

19. Parii B. *Efectele specifice și nespecifice ale medicamentelor – mecanisme la nivel molecular*. În: *Academos*, 2007, nr. 4(8), p. 62-65.
20. Parii B., Todiraș M., Valica V. ș.a. *Medicamentele autohtone combinate. Actualități și perspective*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, Chișinău, 2010, nr. 1, p. 33-36.
21. Parii S. *Surditatea și tratamentul medicamentos*. Monografie. Chișinău: CEP „Medicina”, 2018, 136 p.
22. Parii S., Chiaburu A., Diacova S., Parii B. *Farmacoterapia surdității neurosenzoriale acute și cronice: medicamente ototoxice și otoprotectoare*. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2008, nr. 3-4, p. 48-52.
23. Parii S. *Particularități ale managementului pacienților cu tinnitus*. În: *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția a XII-a. Chișinău, 2011, vol. 4, p. 333-339.
24. Parii S., Rudic V. *Utilizarea extractului din biomasa tulpinii cianobacteriei Spirulina platensis (Nordst) Geitl CN-MN-CB-02 pentru tratamentul pacienților cu hipoacuzie*. Brevet de invenție MD 4277 C1 din 2014.10.27. În: *Buletinul Oficial de Proprietate Industrială*. Chișinău, 2014, nr. 3, p. 27.
25. Parii S., Gonciar V., Ungureanu A. ș.a. *Medicamente combinate și surditatea sensorineurală*. În: *Volumul de rezumate ale Simpozionului „Zilele Medicamentului. Medicamentul: de la idee la clinică”*. Ediția a XXVI-a. Iași, România, 29-31 martie 2018, p. 89-90.
26. Parii S., Valica V., Carauș V. ș.a. *Evaluarea toxicității acute a unor noi compuși medicamentoși combinați*. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2015, nr. 1-2, p. 35-38.
27. Parii S., Valica V., Gudumac V. ș.a. *Determinarea toxicității cronice a unui nou compus medicamentos combinat*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, 2016, nr. 1, p. 214-219.
28. Parii S., Mereuță I., Valica V. ș.a. *Evaluarea toxicității acute a suspensiei Merion 100 ml*. În: *Revista „InfoMed”*, Chișinău, 2016, nr. 2/2, p. 240-244.
29. Parii S., Uncu L., Valica V. ș.a. *Elaborarea și evaluarea toxicității acute a unui nou produs medicamentos pentru tratamentul otitelor*. În: *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași, România*, 2016, vol. 120, nr. 2/supl. 1, p. 61-69.
30. Parii S. *Evaluarea inofensivității unui nou produs medicamentos sub formă de gel*. În: *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași, România*, 2018, vol. 122, nr. 2/supl. 1, p. 195-202.
31. Saramet G. *Combinările fixe de substanțe active, provocări ale industriei farmaceutice*. În: *Univers Farmaceutic*, nr. 3, București, 2015, p. 20-21.
32. Uncu L., Nicolai E., Pomană E. ș.a. *Studiul stabilității picăturilor auriculare cu conținut de ciprofloxacină 3 mg/ml*. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2016, nr. 1-4, p. 65-67.
33. Valica V., Rusnac L. *Centrul Științific în Domeniul Medicamentului – actualități și perspective*. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2014, nr. 1-2, p. 15-18.
34. Valica V., Todiraș M., Parii S. ș.a. *Neamon-hepa, capsule, în tratamentul hepatitelor și cirozei hepatice*. În: *Materialele Conferinței științifico-practice dedicate aniversării celor 70 de ani de la nașterea profesorului Boris Parii „Medicamentul: de la idee la farmacie”*. *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2014, nr. 1-2, p. 37-42.
35. Venekamp R.P., Sanders S.L., Glasziou P.P., et al. *Antibiotics for acute otitis media in children*. In: *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015, Jun. 23; 6CD000219.
36. Yang C.H., Ko M.T., Peng J.P., Hwang C.F. *Zinc in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. In: *Laryngoscope*, 2011, nr. 121(3), p. 617-621.
37. Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Маркова Т.Г. и др. *Сенсоневральная тугоухость у детей. Клинические рекомендации*. Москва, 2016, 29 с.
38. Каркищенко Н.Н. и соавт. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Москва, 2010, 358 с.
39. Кукес В.Г. *Новые подходы к оптимизации фармакотерапии некоторых заболеваний внутренних органов с позиции персонализированной медицины*. Монография. Москва, 2010, 168 с.
40. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. 16-ое издание. Москва, 2012, 1117 с.
41. Лапочкина Н.П. *Фармакокинетика. Суспензия Фламена на здоровых добровольцах (фаза 1) и перспективы ее применения в онкологии*. În: *Revista „InfoMed”*, Chișinău, 2016, nr. 2/1, p. 83-88.
42. Уминский А.А., Хавстеен Б.Х., Баканева Б.Ф. *Биохимия флавоноидов и их значение в медицине*. Монография. Пушкино, 2007, 250 с.

