

INFLUENȚA COMPUȘILOR  
BIOACTIVI DE ORIGINE VEGETALĂ  
ASUPRA REACȚIEI SISTEMULUI IMUN  
LA ACȚIUNEA RADIAȚIILOR IONIZANTE

Liuba COREȚCHI, Irina PLĂVAN,  
Ion BAHNAREL, Andrei ROȘCA,  
Centrul Național de Sănătate Publică

### Summary

#### **The influence of vegetable bioactive compounds on systemic immune reactions to ionizing radiation action**

The paper presents the summary of the scientific results analysis of the published in the last 10 years studies of the influence of secondary metabolites essential oils and essential-oil plants extracts, on the resistance/sensitivity of the animal and human body to the action of ionizing radiation.

An essential problem is the development of new nanotechnologies for mitigation the onset of side effects caused by the use of ionizing radiation therapy of patients with different types of cancer. Widespread application of phytotherapy empiric reveals the beneficial effect of essential oils and essential-oil plants extracts on the immune system. The considered substances have natural anti-oxidant properties and contribute to the elimination of free radicals which are formed in the body under the action of stress, including ionizing radiation. This reveals about their use in mitigation of ionizing radiation action effects, as a radio protector agent. Unlike other preparations, used to activate the immune system, essential oils at low concentrations show a long-lasting system immune stimulation action. More of that, during their administration the onset of adverse reactions have not been demonstrated.

**Keywords:** stress, radiation therapy, free radicals, radio protector, essential oils, antioxidant, immune system

### Резюме

#### **Влияние биологически активных соединений растительного происхождения на иммунологическую реакцию к действию ионизирующего излучения**

В статье представлено обобщение научных результатов, опубликованных в последние 10 лет, по изучению влияния вторичных метаболитов эфирных масел и экстрактов эфиромасличных культур на устойчивость/чувствительность организма животных и человека к действию ионизирующего излучения.

Ключевым вопросом в радиотерапии является разработка новых нанотехнологий по уменьшению возникновения побочных реакций в результате использования радиотерапии для пациентов с различными видами рака. Широкое применение фитотерапии эмпирично указывает на благотворный эффект эфирных масел и растительных экстрактов эфиромасличных культур на иммунную систему. Рассматриваемые вещества, по-видимому, обладают естественными антиоксидантными свойствами и способствуют устранению свободных радикалов, которые образуются в организме под действием стресса, в том числе ионизирующего излучения. Это свидетельствует об их возможном использовании в качестве мер по смягчению воздействия ионизирующего излучения, а именно, для радиационной защиты. В отличие от других препаратов, используемых для активации иммунной системы, эфирные масла при низких концентрациях оказывают продолжительное иммуностимулирующее воздействие. Показано, что при введении эфирных масел не установлено проявлений побочных реакций.

**Ключевые слова:** стресс, радиотерапия, свободные радикалы, радиопротектор, эфирные масла, антиоксидант, иммунная система

### Introducere

Iradierea populației de la sursele radioactive naturale și artificiale reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Accidentele nucleare, urgențele radiologice, de asemenea, prezintă un risc potențial, provocând stări maligne radioinduse. Rezultatele cercetărilor denotă că nivelurile globale de expunere la radiații ionizante a populației sunt în creștere, motiv pentru care re-evaluarea periodică a acestora este imperios necesară [4, 19].

Consecințele medico-biologice ale accidentului nuclear de la Cernobil (ANC) rămân actuale. Una dintre problemele tardive este agravarea stării sănătății persoanelor care au participat la diminuarea consecințelor ANC (PDCANC) și a descendenților acestora [3].

Cancerul constituie o povară enormă pentru societate în mai multe țări, în special în cele mai puțin dezvoltate economic. Estimările GLOBOCAN denotă apariția a circa 14,1 milioane de cazuri noi de cancer și 8,2 milioane de decese care au avut loc în 2012 la nivel mondial. Cancerul bronhopulmonar este principala cauza de deces prin cancer în rândul bărbaților atât în țările dezvoltate, cât și în cele mai puțin dezvoltate. La nivel global se înregistrează peste 1,3 milioane de decese anual, cauzate de cancerul bronhopulmonar [33].

Radonul reprezintă a doua cauză de cancer bronhopulmonar la fumători și cauza principală de cancer în rândul nefumătorilor. Acesta este un gaz radioactiv natural, incolor,

fără miros, produs de dezintegrarea radiului-226. Concentrațiile crescute de radon se pot acumula în interiorul încăperilor, ridicându-se prin sol, pătrunzând în case și clădiri, prin joncțiunile de beton ale pereților și podelelor, fisurile podelei, porii mici din pereții cu goluri, conexiunile canalelor de ventilare și ale drenajelor de canalizare [2, 22, 23, 32].

Cancerul bronhopulmonar este al treilea cel mai frecvent tip de cancer după incidență, înregistrat în Republica Moldova. Pe seama statisticilor s-au pus fumatul excesiv și radiațiile ionizante. Foarte puțini cetățeni ai Republicii Moldova știu că sunt expuși la concentrații excesiv de mari de radon, element chimic radioactiv, provenit din dezintegrarea radiului și a uraniului, care ar fi elemente responsabile de circa 10% din cazurile de cancer bronhopulmonar la nivel internațional. Concentrații maxime de radon au fost depistate în galeriile subterane de vinuri Cricova și Mileștii Mici și în mai multe locuințe la sol sau în apartamente. Acesta este periculos pentru sănătate, inclusiv pentru angajații vinăriilor care inhalează zilnic acest aer poluat [9-13].

Terapia cu radiații ionizante (TRI) este utilizată actualmente intens în tratarea maladiilor oncologice, care ocupă locul doi în Republica Moldova în structura morbidității prin maladii umane.

