο φασκόμηλου είναι ασφαλές για την προοριζόμενη χρήση, συμπέραναν επίσης ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες που να επιτρέπουν την τελική κατάταξη της αποτελεσματικότητας των συνδυασμένων αιθερίων ελαίων μέντας και φασκόμηλου ως OTC δραστικά συστατικά για την μείωση της πλάκας και της ουλίτιδας.²⁰

Πρόσφατες έρευνες

Η ανεξάρτητη χρήση φυτών του ίδιου γένους για τη βελτίωση της μνήμης και της μάθησης, από πολιτισμούς που διαφέρουν τόσο πολύ μεταξύ τους, όπως Ινδία, Κίνα και αναγεννησιακή Ευρώπη, είναι εντυπωσιακή.²¹ Ήδη από το 1597 ο βοτανολόγος John Gerard είχε αναφέρει ότι το φασκόμηλο (*S. officinalis*) “είναι μοναδικά καλό για το κεφάλι και το μυαλό και αναζωογονεί τα νεύρα και τη μνήμη”, αλλά και ο John Hill το 1756 υποστήριζε ότι “το φασκόμηλο θα επιβραδύνει την ταχεία πρόοδο της φθοράς που μας ακολουθεί τόσο γρήγορα τα τελευταία χρόνια της ζωής μας, θα διατηρήσει τις ικανότητες (να βλέπει, να ακούει, να κινείται, να σκέφτεται) και τη μνήμη ως πιο πολύτιμες για ένα ορθολογικό μυαλό, ακόμα και από την ίδια τη ζωή”.²¹

Η εμφάνιση άνοιας και διαταραχών του εγκεφάλου σχετιζόμενες με την ηλικία έχουν αυξηθεί δραματικά, καθώς το προσδόκιμο ζωής αυξάνεται.²² Η νόσος Alzheimer, μία πολύπλοκη, πολυπαραγοντική, προοδευτική νευροεκφυλιστική ασθένεια που επηρεάζει πρωτίστως τους ηλικιωμένους, υπολογίζεται ότι αποτελεί το 50-60% των περιπτώσεων άνοιας σε άτομα άνω των 65 ετών. Ειδικότερα, εκτιμάται ότι σήμερα στην Αμερική 1 στα 8 άτομα ηλικίας άνω των 65 χρόνων, αλλά και το ήμισυ του πληθυσμού ηλικίας άνω των 85 χρόνων πάσχουν από αυτή τη νευροεκφυλιστική διαταραχή.²³ Σύμφωνα με την ίδια εκτίμηση, ο αριθμός των ασθενών ίσως φτάσει τα 16 εκατομμύρια το 2050, αυξάνοντας έτσι το κόστος του συστήματος υγείας το οποίο σήμερα αγγίζει τα 80-100 δις. δολάρια. Η έλλειψη χολινεργικών συνάψεων στον υπόκαμπο και στο νευροφλοιό αποτελεί ένα σταθερό εύρημα στη νόσο αυτή, αναδεικνύοντας την ανάγκη να αναπτυχθεί μία ουσιώδης στρατηγική που θα ρυθμίζει τη λειτουργία της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) για την καταπολέμηση αυτής της έλλειψης. Λόγω της αποτυχίας των υπάρχοντων θεραπειών, σημειώνεται μία ολοένα και μεγαλύτερη στροφή στην “Ιατρική διά των φυτών”, καθώς στις δυτικές κοινωνίες υπάρχει ένα ολοένα και αυξανόμενο ενδιαφέρον για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, τα οποία συχνά θεωρούνται ως πιο “φυσική” και “ήπια” θεραπεία σε σχέση με τα συνθετικά φάρμακα.²²

Με βάση την παραδοσιακή χρήση του φασκόμηλου ως βοηθητικό για τη μνήμη, προκαταρκτικές φαρμακολογικές έρευνες διεξήχθησαν για τη βιοδραστικότητα τόσο