Sergiu Parii, conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-239, +373-69-616-999,
e-mail: sergiu.parii@usmf.md

■ CZU: 615.322:615.28

STUDIUL ACȚIUNII ANTIMICROBIENE A PRODUSELOR VEGETALE (SANGUIRITRINĂ, SANGUIRISAL, ULEIURI VOLATILE DE MONARDĂ ȘI HIPERFORINA DE DIETILAMONIU)

**Corina SCUTARI^{1,2}, Veaceslav GONCIAR¹,
Nicolae PUȘCAȘ¹, Simona NEGREȘ³,
Elena BODRUG¹, Oleg SCUTARI⁴**

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul de evaluare preclinică
și clinică a medicamentelor,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

³Disciplina de farmacologie și farmacie clinică,
UMF Carol Davila, București,

⁴Dispensarul Municipal Dermatovenerologic,
mun. Chișinău

Rezumat

Investigațiile privind evaluarea activității antimicrobiene a sanguiritrinei, sanguirisalului, hiperforinei de dietilamoniu și uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon, efectuate

in vitro, au constatat activități antibacteriene și antifungice pronunțate ale produselor vegetale obținute din materie primă autohtonă. Studiile au constatat că hiperforina de dietilamoniu posedă activitate bacteriostatică și bactericidă mai pronunțată asupra bacteriilor gram pozitive, sanguiritrina și sanguirisalul exercită efect antibacterian mai pronunțat față de bacteriile gram negative, fiind mai active față de *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cereus*, iar uleiul volatil de monardă cu și fără timochinon exercită activitate pronunțată față de bacterii precum *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* și *Pseudomonas aeruginosa*. Un efect antimicotic mai semnificativ față de *Candida albicans* a manifestat uleiul volatil de monardă fără timochinon și mai puțin semnificativ – uleiul cu timochinon.

Cuvinte-cheie: produse vegetale, antimicrobian, bacterii, sanguiritrină, sanguirisal, monardă, hiperforină de dietilamoniu

Summary

The study of antimicrobial activity of vegetable products (Sanguiritrine, Sanguirisal, volatile oil of Monarda and Hyperforine dietilamonium)

Investigations of the antimicrobial activity of Sanguiritrine, Sanguirisal, Hypeforin diethylammonium, and volatile oil of Monarda with and without timoquinone, performed *in vitro*, found significant antibacterial and antifungal activity of vegetal products obtained from raw material. The studies have determined that Hypeforin diethylammonium possesses more pronounced bacteriostatic and bactericidal activity on gram-positive bacteria; Sanguiritrine and Sanguirisal are more active against gram-negative bacteria, as *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cereus*. Besides, volatile oil of Monarda with and without timoquinone exerts pronounced activity against *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* and *Pseudomonas aeruginosa*. Volatile oil of Monarda without timoquinone produces more significant antimycotic activity against *Candida albicans*, while volatile oil with timoquinone manifests a less significant activity.

