

ARTICOL SPECIAL

Studiul biologic și fitochimic al plantelor medicinale cu acțiune antioxidantă, antiinflamatoare și hepatoprotectoare

Nicolae Ciobanu

Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Nicolae Ciobanu, dr. șt. farm., conf. univ.

Centrul Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Nicolae Testemițanu, 22, Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: nicolae.ciobanu@usmf.md

Introducere

Actualmente, în plină epocă de sinteză chimică, se constată pe plan mondial, o revenire la tratamentele naturiste grație însușirilor terapeutice milenar incontestabile a plantelor medicinale. Conform datelor literaturii de specialitate, 60% din medicamente sunt de origine vegetală, iar 85% din medicina tradițională implică utilizarea plantelor, sub formă de fitopreparate sau suplimente alimentare [1]. Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) medicamentele pe bază de plante oferă asistență medicală primară pentru o cifră notabilă de 3.5 miliarde de persoane din întreaga lume [2].

Baza conceperii unui medicament naturist este consolidată de identificarea și izolarea grupărilor și / sau entităților chimice unice din plante și produse vegetale. Din circa 400.000 specii de plante existente pe Terra, doar 31.000 au o utilizare documentată, însă pentru cele mai multe dintre acestea sunt disponibile cunoștințe limitate. În prezent, există cel puțin 15 grupe fitochimice majore ce servesc ca surse de medicamente cu proprietăți antioxidante, antiinflamatoare, hepatoprotectoare, antimicrobiene, antivirale etc. Fiecare grup conține principii chimice individuale, de exemplu: flavonoidele includ peste 9.000 de structuri cunoscute, grupul alcaloizilor este constituit din cca 10.000 de principii [3, 4]. Structura principiilor active naturale diferă semnificativ de structura medicamentelor de sinteză, prin frecvența diferiților atomi, radicali și configurații spațiale, au mai puține molecule de azot, fosfor, sulf, halogeni și o complexitate moleculară mai mare, prin diversitatea sistemului de inele și constituenți de carbohidrați [5, 6].

SPECIAL ARTICLE

Biological and phytochemical study of medicinal plants with antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective action

Nicolae Ciobanu

Chair of drug technology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Nicolae Ciobanu, PhD., assoc. prof.

Scientific Center for Cultivation of Medicinal Plants

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

22, Nicolae Testemitanu str., University Pharmaceutical Center “Vasile Procopișin”, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: nicolae.ciobanu@usmf.md

Introduction

Currently, in the age of chemical synthesis, there is a worldwide return to natural treatments on account of the millennial undisputed therapeutic properties of medicinal plants. According to the literature, 60% of medicines are of plant origin and 85% of traditional medicine involves the use of plants, either in the form of phytopreparations or food supplements [1]. According to the World Health Organization (WHO) assessment, herbal medicines provide worldwide primary health care to a significant number of 3.5 billion people [2].

Identification and isolation of unique groups and / or chemical entities from plants and plant products represents the fundamental issue in the design of natural medicines. Of the approximately 400,000 plant species on Earth, only 31,000 have documented use, but limited knowledge is available for most of them. Currently, there are at least 15 major phytochemical groups that serve as sources of drugs with antioxidant, anti-inflammatory, hepatoprotective, antimicrobial, antiviral etc., properties. Each group contains individual chemical principles, for example flavonoids include over 9,000 known structures, the group of alkaloids consists of about 10,000 principles [3, 4]. The structure of natural active principles differs significantly from the structure of synthetic drugs by the frequency of different atoms, radicals and spatial configurations, have fewer molecules of nitrogen, phosphorus, sulfur, halogens and greater molecular complexity, by the diversity of the ring system and carbohydrate constituents [5, 6].

It is well known that drugs treat pathophysiological condi-

Este arhicunoscut faptul că medicamentele tratează afecțiunile fiziopatologice prin interacțiuni cu ținte specifice și pot provoca schimbări fie de excitare sau de suprimare. Cercetările științifice contemporane au ca scop demonstrarea corelației dintre indicile fitochimic și efectul farmacologic exercitat prin analiză moleculară. Astfel, pe lângă bazele de date ce conțin ținte biologice și fragmente moleculare, precum WOMBAT, există baze de date electronice despre medicamente de origine vegetală, de exemplu, THINKherb, o bază inovatoare ce include informații integrate despre 499 de plante și TCM-ID, ce conține 1.313 plante și 5.669 compuși biologic activi în structură 3D [7].

După evaluarea structurii compușilor chimici extrași din plante medicinale, se poate estima valoarea terapeutică și efectele adverse prin intermediul studiilor farmacologice. De obicei, principiul activ este extras cu un solvent, apoi concentrat, fracționat și purificat. Având în vedere că activitatea biologică poate fi rezultatul combinării mai multor compuși, procesul de izolare poate duce la pierderea sau reducerea acestuia. Uneori complexul sumativ de principii active din fitopreparate are efect mai pronunțat decât compușii individuali izolați. Astfel, avantajele medicamentelor naturiste derivă din compoziția lor complexă și reacții adverse minore. De asemenea, produsele naturale au capacitatea de a modula sau inhiba interacțiunile proteină-proteină. Drept urmare, aceste molecule sunt modulatori eficienți ai proceselor celulare, cum ar fi răspunsul imun, mitoza și apoptoza.

Orice produs natural procesat dintr-o plantă alcătuiește o „*mini-bibliotecă combinatorie*” de analogi biochimici, precursori și metaboliți care pot avea acțiuni farmacologice specifice, sinergice și de menținere a homeostaziei prin efect antioxidant iar rezultatele remarcabile în domeniul cercetării plantelor medicinale a impregnat terapiei naturiste o nouă valență față de cea din trecut.

Descoperiri notorii internaționale

În ultimii ani, o atenție deosebită a fost acordată antioxidantilor și asocierii lor cu multiple beneficii asupra sănătății umane. Antioxidanții sunt substanțe care inhibă oxidarea și sunt capabile să contracareze efectele distructive ale oxidării în țesuturile corpului prin captarea radicalilor liberi, ce prezintă molecule foarte instabile cu un electron nepereche, ce provoacă un șir de maladii umane, precum cancerul, boala Alzheimer, insuficiență cardiacă și renală etc [8]. Antioxidanții sunt intermediari importanți în procesele naturale, inclusiv controlul tonusului vascular, citotoxicității și neurotransmisiei [9].

