

# Η επίδραση των πολυφαινολών του κρασιού στην υγεία

Δήμητρα Παχή



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας  
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών Τοξικολογία

Λάρισα, 2021

Η επίδραση των πολυφαινολών του κρασιού στην υγεία

Effect of wine polyphenols on health

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Κουρέτας Δημήτριος, Καθηγητής Φυσιολογίας Ζωικών οργανισμών – Τοξικολογίας, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (επιβλέπων)

Αριστείδης Βεσκούκης, Επίκουρος Καθηγητής στην Οξειδοαναγωγική Βιολογία της Διατροφής και της Άσκησης, Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας, Σχολή Επιστημών Φυσικής Αγωγής, Αθλητισμού και Διαιτολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Χαριτίνη Νέπκα, Ιατρός – Κυτταροπαθολόγος, Τμήμα Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισα

## **Ευχαριστίες**

Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή μου Δημήτρη Κουρέτα για την ευκαιρία της εκπόνησης αυτής της εργασίας και για την έμπνευση που μου παρείχε όλο αυτό το διάστημα των μεταπτυχιακών σπουδών μου. Επίσης, ευχαριστώ πολύ την κυρία Χαριτίνη Νέπκα και τον κύριο Αριστείδη Βεσκούκη που δέχτηκαν να συμμετέχουν στην τριμελή επιτροπή και για τη γνώση που μου μετέδωσαν.

Ευχαριστώ θερμά τον Φώτη Τέκο για την υποστήριξη και την καθοδήγηση που μου έδωσε κατά τη διάρκεια της συγγραφής αυτής της εργασίας. Η βοήθειά του ήταν πολύ σημαντική από τα πρώτα βήματα της εργασίας. Ευχαριστώ τον Γιώργο Τζούπη για τη συνεχή στήριξη, η βοήθειά του ήταν πολύτιμη. Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την υποστήριξη και την κατανόηση που μου δείχνουν σε κάθε μου βήμα.

## Περίληψη

Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν εν δυνάμει επικίνδυνα μόρια για τον ανθρώπινο οργανισμό. Παρόλο που σε μικρές συγκεντρώσεις έχουν θετικές επιδράσεις, καθώς φυσιολογικά παίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση, στη ρύθμιση γονιδίων και στην άμυνα του ανοσοποιητικού, όταν αυξηθούν και διαταραχθεί η ισορροπία τους μπορούν να οδηγήσουν τον οργανισμό σε κατάσταση οξειδωτικού στρες. Διάφοροι παράγοντες όπως η διατροφή, η υπεριώδης ακτινοβολία, η εξάντληση αντιοξειδωτικών κλπ. αυξάνουν τις ελεύθερες ρίζες όπως για παράδειγμα τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), οι οποίες συμβάλλουν στην ανάπτυξη ασθενειών όπως ο διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει την ικανότητα να εξουδετερώνει την περίσσεια των ελεύθερων ριζών με ενδογενή αντιοξειδωτικά ένζυμα και μόρια όπως η γλουταθειόνη, καθώς επίσης και με αντιοξειδωτικά που προσλαμβάνει από τη διατροφή. Οι πολυφαινόλες του κρασιού και των σταφυλιών είναι ισχυρά διατροφικά αντιοξειδωτικά που συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση του οξειδωτικού στρες και στην αύξηση των ενδογενών αντιοξειδωτικών μηχανισμών του οργανισμού. Τα οφέλη των πολυφαινολών στην υγεία αποδεικνύονται από αρκετές *in vitro*, *in vivo* και κλινικές μελέτες, ωστόσο απαιτείται αρκετή έρευνα ακόμη, ώστε η χρήση των πολυφαινολών του κρασιού να είναι ασφαλής και τεκμηριωμένη. Τέλος, η εκμετάλλευση των οφελών που προσφέρουν οι πολυφαινόλες του κρασιού είναι πολλά υποσχόμενη και μπορεί να γίνει μέσω συμπληρωμάτων διατροφής, λειτουργικών τροφίμων, φαρμάκων, καλλυντικών κλπ.

**Λέξεις κλειδιά:** ελεύθερες ρίζες, ROS, οξειδωτικό στρες, GSH, αντιοξειδωτικά, κρασί, πολυφαινόλες

## **Abstract**

Free radicals are potentially dangerous molecules for the human body. Despite the fact that in low concentrations they are beneficial, as they naturally participate in cellular signaling, gene regulation and immune system defense, when their numbers are increased and their balance is disturbed, they might lead the body to a state of oxidative stress. A great deal of factors such as diet, UV radiation, depletion of antioxidants, etc. increase free radicals such as reactive oxygen species (ROS), which contribute to the progression of various diseases such as diabetes, cardiovascular disease, cancer, Parkinson and Alzheimer. The human body has the ability to neutralize excessive free radicals with the help of antioxidant enzymes and molecules such as glutathione, as well as antioxidants received from diet. The polyphenols of wine and grapes are nutritionally antioxidants that significantly contribute to oxidative stress reduction and the increase of body's endogenous antioxidant mechanisms. The health benefits of polyphenols are proven by several in vitro, in vivo as well as clinical studies, however much research is yet to be done to ensure that the use of wine polyphenols is safe and documented. Finally, the exploitation of the benefits offered by wine polyphenols is promising and can be achieved through dietary supplements, functional foods, cosmetics, etc.

**Key words:** free radicals, ROS, oxidative stress, GSH, antioxidants, wine, polyphenols

## Πίνακας περιεχομένων

<b>1. Εισαγωγή.....</b>	<b>1</b>
1.1 Ιστορική Αναδρομή.....	1
1.1.1 Η αρχαιότερη απόδειξη ύπαρξης κρασιού και οινοποιίας.....	1
1.1.2 Το κρασί στην περιοχή Dikili Tash και στην Ελλάδα.....	2
1.1.3 Το κρασί στην εποχή του Φαραώ Τουταγχαμών.....	4
1.1.4 Ο Θεός Δίονυσος και το κρασί.....	5
1.1.5 Το κρασί ως φάρμακο στην Ελλάδα.....	5
1.2 Περιοχές που ευδοκimei το αμπέλι.....	6
1.3 Οικονομικά στοιχεία.....	8
1.4 Το σταφύλι.....	11
1.5 Ποικιλίες σταφυλιών.....	13
1.6 Η σύσταση του κρασιού.....	18
1.7 Οινοποίηση λευκού και κόκκινου κρασιού.....	21
1.8 Αλκοολική ζύμωση.....	23
1.9 Η γήρανση του κρασιού σε ξύλινα βαρέλια.....	26
1.10 Οξειδωτικό στρες και ελεύθερες ρίζες.....	28
1.10.1 Ελεύθερες ρίζες.....	28
1.10.2 Δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου.....	30
1.10.3 Οξειδωτικό στρες.....	33
1.10.4 Επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες.....	35
1.10.5 Αντιοξειδωτικοί παράγοντες.....	36
<b>2. Κύριο Μέρος.....</b>	<b>41</b>
2.1 Οι πολυφαινόλες του κρασιού.....	41
2.2 Βιοδιαθεσιμότητα πολυφαινολών.....	47
2.3 Διαφορές στη πολυφαινολική σύσταση των λευκών και ερυθρών κρασιών.....	50
2.4 Η προστατευτική δράση των πολυφαινολών.....	53
2.4.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	53
2.4.2 Καρκίνος.....	60
2.4.3 Σακχαρώδης διαβήτης.....	65
2.4.4 Νευρικό σύστημα.....	69
2.4.5 Μυϊκό σύστημα και άσκηση.....	76
2.5 Εφαρμογές και χρήσεις των πολυφαινολών του κρασιού.....	82
2.5.1 Συμπληρώματα διατροφής και λειτουργικά τρόφιμα.....	83
2.5.2 Καλλυντικά και αντιοξειδωτικά.....	85
2.5.3 Απόβλητα στερεά μέρη της παραγωγής κρασιού.....	87
<b>3. Συζήτηση.....</b>	<b>91</b>
<b>4. Συμπεράσματα.....</b>	<b>101</b>

## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Ένα από τα έξι αγγεία με υπολείμματα κρασιού της περιοχής Hajji Firuz στο Ιράν..	1
Εικόνα 2: Κουκούτσια από σταφύλια που βρέθηκαν σε σπίτι στο Dikili Tash.....	2
Εικόνα 3: Μινωίτες που πατάνε τα σταφύλια.....	3
Εικόνα 4: Αμφορέας που αναπαριστά τον θεό Διόνυσο σε έναν αμπελώνα, 6ος αιώνας π.Χ..	5
Εικόνα 5: Παγκόσμιος χάρτης καλλιέργειας του <i>Vitis vinifera</i> .....	6
Εικόνα 6: Οι κύριοι παραγωγοί σταφυλιών ανάλογα τον τύπο σταφυλιών.....	8
Εικόνα 7: Σταφύλια οργανωμένα σε συστάδες-τσαμπιά.....	11
Εικόνα 8: Συστηματική ταξινόμηση της αμπέλου <i>Vitis vinifera</i> .....	11
Εικόνα 9: Τα βασικά μέρη της ράγας σταφυλιού.....	12
Εικόνα 10: Μερικά από τα συστατικά του κρασιού.....	20
Εικόνα 11: Στάδια παραγωγής κόκκινου κρασιού.....	21
Εικόνα 12: Παραγωγή αιθανόλης με ζύμωση.....	24
Εικόνα 13: Δρύινα βαρέλια γεμάτα κρασί στην Τοσκάνη.....	26
Εικόνα 14: Δημιουργία ελεύθερων ριζών.....	28
Εικόνα 15: Δραστικές μορφές Οξυγόνου.....	30
Εικόνα 16: Κυριότεροι παράγοντες ελεύθερων ριζών.....	33
Εικόνα 17: Οξειδωτικό στρες, η ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών.....	34
Εικόνα 18: Οι υποομάδες των πολυφαινολών και παραδείγματα δομής τους.....	47
Εικόνα 19: Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας.....	54
Εικόνα 20: Τα τρία στάδια ανάπτυξης του καρκίνου.....	61

## Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1: Πέντε χώρες με την μεγαλύτερη καλλιέργεια αμπέλου στον κόσμο.....	7
Σχήμα 2: Η λήψη προανθοκυανιδίνης από εκχύλισμα σπόρων σταφυλιού (GSPE) μείωσε το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων σε ασθενείς.....	57
Σχήμα 3: Στερεό υπόλειμμα κόκκινου σταφυλιού προστέθηκε στη διατροφή αμνών και κατάφερε να αυξήσει την αντιοξειδωτική ικανότητά τους.....	73
Σχήμα 4: Εκχύλισμα σταφυλιού πλούσιο χορηγήθηκε σε 20 αρουραίους, ώστε να εξεταστεί η πιθανή αντιοξειδωτική δράση σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια της άσκησης.....	79



## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Αξία εξαγωγών οίνου 2000 – 2019 (σε €).....	10
Πίνακας 2. Οι κύριες ποικιλίες στον κόσμο.....	14
Πίνακας 3. Η προέλευση και η τοποθεσία των κόκκινων σταφυλιών στην Ελλάδα.....	15
Πίνακας 4. Η προέλευση και η τοποθεσία των λευκών σταφυλιών στην Ελλάδα.....	16
Πίνακας 5. Μερικά από τα πιο σημαντικά αντιοξειδωτικά.....	40
Πίνακας 6. Πολυφαινολικές ενώσεις που ανιχνεύθηκαν σε είκοσι ερυθρά κρασιά.....	50

## Πρόλογος

Η άμπελος (*Vitis vinifera*) είναι μια από τις μεγαλύτερες καλλιέργειες στον κόσμο και η παραγωγή σταφυλιών μπορεί να προσεγγίζει τα εκατομμύρια τόνους τον χρόνο. Οι περισσότερες ποικιλίες της *Vitis vinifera* χρησιμοποιούνται στην παραγωγή κρασιού, με την Ευρώπη να έρχεται πρώτη στην παραγωγή της. Μάλιστα, για κάποιες χώρες όπως η Ισπανία ή η Γαλλία η καλλιέργεια της αμπέλου και η παραγωγή κρασιού αποτελεί σπουδαία μεταβλητή για την οικονομία τους. Το κρασί είναι μια κλασική και αγαπημένη επιλογή ποτού για πολλούς ανθρώπους και είναι μέρος της κουλτούρας και της ιστορίας πολλών κοινωνιών. Μάλιστα, το κρασί έχει καθορίσει τον πολιτισμό των χωρών από πολύ νωρίς, μέσα από την καθημερινότητα, τον τρόπο διασκέδασης, τις γιορτές, αλλά και τις τέχνες.

Στην Ελλάδα, η αμπελουργία και η οινοποίηση είναι αρκετά διαδεδομένη. Η χώρα διαθέτει μια πληθώρα μοναδικών γηγενών ποικιλιών (*Vitis vinifera* sp.) με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και πλούσια σύνθεση, με σημαντικότερες ενώσεις τις πολυφαινόλες. Οι πολυφαινόλες του κρασιού έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών, χάρη στις ευεργετικές δράσεις τους, όπως οι αντιοξειδωτικές και οι αντιμεταλλαξιογόνες. Φαίνεται ότι η μεγαλύτερη συμβολή των πολυφαινολών στην υγεία είναι η ικανότητά τους να μειώνουν το οξειδωτικό στρες, το οποίο είναι η ανισορροπία μεταξύ των ελεύθερων ριζών (π.χ. ROS) και των αντιοξειδωτικών (π.χ. ενδογενή ένζυμα, GSH, πολυφαινόλες) υπέρ των πρώτων. Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια με ένα ή περισσότερα ελεύθερα ζεύγη ηλεκτρονίων στην εξωτερική στοιβάδα τους, με αποτέλεσμα να είναι πολύ αντιδραστικές καθώς επιτίθενται σε μακρομόρια για να αποσπάσουν ηλεκτρόνια ώστε να συμπληρώσουν τα ελεύθερα ζεύγη τους. Οι οξειδωτικές βλάβες που προκαλούν στο DNA, στις πρωτεΐνες και στα λιπίδια με την πάροδο του χρόνου μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ασθενειών όπως η αθηροσκλήρωση, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες κλπ.

Όσον αφορά τις αντιοξειδωτικές δράσεις των πολυφαινολών του κρασιού και των σταφυλιών, παρακάτω γίνεται μια ανασκόπηση των μελετών που αναδεικνύουν τα οφέλη και τις αντιοξειδωτικές δράσεις των πολυφαινολών από ποικιλίες σταφυλιών που είναι γηγενείς στην Ελλάδα, μερικές από τις οποίες είναι το Ξινόμαυρο, ο Ροδίτης, το Μπατίκι, η

Μανδηλαριά, το Μοσχόμαυρο, το Μαυροτράγανο, το Μοσχάτο κ.α. Ταυτόχρονα, γίνεται αναφορά σε διεθνείς ποικιλίες και σε μεμονωμένες πολυφαινόλες. Σκοπός είναι να γίνει κατανοητή η επίδραση των πολυφαινολών του κρασιού από ελληνικές ποικιλίες και όχι μόνο, στην υγεία των ανθρώπων και το πως συνεισφέρουν στην πρόληψη ή αντιμετώπιση κάποιων ασθενειών. Αυτό γίνεται με ανάλυση των μηχανισμών με τους οποίους οι πολυφαινόλες του κρασιού μειώνουν το οξειδωτικό στρες, καθώς επίσης των συνθηκών κάτω από τις οποίες οι πολυφαινόλες μπορούν να έχουν αντίθετα αποτελέσματα. Επίσης, επισημαίνεται η ανάγκη για επιπλέον έρευνα και κλινικές μελέτες έτσι ώστε να δοθούν απαντήσεις σε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα της ήδη υπάρχουσας έρευνας. Τέλος, προτείνονται κάποιοι τρόποι εκμετάλλευσης των πολυφαινολών του κρασιού με τη μορφή συμπληρωμάτων διατροφής, λειτουργικών τροφίμων κλπ. Βέβαια, το σημαντικό είναι να προσδιοριστεί η συγκέντρωση στην οποία θα χορηγούνται οι ενώσεις για την αποφυγή προοξειδωτικής δράσης, το είδος των πολυφαινολών καθώς κάποιες πολυφαινόλες είναι πιο ισχυρές από άλλες και να καθοριστεί ο χρόνος χορήγησης τους ώστε να γίνουν πιο αποτελεσματικές και λιγότερο επιβλαβείς.

# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Ιστορική Αναδρομή

### 1.1.1 Η αρχαιότερη απόδειξη ύπαρξης κρασιού και οινοποιίας

Η παλαιότερη απόδειξη ύπαρξης κρασιού έρχεται από τις ανασκαφές στην τοποθεσία Hajji Firuz Tere στο βορειοδυτικό Ιράν που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ του 1956 και του 1977 και έφεραν στο φως ένα νεολιθικό χωριό που χρονολογείται στο δεύτερο μισό της έκτης χιλιετίας π.Χ. Στην τοποθεσία βρέθηκαν πήλινα αγγεία, μεγάλης χωρητικότητας



περίπου επτά λίτρων, τα οποία περιείχαν οργανικά υπολείμματα. Η ανάλυση των αγγείων και των υπολειμμάτων έδειξε ότι υπήρχαν ποσότητες τρυγικού οξέος και τρυγικού ασβεστίου, αποδεικνύοντας ότι τα αγγεία περιείχαν κάποτε κρασί. Το τρυγικό οξύ παράγεται και από άλλα φυτά αλλά σε πολύ μικρές ποσότητες, ενώ στα σταφύλια, *Vitis vinifera*, αποτελεί το κύριο οξύ, έτσι δικαιολογείται η ποσότητα που βρέθηκε στα βάζα στη Hajji Firuz Tere να προέρχεται από το κρασί. Αυτές οι αναλύσεις

**Εικόνα 1:** Ένα από τα έξι αγγεία με υπολείμματα κρασιού της περιοχής Hajji Firuz στο Ιράν.

αποκάλυψαν επίσης ότι το εσωτερικό των βάζων ήταν επικαλυμμένο με ρητίνη από το δέντρο τερεβινθίνης. Είναι πολύ πιθανό να γνώριζαν ότι η ρητίνη του δέντρου αυτού έχει αντιβακτηριακές ιδιότητες και πιθανόν να θέλανε να αναστείλουν την μετατροπή του κρασιού σε ξίδι και να βοηθήσουν στην καλύτερη αποθήκευσή του. [1]

Το 2007, βρέθηκε η παλαιότερη εγκατάσταση οινοποιείου σε μια σπηλιά στη Νότια Αρμενία. Η τοποθεσία ονομάζεται Areni-1 και χρονολογείται το 4100–4000 π.Χ. Η πιο οργανωμένη εγκατάσταση για εκείνη την εποχή περιελάμβανε μια ρηχή λεκάνη. Φαίνεται ότι τοποθετούσαν τα σταφύλια μέσα στη λεκάνη και πιθανόν πατώντας τα με τα πόδια, συνθλίβονταν ώστε να εξαχθεί ο χυμός. Αυτή η λεκάνη είναι κατασκευασμένη από πηλό και είναι τοποθετημένη έτσι ώστε οι χυμός να ρέει σε ένα μεγάλο θαμμένο πήλινο βάζο όπου

θα μπορούσε να αποθηκευτεί το κρασί και να γίνει η ζύμωση. Μέσα στο βάζο βρέθηκαν υπολείμματα σταφυλιών, και η ανάλυση τους επιβεβαιώνει την παρουσία του κρασιού στα βάζα. Το θάψιμο των βάζων βοήθησε στον έλεγχο της θερμοκρασίας, αλλά και στην εμπόδιση των ρωγμών του βάζου εξαιτίας της πίεσης του αερίου CO<sub>2</sub> που συσσωρεύεται κατά τη διάρκεια της ζύμωσης. [1]

### 1.1.2 Το κρασί στην περιοχή Dikili Tash και στην Ελλάδα

Από τις τελευταίες ανασκαφές που πραγματοποιήθηκαν στον προϊστορικό οικισμό Dikili Tash που βρίσκεται κοντά στην αρχαία πόλη των Φιλίππων, στην βόρεια Ελλάδα, βρέθηκε η πιο παλιά απόδειξη οινοποίησης στην Ελλάδα και στην Ευρώπη έως τώρα. Ο οικισμός χρονολογείται γύρω στο 4200 π.Χ., μεταξύ της Νεολιθικής περιόδου (6400-4000 π.Χ.) και της Εποχής του Χαλκού (3000-1100 π.Χ.). Από το 2008 έως και το 2013, ανασκαφές στα κτίσματα έφεραν στο φως χιλιάδες υπολείμματα από δημητριακά, όσπρια, σταφύλια καθώς και άλλα φρούτα και βελανίδια που συλλέγονταν από τη φύση και αποθηκεύονταν κυρίως σε κεραμικά δοχεία. Σε ένα από τα κτίσματα συλλέχθηκαν εκατοντάδες αποξηραμένες σταφίδες και δέρματα σταφυλιών (*Vitis vinifera*).

Επιπλέον, αναγνωρίστηκαν σταφίδες και συμπιεσμένα σταφύλια αντί για ολόκληρα σταφύλια μέσα σε κεραμικά δοχεία. Ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον προκάλεσαν τα



**Εικόνα 2:** Κουκούτσια από σταφύλια που βρέθηκαν σε σπίτι στο Dikili Tash.

συμπιεσμένα σταφύλια επειδή το δέρμα τους ήταν ακόμη προσκολλημένο σε ορισμένους σπόρους, σημάδι ότι τα φρέσκα σταφύλια είχαν πιεστεί, προκειμένου να εξαχθεί ο χυμός μέσα στα δοχεία. Μια νέα μέθοδος, η οποία δοκιμάστηκε με επιτυχία σε αγγεία, εκμεταλλεύεται τη χημική διάσπαση του πηλού και ταυτόχρονα την απελευθέρωση βιοδεικτών. Έτσι σε συνδυασμό με την

χρωματογραφία και φασματομετρία μάζας επέτρεψε την αξιόπιστη δομική αναγνώριση του κόκκινου κρασιού χάρη στην παρουσία τρυγικού, μηλικού, και συριγγικού οξέος και άλλων δεικτών ζύμωσης σε ένα σπασμένο μεγάλο βάζο

και μια κανάτα. Η ύπαρξη αυτών των οξέων, μαζί με την αφθονία των σταφυλιών μέσα στα βάζα, υποδηλώνει έντονα ότι ο χυμός κόκκινων σταφυλιών είχε τοποθετηθεί μαζί με τα συμπιεσμένα σταφύλια και αφέθηκε ώστε να γίνει η ζύμωση. Αυτή η εξαιρετική ανακάλυψη αποτελεί την παλαιότερη πιθανή απόδειξη οινοποίησης στην Ευρώπη. [2]

Σε διάφορα βάζα αποθήκευσης από την Κρήτη και τις Κυκλάδες που χρονολογούνται από την Πρώιμη Εποχή του Χαλκού αναπαρίστανται εικόνες φύλλων σταφυλιών, που πολύ πιθανόν να περιείχαν κρασί. Στη πρώιμη, μέση και ύστερη Εποχή του Χαλκού υπήρχαν αμπέλια σε όλη την ηπειρωτική Ελλάδα, την Κρήτη και τα νησιά του Αιγαίου. Μάλιστα, θεωρείται ότι κατά την Πρώιμη Εποχή του Χαλκού, ήταν διαδεδομένα τα μοσχεύματα και ίσως ο εμβολιασμός στην αμπελουργία, όπως και το κλάδεμα, ο υβριδισμός μεταξύ των ειδών *Vitis vinifera* και η επιλογή ποικιλίας για συγκεκριμένους σκοπούς όπως για την παραγωγή κρασιού, την κατανάλωση των επιτραπέζιων σταφυλιών, και των σταφίδων. [3]

Ευρήματα συμπιεσμένων σταφυλιών, σπόρων και μίσχων ανακτήθηκαν μέσα από αγγεία του Πρώιμου Μινωικού Πολιτισμού, στο Μύρτο της Κρήτης, που χρονολογούνται



**Εικόνα 3:** Μινωίτες που πατάνε τα σταφύλια.

από το 3000 π.Χ. Οι σπόροι σταφυλιών που βρέθηκαν σε διάφορες τοποθεσίες στη βόρεια Ελλάδα δείχνουν ότι τα εξημερωμένα αμπέλια υπήρχαν εκεί από το 2500 π.Χ. Το εμπόριο κρασιού και ελαιόλαδου είχε μεγάλη σημασία για την ανάπτυξη του πολιτισμού στο Αιγαίο καθώς αυτό φαίνεται από τον αριθμό των τεράστιων πιθαριών στις αποθήκες των μινωικών ανακτόρων στη δεύτερη χιλιετία της Κρήτης. Οι στενοί δεσμοί

μεταξύ Μινωιτών και Αιγυπτίων, και διάφορα ευρήματα σε Μινωικά αγγεία μπορεί να υποδηλώνουν εμπόριο κρασιού μεταξύ αυτών των περιοχών και πιθανόν κι άλλων τμημάτων της Εγγύς Ανατολής. Μάλιστα, η συσσώρευση πλούτου των Μινωιτών ενδέχεται να οφείλεται εν μέρει στο εμπόριο του κρασιού. Περίπου το 1600 με 1200 π.Χ. σε Μυκηναϊκά παλάτια στις Μυκήνες και στη Σπάρτη έχουν βρεθεί μεγάλα δοχεία αποθήκευσης με υπολείμματα σταφυλιών κατάλληλα για την αποθήκευση κρασιού. Στην

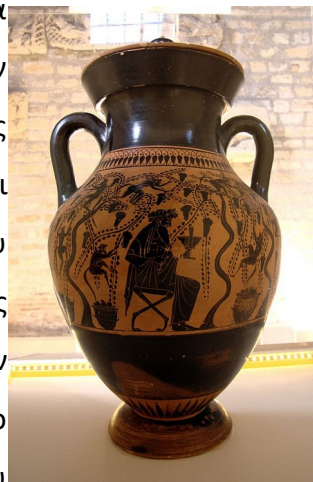
Πύλο βρέθηκε ένα κελάρι που περιείχε πολύ μεγάλα βάζα αποθήκευσης με μερικά υπολείμματα σταφυλιών και κάποια από αυτά να φέρουν ετικέτες σύμφωνα με τη γραμμική Β που να αναφέρουν ότι περιέχουν κρασί. Από τα ευρήματα των μυκηναϊκών κεραμικών στην ανατολική Μεσόγειο φαίνεται ότι εξήγαγαν κρασί και ελαιόλαδο στη Συρία, την Παλαιστίνη, την Αίγυπτο, την Κύπρο ακόμη και στα δυτικά της Σικελίας και της νότιας Ιταλίας. Τόσο στη Μινωική όσο και στη Μυκηναϊκή κοινωνία, το κρασί φαίνεται να είχε χρησιμοποιηθεί αρχικά σε τελετές μύησης, και στη συνέχεια η κατανάλωση κρασιού να ήταν συνώνυμη της αριστοκρατικής συμπεριφοράς. [4]

### **1.1.3 Το κρασί στην εποχή του Φαραώ Τουταγχαμών**

Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα ευρήματα είναι τα βάζα κρασιού που βρέθηκαν στον τάφο του Φαραώ Τουταγχαμών. Είκοσι έξι βάζα κρασιού με αποξηραμένα υπολείμματα ήταν σφραγισμένα με πηλό και επιπλέον είχαν επισήμανση. Οι ετικέτες του κρασιού περιείχαν πολλές πληροφορίες όπως η τοποθεσία του αμπελώνα, το έτος του τρύγου που εκφράζεται ως βασιλική χρονιά του βασιλιά, η ιδιοκτησία του αμπελώνα που υποδηλώνεται από τη σφραγίδα πάνω στο βάζο, καθώς επίσης οι ετικέτες ανέφεραν τον επικεφαλής οινοποιό που ήταν υπεύθυνος για το περιεχόμενο. Ο Τουταγχαμών πέθανε σε νεαρή ηλικία 19 ετών. Η πλειοψηφία των κρασιών στον τάφο του χρονολογείται από το τέταρτο, πέμπτο και το ένατο έτος της βασιλείας του (1345, 1344 και 1340 π.Χ., αντίστοιχα). Οι περισσότεροι από τους αμπελώνες που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή κρασιού βρίσκονταν στο δυτικό δέλτα του Νείλου. [4]

#### 1.1.4 Ο Θεός Διόνυσος και το κρασί

Ο Διόνυσος, γιος του Δία, εμφανίζεται ως θεός του κρασιού σύμφωνα με τον Όμηρο και τον Ησίοδο. Λέγεται ότι οι άνθρωποι διοργάνωναν γιορτές κρασιού προς τιμήν του. Οι γιορτές αυτές δεν συνέπιπταν με τις περιόδους καλλιέργειας των σταφυλιών, της αμπελουργίας. Οπότε, οι γιορτές αυτές γίνονταν κυρίως με σκοπό τη λατρεία του κρασιού που συνδέεται με την ευθυμία, την τρέλα, τον χορό και την γονιμότητα καθώς ο Διόνυσος συμμετέχει σε πολλούς μύθους τρέλας. Το κρασί, λοιπόν θεωρούνταν κάτι παραπάνω από ένα φυτό ή τροφή, αλλά ως ένα δώρο του θεού. Η πιο μεγάλη αρχαία ελληνική γιορτή ήταν τα Ανθεστήρια, που πραγματοποιούνταν στις αρχές της άνοιξης για να σηματοδοτήσει το άνοιγμα των πρώτων βάζων κρασιού του νέου τρύγου. Μια άλλη εκλεκτή γιορτή το φθινόπωρο ήταν τα Οσχοφόρια, κατά τη διάρκεια της οποίας γίνεται μια πομπή από νεαρούς άνδρες που μεταφέρουν κλαδιά με τσαμπιά σταφυλιών. [4]



Εικόνα 4: Αμφορέας που αναπαριστά τον θεό Διόνυσο σε έναν αμπελώνα, 6ος αιώνας π.Χ.

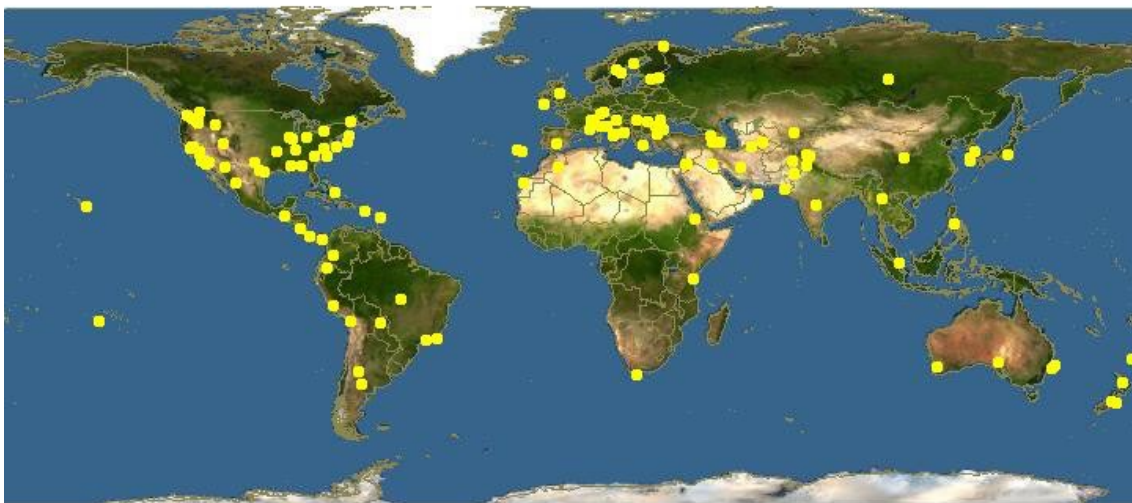
#### 1.1.5 Το κρασί ως φάρμακο στην Ελλάδα

Οι Έλληνες γιατροί ήταν οι πρώτοι που χορήγησαν αδιάλυτο κρασί και ήταν ένα από τα πιο χρήσιμα φάρμακά τους. Ο Ιπποκράτης (450–370 π.Χ.) ήταν ένας από τους κορυφαίους ιατρούς του αρχαίου κόσμου. Γεννήθηκε και έζησε στο νησί της Κω και αναγνωρίζεται ως πατέρας της σύγχρονης δυτικής ιατρικής. Οι θεραπείες του βασίστηκαν σε ορθολογικές παρατηρήσεις της απόκρισης της κάθε θεραπείας στην ασθένεια και το κρασί άρχισε να ενσωματώνεται σε σχήματα για οξείες και χρόνιες ασθένειες. Ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε το κρασί εκτενώς σε όλες τις θεραπείες του, όπως στον καθαρισμό πληγών, ως θρεπτικό ποτό, για να πέσει ο πυρετός, ως καθαρτικό και ως διουρητικό. Επιπλέον, ο Ιπποκράτης σημείωσε ότι τα λευκά και όξινα κρασιά είναι τα πιο διουρητικά και τα κρασιά πλούσια σε τανίνες είναι αντιδιαρροϊκά. Επίσης, δήλωσε πότε πρέπει το κρασί να αποφεύγεται. Μάλιστα, δίδαξε πως να καθαρίζονται διεξοδικά οι πληγές με κρασί. Αυτή η πρακτική ήταν μια από τις σπουδαιότερες που διέπραξε ο Ιπποκράτης καθώς η μόλυνση ήταν μια από τις



μεγαλύτερες αιτίες θανάτου στον αρχαίο κόσμο, καθώς το αίμα που αφήνεται στην πληγή είναι πολύ καλό μέσο καλλιέργειας για βακτήρια και άλλους μικροοργανισμούς. Έτσι, χάρη στην αλκοόλη του κρασιού προσέφερε αντισηψία στις πληγές και την αποφυγή πολλών μολύνσεων. Το κρασί προτάθηκε επίσης για την θεραπεία κι άλλων ασθενειών όπως η κατάθλιψη. Ο Σωκράτης, ο Αριστοτέλης και ιδιαίτερα ο Πλάτωνας έγραψαν για τη σημασία του κρασιού. Ο Πλάτων πίστευε ότι το κρασί θα έπρεπε να αποφεύγεται από εκείνους που θέλουν να τεκνοποιήσουν και από τους δικαστές ώστε να λαμβάνουν τις αποφάσεις τους νηφάλιοι, αλλά το συνιστούσε ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους για να ελαφρύνουν τα προβλήματά υγείας τους. Επιπλέον, σε όλα τα Ασκληπεία (124–40 π.Χ.) συμπεριελάμβαναν το κρασί στις θεραπείες και ως πρόταση για μια ισορροπημένη διατροφή. [4]

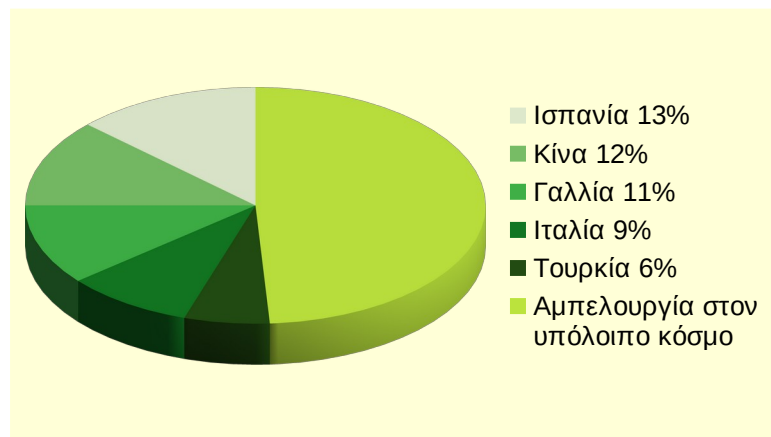
## 1.2 Περιοχές που ευδοκίμει το αμπέλι



**Εικόνα 5:** Παγκόσμιος χάρτης καλλιέργειας του *Vitis vinifera*.

Το σταφύλι, *Vitis vinifera*, είναι γηγενές στην Κεντρική Ευρώπη, τη νοτιοδυτική Ασία και τη Μεσόγειο. Το 4000 π.Χ., η καλλιέργεια σταφυλιών είχε εξαπλωθεί από την Υπερκαυκασία, μέσω του Δέλτα του Νείλου στη Μικρά Ασία και στη Κασπία Θάλασσα. Το σταφύλι έχει εισαχθεί έκτοτε σε όλα τα μέρη του κόσμου και συνεχίζει να εξαπλώνεται. [5] Η πιθανή

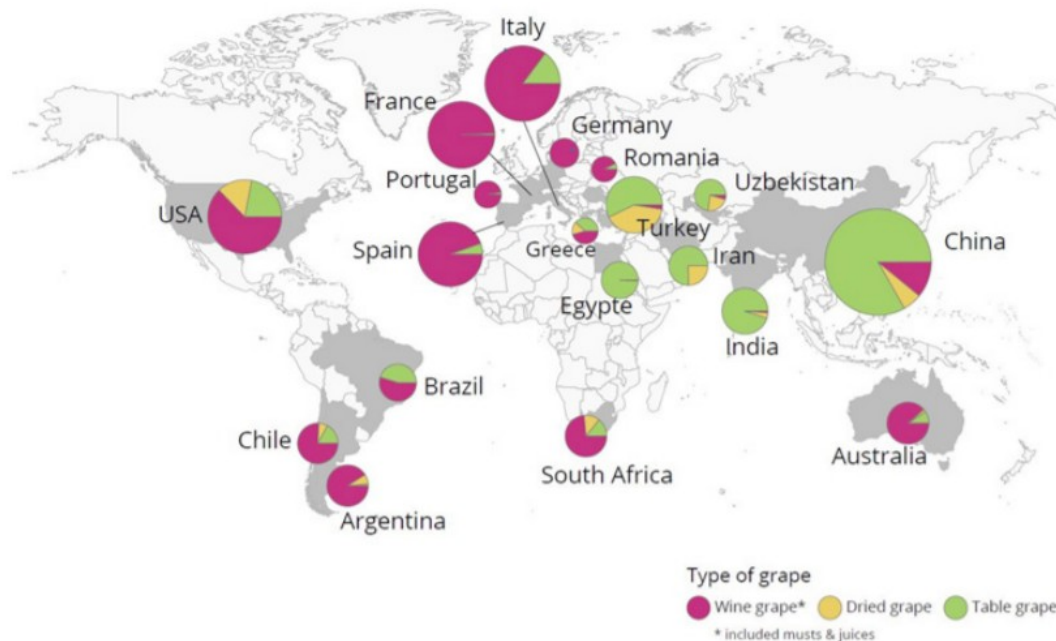
περίοδος εξημέρωσης του σταφυλιού προτείνεται το 5400-5000 π.Χ. σύμφωνα με τους McGoven et al., μετά τα αρχαιολογικά ευρήματα από οργανικά υπολείμματα κρασιού, στη τοποθεσία Hajji Firuz Tere, στο Ιράν. [6] Η καλλιέργεια της αμπέλου είναι ευκολότερη σε περιοχή με μεσογειακό κλίμα, με ζεστά ξηρά καλοκαίρια και δροσερούς βροχερούς χειμώνες, ωστόσο τα αμπέλια καλλιεργούνται σε όλα τα εύκρατα κλίματα του κόσμου. Τα σταφύλια καλλιεργούνται σε περισσότερες από 80 χώρες. Οι χώρες με τις μεγαλύτερες εκτάσεις είναι η Ισπανία, η Κίνα η Γαλλία, η Ιταλία, η Τουρκία, οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η Αργεντινή, η Χιλή, η Πορτογαλία, η Γερμανία, η Ρουμανία, η Αυστραλία, η Νότια Αφρική, η Ελλάδα, η Βραζιλία, και η Ουγγαρία. [7]



**Σχήμα 1:** Πέντε χώρες με την μεγαλύτερη καλλιέργεια αμπέλου στον κόσμο (στοιχεία από το 2019).

Το μεσογειακό κλίμα και το έδαφος της Ελλάδας, όπως επίσης και η θάλασσα ευνοούν την αμπελουργία. Οι αμπελώνες εκτείνονται στα διάσπαρτα νησιά και στην ηπειρωτική χώρα που βρίσκεται κοντά στη θάλασσα, δηλαδή στις παράκτιες περιοχές, ενώ βρίσκονται σε εδάφη με διαφορετική υφή που κυμαίνονται από τη στάθμη της θάλασσας έως και 1000 μέτρα ύψος ή και περισσότερο. Οι περισσότεροι αμπελώνες βρίσκονται σε ορεινά και μεγάλα υψόμετρα και χωρίζονται σε μεγάλες γεωγραφικές περιοχές: τη Βόρεια Ελλάδα, την Κεντρική Ελλάδα συμπεριλαμβανομένων των αμπελώνων της Αττικής, την Πελοπόννησο, τα νησιά του Ιονίου, τα νησιά του Αιγαίου και την Κρήτη. Η καλλιέργεια και το εμπόριο κρασιού και προϊόντων σταφυλιού είναι σημαντικά για τον γεωργικό τομέα της Χώρας.[8]

### 1.3 Οικονομικά στοιχεία



**Εικόνα 6:** Οι κύριοι παραγωγοί σταφυλιών ανάλογα τον τύπο σταφυλιών (σταφύλια για κρασί, επιτραπέζια και αποξηραμένα)

Η Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) έρχεται πρώτη στην παραγωγή κρασιού στον κόσμο με κυριότερους παραγωγούς την Ισπανία, την Γαλλία και την Ιταλία. Η Ελλάδα παράγει περίπου το 2% της συνολικής παραγωγής κρασιού στην Ευρώπη, με τους Έλληνες να καταναλώνουν το λιγότερο κρασί και να επιλέγουν την φθηνότερη επιλογή οίνου. Η ελληνική βιομηχανία κρασιού είναι μια παραδοσιακή βιομηχανία του ελληνικού πρωτογενούς τομέα με σημαντική συμβολή στην οικονομία, δεδομένης της συμβολής της στην ανάπτυξη και προώθηση ελληνικών παραδοσιακών προϊόντων σε ξένες αγορές. Η βιομηχανία οίνου στην Ελλάδα περιλαμβάνει μερικά μεγάλα οινοποιεία, πολλά μεσαία και μικρά οινοποιεία και ενώσεις αγροτικών συνεταιρισμών. Τα μεγάλα οινοποιεία ελέγχουν ένα σημαντικό μερίδιο της εγχώριας αγοράς εμφιαλωμένου κρασιού, προσφέροντας τα προϊόντα τους μέσω διανομής σε όλη τη χώρα. [9] Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό Αμπελιών και κρασιού (ΟΙΒ) για το 2018 η αμπελοκαλλιέργεια στην Ελλάδα κάλυπτε 105.732 στρέμματα, με κυρίαρχες τις οινοποιήσιμες ποικιλίες, 512.659 στρέμματα, και ακολουθούν η σταφίδα και οι επιτραπέζιες ποικιλίες (ΕΛΣΤΑΤ, 2017). Οι κυριότερες ελληνικές ποικιλίες σε ποσοστό

καλλιεργήσιμης έκτασης είναι οι ακόλουθες: Σαββατιανό, Ροδίτης, Αγιωργίτικο, Ξινόμαυρο, Λιάτικο, Ασύρτικο. [10]

Το τελευταίο διάστημα, ο οινικός τομέας έχει παρουσιάσει ταχύτατη πρόοδο και αποτελεί έναν από τους δυναμικότερους κλάδους της ελληνικής αγροτικής παραγωγής, με πάνω από επτακόσια ενεργά οινοποιεία. Συγκεκριμένα, η καλλιέργεια ποικιλιών που χρησιμοποιούνται στην οινοποιεία, στηρίζει το εισόδημα των αγροτών σε περιοχές μέσης και χαμηλής γεωργικής αξίας καθώς η παραγωγή οινικών προϊόντων ποιότητας και ιδιαίτερης ταυτότητας δεν εξαρτάται από τη μεγιστοποίηση των αποδόσεων. Η Ελλάδα μπορεί να παράγει ποικίλα οινικά προϊόντα, λόγω της μοναδικότητας των ποικιλιών της και των πολλαπλών μεσοκλιμάτων. Ωστόσο, τα υπάρχοντα προβλήματα στη βιομηχανία σχετίζονται με το υψηλό κόστος παραγωγής και τη συσσώρευση μεγάλων αποθεμάτων. Επιπλέον, υπάρχει μεγάλος ανταγωνισμός από χώρες εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης, όπως η Λατινική Αμερική, η οποία αποτελεί πρόβλημα για τους ελληνικούς αμπελώνες και τα οινοποιεία. [8]