Keywords: plant products, antimicrobial, bacteria, sanguithrin, sanguirisal, monarda, hypeforin diethylammonium

Резюме

Исследование антимикробной активности растительных продуктов (сангвиритрин, сангирисал, эфирные масла монарды и гиперфорин диэтиламмония)

Исследования по оценке антимикробной активности сангвиритрина, сангирисала, гиперфорина диэтиламмония и эфирного масла монарды с содержанием или без тимохинона, выполненных *in vitro*, выявили выраженную антибактериальную и антимикотическую активность растительных продуктов, полученных из отечественного сырья. Исследования показали, что гиперфорин диэтиламмония имеет бактериостатическое и бактерицидное влияние, большие на грамположитель-

ные бактерии; сангирисал и сангвиритрин оказывают более выраженное действие против грамотрицательных бактерий, будучи активны в отношении *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cereus*, а эфирное масло Монарды с/без содержания тимохинона вызывает выраженный антибактериальный эффект против *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Более существенный эффект против *Candida albicans* оказало эфирное масло монарды без тимохинона и менее значительное – масло с тимохиноном.

Ключевые слова: растительные продукты, противомикробное действие, бактерии, сангвиритрин, сангирисал, монарда, гиперфорин диэтиламмония

Introducere

În perioada preantibiotică, infecțiile reprezentau principala cauză de deces chiar și în țările dezvoltate. De exemplu, în țările europene, speranța de viață în anul 1900 constituia 45 de ani la bărbați și 47 de ani la femei. Impactul introducerii terapiei cu antibiotice a fost spectaculos în ceea ce privește reducerea mortalității (în special a mortalității infantile): pentru anul 2000, în Europa, speranța de viață era estimată la 74 de ani la bărbați, iar la femei – 79 de ani [6].

În ultimii ani a crescut semnificativ rezistența microorganismelor gram negative producătoare de β-Lactamaze cu spectru larg (ESBL – Extended Spectrum β-Lactamases), rezistente față de peniciline și cefalosporine, preparate utilizate astăzi pe larg în practica medicală [1, 10].

În acest context, *Strategia globală pentru supravegherea și controlul rezistenței la antibiotice* (1984, 1995, 2001, 2005) este considerată de OMS o prioritate. Dacă în anul 1995, OMS considera pentru prima dată că rezistența la antibiotice constituie o „amenințare globală”, apoi anul 2011 a fost declarat „Anul luptei cu antibioticorezistența”, sub sloganul „Nu vom lua măsuri azi – nu vom avea cu ce trata bolnavii mâine” [6].

Cu toate acestea, utilizarea antibioticelor devine din ce în ce mai limitată, deoarece acestea pot dezvolta rezistență la bacteriile gram pozitive și gram negative [10], la scurt timp după introducere [1]. Așadar, devine stringentă cercetarea și utilizarea produselor vegetale cu acțiune antimicrobiană, cu o rată mai mică de dezvoltare a rezistenței și cu toxicitate minimă [6].

Sanguiritrina este suma alcaloizilor benzofenantridinici ai *Macleei* sub formă de bisulfați și posedă proprietățile alcaloizilor de benzo[c] fenantridină ale sanguinarinei și cheleritrinei [17]. În studiile efectuate s-a stabilit că sanguiritrina suprimă creșterea

și dezvoltarea unei game largi de microorganisme, inclusiv tulpinile clinice, cu grad ridicat de rezistență la tetraciline, aminoglicozide, eritromicină, cloramfenicol etc., inclusiv bacterii, protozoare patogene, precum și agenți patogeni din șirul *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* și altele, inclusiv agenți patogeni de micoze profunde (*Nocardia*, *Cryptococcus*, *Actinomyces*) [2, 5].

În cadrul Centrului Științific al Medicamentului, conferențiarilor I. Casian și A. Casian au elaborat produsul obținut din *Maclea*, sanguirisal, care reprezintă suma alcaloizilor benzofenantridinici, sub formă de salicilați.