Un grup major de substanțe fitochimice cu proprietăți antioxidante, care joacă rol important în captarea și neutralizarea radicalilor liberi sunt compușii fenolici. Plantele medicinale au un conținut de compuși fenolici semnificativ mai mare, comparativ cu legumele și fructele, care de asemenea posedă activitate antioxidantă. Din grupul polifenolilor, plantele medicinale sunt bogate în flavonoide, acizi fenolici, cumarine, substanțe tanante, compuși ce manifestă efecte biologice multiple, inclusiv antioxidante.

În ultimile două decenii, au avansat remarcabil metodele aplicate pentru determinarea activității antioxidantilor. În tre-

tații through interactions with specific targets and can cause changes in either arousal or suppression. Contemporary scientific research aims to demonstrate the correlation between phytochemical indices and the pharmacological effect through molecular analysis. Thus, in addition to databases containing biological targets and molecular fragments, such as WOMBAT, there are electronic databases on herbal medicines, for example, THINKherb, an innovative database that includes integrated information on 499 plants and TCM-ID, containing 1,313 plants and 5,669 biologically active compounds in 3D structure [7].

After evaluating the structure of chemical compounds, extracted from medicinal plants, the therapeutic value and adverse effects can be estimated through pharmacological studies. Usually, the active ingredient is extracted with a solvent, then concentrated, fractionated and purified. Since biological effect occurs in the result of a combination of several compounds, the isolation process can lead to its loss or reduction. Sometimes the summative complex of active principles in phytopreparations has a more pronounced action than the isolated individual compounds. Thus, the benefits of natural medicines derive from their complex composition and minor side effects. Natural products also have the ability to modulate or inhibit protein-protein interactions. As a result, these molecules are effective modulators of cellular processes, such as the immune response, mitosis and apoptosis.

Any natural product processed from a plant makes up a “*combinatorial mini-library*” of biochemical analogs, precursors and metabolites that can have specific, synergistic pharmacological actions within maintaining homeostasis by antioxidant effect, also the remarkable achievements in the research of medicinal plants have conferred herbal therapy a new valence compared to the past.

Notorious international discoveries

In recent years, special attention has been paid to antioxidants and their association with multiple human health benefits. Antioxidants are substances that inhibit oxidation and are able to counteract the destructive effects of oxidation in body tissues by capturing free radicals, which have highly unstable molecules with an unpaired electron, causing a large number of human diseases such as: cancer, Alzheimer’s disease, heart and renal failure [8]. Antioxidants are important intermediates in natural processes, including the control of vascular tone, cytotoxicity and neurotransmission [9].

A major group of phytochemicals with antioxidant properties that play an important role in capturing and neutralizing free radicals are phenolic compounds. Medicinal plants have a significantly higher content of phenolic compounds compared to vegetables and fruits, which also have antioxidant activity. From the group of polyphenols, medicinal plants are rich in flavonoids, phenolic acids, coumarins, tannins, compounds that show multiple biological effects, including antioxidant activity.

In the last two decades, the methods applied to antioxidant evaluation have advanced remarkably. In the recent past, redox determination was based on the measurement of lipid oxidation, currently, to evaluate antioxidant activity *in vitro*,

cutul recent, determinarea redox se baza pe măsurarea oxidării lipidelor, în prezent, sunt aplicate diverse teste chimice, cuplate cu tehnologii de detectare automată, extrem de sensibile și automatizate (spectrofotometrice, electrochimice și cromatografice) pentru evaluarea activității antioxidante, cum ar fi: activitatea de reducere a radicalilor liberi (DPPH, ABTS, NO etc.) și de chelare a metalelor (FRAP, CUPRAC, HORAC etc.) [10-11].

De-a lungul istoriei, plantele au fost folosite la nivel mondial în medicina tradițională pentru tratarea infecțiilor și inflamațiilor. Principalele clase de metaboliți secundari, cu ajutorul cărora plantele manifestă activitate antiinflamatoare, sunt cele produse pe calea shikimă (acetat), reprezentate de flavonoizi, derivați de fenilpropanoizi, terpenoizi și steroizi. Flavonoidele din clasele de flavonoli (quercetina și kaempferolul) și flavone (apigenina și luteolina), pe lângă activitatea antioxidantă, exercită activitate antiinflamatoare prin diferite mecanisme de acțiune, inclusiv prin inhibarea enzimelor pro-inflamatorii (PLA2, COX, LOX și iNOS) și factorilor de transcripție nucleară (NFκB) [12-13].

Un interes deosebit, pentru cercetarea efectului antiinflamator, este acordat plantelor cu conținut de poliholozi, substanțe tanante și uleiuri volatile. Aceste grupe de principii active sunt dominante în speciile de nalbă mare (*Althaea officinalis* L.), crăciuniță (*Bergenia crassifolia* L.), gălbenele (*Calendula officinalis* L.), gutui japonez (*Chaenomeles japonica* L.), echinacee (*Echinacea purpurea* L.) Moench, crețușcă (*Filipendula ulmaria* L.), frasin (*Fraxinus excelsior* L.), sânziene (*Galium verum* L.), lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra* L.), sunătoare (*Hypericum perforatum* L.), cătină (*Hippophae rhamnoides* L.), maclee (*Macleaya microcarpa* Maxim.), mușețel (*Matricaria chamomilla* L.) [14, 15].

O altă direcție de cercetare abordată de multiple laboratoare științifice se referă la studiul tratamentului afecțiunilor hepatice. Conform estimărilor OMS, două miliarde de persoane de pe glob au fost în contact cu virusul hepatitei B, dintre care 350 milioane au devenit purtători cronici și, potențial, cu risc înalt de infectare cu virusul hepatitei D, circa 170 milioane sunt infectate cu virusul hepatitei C și mai mult de 10 milioane – cu virusul hepatitei D. Astfel, hepatita virală B determină anual 600 mii de decese și hepatita virală C – 350 mii de decese [16]. De menționat că indicii morbidității prin hepatite cronice de origine virală rămân a fi destul de înalți pentru Republica Moldova, prin prevalența de 894,8 la 100 mii de populație, 31 mii de bolnavi cu hepatite virale cronice și 4,5 mii cu ciroze hepatice, anual se înregistrează 200 de invalizi, ca urmare a hepatitelor cronice și cirozelor hepatice. Potrivit datelor instituțiilor internaționale, Republica Moldova se află pe primele locuri în lume după mortalitate prin ciroze hepatice [17].

