

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΟΝΑ – Βιολογική Δράση και Κλινικά Οφέλη

Μυρτώ Βαρσάνη, 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]*

Εισαγωγή

Ο όρος προσαρμογόνα πρωτοεμφανίστηκε στην επιστημονική βιβλιογραφία το 1957 από το Ρώσο τοξικολόγο Nicolay Lazarev ο οποίος αναφέρθηκε σε ουσίες που αυξάνουν την κατάσταση της μη ειδικής αντίστασης στο στρες. Η γενική του ιδέα ήταν βασισμένη στη θεωρία του Hans Selye σχετικά με το στρες και το γενικό σύνδρομο προσαρμογής το οποίο έχει τρεις φάσεις: τη φάση συναγερμού, τη φάση αντίστασης και τη φάση εξάντλησης (Panossian & Wagner 2011).

Αργότερα ένας άλλος Σοβιετικός επιστήμονας, ο φαρμακολόγος Israel Brekhman ανέφερε ότι τα προσαρμογόνα πρέπει να είναι ασφαλή και να ομαλοποιούν τις λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού ανεξάρτητα από τη φύση των στρεσογόνων παραγόντων.

Άλλοι ορισμοί για τα προσαρμογόνα συνδέονται επίσης και με φυσιολογικές καταστάσεις:

- Οι προσαρμογόνες ουσίες αναφέρεται ότι έχουν την ικανότητα να ομαλοποιούν τις λειτουργίες του σώματος και να ενισχύουν τα συστήματα που επηρεάζονται από το στρες. Αναφέρεται ότι έχουν μία προστατευτική επίδραση στην υγεία από περιβαλλοντικές επιδράσεις και συναισθηματικές καταστάσεις.
- Τα προσαρμογόνα είναι αβλαβείς παράγοντες που μη εξειδικευμένα αυξάνουν την αντίσταση του οργανισμού έναντι σε φυσικούς, χημικούς, βιολογικούς και ψυχολογικούς επιβλαβείς στρεσογόνους παράγοντες παρέχοντας ένα ομαλοποιημένο αποτέλεσμα ανεξάρτητα από τη φύση της παθολογικής κατάστασης.
- Τα προσαρμογόνα είναι ουσίες που προκαλούν σε έναν οργανισμό μία κατάσταση μη ειδική αυξανόμενης αντίστασης, επιτρέποντάς του να εξουδετερώσει τα στρεσογόνα μηνύματα και να προσαρμοστεί σε εξαιρετική πίεση.

Τα προσαρμογόνα ως φαρμακοθεραπευτική ομάδα ορίζονται πρόσφατα ως τα σκευάσματα φυτικής προέλευσης που αυξάνουν την προσοχή και την αντοχή στην κόπωση και τη μείωση του στρες που προκαλείται από βλάβες και διαταραχές που σχετίζονται με το νευρο-ενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα. Ο ορισμός αυτός βασίζεται σε στοιχεία που προέρχονται από κλινικές δοκιμές στις οποίες οι συγγραφείς αξιολογούνται σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Κλίμακα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων και τη Jadad κλίμακα (μία αναγνωρισμένη κλίμακα για κλινικές δοκιμές).

Το φαρμακολογικό προφίλ διαφόρων προσαρμογόνων φυτών μπορεί να διαφέρει από φυτό σε φυτό, αλλά αυτό που είναι κοινό για όλα τα πραγματικά προσαρμογόνα είναι η

ικανότητά τους να αυξάνουν την κατάσταση της μη ειδικής αντίστασης και να είναι ασφαλή σε μακροχρόνια χρήση χορηγούμενα σε κατάλληλη δόση. Ο όρος προσαρμογόνο αποδίδεται συχνά σε φυτά (Πίνακας 1), ακόμη και όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια της προσαρμογόνου δράσης, όπως η σημαντική και ουσιαστική γενική προσαρμογόνου δράση σε στρες που επηρεάζει ολόκληρο τον οργανισμό και τις κύριες λειτουργίες του. Πράγματι, η συστηματική φαρμακολογική αποτίμηση παραδοσιακά χρησιμοποιούμενων τονωτικών (πιθανών προσαρμογόνων) δείχνει ότι ορισμένα από αυτά δεν πληρούν τα κοινά εξ ορισμού κριτήρια για προσαρμογόνο δράση.

Πίνακας 1. Φυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως Προσαρμογόνα*