Τα τελευταία χρόνια, παρά τη δυσμενή περίοδο που διήνυσε η Ελλάδα λόγω της οικονομικής κρίσης των αγορών, η αύξηση της εξωστρέφειας των Ελλήνων οινοπαραγωγών οδήγησε σε αυξητικές τάσεις όσον αφορά την αξία των εξαγωγών οίνου, παρά την σχετική μείωση της παραγωγής. Τα τελευταία δεδομένα σύμφωνα με τον ΟΙV δείχνουν ότι ο παγκόσμιος όγκος παραγωγής κρασιού το 2020 ήταν όπως και το 2019 κάτω από το μέσο όρο, σε αντίθεση με τη χρονιά του 2018 που παρατηρήθηκε μια εξαιρετικά υψηλή παραγωγή. Αυτή η πτώση στην παραγωγή δικαιολογείται δεδομένου των γεωπολιτικών εντάσεων, της κλιματικής αλλαγής και της πανδημίας Covid-19 που δημιούργησαν αβεβαιότητα στην παγκόσμια αγορά οίνου όπως και στην Ελλάδα. [11] Συγκεκριμένα στα έτη 2018 & 2019 υπήρξε μια μικρή μείωση της τάξης του 3.73% της αξίας ενώ στο μέσο όρο της τελευταίας πενταετίας η μεταβολή της αξίας ήταν 9.6%, τα δεδομένα προκύπτουν σύμφωνα με την στατιστική επεξεργασία της ΚΕΟΣΟΕ (Κεντρικής Συνεταιριστικής Ένωσης Αμπελοοινικών Προϊόντων), η οποία αποτελεί σε ανώτατο επίπεδο τον φορέα της συλλογικής εκπροσώπησης των συνεταιρισμένων Ελλήνων αμπελουργών και των οινοποιητικών συνεταιρισμών. [12]

**Πίνακας 1. Αξία εξαγωγών οίνου 2000 – 2019 (σε €)**

Έτος	Χώρες ΕΕ	Τρίτες Χώρες	Σύνολο
2000	57668969	10809683	68478652
2001	67346823	11624787	78971610
2002	40238086	10749167	50987253
2003	55576724	10671173	66247897
2004	56489199	12837954	69327153
2005	52892921	10380737	63273658
2006	48719366	11055198	59774564
2007	49904134	13372844	63276978
2008	46905716	13096354	60002070
2009	47804230	11310051	59114281
2010	45373139	13068375	58441514
2011	50308473	15445299	65753772
2012	49233059	17126718	66359777
2013	43129454	16180010	59309464
2014	45991432	16645812	62637244
2015	46875055	19997875	66874945
2016	52592841	21124599	73717440
2017	52841750	24090923	76932673
2018	59385245	23215976	82601221
2019	53813571	25703669	79517240
<b>Μεταβολή από 2018 σε 2019</b>	<b>-9,38%</b>	<b>10,72%</b>	<b>-3,73%</b>
<b>ΜΟ πενταετίας</b>	<b>51.537.265</b>	<b>21.015.037</b>	<b>72.552.705</b>
<b>% Μεταβολή</b>	<b>4,42%</b>	<b>22,31%</b>	<b>9,60%</b>

Πηγή: ΕΛΣΤΑΤ -Επεξεργασία: ΚΕΟΣΟΕ [12]

## 1.4 Το σταφύλι

Το αμπέλι ή κλίμα είναι ένα πολυετές φυτό και ανήκει στην τάξη των αμπελωδών (Vitales) και στην οικογένεια των αμπελοειδών (Vitaceae). Ο καρπός αυτού του



**Εικόνα 7:** Σταφύλια οργανωμένα σε συστάδες-τσαμπιά.

σχηματίζουν συμπυκνωμένα και συμπαγή τσαμπιά. Αυτές οι ποικιλίες χρησιμοποιούνται περισσότερο στην οινοποίηση. [13]

αγγειόσπερμου ξυλώδους φυτού, του γένους *Vitis* που χρησιμοποιείται στην αμπελουργία είναι το σταφύλι. Τα σταφύλια είναι σαρκώδη φρούτα με σπόρια και οργανώνονται σε συστάδες, τα τσαμπιά. Κάθε ρώγα (ή ράγα) του τσαμπιού συνδέεται στο στέλεχος του φυτού μέσω ενός κοτσανιού ή βόστρυχα, το οποίο μπορεί να έχει μακρύ ή βραχύ μήκος ανάλογα

την ποικιλία. Συνήθως, οι ποικιλίες σταφυλιών των οποίων τα κοτσάνια είναι κοντά,

σχηματίζουν συμπυκνωμένα και συμπαγή τσαμπιά. Αυτές οι ποικιλίες χρησιμοποιούνται

**Βασίλειο:**

Φυτά (Plantae)

**Συνομοταξία:**

Αγγειόσπερμα (Magnoliophyta)

**Ομοταξία:**

Δικοτυλήδονα (Magnoliopsida)

**Τάξη:**

Αμπελώδη (Vitales)

**Οικογένεια:**

Άμπελος (Vitaceae)

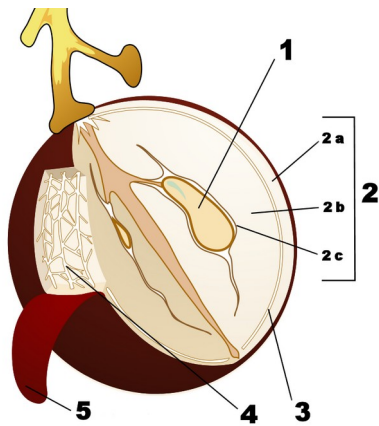
**Είδος:**

*Vitis vinifera*

**Εικόνα 8:** Συστηματική ταξινόμηση της αμπέλου *Vitis vinifera*.

Κάθε ρώγα περιλαμβάνει μια ομάδα ιστών, το περικάρπιο, που περιβάλλει τους σπόρους. Το περικάρπιο διαιρείται στο εξωκάρπιο (το δέρμα), το μεσοκάρπιο (τον πολτό)

και το ενδοκάρπιο, ο ιστός που διαχωρίζει την κατανομή των σπόρων και δεν διακρίνεται από τον υπόλοιπο πολτό. Το δέρμα του σταφυλιού ο φλοιός, σχηματίζει μια ετερογενή



**Εικόνα 9:** Τα βασικά μέρη της ράγας σταφυλιού

1. Σπόρος ή σπέρμα, 2. Περικάρπιο [2a. Εξωκάρπιο, 2b. Μεσοκάρπιο, 2c. Ενδοκάρπιο], 3, 4. Περιφερειακές αγγειώδεις δεσμίδες, 5. Φλοιός

περιοχή που αποτελείται από την εφυμενίδα (cuticle), την επιδερμίδα και το υπόδερμα. Γενικά, το δέρμα των σταφυλιών είναι πλούσιο σε φαινολικές και αρωματικές ενώσεις. Το πάχος της εφυμενίδας ποικίλει ανάλογα το είδος της ποικιλίας (1,5-4μm) και καλύπτεται από κηρώδεις ουσίες, και είναι πλούσιο σε τρυγικό και μηλικό οξύ. Η επιδερμίδα αποτελείται από ένα ή δύο στρώματα εφαπτόμενων επιμήκων κυττάρων. Το υπόδερμα περιλαμβάνει μια εξωτερική περιοχή με ορθογώνια κύτταρα και μια εσωτερική περιοχή με πολυγωνικά κύτταρα και στα κόκκινα σταφύλια περιέχονται ανθοκυανίνες, που

χαρίζουν χρώμα. Ο πολτός αποτελείται από μεγάλα πολυγωνικά κύτταρα και περιέχει κυρίως γλυκόζη, φρουκτόζη και κατιόντα όπως κάλιο, ασβέστιο, νάτριο κλπ. Επίσης, διαθέτει ποικιλία αλκοολών, αλδεϋδών και εστέρων, ενώσεις που συμμετέχουν στα αρώματα των σταφυλιών. Ο σχηματισμένος σπόρος περιλαμβάνει μια εφυμενίδα, μια επιδερμίδα και τρία καλύμματα που καλύπτουν το λεύκωμα και το έμβρυο. Οι σπόροι ή γίγαρτα (κουκούτσια) περιέχουν υδατάνθρακες, ενώσεις αζώτου, ανόργανα άλατα και έλαια (ελαϊκό και λιγνελαικό οξύ). Μάλιστα, οι σπόροι διαθέτουν σημαντική ποσότητα φαινολικών ενώσεων που μεταφέρονται ως προς ένα βαθμό κατά τη διάρκεια της οινοποίησης κόκκινου κρασιού. Επιπλέον, οι μίσχοι είναι πλούσιοι σε πολυφαινολικές ενώσεις οι οποίες πολυμερίζονται και εξαιτίας τους οφείλεται η έντονη στυπτική γεύση. Κατά τη διαδικασία της ωρίμανσης συμμετέχουν βιοχημικές διαδικασίες που μετατρέπουν τα συμπαγή, όξινα, πράσινα σταφύλια σε μαλακά με ζηρό χρώμα, πλούσια σε σάκχαρα και αρώματα. Τα βιοσυνθετικά μονοπάτια για τη σύνθεση φαινολικών ενώσεων είναι ενεργά από νωρίς κατά την ανάπτυξη των σταφυλιών. Επομένως, η συνολική συγκέντρωση φαινολικών ενώσεων συνεχίζει να αυξάνεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Για παράδειγμα, στα λευκά σταφύλια, οι

συγκεντρώσεις φαινολικών οξέων και φλαβάν-3-όλων είναι υψηλές στην αρχή της ανάπτυξης. Στη συνέχεια μειώνονται ελάχιστα κατά την ωρίμανση. Στις ερυθρές ποικιλίες, οι ανθοκυανίνες αρχίζουν να συσσωρεύονται στο δέρμα των σταφυλιών περίπου δύο εβδομάδες πριν το χρώμα να είναι ορατό και η συγκέντρωση συνεχίζει να αυξάνεται κατά την ωρίμανση. [13]

## 1.5 Ποικιλίες σταφυλιών

Όλα τα σταφύλια αποτελούν μέρος της οικογένειας Vitaceae που περιλαμβάνει περίπου 600 είδη σταφυλιών, το κύριο γένος που χρησιμοποιείται στην παραγωγή τροφίμων και κρασιού είναι το *Vitis*, το οποίο περιλαμβάνει περίπου 60 είδη, 12 από τα οποία χρησιμοποιούνται για την παραγωγή κρασιών. [1a] Τα περισσότερα είδη *Vitis* είναι αυτόχθονα στη Βόρεια Αμερική (*Vitis labrusca*, *Vitis berlandieri* και *Vitis riparia*) και στην Ανατολική Ασία (*Vitis amurensis*), και τα σταφύλια αυτά μερικές φορές οινοποιούνται. Όμως, η πλειοψηφία των οίνων σε όλο τον κόσμο παράγεται από το είδος *Vitis vinifera* της Ευρασίας, το οποίο αποτελεί την ανώτερη επιλογή σταφυλιών για την οινοποίηση ποιοτικού και γευστικού κρασιού. [14]

Όσον αφορά τον πρόγονο του καλλιεργημένου σταφυλιού *Vitis vinifera*, οι περισσότεροι βοτανολόγοι θεωρούν ότι είναι το άγριο σταφύλι *Vitis sylvestris*, λόγω της στενής μορφολογικής ομοιότητας και της σχέσης των γονιδίων τους. [15] Σήμερα, στον κόσμο υπάρχει μια τεράστια γενετική ποικιλομορφία μεταξύ των ποικιλιών των σταφυλιών. Κάθε μεμονωμένη ποικιλία σταφυλιών προέρχεται από έναν σπόρο που είναι είναι το αποτέλεσμα της αναπαραγωγής μεταξύ δύο γονικών ποικιλιών. Από τις 10.000 γνωστές ποικιλίες αμπέλου στον κόσμο, οι 13 καλύπτουν περισσότερο από το ένα τρίτο της παγκόσμιας έκτασης αμπελώνων και 33 ποικιλίες καλύπτουν το 50% των εκτάσεων. Ορισμένες ποικιλίες αμπέλου καλλιεργούνται σε πολλές χώρες και επομένως καλούνται διεθνείς ποικιλίες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το Cabernet Sauvignon, μια από τις περισσότερο καλλιεργημένες ποικιλίες στον κόσμο. Αντίθετα, άλλες ποικιλίες μπορούν να



καλλιεργηθούν μόνο σε μικρό αριθμό χωρών, όπως το Κγχο, το οποίο καλλιεργείται κυρίως στην Κίνα.

**Πίνακας 2.** Οι κύριες ποικιλίες στον κόσμο.

Ποικιλία	Τρόπος κατανάλωσης/χρήσης
Κγχο	επιτραπέζια
Cabernet-Sauvignon	κρασί
Σουλτανίνα	Επιτραπέζια, κρασί, αποξηραμένα
Merlot	κρασί
Tempranillo	κρασί
Airen	κρασί
Chardonnay	κρασί
Syrah	κρασί
Grenache Noir (Granacha tinta)	κρασί
Red Globe	επιτραπέζια
Sauvignon Blanc	κρασί
Pinot Noir / Blauer burgunder	κρασί
Trebbiano Toscano / Ugni blanc	κρασί

Μεταξύ άλλων χωρών, η Ελλάδα διαθέτει τοπικές ποικιλίες αμπελιού οι οποίες είναι μοναδικές και δεν φύονται σε άλλες χώρες. Υπάρχει μια μακρά παράδοση της αμπελουργίας στην Ελλάδα και οι εγγενείς ποικιλίες είναι αυτές που καλλιεργούνται κατά κύριο λόγο, ωστόσο, υπάρχει μια τάση για αύξηση της καλλιέργειας εκτάσεων με διεθνείς ποικιλίες (μεταξύ 2011 και 2015). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για το Merlot (+ 34%) και το Syrah, (+ 73%). Για τις λευκές ποικιλίες, η ίδια τάση υπάρχει για το Sauvignon Blanc, για το οποίο είχαν τριπλασιαστεί οι εκτάσεις του μέσα σε 4 χρόνια, και το Chardonnay, το οποίο έχει αυξηθεί κατά 22%. Οι εγγενείς ποικιλίες, από την άλλη πλευρά, σε ορισμένες περιοχές

έχουν μειωθεί προοδευτικά. Συγκεκριμένα, μια ελληνική ποικιλία το Σαββατιανό από την οποία παράγεται το πολύ γνωστό κρασί της Ελλάδας, οι εκτάσεις καλλιέργειάς της ήταν μειωμένες κατά 10% το 2015. Το ίδιο έχει παρατηρηθεί και για άλλες σημαντικές ελληνικές ποικιλίες, όπως ο Ροδίτης (-2%), το Αγιωργίτικο (-7%) και το Ξινόμαυρο (-6%). Βέβαια, οι ελληνικές εκτάσεις συνεχίζουν να καλλιεργούνται από εγγενείς ποικιλίες στην πλειοψηφία, περίπου πάνω από το 75% των ελληνικών αμπελιών. [2a]

**Πίνακας 3.** Η προέλευση και η τοποθεσία των κόκκινων σταφυλιών στην Ελλάδα.<sup>[16],[3a]</sup>

Ποικιλία	Προέλευση/Περιοχή
Αγιωργίτικο (Μαύρο Νεμέας)	Νεμέα, Πελοπόννησος
Αηδάνι μαύρο	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Αρακλινός	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Αυγουσιτιάτης	Ζάκυνθος, Ιόνια Νησιά
Βάψα	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Βλάχικο	Ήπειρος
Θράψα	Μεσσηνία, Πελοπόννησος
Καρναχαλάδες	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Κοτσιφάλι	Ηράκλειο, Κρήτη
Κρασάτο	Ραψάνη, Θεσσαλία
Λιάτικο	Ηράκλειο/Λασιίθι, Κρήτη
Λημιό	Χαλκιδική, Μακεδονία
Λημιώνα	Καρδίτσα, Θεσσαλία
Μανδηλαριά	Ρόδος, Νησιά Αιγαίου
Μαυροδάφνη	Πάτρα, Πελοπόννησος
Μαύρο Μεσενικόλα	Καρδίτσα, Θεσσαλία
Μαυροτράγανο	Σαντορίνη, Νησιά Αιγαίου

Μοσχάτο Αμβούργου	Τύρναβος, Θεσσαλία
Μοσχοφίλερο	Μαντίνεια, Πελοπόννησος
Μπατίκι	Τύρναβος, Θεσσαλία
Νεγκόσκα	Γουμένισσα, Μακεδονία
Ξινόμαυρο	Νάουσα, Μακεδονία
Παπαδικό	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Παρδάλα	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Ρεφόσκο	Ηλεία, Πελοπόννησος
Φιλέρι	Μεσσηνία, Πελοπόννησος
Φωκιανό	Νησιά Αιγαίου
Cabernet Sauvignon (διεθνής ποικιλία)	Βόλος, Θεσσαλία
Grenache Rouge (Ισπανική)	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Merlot (διεθνής ποικιλία)	Χαλκιδική, Μακεδονία
Sangiovese (Ιταλική)	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Syrah (διεθνής ποικιλία)	Βόρεια/Κεντρική Ελλάδα

**Πίνακας 4.** Η προέλευση και η τοποθεσία των λευκών σταφυλιών στην Ελλάδα.<sup>[16],[3a]</sup>

Ποικιλία	Προέλευση/Περιοχή
Αηδάνι	Σαντορίνη/Νάξο/Πάρο, Νησιά Αιγαίου
Αθήρι	Ρόδος, Νησιά Αιγαίου
Ασύρτικο	Σαντορίνη, Νησιά Αιγαίου
Βιδιανό	Ρέθυμνο, Κρήτη
Βηλάννα	Ηράκλειο/Λασιθί, Κρήτη
Δαφνί	Κρήτη
Θιάκο	Αττική, Στερεά Ελλάδα

Θραψαθήρι	Κρήτη
Κοντοκλάδι	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Κυδωνίτσα	Μονεμβασιά, Λακωνία
Μαλαγουζιά	Χαλκιδική, Μακεδονία
Μονεμβασιά	Πάρος, Νησιά Αιγαίου
Μοσχαρδινιά ή Μοσχατέλα	Ζάκυνθος, Ιόνια Νησιά
Μοσχάτο άσπρο	Πάτρα/Κεφαλλονιά/Ρόδος
Μοσχάτο Αλεξανδρείας	Λήμνος, Νησιά Αιγαίου
Μυγδάλι	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Ντεμπίνα	Ζίτσα Ιωαννίνων, Ήπειρος
Πλυτό	Ηράκλειο, Κρήτη
Ροδίτης	Πάτρα, Πελοπόννησος
Σαββατιανό	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Σιδερίτης	Πελοπόννησος/Αττική/Εύβοια
Σκιαδόπουλο	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Chardonnay (διεθνής ποικιλία)	Καβάλα, Μακεδονία
Greco Bianco	Αττική, Στερεά Ελλάδα
Sauvignon Blanc (διεθνής ποικιλία)	Βόρεια Ελλάδα
Vioignier (διεθνής ποικιλία)	-

## 1.6 Η σύσταση του κρασιού

Η *αιθυλική αλκοόλη* είναι το κύριο συστατικό του κρασιού μετά το *νερό* και προέρχεται από τη ζύμωση των σακχάρων του μούστου. Η περιεκτικότητα του κρασιού σε αιθυλική αλκοόλη εξαρτάται από τον τύπο του παραγόμενου οίνου, με το κατώτερο όριο να είναι 8% vol. και ο ανώτερος αλκοολικός τίτλος να είναι 15% με 18%. Κατά τη συντήρηση του κρασιού και την ωρίμανση του, η αιθυλική αλκοόλη συμμετέχει σε χημικές αντιδράσεις όπως οξείδωση, εστεροποίηση, κλπ., οπότε και μεταβάλλεται. Μια αλκοόλη, η *γλυκερόλη* είναι ένα υποπροϊόν της αλκοολικής ζύμωσης και είναι επίσης ένα από τα πιο βασικά συστατικά του κρασιού. Η περιεκτικότητα του κρασιού σε γλυκερόλη επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως η περιεκτικότητα του μούστου σε υδατάνθρακες, τα είδη των ζυμομυκήτων, το βαθμό θείωσης του μούστου και οι συνθήκες που επικρατούν κατά τη διάρκεια της αλκοολικής ζύμωσης όπως η θερμοκρασία. Χάρη στη γλυκιά της γεύση, η γλυκερόλη επηρεάζει τη γεύση του κρασιού, καθιστώντας το απαλό και γλυκό, ενώ συμβάλλει επίσης στη διατήρηση της χαρακτηριστικής γεύσης της κάθε ποικιλίας κρασιού. Η *ακεταλδεΰδη* είναι παραπροϊόν της αλκοολικής ζύμωσης και σχηματίζεται φυσιολογικά κατά την αποθήκευση του κρασιού. Είναι ένα ενδιάμεσο προϊόν κατά την παραγωγή αιθανόλης από σάκχαρα, και παράγεται με αποκαρβοξυλίωση του πυρουβικού οξέος. [17] Συνήθως, υψηλές ποσότητες ακεταλδεΰδης συσσωρεύονται σε ημίγλυκα και γλυκά κρασιά, στα οποία είχαν προστεθεί θειώδη. Χαρακτηριστικό της ακεταλδεΰδης είναι η αντίδρασή της με θειικό οξύ. Κατά τη ζύμωση και την συντήρηση των κρασιών, ένα μέρος της ακεταλδεΰδης συνδυάζεται με φαινολικές ενώσεις, όπως τις ανθοκυανίνες, σχηματίζοντας ενώσεις που εναποτίθενται στα τοιχώματα. [18]

Τα *οξέα* είναι η τρίτη μεγαλύτερη κατηγορία των χημικών ενώσεων που περιέχονται στο κρασί και μπορεί να είναι ανόργανα και οργανικά οξέα. Τα ανόργανα οξέα, αντιπροσωπεύονται από το ανθρακικό οξύ, ασθενές οξύ, που προκύπτει από την αλκοολική ζύμωση. Ένα άλλο οξύ που έχει ταυτοποιηθεί είναι το θειικό οξύ. Τα οργανικά οξέα που ανιχνεύονται στο κρασί είναι το γλυκολικό οξύ, το γλυοξλικό οξύ, το κιτρικό οξύ, το μηλικό οξύ, το ηλεκτρικό οξύ, το φουμαρικό οξύ και το τρυγικό οξύ. Το τρυγικό οξύ βρίσκεται στα

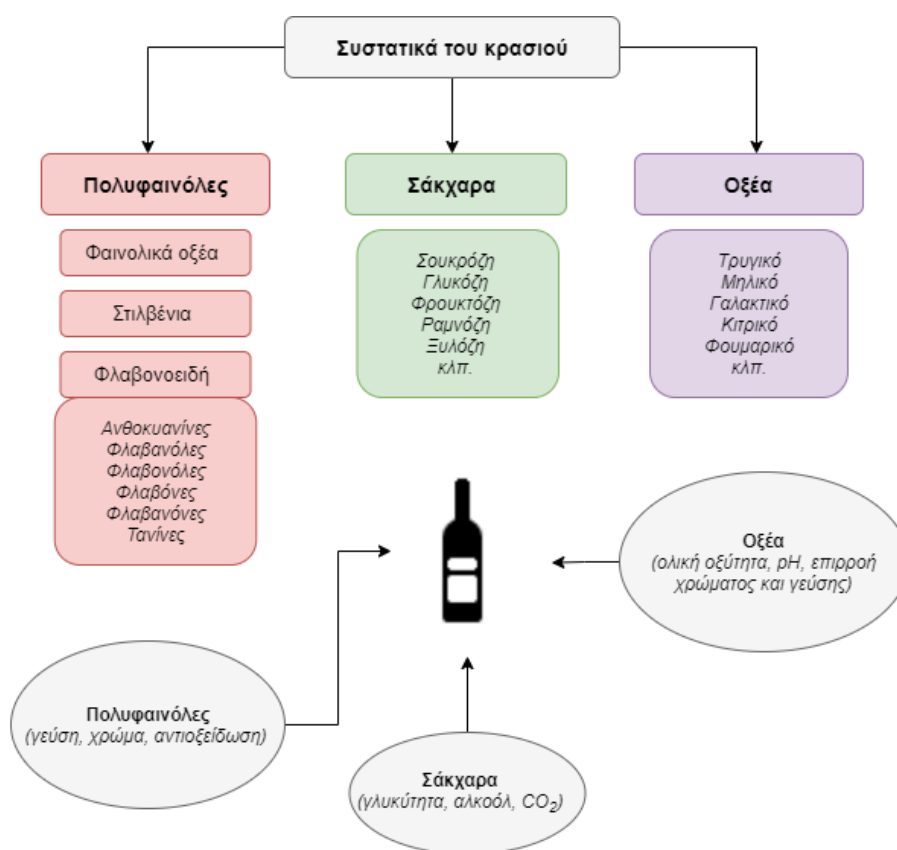
σταφύλια και σε άλλα μέρη του αμπελιού και αποτελεί πολύ σημαντικό οξύ καθώς σε αυτό οφείλει τον όξινο χαρακτήρα του το κρασί, μάλιστα πολλές φορές μπορεί να προστεθεί για να διορθώσει την οξύτητα του οίνου. Γενικά, η οξύτητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κυρίως στην παραγωγή κρασιού, που μπορεί να επηρεάσει την μικροβιακή σταθερότητα, την μηλογαλακτική ζύμωση και την γήρανση.[19] Το τρυγικό οξύ, όπως επίσης και το γαλακτικό, το κιτρικό, το μηλικό και το οξικό οξύ συμβάλλουν στο ζωηρό χρώμα του οίνου και στη γεύση. [18]

Οι *πολυφαινολικές ενώσεις* του κρασιού προέρχονται κυρίως από το φλοιό και τους σπόρους των σταφυλιών και ανιχνεύονται σε μεγαλύτερες ποσότητες στα ερυθρά κρασιά, στα οποία εκχυλίζονται μετά από επαφή του χυμού με τα στέμφυλα, σε αντίθεση με τα λευκά κρασιά, των οποίων ο χυμός δεν έρχεται σε επαφή με τα στερεά μέρη του σταφυλιού. Οι ενώσεις αυτές συμμετέχουν στο φυσικοχημικό και χημικό μετασχηματισμό των κρασιών και συνεισφέρουν στο χρώμα και στη γεύση του κρασιού. Οι πολυφαινόλες ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες: *φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα, στυλβένια και λιγνάνες*, και ανιχνεύονται σε διάφορες συγκεντρώσεις τόσο στο κόκκινο όσο και στο λευκό κρασί. Οι πολυφαινόλες είναι επίσης υπεύθυνες για τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες και τα οφέλη που προσφέρει το κρασί στην υγεία, και θα γίνει εκτενής αναφορά σε επόμενα κεφάλαια για την ανάδειξη των ιδιοτήτων τους. [20]

Οι *αζωτούχες ουσίες* που ανιχνεύονται στο κρασί είναι κυρίως οργανικής φύσης, όπως τα αμινοξέα. Ένα από τα πιο συχνά ανιχνεύσιμα αμινοξέα είναι η προλίνη. Γενικά, οι αζωτούχες ενώσεις συνεισφέρουν στη θρεπτική αξία και στις αισθητηριακές ιδιότητες του κρασιού.[21]

Οι ενώσεις οι οποίες ευθύνονται για το άρωμα του οίνου είναι *πηπτικές ουσίες* και τα παράγωγά τους που βρίσκονται στα σταφύλια. Υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία των ενώσεων αυτών και ανήκουν σε διάφορες ομάδες ενώσεων, όπως τα οξέα, οι αλκοόλες, οι αλδεΐδες και οι κετόνες, οι εστέρες και οι ακετάλες, τα τερπένια κλπ. Στα αρωματικά κρασιά, η γεύση τους οφείλεται σε τερπενικές ενώσεις. Κατά τη διάρκεια της αλκοολικής ζύμωσης προκύπτουν νέοι συνδυασμοί αρωμάτων και καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του κρασιού, δηλαδή κατά την ωρίμανση και τη γήρανση των κρασιών, συνεχίζονται διάφορες

αντιδράσεις που οδηγούν σε νέα αρώματα. Τα ανόργανα συστατικά του κρασιού προέρχονται από τα σταφύλια, κατά τη μεταφορά ορυκτών ουσιών μέσω της γης και των φυτοφαρμάκων στο αμπέλι. Οι ανόργανες ουσίες συμμετέχουν στη γεύση του κρασιού, δίνοντας μια αίσθηση φρεσκάδας εξαιτίας του τρυγικού καλίου που συχνά σχηματίζεται και παράγει όξινη και αλμυρή γεύση. [22] Επιπλέον, το κρασί περιέχει διαλυμένο αέριο διοξείδιο του άνθρακα ( $CO_2$ ) που σχηματίζεται κατά την αλκοολική ζύμωση και αποβάλλεται κυρίως στο περιβάλλον. Τα νεαρά κρασιά είναι πλούσια σε  $CO_2$  και όσο ωριμάζει το κρασί, τόσο το ποσοστό του  $CO_2$  μειώνεται. Το  $CO_2$  έχει το ρόλο της προστασίας του κρασιού κατά της ανεπιθύμητης οξείδωσης και ενισχύει τα φυσικά αρώματα του οίνου. Τέλος, στο κρασί ανιχνεύονται ποσότητες σακχάρων που δεν έχουν ζυμωθεί. [23]

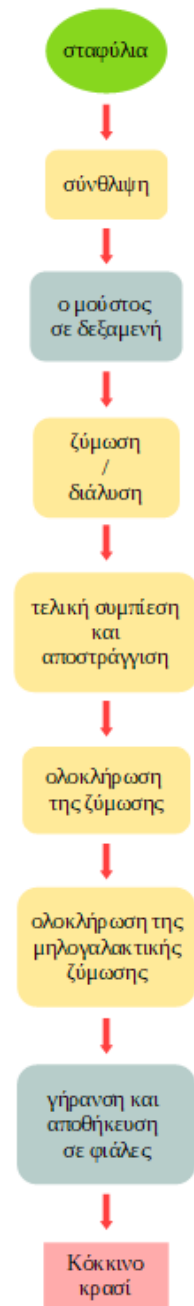


Εικόνα 10: Μερικά από τα συστατικά του κρασιού.

## 1.7 Οινοποίηση λευκού και κόκκινου κρασιού

Ο τρύγος, δηλαδή η συγκομιδή των σταφυλιών πραγματοποιείται συνήθως τους μήνες Αύγουστο και Σεπτέμβριο όταν τα σταφύλια βρίσκονται στο καλύτερο στάδιο ωρίμανσής τους, το οποίο καθορίζεται από τη γεύση, το επίπεδο των σακχάρων και των οξέων ή τις καιρικές συνθήκες. Στη συνέχεια, ακολουθεί η διαλογή των σταφυλιών, κρατώντας μόνο τα άθικτα σταφύλια (γίνεται συνήθως χειρονακτικά) και η αποβοστρύχωση, κατά την οποία απομακρύνονται φυτικά μέρη όπως τα φύλλα, οι μίσχοι και βόστρυχες. Η αποβοστρύχωση έχει ιδιαίτερη σημασία στην ερυθρή οινοποίηση καθώς ο μούστος ή γλεύκος δηλαδή ο χυμός από το πάτημα των σταφυλιών, παραμένει μαζί με τα στέμφυλα (δέρμα σταφυλιών, σπόρους), οπότε δεν θα ήταν επιθυμητό να έρθει σε επαφή με τα φυτικά μέρη της αμπέλου. Έπειτα, ακολουθεί η σύνθλιψη ή πάτημα των ρωγών ώστε να εξαχθεί ο χυμός τους και οι σπόροι.

Η παρασκευή *κόκκινου κρασιού* βασίζεται στη διαβροχή, μια διαδικασία κατά την οποία ο χυμός των σταφυλιών, παραμένει σε επαφή με τα συμπιεσμένα σταφύλια και τους σπόρους, τα στέμφυλα, ώστε να εκχυλιστούν φαινολικές ενώσεις και άλλα συστατικά. Ο χρόνος επαφής τους αποτελεί κρίσιμο σημείο και είναι ανάλογος της έντασης του χρώματος του κρασιού και της περιεκτικότητας σε τανίνες που θέλει να επιτύχει κανείς. Σε μεγάλο χρόνο επαφής, προκύπτουν κρασιά με πικρή και στυπτική γεύση για ορισμένες ποικιλίες, εξαιτίας των τανινών, που πολλές φορές δεν εκτιμάται. Μετά το πέρας του εκτιμώμενου χρόνου διαβροχής το μερικώς ζυμωμένο γλεύκος ή μούστος διαχωρίζεται από τα δέρματα, τους μίσχους και τους σπόρους και η *αλκοολική ζύμωση* μπορεί να ολοκληρωθεί μέσω του μεταβολισμού των ζυμομυκήτων, έτσι ώστε σχεδόν όλα τα σάκχαρα να εξαλειφθούν και συνήθως διαρκεί από δέκα έως τριάντα ημέρες. Πολλές φορές προστίθενται ζύμες και θρεπτικά συστατικά



Εικόνα 11: Στάδια παραγωγής κόκκινου κρασιού.



για καλύτερο έλεγχο της αλκοολικής ζύμωσης. Το ερυθρό κρασί μπορεί επίσης να υποβληθεί σε μηλογαλακτική ζύμωση (αποκαρβοξυλίωση), που πραγματοποιείται από βακτήρια γαλακτικού οξέος, τα οποία μετατρέπουν το μηλικό οξύ σε γαλακτικό οξύ. Με αυτό τον τρόπο προσδίδεται μια πιο μαλακή και κρεμώδη αίσθηση, μικροβιακή σταθερότητα και μείωση οξύτητας (αποφεύγεται σε αρωματικά και δροσερής γεύσης κρασιά). Αφού ολοκληρωθεί η ζύμωση, το κρασί μεταγγίζεται σε νέες δεξαμενές ώστε να απομακρυνθούν υπολείμματα στεμφύλων και ιζημάτων και το κρασί να έχει διαυγές χρώμα πριν την εμφιάλωση. Αυτό γίνεται με διήθηση, φυγοκέντρηση ή άλλες μεθόδους. Η τελευταία φάση είναι η αποθήκευση και γήρανση του κρασιού, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η ωρίμανση και η εμφιάλωση, ενώ μπορεί να ακολουθήσει και αποθήκευση σε δρύινα βαρέλια για μείωση της στυπτικής γεύσης ή ενίσχυση της γεύσης και των αρωμάτων με τη συνεισφορά της δρυός. [24]

Σε αντίθεση με τα κόκκινα κρασιά που παράγονται με αλκοολική ζύμωση του γλεύκους παρουσία των στερεών μερών του σταφυλιού (δέρματα, σπόροι, μίσχοι) για ένα χρονικό διάστημα, τα λευκά κρασιά παράγονται αποκλειστικά από τη ζύμωση του χυμού του σταφυλιού. Έτσι λοιπόν, τα σταφύλια *συνθλίβονται και στραγγίζονται* ώστε να ληφθεί όλος χυμός των σταφυλιών. Λόγω της απουσίας επαφής με το δέρμα των σταφυλιών κατά το στάδιο της αλκοολικής ζύμωσης, το λευκό κρασί δεν έχει έντονο χρώμα καθώς ενώσεις που συνεισφέρουν στο χρώμα όπως οι ανθοκυανίνες βρίσκονται κυρίως στο δέρμα. Επομένως, λευκά κρασιά μπορούν να παραχθούν και από κόκκινα σταφύλια που έχουν λευκό χυμό, κάτω από κατάλληλες συνθήκες (σταφύλια Pinot). Βέβαια, ένας ορισμένος βαθμός διαβροχής γίνεται αναπόφευκτα κατά την οινοποίηση λευκού οίνου, στη προ-ζυμωτική φάση, και μάλιστα είναι επιθυμητός κάποιες φορές για την διάδοση ορισμένων ουσιών του δέρματος των σταφυλιών στο χυμό κυρίως των πτητικών για να προσδώσουν άρωμα. Μετά την πίεση και στράγγιση, γίνεται προσθήκη θειώδους ανυδρίτη στον μούστο για αποφυγή μολύνσεων. Στη συνέχεια, ο μούστος που έχει καθαριστεί από τα στέμφυλα μεταγγίζεται σε δοχείο ή δεξαμενή για να πραγματοποιηθεί η αλκοολική ζύμωση και ελέγχεται για προσθήκη θειώδους ανυδρίτη. Στην οινοποίηση λευκού κρασιού αποφεύγεται συνήθως, η μηλογαλακτική ζύμωση. Η γεύση και το άρωμα ενός ξηρού λευκού κρασιού, εξαρτάται σε

μεγάλο βαθμό από διάφορες διεργασίες όπως τη συγκομιδή, τη σύνθλιψη και τη συμπίεση και απαιτείται επιλογή των καλύτερων μούρων για ποιοτικά κρασιά. Πρέπει να χρησιμοποιούνται τα υγιή σταφύλια και να εκτιμώνται πιθανές ασθένειες και η ωριμότητά τους, όπως επίσης ο χρόνος και η μέθοδος συγκομιδής. [25]

Κατά την οινοποίηση λευκού ή κόκκινου κρασιού, το διοξείδιο του θείου ( $\text{SO}_2$ ) είναι πολύ χρήσιμο χάρη στις ιδιότητές του, όπως η δράση του ενάντια στις οξειδάσες, η αναστολή ανάπτυξης μικροοργανισμών και η πρόληψη της οξείδωσης. Μάλιστα, η διαφορά μεταξύ ελεύθερου και δεσμευμένου  $\text{SO}_2$  είναι γνωστή εδώ και πάρα πολλά χρόνια. Το  $\text{SO}_2$  δεσμεύεται με υδατάνθρακες, καρβονυλικές ενώσεις, ακεταλδεΐδες. Η αποτελεσματικότητα του  $\text{SO}_2$  εξαρτάται κυρίως από το pH του κρασιού και το επίπεδο των φαινολικών ενώσεων. Επιπλέον, μόνο το μοριακό  $\text{SO}_2$  είναι δραστικό έναντι της ανάπτυξης μικροοργανισμών. Ωστόσο, μια πολύ υψηλή συγκέντρωση  $\text{SO}_2$  δίνει μια τυπική οσμή και μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις μετά την κατανάλωση κρασιού. [26]

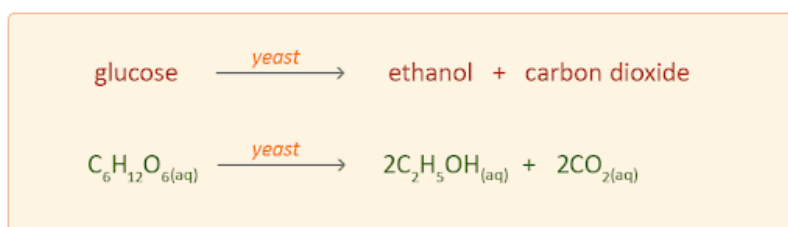
## 1.8 Αλκοολική ζύμωση

Περίπου το 3150 π.Χ. στην Αίγυπτο, στον τάφο του Σκορπίου Ι, ενός από τους πρώτους βασιλιάδες, βρέθηκαν περίπου 700 βάζα τα οποία μετά από αναλύσεις φαίνεται ότι περιείχαν κρασί. Αρκετά αργότερα, σε ένα από αυτά τα βάζα απομονώθηκε το DNA ενός οργανισμού, του *Saccharomyces cerevisiae*. Αυτό το εύρημα αποτελεί το παλαιότερο στοιχείο που συνδέει έναν μικροοργανισμό με μια οργανωμένη ανθρώπινη δραστηριότητα, δηλαδή την παραγωγή αλκοολούχου ποτού. Ήδη αρκετά νωρίτερα έχουμε ένδειξη οινοποίησης αλλά αυτή η περίπτωση είναι παραγωγή μεγάλης κλίμακας. Ο *S. cerevisiae* φαίνεται ότι χρησιμοποιήθηκε από νωρίς για τη ζύμωση της μύρας και του ψωμιού, μιας και τόσο ο οργανισμός όσο και τα σπόρια του δεν είναι αερομεταφερόμενα, άρα χρησιμοποιήθηκαν σκόπιμα. Επιπλέον, αρκετά αρχαία λογοτεχνικά αρχεία υποδηλώνουν ότι τα σταφύλια γενικά παρείχαν τη μαγιά για την παραγωγή μύρας κριθαριού. Επομένως,

είναι πολύ πιθανό η ζύμη του κρασιού, να χρησιμοποιήθηκε για τη ζύμωση κι άλλων προϊόντων όπως τα δημητριακά.

Η αλκοολική ζύμωση είναι μια αναερόβια αντίδραση, κατά την οποία σάκχαρα, όπως η φρουκτόζη και η γλυκόζη μετατρέπονται σε αιθανόλη και διοξείδιο του άνθρακα (Εικ. 12). Η ζύμωση πραγματοποιείται από ζυμομύκητες αλλά και από βακτήρια. Βέβαια, η αλκοολική ζύμωση είναι μια πιο περίπλοκη διαδικασία, γιατί παράλληλα με αυτή την αντίδραση πραγματοποιούνται και άλλες αντιδράσεις-διεργασίες όπως για παράδειγμα η πυροσταφυλική ζύμωση παράγοντας γλυκερόλη. Η αιθανόλη που παράγεται κατά κύριο λόγο αποτελεί ένα πολύ καλό συνδιαλύτη, έτσι ώστε να εκχυλιστούν αρωματικές ουσίες, φαινολικές ενώσεις κλπ. από τα σταφύλια και να μεταφερθούν στο κρασί.

Η οινοποίηση είναι μια διαδικασία μεγάλης αξίας για την βιοπολιτισμική εξέλιξη του ανθρώπινου είδους και των κοινωνιών του. Το κρασί είναι προϊόν πολλών διαφορετικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ ζυμομυκήτων, μυκήτων και βακτηρίων. Αυτές οι σχέσεις ξεκινούν στον αμπελώνα και συνεχίζονται καθ 'όλη τη διάρκεια της διαδικασίας ζύμωσης και αποθήκευσης του οίνου. Ο *Saccharomyces cerevisiae*, είναι ο κύριος παράγοντας ζύμωσης του κρασιού, δηλαδή της μετατροπής των απλών σακχάρων των σταφυλιών σε διοξείδιο του άνθρακα και αλκοόλη. Μόλις ο χυμός εξαχθεί από τα σταφύλια και έρθει σε επαφή με τους ζαχαρομύκητες που βρίσκονται φυσιολογικά στην επιφάνεια του δέρματος των σταφυλιών κάτω από ορισμένες συνθήκες θρεπτικών συστατικών και μείγματος νερού, δημιουργείται το ιδανικό έδαφος αναπαραγωγής του ώστε το *S. cerevisiae* μαζί με άλλους μικροοργανισμούς να ξεκινήσουν τη ζύμωση για την παραγωγή αλκοολούχου ποτού. [27]



Εικόνα 12: Παραγωγή αιθανόλης με ζύμωση.