În bazele de date online, inclusiv Web Science, PubMed, Scopus și Science Direct sunt relatate numeroase studii ce confirmă efectul hepatoprotector exercitat de plante medicinale, prin combaterea hepatotoxicității și cancerului hepatic, induse chimic cu tetraclorură de carbon, N-dimetilformamidă, tioacetamidă, oxitetraclină, nitrosodietilamină, paracetamol etc. Plantele medicinale exercită activitate hepatoprotectoare

various chemical tests are applied coupled with highly sensitive automatic detection technologies (spectrophotometric, electrochemical and chromatographic), such as: free radical scavenging activity (DPPH, ABTS, NO etc.) and metal chelating assays (FRAP, CUPRAC, HORAC etc.) [10-11].

Throughout history, plants have been used worldwide in traditional medicine to treat infections and inflammation. The main classes of secondary metabolites, by means plants show anti-inflammatory activity, are those produced by the (acetate) shikimate pathway, represented by flavonoids, phenylpropanoid derivatives, terpenoids and steroids. Flavonoids from flavonols (quercetin and kaempferol) and flavones (apigenin and luteolin) groups, in addition to antioxidant activity, exert anti-inflammatory activity through various mechanisms of action, including inhibition of pro-inflammatory enzymes (PLA2, COX, LOX and iNOS) and nuclear transcription factors (NFκB) [12-13].

Of particular interest, for anti-inflammatory effect research, is given to plants containing polyholosides, tannins and volatile oils. These groups of active principles are dominant in species of marsh-mallow (*Althaea officinalis* L.), heart-leaf bergenia (*Bergenia crassifolia* L.), marigold (*Calendula officinalis* L.), Japanese quince (*Chaenomeles japonica* L.), purple coneflower (*Echinacea purpurea* L.) Moench., meadowsweet (*Filipendula ulmaria* L.), common ash (*Fraxinus excelsior* L.), lady's bedstraw (*Galium verum* L.), liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.), Saint John's wort (*Hypericum perforatum* L.), buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.), plume poppy (*Macleaya microcarpa* Maxim.), camomile (*Matricaria chamomilla* L.) [14, 15].

Another direction of research approached by multiple scientific laboratories refers to the study of liver diseases treatments. According to WHO estimates, two billion people have been exposed to the hepatitis B virus worldwide, of which 350 million have become chronic carriers and, potentially, at high risk of hepatitis D virus infection, about 170 million are infected with the hepatitis C virus and more than 10 million – with hepatitis D virus. Thus, viral hepatitis B causes 600 thousand deaths annually and viral hepatitis C – 350 thousand deaths [16]. It should be mentioned that the indices of morbidity due to chronic hepatitis of viral origin remain quite high for the Republic of Moldova, with a prevalence of 894,8 per 100 thousand population, 31 thousand patients with chronic viral hepatitis and 4,5 thousand with liver cirrhosis, annually registers 200 invalids, as a result of chronic hepatitis and liver cirrhosis. According to the data of the international institutions, the Republic of Moldova ranks first in the world after mortality from liver cirrhosis [17].

Nowadays, numerous studies confirming the hepatoprotective effect of medicinal plants by combating hepatotoxicity and liver cancer, chemically induced with carbon tetrachloride, N-dimethylformamide, thioacetamide, oxytetracycline, nitrosodietylamine, paracetamol etc., are reported in online databases, including *Web Science*, *PubMed*, *Scopus* and *Science Direct*. Medicinal plants exert hepatoprotective activity through multiple mechanisms like: antioxidant action, reduction of liver fibrosis by improving the expression of metalloproteinase matrix, removal of collagen deposits by attenuat-

prin multiple mecanisme, precum: acțiune antioxidantă, reducerea fibrozei hepatice prin îmbunătățirea expresiei matricei metaloproteinazei, îndepărtarea depozitelor de colagen cu atenuarea activării celulelor stelate hepatice și activitate antiinflamatoare [18, 19].

În prezent, în Republica Moldova se cultivă și se studiază plante cu acțiune hepatoprotectoare reprezentate de speciile de agrimonie (*Agrimonia eupatoria* L.), rostopască (*Chelidonium majus* L.), cicoare (*Cichorium inthybus* L.), anghinare (*Cynara scolymus* L.), sunătoare (*Hypericum perforatum* L.), siminoc (*Helichrysum arenarium* L.), sulfină (*Melilotus officinalis* L.), armurariu (*Silybum marianum* L.), tătăneasă (*Symphytum officinale* L.), răculeț (*Potentilla anserina* L.) [20, 21]. Evaluarea și valorificarea plantelor medicinale cu acțiune antioxidantă, antiinflamatoare și hepatoprotectoare din flora țării, rămâne o direcție prioritară de cercetare în domeniul medicamentului autohton ce se realizează prin prisma studiilor fitochimice și farmacologice.

Contribuții autohtone

La Facultatea de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu” se petrece studiul biologic și farmacognostic al diferitor specii de plante atât din flora spontană cât și cultivată. Pentru prima dată a fost studiat ghiocelul (*Galanthus plicatus* M. Bieb.) de către Anatolie Nistreanu, dr. șt. farm., prof. univ., fondatorul Catedrei de farmacognozie și botanică farmaceutică. S-a determinat un conținut bogat în alcaloizi derivați ai izochinolinei, în părțile aeriene. S-a demonstrat că părțile aeriene de ghiocel pot fi utilizate ca produs vegetal pentru obținerea medicamentului Licorinum hydrochloridum [22].

În premieră, Tatiana Calalb, dr. hab. șt. biol., prof. univ., șef Catedră de farmacognozie și botanică farmaceutică, a determinat condițiile optime și elaborat procedeul biotehnologic de obținere a biomasei *in vitro* din pericarpul succulent al fructului speciei de aronie (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot), ca sursă de materie primă de alternativă celei tradiționale, îmbogățită cu compuși chimici utili în alimentație și farmacie. A fost realizată evaluarea comparativă morfologică, anatomică, ultrastructurală, biochimică; determinată activitatea antioxidantă și antimicrobiană a carpomaselor *in vitro* și fructelor *in vivo*. De asemenea, a fost stabilită corelația activității antioxidante și antimicrobiene cu conținutul fenolic din carpomase *in vitro* și fructe de aronie *in vivo* [23].

De către Gheorghe Goreanu, dr. hab. șt. farm., conf. univ., au fost efectuate studii farmacognostice și fitochimice la unele specii din familiile Asparagaceae și Liliaceae. În rezultatul studiului au fost obținute, descrise, stabilite valorile indicilor de calitate, demonstrată activitatea antioxidantă, standardizat produsul vegetal medicinal derivat din sparanghel (*Asparagus officinalis* L.) și elaborate monografiile farmacopeice „*Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus*” și „*Asparagozidum*” [24].

