

CZU 547.56:581.19(478)

**SURSE DE COMPUȘI FENOLICI | SOURCES OF PHENOLIC COMPOUNDS  
DIN FLORA REPUBLICII MOLDOVA | FROM THE FLORA OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA****Maria Cojocaru-Toma<sup>1,3</sup>, Nicolae Ciobanu<sup>2,3</sup>, Cristina Ciobanu<sup>2,3</sup>,****Anna Benea<sup>1,3</sup>, Angelica Ohindovschi<sup>1</sup>, Anastasia Cuvaeva<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică,<sup>2</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor,<sup>3</sup>Centrul Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Autor corespondent:** [maria.cojocaru@usmf.md](mailto:maria.cojocaru@usmf.md)

**Abstract.** Medicinal plants are an integral part of traditional medicine since ancient era, until now. Polyphenols are the most explored natural compounds due to their potential health benefits and the identification of new naturally sources rich in polyphenols is one of the main research goals in the development of the pharmaceutical industry. In the process of identifying of pharmaceutical forms and new drugs of plant origin, phytochemical studies are essential, by detecting and dosing the chemical compounds with pharmacotherapeutic potential. Medicinal plants: *Agrimonia eupatoria* L., *Cichorium intybus* L., *Cynara scolymus* L., *Hypericum perforatum* L., *Rubus fruticosus* L. are species rich in polyphenols with various pharmacological beneficial effects and can serve as sources of vegetal products for the national pharmaceutical industry.

**Keywords:** medicinal plants, plant products, flora, phenolic compounds.

**Rezumat.** Plantele medicinale fac parte integrantă din medicina tradițională din epoca antică până în prezent. Polifenolii sunt cei mai explorați compuși chimici datorită beneficiilor potențiale pentru sănătate, iar identificarea de noi surse vegetale bogate în polifenoli este unul dintre principalele scopuri de cercetare în dezvoltarea industriei farmaceutice. În procesul de identificare a formelor farmaceutice și a medicamentelor noi de origine vegetală, studiile fitochimice sunt esențiale, prin detectarea și dozarea compușilor chimici cu potențial farmacoterapeutic. Plantele medicinale: *Agrimonia eupatoria* L., *Cichorium intybus* L., *Cynara scolymus* L., *Hypericum perforatum* L., *Rubus fruticosus* L. sunt specii bogate în polifenoli cu diverse efecte benefice farmacologice și pot servi ca surse de produse vegetale pentru industria farmaceutică națională.

**Cuvinte cheie:** plante medicinale, produse vegetale, flora, compuși fenolici.

## INTRODUCERE

Regnul vegetal este considerat unul dintre principalele surse de produse, iar în ultimii ani se înregistrează utilizarea tot mai largă a medicamentelor și suplimentelor alimentare cu conținut de produse vegetale și extracte din plante [10, 39, 41]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) se estimează că 80% din populația de pe glob utilizează medicamente de origine vegetală. În ultimele decenii a crescut interesul pentru beneficiile potențiale în sănătate ale plantelor medicinale și a extractelor vegetale, iar efectele farmacologice sunt legate de prezența metaboliților secundari, în mare parte din grupul polifenolilor, care ocupă un loc deosebit în farmacie și medicină, constituind una dintre cele mai numeroase grupe de substanțe ce se conțin în plante și produse vegetale [10, 36]. Compușii polifenolici diferă nu numai în funcție de greutatea moleculară și

și prin structură chimică, pot fi formați din unul sau mai multe nuclee benzenice libere sau condensate, cum ar fi derivații antracenului, sau din cicluri mixte benzenice și heterociclice, care se pot diferenția și după numărul de grupări hidroxilice, grefate pe nucleu sau după alte categorii funcționale ca: aldehide, cetone, etc [34]. Termenul de „polifenoli” poate fi utilizat pentru a defini în exclusivitate compușii derivați din shikimat/fenilpropanoid care conțin mai mult de o unitate fenolică și nu au funcții bazate pe azot [15, 27]. Actualmente sunt cunoscuți cca opt mii de compuși polifenolici de origine vegetală, care cuprind o mare varietate de molecule ce conțin cel puțin un inel aromatic cu unul sau mai multe grupări hidroxilice în plus față de alți substituenți [23, 29]. Acești compuși joacă funcții importante în organele plantelor, ajută în adaptarea plantelor la factorii biotici și abiotici, oferă produselor vegetale culoare,