της *S. officinalis*, όσο και της *S. lavandulifolia*, σήμερα αναγνωρισμένου υποείδους της *S. officinalis* (*Salvia officinalis* subsp. *lavandulifolia* (Vahl) Gams).²⁴ Οι προκαταρκτικές έρευνες διεξήχθησαν στα Εργαστήρια Νευροχημείας του Ιατρικού Συμβουλίου Ερευνών στο Γενικό Νοσοκομείο του Newcastle στην Βορειοανατολική Αγγλία για τη βιολογική δράση του φασκόμηλου η οποία θα μπορούσε να σχετίζεται με τη φήμη του για την ενίσχυση της μνήμης. Αυτές οι αρχικές μελέτες απετέλεσαν τη βάση περισσότερο εις βάθος έρευνας στο King's College.¹⁴ Η έρευνα οδήγησε σε πιο λεπτομερείς μελέτες *in vitro* σχετικά με τα χημικά συστατικά που μπορεί να ευθύνονται για την υποβοήθηση της εξασθενούσας μνήμης.¹⁴

Η αναστολή του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση (AChE) είναι η βάση των περισσότερων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κλινικά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων των πρώιμων σταδίων της νόσου Alzheimer. Η αναστολή της AChE οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ακετυλοχολίνης (ACh) στον εγκέφαλο, γεγονός που συνεπάγεται τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης και της μνήμης. Προκαταρκτικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν για να ελέγξουν τη δράση της χολινεστεράσης έγιναν σε δείγματα 96% αιθανολικού εκχυλίσματος και αιθερίου ελαίου τριών δειγμάτων *S. officinalis* και τριών δειγμάτων ελαίου *S. lavandulifolia*. Διαπιστώθηκε ότι και τα 6 δείγματα προκάλεσαν αναστολή του ενζύμου σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις. Η δράση αυτή ήταν ενδιαφέρουσα καθώς όλοι οι γνωστοί αναστολείς της εστεράσης της χολίνης ήταν αμίνες (φυσικώς απαντώμενη χημική κατηγορία στα φυτά αποτελούν τα αλκαλοειδή) και αυτοί οι μεταβολίτες δεν είναι γνωστό ότι υπάρχουν στα είδη *Salvia* που ελέχθησαν. Το αιθέριο έλαιο της *S. lavandulifolia* επιλέχθηκε για περαιτέρω έλεγχο και όχι εκείνο της *S. officinalis*, καθώς το τελευταίο περιέχει σχετικά υψηλά ποσοστά του νευροτοξικού συστατικού θυιόνη (35-50%), το οποίο βρίσκεται μόνο σε πολύ μικρό ποσοστό στη *S. lavandulifolia*. Η ποσότητα αιθερίου ελαίου της *S. lavandulifolia* που μείωσε τη δράση του ενζύμου κατά 50% (IC₅₀) βρέθηκε να είναι 0,03μL/mL.¹⁴

Το αιθέριο έλαιο της *S. lavandulifolia* κλασματοποιήθηκε με DCCC (Droplet Counter-Current Chromatography) και η χημική σύσταση των κλασμάτων αναλύθηκε με TLC (Thin-Layer Chromatography) και GC (Gas Chromatography). Επίσης μετρήθηκε η ανασταλτική δράση του κάθε κλάσματος επί της χολινεστεράσης και από τα δραστικά κλάσματα αρκετά κυκλικά μονοτερπένια προσδιορίστηκαν ως τα πιο δραστικά συστατικά. Συγκεκριμένα τα κυκλικά μονοτερπένια 1,8-κινεόλη και α -πινένιο, καθώς και η καμφορά, βρέθηκαν ότι ήταν υπεύθυνα για την αναστολή της χολινεστεράσης. Προσπάθειες που συσχετίζουν τη χημική δομή των ενώσεων με την ένταση της ενζυμικής αναστολής αποδείχθηκαν ανεπιτυχείς. Φαίνεται ότι από τα δραστικά συστατικά η 1,8-κινεόλη είναι πιθανό να συνεισφέρει περισσότερο στη δράση αυτή του ελαίου, καθώς βρίσκεται στη μεγαλύτερη συγκέντρωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η 1,8-κινεόλη είναι μία σχετικά κοινή ένωση σε αιθέρια έλαια και απαντάται σε αρκετά φυτά. Ωστόσο, η ανασταλτική δράση των κύριων τερπενικών συστατικών δεν ήταν εύκολο να δικαιολογήσουν την ανασταλτική δράση του ολικού αιθερίου ελαίου. Υπολογίστηκε ότι το 50% της ενζυμικής αναστολής του ελαίου θα προκύψει σε συγκέντρωση περίπου 160 mg/L, εάν οι τιμές των περιεχομένων τερπενίων ληφθούν μεμονωμένα υπόψη – περίπου 5.000 φορές δηλαδή της