Contribuții importante la studiul farmacognostic, fitochimic și farmacodinamic al speciei de tătăneasă (*Symphytum officinale* L.) au fost realizate de Maria Cojocaru-Toma, dr. șt. farm., conf. univ. În rezultatul cercetărilor a fost confirmată acțiunea hepatoprotectoare a extractului de tătăneasă și a principiului activ de allantoină, pe modele de hepatită toxică acută și toxică

ing liver stellate cell activation and anti-inflammatory activity [18, 19].

Currently, in the Republic of Moldova are cultivated and studied plants with hepatoprotective action, for instance: agrimonie (*Agrimonia eupatoria* L.), greater celandine (*Chelidonium majus* L.), common chicory (*Cichorium inthybus* L.), artichoke (*Cynara scolymus* L.), Saint John's wort (*Hypericum perforatum* L.), dwarf ever-last (*Helichrysum arenarium* L.), melilot (*Melilotus officinalis* L.), milk thistle (*Silybum marianum* L.), comfrey (*Symphytum officinale* L.), silverweed (*Potentilla anserina* L.) [20, 21]. The evaluation and valorification of medicinal plants from local flora with antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective actions, remains a priority direction of research in the field of indigenous medicines that is carried out through the prism of phytochemical and pharmacological studies.

Local contributions

At the Faculty of Pharmacy of Nicolae Testemitanu SUMPh, the biological and pharmacognostic study of different plant species from both spontaneous and cultivated flora is carried out. Anatolie Nistreanu, dr. pharm., prof., founder of the Chair of pharmacognosy and pharmaceutical botany, pioneered in studying the snowdrop (*Galanthus plicatus* M. Bieb.). A rich content in alkaloids derived from isoquinoline was determined in the aerial parts. It has been shown that the aerial parts of snowdrops can be used as a vegetable product to obtain the drug Licorinum hydrochloridum [22].

For the first time-ever, Tatiana Calalb, dr. habil. biol., prof., head of the Chair of pharmacognosy and pharmaceutical botany, determined the optimal conditions and developed the biotechnological process for obtaining *in vitro* biomass from the juicy fruit pericarp of black chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot), as a breakthrough source of raw material alternative to the traditional one, enriched with chemical compounds useful in food and pharmacy. The comparative morphological, anatomical, ultrastructural, biochemical evaluation was performed, determined the antioxidant and antimicrobial activity of carpomas *in vitro* and fruits *in vivo*. The correlation of antioxidant and antimicrobial activity with the phenolic content of carpomas *in vitro* and chokeberry fruits *in vivo* was also established [23].

Pharmacognostic and phytochemical studies on some species of the Asparagaceae and Liliaceae families were performed by Gheorghe Goreanu, dr. habil. pharm., assoc. prof. As a result, quality values and indices were obtained and described, was demonstrated antioxidant activity, the medicinal vegetable product derived from asparagus (*Asparagus officinalis* L.) was standardized and 2 pharmacopoeic monographs “*Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus*” and “*Asparagozidum*” were elaborated [24].

Important contributions to the pharmacognostic, phytochemical and pharmacodynamic study of comfrey (*Symphytum officinale* L.) were made by Maria Cojocaru-Toma, dr. pharm., assoc. prof. As a result of the research, the hepatoprotective action of comfrey extract and the active principle of allantoin was confirmed on models of acute toxic and chronic toxic hepatitis induced with carbon tetrachloride. The graph of dependence

cronică, indusă cu teraclorură de carbon. A fost determinat graficul dependenței activității ALAT de doză-efect, acțiunea hepatoprotectoare manifestată la dozele 0,4-0,8 g/kg. S-au realizat 2 brevete: nr. 765 C2 „Remediul pentru tratamentul hepatitelor” și nr. 2328 „Principiul activ în tratamentul hepatitelor”.

În ultimii ani, s-au efectuat studii complexe ale speciei de rostopască (*Chelidonium majus* L.). Au fost elaborate metodele de dozare a alcaloizilor în produsele vegetale și extractive, formulate și optimizate tehnologiile formelor farmaceutice: tinctură, extract fluid, suc, capsule și comprimate, de Octavian Diug, dr. șt. farm. [25]. În prezent, studiile continuă prin confirmarea acțiunii hepatoprotectoare a principiilor active izolate din părți aeriene de rostopască [26].

În anul 2002, cu contribuția rectorului USMF „Nicolae Testemițanu”, Ion Ababii, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM, a decanului Facultății de Farmacie, Vasile Procopișin, dr. hab. șt. farm., prof. univ., membru corespondent al AȘM și a directorului Mihail Bodrug, dr. hab. șt. biol., prof. univ., a fost fondat Centrul de Cultivare a Plantelor Medicinale. În primul an, au fost efectuate lucrări de amenajare a terenului și a fost proiectat sistemul de irigare. Din momentul fondării până în prezent, suprafața de cultivare s-a extins de la 2,5 ha la 13 ha, iar colecția, prin triere exigentă, a sporit de la 22 la 200 de taxoni de plante din 15 grupe farmacoterapeutice [27]. Începând cu anul 2008, conducerea Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale (CȘCPM) a fost preluată de Ion Ungureanu, dr. șt. biol., conf. univ.

Aici sunt organizate și efectuate cercetări științifice în bază de proiecte instituționale și programe finanțate din bugetul de stat, precum și cercetări de inițiativă la nivel de lucrări de licență a studenților, rezidenților și doctoranzilor. În același timp, la CȘCPM se efectuează stagiul practic al studenților Facultății de Farmacie la disciplinele botanică farmaceutică și farmacognozie și a medicilor și farmaciștilor la cursurile de educație continuă în domeniul farmacognoziei. În cadrul proiectelor instituționale care au derulat în CȘCPM au fost realizate studii fitochimice și biologice ale plantelor cu conținut de compuși polifenolici și uleiuri volatile, cu confirmarea acțiunilor farmacologice a principiilor active, publicarea și prezentarea rezultatelor la diferite forumuri științifice naționale și internaționale.

Cercetări fitochimice și farmacologice a speciei de albăstriță (*Centaurea cyanus* L.) au fost realizate de către Tatiana Chiru, dr. șt. farm. A fost determinat potențialul antioxidant și antiinflamator al extractelor standardizate. În baza rezultatelor obținute a fost elaborată și aprobată la întreprinderea farmaceutică „Medfarma” SRL monografia farmacopeică „Părți aeriene de albăstriță *Cyani herba*, produs vegetal 50 g.