gust și imprimă beneficii în sănătate cu un spectru larg farmacoterapeutic. Polifenolii se clasifică în flavonoizi și non-flavonoizi, *flavonoizii*, la rândul lor, includ flavone, flavonole, flavane, flavanole, izoflavone, catechine, antociani, în timp ce *non-flavonoizii* includ acizii fenolici, derivați antracenicici, cumarine, substanțe tanante și stilbene [20, 26]. Cu toate că studiile disponibile în literatura de specialitate sunt ample, mecanismele de acțiune ale compușilor fenolici pe diverse aspecte nu sunt elucidate pe deplin și pentru a obține informații utile cu aplicare practică, se justifică evaluarea și identificarea plantelor cu conținut de compuși fenolici, ce cuprind mai multe clase de entități structurale diverse [28].

## SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea publicațiilor științifice în scopul identificării plantelor medicinale și produselor vegetale cu conținut de compuși fenolici din flora Republicii Moldova.

## MATERIALE ȘI METODE

Pentru realizarea obiectivului trasat în bazele de date online: PubMed, CrossRef, etc. a fost efectuată căutarea publicațiilor științifice cu privire la plantele din flora Republicii Moldova și produsele vegetale cu conținut de compuși fenolici. După examinarea publicațiilor au fost selectate lucrările care includ relații ale concepțiilor actuale asupra plantelor bogate în polifenoli, vizând acțiunea și rolul polifenolilor în regnul vegetal, cât și spectrul larg de proprietăți farmacoterapeutice.

## REZULTATE

*Polifenolii* sunt cei mai studiați compuși fitochimici și sunt exploatați pe scară largă ca sisteme model în diferite domenii de cercetare a plantelor medicinale. În ultimii ani, compușii fenolici obținuți din produse vegetale au fost tot mai mult studiați prin prisma activităților antioxidante, antiinflamatorii, anti alergice, antihipertensive, cardioprotectoare, antimicrobiene și anticancerigene [21, 29]. Descoperirile anterioare au corelat și activitățile farmacologice ale polifenolilor cu efectele lor antioxidante datorită legăturii dintre compuși chimici și acțiune, rezultând astfel, principii active, care permit captarea radicalilor liberi [14, 27].

*Flavonoidele*, sunt compuși polifenolici, ce prezintă una dintre cele mai importante clase de substanțe chimice derivate din plante care conțin benzopirone și sunt responsabile pentru proprietățile biologice, cum ar fi: antiinflamatoare, antivirale, antibacteriene, neuroprotectoare, antiulceroase, antispastice, antitrombotice și anticancerogene [15, 20, 44]. Aproximativ 4000 de tipuri de flavonoide sunt

prezente în plante [22]. Rutozida, este una dintre primele cinci flavonozide majore, este un flavonol cu proprietăți antioxidante, citoprotectoare, vasoprotectoare, neuroprotectoare și cardioprotectoare [18, 29]. Produsele vegetale bogate în rutozidă sunt prescrise pentru a preveni deteriorarea oxidativă a celulelor endoteliale aortice, prin scăderea imuno-reactivității nitrotirozinei și protejarea celulelor endoteliale arteriale de efectele nocive ale stresului oxidativ și inducerea vasorelaxării prin eliberarea de NO [27, 32]. Efectul antihipercolesterolemiant al rutozidei s-a realizat în studii preclinice prin reducerea nivelului plasmatic al trigliceridelor la animalele experimentale și scăderea nivelului de colesterol total [31]. Quercetina este un flavonoid derivat din flavonă, un glicozid ușor hidrolizabil, remarcat și ca antioxidant natural [19, 30]. Este cunoscut faptul, că în urma formării agliconului de quercetină prin hidroliza glicozidelor și intensificarea proprietăților, activitatea antioxidantă este de două ori mai mare în comparație cu cea a glicozidului quercetinei [4, 16] și oferă protecție în bolile neurologice [38]. Apigenina, larg răspândită este întâlnită mai des în plante sub formă glicozilată [3, 24, 41]. Astfel, rutozida, quercetina și apigenina sunt flavonoidele cele mai frecvent întâlnite în produsele vegetale și considerate antioxidanți puternici. Cunoaștem, că îmbătrânirea este acțiunea proceselor degenerative ale celulelor și țesuturilor odată cu înaintarea în vârstă, rezultând o creștere a riscurilor de boli și decese, iar printre teoriile menite să explice mecanismul îmbătrânirii, cea a stresului oxidativ rămâne una dintre cele mai acceptate [40].