Luând în considerație faptul că expunerea organismului uman la TRI în diferite doze, în funcție de tipul de cancer al pacientului, prezintă un stres și sensibilitatea țesutului epitelial poate facilita apariția diverselor reacții adverse, inclusiv la dezvoltarea cancerelor secundare, un rol important în prevenirea/diminuarea consecințelor sus-menționate aparține preparatelor radioprotectoare și de stimulare a sistemului imun, administrate pacientului în perioada de preiradiere, pe parcursul tratamentului și după iradiere.

La moment sunt cunoscute rezultate în acest sens prin utilizarea diferitor preparate sintetice de natură medicamentoasă, care, de asemenea, manifestă consecințe negative asupra organismului. În acest context este strict necesară activarea sistemului imun și, respectiv, ameliorarea stării de sănătate a acestor pacienți prin utilizarea preparatelor ecologic pure, de natură biologică.

În scopul sus-menționat ne propunem să studiem influența unor preparate biologic active inițial în condiții de vivariu pe obiecte-model și elucidarea proprietăților radioprotectoare ale metaboliților secundari (uleiuri esențiale) ai unor plante etero-uleioase, în funcție de interacțiunea factorilor **Concentrația preparatului x doza de expunere la radiații gama**, cu extrapolarea ulterioară a rezultatelor pe organismul pacienților oncologici, expuși TRI.

## Rezultate și discuții

În această lucrare prezentăm date bibliografice referitor la rezultatele cercetărilor rolului uleiurilor esențiale și a extractelor de plante etero-uleioase în calitate de radioprotector.

Uleiurile esențiale (UE) sunt în general substanțe lichide, cu aspect uleios, insolubile în apă, solubile în alcool și solvenți organici. Au mirosul substanțelor volatile pe care le conțin, care dau parfumul caracteristic plantelor, florilor, fructelor, semințelor, scoarței copacilor. Din punct de vedere chimic, uleiurile volatile sunt amestecuri complexe de hidrocarburi alifatic și aromatice, aldehide, alcoolii, esteri și alți constituenți, predominând însă compușii din clasa terpenoidelor. Deși sunt numite *uleiuri*, aceste substanțe nu conțin materii grase: o picătură de ulei esențial pusă pe o foaie de hârtie nu va lăsa nicio urmă, spre deosebire de una de ulei vegetal.

Extractia esențelor aromatice se face prin trei procedee: *presare la rece*, pentru unele plante (de exemplu, portocala, a cărei coajă conține uleiuri esențiale); *extracție cu solvenți*, mai ales pentru florile fragile, și *distilarea cu vapori de apă*, un procedeu inventat în secolul al XI-lea și utilizat frecvent în prezent. Extractia uleiurilor esențiale este un procedeu costisitor, din cauza cantității mari de materie primă necesare: este nevoie de cca 35 kg de plante pentru a se obține 1 litru de ulei esențial și de mult mai mult în cazul unor plante precum trandafirii.

Uleiurile esențiale conțin câteva sute de tipuri diferite de molecule, fiecare având proprietăți specifice (antiseptice, antibacteriene, imunostimulatoare, decongestionante etc.). De exemplu, salvia conține 250 de molecule diferite, dintre care 75% provin din familia esterilor și 15% sunt monoterpene. Moleculele acționează în sinergie, ceea ce explică polivalența uleiurilor esențiale și spectrul lor vast de acțiune. Odată ce se cunosc proprietățile familiei de compuși și concentrația lor în uleiuri esențiale, se pot determina efectele acestora (benefice sau dăunătoare). Proprietățile biologice ale UE sunt determinate de componentele principale ale acestora [5].

Aplicarea pe scară largă a UE în aromaterapie relevă efectul acestora asupra sistemului imunitar al organismului uman. Dat fiind faptul că uleiurile esențiale sunt niște antioxidanți naturali și posedă proprietăți de eliminare a radicalilor care se formează în organism sub acțiunea stresului, inclusiv a radiațiilor ionizante (RI) [36], permite utilizarea lor în diminuarea efectelor acțiunii RI prin stimularea sistemului imun. Spre deosebire de multe alte preparate, utilizate pentru a activa sistemul imun, UE în concentrații mici manifestă o acțiune imunostimulatoare de lungă durată, reacțiile adverse fiind absente [36, 37].

Este cunoscut faptul că uleiurile esențiale de busuioc (*Ocimum basilicum* L.), iasomie (genul *Jasminum* L.), cuișoare (*Syzygium aromaticum* L., Merrill & Perry L. M.) și salvie (*Salvia officinalis* L.) posedă o gamă largă de proprietăți imunomodulatoare. Uleiul de laur (*Laurus nobilis* L.) acționează selectiv în formarea imunității celulelor T, pe când uleiurile de eucalipt (genul *Eucalyptus* L.), brad (genul *Abies* Mill), anason (*Pimpinella anisum* L.) și lemnul Domnului (*Artemisia abrotanum* L.) acționează selectiv asupra celulelor sistemului imun B [37].

Un studiu relevant în această direcție a fost efectuat de către B. Г. Исаева și E. С. Алинкина (2014). Autorii au investigat acțiunea RI cu o doză de 1 Gray (Gy) asupra parametrilor imunologici ai splinei șoarecilor care au consumat timp de 6 luni apă potabilă cu adaos de uleiuri esențiale de oregano (*Origanum vulgare*), cuișoare și amestec de lămâie (*Citrus limon* L.) cu ghimbir (*Zingiber officinale* Roscoe). S-a constatat că uleiurile esențiale au contribuit la sporirea formării anticorpilor în celulele splinei, diferența față de grupul-martor fiind semnificativă în variantele în care șoarecii au fost tratați cu ulei de cuișoare [35].

Un alt studiu a demonstrat efectul citronelolului – un ulei esențial extras din complexul de plante medicinale crescute în China – asupra imunității celulare la pacienții cu cancer, expuși TRI [34]. Autorii au analizat acțiunea unui complex de plante medicinale chinezești (CCMH – amestec de citronelol și extracte de *G. lucidum*, *C. pilosula* și *A. sinensis*) în ameliorarea funcției imune la pacienții diagnosticați cu cancer, expuși la TRI.