συγκέντρωσης του αιθερίου ελαίου (0,03 mg/L) που δίνει το 50% της αναστολής. Αυτό υποδηλώνει είτε ότι υπήρχε υψηλός βαθμός συνέργειας στη συνδυασμένη δράση των τερπενίων ή λιγότερο πιθανό, ότι υπήρχε στο έλαιο ένα μη ταυτοποιημένο μέχρι τώρα δευτερεύον συστατικό με υψηλή δράση. Το επιχείρημα στη φυτοθεραπευτική για τη χρήση εκχυλισμάτων και όχι απομονωμένων ενώσεων, βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην έννοια της συνέργειας (δηλαδή η δραστηριότητα ενός εκχυλίσματος είναι πολύ μεγαλύτερη απ' ό,τι θα μπορούσε να αναμένεται από τη δράση των απομονωμένων συστατικών του). Τα στοιχεία για το αιθέριο έλαιο του φασκόμηλου φαίνεται πως υποστηρίζουν αυτό το γεγονός όσον αφορά την αντιχολινεστερασική δράση του.²⁵ Τα αποτελέσματα πρότειναν ότι τα κυκλικά μονοτερπένια 1,8-κινεόλη και α -πινένιο, καθώς και η καμφορά, ήταν υπεύθυνα για την αναστολή της χολινεστεράσης. Επιπρόσθετα, η 1,8-κινεόλη, τα α - και β -πινένιο εμφανίστηκαν εν μέρει υπεύθυνα για την αντιοξειδωτική δράση του φασκόμηλου.

Καθώς η ασθένεια του Alzheimer (AD) πιστεύεται ότι οφείλεται, εν μέρει, στην φλεγμονή και βλάβη που προκαλείται από προ-οξειδωτικές ενώσεις που δρουν επί των κυττάρων του εγκεφάλου και δεδομένου ότι οι αναστολείς χολινεστεράσης είναι μία τυπική θεραπεία για ασθενείς με AD, επιπλέον κλινικές μελέτες στο φασκόμηλο χρειάστηκαν για να καθοριστεί αν θα μπορούσε να είναι η κατάλληλη θεραπεία για ασθενείς με AD.

Στο ανθρώπινο ΚΝΣ απαντώνται δύο τύποι χολινεστεράσης: η ακετυλοχολινεστεράση (AChE) που κωδικοποιείται από γονίδιο στο χρωμόσωμα 7 και η βουτύρυλο-χολινεστεράση (BuChE) που κωδικοποιείται από γονίδιο στο χρωμόσωμα 3. Τα δύο αυτά ένζυμα έχουν 65% όμοια ακολουθία αμινοξέων παρόλο που κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια. Τα αιθέρια έλαια των *S. fruticosa* και *S. officinalis* var. *purpurea*, είχαν διπλή αντιχολινεστερασική δράση και πιθανά να είναι κατάλληλα για τέτοιου τύπου ασθενείς όπου το επίπεδο της AChE δεν έχει μειωθεί σημαντικά, αλλά υπάρχει το ενδεχόμενο η BuChE να υδρολύσει την AChE. Τα έλαια των *S. lavandulifolia* και *S. officinalis* var. *purpurea* ίσως έχουν εν δυνάμει θεραπευτική χρήση για ασθενείς μέτριας μορφής άνοιας, όπου η K_m (σταθερά κινητικής Michaelis-Menten) της AChE είναι αρκετά χαμηλή ώστε να διατηρήσει τη BuChE αδρανή.²⁶