*Acizii fenolici*, ce abundă în plante, au fost studiați pe larg pentru funcțiile lor biologice și pot fi împărțiți în două clase: derivații acidului hidroxibenzoic și derivații acidului hidroxicinamic. Conținutul de acid hidroxibenzoic în plante este mai scăzut, cu excepția anumitor fructe de culoare roșie, violacee [42]. Acizii hidroxicinamici sunt întâlniți mai des în regnul vegetal sub formă de acid p-coumaric, cafeic, ferulic și sinapic [35].

*Substanțele tanante* sunt compuși naturali, care constau din polifenoli și flobafene, legate între ele, indiferent dacă posedă proprietăți de tăbăcire, cu acțiune antiinflamatoare, astringentă, antiseptică, analgezică, hemostatică, prin coagularea proteinelor și diminuarea sensibilității doliore a terminațiilor nervoase ale țesuturilor. Substanțelor tanante condensate, ce acționează ca vitamina P, li se atribuie și proprietăți anticancerigene [6, 9]. După gradul de toxicitate, de menționat că taninurile pirogalolice sau hidrolizabile sunt mai toxice, precipită oxalatul de calciu monohidrat sub formă de oxalat de calciu

insolubil și duce la micșorarea timpului de coagulare a sângelui [2, 33].

În cadrul proiectului de cercetare: *Studiul biologic și fitochimic al plantelor medicinale cu acțiune antioxidantă, antimicrobiană și hepatoprotectoare*, s-au realizat studii fitochimice și biologice al unor plante din flora Republicii Moldova. În analiza chimică a unor produse vegetale se utilizează metode analitice ca: reacții de culoare, metode titrimetrice, gravimetrice, însă tendința este configurată de utilizarea metodelor fizico-chimice spectrale, electrochimice și de cromatografie. Prin aplicarea reacțiilor specifice de identificare, culoare, precipitare și cromatografie pe strat subțire s-au pus în evidență grupe de flavonoide: flavone, flavanone, flavonoli, flavanonoli în produsele vegetale: *Cynarae folia*, *Hyperici herba*, *Agrimoniae herba*, *Cichorii herba*, și *Rubi fruticosi fructus* [11, 14]. Prin analiza HPLC în *Cynarae folia* s-au identificat acizi fenolici (clorogenic, cafeic, ferulic, p-coumaric), flavonoide (apigenină, luteolină); în *Hyperici herba* - 3 glicozide flavonoidice (rutozidă, quercitrină și hiperozidă), agliconi flavonoidici (quercetină), bioflavonoide (bi-apigenină) și acid clorogenic; în *Agrimoniae herba* - flavonoide (rutozidă, quercetină, apigenină, kaempferol, luteolină), acizi fenolici (cafeic, clorogenic); *Cichorii herba* este bogată în compuși fenolici prin flavonoide (rutozidă, quercetină, apigenină, kaempferol) și acizi fenolici identificați: cafeic, clorogenic, malic [7, 8, 13]. În produsele vegetale: *Cynarae folia*, *Hyperici herba*, *Agrimoniae herba*, *Cichorii herba*, și *Rubi fruticosi fructus* s-a determinat acțiunea bacteriostatică, bactericidă și antifungică prin metoda diluărilor în serie în medii nutritive [5]; acțiunea antioxidantă cu aplicarea a trei tehnici complementare (DPPH, ABTS, Testul Ferozin), datele fiind corelate cu conținut înalt de compuși polifenolici [1, 12, 17]. Efectele antimicrobiene ale polifenolilor se datorează capacității acestora de a neutraliza toxinele bacteriene și reprezintă o sursă nouă de substanțe antimicrobiene eficiente împotriva agenților patogeni rezistenți la antibiotic [21]. Astfel, compușii fenolici manifestă proprietăți antioxidante, citoprotectoare, vasoprotectoare, neuroprotectoare, exercită o varietate de mecanisme de acțiuni prin prevenirea deteriorării oxidative a celulelor endoteliale aortice, inhibarea enzimelor bacteriene replicabile, inducerea apoptozei în celulele tumorale, stimularea monocitelor, a macrofagelor pentru a produce citokine [35, 37, 42].

### CONCLUZII

1. Compușii fenolici ocupă un loc important în regnul vegetal, constituind una din cele mai numeroase grupe de compuși chimici, ce inclu-

de flavonoide, acizi fenolici, cumarine, derivați antracenicici, substanțe tanante și stilbene.

2. Plantele medicinale bogate în compuși fenolici servesc drept surse în elaborarea formelor farmaceutice noi cu proprietăți anticancerigene, antioxidante, antiinflamatorii, antibacteriene și hepatoprotectoare.