Πολλά είδη μυκήτων και άλλων μικροοργανισμών ζουν στην επιφάνεια των σταφυλιών και κατοικούν στο έδαφος του αμπελώνα. Ο πληθυσμός των μικροοργανισμών αυτών είναι δυναμικός και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως την ποικιλία των σταφυλιών, τη γεωγραφική θέση, το κλίμα και τα γεωργικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται. [28] Οι μικροοργανισμοί αυτοί επιδρούν σημαντικά, επηρεάζοντας τη γεύση, το άρωμα, την ποιότητα και επομένως την αξία των εμπορικών οίνων που έχουν υποστεί ζύμωση. [29]

Κατά την παραγωγή κόκκινου κρασιού, ο χυμός σταφυλιών μαζί με τα στέμφυλα αφήνονται φυσικά ώστε να γίνει η ζύμωση. Στα πρώιμα στάδια ζύμωσης, οι αερόβιες ζύμες και ζυμομύκητες, που βρίσκονται στην επιφάνεια των σταφυλιών ή στον εξοπλισμό της οινοποιίας, αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των μικροβίων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων ειδών συμβαίνουν στα διάφορα στάδια καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγής του κρασιού. Ωστόσο, κάποια είδη και κυρίως τα αερόβια είδη από τα γένη *Cryptococcus*, *Issatchenkia*, *Debaryomyces*, *Kluveromyces*, *Rhodotorula*, *Pichia* και *Zygosaccharomyces* μειώνονται νωρίς κατά την ζύμωση λόγω μείωσης του οξυγόνου και αύξησης της συγκέντρωσης αιθανόλης. Εκτός από τη μείωση των επιπέδων οξυγόνου και την αύξηση της συγκέντρωσης αιθανόλης, πολλοί άλλοι παράγοντες όπως η συγκέντρωση του διοξειδίου του θείου, η διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών, η θερμοκρασία και οι μικροβιακές αλληλεπιδράσεις μπορούν να επηρεάσουν τη δυναμική του πληθυσμού της ζύμης κατά τη ζύμωση του κρασιού. [30] Ωστόσο, λόγω της υψηλότερης ικανότητας ζύμωσης, του ρυθμού ανάπτυξης και της ανοχής στην αιθανόλη, το *S. cerevisiae* καθίσταται το κυρίαρχο είδος της ζύμωσης.

## 1.9 Η γήρανση του κρασιού σε ξύλινα βαρέλια

Η αποθήκευση του κρασιού σε ξύλινα βαρέλια και έτσι η χρήση του ξύλου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ζύμωσης ή και γήρανσης των κρασιών είναι μια κοινή πρακτική των οινοπαραγωγών. Με τη συμμετοχή του ξύλου στη οινοποιία, το κρασί υφίσταται αλλαγές στο άρωμα, το χρώμα, τη γεύση και τη στυπτικότητα του. Τα ιδιαίτερα αρώματα που προκύπτουν είναι αποτέλεσμα της εκχύλισης ορισμένων ενώσεων που υπάρχουν στο ξύλο, οι οποίες μεταφέρονται στο κρασί κατά τη διαδικασία γήρανσης, καθώς επίσης της ήπιας οξειδωσης ορισμένων συστατικών του κρασιού από το οξυγόνο γιατί το ξύλο επιτρέπει στο ατμοσφαιρικό οξυγόνο να διέρχεται από τους πόρους του. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ποσότητα και το είδος των ενώσεων του ξύλου που μεταφέρονται στο κρασί είναι μεταξύ άλλων η προέλευση του ξύλου, η επεξεργασία του, ο χρόνος καψίματος και η ηλικία του βαρελιού. Συνήθως, το ξύλο που χρησιμοποιείται για τη κατασκευή βαρελιών είναι η δρυς, αλλά μπορεί να είναι και άλλα είδη ξύλων για να δώσουν διαφορετικά χαρακτηριστικά και προσωπικότητα στο κρασί. Μερικά από αυτά μπορεί να είναι ξύλο από καστανιά, κερασιά και πιο σπάνια ακακίας. [31]



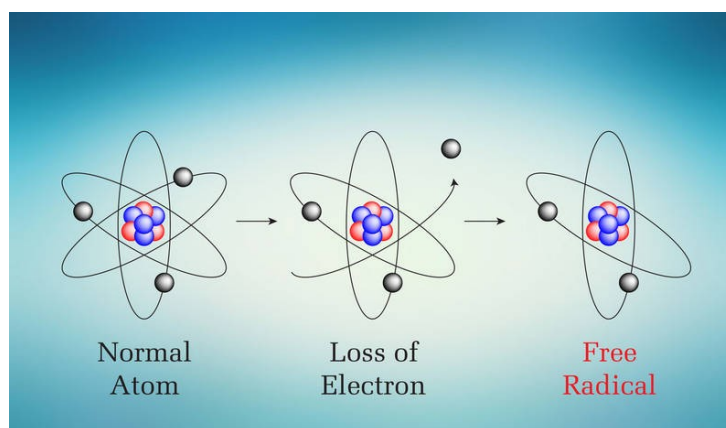
**Εικόνα 13:** Δρύινα βαρέλια γεμάτα κρασί στην Τοσκάνη.

Τα ξύλινα βαρέλια που θα αποθηκεύσουν τον οίνο συμβάλλουν στα χαρακτηριστικά του κρασιού. Ωστόσο, η χρήση ξύλινων βαρελιών έχει πολλά μειονεκτήματα όπως ο μεγαλύτερος χρόνος γήρανσης που απαιτείται, το υψηλότερο κόστος, η μικρή διάρκεια χρήσης του βαρελιού, η μόλυνση από ανεπιθύμητους μικροοργανισμούς και η απώλεια του κρασιού λόγω εξάτμισης. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα μειονεκτήματα, έχουν αναπτυχθεί νέες τεχνολογίες που επιταχύνουν τη διαδικασία γήρανσης χωρίς να μειώνεται η ποιότητα του κρασιού. Μια από αυτές είναι η προσθήκη κομματιών ξύλου βελανιδιάς ή άλλου είδους μέσα στα κρασιά και η πρακτική αυτή είναι εγκεκριμένη από την Ευρωπαϊκή Ένωση. Κατά την επαφή του κρασιού με τα κομμάτια ξύλου, ο οίνος υφίσταται χημικές τροποποιήσεις από την εκχύλιση πολλών ουσιών. [32]

## 1.10 Οξειδωτικό στρες και ελεύθερες ρίζες

### 1.10.1 Ελεύθερες ρίζες

Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια ή μοριακά θραύσματα με ένα ή περισσότερα ελεύθερα ζεύγη ηλεκτρονίων στην εξωτερική στοιβάδα τους. [33] Οι ελεύθερες ρίζες σχηματίζονται από μόρια μέσω της θραύσης ενός χημικού δεσμού έτσι ώστε κάθε θραύσμα να διατηρεί ένα ηλεκτρόνιο, με διάσπαση μιας ρίζας για να δώσει άλλη ρίζα και τέλος, με αντιδράσεις οξειδοαναγωγής. Πολλές ρίζες είναι ασταθείς και πολύ αντιδραστικές, καθώς τα ελεύθερα ζεύγη ηλεκτρονίων τείνουν να σχηματίσουν ζεύγη με άλλα ηλεκτρόνια, έτσι αντιδρούν με άλλα μόρια για να τους αποσπάσουν ηλεκτρόνια. Μετά την αντίδραση μιας ελεύθερης ρίζας με ένα μόριο, σχηματίζεται σίγουρα μια νέα ρίζα ως προϊόν λόγω της αφαίρεσης ενός ηλεκτρονίου. Η νέα ελεύθερη ρίζα αντιδρά περαιτέρω με τη σειρά της, σχηματίζοντας νέες ελεύθερες ρίζες. Έτσι προκύπτουν αλυσιδωτές αντιδράσεις, οι οποίες οδηγούν σε περαιτέρω καταστροφή. Γενικά, μπορούν είτε να δωρίσουν ένα ηλεκτρόνιο είτε να δεχτούν ένα ηλεκτρόνιο από άλλα μόρια, επομένως συμπεριφέρονται ως οξειδωτικά ή αναγωγικά. [34]



Εικόνα 14: Δημιουργία ελεύθερων ριζών.

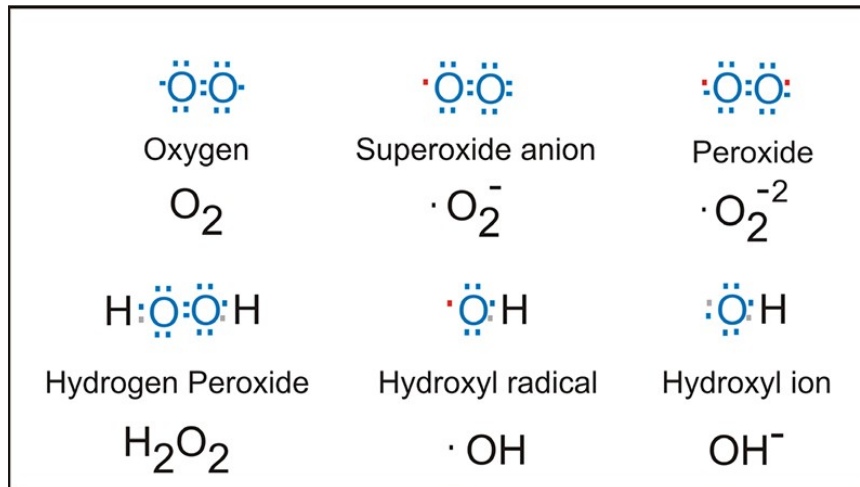
Υπάρχουν πολλές αντιδραστικές μορφές (RS) που ταξινομούνται με βάση το κεντρικό τους άτομο, έτσι γνωρίζουμε τα εξής: αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS), αντιδραστικά είδη αζώτου (RNS), αντιδραστικά είδη θείου και χλωρίου. Όμως, οι αντιδραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου έχουν τη μεγαλύτερη σημασία στους ζωντανούς οργανισμούς γιατί το ανιόν σουπεροξειδίου ( $O_2^{\cdot-}$ ) και η ρίζα NO ( $NO^{\cdot}$ ) μετατρέπονται εύκολα από ενζυμικές ή μη

ενζυμικές χημικές αντιδράσεις σε αντιδραστικά μη ριζικά είδη, είδη που με τη σειρά τους μπορούν να προκαλέσουν τη δημιουργία νέων ριζών. [35] Κάποιες από τις ελεύθερες ρίζες είναι η ρίζα υδροξυλίου ( $\text{OH}\cdot$ ), το σουπεροξειδικό ανιόν ( $\text{O}_2\cdot^-$ ), το περοξύλιο ( $\text{ROO}\cdot$ ) το νιτρικό οξείδιο ( $\text{NO}\cdot$ ) και το διοξειδίο του αζώτου ( $\text{NO}_2\cdot$ ). Το υπεροξυνιτρώδες ( $\text{OONO}\cdot$ ), το υποχλωριώδες οξύ ( $\text{HOCl}$ ), το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), το απλό οξυγόνο ( $\text{O}_2$ ), το όζον ( $\text{O}_3$ ), το νιτρώδες οξύ ( $\text{HNO}_2$ ) και το τριοξειδίο του δινιτρογόνου ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) δεν είναι ελεύθερες ρίζες αλλά μπορούν εύκολα να οδηγήσουν σε ελεύθερες ρίζες μέσα από αντιδράσεις τους σε ζωντανούς οργανισμούς. Ο όρος αντιδραστικό είδος οξυγόνου (ROS) και αντιδραστικό είδος αζώτου (RNS) είναι ένας ευρύτερος όρος που περιλαμβάνει όχι μόνο τις ρίζες αλλά και τις μη ρίζες, και μπορεί να είναι προϊόντα φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού. [36] Όσον αφορά τη ρίζα του μονοξειδίου του αζώτου ( $\text{NO}\cdot$ ), παράγεται με οξείδωση της L-αργινίνης, καταλυόμενη από το ένζυμο συνθάση του νιτρικού οξειδίου (NOS).

Στόχος των ελεύθερων ριζών είναι τα περισσότερα είδη μορίων στους οργανισμούς, όπως τα λιπίδια, τα νουκλεϊκά οξέα και οι πρωτεΐνες. Η επίθεση σε αυτά τα σημαντικά μακρομόρια οδηγούν σε βλάβη των κυττάρων, σε διαταραχή της ομοιόστασης των οργανισμών και εμπλέκεται με ασθένειες και με τη διαδικασία της γήρανσης. [37] Για παράδειγμα, τα κύτταρα μετά από έκθεση σε ελεύθερες ρίζες φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο πολλαπλασιασμό και κυτταρική διαίρεση, νέκρωση, και απώλεια ελέγχου της απόπτωσης, που μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο. [38]



### 1.10.2 Δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου



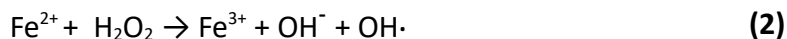
Εικόνα 15: Δραστικές μορφές Οξυγόνου.

Οι ρίζες που προέρχονται από το οξυγόνο αντιπροσωπεύουν την πιο σημαντική κατηγορία ελεύθερων ριζών που παράγονται σε ζωντανούς οργανισμούς. Το ανιόν υπεροξειδίου ή σουπεροξειδικό ανιόν ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), που προκύπτει είτε μέσω μεταβολικών διεργασιών είτε μετά από ενεργοποίηση οξυγόνου με φυσική ακτινοβολία, θεωρείται το πρωτογενές ROS. Παράγεται από το  $\text{O}_2$  μετά από μείωση κατά ένα ηλεκτρόνιο και μπορεί να αλληλεπιδράσει περαιτέρω με άλλα μόρια για να δημιουργήσει δευτερεύουσες ROS, είτε άμεσα είτε καταλυόμενο μέσω ενζύμου ή μετάλλου.

Η μεγαλύτερη ποσότητα ελευθέρων ριζών παράγεται ενδογενώς κατά τη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, που πραγματοποιείται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων. [39] Η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων είναι η κύρια πηγή ATP στα κύτταρα των θηλαστικών και είναι απαραίτητη για τη ζωή. Κατά τη μεταγωγή ενέργειας, ένας μικρός αριθμός ηλεκτρονίων διαρρέει στο οξυγόνο πρόωρα, σχηματίζοντας το οξυγόνο σε ρίζα υπεροξειδίου, η οποία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία διαφόρων ασθενειών. Επίσης, η αναγωγή της NADH-ουβικινόνης και η αναγωγή του κυτοχρώματος, αποδείχθηκε ότι παράγουν υπεροξείδιο και υπεροξείδιο του υδρογόνου. [35]

Μια άλλη ελεύθερη ρίζα που είναι πολύ αντιδραστική και επικίνδυνη είναι η ρίζα υδροξυλίου ( $\text{OH}\cdot$ ), η οποία έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής και μπορεί να μεταφέρεται μακριά

από το σημείο παραγωγής της. Η συγκεκριμένη ρίζα παράγεται σε συνδυασμό δύο αντιδράσεων. Κάτω από οξειδωτικό στρες, το ανιόν σουπεροξειδίου ( $O_2^{\cdot-}$ ) στην αντίδραση Haber-Weiss **(1)**, δρα ως οξειδωτικό των ενζύμων με σύμπλεγμα  $[4Fe - 4S]$ , παρέχοντας το  $Fe^{2+}$  που απαιτείται για την αντίδραση Fenton **(2)**. Κατά την αντίδραση Fenton διευκολύνεται η παραγωγή της αντιδραστικής ρίζας υδροξυλίου ( $OH\cdot$ ) από το υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ). [40]



Όταν φαγοκύτταρα εκτίθενται σε κάποιο ερέθισμα, υποβάλλονται σε μια σειρά από αντιδράσεις. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και ουδετερόφιλα, τα κυριότερα φαγοκύτταρα, μπορούν να παράγουν μεγάλες ποσότητες σουπεροξειδίων και των παραγώγων τους μέσω ενός ενζύμου της οξειδάσης του NADPH που βρίσκεται στη μεμβράνη των φαγοκυττάρων, για την καταστροφή βακτηρίων για παράδειγμα. Αυτό το ένζυμο είναι ένα σύμπλοκο πρωτεΐνης που περιέχει αίμη και ενεργοποιείται από την παρουσία μικροβιακών προϊόντων ή από κυτοκίνες όπως η ιντερφερόνες και ιντερλευκίνες. Στην περίπτωση της μη φαγοκυτταρικής οξειδάσης του NADPH, στα ουδετερόφιλα παράγεται ένα πολύ μικρό ποσοστό υπεροξειδίων, που πιστεύεται ότι χρησιμεύει σε ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης. [35]

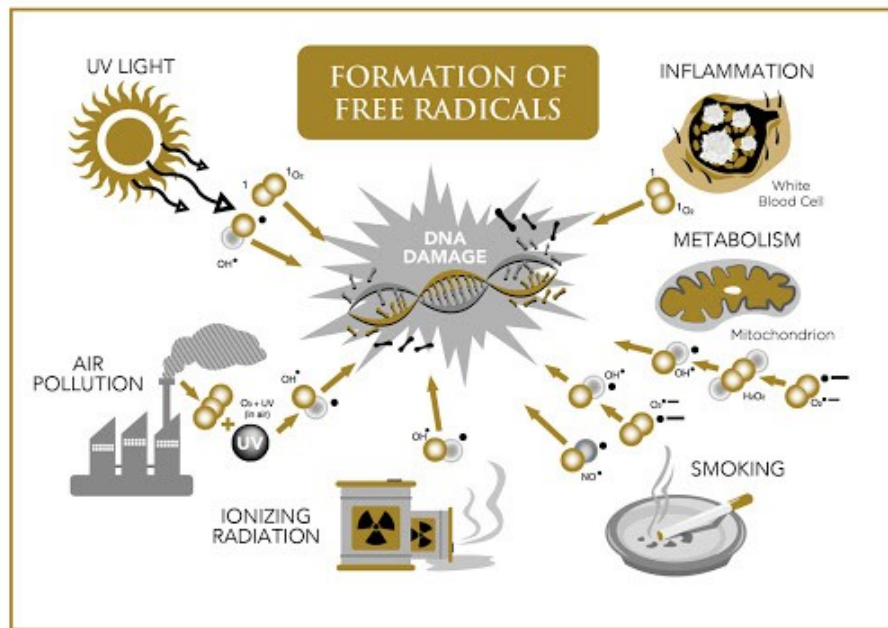
Οι διάφορες οξειδάσες θεωρούνται ισχυροί παραγωγοί ROS. Οξειδώνουν υδατάνθρακες, αλδεΐδες, αμινοξέα, ετεροκυκλικές ενώσεις κ.α. Ο φυσιολογικός ρόλος της οξειδάσης ξανθίνης (XO) στο συνολικό ισοζύγιο ROS, είναι πολύ σημαντικός και πιστεύεται ότι κάτω από υποξικές συνθήκες αυτό το ένζυμο μπορεί να είναι ο κύριος παραγωγός ROS. Ωστόσο, η οξειδάση της ξανθίνης παράγει ένα σημαντικό αντιοξειδωτικό το ουρικό οξύ. [41] Επιπλέον, το ένζυμο 5-λιποξυγενάση (5-LO) φαίνεται ότι είναι υπεύθυνο για την παραγωγή

υπεροξειδίου του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) από T-λεμφοκύτταρα σε απόκριση στην ιντερλευκίνη 1-b. Επίσης, η κυκλοοξυγενάση-1 εμπλέκεται στην παραγωγή ROS σε κύτταρα διεγερμένα από TNF-α, ιντερλευκίνη-1 κλπ. Ωστόσο, ο ρόλος της 5-λιποξυγενάσης και της κυκλοοξυγενάσης-1 στην οξειδοαναγωγική σηματοδότηση δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. [35]

Η παραγωγή ελευθέρων ριζών γίνεται επίσης μέσω του κυτοχρώματος P450 καθώς τα ένζυμα του συμπλέγματος δημιουργούν αντιδραστικά είδη κατά την αποτοξίνωση ξενοβιοτικών. Τα υπεροξεισωμάτια είναι μικρά μεμβρανικά οργανίδια που συμμετέχουν σε πολλές μεταβολικές λειτουργίες που χρησιμοποιούν O<sub>2</sub> και η κατανάλωσή του οδηγεί στην παραγωγή ROS, συγκεκριμένα του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Τα οργανίδια αυτά περιέχουν επίσης ένζυμα, ένα από τα οποία είναι η καταλάση (CAT). Η καταλάση καταλύει την αντίδραση **(3)** μετατροπής του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> σε H<sub>2</sub>O και O<sub>2</sub> και διατηρεί τα επίπεδα ROS σε ισορροπία μέσα στα οργανίδια, έτσι ώστε να μην έχουμε ραγδαία αύξηση του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. [40]



Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν επίσης να σχηματιστούν σε μη ενζυματικές αντιδράσεις οξυγόνου με οργανικές ενώσεις καθώς και σε αυτές που ξεκινούν από ιονίζουσες αντιδράσεις. Ορισμένες εξωτερικές πηγές ελευθέρων ριζών μπορεί να είναι ο καπνός των τσιγάρων, οι περιβαλλοντικοί ρύποι, η ακτινοβολία, ορισμένα φάρμακα, φυτοφάρμακα, βιομηχανικοί διαλύτες και το όζον. [42]

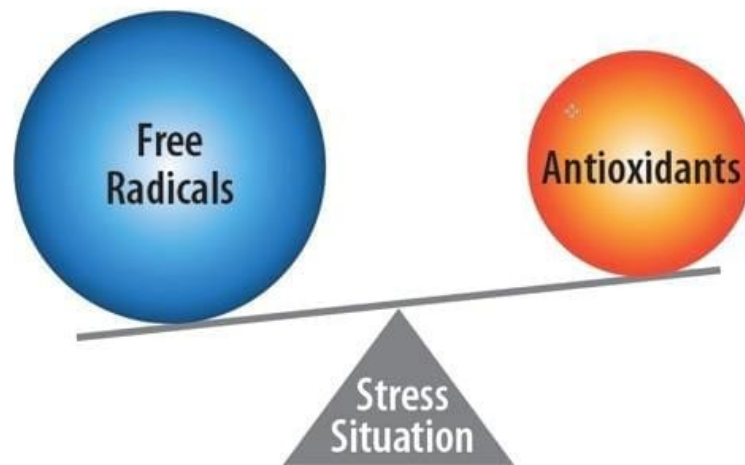


Εικόνα 16: Κυριότεροι παράγοντες ελεύθερων ριζών.

### 1.10.3 Οξειδωτικό στρες

Ο πρώτος ορισμός για το οξειδωτικό στρες δόθηκε από τον HelmutSies το 1991, ως η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των ελεύθερων ριζών και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών υπέρ των πρώτων, οδηγώντας σε πιθανή βλάβη. Μια τέτοια βλάβη ονομάζεται συχνά οξειδωτική βλάβη υπονοώντας τυχαία ζημιά σε βιομόρια όπως οι πρωτεΐνες, τα νουκλεϊκά οξέα και τα λιπίδια. Δηλαδή, το οξειδωτικό στρες είναι ο όρος που αναφέρεται στην ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής αντιδραστικών ειδών και της δραστηριότητας της αντιοξειδωτικής άμυνας, της έλλειψη ενζυματικών ή μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών. [38] Επίσης, η ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών υπέρ των οξειδωτικών μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της σηματοδότησης και του ελέγχου της οξειδοαναγωγής και της μοριακής βλάβης. Γενικά, η παραγωγή και η εξάλειψη των ελεύθερων ριζών βρίσκονται σε ισορροπία, ώστε να υπάρχει μια σταθερή κατάσταση των επιπέδων ROS. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες συνθήκες, κάτω από τις οποίες αυτή η ισορροπία μπορεί να διαταραχθεί. Κάποιοι από αυτούς τους λόγους είναι οι εξής:

- αυξημένο επίπεδο ενδογενών και εξωγενών ενώσεων που εισέρχονται σε αυτοξειδωση σε συνδυασμό με την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS).
  - εξάντληση αποθεμάτων αντιοξειδωτικών χαμηλής μοριακής μάζας (βιταμίνη C, ουρικό οξύ, γλουταθειόνη).
  - απενεργοποίηση αντιοξειδωτικών ενζύμων.
  - μείωση της παραγωγής αντιοξειδωτικών ενζύμων και αντιοξειδωτικών χαμηλής μοριακής μάζας.
  - ορισμένους συνδυασμούς δύο ή περισσότερων από τους παραπάνω παράγοντες.
- [41]



**Εικόνα 17:** Οξειδωτικό στρες, η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών.

Φυσιολογικά, σε υγιείς οργανισμούς, οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί δεν έχουν ως σκοπό την εξάλειψη των ελεύθερων ριζών είτε γιατί θα πρέπει να καταναλωθεί μεγάλη ενέργεια είτε γιατί το οξειδωτικό στρες δεν είναι πάντα κακό, για παράδειγμα σε χαμηλές ή μέτριες συγκεντρώσεις, οι ROS και RNS είναι απαραίτητες για τη διαδικασία ωρίμανσης των κυττάρων και αποτελούν μέρος του αμυντικού συστήματος του οργανισμού. [43] Άλλες ευεργετικές δράσεις των ROS και RNS είναι ο ρόλος τους στη κυτταρική σηματοδότηση, όπως για παράδειγμα η χρήση τους ως αισθητήρες της αλλαγής συγκέντρωσης του οξυγόνου, ρυθμιστές της απόπτωσης ή καταστροφής κυττάρων που αποτελούν απειλή για τον οργανισμό. [44] Επίσης, τα αντιδραστικά είδη είναι ζωτικής σημασίας για τη συστολή

των μυών, την ενεργοποίηση ενζύμων και τη γονιδιακή έκφραση. Έτσι, η διατήρηση των επιπέδων των ελεύθερων ριζών διασφαλίζει τη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης. Η λεπτή ισορροπία μεταξύ των επιβλαβών και των θετικών επιδράσεων των ελεύθερων ριζών είναι μια πολύ σημαντική πτυχή της ζωής. Τα όρια μεταξύ παθολογικού και φυσιολογικού οξειδωτικού στρες είναι δύσκολο να προσδιοριστούν ενώ είναι γνωστό ότι φυσιολογικά σε κάποια κύτταρα η συγκέντρωση των ROS διαφέρει. Επιπλέον είναι ανεξερεύνητο το πως συμβάλει το αναγωγικό στρες σε περίπτωση ενίσχυσης της αντιοξειδωτικής ικανότητας, αν και φαίνεται ότι συμβάλλει στη ρύθμιση της μεταγωγής σήματος και στην έκφραση των γονιδίων. [45]

#### **1.10.4 Επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες**

Το οξειδωτικό στρες επιδρά αρνητικά σε μακρομόρια όπως το DNA, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια. Η οξείδωση των πρωτεϊνών οδηγεί σε αλλαγές στη διαμόρφωση τους με αποτέλεσμα την τροποποίηση ή απώλεια της λειτουργίας των πρωτεϊνών. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων αυξάνει τη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο και επιπλέον, τα αντιδραστικά είδη μπορούν να επηρεάσουν το DNA προκαλώντας σπασίματα αλυσίδων και να διαταράξουν τον μηχανισμό επιδιόρθωσής του. Η συσσώρευση οξειδωτικής βλάβης σε αυτά τα μακρομόρια οδηγεί λοιπόν σε δομικές βλάβες και λειτουργικές απώλειες που σχετίζονται με την γήρανση. Η γήρανση είναι η απώλεια της ομοιόστασης λόγω ενός χρόνιου οξειδωτικού στρες που επηρεάζει ειδικά τα ρυθμιστικά συστήματα, όπως το νευρικό, το ενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα. Η επακόλουθη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί μια φλεγμονώδη κατάσταση που δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο στον οποίο το χρόνιο οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή τροφοδοτούν ο ένας τον άλλον και, κατά συνέπεια, αυξάνει την ηλικιακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. [46] Έτσι, οι αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών φαίνεται ότι μπορούν να προκαλέσουν προοδευτικές ανεπιθύμητες αλλαγές που συσσωρεύονται στον οργανισμό με την πάροδο της ηλικίας. Επιπλέον, η ανακάλυψη ότι τα τελομερή γίνονται σταδιακά βραχύτερα κατά τη γήρανση των ανθρώπινων ινοβλαστών, οδήγησε στην

υπόθεση ότι η μείωση των τελομερών μπορεί επίσης να είναι μια αιτία κυτταρικής γήρανσης. Μάλιστα, αρκετές είναι οι αναφορές που δείχνουν ότι η μείωση των τελομερών σε ινοβλάστες μπορεί να οφείλεται σε ήπιο οξειδωτικό στρες. [35]

Πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει τη συμμετοχή των ελεύθερων ριζών στην καρκινογένεση. Θεωρείται ότι η παρουσία τους στα βιολογικά συστήματα μπορεί να οδηγήσει σε μετάλλαξη, μετασχηματισμό και τελικά καρκίνο. Η επαγωγή της μεταλλαξιγένεσης, συμβαίνει κυρίως μέσω βλάβης του DNA από τη ρίζα  $\text{OH}\cdot$  και όχι μόνο. [37] Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από ROS παίζει ρόλο σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η αθηροσκλήρωση, η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η υπέρταση, οι καρδιομυοπάθειες, η καρδιακή υπερτροφία και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. [40] Για παράδειγμα, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα εμφανίζονται ως κύριο μέρος των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) στο αίμα και η οξείδωση αυτών των λιπιδικών συστατικών, παίζουν ζωτικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση καθώς η οξειδωμένη LDL θεωρείται σημαντική για το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Παράλληλα, το οξειδωτικό στρες θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά σε όλες τις φλεγμονώδεις ασθένειες όπως η αρθρίτιδα, ο διαβήτης, η σπειραματονεφρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, γαστρικά έλκη, δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, μυϊκή βλάβη και νευρολογικές διαταραχές όπως η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Parkinson και η μυϊκή δυστροφία. [37]

#### **1.10.5 Αντιοξειδωτικοί παράγοντες**

Οι Halliwell και Gutteridge έχουν ορίσει τα αντιοξειδωτικά ως ουσίες που είναι σε θέση, σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, να ανταγωνίζονται με άλλα οξειδωσιμα υποστρώματα και επομένως, να καθυστερούν ή να αναστέλλουν σημαντικά την οξείδωση αυτών των υποστρωμάτων. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ROS προκαλούν σε πολλά κύτταρα την έκφραση γονιδίων των οποίων τα προϊόντα παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δράση, παραδείγματος χάρη την παραγωγή αντιοξειδωτικών ενζύμων. [35]

Τα αντιοξειδωτικά είναι τόσο ενζυμικά όσο και μη ενζυμικά και μπορεί να υπάρχουν στο ενδοκυτταρικό και εξοκυτταρικό περιβάλλον και μια άλλη κατηγορία μπορεί να προέρχεται από τη διατροφή. [37]

### Ενζυμικά αντιοξειδωτικά

Στα ενζυμικά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνονται η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση (CAT), υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx), και η αναγωγάση της γλουταθειόνης (GR). [47]

Η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) υπάρχει σε μιτοχονδριακή μορφή (MnSOD) και σε κυτταροπλασματική μορφή (Cu / ZnSOD) που βρίσκεται κυρίως στα μυϊκά κύτταρα. [45] Η SOD καταλύει την αντίδραση:



Στη συνέχεια, το υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) που παράγεται στην παραπάνω αντίδραση μπορεί να συμμετάσχει περαιτέρω σε άλλη αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο καταλάση (CAT), και έτσι να έχουμε την μετατροπή του  $\text{H}_2\text{O}_2$  σε  $\text{O}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Η αντιοξειδωτική δράση της καταλάσης έχει μεγάλη σημασία καθώς αποτρέπει τη μετατροπή του  $\text{H}_2\text{O}_2$  στην πολύ επιβλαβή ρίζα  $\text{OH}\cdot$ .



Επιπλέον, το  $\text{H}_2\text{O}_2$  μπορεί να αναχθεί με διάφορες υπεροξειδάσες, όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) η οποία μειώνει εκτός από το  $\text{H}_2\text{O}_2$  και υπεροξείδια των λιπιδίων.





Μάλιστα, επειδή το ένζυμο GPx χρησιμοποιείται για την αποτοξίνωση του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, η ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH) θα πρέπει να διατηρείται σε κάποια επίπεδα, οπότε η μείωση της οξειδωμένης γλουταθειόνης (GSSG) πραγματοποιείται από την αναγωγή της γλουταθειόνης (GR) [48]



### Μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά

Τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά χωρίζονται σε ενδοκυτταρικά όπως η γλουταθειόνη, το συνένζυμο Q10, η μελατονίνη, οι μεταλλοδεσμευτικές πρωτεΐνες και σε εξωκυτταρικά όπως το ουρικό οξύ, η αλβουμίνη, η χολερυθρίνη κ.ά. [49]

#### Η γλουταθειόνη

Το σημαντικότερο ενδογενές αντιοξειδωτικό είναι η γλουταθειόνη, ένα τριπεπτίδιο γλουταμινικού, κυστεΐνης και γλυκίνης, η οποία συμμετέχει σε έναν αριθμό κρίσιμων κυτταρικών διεργασιών όπως σε βιοχημικές διεργασίες και ως βασικός συντελεστής στη λειτουργία ενζύμων. Η γλουταθειόνη είναι ένας πολύ γνωστός αντιοξειδωτικός παράγοντας, που προστατεύει τα κύτταρα από οξειδωτικό στρες και αποτελεί συμπαράγοντα των ενζύμων υπεροξειδάση γλουταθειόνης (GPx) και S-τρανφεράσης. [50] Η γλουταθειόνη υπάρχει σε δύο μορφές: την ανηγμένη μορφή (GSH) και την οξειδωμένη μορφή (GSSG) και η ομάδα σουλφυδρυλίου (SH) της γλουταθειόνης παρέχει την αντιοξειδωτική δράση. Σε περιπτώσεις αυξημένης παραγωγής υπεροξειδίων, έχουμε αυξημένη οξείδωση της γλουταθειόνης και απαιτείται αναγωγή για να διατηρηθεί σταθερός ο λόγος GSH/GSSG. Ο

λόγος αυτός χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης οξειδωτικού στρες. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, το μεγαλύτερο ποσοστό της ενδοκυτταρικής GSH βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και ένα μικρότερο μέρος της βρίσκεται στα μιτοχόνδρια, στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στον πυρήνα. Ωστόσο, η βιοσύνθεση της GSH φαίνεται να συμβαίνει αποκλειστικά στο κυτταρόπλασμα. Η σύνθεση της GSH γίνεται μέσω μιας ενζυματικής διαδικασίας που απαιτεί ATP σε δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο καταλύεται από τη λιγάση της γλουταμυλ-κυστεΐνης (GCL) όπου γίνεται σύζευξη κυστεΐνης με γλουταμινικό, δημιουργώντας γ-γλουταμυλ-κυστεΐνη. Το δεύτερο στάδιο καταλύεται από τη συνθάση της GSH, η οποία προσθέτει μια γλυκίνη στην γ-γλουταμυλ-κυστεΐνη για να σχηματίσει γ-γλουταμυλ-κυστεΐνυλο-γλυκίνη ή GSH. [51] Η προστατευτική δράση της γλουταθειόνης έναντι αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) διευκολύνεται από τις αλληλεπιδράσεις της με κάποια από τα αντιοξειδωτικά ένζυμα. Συγκεκριμένα, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GST) εκτελούν τις αντιδράσεις αποτοξίνωσης χρησιμοποιώντας την GSH, μετατρέποντάς την σε GSSG. Η αναγωγή της γλουταθειόνης (GR) μετατρέπει την GSSG σε GSH με δαπάνη NADPH και αποκαθιστά την κυτταρική ομάδα GSH. Με αυτό τον τρόπο η γλουταθειόνη μπορεί να ανακυκλώνεται διαρκώς από την οξειδωμένη προς την ανηγμένη μορφή της στην οποία οφείλονται οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της γλουταθειόνης. [52],[53]

### **Αντιοξειδωτικά της διατροφής**

Τέλος, αντιοξειδωτικά βρίσκονται στα τρόφιμα όπως τα φρούτα και τα λαχανικά. Τα σπουδαιότερα είναι η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E), το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), το β-καροτένιο και τα πολυφαινολικά αντιοξειδωτικά όπως η ρεσβερατρόλη, τα φαινολικά οξέα (γαλλικό οξύ), τα φλαβονοειδή κουερσετίνη και ανθοκυανίνες που βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στα σταφύλια και στο κρασί. Οι φαινολικές ενώσεις έχουν μια υδροξυλομάδα προσδεσμένη σε έναν βενζολικό δακτύλιο και δρουν ως εκκαθαριστές ελεύθερων ριζών, παρέχοντας ένα άτομο υδρογόνου ή ένα ηλεκτρόνιο.[54] Μάλιστα, η αντιοξειδωτική ικανότητα σχετίζεται με τη δομή και τον αριθμό των υδροξυλομάδων που διαθέτουν οι ενώσεις. Με χηλίωση μεταλλικών ιόντων, καθώς οι πολυφαινόλες κάνουν σύμπλοκα με

μεταλλικά ιόντα όπως χαλκό και σίδηρο τα οποία οξειδώνονται εύκολα και παράγουν ελεύθερες ρίζες. Και αναστέλοντας ή ενεργοποιώντας ενζυμικούς και μη ενζυμικούς μηχανισμούς. [55] Οι πολυφαινόλες ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες όπως το μονοπάτι Keap1/Nrf2 το οποίο είναι υπεύθυνο για την επαγωγή ενζύμων που σχετίζονται με την αντιοξειδωτική άμυνα. [56] Γενικά, καταστέλλουν το σχηματισμό ελεύθερων ριζών, απομακρύνοντας/αδρανοποιώντας τις ρίζες και επιδιορθώνοντας πιθανές βλάβες που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες. [49]

**Πίνακας 5.** Μερικά από τα πιο σημαντικά αντιοξειδωτικά.

<b>Ενζυμικά αντιοξειδωτικά</b>	<b>Μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά</b>	<b>Αντιοξειδωτικά της διατροφής</b>
Δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD)	Γλουταθειόνη (GSH)	Βιταμίνη C
Καταλάση (CAT)	Ουρικό οξύ	Βιταμίνη E
Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx)	Συνένζυμο Q10	β-καροτένιο
Αναγωγάση της γλουταθειόνης (GR)	Μελατονίνη	Φλαβονοειδή

## 2. Κύριο Μέρος

Το 1992 στη Γαλλία, ο επιστήμονας Renaud του Πανεπιστημίου του Bordeaux (Μπορντό) για πρώτη φορά ονόμασε ως "Γαλλικό Παράδοξο" μια επιδημιολογική παρατήρηση στη Γαλλία, σύμφωνα με την οποία ο γαλλικός πληθυσμός παρουσίαζε σχετικά χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σχέση με άλλους πληθυσμούς, παρόλο που η διατροφή τους αποτελούνταν από υψηλές ποσότητες κορεσμένων λιπαρών. Αυτό αποδόθηκε στη μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού, μιας και η Γαλλία φημίζεται για την μεγάλη παραγωγή κρασιού και για την κατανάλωσή του. [57] Είναι αποδεκτό ότι το κόκκινο κρασί είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες όπως κατεχίνες, ανθοκυανίνες, ρεσβερατρόλη κλπ. Η παρουσία αυτών των φαινολικών ενώσεων είναι ζωτικής σημασίας καθώς είναι υπεύθυνες για τις αντιοξειδωτικές και ευεργετικές δράσεις του κρασιού συμπεριλαμβανομένων της προστασίας από καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και από άλλες ασθένειες. Μάλιστα, παρόλο που η υψηλή πρόσληψη αιθανόλης είναι επιζήμια για την υγεία, η χαμηλή και χρόνια πρόσληψη αιθανόλης μέσω του κρασιού έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα. [20]

### 2.1 Οι πολυφαινόλες του κρασιού

Οι πολυφαινόλες είναι φυσικές ενώσεις με σημαντικές αντιοξειδωτικές δράσεις, που απαντώνται κυρίως στα φρούτα, στα λαχανικά, στα δημητριακά και στο κρασί. Συνήθως ένα ποτήρι κόκκινο κρασί περιέχει περίπου 100 mg πολυφαινόλες. Αυτές οι ενώσεις είναι δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών και συντίθενται είτε φυσιολογικά για την ανάπτυξη των φυτικών ιστών είτε ως απάντηση σε τραυματισμό του φυτού, σε λοίμωξη ή άλλου είδους στρες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία. [58]

Οι πολυφαινολικές ενώσεις και τα παράγωγα τους είναι εγγενή συστατικά των σταφυλιών και του κρασιού. Στα σταφύλια κατανέμονται κυρίως στο δέρμα, στο στέλεχος, στα φύλλα και στους σπόρους των σταφυλιών. Η πολυφαινολική σύνθεση του κρασιού

εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ποικιλία σταφυλιών, η ωριμότητα τους, το κλίμα, το έδαφος των αμπελώνων, η πρακτική της οινοποίησης, καθώς και οι συνθήκες ζύμωσης και γήρανσης του κρασιού. Οι ενώσεις αυτές είναι υπεύθυνες για τα αισθητηριακά χαρακτηριστικά τόσο των σταφυλιών όσο και του κρασιού δηλαδή για το άρωμα, το χρώμα, τη γεύση, την πικρία και την στυπτικότητα τους. [59]

Οι πολυφαινόλες έχουν αντιοξειδωτική δράση καθώς οι φαινολικές ομάδες με τις υδροξυλομάδες που διαθέτουν μπορούν να λειτουργούν ως δότες ενός ατόμου υδρογόνου ή δέκτες ηλεκτρονίου. Για παράδειγμα, οι φαινολικές ομάδες στις πολυφαινόλες μπορούν να δεχτούν ένα ηλεκτρόνιο σχηματίζοντας σχετικά σταθερές φαινοξυλικές ρίζες, διαταράσσοντας έτσι τις αντιδράσεις οξείδωσης της αλυσίδας στα κυτταρικά συστατικά. [60] Επιπλέον, η προστατευτική δράση των πολυφαινολών οφείλεται σε μια μεγάλη ποικιλία βιολογικών δράσεων, όπως καθαρισμό ελεύθερων ριζών, χηλίωση μεττάλων καθώς και επιδράσεις σε μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης και έκφρασης γονιδίων. [20] Έτσι, οι πολυφαινόλες χάρη στις αντιοξειδωτικές δράσεις τους, προστατεύουν τα κύτταρα από την οξειδωτική βλάβη, περιορίζοντας τον κίνδυνο για την ανάπτυξη διαφόρων ασθενειών όπως καρκίνων, καρδιαγγειακών παθήσεων, νευροεκφυλιστικών ασθενειών, διαβήτη, της οστεοπόρωσης και της γήρανσης που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες. [61] Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι ασκούν αντιοξειδωτική δράση σε χαμηλές συγκεντρώσεις, ενώ πάνω από κάποια όρια που δεν είναι ακόμα γνωστά δρουν ως προοξειδωτικά. [62]

Οι πολυφαινόλες διαθέτουν γενικά δύο αρωματικούς δακτυλίους συνδεδεμένους μέσω γέφυρας τριών ανθράκων, με κάθε δακτύλιο να περιέχει τουλάχιστον μία ομάδα υδροξυλίου. Οι απλές φαινόλες περιλαμβάνουν ενώσεις που έχουν έναν μοναδικό αρωματικό δακτύλιο που περιέχει μία ή περισσότερες υδροξυλομάδες, ενώ οι πιο κοινές πολυφαινολικές ενώσεις είναι εκείνες που έχουν πολλαπλούς δακτυλίους φαινόλης εντός της δομής τους. [63] Οι πολυφαινόλες χάρη σε κάποια χαρακτηριστικά της δομής τους μπορούν να παρέχουν αντιοξειδωτική δράση έναντι του οξειδωτικού στρες και των ελεύθερων ριζών. Παραδείγματος χάρη διαθέτουν έναν διυδροξυλιωμένο δακτύλιο που μπορεί και δωρίζει ένα ιόν υδρογόνου για τη σταθεροποίηση ενός ριζικού είδους και ομάδες υδροξυλίου που δεσμεύουν χηλικά μεταλλικά ιόντα όπως σίδηρο και χαλκό. [64]

Οι πολυφαινόλες μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τον αριθμό των δακτυλίων φαινόλης που περιέχουν και των δομικών χαρακτηριστικών που συνδέουν αυτούς τους δακτυλίους μεταξύ τους. Οι κύριες τάξεις είναι τα φαινολικά οξέα, τα φλαβονοειδή, τα στιλβένια και οι λιγνάνες.[65] Οι πολυφαινόλες χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες τα φλαβονοειδή και τα μη φλαβονοειδή. Τα φλαβονοειδή είναι σημαντικές φυσικές οργανικές ενώσεις δευτερογενών μεταβολιτών που παράγονται από φυσική επιλογή στα σταφύλια. Οι ενώσεις αυτές μπορεί να έχουν κίτρινο χρώμα διαφόρων διαβαθμίσεων, με δομή που χαρακτηρίζεται από δύο κυκλικά βενζόλια που συνδέονται με έναν ετεροκυκλικό οξυγονωμένο κύκλο, που προέρχεται είτε από τον πυρήνα 2-φαιτυλοχρωμόνης είτε από τον πυρήνα 2-φαιτυλοχρώματος. [66], [67] Τα φλαβονοειδή μοιράζονται έναν κοινό πυρήνα φλαβάνου που σχηματίζεται με 15 άτομα άνθρακα και αυτή η τάξη μπορεί να χωριστεί σε φλαβανόλες (flavan-3-ols), φλαβονόλες, ανθοκυανίνες, φλαβόνες και φλαβανόνες. Τα μη φλαβονοειδή περιέχουν έναν αρωματικό δακτύλιο με μία ή περισσότερες υδροξυλομάδες. Στην τάξη των μη φλαβονοειδών περιλαμβάνονται τα στιλβένια, τα φαινολικά οξέα και άλλες πολυφαινόλες. [68]