<i>Astonia scholaris</i>	<i>Embica officinalis</i>	<i>Piper longum</i>
Apocynaceae	Myrsinaceae	Piperaceae
<i>Anacylus pyrethrum</i>	<i>Eucommia ulmoides</i>	<i>Ptychopetalum olacoides</i>
Asteraceae	Eucommiaceae	Olacaceae
<i>Aralia mandshurica</i>	<i>Evolvulus alsinoides</i>	<i>Rhaponticum carthamoides</i>
Araliaceae	Convolvulaceae	Asteraceae
<i>Argyreia nervosa</i>	<i>Gentiana pedicellata</i>	<i>Rhodiola heterodonta</i>
Convolvulaceae	Gentianaceae	Crassulaceae
<i>Asparagus racemosus</i>	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	<i>Rhodiola rosea</i>
Liliaceae	Fabaceae	Crassulaceae
<i>Bacopa monnieri</i>	Heteropterys aphrodisiaca	<i>Schisandra chinensis</i>
Scrophulariaceae	Malpighiaceae	Schisandraceae
<i>Bryonia alba</i>	<i>Hippophae rhamnoides</i>	<i>Scutellaria baicalensis</i>
Curcubitaceae	Elaeagnaceae	Lamiaceae
<i>Caesalpinia bonduc</i>	<i>Hoppea dichoroma</i>	<i>Serratula inermis</i>
Fabaceae	Gentianaceae	Asteraceae
<i>Centella asiatica</i>	<i>Hypericum perforatum</i>	<i>Sida cordifolia</i>
Apiaceae	Brassicaceae	Malvaceae
<i>Chlorophytum borivilianum</i>	<i>Lepidium peruvianum</i>	<i>Silene italica</i> & <i>S. spp.</i>
Liliaceae	Brassicaceae	Caryophyllaceae
<i>Cicer arietinum</i>	<i>Melilotus officinalis</i>	<i>Sterculia plantanifolia</i>
Fabaceae	Fabaceae	Malvaceae
<i>Codonopsis pilosula</i>	<i>Morus alba</i>	<i>Sutherlandia frutescens</i>
Campanulaceae	Moraceae	Fabaceae
<i>Convolvulus pluricaulis</i>	<i>Nelumbo nucifera</i>	<i>Terminalia chebula</i>
Convolvulaceae	Nymphaeaceae	Combretaceae
<i>Curculigo orchoides</i>	<i>Ocimum sanctum</i>	<i>Tinospora cordifolia</i>
Hypoxidaceae	Lamiaceae	Menispermaceae
<i>Dioscorea deltoide</i>	<i>Panax ginseng</i>	<i>Trichilia catigua</i>
Dioscoreaceae	Araliaceae	Meliaceae
<i>Drypetes roxburghii</i>	<i>Panax pseudoginseng</i>	<i>Trichopus zeylanicus</i>
Putranjivaceae	Araliaceae	Dioscoreaceae
<i>Echinopanax elatum</i>	<i>Paullinia cupana</i>	<i>Turnera diffusa</i>
Araliaceae	Sapindaceae	Turneraceae
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	<i>Pfaffia paniculata</i>	<i>Withania somnifera</i>
Araliaceae	Amaranthaceae	Solanaceae

*(περιλαμβάνονται και φυτά που δεν πληρούν τον ορισμό του προσαρμογόνου, Panossian & Wagner 2011)

Ιστορική αναδρομή

Η ιστορία της σύγχρονης επιστημονικής έρευνας για τα προσαρμογόνα ξεκινά με τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο λόγω της επιτακτικής ανάγκης να αυξηθεί η αντοχή και η απόδοση των στρατιωτών, των πιλότων, των ναυτικών και των ατόμων που ασχολούνται με την παραγωγή όπλων και πολεμικού υλικού. Για παράδειγμα, οι πρώτες επιστημονικές μελέτες σχετικά με τα τονωτικά και διεγερτικά αποτελέσματα της *schisandra* (*Schisandra chinensis*, οικ. Schisandraceae) δημοσιεύθηκαν σε στρατιωτικά περιοδικά κατά τη διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου στη Σοβιετική Ένωση. Προφανώς, το ρωσικό ενδιαφέρον για την *S. chinensis* (γνωστή ως *limonnik* στα Ρωσικά), προκύπτει από τις εθνοφαρμακολογικές έρευνες των Komarov (1895) και Arsenyev (1903-1907) στην Άπω Ανατολική Σιβηρία και τη Βόρεια Μαντζουρία. Οι καρποί και τα σπέρματα ήταν σίγουρο ότι είχαν χρησιμοποιηθεί από τους κυνηγούς Nanai (αυτόχθων λαός της Άπω Ανατολικής Σιβηρίας και της Κινεζικής Μαντζουρίας, που είναι επίσης γνωστοί ως Golbis ή Samagir) ως τονωτικό για τη μείωση της δίψας, της πείνας και της εξάντλησης, καθώς και τη βελτίωση της νυχτερινής όρασης (Panossian & Wagner 2011).

Στις αρχές του 1960, η μελέτη των προσαρμογόνων εξελίσσεται σε ένα εντατικό πεδίο βιοφαρμακευτικών ερευνών στη Ρωσία. Η έκταση της έρευνας που διεξάγεται ήταν τεράστια, με πάνω από 1.000 μελέτες να δημοσιεύονται στην Ρωσία μέχρι το 1982. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες (Panossian *et al.* 2010, Panossian & Wikan 2008, Panossian & Wagner 2005) αφορούν εκχυλίσματα ή απομονωμένες ουσίες που έχουν ληφθεί από τη ρίζα ελευθερόκοκκου (*Eleutherococcus senticosus*, οικ. Araliaceae- παλαιότερα αναφερόμενο ως 'Siberian ginseng' στις Ηνωμένες Πολιτείες), από καρπούς *schisandra*, από τη ρίζα Ασιατικού ginseng (*Panax ginseng*, οικ. Araliaceae) και από τη χρυσή ρίζα (*Rhodiola rosea*, οικ. Crassulaceae).

