

FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ

STUDII PRECLINICE PRIVIND INVESTIGAREA PROFILULUI TOXICOLOGIC AL HIPERFORINEI

PRECLINICAL STUDIES INVESTIGATION OF THE TOXICOLOGICAL PROFILE OF HYPERFORIN

Simona Negreș¹, Corina Scutari², Cornel Chiriță¹, Veaceslav Gonciar², Bruno Ștefan Velescu¹, Elena Moroșan³, Emilia Ciobotaru⁴

¹UMF "Carol Davila" București, Facultatea de Farmacie, disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică

² Catedra de Farmacologie și Farmacie clinică, IP USMF „Nicolae Testemițanu” Republica Moldova

³UMF "Carol Davila" București, Facultatea de Farmacie, disciplina de Laborator clinic și Igiena alimentației

⁴UASMV București, Facultatea de Medicină Veterinară, disciplina de Anatomie patologică

Obiectivul studiului: Date din literatura de specialitate susțin utilizarea extractelor de sunătoare pentru efectul antidepresiv, dar evidențiază și alte acțiuni farmacologice ale acestui produs vegetal: antiinflamatoare, antimicrobiană, antitumorală. Eficacitatea extractelor de *Hypericum perforatum* pare să fie imprimată de principiul activ, hiperforina. În acest studiu ne-am propus ca obiectiv investigarea profilului toxicologic al hiperforinei. Plecând de la datele de toxicitate obținute vom putea stabili ulterior dozele eficiente necesare testărilor farmacologice.

Material și metode: A fost determinată toxicitatea acută (doză unică) și toxicitatea subacută (doze repetate) a hiperforinei, administrată la șoareci albi, masculi, sușa NMRI. Pentru determinarea toxicității acute s-a utilizat metoda claselor de toxicitate (conform ghidului OECD 423), care constă în utilizarea unor doze predefinite ce permit încadrarea substanțelor în clasele de toxicitate ale Sistemului Global Armonizat (GHS, Global Harmonized System) pentru substanțe chimice care produc toxicitate acută. Determinarea toxicității subacute s-a realizat prin administrarea pe cale orală (p.o.), la șoareci albi, masculi (20 animale/lot), a trei doze de hiperforină: 50 mg/kg corp, 75 mg/kg corp, 100 mg/kg corp, timp de 28 de zile consecutiv (1 doză/zi). În paralel s-a lucrat și cu un lot martor, tratat cu apă distilată: 0,1 ml/10 g corp, p.o. La sfârșitul experimentului, animalele au fost sacrificate și s-au recoltat probe de sânge pe care s-au determinat: hemoleucograma, transaminazele serice, fosfataza al-

calină, bilirubina totală și creatinina. Pentru realizarea examenului histopatologic, au fost recoltate fragmente de organe (ficat, rinichi, encefal) fixate ulterior în soluție 10% formaldehidă. Secțiunile histologice de 4-6 micrometri au fost colorate prin metoda de rutină (hematoxilina-eozină).

Rezultate. În conformitate cu ghidul OECD 423 pentru determinarea toxicității acute, hiperforina s-a încadrat în categoria 5 de toxicitate: DL50 > 5000 mg/kg corp, p.o. Studiile de toxicitate subacută au evidențiat faptul că administrarea hiperforinei induce creșterea semnificativă statistic a transaminazelor serice și a fosfatazei alcaline ($p < 0,0001$) comparativ cu lotul martor. Datele experimentale au evidențiat o relație directă doză – efect toxic hepatic pentru valoarea TGP. Aceasta a crescut semnificativ statistic față de lotul martor, astfel: + 78,29% ($p < 0,0001$) pentru doza de 50 mg/kg corp hiperforină; +107.02% ($p < 0,0001$) pentru doza de 75 mg/kg corp hiperforină; + 158.10% ($p < 0,0001$) pentru doza de 100 mg/kg corp hiperforină.

Concluzii. Hiperforina prezintă o toxicitate acută redusă, evidențiată prin încadrarea ei în clasa GHS 5 de toxicitate. În administrare subacută are efect toxic hepatic, dar nu influențează valorile bilirubinei totale și ale creatininei serice. Datele obținute vor permite stabilirea dozelor eficiente pentru investigarea profilului farmacologic al hiperforinei.

Studiile au fost finanțate prin proiectul 9/23.12.2013 din competiția USMF „Nicolae Testemițanu”.