

Despre Asociație, la zi About the Association, an up to date

Dr. Nistor Maierean

Asociația Națională a Fabricanților se Produse de Uz Veterinar

Suntem aproape de sfârșitul anului 2021 și la mică distanță de încheierea unui an de la preluarea conducerii Asociației de către o nouă echipă, și credem ca este momentul să facem un scurt bilanț al realizărilor noastre.

Începem cu obiectivele propuse pentru acest an, așa după cum le-am prezentat în Volumul 14(2) 2020, al revistei noastre, Medicamentul veterinar:

1. Dezvoltarea unui website al Asociației, cu bază de date pentru membrii înregistrați și membrii vizitatori.

Acesta este și rămâne un obiectiv principal al Asociației, și în această perioadă de timp am reușit să găsim un dezvoltator care să înțeleagă necesitățile noastre și să dezvolte pagina web, cu toate modulele aferente, astfel încât atât activitatea Asociației cât și obiectivele noastre de viitor să fie clare, transparente.

Întrucât dezvoltarea paginii web presupune o muncă activă și laborioasă, încă mai avem de lucrat la conținut și sperăm ca toți membrii Asociației să se implice activ.

2. Translatarea revistei Medicamentul Veterinar, de pe pagina web a Dlui. Prof. Dr. Romeo Cristina pe pagina web a Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar.

3. Oferirea posibilității prin noua platformă web, ca membrii altor Asociații partenere, cum ar fi de exemplu: Asociația Farmaciilor Veterinare, să poată accesa mai ușor revista, ca sursă pentru formarea profesională continuă.

Acest obiectiv va fi realizabil după ce dezvoltatorul va implementa o soluție prin care revista să fie disponibilă tuturor celor interesați de rezumatul lucrărilor publicate, dar și pentru

o mare parte a medicilor veterinari care activează în industria farmaceutică veterinară și care doresc să-și îmbogățească pregătirea profesională continuă. Accesul va putea fi realizat în baza unui abonament, ce oferă vizibilitate asupra întregul conținut al revistei.

4. Promovarea Asociației prin intermediul aplicațiilor de social-media.

Chiar dacă numărul fabricanților de produse de uz veterinar din România este redus, noi ne dorim ca Asociația noastră să fie mult mai bine cunoscută atât la nivel național cât și la nivel european/internațional și acest lucru este posibil printr-o bună promovare pe canalele de social-media (Facebook, Instagram, etc).

Până la acest moment, Asociația dispune de o pagină de Facebook dedicată postărilor și informării membrilor cu ultimile noutăți în domeniul legislației europene și naționale, în contextual aplicării reglementărilor noului pachet în industria farmaceutică veterinară, începând cu data de 28.01.2022.

5. Urmărirea procesului legislativ și transmiterea de observații și propuneri la proiectele de acte normative aflate în dezbateri publică ce au impact asupra activității industriei farmaceutice veterinare.

În ceea ce privește impactul aplicării noii legislații europene asupra operatorilor economici din industria farmaceutică veterinară, Asociația a formulat observații și propuneri la fiecare act normativ național aflat în dezbateri publică.

Din păcate, nu toate propunerile noastre au fost (încă) înțelese, dar vom face toate demersurile legale pentru a pune în aplicare în spațiul național, a tuturor drepturilor și

obligațiilor ce se nasc din dreptul European / național.

6. Realizarea unui parteneriat cu autoritățile competente, în vederea aplicării noului Regulament European privind produsele medicinale veterinare.

În perioada acestui an, Asociația a deschis o bună colaborare cu Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar (ICBMV), având loc o informare permanentă atât între Institut și Asociație cât și din partea Asociației către membrii componenți, cu privire la evenimentele organizate de EMA (Agenția Europeană a Medicamentului) în ceea ce privește aplicarea noilor regulamente referitoare la produsele medicinale veterinare.

Pentru a pune în aplicare acest deziderat, membrii Asociației sunt permanent informați cu privire la evenimentele organizate de EMA, la care sunt invitați pentru a participa activ.

Având în vedere că este momentul în care ar trebui să ne stabilim obiectivele pentru anul viitor, conducerea ANFPUV, împreună cu conducerea Asociației Farmaciilor Veterinare (AFV) au schițat un draft al obiectivelor comune pe care îl vom supune aprobării Consiliilor Directoare, la începutul anului viitor.

Cateva dintre obiectivele propuse pentru următorii ani:

- Propuneri de soluții pentru implementarea și aplicarea Regulamentului UE nr. 6/2019 al Uniunii Europene la nivelul industriei farmaceutice veterinare din România;
- Organizarea de webinarii și conferințe pe teme de interes, cel puțin o dată pe trimestru pentru operatorii din industria farmaceutică veterinară;
- Organizarea în fiecare an unei reuniuni fizice, a Asociațiilor și operatorilor din industria farmaceutică veterinară;

- Elaborarea și aprobarea standardelor ocupaționale pentru profesiile de medic veterinar farmacist și asistent/tehnician veterinar farmacist;
- Efectuarea demersurilor pe lângă facultățile de medicină veterinară pentru introducerea specializărilor postuniversitare în domeniul farmaceutic veterinar;
- Efectuarea demersurilor pe lângă Guvernul României (INS și Ministerul Muncii) pentru separarea codurilor CAEN din domeniul farmaceutic, pe cele două sectoare – sectorul farmaceutic uman și farmaceutic veterinar, pentru a avea posibilitatea efectuării unei analize corecte a pieței în domeniul producției / distribuției / vânzării cu amănuntul a produselor medicinale veterinare;
- Realizarea de chestionare și formularea de propuneri, în urma analizei rezultatelor acestora, către autoritatea competentă din România, către Colegiul Medicilor Veterinari și către Parlament.

Și pentru ca se apropie sfârșitul anului 2021, Consiliul Director al Asociației, vă dorește tuturor, **La muți ani cu multă sănătate și să aveți spor în toate!**

Dr. Nistor Măierean
Președinte ANFPUV



SOLUȚII ORALE



Vitamine

Magne B complex
Selevit Sol
Hepato Protect
Vitamina AD3E
Polivit S

Antinfecțioase

Bisulfim
Enrofloxacină
Tiasol

Antiparazitare

Amprolium
Coccistop S
Levasol




www.pasteur.ro

▼ *Educatie continuă / Continuous education*

**Studiu incipient al efectelor fitoterapeutice ale păducelului
(*Crataegus monogyna*)
Incipient study of the phytotherapeutic effects of the hawthorn
(*Crataegus monogyna*)**

**Kracunovic M. Corina, Dumitrescu Eugenia, Răzvan Florin Moruzi, Orășan A Sergiu,
Cristina Romeo T.
FMV Timișoara**

corina.vlad94@gmail.com

Cuvinte cheie: păducel, fitoterapie, compuși chimici

Key words: hawthorn, phytotherapy, chemical compounds

Rezumat

Abundența dovezilor științifice a arătat că multe medicamente sintetice pot provoca efecte adverse grave la pacienți. În ultimul timp se caută agenți terapeutici naturali cu efecte adverse cât mai scăzute. Un interes considerabil s-a concentrat asupra plantelor comestibile și medicinale, care joacă un rol important atât în dieta umană cât și în cea animală, fiind folosite pentru tratamentul bolilor încă din cele mai vechi timpuri. *Crataegus monogyna* Jacq. (păducel) este una dintre cele mai importante plante comestibile din familia *Rosaceae* și este folosită în medicina tradițională. Dovezile tot mai numeroase au arătat că această plantă are diverse activități fiziologice și farmacologice interesante datorită prezenței diferiților compuși naturali bioactivi. Mai mult, dovezi științifice sugerează că toxicitatea păducelului este neglijabilă. Prin urmare, obiectivul acestei lucrări este de a oferi o revizuire a literaturii științifice disponibile despre activitățile farmacologice, precum și aspecte botanice, fitochimice și impactul clinic al *C. monogyna*.

Abstract

The abundance of scientific evidence has shown that many synthetic drugs can cause serious adverse effects in patients. Lately, the search for natural therapeutic agents with low adverse effects has attracted much attention. Considerable interest has been focused on edible and medicinal plants, which play an important role in human and animal diet and have been used for the treatment of diseases since ancient times. *Crataegus monogyna* Jacq. (hawthorn) is one of the most important edible plants of the *Rosaceae* family and is used in traditional medicine. Increasing evidence has shown that this plant has various interesting physiological and pharmacological activities due to the presence of different bioactive natural compounds. Moreover, scientific evidence suggests that hawthorn toxicity is negligible. Therefore, the aim of this paper is to provide a review of the available scientific literature on pharmacological activities, as well as the botanical, phytochemical, and clinical impact of *C. monogyna*.

Produsele naturale au avut o importanță deosebită în tratamentul bolilor încă din cele mai vechi timpuri, în medicina tradițională, plantele medicinale și formulările pe bază de plante jucând un rol crucial în prevenirea și atenuarea diferitelor boli.

În ultimele două decenii, medicamentele pe bază de plante au primit o atenție considerabilă ca noi opțiuni terapeutice pentru tratamentul bolilor umane și animale [10]. Este

acceptat pe scară largă faptul că prezența diferiților compuși bioactivi este responsabilă pentru efectele farmacologice ale plantelor medicinale, dintre care plantele comestibile fiind cele mai promițătoare, datorită efectelor adverse neglijabile [12].

În lumea occidentală, bolile cardiovasculare (BCV) au devenit una dintre cele mai importante cauze de deces prematur, iar în prezent, păducelul capătă atenție pentru

potențialele sale proprietăți de protecție cardiovasculară și numeroase teste de laborator și studii clinice au demonstrat eficacitatea lui în tratamentul sau pentru prevenirea bolilor cardiovasculare [11].

Apariția unor procese degenerative, asociate maladiilor cardiovasculare de exemplu, este corelată în biologia moleculară cu existența unui surplus nociv de radicali liberi, promotori ai unor procese oxidative dăunătoare organismului.

Existența în plante a unor compuși cu proprietăți antioxidante și conținut ridicat de compuși captatori ai radicalilor liberi, derivați:

- carotenoidici,
- polifenolici,
- flavonici,
- antociani,
- acizi grași nesaturați,
- vitamine,
- enzime și cofactori,

a stimulat interesul pentru utilizarea acestora în fitoterapia profilactică și curativă cardiovasculară.

Florile și fructele de păducel (*Crataegus monogyna*) sunt utilizate în tratamentul unor boli cardiovasculare.

Asociate de obicei cu conținutul în structuri flavonoidice, legate prin legături glicozidice de zaharuri (ex.: 2-vitexin-0-rhamnozidă sau acetatul său, luteolin-7-glucozida, hiperozidele și rutin), o serie de proprietăți benefice asupra sistemului cardiovascular au fost reliefate pentru florile de păducel în ultimii ani.

Esențiale și dovedite prin determinări farmacologice sunt creșterea debitului miocardic, un efect inotrop pozitiv și cromotrop pozitiv, asociat unui efect hipotensiv și unui efect antioxidant anti sclerotic.

Astfel, cercetările din ultima perioadă se îndreaptă spre descoperirea unor noi alternative terapeutice față de medicația clasică, alternative care să prezinte siguranță și eficacitate crescută și cât mai puține efecte secundare.

Aceste alternative terapeutice provin în marea lor parte din regnul vegetal, condiționând plante sau părți din plante prelucrate sau neprelucrate.

De cele mai multe ori se încearcă identificarea și izolarea unui anumit principiu activ, care, se pare că ar fi răspunzător de un anumit efect farmacodinamic.

Efectul farmacologic al unui extract este de fapt rezultatul acțiunii sinergice a mai multor compuși, care, probabil singuri, nu ar exercita același efect.

1. Considerații asupra plantei *Crataegus monogyna*

Genul *Crataegus* cuprinde aproximativ 280 de specii, răspândite în toate zonele climatice din emisfera nordică. Dintre speciile folosite în scop terapeutic:

- *Crataegus monogyna*;
- *C. oxyacantha*;
- *C. laevigata*;
- *C. pentagyna*.

Alte specii cunoscute și răspândite în Europa sunt:

- *C. calycina*,
- *C. kyrotostyla*,
- *C. curvisepala*,
- *C. nigra*,
- *C. atarolus* [9].

Păducelul este un arbust cu înălțimea de 2 – 6 m, din familia *Rosaceae*, având flori de culoare albe și fructele roșii, cu un miros caracteristic și un gust amăruș (fig. 1).

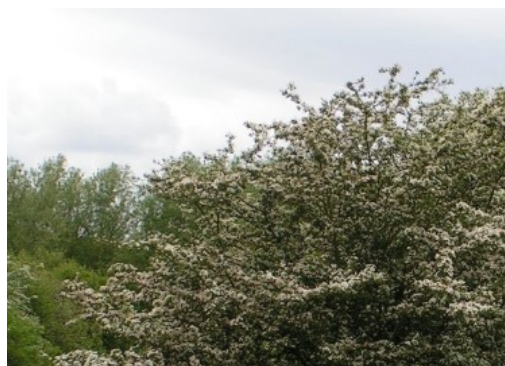


Figura 1. *Crataegus monogyna*

Sursa: <https://treegrowing.tcv.org.uk/identify/hawthorn> [34]

Frunzele glabre, căzătoare, sunt rombico-ovate, penat-lobate, cu 3-7 perechi de lobi adânci până la jumătatea limbului sau până la $\frac{3}{4}$ din lamină.

Fructele globuloase, ușor ovale, cu caliciul persistent la capătul anterior, zbârcite în urma uscării, lungi de aproximativ un centimetru, sunt poame drupacee, de culoare roșie-portocalie, roșie-brună când se învechesc, au gust dulceag, păstos, aromat, ușor astringent, se mai numesc gherghine, perișoare sau mălăiețe.

Este un fruct fals care provine din îngroșarea receptaculului cu endocarpul sclerificat [12]. În scop medicinal se folosesc florile, frunzele, ramurile și fructele de păducel (fig. 2).