Νωρίτερα το 2003, σε μελέτη χορήγησαν σταθερή δόση (60 σταγόνες/ημέρα) εκχυλίσματος *S. officinalis* σε ασθενείς ηλικίας 65-80 ετών με ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer (AD) για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4 μηνών, ενώ παράλληλα υπήρχε και δεύτερη ομάδα στην οποία χορηγούσαν εικονικό φάρμακο (placebo). Αυτή η έρευνα αποτέλεσε την πρώτη κλινική δοκιμή εκχυλίσματος *S. officinalis* στη θεραπεία νόσου Alzheimer και έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν το εκχύλισμα παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά οφέλη μετά από θεραπεία 16 εβδομάδων. Επιβεβαιώθηκε δηλαδή η δράση του στον υποδοχέα ακετυλοχολίνης στο ΚΝΣ, αλλά και η ρύθμιση της διάθεσης και της γνωστικής απόδοσης. Οι παρενέργειες από τη χορήγηση της δρόγης ήταν σε γενικές γραμμές αυτές που συνεπάγεται η χολινεργική διέγερση και παρόμοιες με αυτές που έχουν αναφερθεί από χολινεστερασικούς αναστολείς (έμετος, ζάλη, συριγμός, ανησυχία, κοιλιακός πόνος, ναυτία). Αν και η ανησυχία δε μπορεί να θεωρηθεί ως παρενέργεια, η συχνότητά της ήταν μεγαλύτερη

στην ομάδα του placebo, γεγονός που υποδεικνύει ένα πρόσθετο πλεονέκτημα στους ασθενείς που λάμβαναν εκχύλισμα φασκόμηλου ως προς τη διαχείριση της νόσου, καθώς φαίνεται ότι μειώνει την ανησυχία/ψυχική διέγερσή τους.²⁷

Το 2005 μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή διασταυρούμενη μελέτη διερεύνησε την επίδραση της *S. lavandulifolia* στη διάθεση και γνωστική λειτουργία σε υγιείς νεαρούς εθελοντές (n= 24, 16 γυναίκες, 8 άνδρες, 18-37 ετών).²⁸ Εφάπαξ δόσεις του εικονικού φαρμάκου, 25 ml και 50 ml τυποποιημένου αιθερίου ελαίου (Baldwins, Λονδίνο, UK) χορηγήθηκαν 4 φορές, επί 7 ημέρες ξεχωριστά. Οι συμμετέχοντες ελέγχθηκαν πριν από τη δόση και σε 1h, 2,5h, 4h και 6h μετά τη χορήγηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν συνεχή βελτίωση στην ταχύτητα της μνήμης, την εγρήγορση, την ηρεμία και την ευχαρίστηση.

Το 2006, σε μία διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη, 30 υγιείς συμμετέχοντες έλαβαν-σε 3 ξεχωριστές ημέρες, με 7 ημέρες διαφορά-είτε 600 mg ή 300 mg αποξηραμένα φύλλα φασκόμηλου ή εικονικό φάρμακο.²⁹ Η διάθεση αξιολογήθηκε πριν από τη δόση και 1 και 4 ώρες μετά τη δόση. Βελτιωμένες αξιολογήσεις της διάθεσης σε απουσία του στρεσογόνου παράγοντα παρατηρήθηκαν και με τις δύο δόσεις, με τη δόση των 300 mg να μειώνει το άγχος και των 600 mg να οδηγεί σε εγρήγορση και ευχαρίστηση. Τα αποτελέσματα συμφωνούν με εκείνα άλλων δοσοεξαρτώμενων μελετών και οι συγγραφείς πρότειναν ότι περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την πιθανή χρήση του φασκόμηλου στη θεραπεία του AD και της φυσικής γήρανσης, καθώς και για τους υπεύθυνους για τα ευεργετικά αποτελέσματα μηχανισμούς.

Οι dos Santos-Neto *et al.* αναφέρουν ότι η *S. officinalis* είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της γνωστικής διαταραχής της νόσου Alzheimer, ο μηχανισμός δράσης όμως δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός.³⁰ Εκχύλισμα φύλλων της περιέχει μονοτερπενικές αλδεΐδες, φλαβονοειδή, ροσμαρινικό οξύ και μονοτερπενικούς γλυκοσίδες. Όλα αυτά τα συστατικά έχουν πολλές *in vitro* δράσεις, μεταξύ των οποίων ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και μία συγγένεια με τους νικοτινικούς και μουσκαρινικούς υποδοχείς στον ανθρώπινο εγκεφαλικό φλοιό. Το τελευταίο έχει μεγάλο ενδιαφέρον καθώς η ρύθμιση του χολινεργικού συστήματος θα πρέπει να παίζει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας, ειδικά στη νόσο αυτή.³⁰

Μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη μελέτη το 2008 ερεύνησε τις οξείες επιδράσεις στη γνωστική απόδοση ενός τυποποιημένου εκχυλίσματος φασκόμηλου (167 ή 333 mg 70% ξηρού αιθανολικού εκχυλίσματος- Essential Nutrition, Brough, East Yorkshire, UK) σε υγιείς ενήλικες (n=20) ηλικίας μεταξύ 65-90.³¹ Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση ενός τυποποιημένου εκχυλίσματος φασκόμηλου μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική λειτουργία σε υγιείς ηλικιωμένους. Ειδικότερα στην έρευνα αποδείχθηκε βελτίωση της δευτερογενούς μνήμης με τη δόση των 333 mg.³¹

Οι Orhan & Aslan το 2009 μεταξύ άλλων εκχυλισμάτων, εξέτασαν την επίδραση στην ενίσχυση της μνήμης αιθανολικού εκχυλίσματος *Salvia triloba*, το οποίο βρέθηκε να είναι δραστικό στις αντιχολινεστερασικές και αντι-αμνησιακές δοκιμές. Ειδικότερα, το α -πινένιο και η 1,8-κινεόλη, βρέθηκε ότι αναστέλλουν την AchE μη

ανταγωνιστικά και αναστρέψιμα, δρώντας συνεργιστικά, κι έτσι ευθύνονται για την ανασταλτική δράση του αιθερίου ελαίου ειδών *Salvia*. Σε προηγούμενη έρευνά τους μελετήθηκαν 14 είδη του γένους *Salvia* για την αντιχολινεστερασική και αντιοξειδωτική δράση τους σε συγκεντρώσεις 0,2 και 1,0 mg/mL και βρέθηκε ότι τα μη πολικά εκχυλίσματα τους (σε πετρελαϊκό αιθέρα και χλωροφόρμιο) ήταν πολύ πιο αποτελεσματικά απ' ό,τι τα εκχυλίσματα του οξικού αιθυλεστερα και της μεθανόλης και στις δύο συγκεντρώσεις. Κατά συνέπεια, τα τερπένια και συγκεκριμένα τα μονοτερπένια οδηγούν πιθανά σε ενίσχυση της μνήμης στο αιθανολικό εκχύλισμα της *S. triloba*. Σε παλαιότερη έρευνα αναφέρουν ότι αιθέριο έλαιο *S. triloba* τουρκικής προέλευσης αναλύθηκε με αέρια χρωματογραφία και η ευκαλυπτόλη (1,8-κινεόλη) βρέθηκε να είναι το κύριο συστατικό. Αυτό το μονοτερπένιο θα μπορούσε επίσης να υπάρχει στο αιθανολικό εκχύλισμα του φυτού, το οποίο όπως είναι γνωστό έχει αντιχολινεστερασική δράση.³²

Το 2010 σε κλινική μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση των αιθερίων ελαίων *S. officinalis* και άλλων ειδών στην γνωστική λειτουργία και διάθεση σε 135 υγιείς ενήλικους (45 σε κάθε ομάδα των *S. officinalis* και *S. lavandulifolia* [5 σταγόνες από το κάθε αιθέριο έλαιο σε 5 ml νερό, NHR Organic Essential Oils, Brighton, UK]).¹² Η ομάδα της *S. officinalis* απέδωσε σημαντικά καλύτερα από την αντίστοιχη της *S. lavandulifolia* και της ομάδας ελέγχου στην ποιότητα της μνήμης, ειδικότερα στη μακροπρόθεσμη ή δευτερογενή μνήμη χωρίς καμία επίπτωση στην απόδοση της μνήμης εργασίας.