Un alt studiu, realizat în cadrul proiectelor CȘCPM, s-a axat pe cercetarea biologică și chimică a speciei de anghinare (*Cynara scolymus* L.). Studiul a finalizat prin identificarea unui produs medicinal vegetal nou, obținerea și standardizarea extractelor fluide, granulelor și comprimatelor cu proprietăți antioxidante și hipolipemice. În baza rezultatelor realizate de Cristina Ciobanu, dr. șt. farm., au fost elaborate 2 monografii farmacopeice „*Frunză de anghinare, 50 g*” și „*Comprimate de anghinare, 5 mg*”, împreună cu regulamentul tehnologic de

of ALAT activity on dose-effect was determined, the hepatoprotective action manifested at doses 0.4-0.8 g/kg. There were elaborated 2 patents: nr. 765 C2 “Remedy for the treatment of hepatitis” and nr. 2328 “The active principle in the treatment of hepatitis”.

In recent years, complex studies of greater celandine (*Chelidonium majus* L.) have been carried out. Alkaloid dosing methods have been developed for herbal and extractive products, formulated and optimized the technologies of pharmaceutical forms: tincture, fluid extract, juice, capsules and tablets, by Octavian Diug, dr. pharm. [25]. Currently, studies continue by confirming the hepatoprotective action of active ingredients isolated from aerial parts of greater celandine [26].

In 2002, with the contribution of the rector of SUMPh *Nicolae Testemitanu*, Ion Ababii, dr. habil. med., prof., academician of the Academy of Sciences of Moldova (ASM), of the dean of the Faculty of Pharmacy, Vasile Procopișin, dr. habil. pharm, prof., corresponding member of the ASM and of the director Mihail Bodrug, dr. habil. biol., prof., the Center for the Cultivation of Medicinal Plants was founded. In the first year, landscaping works were carried out and the irrigation system was designed. Since its founding until now, the cultivation area has expanded from 2.5 ha to 13 ha, and the collection, by demanding triage, has increased from 22 to 200 plants which encompass 15 pharmacotherapeutic groups [27]. Starting with 2008, the management of the Scientific Center for the Cultivation of Medicinal Plants (SCCMP) was taken over by Ion Ungureanu, dr. biol., assoc. prof.

Here are organized and conducted scientific research based on institutional projects and programs funded by the state budget, as well as researches on thesis for graduate students, residents and doctoral students. At the same time, at SCCMP, the practical internship of the students of the Faculty of Pharmacy at the disciplines pharmaceutical botany and pharmacognosy and of the doctors and pharmacists in the continuing education courses in the field of pharmacognosy is carried out. Within the institutional accomplished projects of the SCCMP, phytochemical and biological studies of plants containing polyphenolic compounds and volatile oils were realized, with confirming the pharmacological actions of the active principles, publishing and presenting the results at various national and international scientific forums.

By Tatiana Chiru, dr. pharm., was carried out the phytochemical and pharmacological research of cornflower (*Centaurea cyanus* L.) with determination of antioxidant and anti-inflammatory potential of standardized extracts. Based on the obtained results, the pharmacopoeic monograph “*Cornflower aerial parts Cyani herba, vegetable product 50 g*” was elaborated and approved at the pharmaceutical company “*Medfarma*” Ltd.

Another study, within the SCCMP projects, had been focused on biological and chemical research of artichoke (*Cynara scolymus* L.). The study concluded by identifying a new vegetable product, obtaining and standardizing fluid extracts, granules and tablets with antioxidant and lipid-lowering properties. Based on the results carried out by Cristina Ciobanu, dr. pharm., assoc. prof., 2 pharmacopoeic monographs “*Artichoke*

producere, implementate la întreprinderile farmaceutice autohtone „Medfarma” SRL și „RNP Pharmaceuticals” SRL.

Actualmente, cercetări complexe a potențialului antioxidant, antiinflamator și antimicrobian a speciei de sunătoare (*Hypericum perforatum* L.) sunt efectuate de Anna Benea, asistent univ. a catedrei de farmacognozie și botanică farmaceutică, cu obținerea certificatului de inovator nr. 5219 cu titlul „Uleiul eteric din sunătoare cu efect antistafilococic”.

Oportunități, provocări, perspective

Republica Moldova este percepută ca o țară agrară, unde în comparație cu alte țări europene ponderea agriculturii la formarea produsului intern brut este destul de mare. Acest fapt se datorează condițiilor climaterice favorabile pentru dezvoltarea agriculturii. Însă declinul din sfera agricolă din ultimele decenii a cauzat o multitudine de probleme economice sincronizate cu nevalorificarea resurselor disponibile [28].

Din practica altor țări, plantele medicinale și aromatice reprezintă un segment în continuă dezvoltare din activitatea agricolă. Companiile farmaceutice sau cosmetice solicită diverse produse vegetale atât cultivate cât și din flora spontană, din regiuni în care încă nu s-a aplicat o chimizare intensă a agriculturii [29]. Însă unele specii existente în flora spontană nu pot asigura necesarul pentru industria farmaceutică, cosmetică sau alimentară. Principiile active ale plantelor medicinale din flora spontană sunt foarte variate ca și concentrație și calitate în funcție de microzonă, de climat, ceea ce face ca utilizarea lor la producerea fitopreparatelor să fie dificilă [30]. În același timp, este importantă anticiparea dispariției anumitor specii ca rezultat a unei exploatare disproporționate, iar cultivarea resurselor vegetale spontane să fie efectuată cu monitorizarea perioadelor de refacere și conservare.

Astfel, oportunitatea CȘCPM, prin studiul impactului schimbărilor climatice asupra ecosistemelor și a soluțiilor tehnologice de cultivare, conservării fito-biodiversității ecosistemelor, de adaptare a noilor specii de plante, producerea de sămânță și creșterea în masă a plantelor medicinale, poate contribui substanțial la aprovizionarea întreprinderilor autohtone atât farmaceutice cât și din alte ramuri ale industriei în care se folosesc plantele medicinale.