Figura 2. Flori și fructe - *Crataegus monogyna*
Sursa: <https://asema.home.blog/2020/02/26/paducel-crataegus-monogyna-beneficii-si-proprietati-> [35]

2. Clasificare științifică

Denumire populară: păducel, gherghin, mărăcine, măceș [24]
Denumire științifică: *Crataegus monogyna*
Regn: Plantae
Încrângatură: Angiospermatophyta
Clasă: Dicotyledonatae
Subclasă: Dialypetalae
Ordinul: Rosales
Familia: Rosaceae
Subfamilie: Pomoideae (Maloidea)
Gen: *Crataegus*
Specie: *Crataegus monogyna*,
Crataegus oxyacantha
Clasificare: Nikolaus J von Jacquin

3. Scurt istoric și utilizări tradiționale ale *C. monogyna*

Proprietățile medicinale ale păducelului (*Crataegus monogyna*) au fost descrise mai întâi de Dioscorides în *Materia De Medica* în secolul I d.Hr., care ulterior a constituit nucleul Farmacopeei europene pre-moderne.

Dintr-un număr mare de fitopreparate promovate astăzi ca suplimente alimentare cu acțiune terapeutică, foarte puține s-au dovedit a fi eficiente pentru acțiunea cardio-vasculară.

Excepție fac extractele obținute din păducel, recunoscut ca stimulant cardiac și agent hipotensiv, dar și pentru acțiunea hipolipemiantă, antioxidantă, antiinflamatorie, ameliorarea tulburărilor somnului și ale tractului digestiv [32].

De asemenea, Quercetanus, medicul regelui Henric al IV-lea întrebuița siropul din fructe de păducel pentru tratarea afecțiunilor cardiovasculare.

Utilizat în medicina tradițională din cele mai vechi timpuri, păducelul își datorează eficiența complexului de principii active, alcătuit din: flavonozide, acizi triterpenici, amine și taninuri [13].

În Evul Mediu, chimistul Paracelsus introducea florile și frunzele de păducel în celebrele elixiruri de tinerețe și de viață lungă. În toate țările Europei și ulterior în întreaga lume, păducelul a devenit cunoscut ca planta vieții sau a tinereții veșnice, având aceleași virtuți ca și Ginsengul la asiatici [31].

Specialiștii francezi numesc preparatele din păducel „*laptete bătrânilor*“, ca o aluzie la florile albe ale plantei și la proprietățile tămăduitoare excepționale constatate la persoanele vârstnice.

În medicină, părțile utilizate sunt de obicei crenguțe cu frunze și flori sau fructele care sunt și comestibile iar dovezile științifice au arătat că fructul de păducel posedă activități puternice antioxidante datorită prezenței diferiților compuși bioactivi, cum ar fi epicatechin, hiperozid și acid clorogenic.

În America de Nord, rolul tratamentului pentru problemele cardiace datează din 1800. În tradiția europeană, păducelul este folosit și ca agent anti-spasmodic, cardiotonic, astringent și diuretic [14].

Speciile de *Crataegus* sunt utilizate pe scară largă ca medicamente din plante în Europa și China pentru diverse boli cardiovasculare, din ele se obțin extracte care sunt folosite în primul rând, la ameliorarea tulburărilor legate de problemele cardiace cu substrat nervos, boli coronariene,

hipertensiune arterială, aritmii, insuficiență cardiacă congestivă și hiperlipidemie [8].

Produsele disponibile includ tincturi, tablete, ceaiuri și extracte apoase. Extractele pot fi preparate folosind extracție hidroalcoolică (metanol sau etanol) sau pe bază de apă și sunt derivate din diferite părți ale plantelor.

4. Fitochimia *C. monogyna*

Având în vedere utilizările medicinale tradiționale ale *C. monogyna*, oamenii de știință moderni au investigat pe larg componentele chimice, cărora le-ar putea fi atribuite efectele farmacologice.

Metaboliții secundari, extrași din diferitele părți ale plantei, variază de la acizi grași simpli la compuși, terpenoizi și polifenolici.

Câțiva compuși posedă proprietăți antioxidante, acestea includ acid clorogenic, epicatechin, hiperozid, quercetină, rutină, vitexină și procianidine [7, 20, 26].

Florile și frunzele de păducel conțin:

- flavonoide (min. 0,6%),
- proantociani, 1,4%
- acizi triterpenici (oleanolic, ursolic, cratogenic),
- amine biogene,
- hiperozida,
- vitexina,
- vitexin-4-ramnoidele,
- cvercetina,
- cvercetin 3-galactozida și
- cvercetin-4-galactozida,
- rutozide,
- vicentin,
- catehine,
- fenoli,
- acizi carboxilici,
- purine,
- steroli,
- ulei esențial,
- aldehydă anisică,
- taninuri de natură catehică,
- pectine, săruri minerale [5].

Fructele conțin:

- pectine,
- antociani,

- flavonoide,
- proantociani,
- taninuri,
- vitaminele B1 și C,
- acizi (tartric, citric, ursolic, oxalic, nicotinic, clorogenic),
- sorbitol,
- zaharuri,
- ulei gras,
- substanțe minerale,
- catehine și epicatehine, precum și
- acizi fenolici (acid clorogenic, acid cafeic), fiind izolate și
- amine (fenilamina și metoxi derivații săi, dopamine, acetilcolina și tiramina) [10].

Cel mai înalt nivel de flavonoizi (rutină, vitexină, vitexină-2 " -O-ramnozidă și hiperozidă) a fost înregistrat în frunzele colectate de pe ramurile superioare ale copacilor. Compușii flavan-3-oli, care conțin grupa funcției diortohidroxiil (catecol) la inelul B, sunt printre cei mai comuni flavonoizi cunoscuți până în prezent. Pe baza centrelor chiral C-2 și C-3, sunt posibile patru stereoizomeri, (±) -catenine și (±) -icicline (Figura 3, numerele compuse 6, 7, 8, 9). Este interesant că toate aceste forme, fie singure, fie ca parte a unor componente structurale complexe, s-au găsit în *C. monogyna*.

Ca monomer, (-) -epicatechinul pare să fie prezent din abundență în plantă, în timp ce (+) -catechinul este o componentă minoră care se găsește atât în părțile aeriene, cât și în culturile de suspensie celulară [21, 30].

Lista atechinelor dimerice (procianidine) izolate din diferite părți ale *C. monogyna* include B2 (compus numărul 10), B4 (compus numărul 11) și B5 (compus numărul 12) (figura 4) și alte combinații de catechină care ar putea fi prezent.

Trimericul (-) -epicatechin (C1, numărul compus 13) și tetrameric (D1, numărul 14) eau fost, de asemenea, identificați în plantă.

Anticianidin glicozidele (antocianine) sunt principalele componente ale florilor, conferindu-le culoarea distinctivă. Prin urmare, identificarea cianidinei-3-O-galactozidei (figura 5, compusul numărul 28) ca un pigment de

flori de *C. monogyna* nu este deloc surprinzătoare [4, 21].

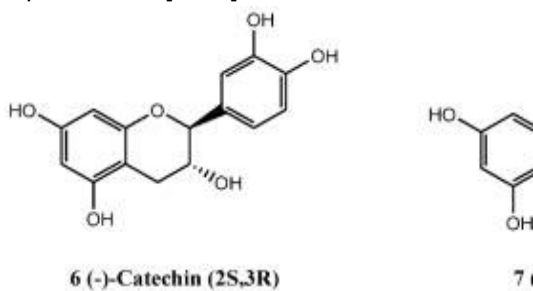


Figura 3. Compușii flavan-3-ol

Sursa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/> [36]

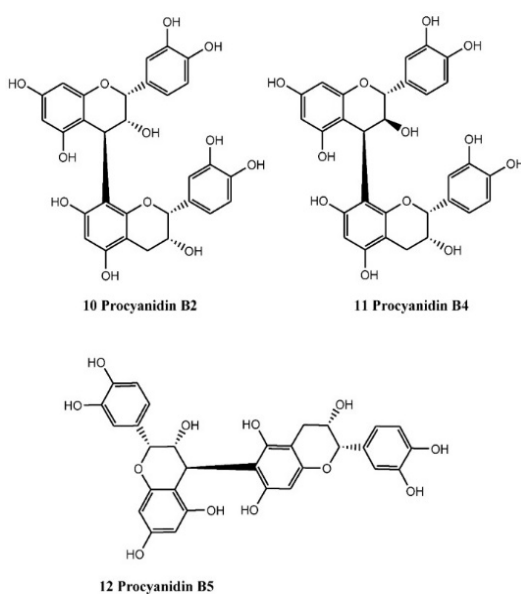


Figura 4. Prociandine

Sursa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/> [36]

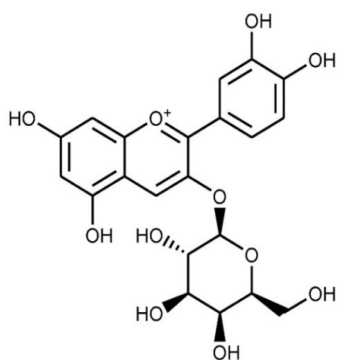
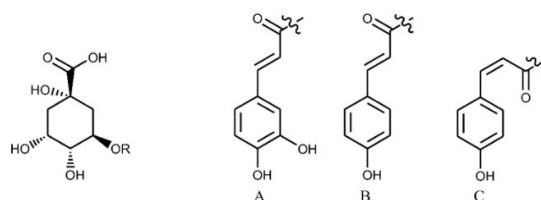


Figura 5. Cianidina-3-O-galactozida

Sursa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/> [36]

Acidul clorogenic și izomerii săi (figura 6, numerele compuse 22, 23, 31) sunt componentele majore ale florilor [26,27] și culturile de suspensie celulară ale *C. monogyna* [25].

O investigație asupra compoziției florilor, folosind analiza HPLC-DAD-ESI/MS, a indicat prezența altor acizi cafeoylquinici, incluzând derivații 3- și 4-O-cafeoyl. Cu toate acestea, prezența acestor compuși nu a fost confirmată prin izolare [31].



29 R=A 5-O-cafeoylquinic acid = Chlorogenic acid
30 R=B 5-O-trans-coumaroylquinic acid
31 R=C 5-O-cis-coumaroylquinic acid

Figura 6. Acizii clorogenici

Sursa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/> [36]

Prin utilizarea metodei GC-MS, au fost identificați acizii betulini (compusul numărul 37), oleanolic (compusul numărul 32) și acizii ursolici (compusul numărul 33) în extractele de flori de *C. monogyna* (fig. 7).

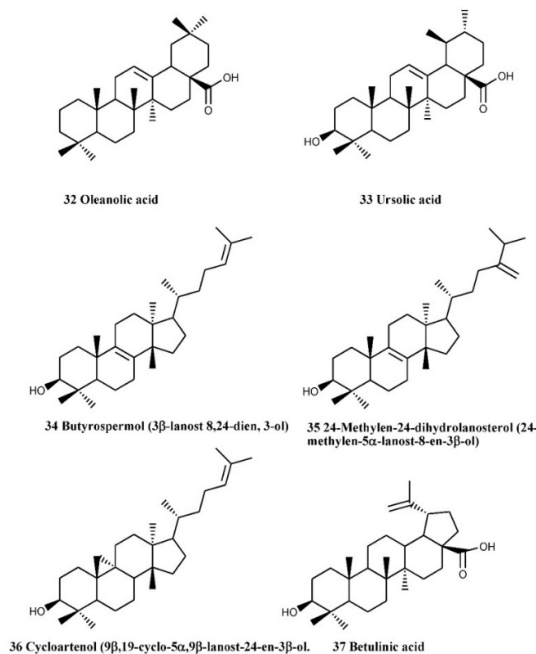


Figura 7. Triterpene

Sursa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/> [36]

Butirozpermolul (compusul numărul 34), 24-metilen-24-dihidrolanosterolul (compusul numărul 35) și cicloartenolul (compusul numărul 36) împreună cu alcoolii alifatici simpli au fost, de asemenea, izolați de părțile aeriene (inclusiv crengi, tulpini și frunze) ale plantei [28].

5. Proprietățile farmacologice

Crataegus monogyna are o istorie lungă ca plantă medicinală utilizată pentru a trata calculi renali, boli digestive, tulburări respiratorii și cardiovasculare.

Astăzi, *C. monogyna* este utilizat în principal pentru a trata afecțiunile cardiovasculare datorită capacității sale de a reduce factori de risc importanți, cum ar fi inflamația, hipertensiunea și tromboza [1].

Păducelul are un efect deosebit în creșterea fluxului de sânge oxigenat în cord și encefal. Infuziile de păducel sunt recomandate și în tahicardie, ateroscleroze, stări de labilitate psihică și de emotivitate, fiind indicat și în tulburările ritmului cardiac (extrasistole).

Preparatele pe bază de păducel au efect tonic cardiac, diuretic, hipotensiv, astringent și vasodilatator [3, 19].

Acestea contribuie la:

- normalizarea funcției cardiace și îmbunătățirea fluxului coronarian
- menținerea tensiunii arteriale și ritmului cardiac în limite normale
- îmbunătățirea tonusului cardiac
- reducerea disconfortului ce apare la nivel cardiac
- protejarea organismului împotriva stresului, contribuind la funcționarea normală a aparatului cardio-vascular [16].

Se administrează cu prudență la persoanele cu gastrită hiperacidă și ulcer gastric și duodenal (datorită conținutului în alcool, poate crește aciditatea gastrică).

Efectele cardiovasculare

Efectele cardiovasculare au fost înregistrate în experimente *in vitro* și *in vivo* și în sistemele de animale [4].

În 2006, un studiu *in vitro* realizat de Long et al. [5] a arătat că mai multe preparate de păducel au efecte cronotrope negative într-un test de cardiomiocite murine neonatale cultivate folosind celule fără stimul cardiac.

Efectele păducelului s-au dovedit a fi diferite de cele înregistrate cu medicamente cardio-active convenționale, cum ar fi epinefrină, milrinona, oubaina și similar cu cel înregistrat pentru propranolol, în ceea ce privește activitatea cronotropă negativă.

Cu toate acestea, în timp ce propranololul a provocat aritmie în majoritatea cardiomiocitelor tratate, dimpotrivă, extract de păducel a îmbunătățit ritmicitatea.