Εκτεταμένη έρευνα απέδειξε ότι τα προσαρμογόνα έχουν διεγερτική δράση και έτσι στις αρχές της δεκαετίας 1960 επιτυγχάνεται η αναγνώριση των προσαρμογόνων στην επίσημη ιατρική της Ρωσίας. Στην πρώην Σοβιετική Ένωση τα προσαρμογόνα χρησιμοποιήθηκαν στο Σοβιετικό πρόγραμμα εξερεύνησης του διαστήματος, καθώς και σε αποστολές στην Αρκτική και στην Ανταρκτική, σε Ολυμπιακούς αγώνες, σε αγώνες σκακιού, στη βιομηχανία πυρηνικής ενέργειας και σε πολλές άλλες στρεσογόνες καταστάσεις. Ωστόσο, όλες αυτές οι μελέτες δημοσιεύτηκαν στα Ρωσικά περιοδικά στη Ρωσική γλώσσα και για αυτό είναι σχετικά δύσκολη η πρόσβαση σε αυτά. Αρκετά άρθρα επισκόπησης για τα προσαρμογόνα δημοσιεύονται στα Αγγλικά στη δεκαετία του 1980 και του 1990, γεγονός που σε κάποιο βαθμό αύξησε το επιστημονικό ενδιαφέρον για αυτά (Panossian & Wagner 2011). Ιδιαίτερα Ινδοί και Κινέζοι επιστήμονες ερεύνησαν διάφορα φαρμακευτικά φυτά, όπως το παραδοσιακό αγιουβερδικό τονωτικό *ashwagandha* (*Withania somnifera*, οικ. Solanaceae) και το σημαντικό Ασιατικό (επίσης γνωστό και ως Κινεζικό) τζίνσενγκ (*P. ginseng*). Κάθε φυτό χρησιμοποιείται στο αντίστοιχο παραδοσιακό θεραπευτικό σύστημα ως τονωτικό και θρεπτικό μέσο για κούραση και έλλειψη πράνα (ζωτική ενέργεια που ενεργοποιεί το σώμα και το μυαλό στην Αγιουρβέδα) και gi (ζωτική ενέργεια στην παραδοσιακή Κινεζική ιατρική) και jing (κατάσταση της υγείας και του προσδόκιμου ζωής στην παραδοσιακή Κινεζική ιατρική).

Μερικές από τις πιο ενδιαφέρουσες εξελίξεις είναι φαρμακολογικές μελέτες που δείχνουν σαφώς ότι ορισμένες προσαρμογόνες ουσίες μπορεί να ενεργοποιήσουν τους μηχανισμούς προστασίας των κυττάρων, η οποία προστασία συνδέεται με την αύξηση του ποσοστού επιβίωσης τόσο *in vivo*, όσο και *in vitro*. Αυτές οι μελέτες έχουν μέχρι σήμερα κατευθυνθεί στη ρύθμιση των πρωτεϊνών θερμικού σοκ, όπως της Hsp70 και άλλων βασικών ορμονικών διαμεσολαβητών στρες.

Πιθανές ενδείξεις για χρήση των προσαρμογόνων

Το θεραπευτικό ιατρικό μοντέλο ‘ένα φάρμακο για μία ασθένεια’ δεν ισχύει στην περίπτωση των προσαρμογόνων, καθώς αυτά μπορούν να έχουν πολυάριθμες φαρμακολογικές δράσεις και ενδείξεις. Ο Πίνακας 2 δείχνει το φαρμακολογικό προφίλ ορισμένων προσαρμογόνων, το οποίο διαφέρει, αλλά είναι παρόμοιο όσον αφορά την προστατευτική δράση τους κατά του στρες. Όλες αυτές οι φαρμακολογικές δράσεις μπορούν να συνδυαστούν σε ομάδες που σχετίζονται με την τονωτική και προστατευτική δράση κατά του άγχους στο κεντρικό νευρικό σύστημα και αυτόνομο νευρικό σύστημα, στο ενδοκρινικό σύστημα και στο ανοσοποιητικό σύστημα. Προφανώς τα διεγερτικά (οξεία δράση μίας μόνο δόσης) και τονωτικά (δράση πολλαπλής και επανειλημμένης χορήγησης) αποτελέσματα των προσαρμογόνων είναι συνέπεια της προστατευτικής κατά του στρες δράσης τους. Η τονωτική και διεγερτική δράση των προσαρμογόνων στο ΚΝΣ είναι καλά τεκμηριωμένη σε πολυάριθμες δημοσιεύσεις και άρθρα επισκόπησης. Αντίθετα όμως με τα συμβατικά διεγερτικά, όπως είναι τα συμπαθομιμητικά (εφεδρίνη, φεντερμίνη, φαινφλουραμίνη, προλιντάνη) και τα γενικά τονωτικά, τα προσαρμογόνα δεν προκαλούν εθισμό, ανεκτικότητα και πιθανή κατάχρηση, δεν θέτουν σε κίνδυνο την διανοητική λειτουργία και δεν οδηγούν σε ψυχωσικά συμπτώματα σε μακροχρόνια χρήση. Η κλινική και φαρμακολογική τους δράση οφείλεται σε έναν διαφορετικό τρόπο δράσης. Η διεγερτική τους δράση είναι πιο έντονη όταν υπάρχει υπόβαθρο κόπωσης και στρες. Τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά των προσαρμογόνων, όπως είναι η προστασία από το στρες και η διεγερτική δράση, είναι κοινά σε όλα τα προσαρμογόνα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πιο πειστική απόδειξη της αποτελεσματικότητας των προσαρμογόνων προέρχεται από μελέτες που σχετίζονται με τη νευροπροστατευτική δράση τους, τη δράση τους στις γνωστικές λειτουργίες και στην πνευματική απόδοση σε κόπωση, καθώς στην αποτελεσματικότητά τους σε αδυναμία και κατάθλιψη. Για παράδειγμα έχει δειχθεί σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν τυποποιημένο εκχύλισμα ριζών *Rhodiola rosea* (SHR-5[®]) σε εφάπαξ δόση και σε επαναλαμβανόμενες, ότι έχει δράση κατά της κόπωσης, καθώς και ότι βελτιώνει τις γνωστικές λειτουργίες ατόμων σε κόπωση και σε στρεσογόνο κατάσταση (Darbinyan *et al.* 2000, Spasov *et al.* 2000). Όπως δείχνουν διάφορες μελέτες, τα προσαρμογόνα ίσως είναι ευεργετικά και σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