### **Φλαβονοειδή**

*Φλαβανόλες:* Η κατεχίνη και η επικατεχίνη είναι οι πιο σημαντικές φλαβανόλες (Flavan-3-ols) στα σταφύλια, τόσο στο δέρμα όσο και στους σπόρους τους. Και οι δύο ενώσεις είναι υπεύθυνες για την στυπτικότητα και την πικρία του κρασιού. [69] Σε λευκά κρασιά που παράγονται κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, αποφεύγοντας την παρατεταμένη επαφή με το δέρμα των σταφυλιών, η κατεχίνη βρέθηκε να είναι ένα από τα πιο άφθονα φλαβονοειδή, και μάλιστα είναι υπεύθυνο για την χαρακτηριστική γεύση του. Μερικά παράγωγα κατεχίνης, όπως η γαλοκατεχίνη, η επιγαλοκατεχίνη, η γαλλική επικατεχίνη και η γαλλική επιγαλοκατεχίνη έχουν ταυτοποιηθεί στα σταφύλια και στο κρασί επίσης.[59]

*Φλαβονόλες:* Οι πιο διαδεδομένες ενώσεις είναι οι φλαβονόλες, κίτρινες χρωστικές ουσίες στα δέρματα τόσο των κόκκινων όσο και των λευκών σταφυλιών. Οι κύριες φλαβονόλες που βρίσκονται στα σταφύλια είναι η κουερσετίνη, καμφερόλη, ισοραμμεντίνη, μυρικετίνη, λαρικιτρίνη και συριγγίνη ως γλυκοσίδες.[59] Στο κόκκινο κρασί έχει ανιχνευθεί

η μυρικετίνη, η κουερσετίνη και η ρουτίνη συνδεδεμένα με διάφορα σάκχαρα. [69] Στο λευκό κρασί, έχουν ανιχνευθεί η κουερσετίνη, η καμφερόλη και η ισοραμμεντίνη. [59] Αυτές οι ενώσεις διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε μια σειρά βιολογικών δραστηριοτήτων και θεωρούνται οι κύριες δραστικές ενώσεις στην ομάδα των флаβονοειδών.[70]

*Φλαβόνες:* Οι φλαβόνες είναι φαινολικές ενώσεις που βρίσκονται ευρέως στα φυτά, ωστόσο στα σταφύλια υπάρχουν σε πολύ μικρές ποσότητες, με την λουτεολίνη να έχει ανιχνευθεί στο κρασί. Οι ισοφλαβόνες είναι ισομερή των φλαβονών, με την γενιστεΐνη να έχει ταυτοποιηθεί στα σταφύλια και το κρασί.[59], [71]

*Φλαβανόνες:* Η φλαβανόνη που έχει ανιχνευθεί στο κρασί είναι η naringenin και η eriodictiol στα σταφύλια.[59]

*Ανθοκυανίνες:* Οι ανθοκυανίνες είναι οι γλυκοζίτες ανθοκυανιδίνης που λαμβάνονται με υδρόλυση των αντίστοιχων ανθοκυανιδινών. Οι ανθοκυανίνες συμβάλλουν στο κόκκινο χρώμα του κρασιού. Η ποσότητά τους ποικίλει ανάλογα την ποικιλία, την ωριμότητα και τη μέθοδο οινοποίησης. Μερικές από τις ανθοκυανίνες είναι η πελαργονιδίνη, η κυανιδίνη, η δελφινιδίνη, πεονιδίνη, μαλβιδίνη και πετουνιδίνη. [72] Κατά τη συντήρηση των κρασιών, οι ανθοκυανίνες οξειδώνονται και πολυμερίζονται. Μάλιστα, οι χαρακτηριστικές φυσικοχημικές ιδιότητες τους καθορίζουν την εξέλιξη των κρασιών.[73] Επιπλέον, οι πιο κοινές ανθοκυανίνες στο κόκκινο κρασί, η malvidin-3-glucoside και malvidin-3-galactoside, έχουν αξιολογηθεί για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους και επίσης για τη συνεργική τους δράση. [74]

## **Τανίνες**

*Τανίνες:* Οι τανίνες είναι μια άλλη σημαντική υποομάδα φαινολών που περιέχονται κυρίως στο κόκκινο κρασί και συμβάλλουν στις αισθητήριες πτυχές του όπως το χρώμα, τη πικρία και τη στυπτικότητα του κρασιού. Διακρίνονται σε υδρολύσιμες και συμπυκνωμένες και είναι προϊόντα πολυμερισμού των απλών φαινολών. Οι τανίνες είναι υπεύθυνες για την στυφή γεύση των κρασιών και είναι ανάλογη του βαθμού πολυμερισμού. Αυτές οι πολυφαινολικές ενώσεις σχηματίζουν σύμπλοκα με πρωτεΐνες σιέλου, έτσι το σύμπλοκο πρωτεΐνης-τανίνης έχει ως αποτέλεσμα την καθίζηση των σιελогόνων πρωτεϊνών,

προκαλώντας την απώλεια της λίπανσης της στοματικής κοιλότητας. Έτσι, το στόμα παραμένει τραχύ και ξηρό. [75]

Οι *συμπυκνωμένες τανίνες* (προανθοκυανιδίνες) είναι πολυμερή φλαβονοειδή που συμβάλλουν στη στυπτικότητα του κρασιού. Οι κυριότερες είναι οι Flavan-3-ols και οι πρόδρομές ενώσεις τους flavan-3,4-διόλες. Οι βασικές δομικές μονάδες είναι η (+) - κατεχίνη και η (-) - επικατεχίνη. [71] Η θέρμανση αυτών των πολυμερών σε διάλυμα με όξινο μέσο απελευθερώνει εξαιρετικά ασταθείς ενώσεις που μετατρέπονται σε καφέ ή κόκκινα προϊόντα συμπύκνωσης, κυρίως κόκκινη κυανιδίνη, και οι ενώσεις αυτές είναι γνωστές ως προανθοκυανιδίνες. Λόγω της μεγάλης δομικής ποικιλομορφίας των ενώσεων αυτών, υπάρχουν τανίνες με πολύ διαφορετικές ιδιότητες όσον αφορά τη γεύση σε διάφορα είδη κρασιών και σταφυλιών. [66] Οι συμπυκνωμένες τανίνες βρίσκονται στους σπόρους και στο δέρμα των σταφυλιών. Στα παλιά κρασιά, λόγω της καθίζησης και των μετασχηματισμών που υφίστανται οι τανίνες, η στυπτικότητα μειώνεται.

Οι *υδρολύσιμες τανίνες* είναι το γαλλικό οξύ και ελλαγικό οξύ, συνήθως εστεροποιημένα με γλυκόζη. [76] Οι υδρολύσιμες τανίνες δεν βρίσκονται στα σταφύλια, αλλά προκύπτουν κατά τη γήρανση του κρασιού, καθώς το κρασί αποθηκεύεται σε ξύλινα βαρέλια και αποτελεί δείκτη ωριμότητας στα κόκκινα κρασιά. [77] Οι υδρολύσιμες τανίνες είναι υδατοδιαλυτές και διαλύονται γρήγορα σε αραιωμένα μέσα αλκοόλης όπως το κρασί. Παίζουν σημαντικό ρόλο στη γήρανση των ερυθρών και λευκών οίνων που αποθηκεύονται σε δρύινα βαρέλια, λόγω της οξειδωσιμότητάς τους και των αρωματικών ιδιοτήτων. [66]

### **Μη φλαβονοειδή**

Τα *μη-φλαβονοειδή φαινολικά συστατικά* των σταφυλιών και του κρασιού είναι τα εξής: τα φαινολικά οξέα (υδροξυβενζοϊκά οξέα και υδροξυκιναμικά οξέα) και τα στυλβένια.

#### Φαινολικά οξέα

*Υδροξυβενζοϊκά οξέα:* Οι πιο άφθονες ενώσεις της κατηγορίας, στο κόκκινο κρασί είναι το γαλλικό, το βανιλικό, το γεντιστικό, το συριγγικό, το σαλικυλικό και το πρωτοκατεχικό οξύ [78], [79] Το γαλλικό οξύ είναι ένα σημαντικό υδροξυβενζοϊκό οξύ που υπάρχει στο κόκκινο



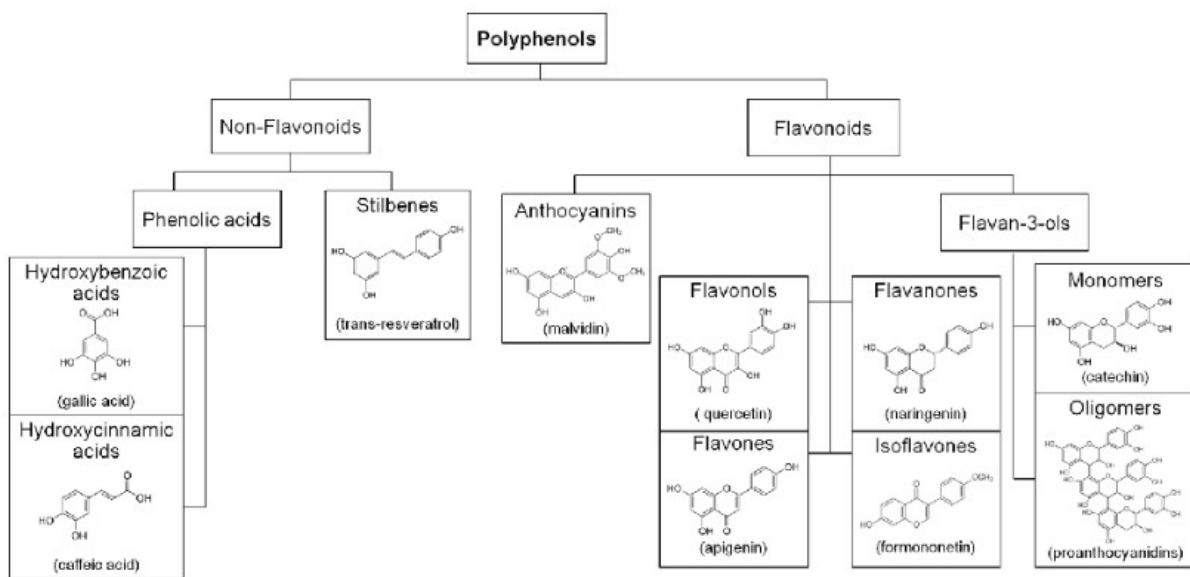
κρασί αλλά όχι στα σταφύλια και σχηματίζεται από την υδρόλυση τανινών (συμπυκνωμένων ή υδρολυόμενων) κατά τη διάρκεια της γήρανσης του κρασιού. [80]

*Υδροξυκινναμικά οξέα:* Τα υδροξυκινναμικά οξέα είναι οι κύριες φαινόλες τόσο στα σταφύλια όσο και στο κρασί. Οι πιο άφθονες είναι το καφεϊκό οξύ, φερουλικό οξύ και το ρ-κουμαρικό οξύ. [78] Τα υδροξυκινναμικά οξέα και οι τρυγικοί εστέρες τους είναι η κύρια κατηγορία φαινολικών στα λευκά κρασιά και η κύρια κατηγορία των μη φλαβονοειδών φαινολικών στα ερυθρά κρασιά. [59] Δεν έχουν ιδιαίτερη γεύση ή οσμή, ωστόσο αποτελούν πρόδρομες ενώσεις των πτητικών φαινολών που παράγονται από μικροοργανισμούς. [66]

*Κουμαρίνες :* Οι πιο άφθονες κουμαρίνες που βρίσκονται στα σταφύλια και στο κρασί είναι οι απλές κουμαρίνες και μπορούν να θεωρηθούν παράγωγα κινναμικών οξέων. [66] Η βιοσύνθεση των απλών κουμαρίνων εξαρτάται από τις πρόδρομες ενώσεις τους. [59]

### Στιλβένια

*Στιλβένια :* Τα μη φλαβονοειδή στιλβένια είναι κατηγορία ενώσεων που βρίσκονται στα σταφύλια και στο κρασί. Τα στιλβενοειδή είναι φυτοαλεξίνες και συντίθενται από τα σταφύλια σε απόκριση στο μικροβιακό στρες, σε μυκητιασικές λοιμώξεις και μετά από έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Επιπλέον, τα στιλβένια είναι φυσικά αντιοξειδωτικά, αποτρέποντας την οξείδωση του κρασιού και επεκτείνουν σημαντικά τη διάρκεια ζωής της ζύμης *Saccharomyces cerevisiae*. Η *ρεσβερατρόλη* είναι μια από τις πιο σημαντικές ενώσεις της κατηγορίας με ενδιαφέρουσες αντιοξειδωτικές ιδιότητες και οφέλη για την υγεία. [81] Εντοπίζεται κυρίως στους σπόρους και στο δέρμα των σταφυλιών και εξάγεται κυρίως από το δέρμα κατά τη ζύμωση των κόκκινων κρασιών. Η ρεσβερατρόλη ανιχνεύεται σε διάφορες συγκεντρώσεις στα κρασιά που εξαρτώνται από την ποικιλία των σταφυλιών, τη γεωγραφική προέλευση, τις οινολογικές πρακτικές και τον τύπο του κρασιού. [82] Αν και η ρεσβερατρόλη θεωρείται ως η πιο σημαντική δραστική ένωση στο κόκκινο κρασί, η συγκέντρωσή της είναι αρκετά χαμηλότερη σε σχέση με άλλες πολυφαινόλες σε ορισμένα κρασιά. [69]



**Εικόνα 18:** Οι υποομάδες των πολυφαινολών και παραδείγματα δομής τους.

## 2.2 Βιοδιαθεσιμότητα πολυφαινολών

Η βιοδιαθεσιμότητα των πολυφαινολών στον άνθρωπο είναι σημαντική ώστε να προσδιοριστεί ο βαθμός απορρόφησής τους και οι βιοδραστικοί μεταβολίτες που μπορεί να σχηματίζονται. Οι πολυφαινόλες συνήθως είναι συζευγμένες με σάκχαρα όπως τη γλυκόζη, τη γαλακτόζη, τη ραμνόζη κ.α. στα φυτά, διατηρώντας τη σταθερότητά τους. Στην περίπτωση των φλαβονοειδών, μετά την κατάποση τους από τον άνθρωπο, το τμήμα σακχάρου αποσπάται στο λεπτό έντερο. Διάφορα ένζυμα στο σημείο, όπως η β-γλυκοσιδάση, υδρολύουν τα γλυκοσυλιωμένα φλαβονοειδή και οι αγλυκόνες διαχέονται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, και απορροφούνται. Επίσης, υπάρχουν πολυφαινόλες που χρειάζεται να φτάσουν στο παχύ έντερο για να απορροφηθούν μετά από υδρόλυσή τους από την μικροβιακή χλωρίδα (αργή και δύσκολη απορρόφηση), ενώ κάποιες άλλες δεν

είναι γλυκοσυλιωμένες, έτσι αυτές οι ενώσεις απορροφούνται χωρίς υδρόλυση. Μετά την απορρόφησή τους, οι αγλυκόνες μεταβολίζονται σε κάποιο βαθμό στα κύτταρα του εντέρου. Στη συνέχεια, οι απορροφούμενες ενώσεις (αγλυκόνες) εισέρχονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας και εκεί πραγματοποιείται επιπλέον μεταβολισμός τους. Γενικά, ο μεταβολισμός τους περιλαμβάνει μεθυλίωση, θείωση και γλυκουρονιδίωση. Από το ήπαρ κατευθύνονται στην κυκλοφορία του αίματος και έπειτα μέσω του αίματος σε άλλα όργανα. Οι πολυφαινόλες και τα παράγωγά τους αποβάλλονται κυρίως στα ούρα και στη χολή ενώ οι μεταβολίτες που δεν απορροφώνται, απεκκρίνονται από τα κόπρανα. [83]

Γενικά, οι πολυφαινόλες χαρακτηρίζονται από γρήγορο μεταβολισμό και απέκκριση, έτσι επηρεάζεται η ποσότητα που θα φτάσει στους ιστούς. Οι μεταβολίτες των πολυφαινολών επειδή απομακρύνονται γρήγορα από το πλάσμα, απαιτείται καθημερινή κατανάλωση για τη διατήρηση υψηλών συγκεντρώσεων των μεταβολιτών στο αίμα. Επιπλέον, ορισμένες πολυφαινόλες μπορεί να απορροφηθούν λιγότερο αποτελεσματικά από άλλες, αλλά παρόλα αυτά μπορεί να είναι σε ισοδύναμες συγκεντρώσεις στο πλάσμα λόγω χαμηλότερου μεταβολισμού και απέκκρισης.[84],[85]

Κατά τη διάρκεια της οινοποίησης, μόνο ένα κλάσμα των πολυφαινολών των σταφυλιών μεταφέρεται στο κρασί και η τελική συγκέντρωσή τους εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, κυρίως από την ποικιλία των σταφυλιών και την επαφή του υγρού χυμού των σταφυλιών με τους σπόρους και τη σάρκα, καθώς είναι πλούσια σε φαινολικά συστατικά. [13] Επιπλέον, ένας αριθμός παραγόντων όπως το μικροβιολογικό και χημικό φορτίο της ποικιλίας και η πρακτική της οινοποίησης μπορεί να τροποποιεί τη δομή και τη συγκέντρωση των φαινολικών κατά τη ζύμωση και την αποθήκευση του κρασιού. [86] Συνεπώς, κατά την παραγωγή κρασιού πέρα από τις κατάλληλες τεχνολογικές εφαρμογές και την συντήρηση των αμπελώνων, η επιλογή της ποικιλίας σταφυλιού είναι πολύ σημαντική για την παραγωγή ποιοτικού κρασιού με υψηλά ποσοστά πολυφαινολών.

Στην Ελλάδα, η αμπελουργία και οινοποίηση είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Η χώρα διαθέτει μια πληθώρα μοναδικών γηγενών ποικιλιών (*Vitis vinifera* sp.) που διαθέτουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, τα οποία μπορεί να διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό στη σύνθεση ορισμένων συστατικών και φαινολικών ενώσεων. Αρκετές είναι οι γηγενείς ποικιλίες αμπέλου στην Ελλάδα που διερευνήθηκαν για την σύστασή τους σε πολυφαινόλες και άλλες ευεργετικές δράσεις, όπως αντιοξειδωτικές και αντιμεταλλαξιόνες. Μάλιστα, σχεδόν όλες οι ελληνικές ποικιλίες σταφυλιών ή αντίστοιχων κρασιών βρέθηκε να παρουσιάζουν εντυπωσιακά αποτελέσματα όσον αφορά τη συγκέντρωση πολυφαινολών και άμεσης αντιοξειδωτικής δράσης, επομένως θα άξιζε η περαιτέρω μελέτη τους. Παραδείγματος χάρη, σε μια έρευνα στην Ελλάδα περίπου είκοσι ερυθρά κρασιά, συμπεριλαμβανομένων εννέα από σπάνιες γηγενείς ελληνικές ποικιλίες, προσδιορίστηκαν για τη σύστασή τους σε πολυφαινολικές ενώσεις, χρησιμοποιώντας υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης σε συνδυασμό με ανιχνευτή συστοιχίας διόδων. Όλα τα εξεταζόμενα κρασιά παρήχθησαν με όμοια πρακτική στις εγκαταστάσεις του Ινστιτούτου Τεχνολογίας Αγροτικών Προϊόντων Αθηνών. Οι ποικιλίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: Καρβουνιάρης, Θράψα, Νεροστάφυλο, Μπακούρι, Κοτσελίνα, Λιμνιώνα, Βοϊδομάτης, Αυγουσιιάτης, Μοσχάτο Αμβούργου, Βερτζαμί, Μπαρμπέρα, Ρεφόσκο από τη συλλογή του πρώην Ινστιτούτου Οίνου, Κρασάτο και Σταυρωτό από τη Ραψάνη, Μαύρο Μεσενικόλα από την Καρδίτσα, Αγιωργίτικο από την Πελοπόννησο, Ξινόμαυρο από την Γουμένισσα και Μανδηλαριά από την Πάρο, καθώς επίσης και δύο διεθνείς ποικιλίες Syrah και Cabernet Sauvignon. Οι πολυφαινόλες που ανιχνεύθηκαν είχαν ποικίλες συγκεντρώσεις στα υπό εξέταση κρασιά και παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλα τα κρασιά ήταν πλούσια σε πολυφαινόλες με ορισμένα να ξεχωρίζουν, όπως στην περίπτωση του κρασιού που παράχθηκε από Αγιωργίτικο αμπέλι και Μανδηλαριά ήταν πλούσιο σε ανθοκυανίνες, το Ξινόμαυρο ήταν πλούσιο σε φλαβανόλες. Επιπλέον, ο Καρβουνιάρης, η Θράψα, ο Αυγουσιιάτης, το Νεροσταφίλο και το Μπακούρι είχαν υψηλή περιεκτικότητα σε φαινολικά οξέα και φλαβανόλες. [87]

**Πίνακας 6.** Πολυφαινολικές ενώσεις που ανιχνεύθηκαν σε είκοσι ερυθρά κρασιά.

Υδροξυβενζοϊκά οξέα	Υδροξυκινναμικά οξέα	Φλαβανόλες	Φλαβονόλες	Ανθοκυανίνες
γαλλικό οξύ	Καφεϊκό οξύ	κατεχίνη	μυρικετίνη	δελφινιδίνη
πρωτοκατεχικό οξύ	P-κουμαρικό οξύ	επικατεχίνη	καμφερόλη	κυανιδίνη
συριγγικό οξύ	φερουλικό οξύ	προκυανιδίνη B1	κουερσετίνη	πετουνιδίνη
βανιλικό οξύ		προκυανιδίνη B2	ισοκαμφερόλη	παιονιδίνη
		προκυανιδίνη C1	ρουτίνη	μαλβιδίνη
		προκυανιδίνη A2		malv-acetate
				malv-coumarate

### 2.3 Διαφορές στη πολυφαινολική σύσταση των λευκών και ερυθρών κρασιών

Οι περισσότερες μελέτες για τις πολυφαινόλες του κρασιού και για το πως συνεισφέρουν στην υγεία έχουν επικεντρωθεί κυρίως στο κόκκινο κρασί παρά στο λευκό. Αυτό συμβαίνει, λόγω της διαφοράς στον τρόπο παραγωγής τους. Κατά την παραγωγή του κόκκινου κρασιού, η επαφή του γλεύκους ή μούστου με τα στέμφυλα είναι απαραίτητη και στο στάδιο αυτό εκχυλίζονται μεγάλες ποσότητες πολυφαινολών που υπάρχουν φυσικά στο δέρμα και στους σπόρους των σταφυλιών όπως είναι οι ανθοκυανίνες που χαρίζουν χρώμα στο κρασί. Ενώ αντίθετα κατά την παραγωγή του λευκού κρασιού, τα στέμφυλα δεν έρχονται σε επαφή με τον χυμό των σταφυλιών. Ωστόσο, ο λευκός οίνος διαθέτει σημαντική ποσότητα πολυφαινολών κυρίως παράγωγα κινναμικού και βενζοϊκού οξέος. [88]

Οι Pignatelli P. et al. μελέτησαν την αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών λευκού και κόκκινου κρασιού σε υγιή άτομα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και τα δύο είδη κρασιού κατάφεραν να αυξήσουν τη συγκέντρωση των πολυφαινολών στο πλάσμα των ατόμων, αλλά η αύξηση ήταν σημαντικά υψηλότερη στα άτομα ύστερα από κατανάλωση κόκκινου κρασιού. Σε μια άλλη *in vitro* μελέτη, μείγμα πολυφαινολών με τιμή συγκέντρωσης που ανιχνεύθηκε επίσης στην κυκλοφορία του αίματος ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα των Pignatelli P. et al. και οι οποίοι κατανάλωσαν κυρίως κόκκινο κρασί, κατάφερε να αναστείλει την οξείδωση της LDL. Γενικά, η συγκέντρωση μιας πολυφαινόλης που απαιτείται για την αναστολή της οξείδωσης της LDL βρέθηκε ότι πρέπει να είναι μεγαλύτερη του 1M. Ωστόσο, σε μια άλλη περίπτωση, η συγκέντρωση μιας πολυφαινόλης έως 1M απέτυχε να αναστείλει την οξείδωση της. Αντίθετα, ένα μείγμα τριών πολυφαινολών με συγκέντρωση μικρότερη του 1M κατάφερε να αναστείλει σε σημαντικό βαθμό την οξείδωση της LDL. Έτσι, φαίνεται ότι πέρα από την κατάλληλη συγκέντρωση πολυφαινολών που απαιτείται για ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, ένας σημαντικός παράγοντας είναι η συνεργική δράση των πολυφαινολών ή ο συνδυασμός κάποιων πολυφαινολικών ενώσεων που βρίσκονται στο κρασί. Ενδεχομένως, κάποιες πολυφαινόλες να είναι πιο ισχυρές στην σάρωση ελεύθερων ριζών σε σχέση με άλλες. [89]

Παρομοίως, οι Roussis I. et al. [90] εξέτασαν οκτώ ελληνικά ερυθρά και λευκά κρασιά ως προς την αντιοξειδωτική τους δράση με τη μέθοδο σάρωσης της ρίζας DPPH• και τη μέθοδο λεύκανσης του β-καροτένιου. Τα κόκκινα κρασιά ήταν πιο ισχυρά από τα λευκά και κατάφεραν να σαρώσουν τόσο τη ρίζα DPPH• όσο και να αναστείλουν τον αποχρωματισμό του β-καροτένιου.

#### *Δοκιμή σάρωσης ριζών με χρήση DPPH•*

*Όσον αφορά την ρίζα DPPH• που χρησιμοποιήθηκε στις δοκιμασίες για τον προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής ικανότητας των εκχυλισμάτων, πρόκειται για μια σταθερή ρίζα που φέρει μωβ χρώμα και όταν αλληλεπιδρά με αντιοξειδωτικά μόρια, ανάγεται μέσω προσθήκης ενός ηλεκτρονίου ή μέσω προσθήκης ενός ατόμου υδρογόνου. Η ρίζα DPPH• όταν ανάγεται, από μωβ χρώμα μεταβάλλεται σε κίτρινο χρώμα, μεταβολή που*

είναι ανάλογη της αντιοξειδωτικής συγκέντρωσης. Έχει μέγιστη απορρόφηση στα 515nm και παρουσία αντιοξειδωτικών έχουμε μείωση της απορρόφησης. [91]

#### *Μέθοδος λεύκανσης του β-καροτένιου*

*Κατά τη μέθοδο αποχρωματισμού του β-καροτένιου, τα προϊόντα διάσπασης του λινολεϊκού οξέος αντιδρούν με το β-καροτένιο και το οποίο στη συνέχεια αποχρωματίζεται λόγω των ελεύθερων ριζών που παράγονται κατά την διάσπαση του λινολεϊκού οξέος. Ισχυρά αντιοξειδωτικά επομένως όταν προστίθενται, εμποδίζουν την αποικοδόμηση του β-καροτενίου, με αποτέλεσμα να έχουμε μείωση της απορρόφησης του β-καροτενίου από τα 750 nm. [90]*

Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν επίσης το μούστο, ένα νέο και ένα παλαιωμένο κρασί από δυο ποικιλίες, το κόκκινο Ξινόμαυρο Νάουσας και τον λευκό Ροδίτη. Έλεγξαν την αντιοξειδωτική δράση αυτών με τις ίδιες μεθόδους και κατέληξαν στο ότι ο μούστος της κόκκινης ποικιλίας Ξινόμαυρο έδειξε ισχυρή δράση στις δοκιμασίες, ενώ ο μούστος από το λευκό Ροδίτη όπως και τα εκχυλίσματα κρασιών του κυρίως σάρωσαν τη ρίζα DPPH· ενώ παρουσίασαν περιορισμένη δράση στη δοκιμασία του β-καροτένιου. Επίσης, μεταξύ των κλασμάτων του εκχυλίσματος του παλαιού κόκκινου κρασιού, το κλάσμα εκείνο το οποίο περιείχε κυρίως ανθοκυανίνες και φλαβονόλες παρουσίασε την καλύτερη δράση έναντι της DPPH· και ανέστειλαν την λεύκανση του β-καροτένιου. Ενώ τα κλάσματα των εκχυλισμάτων του λευκού Ροδίτη που περιείχαν κυρίως φαινολικά οξέα δεν ήταν δραστικά στη μέθοδο του β-καροτένιου. Φαίνεται ότι οι ανθοκυανίνες και οι φλαβονόλες συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο δραστικών φαινολικών ενώσεων. Η απουσία αυτών των φαινολικών στα λευκά κρασιά μπορεί να εξηγεί τη χαμηλότερη ισχύ του λευκού κρασιού σε σχέση με αυτή των ερυθρών. [90] Επομένως, η κατανόηση και εξερεύνηση των πιο ισχυρών πολυφαινολών θα μπορούσε να συνεισφέρει στην καλύτερη εκμετάλλευσή τους.

## 2.4 Η προστατευτική δράση των πολυφαινολών

Οι ελεύθερες ρίζες και κυρίως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) είναι πολύ αντιδραστικά είδη. Η υπερπαραγωγή τους κατά τη διάρκεια του οξειδωτικού στρες μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε βιολογικά μόρια, όπως το DNA, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια, οδηγώντας έτσι σε βλάβη των κυττάρων και εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων. [92] Επιδημιολογικές μελέτες και σχετικές μετα-αναλύσεις υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε πολυφαινόλες όπως τα σταφύλια και το κρασί προσφέρουν προστασία έναντι της ανάπτυξης καρκίνων, καρδιαγγειακών παθήσεων, διαβήτη, οστεοπόρωσης και νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Λόγω του αυξανόμενου επιστημονικού ενδιαφέροντος για τις πολυφαινόλες, πολλές είναι οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί τόσο για τα σταφύλια όσο και για το κρασί και αποδεικνύουν την αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών τους και τις ευεργετικές δράσεις στην ανθρώπινη υγεία. Σε πολλές από αυτές τις μελέτες, χρησιμοποιούνται εκχυλίσματα σταφυλιών από σπόρους, δέρμα, μίσχους των οποίων οι πολυφαινολικές ενώσεις τους περνούν στο κρασί από διάφορες ποικιλίες, τα οποία φαίνεται να δρουν ευεργετικά είτε μειώνοντας τη συγκέντρωση ελεύθερων ριζών κυρίως των ROS είτε αυξάνοντας αντιοξειδωτικούς δείκτες όπως την ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), σε κύτταρα, και με πολλούς άλλους μηχανισμούς. Οι πολυφαινολικές ενώσεις έχουν εξεταστεί κυρίως *in vitro* αλλά και *in vivo* σε ανθρώπους και ζωικά μοντέλα αρουραίων ή ποντικών που έχουν ομοιότητες στη φυσιολογία τους με τους ανθρώπους. Ωστόσο, η παρέκταση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από μελέτες *in vitro* και σε ζώα στους ανθρώπους δεν είναι εύκολη, αλλά είναι απαραίτητη για τη διερεύνηση του οξειδωτικού στρες και πιθανόν για την πρόβλεψη αποτελεσμάτων.

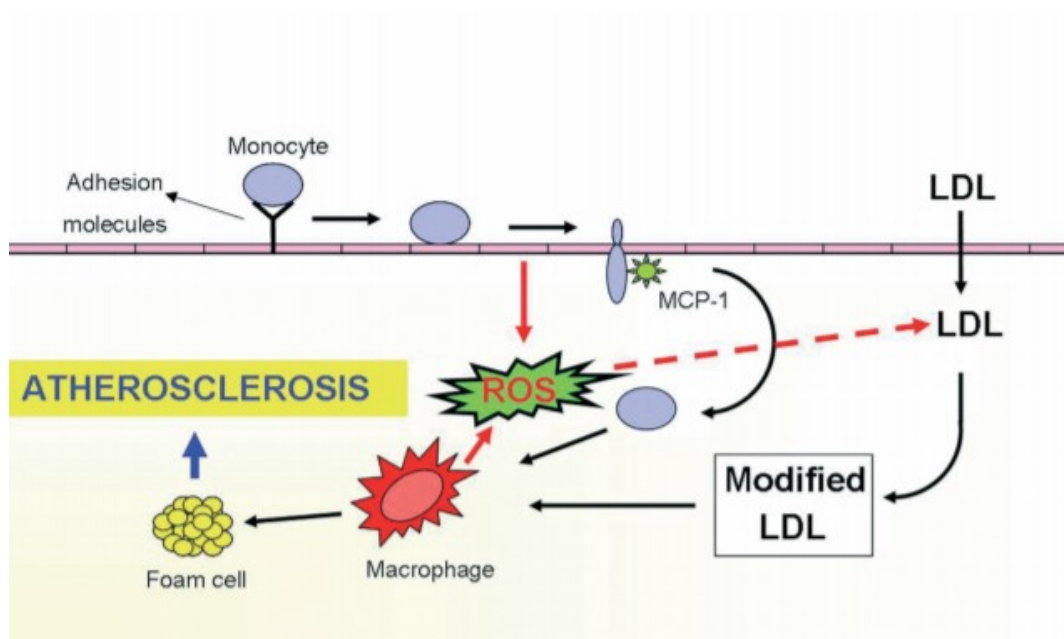
### 2.4.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα θεωρούνται ως η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της νόσου είναι το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και γενετικοί παράγοντες. Η συχνότερη μορφή καρδιαγγειακής νόσου είναι η στεφανιαία νόσος, η οποία



οφείλεται στην αθηροσκλήρωση, μια εκφυλιστική διαδικασία των αρτηριών που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες και τη χρόνια φλεγμονή.[93]

Η αθηροσκλήρωση είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία που περιλαμβάνει ένα συνδυασμό περιβαλλοντικών, γενετικών και μεταβολικών καταστάσεων που δρουν συνεργικά για να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες και φλεγμονή. Προκύπτει όταν υπάρχει ενδοθηλιακός τραυματισμός και προκαλείται διήθηση και συσσώρευση λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) στον υποενδοθηλιακό χώρο. Η LDL οξειδώνεται και σχηματίζεται οξειδωμένη (τροποποιημένη) LDL σε παθολογικές καταστάσεις. Στη συνέχεια, η οξειδωμένη LDL αυξάνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, έτσι διάφορα λευκοκύτταρα (μονοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα) εμφανίζονται και απελευθερώνουν μια σειρά από κυτοκίνες που οδηγούν σε φλεγμονή και παραγωγή ROS. Η μετανάστευση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο που διεγείρεται από την οξειδωμένη LDL, προκαλεί επίσης τραυματισμό ενδοθηλιακών κυττάρων. Η τροποποιημένη LDL προσλαμβάνεται από μακροφάγα που μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, οδηγώντας στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας, η οποία οδηγεί σε στένωση αρτηριών και η ρήξη της μπορεί να προκαλέσει οξεία καρδιαγγειακά συμβάντα (Εικ. 19).[94]



Εικόνα 19: Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας.

Η ανάπτυξη μιας ευάλωτης πλάκας και τα επακόλουθα οξέα συμβάντα θεωρείται ότι σχετίζονται με την απώλεια της αγγειακής και ενδοθηλιακής ομοιόστασης, καθώς τα ενδοθηλιακά κύτταρα θεωρούνται βασικά ρυθμιστικά κύτταρα στο αγγειακό τοίχωμα και οι μεταβολές στη λειτουργία του ενδοθηλίου συμβάλλουν στην παθογένεση και στην κλινική έκφραση των καρδιαγγειακών παθήσεων. [95]

Η ομαλοποίηση του οξειδωτικού στρες φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στα καρδιαγγειακά νοσήματα, γι' αυτό και υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για μια σειρά από αντιοξειδωτικές ενώσεις όπως οι πολυφαινόλες του κρασιού. Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν δείξει ότι η κατανάλωση πολυφαινόλων περιορίζει τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίων καρδιακών παθήσεων. Οι πολυφαινόλες είναι ισχυροί αναστολείς της οξείδωσης της LDL και αυτός ο τύπος οξείδωσης θεωρείται βασικός μηχανισμός για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. [96]

Σε μια σημαντική μελέτη οι Goutzourelas et al. (2014) απέδειξαν ότι εκχύλισμα σταφυλιού από μια ποικιλία κόκκινων σταφυλιών που καλλιεργείται στην Κεντρική Ελλάδα του είδους *Vitis vinifera*, το Μπατίκι Τυρνάβου, το οποίο είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες, ενίσχυσε την αντιοξειδωτική κατάσταση EA.hy926 ενδοθηλιακών κυττάρων είτε απουσία είτε παρουσία ενός οξειδωτικού παράγοντα, του υδροϋπεροξειδίου του τριπ.-βουτυλίου (tBHP). Πολύ συχνά χρησιμοποιούνται κυτταρικές σειρές όπως τα αγγειακά ενδοθήλια τα οποία επιδέχονται συχνά οξειδωτική βλάβη από ROS και οδηγούν σε καρδιαγγειακές επιπλοκές. [94] Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η παρουσία του εκχυλίσματος σταφυλιών μείωσε τα επίπεδα ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ROS, επιπλέον παρατηρήθηκε μείωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων, CARB, και των επιπέδων των TBARS δηλαδή των ουσιών που αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικά οξέα και σχηματίζονται από την υπεροξείδωση των λιπιδίων, και αποτελεί δείκτη της υπεροξείδωσης των λιπιδίων.

#### *Μέθοδος TBARS*

*Η μέθοδος TBARS στηρίζεται στην αντίδραση του θειοβαρβιτουρικού οξέος με τη μηλονική διαλδεΐδη, η οποία είναι προϊόν υπεροξείδωσης λιπιδίων. Η αντίδραση αυτή δίνει ένα έγχρωμο ροζ-κόκκινο προϊόν το οποίο ανιχνεύεται φασματοφωτομετρικά στα 532 nm.*

*Με την προσθήκη αντιοξειδωτικών ουσιών αποτρέπεται η οξείδωση των λιπιδίων, επομένως και η παραπάνω αντίδραση και καταγράφεται μείωση της απορρόφησης. [97]*

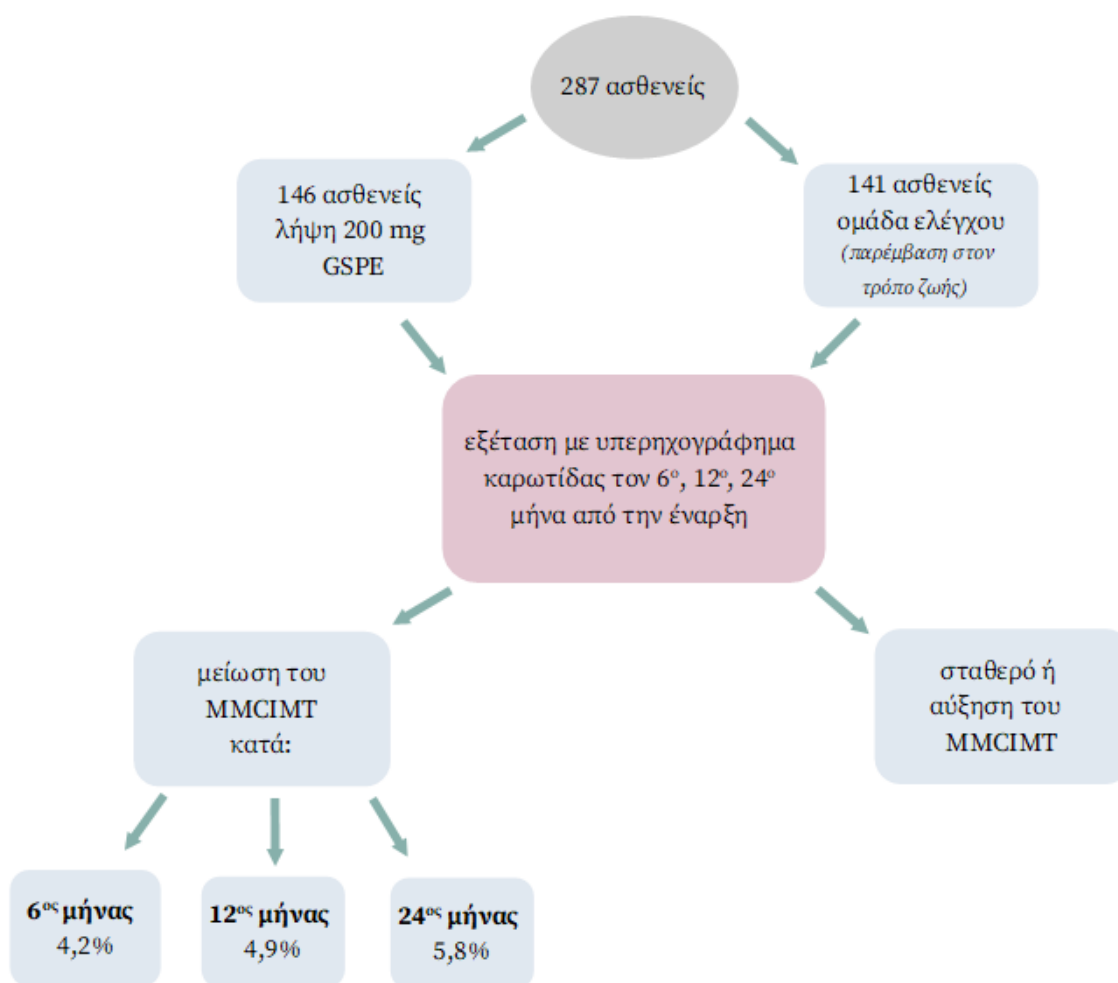
Επίσης, το εκχύλισμα σταφυλιού προκάλεσε αύξηση των επιπέδων γλουταθειόνης (GSH), το σημαντικότερο ενδογενές αντιοξειδωτικό στα κύτταρα. Η αντιοξειδωτική δράση του εκχυλίσματος σταφυλιών αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην υψηλή περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες. Στο συγκεκριμένο εκχύλισμα ανιχνεύθηκαν πολυφαινόλες όπως οι φλαβονόλες, η κατεχίνη και η επικατεχίνη που θεωρούνται από τα φλαβονοειδή με την πιο ισχυρή δράση σάρωσης ελεύθερων ριζών, που αποδίδεται κυρίως στη χημική δομή τους, λόγω των δύο δακτυλίων βενζολίου και των ομάδων υδροξυλίων. [98]

Σε άλλη μελέτη των Goutzourelas et al. [99] αποδείχθηκε ότι το εκχύλισμα σταφυλιού Μπατίκι αύξησε τα επίπεδα γλουταθειόνης (GSH) στα ενδοθηλιακά κύτταρα EA.hy926, έδειξε επίσης ότι αυτή η αύξηση των επιπέδων GSH οφείλεται στην επαγόμενη από το εκχύλισμα σταφυλιού, αύξηση της έκφρασης του ενζύμου συνθετάση (ή λιγάση) της γ-γλουταμυλοκυστεΐνης (γGCS) στα EA.Y926 ενδοθηλιακά κύτταρα. Η GCS είναι το κύριο ένζυμο στη βιοσυνθετική οδό της GSH, και επομένως ο ρόλος της είναι πολύ σημαντικός για την επιβίωση των κυττάρων. [100] Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση της γλουταθειόνης-S-τρανσφεράσης (GST) [99], ένα ένζυμο το οποίο εμφανίζεται κάτω από συνθήκες οξειδωτικού στρες και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποτοξίνωση υδροϋπεροξειδικών λιπιδίων κ.λπ., μέσω σύνδεσης με την γλουταθειόνη. [101]

Το εκχύλισμα σταφυλιού της ποικιλίας Μπατίκι Τυρνάβου σύμφωνα με τους Veskoukis et al. είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες. [102] Η κουερσετίνη, μια φλαβονόλη που ανιχνεύθηκε επίσης στην ποικιλία, μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της οξειδωμένης LDL στο πλάσμα σύμφωνα με τους Sarah Egert et al. Η συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα απέδειξε ότι η κουερσετίνη (ως συμπλήρωμα διατροφής) μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση και τη συγκέντρωση της οξειδωμένης LDL σε υπέρβαρα άτομα, τα οποία εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών. [103]

Κατά την οινοποίηση του ερυθρού κρασιού, τα γίγαρτα ή σπόροι των σταφυλιών παραμένουν για ένα χρονικό διάστημα σε επαφή με τον μούστο, συνεπώς ένα μέρος των

πολυφαινολών των σπόρων θα μπορούσε να μεταφερθεί στο παραγόμενο κρασί. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε 287 ασθενείς με ανώμαλη ή ασυμπτωματική καρωτιδική πλάκα, φάνηκε ότι η λήψη προανθοκυανιδίνης που προέρχεται από εκχύλισμα σπόρων σταφυλιού ανέστειλε και μείωσε την πρόοδο ανάπτυξης της καρωτιδικής πλάκας στους ασθενείς. Οι σπόροι των σταφυλιών είναι πλούσιοι σε πολυφαινόλες όπως προανθοκυανιδίνες και θεωρείται ότι η μείωση του αθηρογόνου αποτελέσματος οφείλεται στις προανθοκυανιδίνες των σπόρων σταφυλιών οι οποίες εμποδίζουν τις ελεύθερες ρίζες να οξειδώσουν την λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, LDL (Σχήμα 2). [104]



**Σχήμα 2:** Η λήψη προανθοκυανιδίνης από εκχύλισμα σπόρων σταφυλιού (GSPE) μείωσε το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων (MMCIMT) από ασθενείς με ανώμαλη πλάκα ή ασυμπτωματική καρωτιδική πλάκα κατά 4,2% τον 6<sup>ο</sup> μήνα, κατά 4,9% τον 12<sup>ο</sup> μήνα και κατά 5,8% τον 24<sup>ο</sup> μήνα από την έναρξη λήψης του GSPE. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε σταθερή ή αύξηση του MMCIMT τους ίδιους μήνες.