Leucopenia și insuficiența imună apar, de obicei, în timpul TRI. Citronelolul, un compus de ulei solubil, obținut din plantele geranium, are proprietăți anticancerigene și antiinflamatoare. Acest studiu dublu randomizat, ce a folosit ca martor capsule placebo, a examinat dacă complexul de plante medicinale chinezești (CCMH) îmbunătățește numărul de celule imune ale pacienților cu cancer, tratați prin TRI. Au fost examinați 105 persoane, activitatea sistemului imun fiind determinată înainte și după 6 săptămâni de tratament. Tratarea pacienților cu CCMH a redus semnificativ diminuarea ponderii leucocitelor (14,2%, în comparație cu 28,2%) și a neutrofilelor (11,0%, în comparație cu 29,1%). Analizarea fenotipului limfocitelor a demonstrat că pacienții cărora li s-a administrat placebo, au avut un nivel redus al limfocitelor CD4 și al celulelor naturale killer (NK), în comparație cu cei tratați cu CCMH. Totodată, autorii menționează că tratamentul cu CCMH al bolnavilor supuși TRI poate ameliora activitatea sistemului imun și spori rezistența împotriva cancerului și unor infecții secundare, care ar putea compromite tratamentul și starea lor de sănătate [34].

Ghimbirul (*Zingiber officinale*) este o plantă pe larg utilizată, datorită calităților sale terapeutice. Un studiu efectuat de către Jagetia G.C. și colab. (2003) a relevat efectul radioprotector al extractului hidroalcoolic, obținut din rizomi de EZO. Șoarecilor li s-a administrat intraperitoneal 10 mg/kg de EZO o dată în zi, timp de cinci zile consecutiv, înainte de expunerea la radiații  $\gamma$  cu doza de 6-12 Gy. Timp de 30 de zile după iradiere s-a efectuat monitorizarea zilnică a dezvoltării simptomelor de boală și decesul, cauzate de acțiunea RI. Tratarea șoarecilor cu EZO a redus severitatea afecțiunilor și mortalitatea cauzate de toate nivelurile dozelor de iradiere. Rezultatele au arătat că tratamentul cu EZO a protejat șoarecii de dezvoltarea sindroamelor gastrointestinal și al măduvei osoase. Iradierea animalelor a contribuit la peroxidarea lipidelor și la pierderea glutatationului din ficat în a 31-a zi după iradiere în funcție de doză. În varianta în care șoarecii au fost tratați cu EZO, acest efect era mai scăzut [15].

Un alt studiu a demonstrat eficiența imunomodulatoare și radioprotectoare atât a uleiului esențial, cât și a extractului din busuiocul sfânt (*Ocimum sanctum* L.) [30]. Autorii au efectuat mai multe studii experimentale și clinice care dovedesc că *O. sanctum* manifestă proprietăți antistres, antioxidante, imunomodulatoare și radioprotectoare, cu rol important în prevenirea și tratamentul cancerului. Această plantă are efecte benefice în terapie, reducând consecințele acțiunii stresului, îmbunătățind atât imunitatea celulară, cât și cea umorală, având un rol important în prevenirea și tratamentul cazurilor de cancer, ceea ce ar putea constitui un nou concept în terapia cancerului și în prevenirea consecințelor negative ale acțiunii radiațiilor ionizante [30].

*O. sanctum* are capacitatea de a proteja ADN-ul de acțiunea RI [26]. Este important de menționat că substanțele flavonoide orientin și vicenin, izolate din frunzele de *O. sanctum*, au manifestat o acțiune radioprotectoare sporită, în comparație cu substanțele similare sintetice. A fost demonstrată protecția semnificativă de consecințele efectului *clustogen* al RI a limfocitelor umane cu ajutorul substanțelor menționate în concentrații mici, netoxice [14]. Mediratta P.K. și colab. (1988) au studiat activitatea imunomodulatoare atât a extractelor, cât și a uleiurilor extrase din planta *O. sanctum*. Studiile au demonstrat că *O. sanctum* manifestă capacitate modulatorie a răspunsului imun umoral, acționând la diferite niveluri ale mecanismelor sistemului imun (producția anticorpilor, eliberarea mediatorilor în reacțiile de hipersensibilitate și răspunsurile țesuturilor la acțiunea acestor mediatorii asupra organelor-țintă) [20].

Negrilica (*Nigella sativa* L.) este o altă plantă ce poate proteja organismul de acțiunea RI. Mohamed

E. (2010) a dovedit acțiunea radioprotectoare a uleiului extras din semințele de *N. sativa* împotriva deteriorării hematopoietice și a imunosupresiei la șobolanii iradiați cu raze  $\gamma$ .

Astfel, autorul a constatat o reducere semnificativă a titrului anticorpilor hemolizinei și a reacțiilor de hipersensibilitate tardivă la șobolanii iradiați, manifestarea pronunțată a leucopeniei, atât diminuarea semnificativă a concentrațiilor plasmaticice ale proteinelor totale și globulinelor, cât și epuizarea foliculilor limfoizi ai splinei și timusului. Concomitent a fost stabilită o majorare esențială a concentrației de malondialdehidă, cu o diminuare semnificativă în plasmă a glutatation-peroxidazei. Administrarea orală a uleiului de *N. sativa*, înainte de iradiere, a contribuit la normalizarea considerabilă a tuturor criteriilor sus-menționate și a produs o regenerare importantă în splină și în foliculii limfoizi din timus. În baza rezultatelor obținute, autorii recomandă uleiul extras din semințele de *N. sativa* ca un agent natural radioprotector imunomodulator și antioxidant, cu înaltă eficiență în ameliorarea acțiunii RI [21].