Mai mult decât atât, în aceeași cercetare care vizează evaluarea mecanismului de acțiune a extractului de păducel, autorii au arătat că, mecanismul cronotrop de acțiune nu se datorează blocării receptorilor beta adrenergici [29].

Efectele principalelor flavonoide care apar în păducel, la concentrații cuprinse între 10^{-7} și 5×10^{-4} mol/l, au fost testate pe inimile izolate de cobai perfuzate Langendorff.

La cea mai mare concentrație testată (0.5 mmol/l), *O-glicozide luteolin-7-glucozidă*, hiperozidă și rutin au crescut fluxul coronarian (cu aproximativ 186%, 66% și, respectiv, 66%), și viteza de relaxare (cu aproximativ 104%, 62%, respectiv 73%), ceea ce sugerează un beneficiu potențial pentru sănătate asupra funcțiilor cardiace [4].

Mai recent, aceiași autori au publicat rezultatele unor investigații suplimentare care arată că extractul de păducel a scăzut rata de contracție a cardiomiocitelor cultivate prin activarea receptorului muscarinic [23].

O fracțiune de triterpenă, izolată din extractul de hexan și conținând ciclotenol ca componentă principală (80.87%), a fost testată pentru activitatea sa antiinflamatorie la animalele experimentale în care inflamația a fost indusă de caragenan.

La șobolani, la cea mai mare doză administrată p.o (40 mg/kg), edemul labei a scăzut la 61,5% la trei ore de la administrare și la 52,5% la 5 ore de tratament [1]. Aceeași fracțiune triterpenică a fost supusă unui test *in*

vitro pentru a verifica capacitatea sa de a inhiba fosfolipaza A₂.

Studii mai recente, realizate Attard și col., [2] au arătat activitatea inhibitorie a extractului hidroetanolic de *Crataegus monogyna* împotriva enzimei de conversie a angiotensinei (ACE).

Analiza compoziției chimice a acestui extract a arătat prezența acizilor triterpenici, flavonoide și cumarine. Acidul oleanolic (una dintre principalele componente ale extractului) și captoprilul (utilizat ca martor pozitiv) au prezentat valori IC de 335.00 μg/mL. Aceste rezultate au indicat activitatea anti-ACE a acidului oleanolic extras din *C. monogyna*.

Tromboza este un alt mecanism important de dezvoltare a bolilor cardiovasculare. Extractul etanolic obținut din frunze *C. monogyna* a fost testat pentru efectul său anti-trombotic la un animal model la care a fost indusă tromboza cozii cu caragenan [1].

Extractul etanolic de *C. monogyna* a fost administrat la doze de 200 și 300 mg/kg. Experimentul a demonstrat că, extractul etanolic a fost capabil să reducă lungimea zonei de tromboză în comparație cu heparina, utilizată ca și control pozitiv [18].

Efectul anti-trombotic a scăzut după 48 și 72 h, cu toate acestea, scăderea înregistrată a fost încă semnificativă după 72 h, când s-a administrat cea mai mare doză (300 mg/kgc).

Autorii concluzionează că extractul etanolic *C. monogyna* ar putea fi utilizat ca agent terapeutic sau tratament complementar împotriva trombozei [8, 32].

Datorită activității antioxidante ridicate, extractul hidroalcoolic din frunze de *C. monogyna* a fost exploatat ca ingredient al formulărilor farmaceutice inovatoare, cum ar fi gelurile hidrosolubile.

Au fost preparate mai multe formulări semisolide cu extracte obținute din diferite părți de păducel, preparate care au prezentat proprietăți fizico-chimice bune (consistență, culoare și textură) și care și-au păstrat activitatea antioxidantă.

Aceste rezultate au sugerat că extractul *Crataegus monogyna* este un ingredient bun pentru potențiale produse dermo-farmaceutice [22, 25].

De asemenea, există autori care au demonstrat că extractul din frunze de *C. monogyna* a redus toxicitatea reproductivă indusă de ciclosporină, în urma tratamentului înregistrându-se creșterea numărului de spermatozoizi și reducerea afectării ADN-ului în celulele spermatozoizilor [17].

6. Efecte adverse / toxicitatea lui *C. monogyna*

Având în vedere utilizările sale culinare, se poate ipoteza că păducelul provoacă efecte adverse neglijabile [6].

Preparatele *Crataegus* s-au dovedit în mod constant a fi bine tolerate de pacienții cu un nivel scăzut/neglijabil de efecte secundare. La doze terapeutice, păducelul provoacă efecte adverse foarte limitate, cum ar fi transpirație, dureri de cap, erupții ușoare, palpitații, somnolență, agitație și efecte adverse gastrointestinale [8].

O revizuire sistemică care analizează 5577 de pacienți, cărora li s-au administrat extracte de păducel standardizate, a arătat că majoritatea efectelor adverse au variat de la ușoare până la moderate [6].

Se pare că nu există un număr substanțial de dovezi care să sugereze că *Crataegus* provoacă altceva decât efecte adverse rare, ușoare. De asemenea, nu există niciun fel de contraindicații cunoscute pentru utilizarea sa în timpul sarcinii [15], deși ar trebui să se solicite sfaturi de specialitate în această situație.

Până în prezent, studiile clinice au arătat că nu există efecte adverse semnificative asociate cu consumul de păducel.

Doza letală mediană (LD50) pentru administrarea orală a extractului hidroalcoolic de frunze și fructe de păducel este de 18,5 ml / kg la șoareci și 33,8 ml / kg la șobolani.

În plus, s-a raportat că doza letală mediană (LD50) pentru fracțiile bogate în flavonoizi, administrată intravenos, este de 1,56 g / kg la șoareci [9].

Cu toate acestea, doza letală mediană (LD50) pentru fracția de proantocianidine este de 130 mg/kgc (injecție intra peritoneală) și 300 mg/kgc (injecție subcutanată) la șoareci [6].

7. Interacțiunile medicamentoase

Păducelul poate avea potențialul de a interacționa cu medicamentele vasodilatatoare.

De fapt, păducelul poate potența sau inhiba acțiunile medicamentelor utilizate pentru hipertensiune, angină, insuficiență cardiacă și aritmii.

În plus, consumul de păducel poate avea unele interacțiuni cu medicamente, cum ar fi beta-blocante, digitalis și unii agenți hipotensivi, datorită efectelor sale cardiotonice și hipotensive [26].

Bibliografie

1. Arslan, R., Bektas, N., Bor, Z., Sener, E., 2015, *Evaluation of the antithrombotic effects of Crataegus monogyna and Crataegus davisi in the carrageenan-induced tail thrombosis model*. Pharm. Biol. 53:275–279.
2. Attard, E., Attard, H., 2006, *The Potential Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Activity of Oleanolic Acid in the Hydroethanolic Extract of Crataegus monogyna Jacq*. Nat. Prod. Commun., 1, 381–386.
3. Bahloul, M., Chaari, A., Dammak, H., 2011, *Post-traumatic pulmonary embolism in the intensive care unit*. Ann Thorac Med 6:199–206.
4. Bahorun, T., Aumjaud, E., Ramphul, H., Rycha, M., Luximon-Ramma, A., Trotin, F., Aruoma, O.I., 2003, *Phenolic constituents and antioxidant capacities of Crataegus monogyna (Hawthorn) callus extracts*. Food/Nahrung., 47:191–198.
5. Barros, L., Carvalho, A.M., Ferreira, I.C., 2010, *Comparing the composition and bioactivity of Crataegus monogyna flowers and fruits used in folk medicine*. Phytochem Anal 22:181–8.
6. Bernatoniene, J., Masteikova, R., Majiene, D., Savickas, A., Kevelaitis, E., Bernatoniene, R., Dvoráková, K., Civinskiene, G., Lekas, R., Vitkevicius, K., 2008, *Free radical-scavenging activities of Crataegus monogyna extracts*. Medicina, 44, 706–712.
7. Bullitta, S., Piluzza, G., Viegi, L., 2007, *Plant resources used for traditional ethnoveterinary phytotherapy in Sardinia (Italy)*, Genet. Resour. Crop Evol., 54, 1447–1464.
8. Chang, W.T., Dao, J., Shao, Z.H. 2005, *Hawthorn: Potential Roles in Cardiovascular Disease*. Amer Jnl Chin Med. 33:1–10.
9. Chikezie, P.C., Ibegbulem, C.O., Mbagwu, F.N., 2015, *Bioactive principles from medicinal plants*. Res. J. Phytochem., 9, 88–115.
10. Daniele, C., Mazzanti, G., Pittler, M.H., Ernst, E., 2006, *Adverse-event profile of Crataegus spp.: A systematic review*. Drug Saf. 29:523–535.
11. Dinesh, K., Vikrant, A., Zulfiqar, A.B., Nisar, A.K., Deo, N.P., 2012, *The genus Crataegus: chemical and pharmacological perspectives*, Brazilian Journal of Pharmacognosy, 22(5): 1187-1200.
12. Edwards, J.E., Brown, P.N., Talent, N., Dickinson, T.A., Shipley, P.R., 2012, *A review of the chemistry of the genus Crataegus*. Phytochemistry. 79:5–26.
13. Fakir, H., Korkmaz, M., Güller, B. 2009, *Medicinal plant diversity of western Mediterranean region in Turkey*, J. Appl. Biol. Sci., 3, 30–40.
14. Fürst, R., Zirrgiebel, U., Totzke, F., 2010, *The Crataegus extract WS® 1442 inhibits balloon catheter-induced intimal hyperplasia in the rat carotid artery by directly influencing PDGFR-β*. Atherosclerosis, 211:409–17
15. Guven K., Yucel E., Cetintas F., 2006, *Antimicrobial activities of fruits of Crataegus and Pyrus*. Species. Pharm Biol 44: 79-83.
16. Habtemariam, S., Varghese, G., 2014, *The antidiabetic therapeutic potential of dietary polyphenols*. Curr. Pharm. Biotechnol. 15:391–400.
17. Ignat I., Radu, G.D., Volf, I., Pag, I., Popa, I.V. 2013, *Antioxidant and antibacterial activities of some natural polyphenols*. Cellulose Chem. Technol., 47 (5-6), 387-399.
18. Jalali, A.S., Hasanzadeh, S., Malekinejad, H. 2012, *Crataegus monogyna aqueous extract ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity in rat testis: Stereological evidences*. Acta Med. Iran., 50, 1–8.

19. Liu, P.Z., Kallio H., Lü D.G., Zhou C.S., Yang B.R., 2011, *Quantitative Analysis of Phenolic Compounds in Chinese Hawthorn (Crataegus Spp.) Fruits by High Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry*. Food Chemistry, 127, 1370–1377.
20. Martino, E., Collina, S., Rossi, D., Bazzoni D., Gaggeri, R., Bracco, F., Azzolina, O., 2008, *Influence of the extraction mode on the yield of hyperoside, vitexin and vitexin-2-O-rhamnoside from Crataegus monogyna Jacq. (hawthorn)*. Phytochem. Anal., 19, 534–540.
21. Nabavi, S.F., Habtemariam, S., Ahmed, T., 2015, *Polyphenolic Composition of Crataegus monogyna Jacq.: From Chemistry to Medical Applications*. Nutrients. 7(9):7708-7728.
22. Nabavi, S.F., Habtemariam, S., Ahmed, T., Sureda, A., Dag Lia, Maria, Nabavi, M., 2015, *Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: You are what you eat!*, Food Chem. 179, 305–310.
23. Naderi, G.H., Asgary, S., Sadeghi, M., Kelishadi, R., Amiri, M., 2004, *Drugs Exp, Clin Res*.30, 221-225.
24. Rigelsky, J.M., Sweet, B.V., 2002, *Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses*. Am. J. Health Syst. Pharm. 59:417–422.
25. Salehi, S., Long, S.R., Proteau, P.J., Filtz, T.M., 2008, *Hawthorn (Crataegus monogyna Jacq.) extract exhibits atropine-sensitive activity in a cultured cardiomyocyte assay*. J Nat Med 63:1–8
26. Seyed, F.N., Solomon, H., Touqeer, A., Antoni, S., Daglia Maria., Sobarzo-Sánchez, E., Seyed, M.N., 2015, *Polyphenolic composition of Crataegus monogyna Jacq.: from chemistry to medical applications*. Nutrients7, 7708-7728.
27. Simirgiotis, M.J., 2013, *Antioxidant Capacity and HPLC-DAD-MS Profiling of Chilean Peumo (Cryptocarya alba) Fruits and Comparison with German Peumo (Crataegus monogyna) from Southern Chile*. Molecules.18:2061–2080.
28. Sokół-Lętowska, A., Oszmiański, J., Wojdyło, A., 2007. *Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap*. Food Chem.;103:853–859.
29. Tassell M., Kingston R., Gilroy D., Lehane M., Furey A., 2010, *Hawthorn (Crataegus spp.) in the treatment of cardiovascular disease*. Pharmacogn. Rev., 4, 32–41.
30. Yao, M., Ritchie, H.E., Brown-Woodman, P.D. 2008. *A reproductive screening test of hawthorn*. J Ethnopharmacol 118:127–32
31. Zhang, D.L., Zhang, Y.T., Yin, J.J., Zhao, B.L., 2004, *Oral administration of Crataegus flavonoids protects against ischemia/reperfusion brain damage in gerbils*. J. Neurochem. 90:211–219
32. Zhang, Z., 2002, *Hypercholesterolaemic activity of Hawthorn fruit is mediated by regulation of cholesterol 7 α Hydroxylase and acyl CoA: cholesterol acyltransferase*. Food Res Int. 35:885–91.
33. ***<https://www.rottanatura.com/paducel-extract>
34. ***<https://treegrowing.tcv.org.uk/identify/hawthorn>
35. ***<https://asema.home.blog/2020/02/26/paducel-crataegus-monogyna-beneficii-si-proprietati-elixirul-inimii/>
36. ***<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586556/>

PRO-PUPPY

COMPRIMATE PENTRU
CĂȚEI ÎN CREȘTERE ȘI CĂȚELE ÎN LACTAȚIE

Prezentare
100
comprimate



Aminoacizi

Oligo-elemente

Vitamine, minerale

COMPRIMATE PENTRU
CĂȚEI ÎN CREȘTERE ȘI CĂȚELE ÎN LACTAȚIE

Produsul conține un complex de vitamine, minerale și aminoacizi, într-un excipient cu gust plăcut de ficat, care asigură palatabilitatea produsului și poate fi administrat ca atare ori în amestec cu hrana.



www.pasteur.ro

Elemente de tehnici de fizioterapie la animale Elements of physiotherapy techniques in animals

Eugenia Dumitrescu, Romeo T. Cristina
FMV Timișoara

eugeniadumitrescu@usab-tm.ro

Cuvinte cheie: tehnici de fizioterapie, animale, elemente de bază.