Δραστικά συστατικά και μοριακοί μηχανισμοί δράσης ορισμένων Προσαρμογόνων

Τα περισσότερα προσαρμογόνα περιέχουν φαινολικές ενώσεις. Σε αυτές περιλαμβάνονται παράγωγα φαινυλοπροπανίου και φαινυλαιθανίου, όπως ο σαλιδροσίδης, η

Πίνακας 2. Φαρμακολογικό προφίλ Προσαρμογόνων από *in vitro* και *in vivo* μελέτες
(Panossian & Wagner 2011)

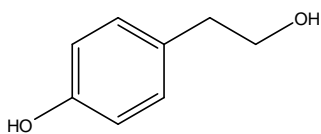
ΣΥΣΤΗΜΑ	ΔΡΑΣΗ	Rhodiola	Eleuthero	Schisandra	Ginseng	Withania
Σύστημα στρες:	διεγερτική ΚΝΣ:	+	+	+	+	+
Αντιστρεσογόνο /μμητικό του στρες/ προστατευτικό αποτέλεσμα κατά του στρες	βελτίωση σωματικής – γνωστικής απόδοσης (μάθηση και μνήμη)					
	Νευροπροστατευτική	+		+	+	
	Ηπατοπροστατευτική		+	+		
	Καρδιοπροστατευτική	+		+		+
	Γαστροπροστατευτική		+	+		
	Οξειδωτικό στρες/ Ραδιοπροστατευτική	+	+	+	+	+
	Κατά της αθηροσκλήρωσης		+	+	+	
	Αγγειοδιασταλτική/ υποτασική/αφροδισιακή			+	+	
	Επουλωτική πληγών			+	+	
	Αντιπεργλυκαιμική		+		+	
	Αντιφλεγμονώδη/αλλεργία	+	+	+	+	+
	Ανοσοτρόπο	+	+	+		+
	Αντιική	+	+			
	Αντιβακτηριδιακή	+	+			
	Αντικαρκινική	+	+	+	+	
	Αντιμεταστατική		+			
	Αύξηση διάρκειας ζωής	+	+	+	+	
	Ομαλοποίηση ενδοκρινικού συστήματος	+	+			+
	Αντικαταθλιπτική	+				
	Αγχολυτική	+	+			
	Αντιτοξική		+			

ροσαβίνη, η συρινγκίνη, η τριανδρίνη, η τυροσόλη και λιγνάνια όπως, ο ελευθεροσίδης E και η σχισανδρίνη. Είναι δομικά όμοια με τις κατεχολαμίνες οι οποίες είναι μεσολαβητές του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος και εμπλέκονται στην ενεργοποίηση του συστήματος στρες στα αρχικά στάδια αντίδρασης σε στρες. Επιπλέον περιέχουν τρικυκλικά τριτερπένια όπως είναι ο διγλυκοσίδης της κουρκουμπιτακίνης R γκινσενοσίδες και γλυκοσίδες φυτοστερόλης (π.χ. ελευθεροσίδης A ,σιτοϊνδοσίδες, δαουκοστερόλη) τα οποία δομικά μοιάζουν με τα κορτικοστεροειδή, τα οποία δρουν ως ορμόνες του στρες που εμπλέκονται στην προστατευτική αδρανοποίηση του συστήματος στρες. Ο σαλιδροσίδης, η κύρια δραστική ουσία εκχυλισμάτων *Rhodiola*, βρέθηκε ότι έχει προστατευτική δράση η οποία μειώνει τις βλάβες που προκαλούνται από το στρες και τις διαταραχές που σχετίζονται με το

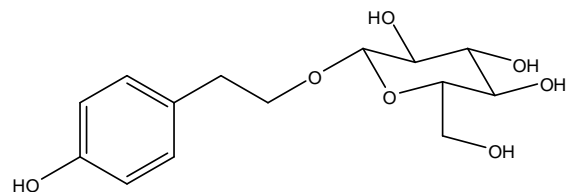
νευροενδοκρινικό και ανοσοποιητικό σύστημα. Κάποια από τα ευρήματα αυτά ίσως ενισχύσουν την πιθανότητα θεραπευτικών εφαρμογών της ουσίας σαλιδροσίδη στην πρόληψη και τη θεραπεία εγκεφαλικής ισχαιμίας και νευροεκφυλιστικών νόσων. Η τυροσόλη, μία άλλη δραστική ουσία εκχυλίσματος *Rhodiola*, αυξάνει τη φωσφορυλίωση της συνθετάσης του νιτρικού οξέος eNOS και του μεταγραφικού παράγοντα FoxO3a, τα οποία είναι βασικοί μοριακοί στόχοι που εμπλέκονται σε αυτόν το μηχανισμό (Panossian & Wagner 2011). Επιπλέον, πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι η τυροσόλη άγει την έκφραση της πρωτεΐνης μακροζωίας SIRT1 (Samuel *et al.* 2008).