Studiul efectuat de către cercetătorii S. S. Agarwal și V. K. Singh (1999) a evidențiat rolul anumitor extracte de plante medicinale asupra stimulării sistemului imun. Autorii au identificat 34 de plante medicinale incluse în medicina tradițională *ayurveda*. Aceste plante au fost descrise ca posesoare de diverse proprietăți farmacologice: imunomodulatoare, tonifiante, neurostimulatoare, antiîmbătrânire, antibacteriene, antivirale, antiseptice, antireumatice, anticancerigene, antiinflamatoare și antistresogene [1].

Au mai fost evidențiate calitățile imunomodulatoare ale unor compuși naturali: carvona, limonenul și acidul perilic – constituenți ai multor uleiuri esențiale [27]. A fost studiată activitatea imunomodulatoare la șoareci cu utilizarea unor monoterpene obținute în mod natural: carvona (100  $\mu$ mol/kg corp greutate/doză/animal), limonenul (100  $\mu$ mol/kg corp greutate/doză/animal) și acidul perilic (50  $\mu$ mol/kg corp greutate /doză/animal), care au contribuit la creșterea numărului total al leucocitelor la șoarecii studiați. Numărul total maxim de leucocite la animalele tratate cu carvonă a fost stabilit în a 12-a zi, constituind 16560 celule/cmm, iar la animalele tratate cu limonen și acid perilic – respectiv 13783 celule/cmm și 14437 celule/cmm. În același timp, numărul total maxim de leucocite după tratamentul medicamentos a fost constatat în a 9-a zi. Administrarea terpenoidelor a contribuit la creșterea semnificativă a numărului total de anticorpi, celule în splină și în măduva osoasă și de celule  $\alpha$ -esterazei, în comparație cu animalele netratate, ceea ce confirmă efectul substanțelor sus-menționate de stimulare a sistemului imun [27].

O altă plantă cu efect radioprotector este inul (*Linum usitatissimum* L.), utilizat pe scară largă datorită proprietăților comestibile [6]. Este cunoscut potențialul radioprotector/antioxidant al uleiului din semințe de in. Studiul în cauză a fost efectuat pe șoareci albinoși elvețieni, cărora li s-a administrat oral o dată în zi ulei din semințe de in, timp de 15 zile consecutiv, fiind apoi expuși la o doză unică de 5Gy de radiații  $\gamma$ . Au fost examinate sinteza peroxizilor lipidici, a glutatationului redus și a proteinelor totale în ficat. Formarea peroxizilor lipidici cutanați și subcutanați endogeni este o cauză majoră a apariției cancerului de piele. În serul sangvin a fost examinată concentrația aspartat aminotransferazei (ASAT), alanin aminotransferazei (ALAT), fosfatazei acide și alcaline.

A fost stabilit că radiația ionizantă indusă a sporit detașat peroxidarea lipidelor (LPO), ASAT, ALAT și a fosfatazei acide la grupul de animale pretratate cu ulei din semințe de in și a diminuat sinteza glutatationului (GSH), activitatea fosfatazei alcaline fiind inhibată considerabil de administrarea uleiului de in. Durata de viață s-a majorat la șoarecii tratați cu ulei de in și supuși iradierii, în comparație cu șoarecii din lotul-martor cu date de supraviețuire care arată o LD<sub>50/30</sub> (doza letală de 50% din animale după 30 de zile) cu 7,1 și 10 Gy pentru lotul-martor și, respectiv, șoarecii tratați și iradiați, reduc de 1,40 ori consumul dozei de ulei din in (CRD). Efectele negative produse de radiații în organe, inclusiv influența asupra greutății corpului, au fost reduse semnificativ la șoarecii pretratați cu ulei de in. Protecția oferită de uleiul de in poate fi atribuită compușilor constitutivi ai acestuia: acizii grași esențiali omega 3 și lignanii, fitoestrogenii, care manifestă un rol important în blocarea radicalilor liberi [6].

Evaluarea efectului radioprotector al extractului de *Ageratum conyzoides* L. (EAC) la șoarecii expuși la diferite doze de radiații  $\gamma$  a fost efectuată de către Jagetia G. C. și colab. (2003). A fost studiat efectul diferitelor doze (0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 300, 600 și 900 mg kg<sup>-1</sup>) ale extractului alcoolic de *A. conyzoides* asupra mortalității induse de acțiunea RI la șoarecii expuși la o doză de 10Gy de radiații  $\gamma$ . Studiile asupra toxicității acute a plantei au arătat că medicamentul nu a fost toxic până la doza de 3000 mg kg<sup>-1</sup> – cea mai mare doză care putea fi testată pentru toxicitatea acută. Administrarea EAC a contribuit la o diminuare dependentă de doză a mortalității induse de radiații ionizante până la doza de 75 mg kg<sup>-1</sup>, la care a fost constatat cel mai mare număr de supraviețuitori (70,83%). Ulterior, numărul supraviețuitorilor s-a redus în funcție de creșterea dozelor de EAC și cel mai mare nivel a fost atins la doza de 900 mg kg<sup>-1</sup> a EAC. Deoarece numărul de supraviețuitori a fost cel

mai mare la doza EAC de 75 mg kg<sup>-1</sup>, aceasta a fost considerată doza optimă pentru radioprotecție, fiind utilizată în studii suplimentare în care șoarecii au fost tratați cu 75 mg kg<sup>-1</sup>, înainte de expunerea la dozele de 6, 7, 8, 9, 10 și 11 Gy de radiații γ.