Σε μια ακόμη έρευνα από τους Joe A. Vinson et al., hamsters τα οποία έλαβαν ποσότητα κορεσμένου λίπους για μέρες, φαίνεται ότι μετά την κατανάλωση κόκκινου κρασιού μειώθηκε σημαντικά η LDL, επίσης, ο χυμός σταφυλιών που κατανάλωσαν δεν μείωσε την HDL (καλή χοληστερόλη, καθώς απομακρύνει τη χοληστερίνη από τις αρτηρίες) και κάτι εξίσου σημαντικό είναι ότι ο αθηρογόνος δείκτης μειώθηκε αρκετά τόσο μετά τη λήψη του χυμού σταφυλιών όσο και του κόκκινου κρασιού. [105]

Όσον αφορά τη ρεσβερατρόλη, πειράματα σε υπερλιπιδαιμικά ποντίκια έδειξαν ότι μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα των ποντικών. [106] Ωστόσο, το 2018, μια μετανάλυση σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, έδειξε ότι η ρεσβερατρόλη δεν μπορεί να αλλάξει σημαντικά τη συνολική χοληστερόλη, την LDL και την HDL. Επομένως, θα πρέπει να ακολουθήσουν περισσότερες μελέτες αποκλειστικά σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία. [107]

Εκτός από τα αντιοξειδωτικά αποτελέσματα της μέτριας κατανάλωσης κόκκινου κρασιού λόγω των πολυφαινόλων, υπάρχουν συγκεκριμένοι βιοδείκτες κυτταρικής προσκόλλησης που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση και οι οποίοι διαμορφώνονται ανάλογα από τη μέτρια κατανάλωση κρασιού. Η ρεσβερατρόλη που ανιχνεύεται στο κόκκινο κρασί, σε χαμηλή συγκέντρωση ανέστειλε σημαντικά την έκφραση ICAM-1 και VCAM-1 (μόρια που συμμετέχουν στην προσκόλληση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο) σε ενδοθηλιακά κύτταρα σύμφωνα με τους M. E. Ferrero et al. Επιπλέον, δείχνει ότι η ρεσβερατρόλη προκάλεσε σημαντική αναστολή στην προσκόλληση μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων κυττάρων. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενθαρρυντικά καθώς η προσκόλληση λευκοκυττάρων αποτελεί σημαντικό μέρος της αθηροσκλήρωσης. [108] Επίσης, οι Chiva-Blanch et al. έδειξαν ότι η φαινολική περιεκτικότητα του κόκκινου κρασιού μπορεί να ρυθμίσει τα μόρια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, ενώ τόσο η αιθανόλη όσο και οι πολυφαινόλες του κρασιού μπορούν να ρυθμίσουν διαλυτούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. [109]

Μερικά οξέα στεφανιαία σύνδρομα προκαλούνται από συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και σχηματισμό θρόμβου σε περιοχές ρήξης αθηρωματικών πλακών. Οι Jane E. Freedman et al. χρησιμοποίησαν χυμό σταφυλιού πλούσιο σε πολυφαινόλες τόσο in vitro όσο και από

του στόματος χορήγηση σε υγιείς ανθρώπους και τα αποτελέσματά έδειξαν μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και αύξηση της απελευθέρωσης του νιτρικού οξειδίου (NO) που προέρχεται από τα αιμοπετάλια και μπορεί να μειώσει την παραγωγή υπεροξειδίων. [110] Η αντιαιμοπεταλιακή αυτή επίδραση των πολυφαινολών είναι πολύ σημαντική και σχετίζεται με συμβάντα καρδιαγγειακών παθήσεων.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα παράγεται κυρίως το νιτρικό οξύ (NO), ενώ άλλες πηγές του που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα είναι τα μυοκύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το NO που προέρχεται από τα αιμοπετάλια αναστέλλει την πρόσληψη αιμοπεταλίων στον αναπτυσσόμενο θρόμβο και την προσκόλληση αιμοπεταλίων στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της ομφαλικής φλέβας. Η απελευθέρωση του NO από το ενδοθήλιο συνεισφέρει στη διατήρηση του βασικού τόνου στην αντίσταση των αρτηριών και στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. [111]

Υπάρχει μια στενή σχέση μεταξύ της υπέρτασης και του οξειδωτικού στρες, το οποίο οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή ROS, οδηγώντας σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO. Η χαμηλή συγκέντρωση NO οδηγεί σε απώλεια αγγειοδιαστολής και αύξηση της αγγειοσυστολής. [112] Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Quinones et al., αξιολογήθηκε η αντιυπερτασική δράση των σπόρων σταφυλιών πλούσιων σε πολυφαινόλες, σε αρσενικούς υπερτασικούς αρουραίους. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης καθώς το εκχύλισμα αύξησε το ενδογενές αντιοξειδωτικό σύστημα. [104] Η ξηρή σκόνη κόκκινου κρασιού πλούσιο σε πολυφαινόλες (προανθοκυανιδίνες, ανθοκυανίνες, κατεχίνες, υδροξυκιναμικά οξέα και φλαβονόλες) που χρησιμοποίησαν οι Zenebe W. et al., προκάλεσε χαλάρωση εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο της μηριαίας αρτηρίας αρουραίου. [113]

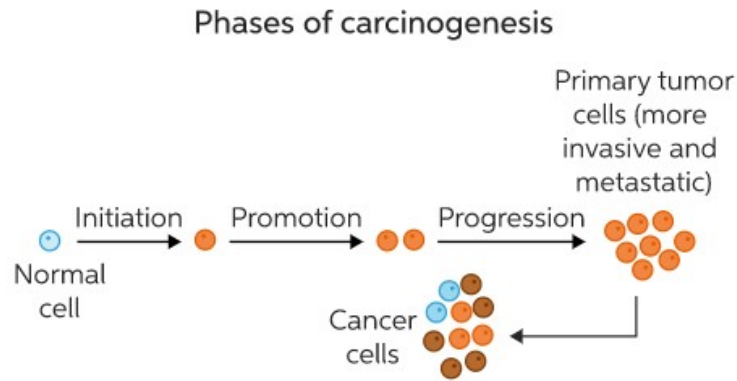
Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, είναι εύλογο να θεωρηθεί ότι η μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού έχει προστατευτική δράση στην αθηροσκλήρωση και σε άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι παραπάνω μελέτες έχουν αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ώστε να δώσουν το κίνητρο για επιπλέον έρευνα των πολυφαινολών του κρασιού. Θα πρέπει ακόμη, να τεκμηριωθούν καλά οι μηχανισμοί δράσης, οι κατάλληλες συγκεντρώσεις και τα είδη των πολυφαινολών αλλά και η συνεργική δράση τους.

### 2.4.2 Καρκίνος

Ο καρκίνος είναι μια πολυπαραγοντική διαταραχή που περιλαμβάνει τα εξής χαρακτηριστικά, τον απόλυτο έλεγχο της ανάπτυξης, με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, δυσλειτουργία της απόπτωσης, παρατεταμένη αγγειογένεση, εισβολή σε ιστούς και μετάσταση. [114] Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης καρκίνου. Η φλεγμονή είναι μια βιολογική διαδικασία, που προκαλείται από μικροβιακή μόλυνση, ερεθισμό ή τραυματισμό ιστού. Σε κατάσταση φλεγμονής τα φαγοκύτταρα όπως ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, μακροφάγα και ηωσινόφιλα όταν εκτίθενται σε κάποιο φλεγμονώδες ερέθισμα, ενεργοποιούνται και παρέχουν διαλυτούς παράγοντες που θεωρείται ότι μεσολαβούν στην ανάπτυξη καρκίνου. Αυτοί οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορεί να είναι μεταβολίτες αραχιδονικού οξέος, κυτοκίνες, χημειοκίνες και ελεύθερες ρίζες. Στην περίπτωση των ελεύθερων ριζών, τα φαγοκύτταρα παράγουν μεγάλες ποσότητες αντιδραστικών ενδιάμεσων οξυγόνου και αζώτου. Τα αντιδραστικά ενδιάμεσα οξυγόνου αναφέρονται ως οξειδωτικά και είναι παράγωγα μοριακού οξυγόνου όπως το ανιόν σουπεροξειδίου, το υπεροξείδιο του υδρογόνου, το υποχλωριώδες οξύ και η ρίζα υδροξυλίου.

Φυσιολογικά, ο ρόλος των οξειδωτικών που προέρχονται από τα φαγοκύτταρα είναι προστατευτικός, με σκοπό να καταστρέψουν βακτήρια και παράσιτα που εισβάλλουν στον οργανισμό για παράδειγμα. Ωστόσο, η χρόνια έκθεση σε αυτούς μπορεί να οδηγήσει σε επιζήμια αποτελέσματα, όπως βλάβη στους ιστούς και αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, μεταλλαξιγένεση, ενεργοποίηση ογκογόνων και αγγειογένεση. Με αποτέλεσμα τα κύτταρα να χάσουν τον έλεγχο πολλαπλασιασμού τους και ανάπτυξης τους. [115] Μάλιστα, το οξειδωτικό στρες, φαίνεται ότι αλληλεπιδρά και με τα τρία στάδια ανάπτυξης του καρκίνου, δηλαδή την έναρξη, την προαγωγή και την εξέλιξη. Κατά το στάδιο της έναρξης οι ROS μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο DNA εισάγοντας γονιδιακές μεταλλάξεις ή καταστρέφοντας τη δομή του DNA. Κατά την προαγωγή, παρατηρείται αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων ή μείωση της απόπτωσης των αρχικών κυττάρων, λόγω της ανώμαλης γονιδιακής έκφρασης και έλλειψης επικοινωνίας των κυττάρων εξαιτίας των

ROS. Τέλος, στο στάδιο της εξέλιξης του καρκίνου, πάλι το οξειδωτικό στρες μπορεί να προσθέσει επιπλέον αλλοιώσεις στο DNA. [116]



**Εικόνα 20:** Τα τρία στάδια ανάπτυξης του καρκίνου.

Η χημειοπροληπτική αντιμετώπιση του καρκίνου που συνεπάγεται αναστολή της επαγωγής του καρκίνου κατά τη φάση έναρξης, προαγωγής ή εξέλιξης είναι μια σημαντική προσέγγιση στη θεραπεία του καρκίνου. Κατά τη φάση έναρξης και προώθησης, η πρόληψη ή η αντιστροφή μπορεί να επιτευχθεί από αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Επίσης η αναστολή του πολλαπλασιασμού και η έναρξη της απόπτωσης είναι απαραίτητη στη φάση προαγωγής. [117]

Με αφορμή το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, οι πολυφαινόλες του κρασιού και των σταφυλιών έχουν εξεταστεί σε μεγάλο βαθμό για πιθανή αντικαρκινική δράση λόγω των ισχυρών αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων τους. Ομοίως, έχει εξεταστεί και αποδειχθεί ότι πολυφαινολικά εκχυλίσματα ανθέων ελιάς παρουσιάζουν αντιοξειδωτική και αντιμεταλλαξιγόνο δράση *in vitro*. Οι Kouka et al. απέδειξαν ότι σε επίπεδο κυττάρων τα εκχυλίσματα ανθέων ελιάς προστατεύουν τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες και βελτιώνουν την οξειδοαναγωγική κατάσταση. Τα εκχυλίσματα ασκούν μεγάλη αντιοξειδωτική ικανότητα λόγω των υδροξυλιωμένων φαινολικών ενώσεων όπως εκτιμάται με την απομάκρυνση ελεύθερων ριζών (DPPH<sup>•</sup>, ABTS<sup>•+</sup>) και την αύξηση των ενδογενών επιπέδων GSH, μειώνοντας ταυτόχρονα τη συγκέντρωση των ROS. [118] Επίσης, φαίνεται ότι οι φυσικές πολυφαινόλες μπορούν και ρυθμίζουν μοριακούς στόχους και οδούς



σηματοδότησης, που σχετίζονται με την επιβίωση των κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, τη μετανάστευση, την αγγειογένεση, τις ορμονικές δραστηριότητες και τα ένζυμα αποτοξίνωσης. [119]

Σε μια μελέτη, οι Stagos et al. χρησιμοποίησαν υδατικά και μεθανολικά εκχυλίσματα από σταφύλια *Vitis vinifera* δύο ελληνικών ποικιλιών, Μανδηλαριά (κόκκινα σταφύλια) και Ασύρτικο (λευκά σταφύλια), κλάσματα εμπλουτισμένα σε πολυφαινόλες από αυτά τα εκχυλίσματα και μεμονωμένες πολυφαινόλες (καφεϊκό οξύ, φερουλικό οξύ, γαλλικό οξύ, πρωτοκατεχικό οξύ και ρουτίνη). Τα δείγματα αυτά εξετάστηκαν για τις χημειοπροληπτικές δράσεις τους σε δύο *in vitro* δοκιμασίες, τον προσδιορισμό της αναστολής της τοποϊσομεράσης I και της αναστολής της θραύσης του DNA που προκαλείται από την μιτομυκίνη C (MMC). Η τοποϊσομεράση I είναι ένα ένζυμο που διασπά και στη συνέχεια ενώνει εκ νέου ένα κλώνο του DNA κατά τη διάρκεια κυτταρικών διεργασιών. Επειδή αυτό το ένζυμο εμπλέκεται σε πολλές ζωτικές κυτταρικές διαδικασίες, όπως είναι η αντιγραφή και η μεταγραφή θεωρείται καλός στόχος για αντικαρκινικά φάρμακα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα εκχυλίσματα και των δύο ποικιλιών ήταν ισχυροί αναστολείς της τοποϊσομεράσης I. Επιπλέον, από τις μεμονωμένες πολυφαινόλες, μόνο το καφεϊκό οξύ και το πρωτοκατεχικό οξύ ανέστειλαν την δράση του ενζύμου.

Όσον αφορά την άλλη δοκιμασία, είναι γνωστό ότι το MMC δημιουργεί οξειδωτικές ρίζες (ROS), οπότε δοκιμάστηκε η αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών. Η βλάβη του DNA που προκαλείται από τις ROS θεωρείται σημαντικός παράγοντας για μεταλλαξιγένεση και καρκινογένεση. Παρατηρήθηκε ότι το μεθανολικό εκχύλισμα ποικιλίας Ασύρτικο, το μεθανολικό και το υδατικό εκχύλισμα της ποικιλίας Μανδηλαριά μείωσαν σημαντικά την έκταση της βλάβης του DNA και το προστατευτικό αποτέλεσμα φαίνεται ότι εξαρτάται από τη δόση. Αντίθετα, οι τέσσερις πολυφαινόλες (καφεϊκό οξύ, φερουλικό οξύ, το γαλλικό οξύ και το πρωτοκατεχικό οξύ) ενίσχυσαν τη δραστηριότητα θραύσης του DNA από το MMC. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ίδιες οι πολυφαινόλες δρουν ως προοξειδωτικά κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. [120] Ωστόσο, τα προοξειδωτικά μόρια μπορούν επίσης να δρουν ως εκλεκτικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες κατά των καρκινικών κυττάρων πετυχαίνοντας τοξικά επίπεδα ROS. Οι πολυφαινόλες αν και θεωρούνται ισχυρά

αντιοξειδωτικά, η προοξειδωτική δράση τους σχετίζεται με προαποπτωτικό αποτέλεσμα σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων. [121]

Οι ίδιες ελληνικές ποικιλίες που χρησιμοποιήθηκαν στην προηγούμενη μελέτη, το Ασύρτικο (λευκά σταφύλια) και η Μανδηλαριά (κόκκινα σταφύλια) χρησιμοποιήθηκαν για μια ακόμη φορά από τους Stagos et al. [122] επίσης για πιθανή αντι-μεταλλαξιγόνο δράση. Πιο ειδικά, μεθανολικά και υδατικά εκχυλίσματα των σταφυλιών πλούσια σε πολυφαινόλες (trans-ρεσβερατρόλη, (+) - κατεχίνη, (-) - επικατεχίνη, κουερσετίνη, γαλλικό οξύ, φερουλικό οξύ) έδειξαν ανασταλτική δράση έναντι δύο μεταλλαξιγόνων της μπλεομυκίνης (κυτταροτοξικό) και του υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ), τα οποία χρησιμοποιήθηκαν ως μεταλλαξιγόνα στο στέλεχος *Salmonera typhimurium* TA102 (ευαίσθητο σε οξειδωτικά). Στο ίδιο πείραμα χρησιμοποιήθηκαν κλάσματα κόκκινων σταφυλιών πλούσια σε πολυφαινόλες και μεμονωμένες πολυφαινόλες (κουερσετίνη, (+) - κατεχίνη, (-) - επικατεχίνη, trans-ρεσβερατρόλη, γαλλικό οξύ και πρωτοκατεχικό οξύ) τα οποία όμως δεν μείωσαν ούτε αύξησαν τη δράση των μεταλλαξιγόνων. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η προστασία του DNA από μεταλλάξεις που προκαλούνται από ROS οφείλεται στη δράση των εκχυλισμάτων σταφυλιών. Ωστόσο, φαίνεται ότι αυτή η προστατευτική δράση ίσως να μην αποδίδεται πλήρως στις πολυφαινόλες αλλά μάλλον σε συνέργεια πολλών ενώσεων που υπάρχουν στα σταφύλια. [122]

Η ρεσβερατρόλη που υπάρχει στα σταφύλια και στο κρασί κατάφερε να μειώσει την οξειδωτική βλάβη του απομονωμένου DNA θύμου μόσχου *in vitro*, το οποίο επώαστηκε σε  $CrCl_3$  και  $H_2O_2$ . Το Cr (III) συμμετέχει σε αντιδράσεις τύπου Fenton, παράγοντας ρίζες υδροξυλίου από το  $H_2O_2$ , οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να βλάψουν το DNA. Έτσι, η χημειοπροληπτική δράση της ρεσβερατρόλης στον καρκίνο μπορεί να αποδοθεί στις αντιοξειδωτικές της ιδιότητες, ωστόσο θα πρέπει να δοκιμαστεί και *in vivo* για να εξακριβωθεί. [123]

Τα κύτταρα όγκων είναι γνωστό ότι παράγουν μεγάλη ποσότητα αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) λόγω του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού τους. Στην περίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, οι ROS ενισχύουν την εισβολή, μέρος της διαδικασίας μετάστασης των καρκινικών κυττάρων και επιπλέον προάγουν την έκφραση ενός αυξητικού

παράγοντα στα ηπατοκύτταρα, του HGF, που συμμετέχει στην εισβολή κυττάρων όγκου. Οι Daiki M. et al, χρησιμοποίησαν ρεσβερατρόλη και τους μεταβολίτες της σε ηπατώματα και απέδειξαν *in vitro* ότι κατέστειλαν την έκκριση HGF που διεγείρεται από τις ROS. Μάλιστα, επειδή η επαγωγή της έκφρασης του γονιδίου HGF από τις ROS παρατηρείται και σε άλλα είδη κυττάρων, θα μπορούσε να επεκταθεί η έρευνα της ρεσβερατρόλης. [124]

Σε μια άλλη μελέτη, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεμονωμένες πολυφαινόλες που υπάρχουν στο κρασί και στα σταφύλια όπως το καφεϊκό, το συριγγικό, το πρωτοκατεχικό και το φερουλικό (φαινολικά οξέα) έδειξαν αντιπολλαπλασιαστική δράση σε καρκινικά κύτταρα μαστού (T47D). Πιο ειδικά τα φαινολικά οξέα καφεϊκό οξύ και πρωτοκατεχικό οξύ (πρόδρομο άλλων φαινολικών οξέων) προκάλεσαν απόπτωση εντός 5 ημερών. [125] Επιπλέον, οι Damianaki A. et al, χρησιμοποίησαν συμπυκνωμένο κόκκινο κρασί και καθαρές πολυφαινόλες όπως κατεχίνη, επικατεχίνη, κουερσετίνη και ρεσβερατρόλη. Τα αποτελέσματά έδειξαν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις πολυφαινολών έχουν ευεργετική αντιπολλαπλασιαστική δράση στην ανάπτυξη των κυττάρων του καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αντιοξειδωτική δράση σε κάθε κυτταρική σειρά (MCF7, T47D και MDA-MB-231), τροποποιώντας την τοξική επίδραση του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> και την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και επιπλέον, στις κυτταρικές σειρές που είναι ευαίσθητες στις ορμόνες, παρατηρήθηκε μια αλληλεπίδραση κάθε πολυφαινόλης με στεροειδείς υποδοχείς. [126] Επιπλέον, οι Kamra M. et al. διερευνήσανε επίσης την επίδραση των παραπάνω αντιοξειδωτικών πολυφαινολών του κρασιού (επικατεχίνη, κατεχίνη, κουερσετίνη και ρεσβερατρόλη) στην ανάπτυξη τριών καρκινικών κυτταρικών σειρών του προστάτη (PC3, LNCaP και DU145). Τα δεδομένα έδειξαν ότι όλες οι πολυφαινόλες είχαν ανασταλτική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του προστάτη, μειώνοντας τη έκκριση NO. [127] Υπάρχει μια σημαντική σύνδεση μεταξύ του νιτρικού οξειδίου (NO) και της παθολογίας του καρκίνου, χωρίς πλήρη κατανόηση ακόμη. [128]

Επομένως, υπάρχει μια πιθανή σημασία της κατανάλωσης κρασιού και σταφυλιών πλούσιων σε πολυφαινόλες για τον έλεγχο καρκινικών κυττάρων, αν και απαιτούνται αρκετές *in vivo* έρευνες και κλινικές μελέτες ακόμα για να επιβεβαιώσουν την επίδραση

τους, καθώς οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες φυτικών εκχυλισμάτων που αποδεικνύονται in vitro δεν θεωρείται ότι είναι ίδιες in vivo. Αυτό γιατί in vitro δεν λαμβάνονται υπόψη οι μεταβολικοί μετασχηματισμοί και οι αλληλεπιδράσεις που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιολογική δράση των πολυφαινολών.

### 2.4.3 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια ασθένεια, η παρουσία της οποίας αυξάνεται ταχέως σε όλο τον κόσμο. Ο διαβήτης είναι μια ετερογενής ομάδα συνδρόμων, τα οποία χαρακτηρίζονται από αύξηση της γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία), η οποία προκαλείται από σχετική ή απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης. Οι διαβητικοί άνθρωποι μπορούν να διαιρεθούν σε δύο ομάδες, σε αυτούς που έχουν ινσουλινο-εξαρτώμενο διαβήτη (Τύπου 1) και σε αυτούς που έχουν μη ινσουλινο-εξαρτώμενο διαβήτη (Τύπου 2). Επιπλέον, έχουν αναγνωριστεί και άλλοι τύποι διαβήτη όπως ο διαβήτης ωρίμανσης των νέων και ο διαβήτης της κύησης. [129]

Ο χρόνιος μη ρυθμισμένος διαβήτης προκαλεί διάφορες μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, αθηροσκλήρωση, διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και νευρική βλάβη. [130] Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το οξειδωτικό στρες είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη παθογένεση του διαβήτη και μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικές επιπλοκές. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί αύξηση των ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων γλυκόζης σε ανεξάρτητους τύπους κυττάρων από την ινσουλίνη, όπως το ενδοθήλιο. Αυτές οι αυξημένες ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις γλυκόζης οδηγούν σε αυξημένο ρυθμό γλυκόλυσης, το οποίο αυξάνει τη ροή του πυροσταφυλικού (προϊόν της γλυκόλυσης) μέσω του κύκλου τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA) ή κύκλου του Krebs. Φαίνεται ότι η αυξημένη ροή πυροσταφυλικού μέσω του κύκλου Krebs είναι υπεύθυνη για την υπερπαραγωγή υπεροξειδίων και ROS στα μιτοχόνδρια των ενδοθηλιακών κυττάρων. [131] Οι ROS είναι πολύ αντιδραστικές και αντιδρούν με διάφορα κυτταρικά συστατικά όπως το DNA, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες προκαλώντας κυτταρική βλάβη. Παράλληλα, η

μεγάλη συγκέντρωση των ROS ενεργοποιεί προ-φλεγμονώδεις παράγοντες μεταγραφής όπως του NFκB που ρυθμίζει την έκφραση προ-φλεγμονωδών χημειοκινών και μορίων προσκόλλησης. Μονοκύτταρα προσελκύουν ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα που αυξάνουν περαιτέρω τη φλεγμονή των αγγείων. [132] Τόσο η αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος από που εκκρίνεται η ινσουλίνη, δύο σημαντικών γεγονότων στην παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου 2, συνδέονται με μια οξειδοαναγωγική ανισορροπία. [133] Έτσι, η ιδέα ότι αντιοξειδωτικές ενώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία για τον διαβήτη, είναι εξαιρετικά ενδιαφέροντα.

Γενικά, θεωρείται ότι η πρόληψη της ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 είναι στην πραγματικότητα πιο αποδοτική από τη θεραπεία και την εκδήλωση των επιπλοκών του. Τα τελευταία χρόνια, έχουν προκύψει στοιχεία ότι οι διατροφικές πολυφαινόλες των σταφυλιών και του κρασιού μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων τόσο σε επίπεδο απορρόφησης γλυκόζης όσο και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη [134] και κυρίως στην επίδρασή τους ως αντιοξειδωτικά. [135]

Οι Goutzourelas et al. [136] απέδειξαν ότι τα εκχυλίσματα από μίσχους σταφυλιών, παρουσίασαν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση in vitro. Οι μίσχοι σταφυλιών αποτελούν ένα υποπροϊόν της διαδικασίας οινοποίησης, και συνεισφέρουν στη συγκέντρωση των πολυφαινολών του κόκκινου κρασιού κατά την επαφή του χυμού με τα στέμφυλα. Η ομάδα διερεύνησε σε κυτταρικό επίπεδο, σε ενδοθηλιακά κύτταρα EA.hy926 και μυϊκά κύτταρα C2C12, την αντιοξειδωτική δράση των εκχυλισμάτων των μίσχων από τρεις ελληνικές ποικιλίες σταφυλιών, τη Μανδηλαριά, το Μαυροτράγανο και το Μοσχόμαυρο. Μιας και η υγεία των ενδοθηλιακών κυττάρων επηρεάζεται από τον διαβήτη, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη δοκιμή αντιοξειδωτικών σε αυτό το είδος κυττάρων. Αρχικά, τα εκχυλίσματα βλαστικών σταφυλιών δοκιμάστηκαν ως σαρωτές των ριζών DPPH• (έχει γίνει ήδη αναφορά για τη δοκιμή DPPH•) και ABTS•<sup>+</sup>.

*Δοκιμή σάρωσης ριζών με χρήση ABTS:*

*Το ABTS 2,2'-Azino-bis-(3-ethyl-benzthiazoline-sulphonic acid) παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ) και του ενζύμου περοξειδάση (HRP), οξειδώνεται και δημιουργείται η δραστική ρίζα  $ABTS^{\cdot+}$ , η οποία έχει κυανοπράσινο χρώμα. Έτσι, με την προσθήκη ενός αντιοξειδωτικού η ρίζα  $ABTS^{\cdot+}$  ανάγεται είτε μέσω προσθήκης ηλεκτρονίου είτε μέσω προσθήκης ατόμου υδρογόνου και αποχρωματίζεται σε βαθμό ανάλογο της συγκέντρωσης του αντιοξειδωτικού που προστέθηκε. Η αντιοξειδωτική δράση προσδιορίζεται συνήθως φασματοφωτομετρικά σε μήκος κύματος 734 nm. [137]*

Στο πείραμα, το εκχύλισμα Μανδηλαριάς ήταν ο πιο ισχυρός σαρωτής ριζών, ακολούθησε το εκχύλισμα Μαυροτράγανου σε ισχύ ενώ το Μοσχόμαυρο ήταν το πιο αδύναμο εκχύλισμα και για τις δύο δοκιμασίες DPPH και ABTS. Έτσι, παρόλο που και τα τρία εκχυλίσματα μίσχων είχαν παρόμοια πολυφαινολική συγκέντρωση στο σύνολο, φαίνεται ότι διέφεραν στην ικανότητά τους να απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι η διαφορά στην αντιοξειδωτική ισχύ οφείλεται στην ποιοτική πολυφαινολική περιεκτικότητα μεταξύ των τριών εκχυλισμάτων μίσχων (διαφορές στη συγκέντρωση και την ισχύ των πολυφαινολών trans-ρεσβερατρόλη, γαλλικό οξύ και κουερσετίνη).

Το οξειδωτικό στρες σε κυτταρικό περιβάλλον όπως στα ενδοθηλιακά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ασταθών υπεροξειδικών λιπιδίων από την οξείδωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (TBARS). Τα εκχυλίσματα Μανδηλαριάς και Μαυροτράγανου κατάφεραν να μειώσουν την υπεροξείδωση λιπιδίων μειώνοντας τα επίπεδα των TBARS που εκτιμήθηκαν φασματοφωτομετρικά και στα δύο είδη κυττάρων EA.hy926 και C2C12. Παράλληλα, τα επίπεδα ROS και GSH μετρήθηκαν με κυτταρομετρία ροής. Τα εκχυλίσματα Μανδηλαριάς και Μαυροτράγανου για μια ακόμη φορά συμπεριφέρθηκαν ως πιο ισχυρά αντιοξειδωτικά καθώς αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα GSH και μείωσαν τα επίπεδα ROS. Αντίθετα, το εκχύλισμα του Μοσχόμαυρου δεν επηρέασε τα επίπεδα GSH και ROS. Η αύξηση των επιπέδων GSH από εκχυλίσματα μίσχων σταφυλιών είναι σημαντική αφού η γλουταθειόνη είναι ένα από τα κυριότερα ενδοκυτταρικά αντιοξειδωτικά μόρια. [136]

Το 2009, σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, στην οποία συμμετείχαν 32 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έδειξε ότι τα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιού πλούσια σε φλαβονοειδή βελτίωσαν σημαντικά τους βιοδείκτες φλεγμονής, τους γλυκαιμικούς δείκτες και το οξειδωτικό στρες σε παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2. (Kar et. al., 2009). [138] Επιπλέον, οι πολυφαινόλες κόκκινου κρασιού βρέθηκε να έχουν ευεργετική επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στις συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 67 άνδρες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. [139] Οι Fujii et al. ανέφεραν ότι σε καλλιεργημένα κύτταρα χοίρου, LLC-PK1, η κυτταροτοξικότητα και το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης, αναστέλλεται από πολυφαινόλες σταφυλιού. [140]

Επιπλέον, η κατανάλωση ρεσβερατρόλης αποδείχθηκε ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 [141] και μπορεί να βελτιώσει τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. [142] Ωστόσο, επειδή οι μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι οι αποτελεσματικές δόσεις ρεσβερατρόλης εμπίπτουν σε ένα ευρύ φάσμα, απαιτούνται περαιτέρω δοκιμές για την καλύτερη κατανόηση της επίδρασης της ρεσβερατρόλης στον διαβήτη.[143]

Γενικά, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι πολυφαινόλες σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, ωστόσο προκύπτουν κάποια αντικρουόμενα αποτελέσματά που υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της αντιοξειδωτικής θεραπείας στην πρόληψη του διαβήτη και των επιπλοκών του. Επειδή, οι μηχανισμοί δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητοί χρειάζεται μεγαλύτερη κατανόηση του τρόπου δράσης των πολυφαινολών του κρασιού και των σταφυλιών καθώς επίσης και η αύξηση των κλινικών δοκιμών τους, θα βοηθούσε στην εκμετάλλευση των ωφέλιμων ιδιοτήτων τους.

#### 2.4.4 Νευρικό σύστημα

Οι νευρώνες για να διατηρήσουν τη σωστή λειτουργία τους, απαιτούν ισορροπία σε οξυγόνο και γλυκόζη. Σε περίπτωση που υπάρχει μεταβολική ανισορροπία και αύξηση ελεύθερων ριζών δημιουργείται οξειδωτικό στρες που μπορεί να βλάψει λιπιδικές μεμβράνες ή το DNA των νευρικών κυττάρων και να συντελέσει στην εμφάνιση και εξέλιξη νευροεκφυλιστικών ασθενειών. [144] Στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες έχουμε απώλεια νευρωνικών κυττάρων σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, η οποία είναι μη αναστρέψιμη και προοδευτική και σχετίζεται με την απώλεια της γνωστικής και συμπεριφορικής λειτουργίας της κίνησης. Οι κύριες νευροεκφυλιστικές ασθένειες περιλαμβάνουν τη νόσο του Alzheimer και τη νόσο του Parkinson.

Η νόσος του Alzheimer είναι μια προοδευτική, νευροεκφυλιστική ασθένεια, που προσβάλλει περισσότερο από το 5% του πληθυσμού με ηλικία άνω των 65 ετών. Πρόκειται για μια σύνθετη πολυπαραγοντική ασθένεια και παράγοντες όπως το κάπνισμα, η σωματική άσκηση, ο τρόπος ζωής, η διατροφή και η εκπαίδευση μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξή της. Η νευροπαθολογία της νόσου χαρακτηρίζεται από την παρουσία εξωκυττάρων γεροντικών πλακών αμυλοειδούς και ενδοκυττάρων νευροϊνιδιακών τολύπιων ή δεματίων που συνίστανται σε αποθέσεις ανώμαλου εκφυλισμένου κυτταρικού υλικού β-αμυλοειδούς που θεωρείται ότι οδηγεί σε προοδευτική απώλεια νευρώνων και εγκεφαλικών λειτουργιών. Πρόσφατα, έχουν προκύψει νέα δεδομένα που εξηγούν την παθογένεση της νόσου, λόγω οξειδωτικής βλάβης, που αυξάνει την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), την απώλεια μιτοχονδριακής λειτουργίας και την μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα, καθώς θα μπορούσαν να επηρεάσουν την παραγωγή και τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς και υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης «τ», οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο που θα μπορούσε να επιδεινώσει τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και την παραγωγή ROS. [145]

Η νόσος Parkinson είναι μια προοδευτική νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό κινητικών και μη κινητικών χαρακτηριστικών χωρίς να είναι πλήρως κατανοητή. Η πρόοδος της νόσου σχετίζεται με σημαντική απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία και στο ραβδωτό σώμα με αποτέλεσμα τη μείωση ντοπαμίνης



σε αυτές τις νευρικές οδούς. Το ντοπαμινεργικό σύστημα ασκεί μια τονική, υποστηρικτική επίδραση στην κινητική δραστηριότητα. [129],[146] Γενικά, όταν η ντοπαμίνη παράγεται σε μεγάλες ποσότητες και παραμένει σε ελεύθερη μορφή μπορεί εύκολα να οξειδωθεί σε συνθήκες οξειδωτικού στρες και να σχηματίσει δραστικές μορφές οξυγόνου, ROS. Οι ROS που δημιουργούνται από την οξείδωση της ντοπαμίνης εμπλέκονται στην καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων που σχετίζονται με τη γήρανση και ιδιαίτερα με τη νόσο Parkinson.[147]

Αρκετές είναι οι μελέτες που δείχνουν ότι στους περισσότερους ασθενείς με νόσο Parkinson, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες και μειωμένα επίπεδα ανηγμένης γλουταθειόνης, GSH. Επίσης, έχει παρατηρηθεί σε μια μελέτη ότι άτομα με νόσο Alzheimer έχουν εμφανίσει χαμηλά επίπεδα GSH στο πλάσμα. [148] Όπως ήδη έχει γίνει αναφορά, η GSH είναι ένα τριπεπτίδιο θειόλης που παρέχει προστασία από βλάβες που προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες, μέσω αναγωγής των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και ενεργεί μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα ένζυμα και είναι ιδιαίτερα σημαντικό για το κεντρικό νευρικό σύστημα, όχι μόνο λόγω των αντιοξειδωτικών του ιδιοτήτων, αλλά και επειδή παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Επομένως, έχει προταθεί ότι η αποκατάσταση των επιπέδων GSH στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο Parkinson και Alzheimer, καθώς επίσης και η μείωση των ROS μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την προστασία των νευρώνων από περαιτέρω καταστροφή. [144], [148] Η εγκεφαλική βλάβη πιθανόν να ξεκινά αρκετά χρόνια πριν εμφανιστεί ο νευροεκφυλισμός, γι' αυτό υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στην ανάπτυξη στρατηγικών που θα αποτρέψουν, θα καθυστερήσουν ή θα θεραπεύσουν τη δυσλειτουργία του εγκεφάλου.

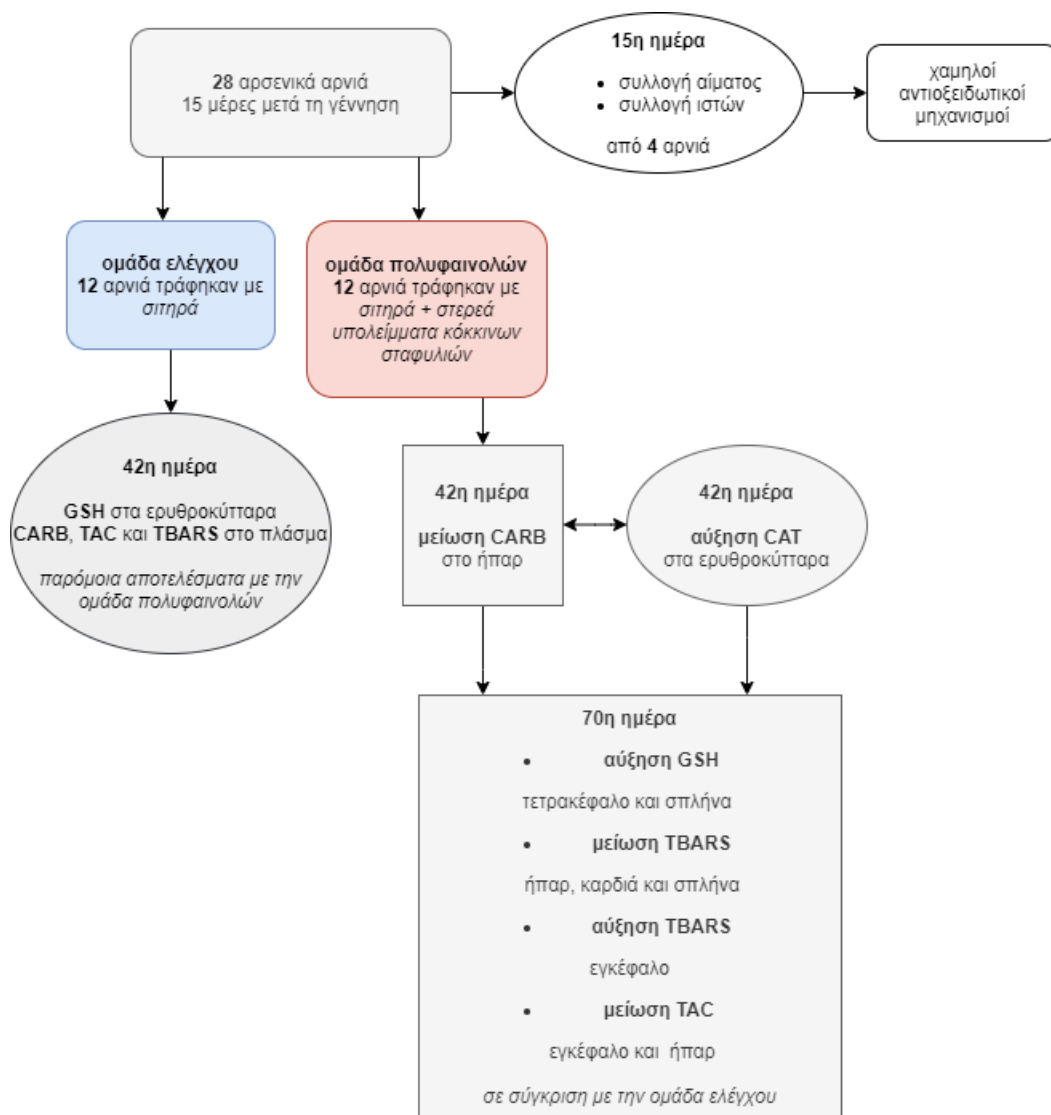
Φαίνεται ότι η κατανάλωση πολυφαινόλων μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική απόδοση και τις νευροεκφυλιστικές νόσους που προκύπτουν λόγω οξειδωτικού στρες, σύμφωνα με στοιχεία που έχουν προκύψει από δοκιμές σε ανθρώπους και άλλα μοντέλα. Αυτό θα μπορούσε να γίνει είτε με αύξηση της γλουταθειόνης είτε με μείωση των ROS σε νευρικούς ιστούς. [149] Κάτι τέτοιο φυσικά προϋποθέτει ότι οι πολυφαινόλες μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Γενικά οι πολυφαινόλες χαρακτηρίζονται από

χαμηλό επίπεδο απορρόφησης και βιοδιαθεσιμότητας ωστόσο, σύμφωνα με μελέτες, φαίνεται ότι τα φλαβονοειδή και οι μεταβολίτες τους μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να φτάσουν στο νευρικό σύστημα και η συσσώρευσή τους εξαρτάται από την λιποφιλικότητά τους. [150], [151] Μάλιστα, η σύζευξη (-) - επικατεχίνης, ενός φλαβονοειδούς, με γλυκουρονικό οξύ είχε παρατηρηθεί στο αίμα ανθρώπινης εγκεφαλικής κυτταρικής γραμμής. [149] Επιπλέον, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση εκχυλίσματος σπόρων σταφυλιού, τα οποία είναι πλούσια σε πολυφαινόλες και κυρίως προανθοκυανιδίνες, οδήγησε σε συσσώρευση υψηλών συγκεντρώσεων κατεχίνης, επικατεχίνης και των μεταβολιτών τους σε εγκέφαλο αρουραίων. [152]

Κατά την διαδικασία της οινοποίησης, πατώντας τα σταφύλια για να εκχυλιστεί ο χυμός τους, απομένουν τα στερεά υπολείμματα των σταφυλιών (*grape pomace*). Τα στερεά υπολείμματα περιλαμβάνουν το δέρμα, τους σπόρους και τους μίσχους των σταφυλιών. Ένα μέρος του στερεού υπολείμματος, εκχυλίζεται μαζί με τον χυμό των σταφυλιών κατά την παραγωγή κόκκινου κρασιού και μάλιστα είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες που μπορεί να δράσει ως ισχυρό αντιοξειδωτικό. Ενδιαφέρον έχει ένα πείραμα στο οποίο οι Kafantaris I. et al. [153] χρησιμοποίησαν το στερεό υπόλειμμα μιας ποικιλίας κόκκινων σταφυλιών Μοσχάτου από τον Τύρναβο Λάρισας και το προσθέσανε στη διατροφή αμνών με σκοπό να βρουν αν ενισχύονται οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί στο αίμα και σε ιστούς όπως ο εγκέφαλος, ο τετρακέφαλος μυς, ο σπλήνας, η καρδιά και το ήπαρ των ζώων. Οι δείκτες οξειδωτικού στρες που αξιολογήθηκαν ήταν η ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), η δραστικότητα καταλάσης (CAT), η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC), οι ουσίες που αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικά οξέα (TBARS), υποπροϊόντα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων, και τα καρβονύλια πρωτεΐνης (CARB) που υποδεικνύουν οξείδωση πρωτεΐνης. Η μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC) χρησιμοποιείται συχνά για την αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής κατάστασης των βιολογικών δειγμάτων και την αντιοξειδωτική απόκριση έναντι των ελεύθερων ριζών που παράγονται μια δεδομένη στιγμή. [154] Η προσθήκη των στερεών υπολειμμάτων σταφυλιών στη τροφή των ζώων αύξησε την αντιοξειδωτική δράση της τροφής όπως εκτιμήθηκε με τις δοκιμασίες σάρωσης ριζών DPPH και ABTS και αυτό οφείλεται κυρίως στην αύξηση της συνολικής

πολυφαινολικής σύνθεσης. Οι πολυφαινόλες κατάφεραν να βελτιώσουν την αντιοξειδωτική κατάσταση των αμνών που κατανάλωσαν την αντιοξειδωτική τροφή και παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των TBARS στους ιστούς του ήπατος, της καρδιάς και του σπλήνα καθώς και μείωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στο ήπαρ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, οι πολυφαινόλες κατάφεραν να αυξήσουν την GSH και να βελτιώσουν την αντιοξειδωτική ικανότητα αρκετών ιστών. Η αύξηση της GSH μπορεί να αποδοθεί είτε στον υψηλότερο ρυθμό ανακύκλωσης της που διευκολύνεται από ένζυμα όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και η ρεδοκτάση της γλουταθειόνης (GR), ή τον υψηλότερο ρυθμό βιοσύνθεσης που προκαλείται από τη λιγάση γ-γλουταμυλκουστεΐνης (γ-GCL) και τη συνθετάση της γλουταθειόνης (GS). [62] Στην περίπτωση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας TAC, αυτή μειώθηκε στον εγκέφαλο και στο ήπαρ. Στο ήπαρ, η μείωση της TAC δεν σημαίνει απαραίτητα ότι έχουμε μείωση των αντιοξειδωτικών, καθώς η αύξηση κάποιων αντιοξειδωτικών μορίων είναι αποτέλεσμα μείωσης κάποιων άλλων.