Χορήγηση του αμινοξέος τυροσίνη, η οποία είναι κοινή πρόδρομη ένωση στη βιοσύνθεση της τυροσόλης, του σαλιδροσίδη και των κατεχολαμινών, μετριάζει τόσο την από του στρες προκαλούμενη μείωση των κατεχολαμινών του εγκεφάλου (νορεπινεφρίνη και ντοπαμίνη στη φάση συναγερμού του συνδρόμου στρες), όσο και μειώνει την κόπωση όπως έχει παρατηρηθεί σε πειράματα σε ζώα. Αριθμός κλινικών μελετών δείχνει ότι χορηγούμενη τυροσίνη ως συμπλήρωμα διατροφής, ίσως βελτιώνει την προκαλούμενη από το στρες (π.χ. θόρυβο, κούραση, αγωνία κλπ.) ακρίβεια των πνευματικών επιδόσεων (Panossian & Wagner 2011).

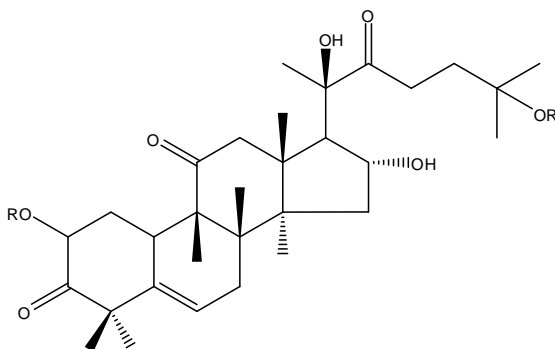
Η σχισανδρίνη Β έχει πράγματι ένα παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ σχετιζόμενο με την προστατευτική δράση στο στρες. Φαίνεται ότι η νευροπροστατευτική της δράση έχει σχέση με την έκφραση των πρωτεϊνών θερμικού σοκ Hsp70. Η σχισανδρίνη Β ενεργοποιεί την έκφραση των Hsp70 στα φυσιολογικά κύτταρα, η οποία σχετίζεται με την αύξηση της μιτοχondριακής γλουταθειόνης, με την αντιοξειδωτική δράση, με την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), με τη μείωση της μιτοχondριακής αντιοξειδωτικής κατάστασης λόγω γήρανσης και της λειτουργικής ικανότητας διαφόρων ιστών και με τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών (Panossian & Wagner 2011).



Τυροσόλη

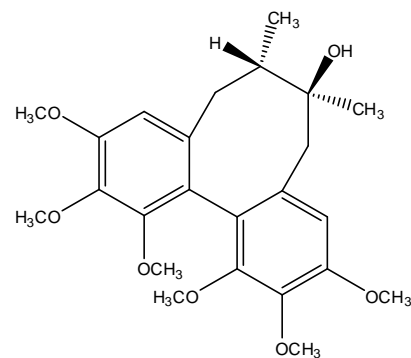


Σαλιδροσίδη



R=Glu

Κουρκουβιτακίνη R διγλυκοσίδη



Σχισανδρίνη

Η προστατευτική δράση των προσαρμογόνων στο στρες έχει αποδειχθεί σε απλούς οργανισμούς και σε μεμονωμένα κύτταρα γεγονός που μας οδηγεί ότι ίσως να υπάρχει μία συσχέτιση με τη ρύθμιση και την ομοιόσταση του νευρο-ενδοκρινικο-ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπρόσθετα μπορεί να υπάρχει μία σύνδεση με πιο εξελιγμένους μηχανισμούς ρύθμισης της κυτταρικής ομοιόστασης και της προσαρμοστικής/αμυντικής αντίδρασης σε εξωτερικούς στρεσογόνους παράγοντες. Ένα τέτοιο αμυντικό σύστημα είναι προφανώς κοινό για όλα τα κύτταρα και τους ζωντανούς οργανισμούς και πιθανά περιλαμβάνει πρωτεΐνες θερμικού σοκ μεταξύ του αριθμού των βασικών μεσολαβητών της έμφυτης, μη ειδικής αντίστασης σε στρεσογόνους παράγοντες.

Ο ίδιος μηχανισμός συναντάται στην ανεκτικότητα στο στρες και την επιμήκυνση της διάρκειας ζωής, καθιστώντας αυτά παράλληλα φαινόμενα. Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι τα προσαρμογόνα παρατείνουν τη διάρκεια ζωής του νηματώδη σκώληκα *Caenorhabditis elegans* και της *Drosophila melanogaster* κατά τρόπο δοσοεξαρτώμενο.

Η ευεργετική, προστατευτική από το στρες δράση των προσαρμογόνων συνδέθηκε με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και τη ρύθμιση βασικών μεσολαβητών απάντησης στο στρες, κοινή σε όλα τα κύτταρα, όπως:

- πρωτεΐνες θερμικού σοκ Hsp70 και Hsp16, οι οποίες είναι μοριακοί συνοδοί που εμπλέκονται στην προκαλούμενη από στρες κυτταροπροστασία και στην προσαρμογή σε επανειλημμένη έκθεση σε ένα αρχικό στρεσογόνο παράγοντα,
- ενεργοποιημένη από το στρες c-Jun-N-τερματική πρωτεϊνική κινάση 1(JNK1) (Panossian *et al.* 2007),
- FoxO (πρωτεΐνη η οποία ελέγχει τη σύνθεση των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην αντίσταση στο στρες, την επιβίωση και την μακροβιότητα του κυττάρου) μεταγραφικός παράγοντας DAF-16,
- άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, συμπεριλαμβανομένης της κορτιζόλης και των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών (GRs) (Panossian *et al.* 2007),
- β-ενδορφίνη (Panossian & Wikman 2010),
- NO, ενδοκυτταρικό μόριο σηματοδότησης, το οποίο προκαλεί απάντηση στο στρες και ρυθμίζει το άγχος που προκαλείται από την ενεργοποίηση του ορμονικού, νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος (Panossian *et al.* 2007)
- βιοσύνθεση του ATP, προκαλώντας έτσι μία μεταβολή στην πηγή ενέργειας (Panossian & Wikman 2010).