Παρόλο που στις φαρμακολογικές δράσεις του φασκόμηλου που συνεισφέρουν θεραπευτικά στη νόσο Alzheimer συμπεριλαμβάνονται η αντιοξειδωτική, η αντιφλεγμονώδης και η αντιχολινεστερασική δράση, εντούτοις είναι ασαφής ο τρόπος με τον οποίο δρα προστατευτικά. Η *S. officinalis* μπορεί να αποτελεί μία φυσική θεραπεία για τη νόσο αυτή, βελτιώνοντας τη γνωστική αντίληψη των ασθενών. Η *S. officinalis* διορθώνει δραστικά τη διάθεση και τη γνωστική ικανότητα κατά την χορήγηση σε υγιείς νέους εθελοντές και δεν έχει παρενέργειες ή συμπτώματα τοξικότητας.²³ Επιπλέον αναφέρεται ότι η *S. triloba* δρα επίσης αποτελεσματικά στη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου.²³

Η αντιοξειδωτική δράση της *S. officinalis*, οφείλεται στο γεγονός ότι το εκχύλισμα των φύλλων της έχει ως κύριο συστατικό το ουρσολικό οξύ, ένα πεντακυκλικό τριτερπενικό καρβοξυλικό οξύ που μπορεί να μειώσει το επίπεδο λιπιδικής υπεροξειδωσης και να αντιστρέψει αποτελεσματικά την εξασθένηση της μνήμης και της μάθησης, η οποία προκαλείται από τη *D*-γαλακτόζη. Επιπλέον, το ουρσολικό οξύ αναστέλλει αποτελεσματικά τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) *in vitro*. Με βάση αυτές οι δράσεις συνάγεται ότι τα εκχυλίσματα της *S. officinalis* μπορεί να είναι ωφέλιμα σε ασθενείς με Alzheimer μέσω της προστασίας των νευρώνων, γιατί αφενός μειώνουν το οξειδωτικό στρες που οδηγεί στον προοδευτικό κυτταρικό θάνατο και κατ' επέκταση σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, αφετέρου ενισχύουν τη μνήμη αναστέλλοντας τη δράση της AChE.³³ Παρομοίως, το ροσμαρινικό οξύ, ένα φαινολικό παράγωγο του καφεϊκού οξέος το οποίο επίσης βρίσκεται σε υδατικά εκχυλίσματα της *S. officinalis*, παρουσιάζει μία δοσοεξαρτώμενη αναστολή του σχηματισμού του Αβ ινιδίου (β -αμυλοειδές) από τα Αβ1-40 και Αβ1-42 (πρόδρομες

δομές β-αμυλοειδούς), όπως επίσης και της συσσώρευσης Αβ ινιδίων και μπορεί τέλος να αποσταθεροποιήσει την ακεραιότητά τους.²³ Το ροσμαρινικό οξύ που απομονώθηκε από τη *S. officinalis* εξασθενεί μία σειρά εκδηλώσεων που προκαλούνται από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου τύπου β-αμυλοειδούς, όπως λιπιδική υπεροξειδωση, διάσπαση DNA, υπερφωσφορυλίωση της Τ-πρωτεΐνης (σταθεροποιητική πρωτεΐνη των μικροσωληνίσκων).²³

Επιπλέον κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για άλλες δράσεις του φασκόμηλου. Το 2009, σε μία μελέτη αξιολογήθηκε η σχετική αποτελεσματικότητα ενός σπρέι φασκόμηλου/εχινάκεας (SE) και χλωρεξιδίνης/λιδοκαΐνης (CL) στη θεραπεία πονόλαιμου. Η θεραπεία με το σπρέι φασκόμηλου/εχινάκεας ήταν λίγο καλύτερη στη μείωση των συμπτωμάτων πονόλαιμου απ' ό,τι η θεραπεία με σπρέι CL κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων ημερών (63,8% έναντι 57,8% στις 3 ημέρες). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε δευτερογενείς παραμέτρους και οι δύο ήταν καλά ανεκτές.³⁴

Το 2007 σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διερευνήθηκε η αντιφλεγμονώδης δράση εκχυλίσματος φασκόμηλου, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία υπερίωδους ερυθήματος.³⁵ Οι περιοχές δοκιμασίας στις πλάτες 40 υγιών εθελοντών ακτινοβολήθηκαν με την ελάχιστη δόση ερυθήματος και στη συνέχεια εφαρμόστηκε 2% w/w ενός εμπορικά διαθέσιμου εκχυλίσματος (Flavex GmbH, Rehlingen, Γερμανία) ή 1% υδροκορτιζόνης ή 0,1% βηταμεθαζόνης ή αλοιφή placebo ή δεν εφαρμόστηκε καμία αγωγή. Το εκχύλισμα φασκόμηλου μείωσε σημαντικά το προκληθέν ερύθημα από υπερίωδη ακτινοβολία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και σε παρόμοιο βαθμό όπως η υδροκορτιζόνη.