Monarda fistulosa L. este originară din America de Nord și se caracterizează prin conținut deosebit de uleiuri volatile cu multiple efecte terapeutice. În anul 2009 a fost introdusă în colecția de plante a Centrului de Cultivare a Plantelor Medicinale a USMF Nicolae Testemițanu. În numeroase studii s-a demonstrat că *Monarda fistulosa*, uleiul și extractele sale cu timochinon acționează ca agenți antimicrobieni, imunostimulatori, hipotensivi, antiinflamatori, anticancer, hipoglicemici, spasmolitici și bronhodilatatori. Extractele (timochinona și timohidrochinona) izolate din uleiul volatil s-au dovedit a avea activitate inhibitoare asupra bacteriilor grampozitive și gramnegative [7, 11].

Hypericum Perforatum L. este o plantă cunoscută și folosită din Antichitate, în special pentru uz extern, dar a căpătat o popularitate sporită în Europa și SUA în ultimii 20 de ani ca remediu eficient pentru tulburări digestive, helminți, vindecarea plăgilor, consecințelor traumatismelor, febră, mușcături de șarpe etc. [13, 14]. Analizând datele literaturii de specialitate ce țin de acțiunea antibacteriană a *Hypericum perforatum* L., Z. Saddiqe și col. [2010] au ajuns la concluzia că planta are o lungă istorie de vindecare a rănilor, care este determinată de activitatea sa antibacteriană. Extractele s-au dovedit a fi mai active împotriva bacteriilor grampozitive decât împotriva celor gramnegative. În ceea ce privește activitatea antifungică, ea este mai puțin studiată. Planta conține un spectru larg de compuși biologic activi. Hiperforina de dietilamoniu este un compus farmacologic activ din grupul floroglucuronilor prenilați, fiind obținută din părțile aeriene uscate de sunătoare (vârfurile plantei), recoltate din flora spontană în faza de înflorire și începutul fazei de fructificare [3].

Având în vedere cele expuse, există necesitatea de a cerceta acțiunea antimicrobiană a produselor de origine vegetală [13].

Scopul cercetării a fost evidențierea și determinarea activității antibacteriene și antifungice a sanguiritrinei, sanguirisalului, uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon și a hiperforinei de dieilamoniu față de diverse tulpini ale microorganismelor grampozitive și gramnegative.

Material și metode

Activitatea antimicrobiană a compușilor cercetați a fost studiată prin metoda recomandată de *Farmacopeea* ediția XI-a și prin metoda modificată cu condiția respectării algoritmului *Metoda determinării activității antimicrobiene și Controlul purității microbiene*. Totodată, a fost utilizată metoda replicării, recomandată în special pentru mostre de compuși insolubili și colorați, care constă în aplicarea diluțiilor corespunzătoare de compuși studiați în mediu agarizat, iar microorganismele-test – în formă de plăci.

Ca medii de referință au fost utilizate: bulion pentru inocul în flacon, precum *BD Tryptocase Say Broth* (bulion cu extract de cazeină din soia) și *Mueller Hinton Broth II* (cation-ajustat) pentru prepararea inoculatului-standard, bulion steril și soluție salină pentru diluarea inoculatului, *BD Mueller Hinton II Agar+Square*, bulion *Sabourand* pentru determinarea de fungi și levuri în produsele farmaceutice și *Sabourand Agar*. Sistemele de medii descrise au diferite forme și sunt utilizate în proceduri standardizate de difuziune pentru determinarea sensibilității izolatelor clinice de microorganisme aerobe și, facultativ, anaerobe cu creștere și multiplicare rapidă față de agenții antimicrobieni, conform standardizării realizate de Comisia Europeană pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST).

În experiență au fost utilizate tulpini de referință și tulpini din izolate clinice grampozitive și gramnegative, rezultatele studiului fiind reduse la stabilirea *in vitro* a capacității de a inhiba creșterea și multiplicarea agenților patogeni prin determinarea concentrației minime inhibitoare (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) a substanței.

Evaluarea rezultatelor s-a efectuat vizual, activitatea bacteriostatică (CMI) stabilindu-se în cazul lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv. Activitatea bactericidă (CMB) era determinată în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămânțarea repetată pe geloză peptonată cu termostatarea ulterioară timp de 24 de ore.