Τυπικά ένα κύτταρο βρίσκεται σε μία από τις ακόλουθες καταστάσεις :

- Ισορροπία (δυναμικό ισοζύγιο- ομοιόσταση)
- Λειτουργία κάτω από συνθήκες στρες (απειλούμενη ομοιόσταση- ανισορροπία)
- Κατάσταση προσαρμογής (ανοχής) στο στρες (δηλ. κατάσταση μη ειδικής αντίστασης στο στρες)
- Κατάσταση απόπτωσης (φυσιολογικά προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος)

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν πολλοί ‘συμμετέχοντες’ στην ρύθμιση της ομοιόστασης τόσο σε κυτταρικό όσο και σε οργανικό επίπεδο, όπως η κορτιζόλη, GRs, NO και FOXO.

Συμπεράσματα και Προοπτικές

Πρόσφατες φαρμακολογικές έρευνες σε ορισμένα προσαρμογόνα αιτιολογούν τη δράση τους σε μοριακό επίπεδο. Οι έρευνες αποδεικνύουν ότι η ευεργετική προστατευτική δράση των προσαρμογόνων έναντι στο στρες σχετίζεται με τη ρύθμιση της ομοιόστασης μέσω διαφόρων μηχανισμών δράσης, οι οποίοι σχετίζονται με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και τη ρύθμιση βασικών μεσολαβητών αντίδρασης στο στρες, όπως των μοριακών συνοδών (π.χ. Hsp70, ενεργοποιητών στρες JNK1, FOXO μεταγραφικού παράγοντα, κορτιζόλης και NO (Panossian & Wikman 2010).

Συμπερασματικά, τα προσαρμογόνα μπορούν να θεωρηθούν ως μία νέα φαρμακευτική κατηγορία παραγόντων κατά της κόπωσης, τα οποία επιτελούν τα ακόλουθα:

- προκαλούν αύξηση της προσοχής και της αντοχής σε καταστάσεις μειωμένης απόδοσης που προκαλούνται από κόπωση ή/και αίσθημα αδυναμίας,
- μειώνουν βλάβες που προκαλούνται από στρες και από διαταραχές που σχετίζονται με τη λειτουργία των συστημάτων του στρες (νευρο-ενδοκρινικό και ανοσοποιητικό).

Τα προσαρμογόνα δεν έχουν μόνο ειδικά θεραπευτικά αποτελέσματα σε κάποιες διαταραχές που προκαλούνται από στρες και που σχετίζονται με το άγχος, αλλά μπορεί επίσης να έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών όταν χρησιμοποιηθούν ως συμπληρώματα στην καθιερωμένη θεραπεία πολλών χρόνιων ασθενειών και παθολογικών καταστάσεων (π.χ. μετά από χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια). Επιπλέον, τα προσαρμογόνα είναι πιθανόν να έχουν δράση σε διαταραχές που σχετίζονται με την ηλικία, όπως είναι οι νευροεκφυλιστικές και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι ηλικιωμένοι λαμβάνοντας προσαρμογόνα μπορεί να είναι σε θέση να διατηρήσουν την κατάσταση υγείας τους σε φυσιολογικά επίπεδα, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους και επιτυγχάνοντας μακροζωία. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των προσαρμογόνων ως γηριατρικών παραγόντων, καθώς και η διαλεύκανση των μοριακών μηχανισμών που σχετίζονται με τη δράση αυτών των πολύπλοκων φυτικών εκχυλισμάτων, καθώς και των δραστικών συστατικών τους.

Δύο από τα πλέον γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα προσαρμογόνα είναι οι δρόγες *Ginseng radix* και *Eleutherococci radix*.

Ginseng radix

Δρόγη είναι η ρίζα του φυτού *Panax ginseng* της οικογένειας Araliaceae. Η δρόγη είναι γνωστή και με άλλα ονόματα όπως Asian ginseng, Chinese ginseng, Korean ginseng, true ginseng.

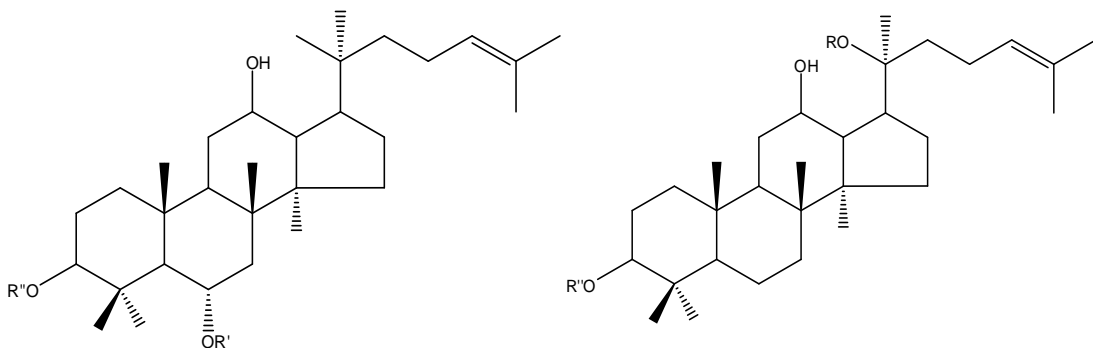
Το όνομα του γένους *Panax* προέρχεται από το την αρχαία ελληνική λέξη παν (=όλο) και άκος (=θεραπεία) που σημαίνει ότι θεραπεύει τα πάντα, ενώ η λέξη ginseng προκύπτει από το gin= άνδρας και το seng= τριαδικός, όπου στο κινεζικό ιδεόγραμμα εκφράζει την