Key words: physiotherapy techniques, animals, basic elements.

Rezumat

Diferitele tehnici de fizioterapie la animale sunt din ce în ce mai cunoscute și utilizate la animale fiind considerate mijloace adjuvante terapeutice, foarte prețuite în ultima perioadă în clinicile veterinare. Prezentul review reprezintă, în a nutshell, reiterarea câtorva elemente de bază din fizioterapie folosite tot mai frecvent la animale (chiropractică, electroterapie, ultrasonoterapie, laserterapie, magnetoterapie, moxibustie, hidroterapie). Menționăm că materialul de față a apărut la solicitarea celor interesați de acest domeniu și face parte integrantă din lucrarea Elemente de terapie alternativă și complementară în medicina veterinară, autori Eugenia Dumitrescu și Romeo T. Cristina, publicată în 2015 la editura Solness din Timișoara.

Abstract

The various techniques of physiotherapy in animals are increasingly known and used in animals being considered therapeutic adjuvants, highly valued recently in veterinary clinics. This review represents, in a nutshell, the reiteration of several base elements of physiotherapy used more and more frequently in animals (chiropractic, electrotherapy, ultrasound, laser therapy, magnetotherapy, moxibustion, hydrotherapy). We mention that this material appeared at the request of those interested in this field and is an integral part of the work Elements of alternative and complementary therapy in veterinary medicine, authors Eugenia Dumitrescu and Romeo T. Cristina, published in 2015 at Solness Publishing House in Timisoara.

1. Fizioterapia la animale – Definiții

Fizioterapia este știința, ce studiază mecanismele de acțiune a factorilor fizici (masaj, exercițiu fizic regulat, apă, lumină, căldură, electricitate) asupra organismului uman și animal, prin utilizarea lor cu scop de tratare, recuperare și profilaxie.

Fizioterapia este considerată o tehnică de tratament frecvent încadrată în "medicina complementară" sau "medicina alternativă".

De fapt, nu este nici "alternativă", nici o schemă de medicație, dar este esențialmente complementară celorlalte terapii. Deci, fizioterapia este o terapie auxiliară sau de susținere, care poate fi de o excelentă valoare în a ajuta la restabilirea funcției, mobilității și

reabilitării, după un prejudiciu, tratament veterinar prelungit etc.

Prin fizioterapie se obține :

- recuperarea, îmbunătățirea și menținerea mobilității pierdute în urma unor afecțiuni de diferite etiologii și reintegrarea în activitatea zilnică normală;
- reducerea până la dispariție a durerilor patologice musculare și articulare;
- îmbunătățirea forței și tonicității musculare.

Fizioterapia prin intermediul procedurilor de electroterapie are importante efecte demonstrate:

- antialgice (calmarea durerii),
- antiinflamatorii (eliminarea inflamațiilor articulare și musculare),

- decontracturante (eliminarea contracturii),
- miorelaxante (relaxare musculară),
- antiedematoase (eliminarea edemelor rezultate din infiltrarea unui lichid seros într-un țesut celular subcutanat), prin intermediul curenților de tip diadinamic, interferențial și aplicației de ultrasunete.

Fizioterapia nu ajută la realinierea razelor osoase!

Fizioterapia este indicată în recuperarea:

- **ortopedică** - entorse, luxații, contuzii, sindrom algoneurodistrofic post-fracturi, accelerarea calusării, întinderi musculare, atrofii musculare de inactivitate;
- **în manifestări abarticulare** - stiloidite, epicondilită, periartrite scapulohumerale;
- **reumatologică** - degenerativă - artroze (coxartroze, gonartroze, spondiloză), inflamatorii cronice - artrite, spondilite anchilopoetice;
- **neurologică** - nevralgii cervicobrahiale, neuromialgii, nevrite, sindroame algoneurodistrofice, lombosciatică, discopatii la diferite nivele ale coloanei vertebrale;
- **afectării locale sau generale ale țesutului de collagen** - fibrozite, dermatomiozite;
- **oncologică** - terapia durerii (dureri în carcinoame).

La câine, fizioterapia nu este recomandată în radiculomielopatia cronică degenerativă (CDMR), deoarece epuizează nervii implicați și se ajunge la degenerare adițională. În general se recomandă ca, fizioterapia să fie precedată de chiropractică.

2. Elemente de chiropractică la animale

Denumirea vine de la termenii din limba greacă keiros – mână și praxis – a face) și este o disciplină distinctă față de **osteopatie**:

Osteopatia presupune ajustări de amplitudine mare cu focus pe ligamente rezultând **forțarea** oaselor în poziția corectă

Chiropractică presupune ajustări de amplitudine mică, dar de frecvență mare cu focus pe oase și relațiile dintre ele fiind un stimul spre mobilizarea corpului către **auto-corecție** (fig. 1 - 3).



Figura 1. Tehnică de chiropractică la câine

Sursa: <http://www.5elements-veterinary.com/chiropractic/>



Figura 2. Tehnică de chiropractică la cal

Sursa: <http://www.animalchiropractornc.com/DrWard/>

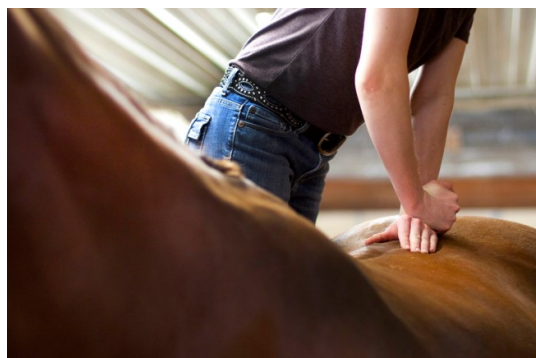


Figura 3. Tehnică de chiropractică la cal

Sursa: <http://forteanzoology.blogspot.ro/2011/05/doug-shoop-sent-this-fascinating-piece.html>

Indicațiile:

- Orice abatere de la raporturile osoase normale, dar în special cu privire la articulația temporo-mandibulară, occipito-atlantoidiană, baza gâtului, toraco-lombar, lombo-sacral, sacro-iliac și coccigian;
- Distorsiunile articulației lombo-sacrale răspund excelent la tratament chiropractic;
- Funcționează în general mai bine asociată cu acupunctura.

Precauțiile:

- Este o tehnică riscantă la pacienții cu hernie de disc.

3. Elemente de electroterapie la animale

Electroterapia este un element important al fizioterapiei. Curentul de stimulare permite tratarea țesutului cu ajutorul electrozilor (electrozi plăți, electrozi vacuum, electrozi adezivi) pe zona selectată (fig. 4).

În funcție de tipul de curent și de modul de selectare a parametrilor (adică forma impulsului, durata impulsului, durata pauzei, frecvență, intensitatea) curentul de stimulare poate avea efecte semnificative în următoarele tipuri de tratamente:

- Diminuarea durerii;
- Stimularea circulației și intensificarea troficității;
- Stimularea nervilor, de exemplu prin antrenamentul inervațiilor și tratamentul paraliziei;
- Stimulare musculară pentru dezvoltare/menținere musculară;
- Relaxare musculară și iontoforeză.

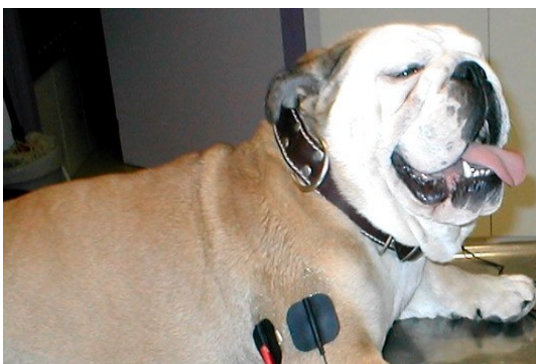


Figura 4. Electroterapie la câine

Sursa <http://www.ortocanis.com/en/content/30-electroterapia-en-perros>

3.1. Clasificarea curenților de stimulare

În funcție de modul lor de generare și de metodele specifice de tratare a țesuturilor se poate face o clasificare simplă a diversilor curenți de stimulare.

Curentul de medie-frecvență. Este un curent alternativ rezultat prin suprapunerea unei frecvențe de bază (2-9.5 KHz) cu o frecvență de modulație (0-250 Hz).

În cazul **curenților AMF** (curent de medie-frecvență modulată în amplitudine) și al curenților de medie-frecvență pentru stimulare musculară (MT și KOTS) suprapunerea are loc deja în dispozitivul terapeutic, astfel încât curenții deja modulați pot fi aplicați pe pacient cu ajutorul numai a doi electrozi.

În cazul curenților **interferențiali (IF)** clasici prin suprapunere se emit ambele frecvențe atunci când curentul ajunge pe țesutul pacientului, și din acest motiv este important ca să se aplice toți cei patru electrozi.

Eficiența terapeutică mai mare în cazul curenților de medie-frecvență se atinge prin

faptul că iritarea pielii este minimă, în timp ce penetrarea țesuturilor este mai profundă, iar tolerabilitatea de către pacienți este mai bună. Un impuls de curent cu frecvența de sub 1000 Hz este clasificat drept **curent de joasă-frecvență**.

Diferitele tipuri de curenți de joasă frecvență:

- **DF, MF, CP, LP** (curenți diadinamici),
- **UR** (curenții Trabert),
- **HV** (curent de înaltă tensiune),
- **FaS** (curent faradic),
- **TENS** (impulsuri rectangulare mono- și bi-fazice),
- **MENS** (microcurent variabil),
- **IG30 și IG50** (galvanizare în impulsuri),
- **FM** (curent modulat în frecvență),
- **STOCH** (curent stohastic),
- **HVS** (stimulare prin curent de înaltă tensiune),
- **T/R** (impulsuri cu parametri variabili).

Spre deosebire de curenții de medie frecvență, curenții de joasă frecvență pot fi folosiți și în tratamentul paraliziei periferice.

Curentul galvanic (G)

Este un curent direct care face ca țesuturile să fie străbătute de o energie constantă. Curentul galvanic este folosit mai ales în stimularea circulației și diminuarea durerii, dar și în iontoforeză (difuzia medicamentelor în țesuturi cu ajutorul curentului)

Indicațiile electroterapiei

- gestionare a durerii;
- osteoartrită;
- spondiloză;
- după intervenții chirurgicale ortopedice;
- dureri musculare;
- prevenire atrofie musculară-

Precauțiile / contraindicațiile electroterapiei

- zone anesteziate de piele;
- inflamație acută;
- tumori;
- boli infecțioase.

3.2. Moduri de operare

Schematic modurile de operare aplicabile și în medicina veterinară sunt aplicațiile:

De înaltă frecvență - intensitate redusă

- Doze relativ mici
- Frecvențe relativ ridicate (50-150 Hz)
- Mecanismul: sistem de control Gate
- Intensitatea este crescut până când pacientul simte o senzație de furnicătură senzație. Nu este indusă nici o durere sau contracție musculară

De intensitate mare - frecvență joasă

- Impulsuri de cca. 0.2 ms / Frecvență - 2-4 Hz
- Cea mai mare parte pentru puncte de acupunctură
- Intensitate: contracții musculare vizibile
- Mecanismul: endorfine endogene

BURST-TENS

- Exploziile de impulsuri: 1-5 ori pe secundă
- Frecvență: 40 - 150 Hz
- Intensitate mai mare decât cea de înaltă frecvență / intensitate TENS mică

Dozarea:

Afecțiunile acute:

- intensitate scăzută
- durata tratamentului scurtă
- serii scurte de tratament / interval scurt între tratamente

Afecțiunile cronice:

- intensitate mai mare
- durată mai lungă de tratament
- serie mai lungă de tratamente / intervale mai lungi între tratamente

4. Elemente de ultrasonoterapie la animale

Terapia cu ultrasunete, alături de electroterapie, este una dintre cele mai populare forme ale fizioterapiei.

Utrasunetele cu scop terapeutic sunt folosite la frecvența de 1 MHz sau 3 MHz, sub formă de emisie continuă sau în impulsuri cu diferite cicluri de funcționare.

Terapia cu ultrasunete, datorită efectelor sale complexe, este considerată o terapie mecano-termică. În funcție de parametrii de terapie (frecvență de terapie, tipul emisie, doză, durata și modul de terapie), accentul se

va pune pe efectele termice care rezultă în urma sonoterapiei (creșterea temperaturii și reflectarea undelor de către barierele în țesuturi, cum ar fi oasele și articulațiile) sau pe micromasajul zonelor de țesut tratate (fig. 5-8).

Efectele ultrasunetelor pot fi rezumate astfel:

- hiperemizare
- accelerarea funcțiilor metabolice (microcirculație, procese de difuzie)
- creșterea capacității de tensionare a structurilor țesutului conjunctiv (fibrele de colagen)
- calmarea durerii
- relaxare musculară și diminuarea spasmelor
- stimularea vindecării fracturilor
- accelerarea procesului de vindecare

Deoarece ultrasunetele sunt reflectate de către aer, pentru a se realiza o transmitere optimă a undelor ultrasonice de la traductor la țesut, trebuie utilizat un agent de cuplare (gel de ultrasunete) sau traductorul trebuie să fie aplicat sub apă.



Figura 5. Ultrasonoterapie la câine

Sursa: <http://elizabethveterinaryclinic.com/therapeutic-ultrasound.html>



Figura 6. Ultrasonoterapie la câine

Sursa: <http://waghab.com/rehab-services/ultrasound/>

Ultrasonoterapia stimulează regenerarea și flexibilitatea.

Indicații: terapia tendoanelor, ligamentelor, mușchilor.

Precauții: ședinte scurte (minimalizarea leziunilor și a generării de specii reactive).