Activitatea fungistică a fost determinată după lipsa creșterii fungilor în mediul lichid nutritiv, diluat cu substanța cercetată; activitatea – prin însămânțarea repetată pe geloză *Sabouraux* și prin termostatarea timp de 14 zile la temperatura de 28°C.

Tulpinile bacteriene utilizate în acest studiu au fost reprezentate de:

- Tulpini bacteriene de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. cereus* ATCC 10702 3. Acestea sunt tulpini de referință a căror sensibilitate față de antibioticele uzuale este standardizată. Culturile de lucru pentru aceste tulpini au fost obținute din culturi stoc.

- Tulpini bacteriene izolate din cazuri clinice: *Staphylococcus aureus* 209 P, *Staphylococcus aureus* N11-209 P, *Staphylococcus aureus* TS1, *Staphylococcus aureus* TS2, *E. coli* TS1, *E. coli* TS2, *B. subtilis* var. 1,2, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 2134, *B. cereus* var. *mucoides* 537.

- Tulpina de referință (levuri): *C. albicans* ATCC 885-65 și tulpini micotice izolate din cazuri clinice: *C. albicans* TS1, TS2, TS3.

Rezultate obținute

Concentrația minimă inhibitoare (CMI) a preparatelor testate – sanguiritrinei (SGR), sanguirisalului (SGsal), hiperforinei de dietilamoniu (HPF) și uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon (UM și UM cu timoch.) – este apreciată pentru bacterii și pentru *C. albicans*.

Concentrația minimă bactericidă (CMB) este la fel apreciată pentru bacterii și *C. albicans*.

Rezultatele cercetărilor efectuate (vezi tabelul, pag. 92) au demonstrat că față de tulpina bacteriană grampozitivă de referință *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P sunt mai eficiente SGsal, HPF și UM și UM cu timoch. (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml), iar față de tulpini bacteriene izolate din cazuri clinice, precum *Staphylococcus aureus* N11-209 P, *Staphylococcus aureus* TS1, acțiune antibacteriană mai pronunțată au manifestat toate produsele (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml), cu excepția sanguiritrinei, la care acțiunea este mai slabă.

Față de bacteria gramnegativă de referință, precum *E. coli* ATCC 25922, s-a constatat o eficiență antimicrobiană mai sporită la uleiul volatil de monardă cu timochinon (CMI și CMB – 00,39 mg/ml și 0,078 mg/ml), iar față de tulpinile izolate din cazuri clinice, precum *E. coli* TS1 și *E. coli* TS2, au exercitat acțiune antibacteriană semnificativă SGR, HPF și UM (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml). Uleiul de monardă cu timochinon a manifestat activitate numai față de *E. coli* TS1.

Este de menționat că sanguiritrina a produs acțiune antimicrobiană față de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 cu CMI de 0,015 mg/ml și CMB de 0,031 mg/ml și nu a manifestat activitate față de tulpina clinică *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 2134, față de care a avut eficiență SGsal și UM (CMI = 0,5 mg/ml).

Sanguiritrina și uleiul de monardă cu timochinon sunt mai active față de tulpina de referință *B. subtilis* ATCC 6633 (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml) și mai puțin activ este uleiul de monardă fără timochinon (CMI = 0,5 mg/ml). Față de tulpina clinică, precum *B. subtilis* var. 1,2, exercită o acțiune mai înaltă sanguiritrina, cu CMI de 0,062, și mai puțin pronunțată – hiperforina de dietilamoniu, cu CMI de 0,5. Sanguiritrina a manifestat activitate antibacteriană atât față de *B. cereus* ATCC 10702, cât și față de *B. cereus* var. *mucoides* 537.

Au fost efectuate studii ale efectului antimicrobic al produselor studiate asupra tulpinii micotice de referință, *C. albicans* ATCC 885-65, și tulpinilor micotice izolate din cazuri clinice, *C. albicans* TS1, TS2, TS3. Astfel, s-a constatat că efect antimicrobic pronunțat față de *C. albicans* ATCC 885-65 a manifestat UM și UM cu timoch. și SGsal (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml). Față de tulpinile clinice ale *C. albicans* TS2, TS3 a exercitat activitate majoră UM (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml), pe când UM cu timochinon a fost activ numai asupra tulpinii clinice *C. albicans* TS3, iar HPF a manifestat activitate antimicrobică numai față de *C. albicans* TS2 cu CMI de 0,25 mg/ml și CMB de 0,5 mg/ml.