### MULȚUMIRI

Această lucrare a fost realizată cu suportul Departamentului Cercetare, Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (Proiect de cercetare „*Studiul biologic și fitochimic al plantelor medicinale cu acțiune antioxidantă, antimicrobiană și hepatoprotectoare*”, 20.80009.8007).

### BIBLIOGRAFIE

1. Abbas Z., Saggi S., Sakeran M. Phytochemical, antioxidant and mineral composition of hydroalcoholic extract of Chicory (*Cichorium intybus* L.) leaves, Saudi Journal of Biological Sciences 2015, 22 (3), p. 322–326.
2. Andriantsitohaina R. Regulation of vascular tone by plant polyphenols: Role of nitric oxide. Gen. Physiol. Biophys. 1999, 18, p. 3–5.
3. Ali F., Rahul F., Naz S. Health functionality of apigenin: A review. International Journal of Food Properties, vol. 20, no. 6, 2016, p. 1197–1238.
4. Athar M., Back J., Tang X., Kim K. Resveratrol, a review of preclinical studies for human cancer prevention. Toxicol Appl Pharmacol. 2007 (224), p. 274–283.
5. Benea A., Prisacari V. et al. Acțiunea antibacteriană și antifungică a uleiului volatil din *Hypericum perforatum* L. din flora Republicii Moldova. *Revista farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2016, p. 88–90.
6. Cao G., Sofic E. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: Structure-activity relationships. Free Radic. Biol. Med. 1997 (22), p. 749–760.
7. Ciobanu C. Dinamica acumulării principiilor active în frunzele de *Cynara scolymus* L., cultivată în Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe. Științele vieții. Chișinău, 2015 (325), p.144–151.
8. Ciobanu N., Cojocaru-Toma M. Ciobanu C., Benea A. Evaluation of polyphenolic profile and antioxidant activity of some species cultivated

- in the Republic of Moldova, Eurasian Journal of Analytical Chemistry, 2019, p. 441–447.
9. Ciobanu N., Cojocaru-Toma M., Pompuș I., Chiru T., Ciobanu C., Benea A. Plante din colecția Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2019, Tipogr. Print Caro, p. 10–23.
  10. Ciocarlan N. Taxonomic diversity of medicinal plant collection from Botanical Garden (I) of ASM. Revista Botanică, 2015, p. 85–90.
  11. Cojocaru-Toma M. Identification and assay of the flavonoids in medicinal plants with hepatoprotective action, J. Modern Phytomorphology, 2015 (8), p. 61–64.
  12. Cojocaru-Toma M., Nistoreanu A., Ciobanu N., Crișan G. Studiul acțiunii antioxidante a unor plante medicinale din colecția CȘCPM USMF, Nicolae Testemițanu” prin utilizarea testului DPPH. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2015 (1), p. 208–213.
  13. Cojocaru-Toma M., Ancuceanu R., Soloviov M., Babileva A. Spectrophotometric analysis of flavonoids in herbal products and extracts from *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba*. The Romanian National Congress of Pharmacy – 17<sup>th</sup> edition, Bucharest, Romania, Filodiritto Editore-Proceedings, 2018, p. 58–63.
  14. Correia H., Gonzáles-Paramás A., Amaral M. Polyphenolic profile characterization of *Agrimonia eupatoria* L. by HPLC with different detection devices. Biomed. Chromatogr. 2006, 20, p. 88–94.
  15. Corcoran M., McKay D., Blumberg J. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. J Nutr Gerontol Geriatr. nr.31, 2012, p. 176–89.
  16. Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, Remesy C. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. J Agric Food Chem. 2002 (50), p. 618–621.
  17. Elgengaihi S., Mossa A., Refaie A., Aboubaker D. Hepatoprotective efficacy of *Cichorium intybus* L. extract against carbon tetrachloride-induced liver damage in rats, J. Diet Suppl., 2016 (5), p.570–584. doi:10.3109/19390211.2016.1144230.
  18. Ganeshpurkar A. The Pharmacological potential of rutin. Saudi Pharm Journal, 2017 (25), p. 149–164.
  19. Gee J., Rhodes M., Johnson I. Quercetin glucosides interact with the intestinal glucose transport pathway. Free Radic Biol Med. 1998 (25), p. 19–25.
  20. Geissman T., Hinreiner E. Theories of the biogenesis of flavonoid compounds. Botan. Rev. nr.18, 1952, p. 77–164.
  21. Giao M., Pestana D., Faria A., et al. Effects of extracts of selected medicinal plants upon hepatic oxidative stress, J. Med Food., 2010,13 (1), p. 131–136. doi:10.1089/jmf.2008.0323.
  22. Guardia T. et al. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. In: Farmaco. 2001, 56 (9), p. 683–687.
  23. Halliwell B., Zhao K., Whiteman M. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action. Free Radic Res. 2000 (33), p. 819 – 830.
  24. Harborne J., Baxter H. The Handbook of Natural Flavonoids, Wiley, Chichester, UK, 1999, p. 35–52.
  25. Harman D. Free radical theory of aging: an update. Ann N Y Acad Sci. 2006, p. 1–12.
  26. Haslam E., Lilley T., Warminski E. Polyphenol complexation. A study in molecular recognition. Symp. Ser., 506, 1992, p. 8–50.
  27. Hassan H., Yousef M. Ameliorating effect of Chicory (*Cichorium intybus* L.)-supplemented diet against nitrosamine precursors-induced liver injury and oxidative stress in male rats, Food Chem Toxicol., 2010 (48), p. 2163–2169. doi: 10.1016/j.fct.2010.05.023.
  28. Ivanova D. et al. *Agrimonia eupatoria* tea consumption in relation to markers of inflammation, oxidative status and lipid metabolism in healthy subjects, J. Arch PhysiolBiochem, 2016 (119), p. 32–37.
  29. Javed H. et al. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. In: Neuroscience, 2012 (17), p. 340–352.
  30. Kamaraj S., Vinodhkumar R., Anandakumar P. The effects of quercetin on antioxidant status and tumor markers in the lung and serum of mice treated with benzopyrene. Biol Pharm Bull. 2007, p. 2268–2273.
  31. Kanashiro A. et al. Modulatory effects of rutin on biochemical and hematological parame-