αποκρυστάλλωση της ουσίας της γης με τη μορφή ενός άνδρα. Το ginseng είναι ένα πολυετές φυτό με αργή ανάπτυξη που φύτεται στα ορεινά δάση της Βορειοανατολικής Κίνας, της Κορέας και των Άπω Ανατολικών περιοχών της Ρωσίας. Η οροσειρά Changbai αναφέρεται ως η μόνη περιοχή στην Κίνα όπου το ginseng εξακολουθεί να αυτοφύεται. Στη Ρωσία είναι καταγεγραμμένο στο Russian Red Data Book ως είδος υπό προστασία και για αυτό η συγκομιδή και η εμπορία του είναι απαγορευμένη από τη ρωσική νομοθεσία. Στην Κίνα, την Ιαπωνία και την Κορέα το *P. ginseng* προέρχεται από καλλιέργειες. Υπάρχουν πολλές ποικιλίες και τύποι ginseng ανάλογα με την προέλευση του, με την ωρίμανση της ρίζας, με τα χρησιμοποιούμενα τμήματα της ρίζας, καθώς και με τις μεθόδους παρασκευής και κατεργασίας του (Blumenthal 2000).

Στην Ασιατική ιατρική το αποξηραμένο ginseng χρησιμοποιείται ως τονωτικό για την αναζωογόνηση και αναπλήρωση της ζωτικής ενέργειας (qi). Παραδοσιακά χρησιμοποιείται ως βοηθητικό κατά την ανάρρωση και ως προληπτικό φάρμακο στην ενίσχυση της αντοχής, στη μείωση της ευαισθησίας σε ασθένειες και στην ενίσχυση της υγείας και της μακροζωίας. Η δράση του *ginseng* φαίνεται να έχει επίδραση σε ολόκληρο το σώμα και όχι σε μεμονωμένα όργανα ή συστήματα του οργανισμού, βασιζόμενη στην παραδοσιακή θεωρία ότι το *ginseng* είναι ένα τονωτικό που μπορεί να αναζωογονήσει τη λειτουργία του οργανισμού ως σύνολο. Στην παραδοσιακή Κινεζική ιατρική συνήθως συνταγογραφείται σε συνδυασμό με άλλα φυτά και χορηγούνται ως αφέψημα (Wichtl & Bisset 1994, Leung & Foster 1996).

Χημικά Συστατικά - Φαρμακολογική Δράση

Τα βιολογικά δραστικά συστατικά του *Panax ginseng* είναι ένα πολύπλοκο μείγμα τριτερπενικών σαπωνινών γνωστών ως γκινσενοσίδες. Η ρίζα περιέχει 2-3% γκινσενοσίδες από τα οποία τα Rg₁, Rc, Rd, Rb₁, Rb₂ και Rb₀ είναι ποσοτικώς τα πιο σημαντικά. Συνολικά έχουν απομονωθεί και χαρακτηριστεί τουλάχιστον τριάντα γκινσενοσίδες, οι οποίοι μπορεί να ανταγωνίζονται μεταξύ τους ως προς τη φαρμακολογική δράση.



R- μονο ή δισακχαρίτης

Γκινσενοσίδες Rb₁, Rb₂, Rc, Rd

Γκινσενοσίδες Re, Rf, Rg₁, Rg₂

Για παράδειγμα δύο από τους βασικούς γκινσενκοσίδες οι Rb₁ και Rg₁ καταστέλλουν και διεγείρουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, αντίστοιχα. Αυτές οι αντιτιθέμενες δράσεις μπορούν να συμβάλλουν στην ‘προσαρμοστική’ δράση του ginseng και στην υποτιθέμενη

ικανότητα του για εξισορρόπηση των σωματικών λειτουργιών. Η φαρμακολογική δράση του ginseng δεν οφείλεται μόνο στους γκινσενοσίδες, αλλά και σε μία ποικιλία άλλων ενώσεων όπως είναι η πανακήνη, μία πεπτιδογλυκάνη η οποία έχει δείξει υπογλυκαιμική δράση, ένα πεπτίδιο με ινσουλινομιμητικές ιδιότητες, καθώς και το βανιλλικό και σαλικυλικό οξύ τα οποία έχουν αντιοξειδωτικές και κατά της κόπωσης ιδιότητες. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι το ginseng έχει δράση παρόμοια ορμονών, ότι μειώνει τη χοληστερόλη, προωθεί την αγγειοδιαστολή και ότι δρα ως αγχολυτικό και αντικαταθλιπτικό (Blumenthal 2000).

Χρήσεις

Χρησιμοποιείται ως τονωτικό για αναζωογόνηση και οχύρωση του οργανισμού σε περιόδους κόπωσης και εξασθένησής του ή σε περιπτώσεις μείωσης της ικανότητας για εργασία και συγκέντρωση, καθώς και κατά την ανάρρωση (Blumenthal 2000).