Όσον αφορά τον εγκέφαλο, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων TBARS στους αμνούς που τράφηκαν με πολυφαινόλες σε σύγκριση με τα ζώα ελέγχου, υποδηλώνοντας αύξηση της υπεροξειδωτικής των λιπιδίων. Για κάποιο αδιευκρίνιστο λόγο, η χορήγηση τροφής που συμπληρώθηκε με στερεά υπολείμματα σταφυλιών άσκησε προοξειδωτική δράση στον εγκέφαλο σε αντίθεση με άλλους ιστούς, υποδηλώνοντας ότι η τροφή είχε ειδική δραστηριότητα για τον ιστό. (Σχήμα 3). Ο εγκέφαλος περιέχει μεγάλες ποσότητες ακόρεστων λιπιδίων και γι' αυτό είναι πιο ευαίσθητος στην οξείδωση των λιπιδίων από άλλους ιστούς (αλυσιδωτές αντιδράσεις). Αυτό το προοξειδωτικό αποτέλεσμα αξίζει περαιτέρω διερεύνηση γιατί αντικρούεται από άλλες έρευνες που έχουν διεξαχθεί, και φανερώνουν ότι οι πολυφαινόλες παρέχουν αντιοξειδωτική του ιστού του εγκεφάλου. [153]



**Σχήμα 3:** Στερεό υπόλειμμα κόκκινου σταφυλιού προστέθηκε στη διατροφή αμνών και κατάφερε να αυξήσει την αντιοξειδωτική ικανότητά τους.

Παραδείγματος χάρη, οι Priftis et al. έδειξαν ότι η μέτρια κατανάλωση καφέ, *Coffea arabica*, για δύο εβδομάδες ενίσχυσε την κατάσταση οξειδοαναγωγής στο αίμα και στους περισσότερους ιστούς αρουραίων. Η υψηλότερη αύξηση παρατηρήθηκε στον εγκέφαλο και αντανakλάται μέσω της αύξησης αντιοξειδωτικών βιοδεικτών όπως της GSH και της TAC αλλά και από μείωση της οξείδωσης μακρομορίων όπως των TBARS και των CARB. [155] Φυσικά, είναι γεγονός η πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των διαφορετικών βιοδραστικών ενώσεων που υπάρχουν στο εκχύλισμα καφέ, και επιπλέον, δεν είναι γνωστό

ποιες ενώσεις του εκχυλίσματος συνέβαλαν στο αντιοξειδωτικό αποτέλεσμα. Ωστόσο επειδή το εκχύλισμα καφέ είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες αξίζει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση για την πιθανή αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών στον εγκέφαλο.

Σύμφωνα με τους Ho L. et al., οι πολυφαινόλες του κρασιού φαίνεται ότι συνεισφέρουν στη νόσο Alzheimer, καθώς ανακάλυψαν ότι η μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού μείωσε σημαντικά την ανάπτυξη της νόσου του Alzheimer σε διαγονιδιακά ποντίκια μοντέλου της νόσου Alzheimer. Φαίνεται ότι οι πολυφαινολικές ενώσεις του κόκκινου κρασιού ωφελούν τη νόσο, αν και δεν υπάρχουν πληροφορίες για συγκεκριμένες βιοδραστικές πολυφαινολικές ενώσεις που εμπλέκονται. [156] Επιπλέον, οι Pasinetti GM και Ho L. έδειξαν ότι το πολυφαινολικό εκχύλισμα σπόρων σταφυλιού (GSPE) μπορεί να ωφελήσει στην νόσο Alzheimer παρεμβαίνοντας στη μη φυσιολογική συσσωμάτωση και εναπόθεση πεπτιδίων Αβ και πρωτεΐνης «τ» στον εγκέφαλο αρουραίων. [152]

Επίσης, οι Anandhan et al. μελέτησαν την νευροπροστατευτική επίδραση της ρεσβερατρόλης του κόκκινου κρασιού, έναντι μιας πρωτεΐνης, της 1-μεθυλ-4-φαινυλ-1,2,3,6-τετραϋδροπυριδίνης (MPTP) η οποία προκάλεσε ιδιοπαθή νόσο Parkinson σε ποντίκια. Η MPTP είναι μια ισχυρή νευροτοξίνη, η οποία είναι ικανή να προκαλεί συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της νόσου Parkinson σε ανθρώπους και ζώα όπως τα ποντίκια. Μετά τη χορήγηση MPTP παρατηρήθηκε αύξηση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων στον εγκέφαλο γενικά, των ουσιών που αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικά οξέα (TBARS) στο ραβδωτό σώμα και αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), γεγονότα που παρατηρούνται σε ασθενείς με νόσο Parkinson. Επιπλέον, τα ποντίκια που έλαβαν MPTP έδειξαν μείωση της GSH και της περοξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx) οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες στον εγκέφαλο. Η θεραπεία με ρεσβερατρόλη βελτίωσε σημαντικά τα επίπεδα GSH και GPx στα ποντίκια και γενικότερα βελτίωσε κατά πολύ την αντιοξειδωτική ικανότητα. [157] Ένα εκχύλισμα από σταφύλια (*Vitis vinifera*), Regrapex-R, πλούσιο σε πολυφαινόλες χρησιμοποιήθηκε από τους Long J. et al. σε ένα μοντέλο της *Drosophila* με νόσο Parkinson. Αυτό το μοντέλο για τη νόσο του Parkinson περιγράφεται από απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων και από κινητική δυσλειτουργία που εμφανίζεται ως μια προοδευτική απώλεια της ικανότητας αναρρίχησης της *Drosophila*. Το εκχύλισμα

εκτός από την ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και προστασία που παρείχε στα μιτοχόνδρια, αναστέλλοντας την παραγωγή ROS, έδειξε νευροπροστατευτική επίδραση καθώς βελτίωσε την ικανότητα αναρρίχησης σε σχέση με τα έντομα μάρτυρες. Φυσικά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αξιολογηθεί η ικανότητα του εκχυλίσματος να προστατεύει από νευροεκφυλιστικές ασθένειες. [158]

Όσον αφορά το κρασί, η κατανάλωση αλκοόλ και κυρίως η υπερβολική κατανάλωση του συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο άνοιας εξαιτίας της αιθανόλης. Οι Deng et al. προσδιόρισαν τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και κινδύνου άνοιας, αποδεικνύοντας ότι η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής βλάβης, ενώ ο μειωμένος κίνδυνος για άνοια σχετίζεται με την μέτρια έως ελαφριά κατανάλωση. [145] Συνολικά, υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα που προκύπτουν από δοκιμές, και σύμφωνα με αυτές προκύπτουν πολλά οφέλη από την μέτρια κατανάλωση κρασιού αλλά και των υποπροϊόντων της οινοποίησης. Το νευροπροστατευτικό όφελος αποδίδεται στη μέτρια κατανάλωση κρασιού, ειδικότερα του κόκκινου. Το σταφύλι είναι μία από τις πλουσιότερες πηγές πολυφαινόλων, και το κρασί που προέρχεται από ερυθρές ποικιλίες περιέχει σημαντικά υψηλότερη ποσότητα πολυφαινόλων σε σχέση με το λευκό (2,5 g / L σε κόκκινο κρασί έναντι 0,3 g / L σε λευκό κρασί). [63] Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την εξακρίβωση των οφελών που έχουν οι πολυφαινόλες του κρασιού στην υγεία του εγκεφάλου και κυρίως στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες, ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε για πρόληψη είτε για θεραπεία. Επιπλέον, κατά την εξέταση της τελικής αντιοξειδωτικής δράσης του κρασιού, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη πιθανές συνεργιστικές ή ανταγωνιστικές επιδράσεις μεταξύ των διαφόρων ενώσεων πολυφαινόλων στο μείγμα.

#### 2.4.5 Μυϊκό σύστημα και άσκηση

Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η έντονη σωματική άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες. Μάλιστα, η παραγωγή ελευθέρων ριζών είναι μεγαλύτερη όταν αυξάνεται η ένταση και η διάρκεια της άσκησης. Έτσι, η επίπονη άσκηση μπορεί να επάγει οξειδωτικό στρες στον σκελετικό μυ και σε άλλα όργανα του σώματος λόγω της αυξημένης παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου, ROS. Οι ROS που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της συστολής των μυών, προέρχονται είτε από την αναπνευστική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια είτε από άλλες πηγές. [159] Έχει αποδειχθεί ότι η πρόσληψη οξυγόνου κατά τη διάρκεια της άσκησης αυξάνεται πάρα πολλές φορές όπως και τα επίπεδα οξυγόνου στους μύες. Έτσι, ο αριθμός των ηλεκτρονίων που διαρρέουν από την αναπνευστική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι πολύ υψηλότερος σε σύγκριση με εκείνο τον αριθμό που διαρρέουν σε κατάσταση ηρεμίας. [45]

Η οξειδάση της ξανθίνης (XO) έχει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή οξειδωτικών κατά την εξαντλητική άσκηση και συμμετέχει στη δημιουργία RONS. Ο ρόλος της οξειδάσης της ξανθίνης είναι διττός καθώς όχι μόνο συμμετέχει στην παραγωγή αντιδραστικών ειδών αλλά και στη δημιουργία ουρικού οξέος, μια από τις πιο ισχυρές αντιοξειδωτικές ενώσεις στο πλάσμα. [102] Η παραγωγή οξειδωτικών όπως οι RONS σε μέτρια ή χαμηλά επίπεδα επιδρά ως σήμα για την προσαρμογή των κυττάρων στην άσκηση. Σύμφωνα με τον M. B. Reid (2001) οι RONS δημιουργούνται συνεχώς στους μύες των υγιών ατόμων και αυτά τα μόρια ρυθμίζουν διάφορες λειτουργίες όπως την ανάπτυξη και τον μεταβολισμό, τη ροή του αίματος και τη συσταλτική λειτουργία. Ωστόσο, όταν υπάρχει υπερπαραγωγή αυτών, μπορεί να προκληθεί κυτταρική βλάβη. [160]

Οι Michailidis et al. μέσα από την διερεύνηση της μεταβολής των δεικτών οξειδωτικού στρες στην πορεία του χρόνου μετά από μια οξεία περίοδο έντονης καρδιαγγειακής άσκησης, εξέτασαν την πορεία της ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) καθώς έχει έναν κρίσιμο ρόλο στην αντιοξειδωτική άμυνα των μυών κατά τη διάρκεια της άσκησης παρέχοντας υπόστρωμα για την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx), διατηρώντας ισορροπία στην οξειδοαναγωγική κατάσταση. [159] Σύμφωνα με την έρευνά τους, η άσκηση μείωσε την ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), αύξησε την οξειδωμένη μορφή, GSSG, και μείωσε την

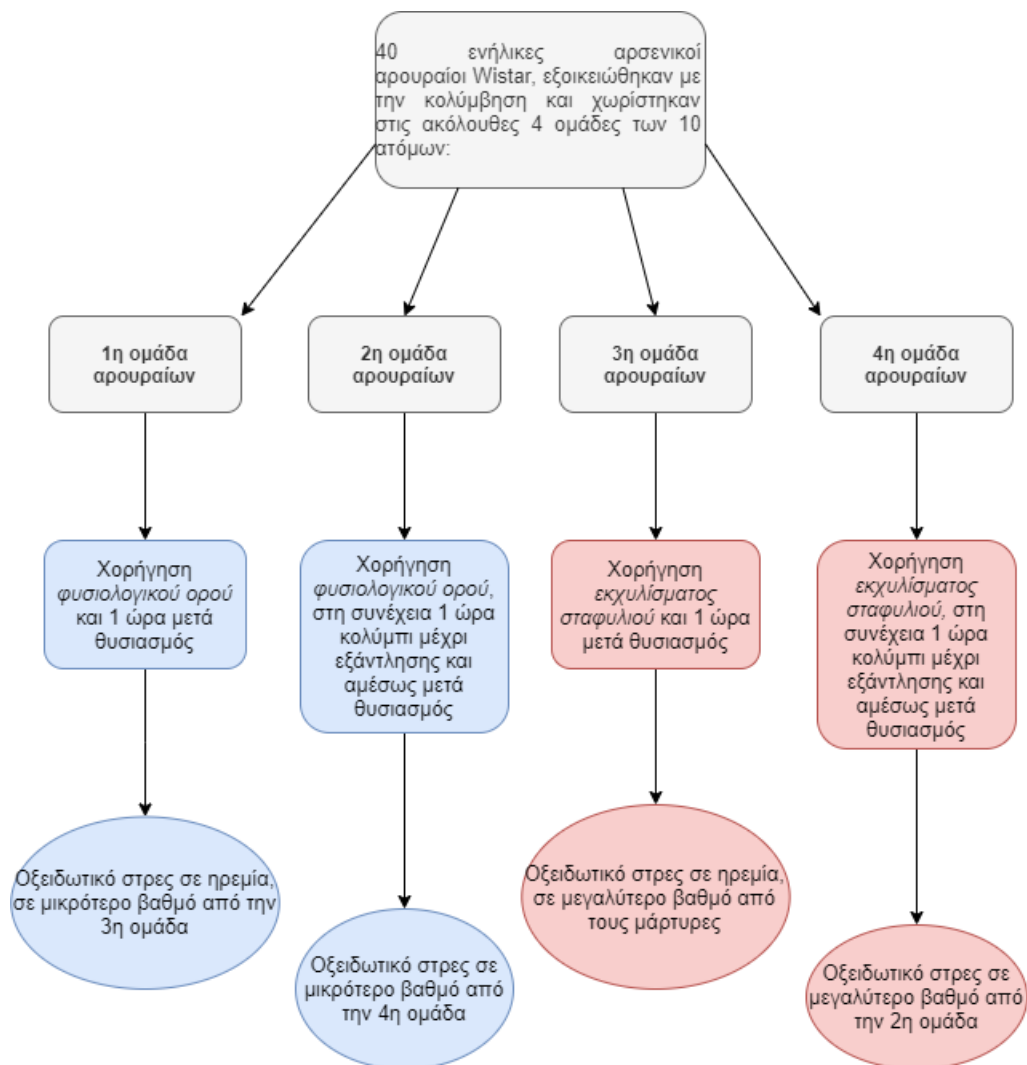
αναλογία τους. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι μετά την άσκηση, η παροχή GSH από το ήπαρ ίσως να μην επαρκεί λόγω της αυξημένης ανάγκης κατά τη διάρκεια της άσκησης ή επιπλέον μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη κάθαρση της GSH λόγω της αυξημένης κατανάλωσης της από τους μύες, για αρκετές ώρες μετά την άσκηση. Επίσης, αρκετές μελέτες έχουν δείξει σημαντική αύξηση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων στο πλάσμα μετά από αερόβια άσκηση καθώς και αυξημένα καρβονύλια πρωτεΐνης που προέρχονται κυρίως από την οξειδωση της αλβουμίνης και άλλων πρωτεϊνών του ορού. Η αλβουμίνη έχει προταθεί ως δείκτης οξειδωτικού στρες, καθώς έχει βρεθεί ότι η έντονη άσκηση αυξάνει την οξειδωμένη μορφή της αλβουμίνης στον ανθρώπινο ορό και σκελετικό μυ αρουραίου. [45] Επιπλέον, η αύξηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC) στον ορό μετά την άσκηση υποδηλώνει ότι η οξεία άσκηση ενεργοποιεί την αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού, ίσως λόγω αύξησης του αντιοξειδωτικού ουρικού οξέος μετά την άσκηση. Βέβαια, υπάρχουν αρκετά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να μετριαστεί με τη χρόνια αερόβια και αναερόβια προπόνηση, μέσω αύξησης της ενδογενούς παραγωγής αντιοξειδωτικών, μείωσης της παραγωγής ελευθέρων ριζών ή συνδυασμού και των δύο. [161], [160] Ωστόσο, οι ενδογενείς μηχανισμοί για την απομάκρυνση των ROS καθίσταται ανεπαρκείς κάποιες φορές και σε αυτή την περίπτωση η αντιοξειδωτική συμπλήρωση θα μπορούσε να αποτρέψει τις αρνητικές συνέπειες της υπερβολικής συσσώρευσης ελεύθερων ριζών. Έτσι, υπάρχει ένα μεγάλο ενδιαφέρον για το πως ανταποκρίνεται ο οργανισμός μετά την μέτρια ή και έντονη άσκηση, αφού καταναλωθούν αντιοξειδωτικά όπως οι πολυφαινόλες, καθώς αναμένεται μείωση του οξειδωτικού στρες.

Μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση είναι αυτή των Veskoukis et al. [102] οι οποίοι είχαν ως στόχο να διερευνήσουν τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες ενός εκχυλίσματος σταφυλιού του είδους *Vitis vinifera*, της ποικιλίας Μπατίκι Τυρνάβου που είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες, τόσο *in vitro* όσο και σε ένα μοντέλο *in vivo* σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι περισσότερες πολυφαινόλες του εκχυλίσματος που ανιχνεύθηκαν με την μέθοδο HPLC-HRMS, όπως η κατεχίνη ανιχνεύονται και στο κρασί.



Αρχικά οι ερευνητές εξέτασαν το εκχύλισμα για την πιθανή αντιοξειδωτική του ικανότητα και διαπίστωσαν ότι έχει ισχυρές αντιοξειδωτικές και χημειοπροληπτικές ιδιότητες *in vitro* καθώς απομακρύνει τις ελεύθερες ρίζες (DPPH• ή ABTS•<sup>+</sup>) και αποτρέπει τη βλάβη του DNA που προκαλείται από τις ρίζες ROO• και OH•. Όσον αφορά τη χημειοπροληπτική δράση, το DNA πλασμιδίου Bluescript-SK εκτέθηκε σε UV plus H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (η υπεριώδης ακτινοβολία είναι ένας από τους κύριους παραγωγούς OH•) και στην ελεύθερη ρίζα ROO•. Το εκχύλισμα φάνηκε να προστατεύει το DNA που εκτέθηκε στις ρίζες ROO• και OH• σε σύγκριση με τον μάρτυρα.

Στη συνέχεια της έρευνας, το εκχύλισμα σταφυλιού χρησιμοποιήθηκε σε ένα *in vivo* πειραματικό μοντέλο χρησιμοποιώντας την άσκηση, δηλαδή την εξαντλητική κολύμβηση ως οξειδωτικό ερέθισμα (Σχήμα 4). Το εκχύλισμα σταφυλιού χορηγήθηκε σε μια ομάδα αρουραίων και προκάλεσε οξειδωτικό στρες σε ηρεμία. Το οξειδωτικό στρες εκδηλώθηκε με αυξημένη συγκέντρωση πρωτεϊνικών καρβονυλίων στο πλάσμα και στην καρδιά, αύξηση των TBARS στο πλάσμα και μειωμένη συγκέντρωση της ανηγμένης γλουταθειόνης, GSH, του ήπατος στους αρουραίους σε σχέση με τους μάρτυρες. Στη συνέχεια, σε μια δεύτερη ομάδα αρουραίων (δεν τους χορηγήθηκε το εκχύλισμα) μετά την άσκηση, όπως ήταν αναμενόμενο αυξήθηκε η δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης (XO), η οποία συμβάλει στην αύξηση της παραγωγής των ελεύθερων ριζών. Επίσης, η άσκηση προκάλεσε αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στο πλάσμα, στα ερυθροκύτταρα και στην καρδιά, αύξηση της συγκέντρωσης των TBARS στο πλάσμα, στα ερυθροκύτταρα, στο γαστροκνύμιο μύ και στην καρδιά, αύξηση της TAC στο πλάσμα και μείωσης της συγκέντρωσης της GSH στο ήπαρ.



**Σχήμα 4:** Εκχύλισμα σταφυλιού πλούσιο σε πολυφαινόλες του είδους *Vitis vinifera*, χορηγήθηκε σε 20 αρουραίους, έτσι ώστε να εξεταστεί η πιθανή αντιοξειδωτική δράση in vivo σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Έπειτα, η χορήγηση εκχυλίσματος σταφυλιών σε μια τρίτη ομάδα αρουραίων που ασκήθηκαν, ανέστειλε κατά περίπου 30% τη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης στο πλάσμα μετά την άσκηση. Η οξειδάση της ξανθίνης είναι υπεύθυνη σε ένα μεγάλο βαθμό για την παραγωγή ελεύθερων ριζών κατά τη διάρκεια της άσκησης και πρόκλησης οξειδωτικού στρες, αλλά και παραγωγής του ισχυρού αντιοξειδωτικού ουρικού οξέος. Έτσι, η μικρή αυτή αναστολή του ενζύμου δεν προκάλεσε μεγάλη διαφορά στην οξειδοαναγωγική ισορροπία. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης από την

αλλοπουρινόλη προκαλεί οξειδωτικό στρες και μειώνει την απόδοση της άσκησης σε αρουραίους.[162] Η χορήγηση εκχυλίσματος σε συνδυασμό με την άσκηση προκάλεσε οξειδωτικό στρες σε μεγαλύτερο βαθμό από αυτό που προκαλείται από την άσκηση μόνο, δηλαδή χωρίς την κατανάλωση του εκχυλίσματος σταφυλιών. Συγκεκριμένα, αυξήθηκε η συγκέντρωση των TBARS στα ερυθροκύτταρα και στο ήπαρ και μειώθηκε η GSH στα ερυθροκύτταρα. Με βάση αυτό το αποτέλεσμα, οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι ένα εκχύλισμα σταφυλιού, το οποίο εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση *in vitro* δεν σημαίνει απαραίτητα ότι θα έχει την ίδια δράση *in vivo* είτε σε ηρεμία είτε μετά την άσκηση. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η εμφάνιση προοξειδωτικής δράσης εκτιμάται ότι μπορεί να έχει την ικανότητα να ενεργοποιήσει ενδογενείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς. [102]

Αρκετές είναι οι μελέτες στις οποίες διαπιστώνεται ότι η κατανάλωση πολυφαινόλων έχει αντίκτυπο στη βελτίωση και ανάκαμψη της μυϊκής βλάβης. Παραδείγματος χάρη, σε ένα *in vitro* πείραμα των Goutzourelas N. et al., στο οποίο έχει γίνει ήδη αναφορά, το εκχύλισμα σταφυλιού Μπατίκι Τυρνάβου, αύξησε σε μεγάλο βαθμό τα επίπεδα GSH σε μυϊκά κύτταρα πριν από τη χορήγηση του τριτ.-βουτυλίου (tBHP, οξειδωτικός παράγοντας) σε σύγκριση με κύτταρα που υποβλήθηκαν σε αγωγή μόνο με τον οξειδωτικό παράγοντα. Ενδιαφέρον φαίνεται το γεγονός ότι τα επίπεδα GSH στα κύτταρα μυών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με εκχύλισμα σταφυλιού πριν από τη χορήγηση tBHP, ήταν ακόμη υψηλότερα από τα επίπεδα GSH των κυττάρων που δεν τους χορηγήθηκε το εκχύλισμα. Επομένως, είναι μεγάλη η σημασία και ο ρόλος των αντιοξειδωτικών πολυφαινόλων των σταφυλιών στην αύξηση των επιπέδων της GSH στα μυϊκά κύτταρα και τελικά στην προστασία του σκελετικού μυ από το οξειδωτικό στρες, επόμενως είναι ανάγκη η περαιτέρω διερεύνηση. [98]

Επίσης, οι González-Garrido JA et al. έδειξαν ότι η βραχυπρόθεσμη κατανάλωση κακάου μείωσε σημαντικά την οξειδωτική και μυϊκή βλάβη νέων ποδοσφαιριστών μετά την άσκηση. [163] Οι σπόροι κακάου περιέχουν αρκετές πολυφαινόλες, μερικές από τις οποίες είναι οι μονομερείς φλαβάνες-3-όλες ή κατεχίνες, οι επιγαλοκατεχίνες, οι κατεχίνες, οι προανθοκυανιδίνες και οι ανθοκυανίνες. [164] Οι ποδοσφαιριστές κατανάλωσαν κατά μέσο όρο 25,1 g την ημέρα κακάο για 7 ημέρες, και δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στα

TBARS, ωστόσο παρατηρήθηκε αύξηση της TAC και της GHPx (μειώνει το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> και υπεροξείδια των λιπιδίων), στοιχεία που υποδηλώνουν αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας μετά την άσκηση. [163] Επιπλέον, μια ομάδα νέων ποδηλατών ασχολήθηκε με ένα πρόγραμμα ελεγχόμενης φυσικής προπόνησης, αερόβιας σωματικής άσκησης για 90 λεπτά που προκάλεσε οξειδωτικό στρες και μυϊκή βλάβη. Η μια ομάδα των ποδηλατών κατανάλωσε ένα αντιοξειδωτικό ποτό που περιείχε κυρίως συμπυκνωμένο χυμό σταφυλιού, βατόμουρου και κόκκινης σταφίδας. Σε σύγκριση με ένα εικονικό ποτό, το ποτό με τα πολυφαινολικά αντιοξειδωτικά αποδείχθηκε ικανό να μειώσει τον βαθμό οξείδωσης των πρωτεϊνών που προκαλείται από τη σωματική δραστηριότητα. [165] Αντίστοιχα αποτελέσματα είχε η μελέτη των Pilaczynska-Szczesniak L et al., οι οποίοι διερεύνησαν την επίδραση της αυξημένης πρόσληψης ανθοκυανινών, που περιέχεται στο χυμό αρώνιας (chokeberry), στο οξειδωτικό στρες που δημιουργείται σε κωπηλάτες που εκτελούν σωματική άσκηση. Οι συγκεντρώσεις των TBARS στα δείγματα που συλλέχθηκαν 1 λεπτό μετά την άσκηση δοκιμής και μετά από μια περίοδο ανάκτησης 24 ωρών ήταν σημαντικά χαμηλότερα στα άτομα που έλαβαν τον αντιοξειδωτικό χυμό αρώνιας, πλούσιο σε ανθοκυανίνες από ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης ήταν χαμηλότερη στα δείγματα που συλλέχθηκαν 1 λεπτό μετά την άσκηση και η δραστηριότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD, μετατρέπει το ανιόν σουπεροξειδίου σε υπεροξείδιο του υδρογόνου) ήταν χαμηλότερη στα δείγματα που ελήφθησαν μετά από ανάκτηση 24 ωρών, σε σύγκριση με τα άτομα που δεν έλαβαν τον χυμό. Η γνώμη των ερευνητών για την παραπάνω μείωση των ενζύμων είναι ότι αυτό συνέβη γιατί υπήρχε μικρότερη ανάγκη για ενεργοποίηση ενδογενών αντιοξειδωτικών μηχανισμών λόγω συμπλήρωσης με τον αντιοξειδωτικό χυμό. [166] Όλες αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών πολυφαινολών μπορεί να περιορίσει την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από την άσκηση, πιθανότατα ενισχύοντας το ενδογενές αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα ή λόγω σάρωσης των ελεύθερων ριζών.

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που δείχνουν την αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών in vivo, όταν χορηγούνται πριν από την άσκηση. Η αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών έχει αποδειχθεί in vitro και θεωρείται αδιαμφισβήτητη. Κατά συνέπεια, θα

πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω η δράση των πολυφαινολών του κρασιού, έτσι ώστε να εξακριβωθεί το όφελος των πολυφαινολών στους οργανισμούς. Όσον αφορά την εξαντλητική άσκηση, η υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών που προκαλείται από την άσκηση είναι πολύ υψηλή κάποιες φορές ώστε να ανταποκριθούν οι ενδογενείς μηχανισμοί σάρωσης. Επίσης, η βλάβη των μυών προκαλεί έκρηξη ουδετερόφιλων τα οποία με την σειρά τους μπορούν να παράγουν επιπλέον ROS, ταυτόχρονα τα λιπίδια και οι πρωτεΐνες της μεμβράνης καταστρέφονται από αντιδράσεις οξειδωσης, γι' αυτό είναι ανάγκη για χρήση αντιοξειδωτικών πολυφαινολών κατά τη διάρκεια της άσκησης που προκαλεί μυϊκή βλάβη. [167]

Βέβαια, καλό είναι να εξεταστεί μια μεταβλητή που είναι η στιγμή της χορήγησης των πολυφαινολών καθώς μπορεί να επηρεάσει το αντιοξειδωτικό αποτέλεσμα. Για παράδειγμα, το αποτέλεσμα μπορεί να διαφέρει εάν το εκχύλισμα ή το συμπλήρωμα πολυφαινολών χορηγείται πριν ή μετά την άσκηση, ή ακόμη κι αν χορηγείται υπό χρόνια συμπλήρωση. [102] Τέλος, επειδή η αντιοξειδωτική χορήγηση πιθανόν να αποτρέπει κυτταρικές προσαρμογές, στις οποίες η μέτρια συγκέντρωση οξειδωτικών είναι χρήσιμη, θα πρέπει να εξεταστεί η σύσταση λήψης αντιοξειδωτικών πολυφαινολικών συμπληρωμάτων και σε ποια συγκέντρωση πριν από τη μέτρια άσκηση ώστε να μην μπορεί να αποτρέψει χρήσιμες προσαρμογές που προκαλούνται από την άσκηση. [160]

## **2.5 Εφαρμογές και χρήσεις των πολυφαινολών του κρασιού**

Αποδεικνύεται ότι η υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών στο ανθρώπινο οργανισμό σχετίζεται με την παθοφυσιολογία και την ανάπτυξη διαφόρων ασθενειών που συνδέονται στενά με την οξειδωτική βλάβη. Επομένως, η κατανάλωση αντιοξειδωτικών θρεπτικών συστατικών μέσω τροφίμων ή συμπληρωμάτων διατροφής θα μπορούσε να αποτρέψει τις επιβλαβείς επιπτώσεις των ελεύθερων ριζών στην υγεία των ανθρώπων. [168]

### 2.5.1 Συμπληρώματα διατροφής και λειτουργικά τρόφιμα

Η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια και αποτελεί θέμα ενδιαφέροντος για πολλούς καταναλωτές. Ήδη κυκλοφορούν στο εμπόριο συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν πολυφαινόλες του κρασιού και των σταφυλιών όπως η ρεσβερατρόλη και η κουερσετίνη με ισχυρισμό υγείας ως αντιοξειδωτικά. Επιπλέον, έχει ενδιαφέρον η παραγωγή συμπληρωμάτων διατροφής που περιλαμβάνουν εκχυλίσματα κόκκινου κρασιού ή μείγμα μεμονωμένων πολυφαινολών του. Για την παραγωγή αυτών των προϊόντων καλό θα ήταν να εκτιμηθούν οι κατάλληλες συγκεντρώσεις των δραστικών συστατικών του ώστε να αποτελεί ασφαλή πρόταση παραδείγματος χάρη για αθλητές. Κατά την έντονη άσκηση, η κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται, το ίδιο και η παραγωγή ελεύθερων ριζών που προκαλούν βλάβες στο μυϊκό ιστό. Το οξειδωτικό στρες που προκύπτει επιδρά αρνητικά στα λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών και σε άλλα μακρομόρια, όπως επίσης μειώνει την αντοχή και την απόδοση στην άσκηση. Επομένως, η πρόσληψη αντιοξειδωτικών θα μπορούσε να μειώσει το οξειδωτικό στρες και να βελτιώσει την απόδοση. Βέβαια, θα πρέπει πρώτα να καθοριστεί ο χρόνος κατανάλωσής του και η συγκέντρωση των αντιοξειδωτικών, ώστε να εξασφαλίσουν τα οφέλη της αντιοξειδωσης και της απόδοσης στην άσκηση που προσφέρουν τα συμπληρώματα.

Επίσης, τα διατροφικά αυτά προϊόντα που περιέχουν πολυφαινόλες του κρασιού χάρη στις ισχυρές αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες μπορούν να συμπληρώσουν διατροφή που υστερεί σε αντιοξειδωση ή λόγω αυξημένου οξειδωτικού στρες να προστεθούν στη διατροφή. Έτσι, είναι αρκετά ενδιαφέρουσα η δυνατότητα ελέγχου της αντιοξειδωτικής άμυνας των ανθρώπων με τη μέτρηση αντιοξειδωτικών δεικτών στο αίμα και στα κύτταρα όπως της γλουταθειόνης ή τη μέτρηση προϊόντων οξειδωτικής βλάβης (TBARS, πρωτεϊνικά καρβονύλια) ώστε να σχεδιαστεί ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα διατροφής που πολύ πιθανόν να συμπεριλαμβάνει πολυφαινολικά αντιοξειδωτικά του κρασιού και των σταφυλιών. [4a]

Λειτουργικά τρόφιμα θεωρούνται οι φυσικές τροφές οι οποίες επιπλέον των θρεπτικών συστατικών που περιέχουν, έχει γίνει προσθήκη άλλων συστατικών έτσι ώστε να έχουν

πρόσθετες ιδιότητες με όφελος την υγεία των ανθρώπων. Συνήθως, αυτά τα τρόφιμα συνεισφέρουν στην υγεία και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών. Έτσι, ο εμπλουτισμός τροφίμων όπως είναι τα δημητριακά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, οι χυμοί και ροφήματα, με εκχυλίσματα σταφυλιών και κρασιού, με συνδυασμό πολυφαινόλων ή μεμονωμένων φλαβονοειδών θα είναι πολύ χρήσιμος. Ο εμπλουτισμός της καθημερινής διατροφής με αυτά τα παραπάνω αντιοξειδωτικά τρόφιμα θα μπορούσε να προάγει την υγεία, συμπληρώνοντας την μη ισορροπημένη διατροφή, ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα και περιορίζοντας το οξειδωτικό στρες και πολλές ασθένειες. Βέβαια, αυτά τα λειτουργικά τρόφιμα που είναι εμπλουτισμένα με πολυφαινόλες όπως και κάθε άλλο λειτουργικό τρόφιμο θα πρέπει να καταναλώνονται με προσοχή και σύμφωνα με τις ανάγκες του καθενός. Μάλιστα, ενδιαφέρον έχει η δυνατότητα μέτρησης των αντιοξειδωτικών που υπάρχουν σε ένα λειτουργικό τρόφιμο και επιπλέον η απόκτηση ισχυρισμών υγείας, ώστε να καταναλώνεται ανάλογα την ανάγκη του καθενός σε αντιοξειδωτικά.[4a]

Παρόλο που οι πολυφαινόλες του κρασιού φαίνεται να έχουν όφελος σε καρδιαγγειακά νοσήματα, στον διαβήτη, στον καρκίνο και σε ασθένειες του νευρικού συστήματος, δεν υπάρχουν προϊόντα που μπορούν να ισχυριστούν αυτές τις δράσεις. Στην πραγματικότητα θα πρέπει να διεξαχθεί αρκετή έρευνα ακόμη τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους για να σχεδιαστούν σκευάσματα ή φάρμακα. Η ανάπτυξη φαρμάκων θα ήταν μια πρόκληση για την επίσημη των φαρμάκων. Βέβαια, ένα πρόσφατο προϊόν είναι ένα co-drug, στο οποίο έχει γίνει σύζευξη της φλαβονοειδούς επικατεχίνης με κυστεΐνη με σκοπό την αύξηση της επιβίωσης των κυττάρων και των επιπέδων GSH για προστασία του νευρικού ιστού. Τα co-drugs είναι φάρμακα όπου δύο διαφορετικές ενώσεις με συνεργική δράση, συνδέονται. Παραδείγματος χάρη, έχουν σχεδιαστεί co-drugs για τη νόσο του Parkinson, συνδέοντας την GSH με την L-dopa. [169]

Ωστόσο, οι πολυφαινόλες μπορούν να δράσουν με τρόπο που ευνοούν το οξειδωτικό στρες. Αυτό παρατηρείται κυρίως όταν τα αντιοξειδωτικά μόρια χορηγούνται μεμονωμένα και όχι ως μέρος της διατροφής (φρούτα ή λαχανικά) καθώς φαίνεται ότι δεν είναι το ίδιο προστατευτικά. [170] Τα βιοδραστικά συστατικά των συμπληρωμάτων διατροφής

διαφέρουν από αυτά των τροφίμων, καθώς οι μορφή, οι προσμίξεις και οι συγκεντρώσεις στις οποίες καταναλώνονται και οι συνθήκες υπό τις οποίες χρησιμοποιούνται ενδέχεται να διαφέρουν. Επομένως, απαιτείται περαιτέρω έρευνα και αρκετές κλινικές μελέτες ώστε να χαρακτηριστούν οι πολύπλοκες και άγνωστες επιδράσεις των συμπληρωμάτων διατροφής αντιοξειδωτικών πολυφαινόλων στον οργανισμό, πριν χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία ή πρόληψη της καθημερινής οξειδωτικής βλάβης των κυττάρων. Επίσης, θα πρέπει να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους και να καθοριστούν τα κατάλληλα χρονικά σημεία, οι κατάλληλες συγκεντρώσεις και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα σκευάσματα και τρόφιμα. Επιπλέον, η παρακολούθηση της χρήσης συμπληρωμάτων γενικά είναι ιδιαίτερα σημαντική σε χώρες όπου δεν απαιτείται έγκριση πριν από την αγορά τους για την ανίχνευση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. [171]

### **2.5.2 Καλλυντικά και αντιοξειδωτικά**

Η γήρανση του δέρματος είναι μια φυσική διαδικασία που συμβαίνει λόγω γενετικών, ορμονικών, διατροφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Μάλιστα, το περιβαλλοντικό στρες και η υπεριώδης ακτινοβολία επιδρούν στο δέρμα, προκαλώντας την παραγωγή ελεύθερων ριζών (ROS) που οδηγούν σε φωτογήρανση. Το αποτέλεσμα της φωτογήρανσης είναι η μείωση του κολλαγόνου, η φλεγμονή και η διαταραχή των μελανοκυττάρων. Γι' αυτό το λόγο, έχουν σχεδιαστεί καλλυντικά προϊόντα εμπλουτισμένα με αντιοξειδωτικά ώστε να προστατεύουν το δέρμα από την φωτογήρανση και τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται από την υπεριώδη ακτινοβολία. [172] Φυσικά προϊόντα όπως φυτικά εκχυλίσματα έχουν συσχετιστεί με την κυτταρική προστασία κατά του οξειδωτικού στρες και της αντιγήρανσης του δέρματος έναντι του περιβαλλοντικού στρες. Εκχυλίσματα σπόρων και φύλλων της αμπέλου, *Vitis vinifera* L. (Vitaceae), φαίνεται ότι προστατεύουν από την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από την υπερέκθεση σε UVA. Φυσικά, οι δευτερογενείς μεταβολίτες των σταφυλιών, οι πολυφαινόλες, διαδραματίζουν τον σημαντικότερο ρόλο στην προστασία από τη γήρανση του δέρματος. Πιο ειδικά, το εκχύλισμα των φύλλων της ποικιλίας αμπέλου Αθήρι, έδειξε ένα προστατευτικό αποτέλεσμα μέσω της ρύθμισης της μεταγραφής κρίσιμων γονιδίων αντιγήρανσης του δέρματος, σύμφωνα με τους Letsiou S. et al. [173] Επιπλέον, οι



Markus and Morris το 2008 έδειξαν ότι το εκχυλίσμα σπόρων σταφυλιού, το οποίο είναι πλούσιο σε προανθοκυανιδίνη μείωσε την οξειδωση λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης του δέρματος και ανέστειλε την παραγωγή ελεύθερων ριζών. [172] Τα οφέλη των πολυφαινολών των σταφυλιών και του κρασιού μπορούν να αξιοποιηθούν με την απομόνωση αυτών και χρήση τους ως συστατικά καλλυντικών. Παραδείγματος χάρη, τα αντιηλιακά προϊόντα μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να περιέχουν εκχυλίσματα από σταφύλι ή από κρασί, προκειμένου τα πολυφαινολικά συστατικά τους να ενισχύσουν τον σημαντικό ρόλο των αντιηλιακών. Έτσι, σε συνδυασμό με την προστασία που παρέχουν τα αντιηλιακά έναντι των βλαβερών ακτινοβολιών του ήλιου, η προσθήκη των πολυφαινολικών συστατικών θα παρέχει αντιοξειδωση και επανόρθωση του δέρματος από βλάβες, παρέχοντας ολοκληρωμένη προστασία. Σήμερα, υπάρχουν αρκετά εμπορικά καλλυντικά προϊόντα εμπλουτισμένα με πολυφαινόλες σταφυλιών όπως κρέμα ημέρας ή νύχτας με προστατευτικές και αντιρυτιδικές ιδιότητες. [174]

Τα αντιοξειδωτικά πολυφαινολικά συστατικά του κρασιού και των σταφυλιών εκτός από την δράση τους στο δέρμα μέσω των καλλυντικών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την προστασία των συστατικών τους από την οξείδωση. Πολλά από τα συστατικά των καλλυντικών είναι οργανικές ενώσεις όπως τα φυτικά λίπη και έλαια, τα αρώματα και οι βιταμίνες, τα οποία μπορούν εύκολα να οξειδωθούν ακόμα και σε ατμοσφαιρικές συνθήκες. Το αποτέλεσμα της οξείδωσης αυτών των συστατικών είναι η αλλοίωση του προϊόντος, που μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα, αλλαγή στο χρώμα, στην οσμή και στη γεύση. Επομένως, η προσθήκη ισχυρών αντιοξειδωτικών όπως είναι οι πολυφαινόλες των σταφυλιών μπορούν να παρεμποδίσουν ή να επιβραδύνουν την οξείδωση των οργανικών πρώτων υλών. Για παράδειγμα, ο εστέρας γαλλικού οξέος ένα φαινολικό αντιοξειδωτικό χρησιμοποιείται ευρέως και αποτελεί την πιο σημαντική ομάδα αντιοξειδωτικών συστατικών στα καλλυντικά. Τα αντιοξειδωτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν όχι μόνο στα καλλυντικά αλλά και σε φάρμακα για την προστασία της δραστικών συστατικών και τη διατήρηση της μορφής τους κυρίως σε ενέσιμα διαλύματα. [175]

Σε αρκετές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι εκχυλίσματα σταφυλιού δρουν ως προστατευτικά τροφίμων λόγω της αντιοξειδωτικής τους ικανότητας καθώς αποτρέπουν την

οξείδωση των λιπιδίων, μάλιστα έχουν χρησιμοποιηθεί στην συντήρηση προϊόντων ψαριού. Τα εκχυλίσματα σταφυλιού μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης ως συντηρητικά σε προϊόντα κρέατος καθώς σε δοκιμές έχει αξιολογηθεί η οξείδωση των λιπιδίων και η σταθερότητα του χρώματος κρέατος. Στη βιομηχανία τροφίμων, τα φαινολικά εκχυλίσματα από σταφύλια μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατα συνθετικών αντιοξειδωτικών. Η ασφάλεια και η τοξικότητα των συνθετικών αντιοξειδωτικών έχει δημιουργήσει διάφορες ανησυχίες, έτσι φαίνεται πολύ ενδιαφέρουσα και σημαντική η χρήση φυσικών αντιοξειδωτικών που μπορεί να έχουν και όφελος για την υγεία. [174]

### 2.5.3 Απόβλητα στερεά μέρη της παραγωγής κρασιού

Κατά την οινοποίηση, παρατηρούνται μεγάλες ποσότητες από στερεά υπολείμματα σταφυλιών (*grape pomace*) που αποτελούνται από μίσχους, δέρμα, πολτό και σπόρους και προκύπτουν από την συμπίεση των σταφυλιών ώστε να εξαχθεί ο χυμός τους. Τα υπολείμματα αυτά θεωρούνται απόβλητα της παραγωγής κρασιού και προκαλούν περιβαλλοντικά προβλήματα καθώς είναι επιβλαβή για το περιβάλλον λόγω του υψηλού οργανικού τους φορτίου και της υψηλής οξύτητας του πολυφαινολικού περιεχομένου τους. Επίσης, μπορούν να προκαλέσουν την ρύπανση των υδάτων, την έλξη εντόμων και παρασίτων που μπορούν να εξαπλώσουν ασθένειες. Επομένως, η εκμετάλλευση των στερεών υπολειμμάτων είναι αναγκαία για τη διατήρηση της περιβαλλοντικής ισορροπίας, αλλά και πέρα από αυτό, επειδή τα απόβλητα της οινοποίησης είναι ωφέλημα για την υγεία. Συγκεκριμένα, τα εκχυλίσματα των μίσχων σταφυλιών από είδη *V. Vinifera* (Μανδηλαριά, Μαυροτράγανο, Μοσχάτο Αμβούργου, Ασύρτικο, Ρομπόλα κ.α.) που αποτελούν σημαντικό μέρος των στερεών αποβλήτων των οινοποιείων στην Ελλάδα έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση που είναι συγκρίσιμη με εκείνη των εκχυλισμάτων σπόρων σταφυλιών σύμφωνα με τους Apostolou A. et al. [176] Έτσι, η ιδέα της χρήσης των στερεών αποβλήτων σε λειτουργικά τρόφιμα και συμπληρώματα διατροφής, στην επεξεργασία και συντήρηση τροφίμων, σε καλλυντικά και φαρμακευτικά προϊόντα είναι εξαιρετική.