Figura 7. Aparat cu ultrasunete

Sursa: <http://healingartsanimalcare.com/therapeutic-ultrasound-animal-physical-therapy/>

Contraindicații:

- Nu pe mușchi spastici (dureri)
- Nu în apropierea țesutului osos (contuzii, halistereza calusurilor)
- Se asociază cu fizioterapie și vitaminele C și E (pentru combaterea speciilor reactive).

Mecanism / efecte:

Proprietăți fizice:

- frecvențele terapeutice de 1 MHz penetrează între 4-6 cm în țesuturi;
- țesuturi, cu un conținut ridicat de fluid (sânge, mușchi) vor absorbi undele sonore mult mai mult decât țesuturile mai puțin hidratate;
- țesut nervos are coeficient ridicat de absorbție a ultrasunetelor, astfel că, este încurajată utilizarea ultrasunetelor în tratarea sistemului nervos periferic.

Efecte termice

- Pielea și țesutul adipos subcutanat nu poate absorbi bine ultrasunetele,

proteinele moleculare fiind principalele absorbante. Deci, suprafața pielii poate rămâne rece în timp ce structurile care stau la baza sunt încălzite.

- Această caracteristică unică este opțiunea terapeutică ideală pentru a trata nervi, ligamente, tendoane, capsule articulare și musculare.



Figura 8. Ultrasonoterapie la cal

Sursa: http://www.dornier.com/asia_en/products/veterinary/shockwave-therapy-for-veterinary/treatment/

Contraindicații

- Vasele de sânge din calea undelor care interacționează cu ultrasunetele ar putea suferi daune termice.

5. Elemente de laserterapie la animale

LASER = Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

Principala caracteristică a laserterapiei este coerența (aceeași lungime de undă și același unghi sinusoid la origine).

Coerența este pierdută la traversarea pielii, motiv pentru care terapia laser se folosește doar superficial. Mai nou a fost dezvoltată terapia LEPT (Low Energy Photon Therapy) care acționează în plan profund.

Lungimea de undă folosită este de 610-800 nm (Roșu) și >800nm (IR).

Mecanism de acțiune

- Infraroșu stimulează circulația locală;
- Încălzire radiantă provoacă vasoconstricția capilarelor și eliberarea ulterioară de substanțe vasodilatatoare care din nou absorbite devin active și

prin urmare, circulația sanguină este crescută;

- Expunerea la infraroșu pentru o perioadă scurtă de timp duce la o ușoară încălzire și la ameliorarea durerii;
- Căldura puternică funcționează ca un iritant ducând la stimularea terminațiilor nervoase (fig. 9-13).

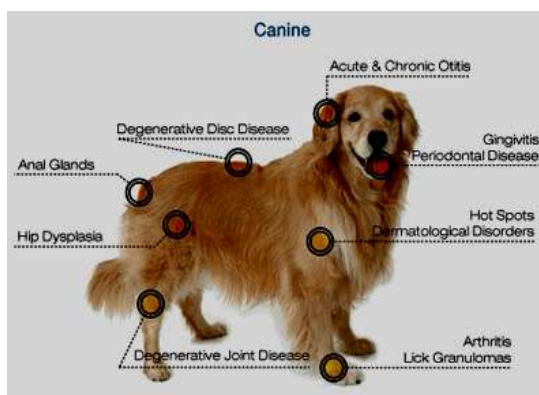


Figura 9. Puncte pe afecțiuni pentru laserterapie la câine

Sursa: <http://www.vhah.com/low-level-laser-therapy.pml>

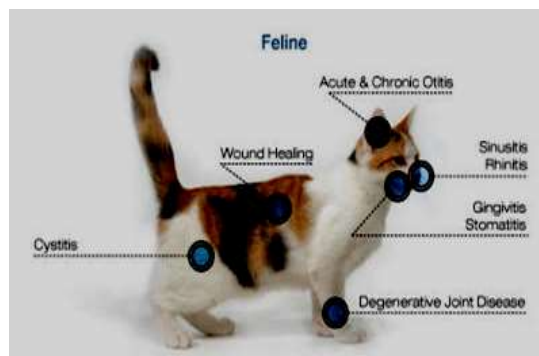


Figura 10. Puncte pe afecțiuni pentru laserterapie la pisică

Sursa: <http://www.vhah.com/low-level-laser-therapy.pml>



Figura 11. Laserterapie la câine

Sursa: <http://www.whitetanksah.com/laser-therapy>



Figura 12. Laserterapie la pisică

Sursa: <http://www.southpawah.com/companion-laser-therapy.html>

Indicații ale laserterapiei

- Stimulează vindecarea plăgilor, ulcerelor, arsurilor leziunilor țesuturilor moi (ligamente, tendoane, mușchi, periost);
- Funcționează și în plăgi cu lipsă de substanță;
- Tratamentul leziunilor pe cruciate ca alternativă la operație;
- Stimulează activitatea celulelor stem;
- În granuloame apărute datorită linsului;
- În artrite, discopatii, displazii de șold/cot, paralizii;
- Infecții acute și cronice ale urechii
- Infecție gingivală
- Durerii post-chirurgie
- Stări alergice
- Rinită cronică și bronșită
- Infecții bacteriene și virale
- Osteocondrită disecantă
- Evenimente neurologice (accidente vasculare cerebrale) lovituri, leziuni.

Contraindicații la tratamentul cu laser

- carcinom,
- afecțiuni ale glandei tiroide,
- hemoragie activă.

Terapia cu laser ar trebui să fie evitată la pacienții în care stimularea sistemului imunitar nu este de dorit, inclusiv a celor cu limfom sau

în tratament cu medicamente imunosupresoare.



Figura 13. Aparat laserterapie

Sursa: <http://allpetsasheville.com/media/laser/companion-therapy-laser.jpg>

6. Elemente de magnetoterapie la animale

Magnetoterapia este un tip de medicină alternativă care utilizează magneții pentru a trata anumite boli și pentru a reduce durerea asociată (fig. 14-15).

Istoria magnetoterapiei începe cu alchimistul elvețian Paracelsus, care folosea magneții pentru a trata afecțiuni precum epilepsia și diareea, considerând că dacă magneții au puterea de a atrage metalele, aceștia pot acționa în acest sens și asupra corpului uman, atrăgând boala și eliminând-o.

Popularitatea terapiei cu magneți a crescut în perioada lui Franz Mesmer, care a deschis la Paris un salon de vindecare magnetică și a impus așa numita teorie a „magnetismului animal”.

Principiul care stă la baza acestei terapii constă în faptul că unele celule și țesuturi din organism prezintă impulsuri electromagnetice, care în cazul unor afecțiuni sau tulburări se degradează.

Utilizarea magneților are rolul de a reface câmpurile energetice, de a restabili echilibrul și de a readuce sănătatea în organele și țesuturile afectate.

Magneții metalici se aplică pe piele sau aproape de piele, fie direct, fie sub forma de brățări, coliere, centuri sau sub forma unor pachete care se aplică în zona cu probleme. Se pot folosi de asemenea perne, saltele sau păături (Tab. 1).



Figura 14. Tipuri de magneti la cai

Surse: http://magnetmatten.de/Magnetic_Field_Therapy_for_human_and_animals.htm
http://www.harpleyequestrian.co.uk/equine_magnetic_therapy_products.htm

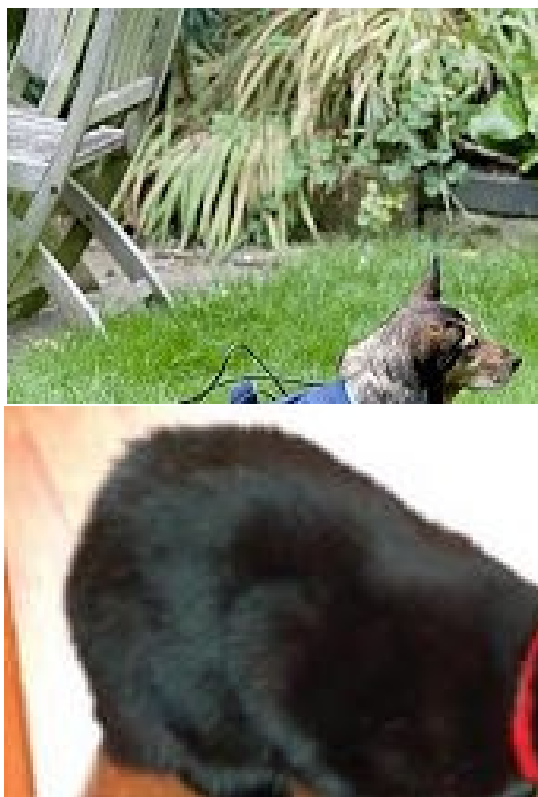


Figura 15. Tipuri de magneti la câine și Colier magnetic pentru pisică

Surse: <http://classicphysiotherapy.co.uk/>
http://www.magnetictherapyfacts.org/animals_and_magnetism.asp

Tabelul 1.

Numărul și puterea magneților în funcție de talia animalului

Număr magnet	Putere magneți	Dimensiune Câine / Pisică
1	1,000-1,500 gauss/ 100-150 m tesla	Foarte mici: Yorkshire terrier, Pekinese, Miniature poodle, Small terrier
1	1,000-1,500 gauss/ 100-150 m tesla	Mici: Jack Russell, Poodle, Terrier, Sheltie, Larzarapso, Whippet, Spaniel, Pug
1-2	1,200-2,700 gauss/ 120-270 m tesla	Medie: Collie, Small labrador, Greyhound, Small boxer, Bull dog,
2	1,700-3,000 gauss/ 170-300 m tesla	Mari: German Shepard, retriever, Labrador, Rotweiller, Doberman, Spaniel, Boxer, Irish wolfhound
2-3	2,000-3,000 gauss/ 200-300 m tesla	Foarte mari: Great Dane, St Bernard, Old English sheep dog
1	1,000-1,500 gauss/ 100-150 m tesla	Toate rasele de pisici.

Indicații ale magnetoterapiei

- combaterea proceselor inflamatorii,
- spondiloze,
- hernii de disc,
- discopatii,
- lombosciatică,
- spondilite,
- artrite,
- artroze,
- în bolile endocrine, digestive, hepatobiliare, oftalmologice (scade miopia, crește acuitatea vizuală), dermatologice, uro-genitale, în tulburări circulatorii (mai ales în arterite).

Contraindicații

- boli cardiace grave sau malformații congenitate ale cordului,
- animale cu tije de întindere sau proteze ortopedice confecționate din metale magnetice.

1.7. Elemente de moxibustie la animale

Moxibustia reprezintă o metodă a medicinei tradiționale orientale (China, Coreea), care constă din aplicarea punctuală (în anumite puncte de pe meridiane), a moxei (o mică grămăjoară realizată din frunze uscate și mărunțite, care se aprinde arzând mocnit).

Moxa tradițională este realizată din frunzele superioare uscate și mărunțite de pelin negru (*Artemisia vulgaris*), plantă din familia Asteraceae, comună și în flora României, dar care este mai puțin cunoscută și utilizată în fitoterapie, în comparație cu pelinul alb (*Artemisia absinthium*).

Se acceptă, ca materie primă pentru moxă, doar frunzele superioare recoltate de la plantele ce cresc în zone cu mult soare, deci care, au acumulat multă căldură.

Grămăjoarele de drog, în formă de movilițe, se așează pe felii de usturoi sau de ghimbir (în unele cazuri se aplică direct pe piele sau pe mici discuri de lemn), după care se aplică pe piele, în puncte bine stabilite.

Apoi, aceste mici mușuroaie, sunt aprinse în capătul superior, arzând încet și mocnit, deci fără flacără (fig. 16-17).

1.7.1. Tipuri de moxe

Moxele sunt de trei tipuri:

- naturale (în forma de batoane),
- minimoxe cu fum și
- minimoxe autoadezive, fără fum.

Mini-moxa cu fum se folosește cu acupunctura, fiind așezată pe partea externă a acului. Moxa arde în capătul acului de acupunctură, iar căldura se transmite prin ac, în interior, către punctul de acupunctură.

Minimoxele autoadezive se lipesc pe piele, pe diferite puncte de acupunctură, fără a folosi și ace. În plus, durerile sunt calmate și de uleiul volatil conținut de plante, absorbit și el în piele.

Moxele naturale, batoane, pot fi folosite în mai multe feluri. Batonul de *Artemisia*, de 20 cm lungime, se taie felii de câțiva centimetri care se atașează la capătul acelor de acupunctură.



Figura 16. Moxibustie la cal

Sursa: <http://holistichorse.com/health-care/moxibustion-for-humans-and-horses/>



Figura 17. Moxibustie la câine

Sursa: <http://www.globaltimes.cn/content/812910.shtml>

Indicații ale moxibustiei

- Bronșită cronică
- Astm bronșic
- Diaree cronică
- Depresie
- Hipotensiune
- Epuizare
- Boli cronice

Moxibustia este contraindicată în:

- febră,
- infecții acute,
- hipertensiune și
- hemoragie acută.

1.8. Elemente de hidroterapie la animale

Hidroterapia este acea ramură a medicinei naturiste care se bazează pe utilizarea externă a apei, în scop terapeutic sau profilactic. Principalele căi prin care apa acționează asupra organismului sunt:

- **excitația termică**, care depinde exclusiv de temperatura apei;
- **excitația mecanică**, ce este dată de presiunea apei asupra corpului.

1.8.1. Proprietățile apei

Mecanismul terapeutic al hidroterapieii are la bază patru proprietăți ale apei:

Flotabilitatea – un corp scufundat în apă este împins cu o forță de sens contrar gravitației.

Greutatea pe care corpul o pierde în acest proces este egală cu cea a volumului de apă dislocat, astfel încât presiunea și stresul aplicate în mod normal asupra mușchilor și țesuturilor scade semnificativ (fig. 18).