Rezumând datele studiului antimicrobian obținute în urma cercetărilor efectuate, putem conchide că hiperforina de dietilamoniu posedă activitate bacteriostatică și bactericidă mai pronunțată asupra *S. aureus*, ceea ce confirmă datele din literatură despre efectul antibacterian mai pronunțat al hiperforinei asupra bacteriilor grampozitive [10].

Sanguiritrina și sanguirisalul exercită efect antibacterian mai pronunțat decât hiperforina de dietilamoniu, fiind active față de *S. aureus*, *E. coli*, iar față de tulpinile de *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cereus* a manifestat activitate mai semnificativă sanguiritrina. Uleiul volatil de monardă cu și fără timochinon a exercitat activitate pronunțată față de tulpinile clinice și cele de referință de *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* și *Pseudomonas aeruginosa*. Efect antimicrobic mai puternic față de *C. albicans* a manifestat uleiul de monardă fără timochinon și mai puțin semnificativ – cel cu timochinon [7, 9].

Rezultatele testării antimicrobiene a sanguiritrinei (SGR), sanguirisalului (SGsal), hiperforinei de dietilamoniu (HPF) și uleiului volatil de monardă cu sau fără timochinon

Denumirea compusului		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P		<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	
		CMI mg/ml	CMB mg/ml	CMI mg/ml	CMB mg/ml	CMI mg/ml	CMB mg/ml
1.	SGR	0,5	1,0	0,5	1,0	0,5	1,0
2.	HPF	1,0	0,5	0,3125	0,625	1,0	0,5
3.	SGsal	0,5	0,5	0,00195	0,0039	0,00097	0,0156
4.	UM cu timoch.	0,00390 626	0,00781 25	0,0004882 81	0,00097656 3	0,0039062 6	0,0078125
5.	UM	-	-	0,00097	0,00195	0,0625	0,125
Denumirea compusului		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633		<i>B. cereus</i> ATCC 10702	
1.	SGR	0,01562 5	0,03125	0,0002441 41	0,00048828 1	0,0078125	0,015625
2.	HPF	-	-	-	-	-	-
3.	SGsal	-	-	-	-	-	-
4.	UM cu timoch.	0,5	1,0	0,062	0,25	-	-
5.	UM	0,5	-	0,5	-	1,0	-
Denumirea compusului		<i>S. aureus</i> 209 P		<i>B. cereus</i> var. <i>mucooides</i> 537		<i>B. subtilis</i> var. <i>L2</i>	
1.	SGR	0,5	-	0,25	-	0,062	-
2.	HPF	-	-	0,5	1,0	0,5	-
3.	SGsal	-	-	1,0	-	1,0	-
4.	UM cu timoch.	-	-	1,0	-	1,0	-
5.	UM	-	-	1,0	-	1,0	-
Denumirea compusului		<i>P. aeruginosa</i> NCTC 2134		<i>S. aureus</i> N11-209 P		<i>S. aureus</i> TS 1	
1.	SGR	1,0	-	0,25	0,5	1,0	-
2.	HPF	-	-	0,0078	0,0156	0,062	0,125
3.	SGsal	0,5	1,0	0,00012	0,000488	0,0156	0,25
4.	UM cu timoch.	-	-	0,00012	0,0039	0,00195	0,0039
5.	UM	0,5	1,0	0,00012	0,0039	0,0156	0,125
Denumirea compusului		<i>S. aureus</i> TS 2		<i>E. coli</i> TS1		<i>E. coli</i> TS2	
1.	SGR	-	-	0,00097	0,00195	0,0039	0,125
2.	HPF	0,5	-	0,062	0,125	0,0156	0,03125
3.	SGsal	1,0	-	0,5	1,0	0,5	1,0
4.	UM cu timoch.	-	-	0,156	0,625	-	-
5.	UM	-	-	0,0019531 25	0,00390626	0,0078125	0,03125
Denumirea compusului		<i>C. albicans</i> TS 1		<i>C. albicans</i> TS 2		<i>C. albicans</i> TS 3	
1.	SGR	-	-	-	-	-	-
2.	HPF	-	-	0,25	0,5	-	-
3.	SGsal	-	-	-	-	-	-
4.	UM cu timoch.	-	-	-	-	0,0009765 63	0,0019531 25
5.	UM	0,25	0,5	0,03125	0,0625	0,0625	0,25