Tratamentul șoarecilor cu 75 mg kg<sup>-1</sup> EAC a redus severitatea efectelor adverse ale RI și mortalitatea pentru toate dozele de expunere. Totodată, a fost observată o creștere semnificativă a ratei supraviețuirii după iradiere, comparativ cu grupul netratat. A fost demonstrat că tratamentul cu EAC a protejat eficient animalele de consecințele acțiunii RI: efectele gastrointestinale și decesul cauzate de afecțiunile măduvei osoase. Aceste concluzii se bazează pe creșterea numărului de supraviețuitori după aplicarea tuturor dozelor de iradiere utilizate. Autorii au stabilit mecanismul de acțiune a EAC prin evaluarea influenței diferitelor doze in vitro asupra 1,1-difenil-2-picrylhydrazyl (DPPH) – un radical liber cu compoziția chimică stabilă. A fost constatat că EAC a eliminat radicalii DPPH într-un mod dependent de concentrație, indicând faptul că efectul radioprotector, oferit de acest extract, poate fi explicat prin absorbția speciilor reactive de oxigen, induse de acțiunea RI [16].

Printr-un studiu detaliat a fost analizat potențialul hepatoprotector al extractului alcoolic de mentă (*Mentha piperita* L.) împotriva acțiunii RI, care provoacă leziuni hepatice la șoarecii albișori elvețieni în rezultatul iradierii întregului corp [25]. Au fost investigate leziunile histopatologice, nivelurile peroxidării lipidelor și reducerea glutatationului în țesutul ficatului. Preparatul a fost extras din frunze de *M. piperita* cu soluție de etanol în concentrație de 50% și administrat în doza de 100 mg/kg/zi, timp de trei zile consecutiv înainte de iradierea întregului corp cu doze de 6, 8 și 10 Gy. S-a stabilit că doza optimă de 100 mg/kg/zi, administrată timp de trei zile consecutiv, a reținut diminuarea nivelului glutatationului redus și creșterea semnificativă a nivelului peroxidării lipidice – la intervale de autopsie de 1, 3, 7, 14 și 30 de zile postiradiere – cu 6 și 8 Gy. Rezultatele acestui studiu confirmă existența potențialului hepatoprotector al extractului alcoolic din frunze de *M. piperita* în evaluarea și evoluția leziunilor provocate de acțiunea RI și a numărului de hepatocite anormale în ficat. Mecanismul de protecție poate fi explicat prin manifestarea proprietăților antioxidante și antiperoxidante ale extractului din *M. piperita* [25].

De asemenea, este cunoscut efectul benefic al extractului de *Ginkgo biloba* L. (EGB), care protejează celulele de daunele oxidative, induse de acțiunea RI [29]. În acest studiu, corpul șobolanilor Sprague-Dawley, după o pretratare intraperitoneală cu ser

fiziologic sau cu extract de EGB – 50 mg/kg/zi, timp de 15 zile, a fost expus integral la acțiunea RI (800 cGy). Curele de tratament au fost repetate imediat după acțiunea RI, apoi șobolanii au fost decapitați la fiecare 6 ore timp de 72 de ore de la iradiere. Tratarea cu extractul EGB sau injectarea serului fiziologic au fost repetate o dată în zi, fiind prelevate probe din plămân, ficat, rinichi și ileon pentru determinarea activității malondialdehidei, glutaminei, mieloperoxidazei și conținutului de colagen. Concomitent, a fost evaluat gradul de fragmentare a ADN în țesuturile ileonului, indusă de oxidare.

Rezultatele au demonstrat că în grupurile iradiate/tratate cu soluție fiziologică, nivelul glutatationului s-a diminuat semnificativ, în timp ce atât sinteza malondialdehidei, mieloperoxidazei, cât și conținutul din țesuturi de colagen, luminol și lucigenină CL (cemiluminescență) au crescut. În grupul tratat cu EGB și supus acțiunii RI, procesele oxidative au fost prevenite. Valorile LDH, care au crescut în rezultatul acțiunii RI, au scăzut datorită tratamentului cu EGB. Așadar, în baza elucidării proprietăților de absorbție a radicalilor liberi și antioxidante, putem conchide că EGB atenuează consecințele oxidative în organe, induse de acțiunea RI, ceea ce sugerează ideea ca EGB poate fi considerat un radioprotector cu rol important în aplicarea TRI.

Sursele bibliografice studiate evidențiază efectul protector al extractului din frunzele arborelui vieții (*Moringa oleifera*, Lamarck J.) (EMO) în peroxidarea lipidelor, indusă de acțiunea RI. EMO a fost administrat în concentrație de 300 mg/kg greutate corporală șoarecilor albișori elvețieni, timp de 15 zile, înainte de expunerea la RI (<sup>60</sup>Co) cu o doză unică de 5 Gy. După tratamente, animalele au fost necropsiate în zilele 1, 7 și 15, estimându-se intensitatea peroxidării lipidelor hepatice și conținutul de glutatation redus (GSH), pentru a constata modificările relative după expunerea la RI și posibila ameliorare în rezultatul acțiunii EMO. Tratamentul cu EMO a restaurat sinteza GSH în ficat și a prevenit peroxidarea lipidelor hepatice, induse de RI. Analiza fitochimică denotă că EMO conține substanțe fitochimice ca acidul ascorbic și fenoli (catechine, epicatechină, acid ferulic, acid elagic și miricetina etc.), care ar putea avea rolul-cheie în prevenirea peroxidării lipidelor hepatice, declanșate de acțiunea radicalilor liberi, induși de RI [31].