Presiunea hidrostatică – aceasta este forța cu care apa acționează asupra unui corp scufundat; ea reduce tendința sângelui de a se deplasa către extremitățile inferioare ale corpului, îmbunătățind eficiența circulației venoase – de aici și reducerea umflării extremităților și stabilizarea articulațiilor cu probleme;

Căldura specifică – este energia necesară creșterii temperaturii unei substanțe cu un grad celsius; în cazul apei pierderea de

căldură este de 25 de ori mai mare decât cea din aer, iar efectuarea de exerciții fizice în apă mai caldă (aproximativ 33 grade celsius) duce la o temperatură crescută a corpului; în funcție de condiția fizică a pacienților și de intensitatea antrenamentului prescris, se va stabili și o anumită temperatură a apei;

Vâscozitatea – este rezistența la frecare a unui corp care se mișcă într-un fluid; vâscozitatea apei variază în funcție de mișcările efectuate și de temperatură, astfel că, utilizând această proprietate, se poate lucra pentru întărirea anumitor mușchi.

Dintre toate aceste principii ale hidroterapieii, **temperatura** pare să aibă un rol foarte important, deoarece apa rece determină constricția vaselor de sânge, stimulând organismul și încetinind procesele inflamatorii, în timp ce apa caldă relaxează corpul prin dilatarea vaselor de sânge și îmbogățirea circulației la nivelul pielii și mușchilor.



Figura 18. Hidroterapie la câine

Sursa: <http://www.hawksmoorhydrotherapy.com/hawksmoor-hydrotherapy-facilities/hydrotherapy-hoist/>

1.8.2. Indicații și contraindicații ale hidroterapieii

Principalul avantaj al hidroterapieii este acela că animalul nu își susține propria greutate. La nivelul trocanterului mare

greutatea suportată este redusă la 38% din greutatea totală.

Greutatea suportată de către sistemul osos și muscular scade în submersie cu până la 25% din greutatea totală.

Un studiu al medicilor fizioterapeuți americani, a arătat că utilizând mersul pe bandă și hidromasajul crește puterea de sprijin a unui picior operat cu până la 15%, efect cu o durată de cel puțin 48 de ore, efect mult mai eficient decât antiinflamatoarele nesteroidiene.

Hidroterapia este recomandată:

- pre-operator;
- post-operator;
- condiții cronice / nepretabile

pentru fizioterapia conventională:

- displazie de șold;
- osteocondrită disecantă;
- mielopatie degenerativă cronică;
- luxație de patelă;
- leziunile cruciaților;
- obezitate.

Hidroterapia stimulează sistemul imun, eliberează hormoni de stres (efect antiflogistic), ameliorează procesele de circulație și digestie, analgezic, detensionant muscular.

Odată cu hidroterapia se pot aplica și principiile curative ale apelor termale.

Astfel, proprietățile apelor termale cresc analgezia, stimulează circulația sanguină periferică și intradermică, protejează elasticitatea țesuturilor moi și musculare, refacerea vasculară în ariile operate.

Un factor foarte important pentru îmbunătățirea sau începerea programului de reabilitare este alegerea echipamentului adecvat.

Accesul în bazinul de fizioterapie trebuie să fie facil, cu o suprafață aderentă, diferența de nivel să fie cât mai mică.

Trebuie făcută o acomodare a animalului cu camera de fizioterapie, cu aparatura, cu personalul medical și proprietarii animalelor împreună pentru a da sentimentul de siguranță animalului tratat iar ședințele să se efectueze cu eficiență maximă.

Banda rulantă subacvatică a devenit rapid cel mai popular echipament pentru reabilitare

a afecțiunilor la canide dar și la feline, bazinele fiind de dimensiuni respectabile fiind destul de incapatoare pentru animal și proprietarul lui.

Bazinele prevăzute cu bandă de alergat subacvatică joacă un rol deosebit de important în reabilitarea câinilor cu displazie de șold sau cot, osteoartrită sau luxație de patelă.

De asemenea, este un beneficiu în tratamentul leziunilor țesuturilor moi și afecțiunilor degenerative în stadiu incipient (fig. 19-23).

În ultimul timp se pune un accent mai mare pe banda rulantă subacvatică decât pe înot deoarece la înot nu există un efort pentru suportarea unei greutăți, musculatura și sistemul osos nefiind solicitate pentru sprijinul unei părți din greutatea corpului așa cum se întâmplă în cazul benzii rulante subacvatice.



Figura 19. Bazin prevăzut cu bandă de alergare pentru câini

Sursa: <http://www.caninecountryclub.ie/chrc/caninehydrotherapy.php>

Un mijloc de control și potentare a hidroterapiei este temperatura apei care poate fi reglată în funcție de dorință.

Temperatura apei reglabilă permite obținerea unei stimulări metabolice maxime, o relaxare musculară optimă, o reducere a durerii și o elasticitate crescută a țesuturilor moi.

O metodă importantă în hidroterapii este nivelul apei din camera de masaj, nivel ce oferă posibilitatea reglării greutății susținute de către zona afectată, menajându-se articulațiile și zonele musculare afectate.

Viteza benzii rulante este un alt mod de a realiza fizioterapia și de a ameliora rezultatele finale. Aceasta se poate regla de la o viteză foarte mică până la o viteză moderată care de

obicei este folosită în ultimele sedințe de fizioterapie.



Figura 20. Bazin de hidroterapie pentru cai
Sursa: <http://www.northernquinetherapy.co.uk/>



Figura 21. Bazin hidroterapie prevăzut cu bandă de alergare
Sursa: <http://aquatrakequine.com/benefits.html>



Figura 22. Bazin hidroterapie pentru cai
Sursa: http://www.seymourpools.com/images/equine_004_large.jpg

Contraindicații ale hidroterapiei

- Animale cu grefe de piele recente;
- Edem acut;
- Tulburări circulatorii marcante.



Figura 23. Hidroterapie la pisică în bazin cu bandă de alergare

Sursa: <http://www.4pointphysio.co.uk/hydrotherapy/>

Bibliografie

- Baxter, G.D. (1994)** - Therapeutic Lasers: Theory and Practice. Churchill Livingstone, Edinburgh. UK.
- Cristina, R.T., Teusdea V. 2008**, Ghid de farmacie și terapeutică veterinară Editura Brumar, Timisoara
- Dumitrescu, E., Cristina, R.T. 2015**. Elemente de terapie alternativă și complementară în medicina veterinară, Solness, Timișoara.
- Edlich, F.R., Towler, M.A., Goitz, R.J. (1987)** - Bioengineering principles of hydrotherapy. J. Burn Care Rehab. 8(6): 580 –584.
- Hongyong Deng, Xueyong Shen (2013)** - The Mechanism of Moxibustion: Ancient Theory and Modern Research, Evid Based Complement Alternat Med. 2013;
- Jackson, A.M., Millis, D.L., Stevens, M., Barnett, S. (2002)** - Joint kinematics during underwater treadmill activity. Second International Symposium: on Rehabilitation and Physical Therapy in Veterinary Medicine. Knoxville, Tennessee.
- Kelly, B.T., Roskin, L.A., Kirkendall, D.T.(2000)** - Shoulder muscle activation during

aquatic and dry-land exercises in non-impaired subjects. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 30(4): 204–210.

Kitchen, S. (2002) - Electrotherapy: Evidence-based Practice. Churchill, Livingstone, Edinburgh, UK.

Konilan, C. (1999) - Aquatic therapy: Making a wave in the treatment of low back injuries. *Orthop. Nurs.* 18(1): 11–20.

Lamoreaux, A. (2002) - Integrating hydrotherapy and physical therapy in canine rehabilitation. Westcoast Seminar, USA.

Web sites:

<http://www.4pointphysio.co.uk/hydrotherapy/>

http://www.seymourpools.com/images/equine_004_large.jpg

<http://aquatrakeequine.com/benefits.html>

<http://www.northernequinetherapy.co.uk/>

<http://www.caninecountryclub.ie/chrc/caninehydrotherapy.php>

<http://www.hawksmoorhydrotherapy.com/hawksmoor-hydrotherapy-facilities/hydrotherapy-hoist/>

<http://www.globaltimes.cn/content/812910.shtml>

<http://holistichorse.com/health-care/moxibustion-for-humans-and-horses/>

http://www.magnetictherapyfacts.org/animals_and_magnetism.asp

<http://classicphysiotherapy.co.uk/>

http://www.harpleyequestrian.co.uk/equine_magnetic_therapy_products.htm

http://magnetmatten.de/Magnetic_Field_Therapy_for_human_and_animals.htm

<http://www.southpawah.com/companion-laser-therapy.html>

<http://www.whitetanksah.com/laser-therapy>

<http://www.vhah.com/low-level-laser-therapy.pml>

http://www.dornier.com/asia_en/products/veterinary/shockwave-therapy-for-veterinary/treatment/

<http://healingartsanimalcare.com/therapeutic-ultrasound-animal-physical-therapy/>

<http://waghab.com/rehab-services/ultrasound/>

<http://www.ortocanis.com/en/content/30-electroterapia-en-perros>

<http://www.5elementsveterinary.com/chiropractic/>

<http://www.animalchiropractornc.com/DrWard/>

<http://forteanzoology.blogspot.ro/2011/05/doug-shoop-sent-this-fascinating-piece.htm>



PRODUSE INJECTABILE



ANTIINFECTIOASE

Amoxicilină FP 20%
C.T.P. 12
Enrofloxacină FP 10%
Enrofloxacină FP 5%
Gentamicină FP 10%
Kanamicină FP 25%
Lincomicina spectinomycină 5/10
Oxitetraciclină FP 10%
Oxitetraciclină FP 20% Retard
Penstrep
Tilozină FP
Tiamulin FP 10%

VITAMINE REHIDRATANTE

Borogluconat de calciu 38%
Sel-E-Vit
Vitamina AD3E
Vitamina B1+B6
Vitamina C FP 10%
Vitamina K3

ANTIPARAZITARE

Evomec
Evomec Plus
Prazicel

ANTIINFLAMATOARE

Dexametazonă

PRODUSE HORMONALE

Oxitocină FP
Progesteron FP
Proliz

ANESTEZICE

Vetased



www.pasteur.ro

Medicamente și tratamente alternative pentru ulcerul peptic Drug and alternative treatments for peptic ulcer

Orășan A Sergiu¹, Răzvan Florin Moruzi¹, Eugenia Dumitrescu¹, Florin Muselin¹, Alexandru Octavian Doma¹, Vlad Corina¹, Erieg A. Mohamed¹, Romeo Teodor Cristina¹

¹Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

s.orasan@yahoo.com

Cuvinte cheie: Fitoterapie, Ulcerul Peptic, Plante Medicinale.

Keywords: Phytotherapy, Peptic ulcer, Medicinal Plant.

Rezumat

Ulcerul peptic este o boală cronică care afectează până la 10% din întreaga populație a lumii. Apariția ulcerului peptic este dependentă de prezența sucului gastric și pH-ului acestuia și de scăderea apărării mucoasei. Doi factori majori recunoscuți ca și perturbatori ai rezistenței mucoasei sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Principalele tratamente convenționale ale ulcerului peptic, precum inhibitorii pompei de protoni (IPP) și antagoniștii receptorilor de histamină-2 (H2), sunt asociate cu efecte adverse, recidive și diverse interacțiuni medicamentoase. Pe de altă parte, plantele medicinale și compușii lor chimici sunt utili în prevenirea și tratarea a numeroase boli. Prin urmare, acest articol prezintă câteva plante medicinale medicinale care pot fi utilizate pentru tratamentul sau prevenirea ulcere peptice.

Abstract

Peptic ulcer is a chronic disease that affects up to 10% of the world's population. The appearance of peptic ulcer is dependent on the presence of gastric juice and its pH and the decrease of the mucosal defense. Two major factors recognized as disruptors of mucosal resistance are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. The main conventional treatments for peptic ulcer, such as proton pump inhibitors (PPIs) and histamine-2 (H2) receptor antagonists, are associated with side effects, recurrences and various drug interactions. On the other hand, medicinal plants and their chemical compounds are useful in the prevention and treatment of many diseases. Therefore, this article presents some medicinal herbs that can be used for the treatment or prevention of peptic ulcers.

Introducere

Ulcerul peptic este o leziune indusă de acidul gastric, care este de obicei localizat la nivelul stomacului sau duodenului proximal și se caracterizează prin afectarea mucoasei printr-un proces de denudare, extinzându-se în submucoasa sau musculara stomacului [59].

Prevalența estimată a bolii ulcerului peptic în populația generală este de 5-10% [38], dar studiile epidemiologice recente au arătat o scădere a incidenței, ratele de internare în spital și mortalitatea asociată cu ulcerul peptic fiind în scădere [39, 79]. Acest lucru este cel mai probabil secundar introducerii de noi terapii și îmbunătățirii igienei, care a dus la o scădere a Infecției cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). În mod tradițional, perturbarea mucoasei la pacienții cu boala peptică acidă este considerată a rezultat al unui mediu acid

hipersecretor împreună cu factori alimentari sau de stres.

Factori de risc pentru dezvoltarea ulcerului peptic includ infecția cu *H. pylori*, consumul de alcool și tutun, și utilizarea de medicamente antiinflamatoare (AINS) [79].

Principalii factori de risc asociați cu ulcerul gastric cât și cel duodenal sunt infecția cu *H. pylori* și utilizarea AINS [97].

Cu toate acestea, doar într-o proporție mai mică, persoanele afectate de *H. pylori* sau cele care utilizează AINS dezvoltă ulcer peptic, ceea ce înseamnă că sensibilitatea individuală este importantă și influențează direct afectarea mucoasei.

Polimorfismele funcționale în diferite gene de citokine sunt asociate cu ulcerul peptic. De exemplu, polimorfisme ale interleukinei-1-beta (IL-1B) afectează producția de interleukină 1β

la nivelul mucoasei, determinând asocierea *H. pylori* cu bolile gastro-duodenale [20].

Pe de altă parte, riscul de apariție de complicații ale ulcerului peptic este de patru ori mai mare la consumatorii de AINS, și de două ori la utilizatorii de aspirină [37].

Utilizarea concomitentă de AINS sau aspirină cu anticoagulante, crește riscul de apariție a hemoragiilor la nivelul tractului gastrointestinal superior [50].

O analiză a unor studii au condus la concluzia că consumul de AINS, aspirină și infecția cu *H. pylori* cresc riscul de boală ulceroasă peptică [30].

De asemenea, apariția ulcerului idiopatic, poate fi diagnosticat în aproximativ o cincime din cazuri. [17].