- ters in hypercholesterolemic Golden Syrian hamsters. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2009, 81 (1), p. 67–72.
32. Kim D. Germinated Buckwheat extract decreases blood pressure and nitrotyrosine immunoreactivity in aortic endothelial cells in spontaneously hypertensive rats. In: *Phytother. Res.* 2009, 23 (7), p. 993–998.
33. Kim J., Hwang J., Cho Y. Protective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on UVA and UVB-induced skin damage. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001 (14), p. 11–19.
34. Kondratyuk T., Pezzuto J. Natural Product Polyphenols of Relevance to Human Health. *Pharm Biol.* 2004 (42), p. 46–63.
35. Korkina L. et al. Molecular mechanisms underlying wound healing and anti-inflammatory properties of naturally occurring biotechnologically produced phenylpropanoid glycosides. *Cell. Mol. Biol.* 2007 (53), p. 84–91.
36. Kubinova R., Jankovska D., Bauerova V. Antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibition activities and polyphenol content of five species of *Agri- monia* genus. *Acta Fytotech. Zootech.* 2012 (2), p. 38–41.
37. Lattanzio V. Some physiological and ecological role of plant phenolics. *Polyphenols Actualites.* 2006 (24), p. 5–9.
38. Letenneur L., Proust-Lima C., Dartigues J. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol.* 2007 (165), p. 1364–1371.
39. Renee A. *Cichorium intybus*: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology, *Complementary and Alternative Medicine*, 2003 (15), p. 579–595.
40. Rizvi S., Maurya P. Alterations in antioxidant enzymes during aging in humans. *Mol Biotechnol.* 2007 (37), p. 58–61.
41. Ruob M., Vosough M., Konigsrainer A. et al. Towards improved hepatocyte cultures: Progress and limitations, *Food Chem Toxicol.*, 2020 (138), p. 111–188. doi: 10.1016/j.fct. 2020.111188.
42. Shahidi F., Naczki M. Food phenolics, sources, chemistry, effects, applications. Lancaster, PA: Technomic Publishing Co Inc, 1995, p. 78–93.
43. Shukla S., Gupta S. Apigenin, a promising molecule for cancer prevention. In: *Pharmaceutical Research*, vol. 27, 2010, p. 962–978.
44. Ungureanu I. et al. Scientific Center for the Cultivation of Medicinal Plants, Chisinau, 2019, p. 3–28.

#### ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Maria Cojocaru-Toma

<https://orcid.org/0000-0002-8255-9881>

Nicolae Ciobanu

<https://orcid.org/0000-0002-2774-6668>

Cristina Ciobanu

<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>

Anna Benea

<https://orcid.org/0000-0001-9670-5045>

Angelica Ohindovschi

<https://orcid.org/0000-0001-5132-0782>