Un alt studiu complex a demonstrat efectul protector al extractului de fructe uscate de *Xylopi aethiopica* (Dunal) A. Rich. (XA) și al vitaminei C (VC) de prevenire a deteriorărilor ficatului și rinichilor, induse de radiațiile γ la șobolanii masculi Wistar [24]. Astfel, au fost administrate per oral XA și VC în concentrație de 250 mg/kg, timp de 6 săptămâni,

înainte și 8 săptămâni după iradierea cu o doză de 5 Gy. La sacrificarea șobolanilor (respectiv la 7 zile și la 8 săptămâni după iradiere), rezultatele au demonstrat că în grupul neiradiat au supraviețuit toate animalele (100%), în timp ce în grupurile tratate cu extract de XA și VC, respectiv doar 83,3% și 66,7%. În grupul netratat/iradiat au supraviețuit 50%. Tratamentul animalelor cu extracte de XA și VC a contribuit la diminuarea semnificativă a nivelului peroxidării lipidelor în grupul supus iradierii. Expunerea animalelor la RI a cauzat o reducere esențială a nivelului glutatationului în ficat, a glutatation-S-transferazei, catalazei, superoxid dismutazei (SOD), glutatationului și SOD în rinichi cu respectiv 41%, 60%, 81%, 79%, 72% și 58% la o săptămână de la expunere. În mod similar, radiația  $\gamma$  a cauzat descreșterea ALAT și ASAT în 8 săptămâni de la expunere, pe când, la animalele tratate cu extractele respective și iradiate, valorile obținute au fost atenuate considerabil. Rezultatele denotă rolul XA și VC în procesele antioxidante din rinichii și ficatul animalelor iradiate, ele putând proteja organismul de efectele adverse ale RI [24].

Expunerea organismului uman la RI induce supraproducția radicalilor liberi și, respectiv, stresul oxidativ. Posibilitatea utilizării amestecului de cafea (*Coffea arabica* L.) și cardamom (*Elettaria cardamomum* L.), în calitate de antioxidanți naturali, pentru a reduce efectele distructive ale stresului oxidativ, a fost evaluată de către Refaat G. Hamzaa și Nadia N. Osman, (2012), fiind studiate patru loturi de șobolani masculi adulți:

- lotul 1 – martor;
- lotul 2 – i s-a administrat oral, timp de 8 săptămâni, amestecul de extract de cafea și cardamom (60 mg/100 g greutate corporală);
- lotul 3 – expus numai  $\gamma$ -iradierii (6 Gy);
- lotul 4 – i s-a administrat oral, timp de 8 săptămâni, amestecul de extract de cafea și cardamom, ulterior fiind expus  $\gamma$ -iradierii în săptămâna a 4-a.

Rezultatele au relevat că administrarea extractului de amestec de cafea și cardamom a redus semnificativ efectele induse de acțiunea radiațiilor  $\gamma$ . Astfel, funcțiile hepatice, peroxidarea lipidelor și nivelul hormonilor au fost ameliorate [28].

Un alt studiu [18] a demonstrat pe limfocite umane, la 90 minute după iradiere, efectul radioprotector al ginsengului american (*Panax quinquefolius* L.), fiind investigate 40 de cazuri. Autorii au cercetat efectul extractului de ginseng (NAGE), care are un conținut total de ginsenozide de 11,7%, asupra deteriorării ADN-ului din limfocitele umane după 90 de minute de la iradiere. Efectul considerabil al extractului NAGE împotriva efectelor iradierii în limfocite a fost dependent de concentrație. NAGE (750

$\mu\text{g mL}^{-1}$ ) a redus randamentul micronucleelor (MN) cu 50,7% și 35,9% în cazul expunerii la 1 Gy și 2 Gy și randamentul MN și ROS (Reactive Oxygen Species), sporind capacitatea totală de antioxidare (CTA) în limfocite. Rezultatele acestui studiu sugerează ideea că extractul NAGE este un compus natural relativ netoxic, care manifestă un potențial radioprotector al limfocitelor umane, chiar și în cazul în care sunt aplicate la 90 de minute post-iradiere. Mecanismele radioprotectoare pot fi mediate prin dezactivarea radicalilor liberi și sporirea CTA intracelulară [18].

A fost studiat efectul protector al spanacului (*Spinacia oleracea* L.) împotriva stresului oxidativ indus de RI, evaluat prin nivelul de peroxidare lipidică (LPO) și nivelul de glutatation în țesuturi. Pentru experiment autorii au selectat 4 loturi de șoareci elvețieni albinoși:

- lotul 1 – martor;
- lotul 2 – administrarea fără iradiere a extractului de *S. oleracea* L. (SO) la o doză de 1100 mg/kg/zi, dizolvat în apă distilată;
- lotul 3 – administrarea cu iradiere pe cale orală a apei distilate a lotului-martor;
- lotul 4 – iradiere în prealabil și tratate cu SE, dizolvat în apă distilată, administrându-se o doză de 1100 mg/kg/zi.

Două loturi – unul netratat și altul pretrat – au fost iradiate cu 5 Gy de radiații  $\gamma$  și rata de 1,07 Gy/min. Animalele au fost autopsiate la 1, 3, 7, 15 și 30 de zile după expunere [7].

Rezultatele au demonstrat valori crescute ale peroxidării lipidelor (LPO) după iradiere, înregistrate până în ziua a 15-a în lotul netratat/iradiat și până în ziua a 7-a la șoareci iradiați/pretratați cu SE. Valorile LPO au fost esențial diminuate în lotul iradiat și pretrat cu SE, comparativ cu lotul netratat-iradiat la toate intervalele, care a ajuns la valori normale începând cu ziua a 7-a. A fost verificată diminuarea glutatationului indus de RI. Valorile au fost semnificativ mai mari la toate nivelurile în lotul tratat în prealabil cu extract SE și iradiat, în comparație cu lotul netratat/iradiat. S-a constatat că augmentarea conținutului de dialdehidă malonică și epuizarea glutatationului în ficat, efecte induse de RI, pot fi modificate prin utilizarea SO. Protecția poate fi atribuită efectelor combinate ale constituenților SO: carotenoidele (beta-caroten, luteină, zeaxantină), acidul ascorbic, flavonoidele și acidul p-cumaric. Astfel, SO, manifestând proprietăți hepatoprotectoare, poate fi utilizată ca o sursă bogată de antioxidanți, în special, de către popoarele care locuiesc în mediu poluat [7].