Studiile ar sugera ca și cauzalitate un dezechilibru între factorii care contribuie la integritatea mucoasei și factori care includ ischemia, medicamentele steroizi, agenți chimioterapeutici) și radioterapie, viruși, histamina, bypass-ul gastric și tulburări metabolice [54], dar mecanismele din spatele dezvoltării ulcerului peptic idiopatic sunt încă necunoscute. Un studiu danez a arătat că stresul psihologic ar putea crește incidența ulcerului peptic [43].

Procesele fiziologice în ulcerul peptic

Ulcerul peptic rezultă dintr-o afecțiune patologică în care este perturbat echilibrul biologic dintre factorii defensivi și ofensivi din tractul gastro-intestinal. Acidul clorhidric gastric, pepsina, radicalii liberi reactivi și oxidanții, leucotrienele, bila refluxată și endotelinele se numără printre principalii factori endogeni agresivi [13].

În plus, bariera mucusului gastric, bicarbonatul, fluxul sanguin mucosal, fosfolipidele active de suprafață, prostaglandinele (PG), oxidul azotic (NO), precum și performanța antioxidantă enzimatică și neenzimatică sunt considerați factori defensive [13,19, 69].

Patogeneza exactă a ulcerului peptic nu este clară, dar factori diferiți, inclusiv consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și corticosteroizi, stilul de viață stresant,

consumul de alcool, infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), fumatul și istoricul familial sunt considerați ca factori de risc în patogeniza ulcerului peptic [24,79].

Daunele oxidative

Rolul esențial al antioxidantilor în prevenirea și vindecarea ulcerului peptic a fost studiat pe scară largă în numeroase investigații.

Afectarea țesuturilor este întotdeauna asociată cu generarea intensă de radicali liberi, cum ar fi speciile reactive de oxigen (ROS), care provoacă stres oxidativ și leziuni ulterioare ale mucoasei. În mod similar, deteriorarea oxidativă a mucoasei contribuie la fragmentarea ADN-ului, scăderea conținutului de ADN celular și afectarea expresiei proteinelor, care este mediată de generarea intensă de ROS. Acești radicali liberi perturbă, de asemenea, funcția enzimei antioxidante celulare care acționează ca o apărare celulară importantă împotriva stresului oxidativ, ceea ce duce la deteriorarea agravată a țesuturilor în timpul ulcerării gastroduodenale. Leucocitele (în special neutrofilele) cuprind fosfat de nicotinamidă-adenină-dinucleotidă-oxidază (NADPH), care are o acțiune oxidativă; reducerea oxigenului molecular la radical anion superoxid, unul dintre principalele tipuri de ROS [69, 72, 80, 81].

Radicalii liberi inițiază permeabilitatea microvasculară, ducând la infiltrarea suplimentară a celulelor plasmatice și a macrofagelor în celulele endoteliale gastrice.

Numeroși agenți anti-oxidativi endogeni cum ar fi compuși sulfidrilici (SH) neproteici, antioxidanți enzimatici [inclusiv superoxid dismutază (SOD) și catalază (CAT)], precum și proteine non-enzimatice precum glutationul (GSH) blochează producția biologică de ROS și consecința deteriorării țesutului [17, 25].

Mucusul gastric

Straturile mucoasei gastrice acționează ca o barieră care restricționează expunerea celulelor gastrice la diferiți agenți nocivi de origine atât exogenă, cât și endogenă.

Creșterea producției de mucus ar putea fi presupusă ca un factor central în vindecarea ulcerului prin protejarea țesutului deteriorat împotriva diferiților agresori, cum ar fi medicamentele nocive și oxidanții.

De fapt, secreția de mucus contribuie evident la îmbunătățirea recuperării epiteliale după leziuni acute prin formarea unui capac mucoid sub reepitelizarea inițială.

În plus, formarea capacității de tamponare și neutralizarea acidului luminal sunt principalele funcții fiziologice ale mucusului gastric [4, 28].

AINS (Antiinflamatoarele nesteroidiene)

Ulcerul peptic indus de AINS este cea mai gravă complicație a oricărei terapii sintetice cu medicamente [10, 82].

Acum este bine recunoscut faptul că ulcerarea indusă de AINS este mediată prin suprimarea căii dependente de ciclooxigenază (COX) și ulterior blocarea sintezei PG.

Diferiți factori, cum ar fi, interacțiunea dintre leucocite-endoteliu, infiltrarea neutrofilelor, dezechilibrul citokinelor și stresul oxidativ al mucoasei, contribuie la patogeneza leziunii mucoasei gastrice inițiată de AINS.

Activarea moleculelor de adeziune, inclusiv a moleculelor de adeziune celulară (CAM) și a moleculei de adeziune intercelulară (ICAM-1) este asociată cu infiltrarea neutrofilelor [40, 79, 55, 90].

În plus, AINS întârzie procesul de vindecare a leziunilor gastrice rezultate din suprimarea angiogenezei prin reglarea în jos a agenților pro-angiogenici, împreună cu reglarea în sus a proteinelor anti-angiogene.

Angiogeneza are un rol cheie în vindecarea ulcerului datorită creșterii fluxului sanguin al mucoasei și furnizării de substanțe vitale țesutului rănit, rezultând în promovarea reepitelizării și vindecării [10, 87].

Helicobacter pylori

Infecția cronică a mucoasei gastrice cu *H. pylori* este în general asociată cu leziuni gastrice. *H. pylori* este un agent patogen uman predominant cu o incidență de 90% în unele țări în curs de dezvoltare.

H. pylori colonizează mucoasa gastrică la aproximativ 70% din populație, cu o susceptibilitate de 10-20% de a se dezvolta în ulcer peptic.

Patogeneza și modelul gastritei induse de *H. pylori* este intens asociată cu morbiditatea atrofiei mucoasei și a ulcerelor duodenale/ gastrice.

Eradicarea *H. pylori* din mucoasa gastrică a pacienților infectați este considerată a fi cea mai bună abordare terapeutică pentru remisiunea completă a gastritei asociate cu *H. pylori* și ulcerele sale [86, 88].

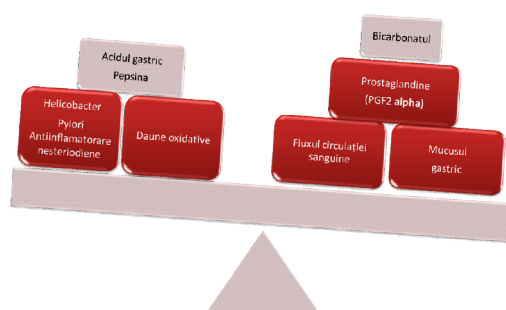
Infecția cu *H. pylori* stimulează supraexprimarea citokinelor pro-inflamatorii (interleukina-1 β , IL-6, factorul de necroză tumorală (TNF- α) și IL-8) în celulele epiteliale gastrice, care acționează ca activatoare a neutrofilelor chemokine și duc la infiltrarea leucocitelor.

Este posibil ca activarea IL-8 asociată cu *H. pylori* să aibă ca rezultat perturbarea integrității mucoasei datorită generării de ROS, precum și activarea enzimelor proteolitice [88].

Diversi factori sunt implicați în severitatea bolii asociate cu *H. pylori*, cum ar fi vârsta de dobândire, sistemul imunitar al gazdei și tulpina bacteriană (Schema 1).

Tulpinile de *H. pylori* care poartă Cag-PAI (Cag Pathogenicity Island) prezintă un răspuns inflamator și chemo-atrăctant mai puternic decât cele care sunt Cag-negative.

Acest răspuns precoce și sever al tulpinilor pozitive Cag este mediat de activarea proteinei-1, precum și a factorilor de transcripție nucleară [factorul nuclear (NF)] [18, 83, 88].



Schema 1. Factori care deteriorează sau protejează mucoasa gastroduodenală (Original Orasanu-Alic)

Patogenia ulcerului peptic

Aproape jumătate din populația lumii este colonizată de *H. pylori*, care rămâne una dintre cele mai comune cauze ale bolii ulcerului peptic [75].

Prevalența *H. pylori* este mai mare în țări în curs de dezvoltare, în special din Africa, America Centrală, Asia Centrală și Europa de Est [29].

Patogenul este de obicei dobândit în copilărie într-un mediu de condiții insalubre și aglomerație, mai ales în țări cu statut socio-economic mai scăzut.

H. pylori determină degenerarea celulelor epiteliale și produce leziuni, care este de obicei mai severă în zona pilorică, datorită răspunsului inflamator cu neutrofile, limfocite, plasmocite și macrofage.

Mecanismul prin care *H. pylori* induce dezvoltarea diferitelor tipuri de leziuni în mucoasa gastroduodenală nu este pe deplin explicată. Infecția cu *H. pylori* poate duce fie la hipoclorhidrie, fie hiperclorhidrie, determinându-se astfel tipul de ulcer peptic.

Principalii mediatori ai infecției cu *Helicobacter pylori* sunt citokinele care inhibă secreția de acid clorhidric a celulelor parietale, dar acest patogen poate afecta direct procesul de ATP-aza H⁺/K⁺ (subunitatea α), activând neuronii senzitivi ai peptidului legat de gena calcitoninei (CGRP) și a somatostatinei, alt mecanism fiind prin inhibarea producției de gastrină [94].

Deși formarea ulcerelor gastrice este asociată cu hiposecreția de acid clorhidric, 10-15% dintre pacienții cu infecție cu *H. pylori* au secreție gastrică crescută cauzată de hipergastrinemie și conținut redus de somatostatina pilorică [22].

Acest lucru duce la creșterea secreției de histamină, iar ulterior secreția crescută de acid sau pepsina de la nivelul celulelor parietale și gastrice.

În plus, eradicarea *H. pylori* duce la o scădere a expresiei ARNm a gastrinei și la creșterea expresiei ARNm a somatostatinei [57].

În restul majorității pacienților, ulcerele gastrice sunt asociate cu hipoclorhidrie și atrofia mucoasei.

Principalul mecanism de afectare asociată cu AINS a mucoasei gastroduodenale este inhibarea sistemică a ciclooxigenazei-1 (COX-1) exprimată, care este responsabilă pentru sinteza prostaglandinelor și este asociat cu scăderea fluxului sanguin al mucoasei, scăderea mucusului și secreția de bicarbonat și inhibarea proliferării celulare.

AINS inhibă enzima în mod reversibil într-o manieră dependentă de concentrare.

Administrarea concomitentă de prostaglandine exogene și utilizarea selectivă a AINS cu ciclooxigenază-2 (COX-2) reduce afectarea mucoasei și riscul de ulcere [11].

Cu toate acestea, proprietățile fizico-chimice diferite ale AINS provoacă diferențe în toxicitatea lor [12].

AINS perturbă fosfolipidele de la nivelul mucoasei și duc la decuplarea mitocondriilor oxidative, fosforilarea, inițiind astfel afectarea mucoasei.

Când este expus la suc gastric acid (pH 2), AINS devin protonate (se adaugă un proton la un atom) și traversează membranele lipidice pentru a pătrunde în celulele epiteliale (pH 7,4) unde ionizează și eliberează H⁺.

În această formă, AINS nu pot traversa membrana lipidică și sunt prinse în interiorul celulelor epiteliale, ducând la decuplarea fosforilării oxidative, scăderea activității mitocondriilor și producerea de energie, creșterea permeabilității celulare și reducerea integrității celulare.

Pacienții care au antecedente de ulcer peptic sau hemoragie și asociat folosesc și steroizi sau anticoagulante în doze mari sau combinații de AINS prezintă cel mai mare risc de a dobândi ulcer gastric indus de AINS [58].

Principalele clase de medicamente folosite în ulcerul gastric sunt prezentate în figura 1, iar mecanismele fiziopatologice și locurile de acțiune ale tratamentului anti-ulcer sunt prezentate în figura 2.

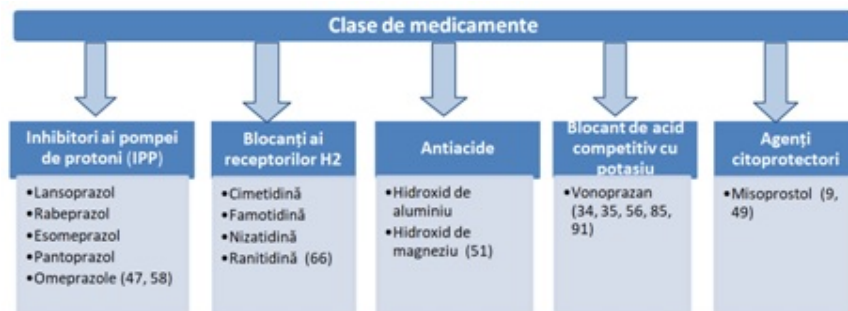


Figura 1. Principalele clase de medicamente folosite în ulcerul gastric

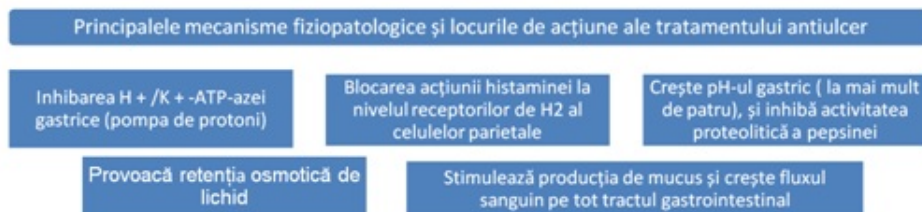


Figura 2. Mecanismele fiziopatologice și locurile de acțiune ale tratamentului antiulcer

Terapia alternativă în ulcerul peptic

Folosirea plantelor medicinale în vindecarea a numeroase boli este la fel de veche ca și ființele umane și cunoscut sub numele de fitoterapie. În ultimii ani, a existat un trend ascendent în folosirea de terapii alternative și utilizarea produselor pe bază de plante, în special cele produse din plante medicinale [60].

De asemenea, datorită apariției diferitelor efecte secundare prin utilizarea medicamentelor convenționale pentru numeroase boli, plantele medicinale au devenit un potențial rezervor de produse medicamentoase noi. Extractele de plante sunt cele mai importante surse de noi medicamente și s-a demonstrat dau rezultate promițătoare și în tratamentul ulcerului gastric [2, 23].