Επίσης, σε μια άλλη μελέτη οι Sahrazidou et al. απέδειξαν ότι τα εκχυλίσματα μίσχων σταφυλιών πιθανόν να είναι ευεργετικά για την ανθρώπινη υγεία, καθώς εμφάνισαν

αντικαρκινική δράση έναντι καρκίνων του παχέος εντέρου, του μαστού, των νεφρών και του θυρεοειδούς. Επομένως, η ανάπτυξη επικουρικών φαρμάκων με χημειοπροληπτικές ιδιότητες θα ήταν χρήσιμη για πρόληψη ή και θεραπεία για διάφορους καρκίνους. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην αντικαρκινική δράση που εμφανίζουν οι μίσχοι σταφυλιών καθώς και *in vivo* μελέτες. [177]

Λόγω της μεγάλης παραγωγής κρασιού παγκοσμίως, οι μεγάλες ποσότητες αποβλήτων από στερεά υπολείμματα σταφυλιών που προκύπτουν, αν δεν χρησιμοποιηθούν για κομποστοποίηση, απορρίπτονται στο περιβάλλον με αρνητικές συνέπειες όπως ήδη έχει γίνει αναφορά. Επειδή τα παραπροϊόντα οινοποίησης έχουν πολλά οφέλη για την υγεία, η εκμετάλλευση αυτών στη διατροφή των ζώων μπορεί να βελτιώσει την υγεία τους αλλά και την ποιότητα του κρέατος των παραγωγικών ζώων. Όσον αφορά αυτή την ιδέα για την εκμετάλλευση των στερεών υπολειμμάτων σταφυλιών στη διατροφή των ζώων, οι Kafantaris et al. απέδειξαν ότι η συμπλήρωση της ζωοτροφής των χοίρων με παραπροϊόντα οινοποίησης μπορεί να έχει ευεργετικά οφέλη στους χοίρους λόγω των πολυφαινολικών συστατικών και των φυτικών ινών. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν στερεά υπολείμματα κόκκινων σταφυλιών Μοσχάτου από ένα οινοποιείο του Τυρνάβου και τα πρόσθεσαν στη διατροφή χοιριδίων. Αντίστοιχη μελέτη έχει γίνει από τους Makri et al., [178] οι οποίοι χρησιμοποίησαν λύματα ελαιολάδου, τα οποία είναι υποπροϊόντα της παραγωγής ελαιολάδου, πλούσια σε πολυφαινόλες στη διατροφή αρνιών και ενίσχυσαν το αντιοξειδωτικό προφίλ τους. Στο πείραμα των Kafantaris et al., η πειραματική τροφή εμπλουτισμένη με στερεά υπολείμματα σταφυλιών αύξησε σημαντικά την ανηγμένη γλουταθειόνη, GSH, σε όλους σχεδόν τους ιστούς τόσο στις 35 όσο και στις 50 ημέρες μετά τη γέννηση. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ) στις 50 μέρες μετά τη γέννηση και σημαντική αύξηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, TAC, σε τέσσερις από τους εννέα ιστούς που χρησιμοποιήθηκαν στο πείραμα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η υπεροξειδωση των λιπιδίων που φαίνεται από τα επίπεδα TBARS μειώθηκε σημαντικά σε αρκετούς ιστούς ειδικά μετά από 30 ημέρες σίτισης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επομένως, οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι τα στερεά

υπολείμματα σταφυλιών αύξησαν την οξειδωτική σταθερότητα και η εμπλουτισμένη τροφή θα μπορούσε να βελτιώσει την υγεία των ζώων, την ποιότητα του κρέατος και να οδηγήσει σε υψηλής αξίας προϊόντα. Μάλιστα, αυτή η πρακτική θα ήταν πολύ χρήσιμη για νεαρής ηλικίας ζώα, των οποίων η αντιοξειδωτική άμυνα δεν είναι τόσο αναπτυγμένη. [179]



### 3. Συζήτηση

Η πρόοδος της επιστήμης της βιολογίας και οι ανακαλύψεις στη βιοχημεία έχουν βοηθήσει πολύ στην κατανόηση της έναρξης και εξέλιξης ασθενειών. Γνωρίζοντας καλά το πως δημιουργούνται κάποιες ασθένειες, η ανάπτυξη νέων θεραπειών είναι πιο εύκολη και προωθείται γρήγορα. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) βρίσκονται σε όλα τα βιολογικά συστήματα. Οι ROS μπορούν να σχηματιστούν με αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων, μέσω διαρροής ηλεκτρονίων από τα μιτοχόνδρια κατά τη διάρκεια της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, στα υπεροξεισωμάτια, από ένζυμα όπως διάφορες οξειδάσες ή ως προϊόντα αντιδράσεων φαγοκυττάρωσης και φλεγμονής. Στην περίπτωση που διαταραχθεί η ισορροπία στη συγκέντρωση των ROS, λόγω αυξημένης παραγωγής των δραστικών μορφών οξυγόνου, εξάντλησης αντιοξειδωτικών στον οργανισμό, ή λόγω μείωσης της παραγωγής αντιοξειδωτικών ενζύμων, τότε έχουμε την εμφάνιση οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες είναι επιβλαβές για την υγεία καθώς οι ελεύθερες ρίζες οξειδώνουν και προκαλούν βλάβες σε μακρομόρια όπως το DNA, οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια. Παρόλο που, οι δραστικές μορφές οξυγόνου χρησιμεύουν σε μικρές συγκεντρώσεις σε διάφορες λειτουργίες όπως στην κυτταρική σηματοδότηση, στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, στη συστολή των μυών και στην λειτουργία του ανοσοποιητικού με την ενεργοποίηση φαγοκυττάρων, όταν υπάρχει ανισορροπία και τελικά αύξηση των ROS, μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτη, καρκίνο και νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Αν και η ανάπτυξη αυτών των ασθενειών είναι πολυπαραγοντική, το οξειδωτικό στρες μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην εκδήλωσή τους. [180]

Οι αερόβιοι οργανισμοί για να μπορέσουν να διαχειριστούν τις ελεύθερες ρίζες όπως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου, έχουν αναπτύξει αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς ώστε να αποφύγουν τις επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες. Γενικά, αντιοξειδωτικά είναι ουσίες σε χαμηλή συγκέντρωση που καθυστερούν, αποτρέπουν ή απομακρύνουν την οξειδωτική βλάβη και μπορούν να χωριστούν σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με την λιποφιλικότητά τους ή την προέλευσή τους. Η αντιοξειδωτική άμυνα των οργανισμών περιλαμβάνει τόσο ενδογενή όσο και εξωγενή αντιοξειδωτικά. Παραδείγματος χάρη, τα ένζυμα υπεροξειδική

δισμουτάση (SOD), καταλάση (CAT), αναγωγάση της γλουταθειόνης (GR) και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και επιπλέον οι μη ενζυματικοί μεταβολίτες όπως η γλουταθειόνη και το ουρικό οξύ παράγονται στον οργανισμό ενώ άλλες αντιοξειδωτικές ενώσεις όπως οι πολυφαινόλες, η βιταμίνη C και το β-καροτένιο προσλαμβάνονται μόνο από την διατροφή. [45]

Όσον αφορά τα αντιοξειδωτικά της διατροφής, οι πολυφαινόλες του κρασιού και των σταφυλιών έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστήμης με σκοπό την διερεύνηση των οφελών τους στη υγεία των ανθρώπων, καθώς φαίνεται ότι έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές δράσεις *in vitro* [98],[99],[102],[136]. Τα σταφύλια είναι πλούσια σε φαινολικές ενώσεις, οι οποίες αποτελούν δευτερεύοντες μεταβολίτες που παράγουν τα φυτά για να προστατευθούν από άλλους οργανισμούς. Στο κρασί και στα σταφύλια ανιχνεύεται μεγάλη ποικιλία πολυφαινολών με τις σημαντικότερες κατηγορίες να είναι τα флаβονοειδή (φλαβανόλες, флаβονόλες, флаβόνες, флаβανόνες, ανθοκυανίνες), οι τανίνες, και τα μη флаβονοειδή όπως τα φαινολικά οξέα (υδροξυκιναμικά και υδροξυβενζοϊκά οξέα) και τα στιλβένια (ρεσβερατρόλη). Αυτές οι ενώσεις έχουν υδροξυλομάδες προσδεσμένες σε έναν τουλάχιστον βενζολικό δακτύλιο και έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές δράσεις *in vitro*. Η αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών αποδίδεται κυρίως στη χημική δομή τους. Παραδείγματος χάρη, τα флаβονοειδή έχουν δύο δακτυλίους βενζολίου, έναν δακτύλιο A και έναν δακτύλιο B συνδεδεμένους μέσω τριών ατόμων άνθρακα. Η αντιοξειδωτική δράση αυτών αυξάνεται με την παρουσία υδροξυλομάδων αλλά και με την παρουσία διπλού δεσμού στον δακτύλιο π.χ. η κουερσετίνη. [98] Οι πολυφαινόλες μπορούν να δρουν με διάφορους τρόπους όπως προσφέροντας ένα άτομο υδρογόνου και ένα ηλεκτρόνιο στις ελεύθερες ρίζες οπότε διακόπτουν τις οξειδωτικές αντιδράσεις, επίσης, δεσμεύοντας μεταλλικά ιόντα όπως χαλκό και σίδηρο. Τα флаβονοειδή όταν κάνουν σύμπλοκα με μέταλλα (χαλκός, σίδηρος) εμποδίζουν τη δημιουργία ROS. Επιπλέον, ενισχύουν την ενζυμική άμυνα των οργανισμών μέσω ενεργοποίησης μεταγραφικών παραγόντων ή αναστέλλουν τη δραστηριότητα ενζύμων που σχετίζονται με την παραγωγή αντιδραστικών ειδών, όπως η οξειδάση της ξανθίνης. [181],[45]

Αρκετές είναι οι μελέτες οι οποίες διερευνούν την αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών του κρασιού. Οι περισσότερες από αυτές είναι *in vitro* και αποδεικνύουν ότι οι πολυφαινόλες είναι πολύ ισχυρές αντιοξειδωτικές ενώσεις. Στην περίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η αθηροσκλήρωση είναι μια πολύ συχνή νόσος κατά την οποία η δημιουργία αθηρωματικής πλάκας συνδέεται στενά με την οξείδωση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, LDL. Οι πολυφαινόλες εκχυλισμάτων σταφυλιών που ανιχνεύονται και στο κρασί είναι ισχυροί αναστολείς της οξείδωσης της LDL γι' αυτό υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για το πως συμβάλλουν στην υγεία.

Ήδη έχει γίνει αναφορά για ένα πείραμα στο οποίο οι Goutzourelas et al. (2014) [98] έδειξαν ότι ένα πολυφαινολικό εκχύλισμα σταφυλιών (*grape pomace*) χαμηλής συγκέντρωσης που χρησιμοποιήθηκε σε ενδοθηλιακά κύτταρα (EA.hy926) και μυϊκά κύτταρα (C2C12) κατάφερε να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), τα επίπεδα των πρωτεϊνικών καρβονυλίων (CARB) και των ουσιών που αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικά οξέα και είναι υποπροϊόντα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (TBARS), μετά από έκθεση σε έναν οξειδωτικό παράγοντα. Όσον αφορά τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η διατήρηση της ομοιόστασής τους και η προστασία τους από το οξειδωτικό στρες είναι υψίστης σημασίας γιατί αποτελεί σημαντικό παράγοντα δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας. Η μείωση των TBARS υποδηλώνει μείωση της οξείδωσης των λιπιδίων, επομένως το εκχύλισμα θα μπορούσε να μειώσει την οξείδωση της LDL.

Στο παραπάνω πείραμα, το εκχύλισμα από σταφύλια εκτός από τι κατάφερε να μειώσει τα επίπεδα των TBARS και τα πρωτεϊνικά καρβονύλια, επιπλέον αύξησε την ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), ένα από τα πιο σημαντικά ενδογενή αντιοξειδωτικά του οργανισμού. Η αύξηση της GSH μπορεί να αποδοθεί στον υψηλότερο ρυθμό ανακύκλωσης της που διευκολύνεται από ένζυμα όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και η ρεδοκτάση της γλουταθειόνης (GR). Η GR έχει την ικανότητα να μετατρέπει την οξειδωμένη μορφή της γλουταθειόνης, GSSG, σε ανηγμένη μορφή, GSH, η οποία είναι η ενεργή μορφή. Επίσης, ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να είναι ο υψηλός ρυθμός βιοσύνθεσης από τη λιγάση γ-γλουταμυλκυστεΐνης (γ-GCL) και τη συνθετάση της γλουταθειόνης. [62] Συνήθως, οι πολυφαινολικές ενώσεις των σταφυλιών και του κρασιού



μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα GSH προκαλώντας την έκφραση ή ενεργοποίηση αυτών των ενζύμων σε ιστούς με χαμηλά επίπεδα GSH. Ενώ αντίθετα, σε ιστούς με υψηλές συγκεντρώσεις GSH φαίνεται ότι μειώνουν ή αναστέλλουν την έκφραση των παραπάνω ενζύμων. [100],[153]

Η αύξηση της GSH και η μείωση των TBARS από εκχύλισμα σταφυλιών σε ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ένα σημαντικό γεγονός που αποκαλύπτει την ικανότητα των πολυφαινόλων να προσφέρουν αντιοξειδωση και προστασία από την δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον, είναι αρκετές οι μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι πολυφαινόλες του κρασιού μπορούν να συνεισφέρουν στην προστασία και από άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, απαιτούνται αρκετές ακόμα *in vivo* και κλινικές μελέτες για αποδειχθεί η δράση τους και να καθιερωθούν ως πολύτιμα αντιοξειδωτικά που ωφελούν την υγεία γιατί υπάρχουν διφορούμενα συμπεράσματα ακόμη.

Παράλληλα, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την πρόληψη και αντιμετώπιση του καρκίνου. Ο καρκίνος είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, που όμως συνδέεται στενά με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Οι ελεύθερες ρίζες επηρεάζουν το DNA προκαλώντας σπασίματα στις αλυσίδες του και επίσης επηρεάζοντας τους μηχανισμούς επιδιόρθωσής του. [45] Υπάρχουν αρκετές αναφορές που υποστηρίζουν ότι οι πολυφαινόλες του κρασιού και των σταφυλιών έχουν χημειοπροληπτική δράση. Οι Stagos et al. [120] χρησιμοποίησαν υδατικά και μεθανολικά εκχυλίσματα από σταφύλια *Vitis vinifera* δύο ελληνικών ποικιλιών, Μανδηλαριά (κόκκινα σταφύλια) και Ασύρτικο (λευκά σταφύλια), κλάσματα εμπλουτισμένα σε πολυφαινόλες από αυτά τα εκχυλίσματα και μεμονωμένες πολυφαινόλες (καφεϊκό οξύ, φερουλικό οξύ, γαλλικό οξύ, πρωτοκατεχικό οξύ και ρουτίνη). Τα δείγματα αυτά εξετάστηκαν σε *in vitro* δοκιμασίες, για τον προσδιορισμό της αναστολής της τοποϊσομεράσης I (ένζυμο στόχος πολλών αντικαρκινικών φαρμάκων) και της αναστολής της θραύσης του DNA που προκαλείται από μιτομυκίνη C (MMC), η οποία δημιουργεί οξειδωτικές ρίζες (ROS). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι πολυφαινόλες καφεϊκό οξύ και πρωτοκατεχικό οξύ όπως επίσης τα εκχυλίσματα και των δύο ποικιλιών ήταν ισχυροί αναστολείς της τοποϊσομεράσης I. Όσον αφορά την άλλη δοκιμασία, παρατηρήθηκε ότι το μεθανολικό εκχύλισμα ποικιλίας Ασύρτικο, το μεθανολικό και το υδατικό εκχύλισμα της

ποικιλίας Μανδηλαριά μείωσαν σημαντικά την έκταση της βλάβης του DNA που προκάλεσε η MMC. Στο πείραμα αυτό παρατηρήθηκε ότι οι πολυφαινόλες καφεϊκό οξύ, φερουλικό οξύ, γαλλικό οξύ και πρωτοκατεχικό οξύ ενίσχυσαν τη δραστηριότητα θραύσης του DNA από το MMC. Αυτό σημαίνει ότι οι πολυφαινόλες έδειξαν προοξειδωτική δράση.

Τα αντιοξειδωτικά όπως οι πολυφαινόλες κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες μπορούν να έχουν προοξειδωτική δράση. Συγκεκριμένα, οι φαινολικές ενώσεις μπορούν να δράσουν ως προοξειδωτικά, συνήθως όταν έχουν υψηλές συγκεντρώσεις, υψηλό pH, παρουσία οξειδωτικών μετάλλων ή οξειδωτικού στρες και ανάλογα το κυτταρικό περιβάλλον στο οποίο δρουν. [121] Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι οι πολυφαινόλες δρουν ως προοξειδωτικά και ευνοούν το οξειδωτικό στρες όταν χορηγηθούν μεμονωμένα και όχι ως μέρος της διατροφής (π.χ. σταφύλια, κρασί). Στην περίπτωση που χορηγούνται ως μεμονωμένες ενώσεις μπορούν να επιτύχουν υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα και αυτό πολλές φορές δεν είναι επιθυμητό όταν δεν είναι γνωστό σε ποια συγκέντρωση είναι ασφαλή. Η προοξειδωτική δράση των φαινολικών ενώσεων εμφανίζεται με το σχηματισμό μιας ευκίνητης ρίζας η οποία μπορεί να αντιδράσει με οξυγόνο. Επιπλέον, η φαινολική ρίζα που προκύπτει μπορεί να οξειδώσει την GSH, δημιουργώντας επιπλέον ρίζες. Συχνά, το προοξειδωτικό αποτέλεσμα προέρχεται από την αλληλεπίδραση πολυφαινολών με μεταβατικά μέταλλα. Να σημειωθεί όμως ότι τα μεταβατικά μέταλλα παράγονται από μεταλλοπρωτεΐνες ως αποτέλεσμα οξειδωτικής βλάβης. Έτσι, η χορήγηση πολυφαινολών σε περιβάλλον που υπάρχει ήδη οξειδωτική βλάβη και μεταβατικά μέταλλα μπορεί οδηγήσει σε επιδείνωση της κατάστασης και εμφάνιση προοξειδωτικής δράσης. Σύμφωνα με αυτό, ο χρόνος χορήγησης των πολυφαινολών φαίνεται να έχει σημασία όπως και η συγκέντρωση. Επιπλέον, αρκετά εκχυλίσματα σταφυλιών φαίνεται ότι αναστέλλουν τη δράση της καταλάσης και της οξειδάσης της ξανθίνης *in vitro*, που συνεπάγεται μια προοξειδωτική δράση.[45]

Από την άλλη πλευρά, φαίνεται ότι η προοξειδωτική δράση των πολυφαινολών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί προς όφελος. Πολλές φορές, προοξειδωτικά μόρια μπορούν επίσης να δρουν ως εκλεκτικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες κατά των καρκινικών κυττάρων πετυχαίνοντας τοξικά επίπεδα ROS. Οι πολυφαινόλες αν και θεωρούνται ισχυρά

αντιοξειδωτικά, η προοξειδωτική δράση τους σχετίζεται με προαποπτωτικό αποτέλεσμα σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων. [120] Επιπλέον, το προοξειδωτικό αποτέλεσμα επιβάλλει έναν ήπιο βαθμό οξειδωτικού στρες στο κυτταρικό περιβάλλον, έτσι ενδέχεται να αυξηθεί η ενδογενής αντιοξειδωτική άμυνα με αύξηση της έκφρασης αντιοξειδωτικών ενζύμων. [182] Στην περίπτωση του καρκίνου είναι πολύ σημαντικό να διερευνηθεί η χημειοπροληπτική δράση των πολυφαινολών του κρασιού κυρίως με κλινικές μελέτες καθώς τα αποτελέσματα που προκύπτουν *in vitro* είναι εντυπωσιακά. Επιπλέον, υπάρχει το πλεονέκτημα να χρησιμοποιηθούν οι πολυφαινόλες είτε ως αντιοξειδωτικά είτε ως προοξειδωτικά.

Αρκετά σημαντικό φαίνεται το γεγονός ότι πέρα από την κατάλληλη συγκέντρωση πολυφαινολών που απαιτείται για ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, μεγάλη σημασία έχει το είδος των πολυφαινολών που συνδυάζονται. Μάλιστα, κάποιες πολυφαινόλες φαίνεται να είναι πιο ισχυρές στην σάρωση ελεύθερων ριζών σε σχέση με άλλες. Παραδείγματος χάρη, οι ανθοκυανίνες και οι φλαβανόλες συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο δραστικών φαινολικών ενώσεων. Επομένως, τα κρασιά που είναι πλούσια σε αυτές τις πολυφαινόλες είναι περισσότερο αντιοξειδωτικά. Το κόκκινο κρασί λόγω του τρόπου παραγωγής του (επαφή του γλεύκους-μούστου με τα στέμφυλα) θεωρείται πιο ισχυρό από το λευκό κρασί (απουσία επαφής με του μούστου με τα στέμφυλα). Αυτό συμβαίνει καθώς τα στέμφυλα (δέρμα, σπόροι, μίσχοι) μεταφέρουν στο κρασί κατά την επαφή, μια πληθώρα φαινολικών ενώσεων που διαθέτουν και μάλιστα ενώσεις που θεωρούνται από τις πιο ισχυρές των πολυφαινολών. Το λευκό κρασί διαθέτει κυρίως σημαντική ποσότητα φαινολικών οξέων όπως κινναμικού και βενζοϊκού οξέος. Έτσι, η διαφορά στην ποσότητα των πολυφαινολών μεταξύ κόκκινου και λευκού κρασιού εξηγεί την χαμηλότερη ισχύ του λευκού κρασιού, ωστόσο φαίνεται ότι ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας είναι και η απουσία ισχυρών πολυφαινολών όπως ανθοκυανίνες και φλαβανόλες σε αυτό. [90]

Στον διαβήτη και σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες το οξειδωτικό στρες παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην εξέλιξή τους. Η ανάγκη για πρόληψη και θεραπεία τέτοιων νόσων, οδήγησε στην καλύτερη κατανόηση του οξειδωτικού στρες και πως αυτό μπορεί να τις επηρεάσει. Κύριος στόχος για την πρόληψη αυτών των νόσων είναι η μείωση

του οξειδωτικού στρες με την μείωση των δραστικών μορφών οξυγόνου και αύξηση της γλουταθειόνης (GSH), αλλά και με άλλους μηχανισμούς. Έτσι, αρκετές είναι οι μελέτες που μελετούν την αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινόλων και πως μπορούν αυτές να συνεισφέρουν με αντιοξείδωση.

Εκτός από *in vitro* μελέτες που ήδη έχουν αναφερθεί, αρκετές είναι και οι *in vivo* μελέτες που έχουν διεξαχθεί για την καλύτερη κατανόηση της δράσης των πολυφαινόλων. Παραδείγματος χάρη, σε ένα *in vivo* πείραμα που ήδη έχει γίνει αναφορά, οι Kafantaris I. et al. [153] χρησιμοποίησαν το στερεό υπόλειμμα μιας ποικιλίας κόκκινων σταφυλιών Μοσχάτου και το προσθέσανε στη διατροφή αμνών με σκοπό να βρουν αν ενισχύονται οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί στο αίμα και σε ιστούς όπως ο εγκέφαλος, ο τετρακέφαλος μυς, ο σπλήνας, η καρδιά και το ήπαρ των αμνών. Η εμπλουτισμένη τροφή κατάφερε να βελτιώσει την αντιοξειδωτική κατάσταση των αμνών, καθώς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των TBARS, άρα και μείωση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων σε ιστούς όπως ήπαρ, καρδιά και σπλήνα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση της GSH στους περισσότερους ιστούς (τετρακέφαλος, σπλήνας), ενώ στον εγκέφαλο, οι πολυφαινόλες του εκχυλίσματος εμφάνισαν προοξειδωτική δράση, υποδηλώνοντας ότι η εμπλουτισμένη τροφή έχει ειδική δραστηριότητα στον συγκεκριμένο ιστό. Ο εγκέφαλος είναι πλούσιος σε λιπαρά οξέα τα οποία είναι ευαίσθητα στην οξείδωση, οδηγώντας σε αλυσιδωτές αντιδράσεις υπεροξειδωσης λιπιδίων. Τέλος, σε κάποιους ιστούς όπως στον εγκέφαλο και στο ήπαρ παρατηρήθηκε μείωση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC). Αυτό το αποτέλεσμα δεν σημαίνει απαραίτητα ότι έχουμε μείωση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Κατά την εκτίμηση της TAC λαμβάνονται υπόψη τα αναγωγικά και όχι τα οξειδωτικά, έτσι πολύ πιθανόν λόγω μείωσης των οξειδωτικών στον ιστό να μην απαιτείται μεγάλη ενεργοποίηση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Επίσης, με τη μείωση της TAC δεν σημαίνει ότι έχουμε και αυξημένη οξειδωτική δράση καθώς μπορεί επίσης να υπάρχει ισορροπία μεταξύ αναγωγικών και οξειδωτικών. [153]

Τα αποτελέσματα του παραπάνω *in vivo* πειράματος είναι ενθαρρυντικά καθώς δείχνουν ότι οι αμνοί που τρέφονταν με εμπλουτισμένη με πολυφαινόλες τροφή είχαν σημαντικά αυξημένους αντιοξειδωτικούς δείκτες στο αίμα και τους ιστούς τους (αύξηση των

CAT και GSH) και μειωμένη βλάβη που προκαλείται από οξειδωτικό στρες στα λιπίδια και τις πρωτεΐνες (μείωση των TBARS και CARB).

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ένα πείραμα, στο οποίο αναδεικνύεται η διαφορετική συμπεριφορά των πολυφαινολικών ενώσεων των σταφυλιών *in vitro* και *in vivo*. Ένα εκχύλισμα πλούσιο σε πολυφαινόλες που ανιχνεύονται και στο κρασί εξετάστηκε από τους Veskoukis et al. [102] για την πιθανή αντιοξειδωτική του ικανότητα και διαπιστώθηκε ότι έχει ισχυρές αντιοξειδωτικές και χημειοπροληπτικές ιδιότητες *in vitro* καθώς απομακρύνει τις ελεύθερες ρίζες DPPH<sup>•</sup> και ABTS<sup>•+</sup> και αποτρέπει τη βλάβη του DNA που προκαλείται από τις ρίζες ROO<sup>•</sup> και OH. Στη συνέχεια το ίδιο εκχύλισμα χρησιμοποιήθηκε σε ένα *in vivo* πειραματικό μοντέλο με αρουραίους χρησιμοποιώντας την εξαντλητική κολύμβηση ως οξειδωτικό ερέθισμα. Η εξαντλητική άσκηση είναι γνωστό ότι προκαλεί οξειδωτικό στρες. Μάλιστα, στους αρουραίους που δεν έλαβαν το εκχύλισμα, η έντονη άσκηση κατάφερε να αυξήσει την δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης (XO), η οποία εκτός από το ότι ευθύνεται για την παραγωγή του αντιοξειδωτικού ουρικού οξέος στο πλάσμα, ταυτόχρονα συμβάλει στην αύξηση της παραγωγής των ελεύθερων ριζών. Επίσης, η εξαντλητική κολύμβηση προκάλεσε αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνικών καρβονυλίων και των TBARS σε αρκετούς ιστούς και στο πλάσμα, καθώς επίσης αύξηση της TAC στο πλάσμα και μείωσης της συγκέντρωσης της GSH στον ιστό του ήπατος.

Ωστόσο, ενώ αναμενόταν η χορήγηση εκχυλίσματος σε συνδυασμό με την άσκηση να βελτιώσει την οξειδοαναγωγική κατάσταση των αρουραίων, αντίθετα προκάλεσε οξειδωτικό στρες σε μεγαλύτερο βαθμό από αυτό που προκαλείται από την άσκηση μόνο. Αυτή η προοξειδωτική δράση εκδηλώθηκε με αύξηση της συγκέντρωσης των TBARS σε διάφορους ιστούς και μείωση της GSH στα ερυθροκύτταρα. Με βάση αυτό το αποτέλεσμα, οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι ένα εκχύλισμα σταφυλιού, το οποίο εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση *in vitro* δεν σημαίνει απαραίτητα ότι θα έχει την ίδια δράση *in vivo* είτε σε ηρεμία είτε μετά την άσκηση.

Όσον αφορά την άσκηση και το οξειδωτικό στρες πρόκειται για μια ενδιαφέρουσα περίπτωση. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει αρκετή έρευνα γύρω από την άσκηση που δείχνει ότι η άσκηση μεγάλης έντασης έως και εξάντλησης αυξάνει το σχηματισμό αντιδραστικών

ειδών. Μάλιστα, ενδέχεται οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί να μην μπορούν να σαρώσουν τις ελεύθερες ρίζες, οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες. Κατά την άσκηση, η πρόσληψη οξυγόνου είναι ιδιαίτερα αυξημένη όπως επίσης και ο αριθμός των ηλεκτρονίων που διαρρέουν στο οξυγόνο μέσω της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Επομένως, αυξάνεται η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου μέσω αυτής της διαδικασίας. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της άσκησης υπάρχει αυξημένη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης, η οποία συμβάλλει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών. Το οξειδωτικό στρες μετά από εξαντλητική άσκηση προκαλεί μυϊκές βλάβες ωστόσο, η μέτρια συγκέντρωση οξειδωτικών είναι χρήσιμη για κυτταρικές προσαρμογές στην άσκηση.

Η ιδέα της κατανάλωσης αντιοξειδωτικών από αθλούμενους έχει αρχίσει να εξετάζεται αρκετά τα τελευταία χρόνια. Όμως, για την αποφυγή προοξειδωτικής δράσης όπως παρατηρήθηκε στο παραπάνω πείραμα, απαιτείται περισσότερη έρευνα και είναι σημαντικό να καθοριστούν κάποιοι παράγοντες. Συγκεκριμένα, μια μεταβλητή που πρέπει να εξεταστεί είναι η στιγμή της χορήγησης των πολυφαινόλων καθώς μπορεί να επηρεάσει το αντιοξειδωτικό αποτέλεσμα. Επομένως, έχει σημασία εάν οι πολυφαινόλες χορηγηθούν πριν ή μετά την άσκηση, ή ακόμη κι αν χορηγείται υπό χρόνια κατανάλωση. Τέλος, έχει υποστηριχθεί ότι το προοξειδωτικό αποτέλεσμα που προκαλεί ένα πολυφαινολικό εκχύλισμα μπορεί να είναι ευεργετικό επειδή θα μπορούσε να ενεργοποιήσει αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του οργανισμού ώστε να ανταποκριθεί καλύτερα στη βλάβη. Έτσι, θα πρέπει να καθοριστεί σε ποιες συγκεντρώσεις είναι αποτελεσματικές οι πολυφαινόλες του κρασιού και των σταφυλιών έτσι ώστε, να μην επηρεαστούν η αντιοξειδωτική άμυνα και οι κυτταρικές προσαρμογές. [102]

Με αφορμή το παραπάνω πείραμα, φαίνεται ότι υπάρχει διαφορά στη συμπεριφορά των πολυφαινόλων του κρασιού και των σταφυλιών *in vivo* και *in vitro*. Οι πολυφαινόλες μεταβολίζονται ως τυπικά ξενοβιοτικά σε έναν οργανισμό και αυτός ο μεταβολισμός μπορεί να μειώσει την αντιοξειδωτική αλλά και την προοξειδωτική τους δράση. [182] Έτσι, επειδή οι πολυφαινόλες μεταβολίζονται και αποικοδομούνται σε άλλες μοριακές ενώσεις μπορεί να χάσουν τη ισχυρή δράση που επιδεικνύουν *in vitro*. [45] Ένας ακόμη παράγοντας μειωμένης αντιοξειδωτικής δράσης των πολυφαινόλων *in vivo*, είναι η χαμηλή απορρόφηση

τους από τον γαστρεντερικό σωλήνα και ο γρήγορος μεταβολισμός τους, οπότε δύσκολα επιτυγχάνονται ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στο αίμα. Επιπρόσθετα, μια καλλιέργεια κυττάρων βρίσκεται συνέχεια υπό οξειδωτικό στρες και επίσης δεν διαθέτει καθόλου αντιοξειδωτικά, σε αντίθεση με έναν οργανισμό ο οποίος εκτός από τους ενδογενείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς διαθέτει αντιοξειδωτικά από τη διατροφή (βιταμίνη C κλπ.). Επομένως, η προσθήκη ισχυρών αντιοξειδωτικών *in vitro* φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα, αλλά πολύ πιθανόν στην πραγματικότητα να πρόκειται για διόρθωση ανεπάρκειας αντιοξειδωτικών και όχι απαραίτητα ευεργετικής δράσης από την επιπλέον προσθήκη των πολυφαινολών. [182]

#### 4. Συμπεράσματα

Γενικά, η κατανάλωση αντιοξειδωτικών πολυφαινολών δεν σημαίνει απόλυτα ότι επιτυγχάνεται βελτίωση της αντιοξειδωτικής άμυνας. Οι οξειδωτικοί και οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες βρίσκονται σε συνεχή ισορροπία, η οποία όταν διαταράσσεται υπέρ των πρώτων, έχουμε την εμφάνιση οξειδωτικού στρες. Μάλιστα, τα όρια μεταξύ παθολογικού και φυσιολογικού οξειδωτικού στρες είναι δύσκολο να προσδιοριστούν και επιπλέον δεν έχει διευκρινιστεί τι συμβαίνει στη περίπτωση που έχουμε ακριβώς το αντίθετο αποτέλεσμα από το οξειδωτικό στρες δηλαδή αναγωγικό στρες, κατά την υπερβολική ενίσχυση της αντιοξειδωσης. Βέβαια, φαίνεται ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και του αναγωγικού στρες και τα δύο είδη παίζουν σημαντικό ρόλο στην οξειδοαναγωγή. [45]

Η διερεύνηση των αντιοξειδωτικών δράσεων των πολυφαινολών *in vivo* έχει πολύ μεγάλο ενδιαφέρον. Μάλιστα, υπάρχουν αρκετές μελέτες όπως κλινικές μελέτες που επιχειρούν να εξάγουν συμπεράσματα για την ευεργετική δράση των πολυφαινολών στην υγεία, με αφορμή τα εντυπωσιακά αποτελέσματα έρευνας που προκύπτουν *in vitro*. Ωστόσο, μέχρι στιγμής τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα, εξαιτίας της πολυπλοκότητας των ζωντανών οργανισμών. Βέβαια, η έρευνα γύρω από τα οφέλη των πολυφαινολών αξίζει να συνεχιστεί. Το σημαντικό είναι να προσδιοριστεί η συγκέντρωση στην οποία θα χορηγηθούν οι ενώσεις για την αποφυγή προοξειδωτικής δράσης, το είδος των πολυφαινολών επειδή κάποιες πολυφαινόλες είναι πιο ισχυρές από άλλες. Και τέλος, θα πρέπει να καθοριστεί ο χρόνος χορήγησης τους ώστε να γίνουν πιο αποτελεσματικές και λιγότερο επιβλαβείς καθώς επίσης η καλύτερη γνώση της βιοδιαθεσιμότητάς τους. Η πιο ασφαλής επιλογή είναι να ακολουθεί κανείς μια ισορροπημένη διατροφή που περιλαμβάνει αντιοξειδωτικές τροφές όπως τα σταφύλια και το κρασί.



## Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Estreicher, Stefan K. "The beginning of wine and viticulture." *physica status solidi c* 14.7 (2017): 1700008.
2. Garnier, Nicolas, and Soultana Maria Valamoti. "Prehistoric wine-making at Dikili Tash (Northern Greece): Integrating residue analysis and archaeobotany." *Journal of Archaeological Science* 74 (2016): 195-206.
3. Reynolds A.G. (2017) The Grapevine, Viticulture, and Winemaking: A Brief Introduction. In: Meng B., Martelli G., Golino D., Fuchs M. (eds) *Grapevine Viruses: Molecular Biology, Diagnostics and Management*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-57706-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-57706-7_1)
4. Renfrew, Jane M. "Archaeology and the origins of wine production". *Wine: A scientific exploration* (2003): 56-59.
5. Niesenbaum, Richard. "Grapes, the Wine-iest of Fruits by Kerry Anne Rogers."
6. ARADHYA, M., DANGL, G., PRINS, B., BOURSQUOT, J., WALKER, M., MEREDITH, C., & SIMON, C. (2003). Genetic structure and differentiation in cultivated grape, *Vitis vinifera* L. *Genetical Research*, 81(3), 179-192. doi:10.1017/S0016672303006177
7. Riaz S., Doligez A., Henry R.J., Walker M.A. (2007) Grape. In: Kole C. (eds) *Fruits and Nuts. Genome Mapping and Molecular Breeding in Plants*, vol 4. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-34533-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-540-34533-6_2)
8. Paschalidis, C., Zamanidis, P., Papakonstantinou, L., Petropoulos, D., Sotiropoulos, S., Taskos, D., ... & Ovchinnicov, M. A. (2019). The current state and prospects for the development of viticulture and winemaking in Greece. *Business & Entrepreneurship Journal*, 8(2), 1-3.
9. Vlachos, Vasileios A. "A macroeconomic estimation of wine production in Greece." *Wine Economics and Policy* 6.1 (2017): 3-13.
10. Ελληνική Στατιστική Αρχή (2017), Αμπέλια και σταφιδάμπελα Εκτάσεις και παραγωγή κατά Περιφέρεια και Περιφερειακή Ενότητα 2017.

- 11.** International Organisation of Vine and Wine: OIV (2020), 2020 world wine production first estimates search [online]. Available from <https://www.oiv.int/js/lib/pdfjs/web/viewer.html?file=/public/medias/7541/en-oiv-2020-world-wine-production-first-estimates.pdf> (Accessed 22/02/2021).
- 12.** Κεντρική Συνεταιριστική Ένωση Αμπελοοινικών Προϊόντων (2019), Εισαγωγές – Εξαγωγές οίνου Ελλάδα [online]. Available from <https://www.keosoe.gr/statistikaelladas/eisagogeseksagoges.html> (Accessed 22/02/2021)
- 13.** Ribéreau-Gayon, P., Dubourdieu, D., Donèche, B., & Lonvaud, A. (Eds.). (2006). Handbook of enology, Volume 1: The microbiology of wine and vinifications (Vol. 1). John Wiley & Sons.
- 14.** Robinson, J., Harding, J., & Vouillamoz, J. (2013). Wine grapes: a complete guide to 1,368 vine varieties, including their origins and flavours. Penguin UK.
- 15.** Aradhya, M. K., Dangl, G. S., Prins, B. H., Boursiquot, J. M., Walker, M. A., Meredith, C. P., & Simon, C. J. (2003). Genetic structure and differentiation in cultivated grape, *Vitis vinifera* L. *Genetics Research*, 81(3), 179-192.
- 16.** Guendez, R., Kallithraka, S., Makris, D. P., & Kefalas, P. (2005). An analytical survey of the polyphenols of seeds of varieties of grape (*Vitis vinifera*) cultivated in Greece: implications for exploitation as a source of value-added phytochemicals. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 16(1), 17-23.
- 17.** Herzan, J., Prokes, K., Baron, M., Kumsta, M., Pavlousek, P., & Sochor, J. (2020). Study of carbonyl compounds in white wine production. *Food Science & Nutrition*, 8(11), 5850-5859.
- 18.** Butnariu, M., & Butu, A. (2019). Qualitative and quantitative chemical composition of wine. In *Quality control in the beverage industry* (pp. 385-417). Academic Press.
- 19.** Margalit, Y. (2012). *Concepts in wine technology: small winery operations*. Board and Bench Publishing.
- 20.** Rodrigo R, Miranda A, Vergara L. Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clin Chim Acta*. 2011 Feb 20;412(5-6):410-24. doi: 10.1016/j.cca.2010.11.034. Epub 2010 Dec 2. PMID: 21130758.
- 21.** Wang L, Cheng X, Li H, Qiu F, Yang N, Wang B, Lu H, Wu H, Shen Y, Wang Y, Jing H. Quercetin reduces oxidative stress and inhibits activation of c-Jun N-terminal

kinase/activator protein-1 signaling in an experimental mouse model of abdominal aortic aneurysm. *Mol Med Rep.* 2014 Feb;9(2):435-42. doi: 10.3892/mmr.2013.1846. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24337353; PMCID: PMC3896506.