Au fost investigate și efectele extractelor de *Ganoderma lucidum* (P. Karst.) (GL) și Krestin (PSK) în splină și timus la șoarecii  $\gamma$ -iradiați [8], șoarecii fiind divizați în mai multe grupuri. Rezultatele investigației

au indicat că greutatea relativă a timusului în grupul tratat cu extract GI și supus iradierii  $\gamma$  și în grupul tratat cu extract PSK și iradiat a fost mai mare decât în grupul iradiat total, dar netratat cu extracte de plante (grupul C), în ziua a 28-a după iradierea  $\gamma$ . Splenocitele CD4 și CD8 din grupul D au fost mai mari decât în grupul C. Prin investigațiile efectuate, autorii au demonstrat că extractul de *Ganoderma lucidum* (grupul D) este mai eficient decât extractul de Krestin în repararea prejudiciului celulelor T în splina șoarecilor  $\gamma$ -iradiați [8].

Un studiu interesant este cel efectuat de către autorii Kafafy Y.A și colab. (2005), care au cercetat potențialul antioxidant al ceaiului verde (*Camellia sinensis* Masters) la șobolanii gestați iradiați. Ceaiul verde (Gt – Green tee) derivat din frunzele de *Camellia sinensis* conține polifenoli, cunoscuți sub numele de epicatechine, care manifestă proprietăți antioxidante naturale. Autorii și-au propus să evalueze potențialul posibil antioxidant a două concentrații al extractului de ceai verde la șobolanii gestați, expuși la  $\gamma$  iradiere fracționată 3 Gy la a 7-a, a 11-cea și a 15-cea zi de gestație. Numărul total/absolut de celule albe/roșii din sânge, valoarea hematocritului, conținutul hemoglobinei, indicatorii din sânge și nivelul de glutatation după iradiere au scăzut semnificativ la sfârșitul perioadei de gestație. Nivelul peroxidării lipidelor, valorile lipidelor totale, ale trigliceridelor și colesterolului s-au majorat. Concentrația în ser a ionilor de Na<sup>+</sup> a scăzut, iar a ionilor de K<sup>+</sup> a crescut. Rezultatele au relevat o protecție valoroasă a ambelor concentrații de ceai verde a indicatorilor RBC, WBC, Hg, Ht, limfocite și monocite. Nivelul glutatationului a scăzut la ambele concentrații de ceai verde, nivelurile de Na<sup>+</sup> și K<sup>+</sup> fiind ameliorate semnificativ la ambele concentrații, ceea ce sugerează aplicabilitatea acestuia în calitate de radioprotector eficient [17].

## Concluzii

Cercetările efectuate pe parcursul ultimului deceniu relevă efectul metabolizilor secundari ai plantelor eteroleioase – uleiuri esențiale și extracte din plante – asupra sistemului imun și a unor indicatori ai sănătății organismelor animal și uman. Dat fiind faptul că uleiurile esențiale reprezintă antioxidanți naturali și posedă proprietăți de eliminare a radicalilor care se formează în organism sub acțiunea stresului, inclusiv a radiațiilor ionizante, pot fi utilizate în diminuarea efectelor acțiunii radiațiilor ionizante prin stimularea sistemului imun. Spre deosebire de multe alte preparate utilizate pentru a activa sistemul imun, uleiurile esențiale în concentrații mici manifestă o acțiune imunostimulatoare de lungă durată, nefiind stabilită declanșarea reacțiilor adverse pe parcursul administrării acestora.

## Bibliografie

1. Agarwal S. S., Singh V. K. *Immunomodulators: a review of studies on Indian medicinal plants and synthetic peptides. Part - I: Medicinal plants*. In: Proceedings of the Indian National Science Academy, Part B: Biological Sciences. 1999, B65 (3-4), p. 179-204.
2. Anjos R. et al. *External gamma-ray dose rate and radon concentration in indoor environments covered with Brazilian granites*. In: Journal of Environmental Radioactivity, 2011, vol. 102(11), p. 1055-1061.
3. Bahnarel I., Corețchi L., Moldovan M. *Medical and biological aspects of the Chernobyl nuclear accident influence on the population of the Republic of Moldova*. Monography. Chișinău, 2006, 160 p.
4. Bahnarel I.; Corețchi L. *Contribuții la monitorizarea radioactivității mediului*. În: ACADEMOS, 2011, nr. 1(20), p. 77-81.
5. Bakkali F. et al. *Biological effects of essential oils. A review*. In: Food and Chemical Toxicology. 2008, 46, p. 446-475.
6. Bhatia A. L. et al. *Prophylactic effect of flaxseed oil against radiation-induced hepatotoxicity in mice*. In: Phytotherapy Research. 2007, Vol. 21(9), p. 852-859.
7. Bhatia A.L., Jain M. *Spinacia oleracea L. protects against gamma radiations: a study on glutathione and lipid peroxidation in mouse liver*. In: Phytomedicine, 2004, nr. 11(7-8), p. 607-15.
8. Chen W.C. et al. *Effects of Ganoderma lucidum and krestin on subset T-cell in spleen of gamma-irradiated mice*. In: The American Journal of Chinese Medicine, 1995, nr. 23(3-4), p. 289-98.
9. Corețchi L.; Bahnarel I.; Strail T. *Investigations of radon concentration in the Republic of Moldova*. In: European Conference on Individual Monitoring of Ionizing Radiation. Athens, Greece, March 8-12, 2010, p. 266.
10. Corețchi L.; Streil T.; Bahnarel I. *Radon mapping strategy in the Republic of Moldova*. In: Third European IRPA Congress Abstracts. Helsinki, Finland, 2010, p. 80.
11. Corețchi L.; Bahnarel I. et al. *Assessment of geological influence on radon concentration in the Republic of Moldova*. In: First East European Radon Symposium. Scientific Programme and Book of Abstracts, Cluj-Napoca, Romania, September 2-5, 2012, p. 50. ISBN: 978-973-53-0857-5.
12. Corețchi L.; Cucereanu A.; Bahnarel I.; Cernat V. *Studierea incidenței cancerului glandei tiroide la populația din Republica Moldova în relație cu accidentul nuclear de la Cernobil*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2012, nr. 2, p. 45-47. ISSN 1729-8687].
13. Corețchi L.; Furtună D.; Corețchi L.; Vîrlan S.; Cornescu A.; Bahnarel I. *Efectele medico-biologice ale expunerii la radon*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină Chișinău, 2011, nr. 2, p. 24-27.
14. Devi P.U. et al. *Radiation protection by the Ocimum sanctum flavonoids orientin and vicenin: Mechanism of action*. In: Radiation Research, 2000, 154(4), p. 455-460.
15. Jagetia G. C. et al. *Evaluation of the radioprotective effect of Ageratum conyzoides Linn. extract in mice exposed to different doses of gamma radiation*. In: Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2003, vol. 55(8), p. 1151-1158.
16. Jagetia G.C. et al. *Influence of ginger rhizome (Zingiber officinale Rosc) on survival, glutathione and*