În CȘCPM, prin colaborare, se analizează produsele naturale medicinale și se cercetează noi resurse vegetale, în scopul valorificării potențialului lor terapeutic. Analiza se realizează prin metode calitative și cantitative, oficializate de Farmacopeea Română, de Farmacopeea Europeană, precum și de alte acte de normare specifice. Metodele calitative de stabilire a identității materiilor prime naturale cuprind analiza macroscopică, microscopică, microchimică, cromatografică; cea cantitativă include metode titrimetrice și spectrofotometrice. Puritatea și calitatea produselor naturale medicinale se determină prin metode cantitative, pentru impurități, corpuri străine, umiditate, cenușă și substanțe solubile. Prin metode farmacodinamice specifice *in vitro* și *in vivo* este evidențiat potențialul terapeutic antioxidant, antiinflamator și hepatoprotector al noilor produse vegetale, condiționate sub formă de preparate extractive.

Extractele vegetale, care reprezintă de fapt un amestec de componente cunoscute și uneori necunoscute, reprezintă o

leaf, 50 g” and “Artichoke tablets, 5 mg” were elaborated along with technological production regulation, implemented at local pharmaceutical enterprises “Medfarma” Ltd., and “RNP Pharmaceuticals” Ltd.

Currently, complex research regarding antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial potential of the St. John’s wort species (*Hypericum perforatum* L.) is being accomplished by Anna Benea, assistant prof., of the department of pharmacognosy and pharmaceutical botany, with obtaining of the certificate of innovator nr. 5219 entitled “St. John’s wort essential oil with antistaphylococcal effect”.

Opportunities, challenges, perspectives

The Republic of Moldova is perceived as an agricultural country, where compared to other European countries the share of agriculture in the formation of gross domestic product is quite high. This is due to favorable climatic conditions for the development of agriculture. But the decline in agriculture in recent decades has caused a multitude of economic problems synchronized with the underutilization of available resources [28].

The experience of other countries draws for a constantly developing segment of agricultural activity the medicinal and aromatic plants. Pharmaceutical or cosmetic companies require various plant products of both cultivated and spontaneous flora, from regions where intensive chemicalization of agriculture has not been applied yet [29]. But some species existing in the spontaneous flora cannot provide the necessary for the pharmaceutical, cosmetic or food industry. The active principles of medicinal plants in the spontaneous flora are very varied in terms of concentration and quality depending on microzone, climate etc., which makes their use in the herbal drug production difficult [30]. At the same time, it is important to anticipate the extinction of certain species as a result of disproportionate exploitation, the cultivation of spontaneous plant resources should to be carried out with monitoring of recovery and conservation periods.

Thus, the opportunity of the SCCMP, through the researches on the impact of climate change on ecosystems, conservation of phyto-biodiversity of ecosystems, adaptation of new plant species, seed production, development of technological solutions for cultivation and mass growth of medicinal plants, can contribute substantially to the supply of pharmaceutical enterprises and other branches of the industry in which medicinal plants are required.

In SCCMP, through collaboration, are analyzed natural medicinal products and new vegetal resources in order to reveal their therapeutic potential. The analysis is performed by qualitative and quantitative methods, formalized by the Romanian Pharmacopoeia, by the European Pharmacopoeia, as well as by other specific normative acts. Qualitative methods for establishing the identity of natural raw materials, include macroscopic, microscopic, microchemical, chromatographic analysis, the quantitative one includes titrimetric and spectrophotometric methods. The purity and quality of natural vegetable products are determined by quantitative methods, for impurities, foreign bodies, moisture, ash and soluble substances. Specific *in vitro* and *in vivo* pharmacodynamic meth-

provocare datorită complexității calitative și indisponibilității, pentru unii constituenți, la standarde și metode oficializate de identificare și dozare. Timp îndelungat, se studiază acțiunea plantelor asupra corpului uman, prin efect farmacodinamic, dar mai puțin s-a acordat atenție studierii efectului farmacocinetic. Evaluările de absorbție, distribuție, metabolism și excreție ale compușilor activi sunt parametri critici în descoperirea și dezvoltarea medicamentelor vegetale cât și în actualizarea unor produse existente, prin modernizarea tehnologiilor de fabricare, astfel încât să fie evitate divergențele în stabilirea bioechivalenței lor.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Dezvoltarea medicamentelor pe bază de plante, după o lungă perioadă de tranziție, de la o abordare multidisciplinară botanică, etnobotanică, fitochimică și biologică la cea pe bază de structură și ligand, a consolidat cercetarea noilor molecule împotriva diferitor ținte farmacologice, inclusiv ca potențiali agenți antivirali.

Infecțiile virale joacă un rol major în bolile umane, iar focarele recente, ca consecință a globalizării, au subliniat vulnerabilitatea societății umane față de această problemă critică pentru sănătatea publică. În pofida progreselor înregistrate în imunizare și descoperirea medicamentoasă, multe familii de viruși nu au vaccin preventiv și terapii antivirale eficiente, deseori provocate de mutațiile genetice. Astfel, identificarea de noi medicamente antivirale este de o importanță acută, iar produsele naturale reprezintă o sursă oportună pentru astfel de descoperiri.

Cercetarea științifică a potențialului antiviral al plantelor medicinale, pentru prima dată a fost inițiată în 1952 de o companie farmaceutică engleză din Nottingham, care a examinat acțiunea a 288 de plante împotriva virusului gripal tip A în ouă embrionate și a descoperit că 12% din produsele vegetale studiate suprimă amplificarea virusului [31]. Pe parcursul ultimilor 25 de ani, au fost realizate numeroase studii bazate pe screening, inițiat în diferite arealuri geografice, pentru evaluarea activității antivirale a plantelor. Astfel, a fost demonstrat faptul că asupra sistemului imunitar al organismului uman acționează benefic prin acțiune imunomodulatoare măselărița (*Hyoscyamus niger* L.), vitexul (*Vitex trifolia* L.), anghinarea (*Cynara scolymus* L.), acacia (*Acacia nilotica* L.), socul-negru (*Sambucus nigra* L.), pătlagina-mare (*Plantago major* Linn.) [32, 33].

Posedă acțiune antivirală semnificativă extractele și uleiurile volatile obținute din inflorescențele sau părțile aeriene ale plantelor de izmă bună (*Mentha piperita* L.) – acțiune antiherpetică [34]; de busuioc (*Ocimum basilicum* L.) și rozmarin (*Rosmarinus officinalis* L.) față de virusul hepatitei A și B, adenovirusi, enterovirusi și virusul herpetic; roinița (*Salvia officinalis* L.) și lămâiul (*Citrus limon* L. Burm.f.) combat virusul imunodificitar uman HIV; extractul și uleiul volatil de fenicul (*Foeniculum vulgare* Mill.) sunt activi față de virusul parainfluență tip 3; extractele de usturoi (*Allium sativum* L.) posedă activitate antivirală împotriva gripei A și B, HIV, HSV-1 și rinovirusi [35-37].