Μία κλινική μελέτη από το 2001 έχει αποδείξει τα οφέλη κρέμας με φασκόμηλο και ραβέντι να μειώνει την διάρκεια των εξωτερικών εξανθημάτων στα χείλη που προκαλούνται από έρπητα (*H. labialis*).¹² Στη μελέτη αυτή δείχθηκε επίσης ότι η κρέμα αυτή ήταν επίσης αποτελεσματική στην ανακούφιση από τον πόνο και το πρήξιμο που οι ασθενείς αισθάνονται.

Συμπερασματικά από τις μέχρι τώρα έρευνες το φασκόμηλο δείχνει να είναι δραστικό στη νόσο Alzheimer. Απομένει να ολοκληρωθεί η έρευνα ώστε να κατανοηθεί πλήρως ο μηχανισμός δράσης και έτσι να προταθεί νέα, ασφαλής θεραπεία. Το φασκόμηλο ήταν και είναι ένα χρήσιμο στη θεραπευτική φυτό.

Βιβλιογραφία

1. Mabberley D.J. The Plant-book, 634-635, Cambridge University Press, Cambridge (1997).
2. Hedge I.C., *Salvia* L. In: *Flora Europaea*, Tutin T.G., Heywood V.H., Burges N.A., Moore D.M., Valentine D.H., Walters S.M., Webb D.A. (eds), Vol. 3, 188-192, Cambridge University Press, Cambridge (1972).
3. Wichtl M., ed., Bisset N.G. transl. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, 440-443, medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart (1994).
4. Blumenthal M ed., Sage leaf. Herbal Medicine expanded Commission E Monographs, 330-334, American Botanical Council, Austin (2000).
5. Foster S. Medicinal plants of Montenegro. *HerbalGram*, 72, 48-54 (2006).
6. Teuscher E., Medicinal Spices, 324-328, medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart (2003).
7. Redzic S. Wild medicinal plants and their usage in traditional human therapy (Southern Bosnia and Herzegovina, W. Balkan). *Journal of Medicinal Plants Research*, 4, 1003-1027 (2010).
8. Dweck A. The folklore and cosmetic use of various *Salvia* species. In: Sage the genus *Salvia*, Kintzios S. (ed), 1-25, Harwood Academic Publishers, The Netherlands (2000).
9. Leung A., Foster S. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics, 457-460, John Wiley & Sons, New York (1996).
10. Newall C., Anderson L., Phillipson D., Sage. In: Herbal Medicines a guide for Health-care Professionals, 231-232, Pharmaceutical Press, London (1996).
11. Katzer G. Sage Gernot Katzer's Spice Pages. <http://gernot-katzers-spice-pages.com/>. Accessed April 16, 2015.
12. Engels G. Sage. *HerbalGram*, 89, 1-4 (2011).
13. Orhan I., Aslan M. Appraisal of scopolamine-induced anti-amnesic effect in mice and in vitro antiacetylcholinesterase and antioxidant activities of some traditionally used Lamiaceae plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 122, 327-332 (2009).
14. Houghton P. Activity and constituents of Sage relevant to the potential treatment of symptoms of Alzheimer's disease, *HerbalGram*, 61, 49-53 (2004).
15. European Medicines Agency (EMA). Community Herbal Monograph on *Salvia officinalis* L., Folium. London (2009). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/02/WC500070852.pdf
16. European Pharmacopoeia Commission. *Sage Leaf; Sage Tincture*. In: *European Pharmacopoeia*, Seventh Edition (PhEur 7.0). Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines. 1230-1232 (2010).
17. European Medicines Agency (EMA). Assessment report on *Salvia officinalis* L., Folium and *Salvia officinalis* L., Aetheroleum. London (2009). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500070850.pdf.
18. United States Food and Drug Administration (FDA). 21 CFR Part 582.10. Substances Generally Recognized as Safe. Spices and other natural seasoning and flavoring. Washington, National Archives and Records Administration (2014). Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2014-title21-vol6/pdf/CFR-2014-title21-vol6-sec582-10.pdf> Accessed April 16, 2015.
19. United States Food and Drug Administration (FDA). 21 CFR Part 582.20. Substances Generally Recognized as Safe. Essential oils, oleoresins (solvent-