- lipid peroxidation in mice after whole-body exposure to gamma radiation. In: Radiation Research. 2003, nr. 160(5), p. 584-92.
17. Kafafy Y.A. et al. *Green Tea Antioxidative Potential in Irradiated Pregnant Rats*. In: Egyptian Journal of Radiation Sciences and Applications. 2005, nr. 18(2), p. 313-333.
  18. Lee T.K. et al. *Radioprotective effect of American ginseng on human lymphocytes at 90 minutes postirradiation: a study of 40 cases*. In: Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2010, nr. 16(5), p. 561-567.
  19. Manea C. et al. *The radiological risk assessment due to the radioactivity of thermal power station ashes added in building materials*. In: Revista de chimie, 2010, vol. 55, nr. 1, p. 23-28.
  20. Mediratta P.K. et al. *Effect of Ocimum sanctum Linn on humoral immune responses*. In: Indian Journal Medicine Research. 1988, 87, p. 384-386.
  21. Mohamed E. *Radioprotective effects of black seed (Nigella sativa) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats*. In: Immunopharmacology Immunotoxicology. 2010, nr. 32(2), p. 284-296.
  22. Mrdakovic P. J. et al. *Outdoor  $^{220}\text{Rn}$ ,  $^{222}\text{Rn}$  and terrestrial gamma radiation levels: investigation study in the thorium rich Fen Complex, Norway*. In: Journal of Environmental Monitoring, 2012, vol. 14(1), p. 193-201.
  23. Olszewski J.; Skubalski J. *Radon concentrations in selected residential buildings in the city of Łódź*. In: Med. Pr., 2011, vol. 62(1), p. 31-36.
  24. Oluwatosin A. A., Osume O. O., Olatunde Farombi. *Dried fruit extract from Xylopiya aethiopica (Annonaceae) protects Wistar albino rats from adverse effects of whole body radiation*. In: Experimental and Toxicologic Pathology. 2011, vol. 63(7-8), p. 635-643.
  25. Pallavi K. et al. *Study of Mentha piperita against gamma radiation in mice*. In: Oxidants and Antioxidants in Medical Science. 2013, 2(4), p. 285-295.
  26. Panda S., Kar A. O. *sanctum leaf extract in the regulation of thyroid function in the male mouse*. In: Pharmacological Research. 1998, nr. 38(2), p. 107-110.
  27. Raphael T. J. and Kuttan G. *Immunomodulatory Activity of Naturally Occurring Monoterpenes Carvone, Limonene, and Perillic Acid*. In: Immunopharmacology Immunotoxicology Journal. 2003, nr. 25(2), p. 285-294.
  28. Refaat G. Hamzaa, Nadia N. Osman. *Using of Coffee and Cardamom Mixture to Ameliorate Oxidative Stress Induced in  $\gamma$ -irradiated Rats*. In: Biochemistry Analytical Biochemistry. 2012, vol. 1(5) <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1009.1000113>.
  29. Sener G. et al. *Ginkgo biloba extract protects against ionizing radiation-induced oxidative organ damage in rats*. In: Pharmacological Research. 2006, nr. 53(3), p. 241-252.
  30. Singh N. et al. *Therapeutic Potential of Ocimum sanctum in Prevention and Treatment of Cancer and Exposure to Radiation: An Overview*. In: International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. 2012, nr. 4(2), p. 97-104.
  31. Sinha M. et al. *Amelioration of ionizing radiation induced lipid peroxidation in mouse liver by Moringa oleifera Lam. leaf extract*. In: Indian Journal Experimental Biology. 2012, nr. 50(3), p. 209-215.
  32. Suci Liviu. *Cercetări privind radonul și reducerea concentrației de radon în locuințe*. Teză de doctorat. Rezumat. Cluj-Napoca, 2014, 52 p.
  33. Torre L. A. et al. *Global Cancer Statistics, 2012*.
  34. Zhuang Shu-Ru et al. *Effect of Citronellol and the Chinese Medical Herb Complex on Cellular Immunity of Cancer Patients Receiving Chemotherapy/Radiotherapy*. In: Phytotherapy Research. 2009, nr. 23, p. 785-790.
  35. Исаева В. Г. и др. *Влияние длительного приема эфирных масел в малых дозах на иммунную реактивность и чувствительность мышей к воздействию ионизирующей радиации*. В: Радиационная биология. Радиозэкология. 2014, том 54, № 1, с. 35-37.
  36. Николаевский В.В. *Ароматерапия*. М.: Медицина, 2000, с. 186.
  37. Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. *Биологическая активность эфирных масел*. М.: Медицина, 1987, с. 62-100.

Prezentat la 11.05.2015

**Liuba Corețchi,**

șef Laborator Igiena Radiațiilor și Radiobiologie,  
CNSP,  
tel. 022574706, mob. 069158960  
E-mail: igiena\_rad@cnspl.md