Eleutherococci radix

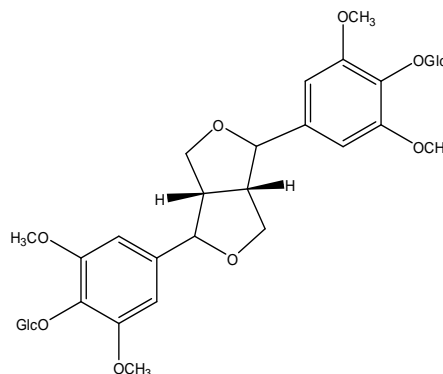
Δρόγη είναι η ρίζα του φυτού *Eleutherococcus senticosus* της οικογένειας Araliaceae. Είναι γνωστή με τα ονόματα Eleuthero root, Siberian ginseng, Ussurian thorny pepperbush, Taiga root. Στην Κίνα είναι γνωστό ως ci wu jia.

Το φυτό είναι ένας ακανθώδης θάμνος που προέρχεται από τη Βορειοανατολική Ασία και την Ιαπωνία. Το τμήμα του φυτού που χρησιμοποιείται είναι οι αποξηραμένες ρίζες και ο φλοιός της ρίζας. Ο ελευθερόκοκκος είχε χρησιμοποιηθεί στην Κίνα στη λαϊκή φυτοθεραπευτική σε βρογχίτιδα, καρδιακές παθήσεις και ρευματισμούς και ως τονωτικό σε αποκατάσταση του σφρίγους, σε βελτίωση γενικά της υγείας, σε αποκατάσταση της μνήμης, σε βελτίωση της όρεξης και σε αύξηση της ζωτικότητας (Blumenthal 2000).

Χημικά Συστατικά- Φαρμακολογική Δράση

Ο ελευθερόκοκκος περιέχει φαινολικά συστατικά, πολυσακχαρίτες και ελευθεροσίδες A-G. Οι ελευθεροσίδες B, B₁ και E εκπροσωπούν τρεις κατηγορίες ενώσεων που συλλογικά ονομάζονται ελευθεροσίδες. Άλλα συστατικά του είναι τα φαινυλοπροπανοειδή, λιγνάνια, κουμαρίνες και σάκχαρα.

Ελευθεροσίδη E



Ο ελευθερόκοκκος έχει αποδειχθεί ότι έχει πρσαρμογόνο δράση και ότι αυξάνει την ανοχή (Leung & Foster 1996), ανοσοτροποποιητική και ανοσοδιεγερτική δράση, υπογλυκαιμική δράση, ανασταλτική δράση στη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και *in vitro*

αντιπολλαπλασιαστική δράση σε λευχαιμικά κύτταρα. Σε έρευνες που έγιναν ο ελευθερόκοκκος έδειξε ευεργετικές δράση στην προστασία από ακτινοβολία, καθώς και στη μείωση του στρες (Blumenthal 2000).

Χρήσεις

Χρησιμοποιείται ως τονωτικό σε περιόδους κόπωσης και απονίας του οργανισμού, σε μείωση ικανότητας για εργασία ή συγκέντρωση και σε ανάρρωση του οργανισμού. Άλλες χρήσεις του είναι σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις και παραδοσιακά σε λειτουργική εξασθένηση (Bruneton 1999).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Blumenthal M. Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs American Botanical Council, Austin, 2000.

Bruneton J. Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants, 2nd ed. Intercept, Paris, 1999.

Darbinyan V., Kteyan A., Panossian A., Gabriellian E., Wikman G., Wagner H. *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue – double blind cross – over study of standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. Phytomedicine, 7, 365-371, 2000.

Leung A.Y., Foster S. Encyclopaedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics, 2nd ed. John Wiley & sons Inc., New York, 1996.

Panossian A., Wagner H. Adaptogens, A Review of their History, Biological activity and Clinical Benefits. HerbalGram, 90, 52-63, 2011.

Panossian A, Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with their Stress – Protective Activity. Pharmaceuticals, 3, 188-224, 2010. (www.mdpi.com/1424-8247/3/1/188/pdf, 1.11.2012).

Panossian A., Wikman G. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. Phytomedicine, 17, 481-493, 2010.

Panossian A., Wikman G. Pharmacology of *Schisandra chinensis* Bail.: An overview of Russian research and uses in medicine. Journal of Ethnopharmacology, 118, 183-212, 2008.

Panossian A., Wagner H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. Phytotherapy Research, 19, 819-838, 2005.

Panossian A., Hambartsumyan M., Hovanissian A., Gabrielyan E., Wikman G. The adaptogens rhodiola and schisandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and

cortisol. Drug Targets Insights, 1, 39-54, 2007. (www.La-press.com/the-adaptogens-rhodiola-and-schizandra-modify-the-respponse-to-immobili-a260. 1.11.2012).

Panossian A, Wikman G, Wagner H. Plant adaptogens III: Earlier and more recent aspects and concepts on their modes of action. Phytomedicine, 6, 287-300, 1999. Samuel S.M., Thirunavukkarasu M., Penumatsha S.V., Paul D., Maulik N., Akt/FOXO3a/SIRT1-mediated cardioprotection by n-tyrosol against ischemic stress in rat in vivo model of myocardial infarction: switching gears toward survival and longevity. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 56, 9692-9698, 2008.

Spasov A.A., Wikman G.K., Mandrikov V.B., Mironova I.A., Neumoin V.V. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. Phytomedicine, 7, 85-89, 2000.

Wichtl M., Bisset N.G. (eds.) Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart (1994).