**22.** Guo A, Kontoudakis N, Scollary GR, Clark AC. Production and Isomeric Distribution of Xanthylum Cation Pigments and Their Precursors in Wine-like Conditions: Impact of Cu(II), Fe(II), Fe(III), Mn(II), Zn(II), and Al(III). *J Agric Food Chem.* 2017 Mar 22;65(11):2414-2425. doi: 10.1021/acs.jafc.6b05554. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28231705.

**23.** Liger-Belair G, Bourget M, Pron H, Polidori G, Cilindre C. Monitoring gaseous CO<sub>2</sub> and ethanol above champagne glasses: flute versus coupe, and the role of temperature. *PLoS One.* 2012;7(2):e30628. doi: 10.1371/journal.pone.0030628. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22347390; PMCID: PMC3275598.

**24.** Clodoveo, M. L., Dipalmo, T., Rizzello, C. G., Corbo, F., & Crupi, P. (2016). Emerging technology to develop novel red winemaking practices: An overview. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 38, 41-56.

**25.** Ribéreau-Gayon, P., Dubourdieu, D., Donèche, B., & Lonvaud, A. (Eds.). (2006). *Handbook of enology, Volume 1: The microbiology of wine and vinifications (Vol. 1)*. John Wiley & Sons.

**26.** Herzan J, Prokes K, Baron M, Kumsta M, Pavlousek P, Sochor J. Study of carbonyl compounds in white wine production. *Food Sci Nutr.* 2020 Sep 27;8(11):5850-5859. doi: 10.1002/fsn3.1855. PMID: 33282237; PMCID: PMC7684598.

**27.** Cavalieri, D., McGovern, P. E., Hartl, D. L., Mortimer, R., & Polsinelli, M. (2003). Evidence for *S. cerevisiae* fermentation in ancient wine. *Journal of molecular evolution*, 57(1), S226-S232.

**28.** Varela C, Borneman AR. Yeasts found in vineyards and wineries. *Yeast.* 2017 Mar;34(3):111-128. doi: 10.1002/yea.3219. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27813152.

**29.** Morrison-Whittle P, Goddard MR. From vineyard to winery: a source map of microbial diversity driving wine fermentation. *Environ Microbiol.* 2018 Jan;20(1):75-84. doi: 10.1111/1462-2920.13960. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29052965.

**30.** Fleet, G. H. (2003). Yeast interactions and wine flavour. *International journal of food microbiology*, 86(1-2), 11-22.

- 31.** Fernández de Simón, Brígida; Esteruelas, Enrique; Muñoz, Ángel M.; Cadahía, Estrella; Sanz, Miriam (2009). Volatile Compounds in Acacia, Chestnut, Cherry, Ash, and Oak Woods, with a View to Their Use in Cooperage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(8), 3217–3227. doi:10.1021/jf803463h
- 32.** Kyraleou, M., Kallithraka, S., Chira, K., Tzanakouli, E., Ligas, I., & Kotseridis, Y. (2015). Differentiation of Wines Treated with Wood Chips Based on Their Phenolic Content, Volatile Composition, and Sensory Parameters. *Journal of Food Science*, 80(12), C2701–C2710. doi:10.1111/1750-3841.13125
- 33.** Jenkins, R.R. Free Radical Chemistry. *Sports Medicine* 5, 156–170 (1988). <https://doi.org/10.2165/00007256-198805030-00003>
- 34.** Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993 Jul;49(3):481-93. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625. PMID: 8221017.
- 35.** Dröge, W. (2002). Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews*, 82(1), 47–95. doi:10.1152/physrev.00018.2001
- 36.** Bahorun, T., Soobrattee, M. A., Luximon-Ramma, V., & Aruoma, O. I. (2006). Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. *Internet Journal of Medical Update*, 1(2), 25-41.
- 37.** Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118. doi:10.4103/0973-7847.70902
- 38.** Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress: Figure 1. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1147–1150. doi:10.1042/bst0351147
- 39.** Di Meo, S., & Venditti, P. (2001). Mitochondria in Exercise-Induced Oxidative Stress. *Neurosignals*, 10(1-2), 125–140. doi:10.1159/000046880
- 40.** Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16978905.

- 41.** Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014 Dec 5;224:164-75. doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25452175.
- 42.** Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2014). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26. doi:10.1007/s12291-014-0446-0
- 43.** Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008 Jun;4(2):89-96. PMID: 23675073; PMCID: PMC3614697.
- 44.** Marian Valko; Dieter Leibfritz; Jan Moncol; Mark T.D. Cronin; Milan Mazur; Joshua Telser (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. , 39(1), 0–84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
- 45.** Veskoukis, A. S., Tsatsakis, A. M., & Kouretas, D. (2012). Dietary oxidative stress and antioxidant defense with an emphasis on plant extract administration. *Cell stress & chaperones*, 17(1), 11–21. <https://doi.org/10.1007/s12192-011-0293-3>
- 46.** Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- 47.** Jeeva, J. S., Sunitha, J., Ananthalakshmi, R., Rajkumari, S., Ramesh, M., & Krishnan, R. (2015). Enzymatic antioxidants and its role in oral diseases. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 7(Suppl 2), S331–S333. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.163438>
- 48.** Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014 Dec 5;224:164-75. doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25452175.
- 49.** Mirończuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68–78. doi:10.1016/j.advms.2017.05.005
- 50.** Koga, M., Serritella, A. V., Messmer, M. M., Hayashi-Takagi, A., Hester, L. D., Snyder, S. H., Sawa, A., & Sedlak, T. W. (2011). Glutathione is a physiologic reservoir of neuronal glutamate.

Biochemical and biophysical research communications, 409(4), 596–602.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.04.087>

**51.** Lu S. C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(5), 3143–3153.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008>

**52.** Narayanankutty A, Job JT, Narayanankutty V. Glutathione, an Antioxidant Tripeptide: Dual Roles in Carcinogenesis and Chemoprevention. *Curr Protein Pept Sci.* 2019;20(9):907-917. doi: 10.2174/1389203720666190206130003. PMID: 30727890.

**53.** Adeoye, O., Olawumi, J., Opeyemi, A., & Christiania, O. (2018). Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA assisted reproduction*, 22(1), 61–66.  
<https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180003>

**54.** Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015 Jun 5;97:55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25942353.

**55.** Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients.* 2010 Dec;2(12):1231-46. doi: 10.3390/nu2121231. Epub 2010 Dec 10. PMID: 22254006; PMCID: PMC3257627.

**56.** Martínez-Huélamo M, Rodríguez-Morató J, Boronat A, de la Torre R. Modulation of Nrf2 by Olive Oil and Wine Polyphenols and Neuroprotection. *Antioxidants (Basel).* 2017 Sep 26;6(4):73. doi: 10.3390/antiox6040073. PMID: 28954417; PMCID: PMC5745483.

**57.** Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the "French paradox". *Semin Thromb Hemost.* 2010 Feb;36(1):59-70. doi: 10.1055/s-0030-1248725. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20391297

**58.** Beckman, C. H. (2000). Phenolic-storing cells: keys to programmed cell death and periderm formation in wilt disease resistance and in general defence responses in plants? *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 57(3), 101–110. doi:10.1006/pmpp.2000.0287

**59.** Garrido, J., & Borges, F. (2013). Wine and grape polyphenols — A chemical perspective. *Food Research International*, 54(2), 1844–1858. doi:10.1016/j.foodres.2013.08.002

- 60.** Clifford, M. N. (2000). Chlorogenic acids and other cinnamates - nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(7), 1033–1043. doi:10.1002/(sici)1097-0010(20000515)80:7<1033::aid-jsfa595>3.0.co;2-t
- 61.** Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005). Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(4), 287–306. doi:10.1080/1040869059096
- 62.** Priftis A, Soursou V, Makiou AS, Tekos F, Veskoukis AS, Tsantarliotou MP, Taitzoglou IA, Kouretas D. A lightly roasted coffee extract improves blood and tissue redox status in rats through enhancement of GSH biosynthesis. *Food Chem Toxicol*. 2019 Mar;125:305-312. doi: 10.1016/j.fct.2019.01.012. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654098.
- 63.** Caruana, M., Cauchi, R., & Vassallo, N. (2016). Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Frontiers in nutrition*, 3, 31. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00031>
- 64.** Chang WH, Hu SP, Huang YF, Yeh TS, Liu JF. Effect of purple sweet potato leaves consumption on exercise-induced oxidative stress and IL-6 and HSP72 levels. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Dec;109(6):1710-5. doi: 10.1152/jappphysiol.00205.2010. Epub 2010 Sep 23. PMID: 20864555.
- 65.** Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2(5), 270–278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>
- 66.** Ribéreau-Gayon, P., Glories, Y., Maujean, A. & Dubourdieu, D. (2021). *Handbook of Enology, volume 2: The chemistry of wine stabilization and treatments 2nd Edition*. John Wiley & Sons.
- 67.** Feng, W., Hao, Z., & Li, M. (2017). Isolation and Structure Identification of Flavonoids. *Flavonoids - From Biosynthesis to Human Health*. doi:10.5772/67810
- 68.** Stagos D, Amoutzias GD, Matakos A, Spyrou A, Tsatsakis AM, Kouretas D. Chemoprevention of liver cancer by plant polyphenols. *Food Chem Toxicol*. 2012 Jun;50(6):2155-70. doi: 10.1016/j.fct.2012.04.002. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22521445.

- 69.** Markoski, M. M., Garavaglia, J., Oliveira, A., Olivaes, J., & Marcadenti, A. (2016). Molecular Properties of Red Wine Compounds and Cardiometabolic Benefits. *Nutrition and Metabolic Insights*, 9, NMI.S32909. doi:10.4137/nmi.s32909
- 70.** Perez-Vizcaino F, Duarte J. Flavonols and cardiovascular disease. *Mol Aspects Med*. 2010 Dec;31(6):478-94. doi: 10.1016/j.mam.2010.09.002. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20837053.
- 71.** Castaldo, L., Narváez, A., Izzo, L., Graziani, G., Gaspari, A., Minno, G. D., & Ritieni, A. (2019). Red Wine Consumption and Cardiovascular Health. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(19), 3626. <https://doi.org/10.3390/molecules24193626>
- 72.** Sánchez-Ilárduya, M. B., Sánchez-Fernández, C., Garmón-Lobato, S., Abad-García, B., Berrueta, L. A., Gallo, B., & Vicente, F. (2014). Detection of non-coloured anthocyanin–flavanol derivatives in Rioja aged red wines by liquid chromatography–mass spectrometry. *Talanta*, 121, 81–88. doi:10.1016/j.talanta.2013.12.066
- 73.** Gomes, V., Fernandes, A., Martins-Lopes, P., Pereira, L., Mendes Faia, A., & Melo-Pinto, P. (2017). Characterization of neural network generalization in the determination of pH and anthocyanin content of wine grape in new vintages and varieties. *Food Chemistry*, 218, 40–46. doi:10.1016/j.foodchem.2016.09.024
- 74.** Huang WY, Liu YM, Wang J, Wang XN, Li CY. Anti-inflammatory effect of the blueberry anthocyanins malvidin-3-glucoside and malvidin-3-galactoside in endothelial cells. *Molecules*. 2014 Aug 21;19(8):12827-41. doi: 10.3390/molecules190812827. PMID: 25153881; PMCID: PMC6271830.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25153881/>
- 75.** Kallithraka, S., Kim, D., Tsakiris, A., Paraskevopoulos, I., & Soleas, G. (2011). Sensory assessment and chemical measurement of astringency of Greek wines: Correlations with analytical polyphenolic composition. *Food Chemistry*, 126(4), 1953–1958. doi:10.1016/j.foodchem.2010.12.045
- 76.** Alcalde-Eon, C., García-Estévez, I., Ferreras-Charro, R., Rivas-Gonzalo, J. C., Ferrer-Gallego, R., & Escribano-Bailón, M. T. (2014). Adding oenological tannin vs. overripe grapes: Effect on the phenolic composition of red wines. *Journal of Food Composition and Analysis*, 34(1), 99–113. doi:10.1016/j.jfca.2014.01.004



- 77.** Jourdes M, Michel J, Saucier C, Quideau S, Teissedre PL. Identification, amounts, and kinetics of extraction of C-glucosidic ellagitannins during wine aging in oak barrels or in stainless steel tanks with oak chips. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Sep;401(5):1531-9. doi: 10.1007/s00216-011-4949-8. Epub 2011 Apr 9. PMID: 21479542.
- 78.** Barnaba, C., Dellacassa, E., Nicolini, G., Nardin, T., Malacarne, M., & Larcher, R. (2015). Identification and quantification of 56 targeted phenols in wines, spirits, and vinegars by online solid-phase extraction – ultrahigh-performance liquid chromatography – quadrupole-orbitrap mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1423, 124–135. doi:10.1016/j.chroma.2015.10.085
- 79.** Herrmann, K., & Nagel, C. W. (1989). Occurrence and content of hydroxycinnamic and hydroxybenzoic acid compounds in foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 28(4), 315–347. doi:10.1080/10408398909527504
- 80.** Lofrano, G., & Meric, S. (2019). A REVIEW ON OCCURRENCE, MEASUREMENT, TOXICITY AND TANNIN REMOVAL PROCESSES FROM WASTEWATERS. *Environmental Engineering & Management Journal (EEMJ)*, 18(1).
- 81.** López, R., Ezpeleta, E., Sánchez, I., Cacho, J., & Ferreira, V. (2004). Analysis of the aroma intensities of volatile compounds released from mild acid hydrolysates of odourless precursors extracted from Tempranillo and Grenache grapes using gas chromatography-olfactometry. *Food Chemistry*, 88(1), 95–103. doi:10.1016/j.foodchem.2004.01.025
- 82.** Godelmann R, Fang F, Humpfer E, Schütz B, Bansbach M, Schäfer H, Spraul M. Targeted and nontargeted wine analysis by (1)h NMR spectroscopy combined with multivariate statistical analysis. Differentiation of important parameters: grape variety, geographical origin, year of vintage. *J Agric Food Chem.* 2013 Jun 12;61(23):5610-9. doi: 10.1021/jf400800d. Epub 2013 May 29. PMID: 23682581.
- 83.** Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int.* 2015;2015:905215. doi: 10.1155/2015/905215. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25802870; PMCID: PMC4352739.

- 84.** Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004 May;79(5):727-47. doi: 10.1093/ajcn/79.5.727. PMID: 15113710.
- 85.** Brglez Mojzer E, Knez Hrnčič M, Škerget M, Knez Ž, Bren U. Polyphenols: Extraction Methods, Antioxidative Action, Bioavailability and Anticarcinogenic Effects. *Molecules.* 2016 Jul 11;21(7):901. doi: 10.3390/molecules21070901. PMID: 27409600; PMCID: PMC6273793.
- 86.** Giovinazzo G, Grieco F. Functional Properties of Grape and Wine Polyphenols. *Plant Foods Hum Nutr.* 2015 Dec;70(4):454-62. doi: 10.1007/s11130-015-0518-1. PMID: 26547323.
- 87.** Kallithraka, S., Tsoutsouras, E., Tzourou, E., & Lanaridis, P. (2006). Principal phenolic compounds in Greek red wines. *Food Chemistry*, 99(4), 784–793. doi:10.1016/j.foodchem.2005.07.059
- 88.** Baderschneider, B., & Winterhalter, P. (2001). Isolation and Characterization of Novel Benzoates, Cinnamates, Flavonoids, and Lignans from Riesling Wine and Screening for Antioxidant Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(6), 2788–2798. doi:10.1021/jf010396d
- 89.** Pignatelli P, Ghiselli A, Buchetti B, Carnevale R, Natella F, Germanò G, Fimognari F, Di Santo S, Lenti L, Violi F. Polyphenols synergistically inhibit oxidative stress in subjects given red and white wine. *Atherosclerosis.* 2006 Sep;188(1):77-83. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.025. Epub 2005 Nov 23. PMID: 16310197.
- 90.** Ioannis G. Roussis, Ioannis Lambropoulos, Panagiotis Tzimas, Anna Gkoulioti, Vasilios Marinos, Dimitrios Tsoupeis, Ioannis Boutaris, Antioxidant activities of some Greek wines and wine phenolic extracts, *Journal of Food Composition and Analysis*, Volume 21, Issue 8, 2008, Pages 614-621, ISSN 0889-1575, <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.02.011>.
- 91.** Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., & Berset, C. L. W. T. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, 28(1), 25-30.
- 92.** Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001 Mar;54(3):176-86. doi: 10.1136/jcp.54.3.176. PMID: 11253127; PMCID: PMC1731363.

- 93.** Chiva-Blanch, G., Arranz, S., Lamuela-Raventos, R. M., & Estruch, R. (2013). Effects of Wine, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease Risk Factors: Evidences from Human Studies. *Alcohol and Alcoholism*, 48(3), 270–277. doi:10.1093/alcalc/agt007
- 94.** Kattoor, A. J., Pothineni, N. V. K., Palagiri, D., & Mehta, J. L. (2017). Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 19(11). doi:10.1007/s11883-017-0678-6
- 95.** Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):640-2. doi: 10.1161/01.cir.0000028581.07992.56. PMID: 12163419.
- 96.** Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT, Vujacic-Mirski K, Helmstädter J, Kröller-Schön S, Münzel T, Daiber A. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jun 23;2019:7092151. doi: 10.1155/2019/7092151. PMID: 31341533; PMCID: PMC6612399.
- 97.** Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *J Vis Exp*. 2020 May 12;(159). doi: 10.3791/61122. PMID: 32478759.
- 98.** Goutzourelas N, Stagos D, Demertzis N, Mavridou P, Karterolioti H, Georgadakis S, Kerasioti E, Aligiannis N, Skaltsounis L, Statiri A, Tsioutsouliti A, Tsatsakis AM, Hayes AW, Kouretas D. Effects of polyphenolic grape extract on the oxidative status of muscle and endothelial cells. *Hum Exp Toxicol*. 2014 Nov;33(11):1099-112. doi: 10.1177/0960327114533575. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25205739.
- 99.** Goutzourelas, N., Stagos, D., Housmekeridou, A., Karapouliou, C., Kerasioti, E., Aligiannis, N., Skaltsounis, A. L., Spandidos, D. A., Tsatsakis, A. M., & Kouretas, D. (2015). Grape pomace extract exerts antioxidant effects through an increase in GCS levels and GST activity in muscle and endothelial cells. *International journal of molecular medicine*, 36(2), 433–441. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2246>
- 100.** Dalton TP, Chen Y, Schneider SN, Nebert DW, Shertzer HG. Genetically altered mice to evaluate glutathione homeostasis in health and disease. *Free Radic Biol Med*. 2004 Nov 15;37(10):1511-26. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.040. PMID: 15477003.

- 101.** Fernández-Iglesias A, Quesada H, Díaz S, Pajuelo D, Bladé C, Arola L, Salvadó MJ, Mulero M. Combination of grape seed proanthocyanidin extract and docosahexaenoic acid-rich oil increases the hepatic detoxification by GST mediated GSH conjugation in a lipidic postprandial state. *Food Chem.* 2014 Dec 15;165:14-20. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.05.057. Epub 2014 May 27. PMID: 25038643.
- 102.** Veskoukis, A. S., Kyparos, A., Nikolaidis, M. G., Stagos, D., Aligiannis, N., Halabalaki, M., Chronis, K., Goutzourelas, N., Skaltsounis, L., & Kouretas, D. (2012). The antioxidant effects of a polyphenol-rich grape pomace extract in vitro do not correspond in vivo using exercise as an oxidant stimulus. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2012, 185867. <https://doi.org/10.1155/2012/185867>
- 103.** Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, Wagner AE, Frank J, Schrezenmeir J, Rimbach G, Wolfram S, Müller MJ. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2009 Oct;102(7):1065-74. doi: 10.1017/S0007114509359127. Epub 2009 Apr 30. PMID: 19402938.
- 104.** Gupta M, Dey S, Marbaniang D, Pal P, Ray S, Mazumder B. Grape seed extract: having a potential health benefits. *J Food Sci Technol.* 2020 Apr;57(4):1205-1215. doi: 10.1007/s13197-019-04113-w. Epub 2019 Sep 30. PMID: 32180617; PMCID: PMC7054588.
- 105.** Vinson JA, Teufel K, Wu N. Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model. *Atherosclerosis.* 2001 May;156(1):67-72. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00625-0. PMID: 11368998.
- 106.** Xie HC, Han HP, Chen Z, He JP. A study on the effect of resveratrol on lipid metabolism in hyperlipidemic mice. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013 Nov 2;11(1):209-12. PMID: 24653579; PMCID: PMC3957267.
- 107.** Haghghatdoost F, Hariri M. Effect of resveratrol on lipid profile: An updated systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018 Mar;129:141-150. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.033. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29305228.

- 108.** Ferrero ME, Bertelli AE, Fulgenzi A, Pellegatta F, Corsi MM, Bonfrate M, Ferrara F, De Caterina R, Giovannini L, Bertelli A. Activity in vitro of resveratrol on granulocyte and monocyte adhesion to endothelium. *Am J Clin Nutr.* 1998 Dec;68(6):1208-14. doi: 10.1093/ajcn/68.6.1208. PMID: 9846848.
- 109.** Chiva-Blanch, G., Urpi-Sarda, M., Llorach, R., Rotches-Ribalta, M., Guillén, M., Casas, R., ... Estruch, R. (2011). Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 326–334. doi:10.3945/ajcn.111.022889
- 110.** Freedman JE, Parker C 3rd, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, Deak LR, Iafrafi MD, Folts JD. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation.* 2001 Jun 12;103(23):2792-8. doi: 10.1161/01.cir.103.23.2792. PMID: 11401934.
- 111.** Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension. *J Hypertens.* 2009 Dec;27(12):2310-20. doi: 10.1097/HJH.0b013e328330e89a. PMID: 19838132.
- 112.** Rodrigo R, Gil D, Miranda-Merchak A, Kalantzidis G. Antihypertensive role of polyphenols. *Adv Clin Chem.* 2012;58:225-54. doi: 10.1016/b978-0-12-394383-5.00014-x. PMID: 22950347.
- 113.** Zenebe W, Pechánová O, Andriantsitohaina R. Red wine polyphenols induce vasorelaxation by increased nitric oxide bioactivity. *Physiol Res.* 2003;52(4):425-32. PMID: 12899654.
- 114.** Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9. PMID: 10647931.
- 115.** Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park).* 2002 Feb;16(2):217-26, 229; discussion 230-2. PMID: 11866137.
- 116.** Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free radical biology & medicine*, 49(11), 1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>

- 117.** Sharma, Ashita; Kaur, Mandeep; Katnoria, Jatinder Kaur; Nagpal, Avinash Kaur (2018). Polyphenols in Food: Cancer Prevention and Apoptosis Induction. *Current Medicinal Chemistry*, 25(36), 4740–4757. doi:10.2174/0929867324666171006144208
- 118.** Kouka, P., Tekos, F., Valta, K., Mavros, P., Veskoukis, A., Angelis, A., ... Kouretas, D. (2019). Olive tree blossom polyphenolic extracts exert antioxidant and antimutagenic activities in vitro and in various cell lines. *Oncology Reports*. doi:10.3892/or.2019.7386
- 119.** Zhou Y, Zheng J, Li Y, Xu DP, Li S, Chen YM, Li HB. Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrients*. 2016 Aug 22;8(8):515. doi: 10.3390/nu8080515. PMID: 27556486; PMCID: PMC4997428.
- 120.** Stagos, D., Kazantzoglou, G., Magiatis, P., Mitaku, S., Anagnostopoulos, K., & Kouretas, D. (2005). Effects of plant phenolics and grape extracts from Greek varieties of *Vitis vinifera* on Mitomycin C and topoisomerase I-induced nicking of DNA. *International Journal of Molecular Medicine*, 15, 1013-1022. <https://doi.org/10.3892/ijmm.15.6.1013>
- 121.** León-González, Antonio J.; Auger, Cyril; Schini-Kerth, Valérie B. (2015). Pro-oxidant activity of polyphenols and its implication on cancer chemoprevention and chemotherapy. *Biochemical Pharmacology*, (), S0006295215003871–. doi:10.1016/j.bcp.2015.07.017
- 122.** Stagos, D., Kazantzoglou, G., Theofanidou, D., Kakalopoulou, G., Magiatis, P., Mitaku, S., & Kouretas, D. (2006). Activity of grape extracts from Greek varieties of *Vitis vinifera* against mutagenicity induced by bleomycin and hydrogen peroxide in *Salmonella typhimurium* strain TA102. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 609(2), 165–175. doi:10.1016/j.mrgentox.2006.06.032
- 123.** Burkhardt, S. (2001). DNA oxidatively damaged by chromium(III) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is protected by the antioxidants melatonin, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, resveratrol and uric acid. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 33(8), 775–783. doi:10.1016/s1357-2725(01)00052-8
- 124.** Miura, D., Miura, Y., & Yagasaki, K. (2004). Resveratrol inhibits hepatoma cell invasion by suppressing gene expression of hepatocyte growth factor via its reactive oxygen species-scavenging property. *Clinical & Experimental Metastasis*, 21(5), 445–451. doi:10.1007/s10585-004-2698-1

- 125.** Kampa, M., Alexaki, V. I., Notas, G., Nifli, A. P., Nistikaki, A., Hatzoglou, A., Bakogeorgou, E., Kouimtzoglou, E., Blekas, G., Boskou, D., Gravanis, A., & Castanas, E. (2004). Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast cancer research : BCR*, 6(2), R63–R74. <https://doi.org/10.1186/bcr752>
- 126.** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10861841/>
- 127.** Kampa, M., Hatzoglou, A., Notas, G., Damianaki, A., Bakogeorgou, E., Gemetzi, C., ... Castanas, E. (2000). Wine Antioxidant Polyphenols Inhibit the Proliferation of Human Prostate Cancer Cell Lines. *Nutrition and Cancer*, 37(2), 223–233. doi:10.1207/s15327914nc372\_16
- 128.** Peñarando J, Aranda E, Rodríguez-Ariza A. Immunomodulatory roles of nitric oxide in cancer: tumor microenvironment says "NO" to antitumor immune response. *Transl Res*. 2019 Aug;210:99-108. doi: 10.1016/j.trsl.2019.03.003. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30953610.
- 129.** Howland, R., & Μυcek, M. (1992). *Φαρμακολογία (3η έκδ.) 2007*, (B. Καρατζούλης, Μετάφ., Ι. Στ. Παπαδόπουλος, Επιμ.). Αθήνα: ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
- 130.** Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820. doi:10.1038/414813a
- 131.** Rahangdale, Shilpa (2009). Therapeutic interventions and oxidative stress in diabetes. *Frontiers in Bioscience, Volume(14)*, 192–. doi:10.2741/3240
- 132.** Rendra, E., Riabov, V., Mossel, D. M., Sevastyanova, T., Harmsen, M. C., & Kzhyshkowska, J. (2018). Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology*. doi:10.1016/j.imbio.2018.11.010
- 133.** Pitocco, D., Tesauro, M., Alessandro, R., Ghirlanda, G., & Cardillo, C. (2013). Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. *International journal of molecular sciences*, 14(11), 21525–21550. <https://doi.org/10.3390/ijms141121525>
- 134.** Thomas, T., & Pfeiffer, A. F. H. (2012). Foods for the prevention of diabetes: how do they work? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 28(1), 25–49. doi:10.1002/dmrr.1229

- 135.** Rasines-Perea, Z., & Teissedre, P.-L. (2017). Grape Polyphenols' Effects in Human Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Molecules*, 22(1), 68. doi:10.3390/molecules22010068
- 136.** GOUTZOURELAS, N., STAGOS, D., SPANIDIS, Y., LIOSI, M., APOSTOLOU, A., PRIFTIS, A., ... KOURETAS, D. (2015). Polyphenolic composition of grape stem extracts affects antioxidant activity in endothelial and muscle cells. *Molecular Medicine Reports*, 12(4), 5846–5856. doi:10.3892/mmr.2015.4216
- 137.** Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)*. 1993 Apr;84(4):407-12. doi: 10.1042/cs0840407. PMID: 8482045.
- 138.** Kar, P., Laight, D., Rooprai, H. K., Shaw, K. M., & Cummings, M. (2009). Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. *Diabetic Medicine*, 26(5), 526–531. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02727.x
- 139.** Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, Valderas-Martinez P, Casas R, Arranz S, Guillén M, Lamuela-Raventós RM, Llorach R, Andres-Lacueva C, Estruch R. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2013 Apr;32(2):200-6. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.022. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22999066.
- 140.** Fujii H, Yokozawa T, Kim YA, Tohda C, Nonaka G. Protective effect of grape seed polyphenols against high glucose-induced oxidative stress. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2006 Sep;70(9):2104-11. doi: 10.1271/bbb.60053. Epub 2006 Sep 7. PMID: 16960388.
- 141.** Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Mérei A, Halmai R, Mészáros LG, Sümegi B, Wittmann I. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr*. 2011 Aug;106(3):383-9. doi: 10.1017/S0007114511000316. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21385509.



- 142.** Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2012 Jul;32(7):537-41. doi: 10.1016/j.nutres.2012.06.003. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22901562.
- 143.** Cao H, Ou J, Chen L, Zhang Y, Szkudelski T, Delmas D, Daglia M, Xiao J. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Human Study and Clinical Trial. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(20):3371-3379. doi: 10.1080/10408398.2018.1492900. Epub 2018 Nov 19. PMID: 29993262.
- 144.** Smeyne, M., & Smeyne, R. J. (2013). Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free radical biology & medicine*, 62, 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.001>
- 145.** Reale, M., Costantini, E., Jagarlapoodi, S., Khan, H., Belwal, T., & Cichelli, A. (2020). Relationship of Wine Consumption with Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 12(1), 206. <https://doi.org/10.3390/nu12010206>
- 146.** Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Apr;79(4):368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045. PMID: 18344392.
- 147.** Luo, Y., & Roth, G. S. (2000). The Roles of Dopamine Oxidative Stress and Dopamine Receptor Signaling in Aging and Age-Related Neurodegeneration. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2(3), 449–460. doi:10.1089/15230860050192224
- 148.** Charisis S, Ntanasi E, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Sakka P, Veskokis AS, Kouretas D, Scarmeas N. Plasma GSH levels and Alzheimer's disease. A prospective approach.: Results from the HELIAD study. *Free Radic Biol Med.* 2021 Jan;162:274-282. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.027. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33099001.
- 149.** Fernandes, I., Pérez-Gregorio, R., Soares, S., Mateus, N., & de Freitas, V. (2017). Wine Flavonoids in Health and Disease Prevention. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(2), 292. <https://doi.org/10.3390/molecules22020292>
- 150.** Faria A, Meireles M, Fernandes I, Santos-Buelga C, Gonzalez-Manzano S, Dueñas M, de Freitas V, Mateus N, Calhau C. Flavonoid metabolites transport across a human BBB model.

Food Chem. 2014 Apr 15;149:190-6. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.10.095. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24295694.

**151.** Youdim KA, Qaiser MZ, Begley DJ, Rice-Evans CA, Abbott NJ. Flavonoid permeability across an in situ model of the blood-brain barrier. *Free Radic Biol Med.* 2004 Mar 1;36(5):592-604. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.023. Erratum in: *Free Radic Biol Med.* 2004 May 15;36(10):1342. PMID: 14980703.

**152.** Pasinetti, G. M., & Ho, L. (2010). Role of grape seed polyphenols in Alzheimer's disease neuropathology. *Nutrition and dietary supplements*, 2010(2), 97–103. <https://doi.org/10.2147/NDS.S6898>

**153.** Kafantaris I, Kotsampasi B, Christodoulou V, Kokka E, Kouka P, Terzopoulou Z, Gerasopoulos K, Stagos D, Mitsagga C, Giavasis I, Makri S, Petrotos K, Kouretas D. Grape pomace improves antioxidant capacity and faecal microflora of lambs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2017 Oct;101(5):e108-e121. doi: 10.1111/jpn.12569. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27753147.

**154.** Rubio CP, Hernández-Ruiz J, Martínez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Ceron JJ. Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (TAC) in dog serum: an update. *BMC Vet Res.* 2016 Aug 15;12(1):166. doi: 10.1186/s12917-016-0792-7. PMID: 27526688; PMCID: PMC4986369.

**155.** Priftis A, Soursou V, Makiou AS, Tekos F, Veskokouk AS, Tsantarliotou MP, Taitzoglou IA, Kouretas D. A lightly roasted coffee extract improves blood and tissue redox status in rats through enhancement of GSH biosynthesis. *Food Chem Toxicol.* 2019 Mar;125:305-312. doi: 10.1016/j.fct.2019.01.012. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654098.

**156.** Ho, L., Chen, L. H., Wang, J., Zhao, W., Talcott, S. T., Ono, K., Teplow, D., Humala, N., Cheng, A., Percival, S. S., Ferruzzi, M., Janle, E., Dickstein, D. L., & Pasinetti, G. M. (2009). Heterogeneity in red wine polyphenolic contents differentially influences Alzheimer's disease-type neuropathology and cognitive deterioration. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 16(1), 59–72. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0916>

**157.** Anandhan, A., Tamilselvam, K., Vijayaraja, D., Ashokkumar, N., Rajasankar, S., & Manivasagam, T. (2010). Resveratrol attenuates oxidative stress and improves behaviour in 1

-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) challenged mice. *Annals of neurosciences*, 17(3), 113–119. <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017304>

**158.** Long J, Gao H, Sun L, Liu J, Zhao-Wilson X. Grape extract protects mitochondria from oxidative damage and improves locomotor dysfunction and extends lifespan in a *Drosophila* Parkinson's disease model. *Rejuvenation Res.* 2009 Oct;12(5):321-31. doi: 10.1089/rej.2009.0877. PMID: 19929256.

**159.** Ji LL. Antioxidant signaling in skeletal muscle: a brief review. *Exp Gerontol.* 2007 Jul;42(7):582-93. doi: 10.1016/j.exger.2007.03.002. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17467943.

**160.** Gomez-Cabrera, M. C., Borrás, C., Pallardó, F. V., Sastre, J., Ji, L. L., & Viña, J. (2005). Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *The Journal of physiology*, 567(Pt 1), 113–120. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.080564>

**161.** Michailidis Y, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Fatouros IG, Koutedakis Y, Papassotiriou I, Kouretas D. Sampling time is crucial for measurement of aerobic exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Jul;39(7):1107-13. doi: 10.1249/01.mss.0b013e318053e7ba. PMID: 17596778.

**162.** Veskoukis AS, Nikolaidis MG, Kyparos A, Kokkinos D, Nepka C, Barbanis S, Kouretas D. Effects of xanthine oxidase inhibition on oxidative stress and swimming performance in rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008 Dec;33(6):1140-54. doi: 10.1139/H08-102. PMID: 19088772.

**163.** González-Garrido JA, García-Sánchez JR, Garrido-Llanos S, Olivares-Corichi IM. An association of cocoa consumption with improved physical fitness and decreased muscle damage and oxidative stress in athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 2017 Apr;57(4):441-447. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06032-1. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26632851.

**164.** Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M. A., Kaltsatou, A., & Cicchella, A. (2019). Effect of Cocoa Products and Its Polyphenolic Constituents on Exercise Performance and Exercise-Induced Muscle Damage and Inflammation: A Review of Clinical Trials. *Nutrients*, 11(7), 1471. <https://doi.org/10.3390/nu11071471>

- 165.** Morillas-Ruiz JM, Villegas García JA, López FJ, Vidal-Guevara ML, Zafrilla P. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. *Clin Nutr.* 2006 Jun;25(3):444-53. doi: 10.1016/j.clnu.2005.11.007. Epub 2006 Jan 19. PMID: 16426710.
- 166.** Pilaczynska-Szczesniak L, Skarpanska-Steinborn A, Deskur E, Basta P, Horoszkiewicz-Hassan M. The influence of chokeberry juice supplementation on the reduction of oxidative stress resulting from an incremental rowing ergometer exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2005 Feb;15(1):48-58. doi: 10.1123/ijsnem.15.1.48. PMID: 15902989.
- 167.** Myburgh K. H. (2014). Polyphenol supplementation: benefits for exercise performance or oxidative stress?. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 44 Suppl 1(Suppl 1), S57–S70. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0151-4>
- 168.** Skaperda Z, Tekos F, Makri S, Angelakis C, Vassi E, Vardakas P, Patouna A, Terizi K, Kyriazi D, Kouretas D. A novel combined bioactivity / chemoactivity holistic approach for the evaluation of dietary supplements. *Food Chem Toxicol.* 2021 Jun;152:112159. doi: 10.1016/j.fct.2021.112159. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33789120.
- 169.** Smeyne, M., & Smeyne, R. J. (2013). Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free radical biology & medicine*, 62, 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.001>
- 170.** Veskokoukis, A. S., Tsatsakis, A. M., & Kouretas, D. (2012). Dietary oxidative stress and antioxidant defense with an emphasis on plant extract administration. *Cell stress & chaperones*, 17(1), 11–21. <https://doi.org/10.1007/s12192-011-0293-3>
- 171.** Dwyer, J. T., Coates, P. M., & Smith, M. J. (2018). Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*, 10(1), 41. <https://doi.org/10.3390/nu10010041>
- 172.** Gupta M, Dey S, Marbaniang D, Pal P, Ray S, Mazumder B. Grape seed extract: having a potential health benefits. *J Food Sci Technol.* 2020 Apr;57(4):1205-1215. doi: 10.1007/s13197-019-04113-w. Epub 2019 Sep 30. PMID: 32180617; PMCID: PMC7054588.
- 173.** Letsiou S, Kapazoglou A, Tsaftaris A. Transcriptional and epigenetic effects of *Vitis vinifera* L. leaf extract on UV-stressed human dermal fibroblasts. *Mol Biol Rep.* 2020 Aug;47(8):5763-5772. doi: 10.1007/s11033-020-05645-7. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32666439.

- 174.** Beres C, Costa GNS, Cabezudo I, da Silva-James NK, Teles ASC, Cruz APG, Mellinger-Silva C, Tonon RV, Cabral LMC, Freitas SP. Towards integral utilization of grape pomace from winemaking process: A review. *Waste Manag.* 2017 Oct;68:581-594. doi: 10.1016/j.wasman.2017.07.017. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28734610.
- 175.** ΓΕΩΡΓΙΟΣ Θ. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ. ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ, ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ – ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ - ΧΡΗΣΗ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ (Ε΄ ΕΚΔΟΣΗ) 2010. ΑΘΗΝΑ: ΓΚΕΛΜΠΕΣΗΣ Γ.
- 176.** Beres C, Costa GNS, Cabezudo I, da Silva-James NK, Teles ASC, Cruz APG, Mellinger-Silva C, Tonon RV, Cabral LMC, Freitas SP. Towards integral utilization of grape pomace from winemaking process: A review. *Waste Manag.* 2017 Oct;68:581-594. doi: 10.1016/j.wasman.2017.07.017. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28734610.
- 177.** Sahpazidou D, Geromichalos GD, Stagos D, Apostolou A, Haroutounian SA, Tsatsakis AM, Tzanakakis GN, Hayes AW, Kouretas D. Anticarcinogenic activity of polyphenolic extracts from grape stems against breast, colon, renal and thyroid cancer cells. *Toxicol Lett.* 2014 Oct 15;230(2):218-24. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.042. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24508987.
- 178.** Makri S, Raftopoulou S, Kafantaris I, Kotsampasi B, Christodoulou V, Nepka C, Veskokouk AS, Kouretas D. Biofunctional Feed Supplemented With By-products of Olive Oil Production Improves Tissue Antioxidant Profile of Lambs. *In Vivo.* 2020 Jul-Aug;34(4):1811-1821. doi: 10.21873/invivo.11976. PMID: 32606151; PMCID: PMC7439886.
- 179.** Kafantaris I, Stagos D, Kotsampasi B, Hatzis A, Kypriotakis A, Gerasopoulos K, Makri S, Goutzourelas N, Mitsagga C, Giavasis I, Petrotos K, Kokkas S, Goulas P, Christodoulou V, Kouretas D. Grape pomace improves performance, antioxidant status, fecal microbiota and meat quality of piglets. *Animal.* 2018 Feb;12(2):246-255. doi: 10.1017/S1751731117001604. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28712376.
- 180.** Umeno A, Biju V, Yoshida Y. In vivo ROS production and use of oxidative stress-derived biomarkers to detect the onset of diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and diabetes. *Free Radic Res.* 2017 Apr;51(4):413-427. doi: 10.1080/10715762.2017.1315114. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28372523.
- 181.** Nimse, S. B., & Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC advances*, 5(35), 27986-28006.

**182.** Halliwell B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? Arch Biochem Biophys. 2008 Aug 15;476(2):107-12. doi: 10.1016/j.abb.2008.01.028. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18284912.

## Ιστοσελίδες

**1a.** <https://richardniesenbaum.com/tag/vitis-vinifera/>

**2a.** <http://www.oiv.int/public/medias/5888/en-distribution-of-the-worlds-grapevinevarieties.pdf>

**3a.** <https://winesofgreece.org/el/%ce%b3%ce%bd%cf%89%cf%81%ce%b9%cf%83%cf%84%ce%b5-%cf%84%ce%b9%cf%83-%cf%80%ce%bf%ce%b9%ce%ba%ce%b9%ce%bb%ce%b9%ce%b5%cf%83/%cf%80%ce%bf%ce%b9%ce%ba%ce%b9%ce%bb%ce%af%ce%b5%cf%82-%cf%83%cf%84%ce%b1%cf%86%cf%85%ce%bb%ce%b9%cf%8e%ce%bd/>

**4a.** <https://www.foodoxys.com/>

## Εικόνες

**Εικόνα 1:** <https://www.kavehfarrok.com/culinary-arts/worlds-earliest-known-wine/>

**Εικόνα 2:**

[http://www.dikili-tash.fr/content\\_en/chronologie/neolithique/neo\\_alimentation\\_archeobotanique\\_maison1.htm](http://www.dikili-tash.fr/content_en/chronologie/neolithique/neo_alimentation_archeobotanique_maison1.htm)

**Εικόνα 4:** Bibi Saint-Pol, Public domain, via Wikimedia Commons/

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dionysos\\_vineyard\\_MNE\\_Villa\\_Giulia\\_106463.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dionysos_vineyard_MNE_Villa_Giulia_106463.jpg)

**Εικόνα 5:** <https://www.discoverlife.org/mp/20m?kind=Vitis+vinifera>

**Εικόνα 6:** <https://www.oiv.int/public/medias/6782/oiv-2019-statistical-report-on-world-vitiviniculture.pdf>

**Εικόνα 9:** [https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A1%CE%AC%CE%B3%CE%B1\\_\(%CE%B2%CE%BF%CF%84%CE%B1%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE\)](https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A1%CE%AC%CE%B3%CE%B1_(%CE%B2%CE%BF%CF%84%CE%B1%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE))

**Εικόνα 10:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019227/>

**Εικόνα 12:** <http://www.passmyexams.co.uk/GCSE/chemistry/producing-ethanol-byfermentation.html>

**Εικόνα 13:**

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Large\\_botti\\_size\\_oak\\_barrels\\_in\\_Chianti.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Large_botti_size_oak_barrels_in_Chianti.jpg)

**Εικόνα 14:** <https://www.wingsforlife.com/us/latest/the-good-thing-about-free-radicals-3287/>

**Εικόνα 15:** <https://www.biotek.com/resources/white-papers/an-introduction-to-reactive-oxygen-species-measurement-of-ros-in-cells/>

**Εικόνα 16:** <https://giftofhealthblog.com/2013/06/25/on-the-subject-of-antioxidants-what-are-the-free-radicals/>

**Εικόνα 17:** <https://en.engormix.com/dairy-cattle/articles/oxidative-stress-impact-dairy-t36491.htm>

**Εικόνα 18:** DOI:10.3390/molecules22010068

**Εικόνα 19:** <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/29669/1/Atherosclerosis%20and%20oxidative%20stress.pdf>

**Εικόνα 20:** <https://www.chegg.com/learn/biology/introduction-to-biology/carcinogenesis-in-introduction-to-biology>

## Σχήματα

**Σχήμα 1:** <https://www.oiv.int/public/medias/6782/oiv-2019-statistical-report-on-world-vitiviniculture.pdf>