- free) and natural extractives (including distillates). Washington National Archives and Records Administration (2014). Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2014-title21-vol6/pdf/CFR-2014-title21-vol6-sec582-20.pdf>. Accessed April 16, 2015.
20. United States Food and Drug Administration (FDA). 21 CFR Part 356. Oral Health Care Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Antigingivitis/Antiplaque Drug Products; Establishment of a Monograph. *Federal Register*. 68(103), 32232-32287 (2003). Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2003-05-29/pdf/03-12783.pdf>. Accessed April 16, 2015.
 21. Perry E., Pickering A., Wang W.W., Houghton P., Perry N. Medicinal Plants and Alzheimer's Disease: from Ethnobotany to Phytotherapy, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51, 527-534 (1999).
 22. Adams M., Gmünder F. Hamburger M. Plants traditionally used in age related brain disorders-A survey of ethnobotanical literature, *Journal of Ethnopharmacology*, 113, 363-381 (2007).
 23. Obulesu M., Rao D.M. Effect of plant extracts on Alzheimer's Disease: An insight into therapeutic avenues. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 2, 56-61 (2011).
 24. *Salvia officinalis* subsp. *lavandulifolia* (Vahl) Gams. The Plant List. Available at: <http://www.theplantlist.org/tpl/record/kew-376277>. Accessed April 16, 2015.
 25. Perry N.S.L., Houghton P.J., Theobald A.E., Jenner P., Perry E.K. *In-vitro* inhibition of human erythrocyte acetylcholine esterase by *Salvia lavandulifolia* essential oil and constituent terpenes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52, 895-902 (2000).
 26. Salevev S.U., Okello E.J., Perry E.K. Butyryl- and acetyl-cholinesterase inhibitory activities in essential oils of *Salvia* species and their constituents. *Phytotherapy Research*, 18, 315-324 (2004).
 27. Akhondzadeh S., Noroozian M., Mohammadi M., Ohadinia S., Jamshidit A. H., Khani M. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's Disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28, 53-59 (2003).
 28. Tildesley N.T.J. Kennedy D.O., Perry E.K., Ballard C.G., Wesnes K.A., Scholey A.B. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia lavandulaefolia* essential oil to healthy young volunteers. *Physiology and Behavior*, 83, 699-709 (2005).
 29. Kennedy D.O., Pace S., Haskell C., Okello E.J., Milne A., Scholey A.B. Effects of cholinesterase inhibiting sage (*Salvia officinalis*) on mood, anxiety and performance on a psychological stressor battery. *Neuropsychopharmacology*, 31, 845-852 (2006).
 30. dos Santos-Neto L.L., de Vilhena Toledo M.A., Medeiros-Souza P., de Souza G.A. The Use of herbal Medicine in Alzheimer's Disease-A Systematic Review, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 3, 441-445 (2006).
 31. Scholey A.B., Tildesley N.T.J., Ballard C.G., et al. An extract of *Salvia* (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 198, 127-139 (2008).
 32. Orhan I., Aslan M. Appraisal of scopolamine-induced anti-amnesic effect in mice and *in vitro* antiacetylcholinesterase and antioxidant activities of some

- traditionally used Lamiaceae plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 122, 327-332 (2009).
33. Wu T.-Y., Chen C.-P., Jinn T.-Y. Traditional Chinese medicines and Alzheimer's Disease, *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 50, 131-135 (2011.)
 34. Schapowal A., Berger D., Klein P., Suter A. Echinacea/sage or chlohexidine/lidocaine for treating acute sore throats: a randomized double-blind trial. *European Journal of Medical Research* 14, 406-412 (2009).
 35. Reuter J., Jocher A., Hornstein S. Mönting J.C., Schempp C.M. Sage extract rich in phenolic diterpenes inhibits ultraviolet-induced erythema *in vivo*. *Planta Medica*, 73, 1190-1191 (2007).