COVID-19 este un virus ARN (ssRNA) monocatenar, cu po-

ods highlight the antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective therapeutic potential of new plant products, conditioned in the form of extractive preparations.

Plant extracts, which are in fact a mixture of known and sometimes unknown components, are a challenge due to the qualitative complexity and unavailability, for some constituents, of official standards and methods of identification and dosing. For a long time, the action of plants on the human body is studied, through pharmacodynamic effect, but less attention was paid to the study of the pharmacokinetic effect. Assessments of absorption, distribution, metabolism and excretion of active compounds are critical parameters in the discovery and development of herbal medicines and in updating existing products, by modernizing manufacturing technologies so as to avoid divergences in establishing their bioequivalence.

Pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

The development of herbal medicines, after a long transition period, from a multidisciplinary botanical, ethnobotanical, phytochemical and biological approach to structure and ligand, has strengthened the research of new molecules against different pharmacological targets, including as potential antiviral agents.

Viral infections play a major role in human disease, and recent outbreaks as a result of globalization have highlighted the vulnerability of human society to this critical public health problem. Despite advances in immunization and drug discovery, many families of viruses do not have preventive vaccine and effective antiviral therapies, often caused by genetic mutations. Thus, the identification of new antiviral drugs is of acute importance, and natural products are an appropriate source for such discoveries.

Scientific research into the antiviral potential of medicinal plants was first initiated in 1952 by a British pharmaceutical company from Nottingham, which examined the action of 288 plants against influenza A virus in embryonated eggs and found that 12% of herbal products studied suppress virus amplification [31]. Over the last 25 years, numerous screening-based studies have been initiated to evaluate the antiviral activity of plants conducted in different geographical areas. Thus, it has been shown that for the immune system of the human body, acts beneficially through immunomodulatory action henbane (*Hyoscyamus niger* L.), simpleleaf chastetree (*Vitex trifolia* L.), artichoke (*Cynara scolymus* L.), acacia (*Acacia nilotica* L.), black elder (*Sambucus nigra* L.), broad leaf plantain (*Plantago major* Linn.) [32, 33].

Significant antiviral action, possess extracts and volatile oils obtained from inflorescences or aerial parts the following plants: mint (*Mentha piperita* L.) has antiherpetic action; basil (*Ocimum basilicum* L.) and rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) act against hepatitis A and B virus, adenoviruses, enteroviruses and herpes virus; sage (*Salvia officinalis* L.) and lemon (*Citrus limon* L. Burm.f.) combat human immunodeficiency virus HIV [34-36]; common fennel extract and its volatile oil (*Foeniculum vulgare* Mill.) are active against parainfluenza virus type 3; garlic extracts (*Allium sativum* L.) exert antiviral activity against influenza A and B, HIV, HSV-1 and rhinoviruses [37].

laritate pozitivă, care aparține familiei Coronaviridae (COVID). Familia COVID este formată din mai multe specii și provoacă infecții ale tractului respirator superior și infecții gastro-intestinale [38]. Nu există tratamente specifice pentru infecția cu acești viruși și la moment se explorează vaccinurile preventive. Astfel, situația reflectă necesitatea de a dezvolta antivirale eficiente pentru profilaxia și tratamentul infecției induse de COVID.

În prezent, prin utilizarea metodelor de design a medicamentelor asistate de calculator, prin ancorare moleculară, pentru a căuta potențiali inhibitori ai proteazei principale COVID-19 M^{pro}, care reprezintă în sine ținta medicamentoasă, a fost descoperit faptul că compușii biologici activi, constituiți în plante medicinale, ca: luteolina, apigenina, oleuropeina, curcumina, citralul, mentolul, noscapina, ginkgolida A, catechina, pro-antocianidina etc., au o afinitate ridicată față de proteaza M^{pro}, astfel edificându-se ca potențiali agenți anti-COVID-19 [39, 40].

Rezultatele demonstrate științific, ale activității antivirale a compușilor activi din plante medicinale, din grupele fitochimice de terpen, polifenoli, alcaloizi, saponine, lignani, polizaharide, taninuri și antociani, deschid noi oportunități de cercetare și valorificare a plantelor, inclusiv celor cultivate în CȘCPM, care în prezent conform ponderii de repartizare a plantelor în colecție după principii active ocupă o cotă semnificativă.

Concluzii

Potențialul Centrului Științific de Cultivare al Plantelor Medicinale, reliefat prin cunoștințe de specialitate, capabile să îmbunătățească tehnicile de cultivare și maximizare a recoltelor produselor vegetale bogate în principii active, reprezintă o sursă valoroasă de materii prime pentru cercetări fitochimice și biologice. Specializarea în cultivarea anumitor specii cu proprietăți antioxidante, antiinflamatoare și hepatoprotectoare va aproviziona companiile utilizatoare de materii prime vegetale cu produse de calitate înaltă pentru obținerea fitopreparatelor atât monocomponente cât și policomponente, în baza asocierii de plante cu proprietăți complementare.

Referințe / references

1. Tilburt J., Kaptchuk T. Herbal medicine research and global health: an ethical analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008; 8 (86): 577-656.
2. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. Geneva: World Health Organization; 2019; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Si-Yuan P., Shu-Feng Z., Si-Hua G. *et al.* New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: cam's outstanding contribution to modern therapeutics. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
4. Hamilton A. Medicinal plants, conservation and livelihoods. *Biodiversity and Conservation*, 2004; 13 (8): 1477-1517.
5. Oniga I., Benedec D., Hanganu D., Toiu A. Analiza produselor naturale medicinale, ed. IIIa, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, 2014; 227 p.

COVID-19 is a single-stranded RNA virus (ssRNA) with a positive polarity, which belongs to the Coronaviridae family (COVID). The COVID family consists of several species and causes upper respiratory tract infections and gastrointestinal infections [38]. There are no specific treatments for infection with these viruses and preventive vaccines are currently being explored. Thus, the situation reflects the need to develop effective antivirals for the prophylaxis and treatment of COVID-induced infection.

Currently, by the use of computer aided drug design methods, through molecular anchoring, studies for potential inhibitors of protease COVID-19 M^{pro}, which is the main drug target, were performed. It has been found out that biologically active compounds from medicinal plants, such as: luteolin, apigenin, oleuropein, curcumin, citral, menthol, noscapine, ginkgolide A, catechin, pro-anthocyanidin etc., have a high affinity for the M^{pro} protease, thus was emphasized their opportunity for further research as potential antiCOVID-19 agents [39, 40].