Notă. CMI – concentrația minimă de inhibiție (mg/ml); CMB – concentrația minimă bactericidă (mg/ml); SGR – sanguiritrina; Sgsal – sanguirisal, UM – ulei de monardă; HPF – hiperforina de dietilamoniu; TS – tulpini sălbatice din izolate clinice.

Discuții

Având în vedere cele menționate anterior, putem concluziona că produsele vegetale studiate (sanguiritrina, sanguirisalul, hiperforina de dietilamoniu și uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon) posedă o activitate antimicrobiană sporită, putând fi utilizate în tratamentul diferitor afecțiuni infecțioase. De asemenea, este benefică activitatea antimicrobică asupra *C. albicans*, manifestată îndeosebi de uleiul volatil de monardă. Proprietățile depistate prezintă interes din punctul de vedere al lărgirii arsenalului de preparate antibacteriene și antimicotice cu spectru larg de acțiune.

Precum s-a menționat anterior, se presupune că mecanismul de acțiune antimicrobiană a produselor cercetate este suprimarea nucleazei bacteriene, dereglarea permeabilității pereților celulari, a structurii nucleozilor [16]. Totodată, sunt necesare studii suplimentare pentru a determina mecanismele activității antimicrobiene a produselor vegetale studiate în diverse boli infecțioase, în asociere cu antibiotice de referință. Utilizarea produselor vegetale aparte sau în combinație cu antibioticele ar contribui la creșterea eficienței tratamentului antibacterian, la reducerea antibioretistenței și la diminuarea toxicității și a efectelor adverse ale preparatelor antibacteriene sintetice.

Investigațiile privind activitatea antimicrobiană a sanguiritrinei, sanguirisalului, hiperforinei de dietilamoniu și uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon au fost efectuate *in vitro*, utilizând 6 tulpini de referință și 12 tulpini izolate clinic: microorganisme

grampozitive, gramnegative și funghi. Studiile au constatat activități pronunțate antibacteriene și antifungice ale produselor vegetale obținute din materie primă autohtonă.

Concluzii

1. Hipeforina de dietilamoniu posedă activitate bacteriostatică și bactericidă mai pronunțată asupra bacteriilor grampozitive.

2. Sanguiritrina și sanguirisalul exercită efect antibacterian mai pronunțat asupra bacteriilor gramnegative, fiind mai active față de *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cereus* decât hiperforina de dietilamoniu.

3. Uleiul volatil de monardă cu sau fără timochinon a demonstrat activitate mai pronunțată față de bacteriile grampozitive și cele gramnegative, precum *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* și *Pseudomonas aeruginosa*.

4. Efect antimicotic mai semnificativ față de *Candida albicans* a manifestat uleiul volatil de monardă fără timochinon și mai puțin semnificativ – uleiul cu timochinon.

Bibliografie

1. Benea E., Popescu C., Popescu G.A. *Ghidul Angelescu – Terapie antimicrobiană*. Ed. a 3-a. București: Editura Houston NPA, 2012, 312 p. ISBN: 973-86612-2-6.
2. Brabec M.J., Simanek V. *Sanguinarine and chelerythrine: assessment of safety on pigs inninety days feeding experiment*. In: Food Chem. Toxicol., 2004, nr. 42, p. 85–91.
3. Casian A., Casian I. *Obținerea sării dietilamoniu de hiperforină din herba de sunătoare (Hypericum perforatum L.)*. În: Intellectus 2. Revistă de proprietate intelectuală, 2013, nr. 2, p. 95-97.
4. Chaturvedi M.M., Kumar A., Darnay B.G., et al. *Sanguinarine (pseudochelerythrine) is a potent inhibitor of NF- κ B activation, I κ B phosphorylation, and degradation*. In: J. Biol. Chem., 1997, nr. 272, p. 30129–30134.
5. Drșata J., Ulrichova J., Walterova D. *Sanguinarine and chelerythrine as inhibitors of aromatic amino acid decarboxylase*. In: J. Enzym. Inhib., 1996, nr. 10, p. 231–237.
6. European Centre for Disease Prevention and Control, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET)*, Stockholm, ECDC, 2015.
7. Hatem M.E. *Studies on the antimicrobial activity of Nigella sativa seed (Black cumin)*. In: Journal of Ethnopharmacology, 1991, nr. 34, p. 275-278.
8. Khan M.A., M.K. Ashfaq, H.S. Zuberi, A.H. Zuberi. *The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from Nigella sativa seed*. In: Phytotherapy Research, 2003, nr. 17, p. 183-186.
9. Morsi N.M. *Antimicrobial effect of crude extracts of Nigella sativa on multiple antibioticresistant bacteria*. In: Acta Microbiologica Polonica, 2000, nr. 49, p. 63-74.
10. Popescu G.A., Pistol A., Șerban R. *Consumul de antibiotice. Rezistența microbiană și infecții nosocomiale în România în 2012*. București, 2015.
11. Randhawa M.A., Al-Ghamdi M.S. *A review of the pharmacotherapeutic effects of Nigella sativa*. In: Pakistan Journal of Medical Research, 2002, nr. 41, p. 77-83.
12. Rawling M.D., Merrifield D.L., Davies S.J. *Preliminary assessment of dietary supplementation of Sangrovit® on red tilapia (Oreochromis niloticus) growth performance and health*. In: Aquaculture, 2009, nr. 294, p. 118–122.
13. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. *A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L.* In: J. Ethnopharmacol., 2010; nr. 131(3), p. 511-521.
14. Saroglou V., Marin P.D., Rancic A., et al. *Composition and antimicrobial activity of the essential oil of six Hypericum species from Serbia*. In: Biochemical Systematics and Ecology, 2007; nr. 35, p. 146-152.
15. Schempp C.M., Petz K., Wittmer A., et al. *Antibacterial activity of hyperforin from St. John's Wort, against multiresistant Staphylococcus aureus and gram positive bacteria*. In: Lancet, 1999; nr. 353, p. 2129.
16. Tolkunova N.N., Cheuva E.N., Bidyuk A.Ya. *Effect of medicinal plant extracts on microorganism development*. In: Pishchevaya Promyshlennost, 2002; nr. 8, p. 70-71.
17. Vichkanova S.A. *Sanguiritrine (Methodological Recommendations to Specialists)* [in Russian]. In: VILAR, Moscow, 2002, p. 1–24.

Corina Scutari, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.375:595.78

ARTROPODELE – O SURSĂ BOGATĂ DE MEDICAMENTE

Carolina CATCOV, Ina POGONEA, Victor GHICAVÎI,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Din cele mai vechi timpuri, insectele și produsele derivate din insecte au fost folosite pe larg în vindecarea populației. Aloferonul, un compus antimicrobian produs de larvele de muște, familia Calliphoridae, are proprietăți antivirale și antitumorale. Veninul furnicii roșii, datorită efectului imunomodulator, se utilizează în tratamentul artritei și reumatismului. În condiții de laborator, produsele albinelor de miere au demonstrat o multitudine de proprietăți benefice în diferite patologii. Din insectele de ordinul Lepidoptera, familia Lemantria, la diferite stadii de dezvoltare s-au sintetizat imupurinul, adenoprosinul și entoheptinul, demonstrându-se efectul lor antiinflamator, imunomodulator și hepatoprotector. Așadar, combinarea compușilor derivați din insecte cu tratamentele convenționale poate oferi beneficii suplimentare în eradicarea totală a patologiilor.

Cuvinte-cheie: artropode, entomopreparate, insecte