The scientifically proven results of the antiviral activity of active compounds from phytochemical groups of terpenes, polyphenols, alkaloids, saponins, lignans, polysaccharides, tannins and anthocyanins, open new opportunities for research and exploitation of medicinal plants, including those cultivated in the SCCMP, which currently, according to plants distribution in the collection, according to active principles, occupies a significant share.

Conclusions

The potential of the Scientific Center for the Cultivation of Medicinal Plants, highlighted by specialized knowledge, able to improve the techniques of cultivation and maximization of plant crops products enriched in active principles, is a valuable source of raw materials for phytochemical and biological research. Specialization in the cultivation of certain antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective species could supply the companies that require raw plant materials, with high-quality vegetable products for manufacture single-component and combination herbal drugs, based on plant association with complementary properties.

6. Nistreanu A. Farmacognozie, Tipografia Centrală, Chișinău, 2000; 248 p.
7. Oh B., Um C., Lee M. *et al.* THINKherb: the herb information knowledge base – the chip content database for herbal medicine. *Biochip Journal*, 2009; 4 (2): 274-279.
8. Alujoju P. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2014; 30 (1): 11-26.
9. Kumari N., Pathak A. *et al.* Medicinal prospects of antioxidants: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019; (178): 687-704.
10. Fereidoon S., Ying Z. Measurement of antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*, 2015; (18), Part B, 757-781.
11. Pisoschi A., Negulescu G. Methods for total antioxidant activity determination: a review. *Biochem. & Anal. Biochem*, 1: 106. (doi:10.4172/2161-1009.1000106).

12. Nigam V., Sodhi J. Some medicinal plants with antioxidant activity: a review. *International Journal of Pharmacy and Biological*, 2014; (4): 173-178.
13. Apolinario L. Medicinal plants with topical anti-inflammatory activity: *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Oken. Abstracts of 5th International Conference on Clinical & Experimental Dermatology, July 13-15, 2015; New Orleans, USA.
14. Bojor O., Popescu O. Fitoterapie tradițională și modernă, Ediția a V-a, Fiat Lux, București, 2009; 458 p.
15. Teleuță A., Colțun M., Mihăilescu C., Ciocârlan N. Plante medicinale. Chișinău, *Litera international*, 2008; 336 p.
16. Waheed Y., Siddiq M., Jamil Z. *et al.* Hepatitis elimination by 2030: progress and challenges. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (44): 4959-4961.
17. Cojocaru-Toma M. Valorificarea plantelor medicinale cu acțiune hepatoprotectoare din flora Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2014; 1 (42): 237-241.
18. Al-Snafi A., Mousa H., Majid W. Medicinal plants possessed hepatoprotective activity. *IOSR Journal Of Pharmacy*, Volume 9, Issue 8, Series II. 2019; pp. 26-56.
19. Madrigal-Santillán E., Madrigal-Bujaidar E., Álvarez-González I. *et al.* Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20 (40): 14787-14804.
20. Nistoreanu A., Calalb T. Analiza farmacognostică a produselor vegetale medicinale, Chișinău, 2016; 316 p.
21. Cojocaru-Toma M. Produse vegetale și fitopreparate din Republica Moldova: compediu pentru lucrări de laborator la Farmacognozie. CEP Medicina: Chișinău, 2017; 330 p.
22. Nistoreanu A. Contribuții la studiul plantelor medicinale. Chișinău CEP, 2016; 53 p.
23. Calalb T. *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot (structura, biochimia și biotehnologia fructelor). Ch.: Prim, 2010; 156 p.
24. Goreanu Gh. Studiul farmacognostic al unor specii saponifere din familiile Asparagaceae și Liliaceae. *Curierul medical*, 2009; 4 (310): 42-49.
25. Diug O., Diug E. Specia *Chelidonium majus* L. – sursă de noi forme farmaceutice. Chișinău: Digital Hardware, 2010; 162 p.
26. Peredelcu R. Influența comparativă a coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute: studiu experimental. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2019; 19 (2): 13-25.
27. Ciobanu N., Cojocaru-Toma M., Pompuș I., Chiru T., Ciobanu C., Benea A. Plante din colecția Centrului Științific de cultivare a Plantelor medicinale. IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Chișinău: Print Caro, 2019; 214 p.
28. Stihl L., Zatić V. Analiza sectorului agroalimentar. ODIMM, 2016; 30 p.
29. González-Minero F., Bravo-Díaz L. The use of plants in skin-care products, cosmetics and fragrances: past and present. *Cosmetics*, 2018; 5 (50) 1-9.
30. Florea V. Cultura plantelor medicinale. Acad. de Șt. a Rep. Moldova. Inst. de Genetică. Ch.: Inst. de Genetică, 2006; 312 p.
31. Jassim S., Naji M. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology*, 2003; 95: 412-427.
32. Hudson J. Antiviral Compounds From Plants, *CRC Press*, 2018; 210 p.
33. Chinsembu K. Chemical diversity and activity profiles of HIV-1 RT reverse transcriptase inhibitors from plant. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 2019; 29: 504-528.
34. YuXian L., YiBo L., AiQin M. *et al.* *In vitro* antiviral, antiinflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Mentha piperita* L. *Food Sci. Biotechnol.*, 2017; 26 (6): 1675-1683.
35. Chiang L., Ng L., Cheng P. *et al.* Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *ocimum basilicum*. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2005; 32 (10): 811-817.
36. Geuenich S., Goffinet Ch., Venzke St. *et al.* Aqueous extracts from peppermint, sage and lemon balm leaves display potent anti-HIV-1 activity by increasing the virion density. *Retrovirology*, 2008; 5 (1): 27 (doi: 10.1186/1742-4690-5-27).
37. Bayan L., Koulivand P. Hossain, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna J. Phytomed.*, 2014; 4 (1): 1-14.
38. Balachandar V., Mahalaxmi I., Kaavya J. *et al.* COVID-19: emerging protective measures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020; 24: 3422-3425.
39. Khaerunnisa S., Rizki A., Hendra K. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking Study. *Preprints*, 2020; 2020030226 (doi: 10.20944/preprints202003.0226.v1).
40. Shaghghi N. Molecular docking study of novel COVID-19 protease with low risk terpenoides compounds of Plants. *ChemRxiv. Preprint*, 2020; doi.org/10.26434/chemrxiv.11935722.v1.