Este cunoscut faptul că numeroși agenți farmaceutici, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni, anticolinergicele, antiacidele, agenții antimicrobieni, antagoniștii receptorilor H₂, sucralfatul și bismutul nu sunt pe deplin eficienți și produc numeroase efecte adverse, cum ar fi impotența, aritmie, modificări hematopoitice, hipersensibilitate și ginecomastie [16, 62].

Din acest motiv, investigații noi, din punct de vedere farmacologic, de substanțe active prin investigarea diferitelor extracte de plante

au condus la descoperirea unor noi medicamente sigure cu activitate gastro-protectoare. În special, plantele cu capacitate antioxidantă, sunt folosite pentru tratamentul bolii ulceroase [62].

Plantele medicinale și-au atins proprietățile terapeutice prin intermediul capacitații acestora de a produce metaboliți secundari și regenerabili, cunoscuți ca și constituenți fitochimici.

Prin urmare, numeroase plante au folosit aceste substanțe fitochimice ca mecanism de protecție împotriva agenților patogeni [1].

Pe de altă parte, apariția agenților patogeni rezistenți, a influențat semnificativ strategiile companiilor farmaceutice în dezvoltarea antibioticelor convenționale, iar în prezent acestea pun accentul pe dezvoltarea de noi medicamente antimicrobiene, derivate din plante medicinale [76].

Cu toate acestea, antibioticele sintetice sunt încă dominante ca medicamente antimicrobiene.

De fapt, incidența bolilor infecțioase a crescut în ultimele trei decenii, implicând infecții cu proprietăți diferite precum și infecții noi și s-a demonstrat că aproximativ 60% dintre ele sunt de origine zoonotică (transmitere om-animal).

H. pylori este unul dintre principalii factori de apariție a ulcerului peptic, infecția cu acest

patogen putând provocând gastrită cronică, ajungându-se până la cancer stomacal [66].

Prin urmare, scopul acestui articol este de a evidenția eficiența unor plante medicinale care au o activitate antibacteriană și antioxidantă semnificativă împotriva *H. pylori* și a ulcerului peptic [1].

Este important de subliniat că produsele pe bază de plante pot conține numeroși constituenți bioactivi cu efecte benefice, dar și periculoase. Studiile de specialitate despre terapia pe bază de plante este necesară, precum și o legislație clară pentru controlul calității unor astfel de produse [41].

În cele din urmă, cunoștințele tradiționale și medicina modernă ar putea genera noi medicamente antiulceroase, derivate din plante medicinale cu mai puține efecte secundare [55].

Importanța plantelor medicinale

În zilele noastre, plantele medicinale sunt o sursă importantă de medicamente tradiționale, cât și a celor moderne. Multe utilizări clinice ale plantelor s-au dovedit promițătoare în tratamentul unor boli precum hipertensiunea arterială, hiperlipidemie și steatoza hepatică, printre altele [5, 6, 8, 31, 67, 93].

Organizația Mondială a Sănătății (WHO) estimează că 80% din populația lumii folosește medicamente pe bază de plante pentru unele aspecte de asistență medicală [60].

Compuși chimici izolați din plante medicinale, cu activități antiulceroase sunt prezentate în figura [3, 61].

Plantele medicinale, precum și microorganismele produc o gamă largă de substanțe chimice, cum ar fi alcaloizi, terpenoizi și compuși fenolici ca metaboliți secundari [5, 53].

Flavonoidele, unul dintre cele mai mari grupuri de fitochimicale, sunt compuși naturali omniprezenți în majoritatea plantelor și microorganismelor.

Acest grup de constituenți naturali include și metaboliți secundari care constituie mai mult de 7.000 de structuri chimice care au în majoritate scop antioxidant [7].

Din punct de vedere chimic, flavonoidele se bazează pe un schelet cu cincisprezece atomi de carbon format din două grupări fenil legate printr-un inel heterociclic.

Flavonoidele pot fi împărțite într-o varietate de clase, cum sunt:

- flavanoli (catechină, epicatechină),
- flavanone (hesperetină, naringenina),
- flavonoli (quercetină, kaempferol, miricetină),
- flavone (apigenină, luteolină) și
- antocianidine (cianidină, malvidină) (Fig. 3).

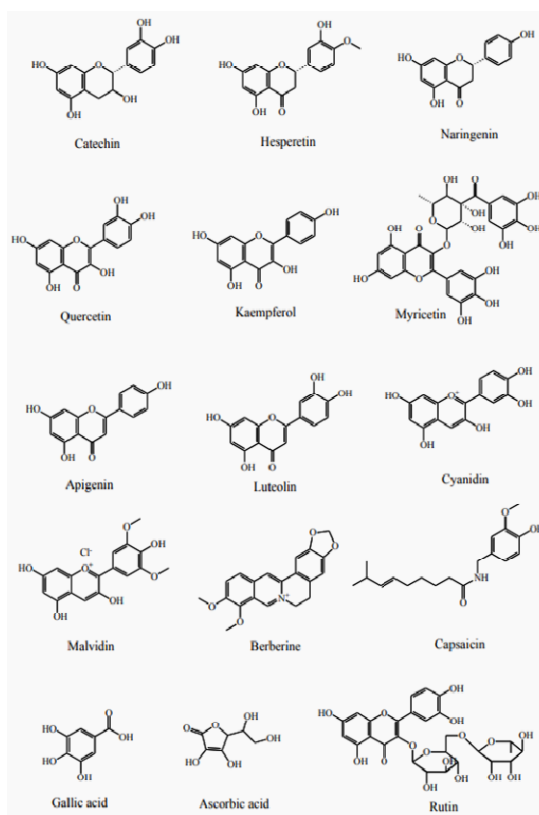


Figura 3. Structura chimică a unor potențiali compuși naturali cu activitate antiulcer (după Ardalani și colaboratori) (97).

Flavonoidele sunt prezente la diferite niveluri în fructe și legume [89].

Quercetina este unul dintre cele mai abundente flavonoide care ar putea juca un rol important în prevenirea ulcerului peptic și tratamentul. Quercetina poate promova secreția de mucus și servește ca agent gastroprotector. Mai mult, a fost demonstrată activitatea anti-*H. pylori* a quercetinei [71].

Plantele medicinale cu activitate antibacteriană semnificativă împotriva *H. pylori* și beneficii nete ale acestora în boala ulcerului gastric sunt descrise mai jos.

Taninurile conduc, de asemenea, la formarea unei bariere acoperite împotriva sucului gastric și induc procesul de vindecare a ulcerului [3].

Datorită efectelor vasoconstrictoare, taninurile ar putea să fie avantajoase în prevenirea dezvoltării ulcerului [92].

Alcaloizii sunt un alt mare grup de compuși naturali găsiți în mai mult de 20% din speciile de plante.

În cazul ulcerului gastric, s-a raportat, de asemenea, că berberina are efecte promițătoare.

Berberina poate afecta producția de oxid nitric prin inhibarea sintetizării acestuia accelerând vindecarea ulcerelor.

Mai multe studii in vitro au concluzionat că berberina poate ajuta la restabilirea funcției de barieră în mucoasa intestinală lezată [27, 43, 44].

Capsaicina, ca unul dintre compușii principali din ardeii iute, inhibă secreția acidă și stimulează secreția mucusului gastric și crește fluxul sanguin la nivelul stomacului ajutând la prevenirea și vindecarea ulcerelor gastrice [45].

Anterior studiile arătau că exfolierea celulelor gastrice și micro-sângerările mucoasei, creșteau după administrarea ardeiului [45].

Plante consacrate în prevenirea ulcerului peptic, având ca și cauză primară infectarea cu *Helicobacter pylori*.

Panax ginseng (Ginsengul roșu coreean)

Extractul de ginseng roșu coreean joacă un rol semnificativ în inhibarea 5-lipoxigenazei (5-LOX-ului) indus activitatea *H. pylori* și prevenirea apariției interleukinei proinflamatorii (IL)-8 sau.

În consecință, aceste mecanisme scad carcinogeneza gastrică [36, 65].

Kim și colab. a raportat efectul protector al ginsengului roșu coreean (fig. 4) împotriva citotoxicității induse de *H. pylori* in vitro [83].

Între timp, într-un studiu clinic anterior, administrarea suplimentară de ginseng roșu coreean a crescut ratele de eradicare a *H. pylori*, a redus inflamația gastrică și a scăzut deteriorarea oxidativă a ADN-ului și apoptoza celulară [65].



Figura 4. Ginseng roșu coreean (97).

Allium sativum (Usturoiul)

De-a lungul istoriei, beneficiile pentru sănătate ale usturoiului au fost bine documentate pentru proprietățile sale medicinale (fig. 5).

Componentele organo-sulfuroase din *Allium sativum*, inclusi sulfoxizi de cisteină, fiind cunoscuți ca principali compuși bioactivi.

În consecință, numeroase tipuri de extract al acestuia cu diferite compoziții de componente bioactive au fost dezvoltate, iar eficacitatea lor a fost observată și evaluată în numeroase studii [64].

Rolul major al extractului de usturoi este dat prin efectul antioxidant inhibând oxidarea lipoproteinelor. De asemenea, extractul a arătat un efect supresor al inflamației gastrice induse de *H. pylori* in vivo [46], și un efect anti-tumorigenic prin promovarea apoptozei și inducerea opririi ciclului celular [84].

Alicina obținută din extractele acetonice din usturoi au limitat creșterea *H. pylori* în studiile efectuate in vitro [15].



Figura 5. *Allium sativum* (98)

Cistus laurifolius (Trandafirul sălbatic)

Este o specie de arbust, înrudit cu dafinul, care are flori foarte ramificate care se mențin verzi pe toată durata anului, fiind originar din unele zone ale Mediteranei (fig. 6).

Planta are un conținut foarte ridicat de flavonoide, făcându-se numeroase extracte din aceasta plantă. Prin testarea activității antimicrobiene împotriva *H. pylori* studiile au arătat că extractul de *Cistus laurifolius* are o activitate foarte ridicată în inhibarea dezvoltării de acestui patogen la nivelul stomacului.

În conformitate cu aceste investigații, flavonoidele izolate pot fi utilizate ca componentă aditivă pentru tratamentul standard al infecției cu *H. pylori* [14, 42].



Figura 6. *Cistus laurifolius* (99).

Zingiber officinalis și Zingiber Zerumbet (Ghimbir și Ghimbirul amar)

Zingiber officinalis este cunoscut sub numele de ghimbir, care este consumat ca agent aromatizant, iar *Zingiber zerumbet* este originar din Asia tropicală și Australia, fiind cunoscut ca și ghimbir amar sau „Shampoo ginger” (fig. 7-8).

Extractul din ghimbir are efecte antitumorale asupra celulelor canceroase de colon prin inhibarea creșterii acestora și inducerea apoptozei [92]. Mai mult, principalul compus fenolic al *Zingiber officinalis* este 6-gingerolul, care are numeroase activități farmacologice precum inhibarea prostaglandinei E2 (PGE2), care duce la inhibarea sintezei de ATP-ază din celulele parietale a stomacului [63, 73]. Din acest motiv, activitatea gingerolului și a zingeronului joacă un rol foarte important în inhibarea pompei de protoni și reducerea secreției de acid gastric. De asemenea, prezintă un efect protector împotriva ulcerelor induse de *H. pylori* [74].

Jiang și colab. au demonstrat efectul terapeutic al *Zingiber officinalis* ca antioxidant natural împotriva ulcerelor gastrice [32].

În plus extractul din ghimbir amar, oferă protecție gastrică, acest lucru fiind demonstrat în studiile în care s-au indus ulcere gastrice, cu etanol, la șobolanii de laborator și sa administrat un pretratament asociat cu omeprazol. Pe de altă parte, mecanismele gastroprotectoare ale ghimbirului amar nu au fost testate împotriva altor ulcer, prin urmare, alte mecanisme pot fi implicate și trebuie efectuate investigații suplimentare [73].



Figura 7. *Zingiber officinalis* (100).



Figura 8. Zingiber zerumbet (101)

Camellia Sinensis (Ceai verde)

În zilele noastre, ceaiul verde este una dintre băuturile cele mai des folosite.

Efectele ceaiului verde depind de activitatea sa ca antioxidant, dar și de reglator molecular acționând asupra creșterii, dezvoltării și apoptozei celulare și îmbunătățește creștera florei bacteriene intestinale.

Unul din numeroșii constituenți ai ceaiului verde sunt polifenoli și galatul care suprimă expresia genei factorului alfa de necroză tumorală (TNF- α) [26].

Extractul din *Camellia sinensis* (fig. 9) a demonstrat efectul inhibitor a coloniilor bacteriene [52] prin creșterea vacuolizării celulare [68].



Figura 9. *Camellia Sinensis* (102)

Curcuma Longa (Turmericul)

În general plantele medicinale cu activitate antioxidantă și antiinflamatoare au un efect demonstrat asupra ameliorării bolii de reflux gastroesofagian (GERD).

Una din aceste plante este și curcuma sau turmericul care acționează prin reducerea acidului gastric și prevenirea formării citokinelor proinflamatorii IL-1b și TNF-a [70].

Este demonstrat faptul că că rizomul de *Curcuma longa* are un rol protector în formarea esofagitei acute), dar nu este eficientă fost eficient în prevenirea gastritei cornice (fig. 10).

Extractul din turmeric, curcuminul, este un potențial ca candidat farmaceutic în prevenirea bolilor gastrice [40].



Figura 10. *Curcuma Longa* (103)

Interacțiuni plante-medicament

Împreună cu utilizarea crescândă a suplimentelor pe bază de plante la nivel mondial au dus la creșterea interacțiunilor medicamentoase.

Interacțiunile dintre un supliment pe bază de plante și un medicament se pot manifesta ca interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice.

Interacțiunea farmacocinetică este rezultatul aceluiași mecanism de absorbție, distribuție, metabolism sau excreție între un supliment pe bază de extracte din plante și un medicament administrat concomitent, ducând la modificarea concentrației medicamentului în sânge. Interacțiunile farmacodinamice implică un efect direct asupra mecanismului de

acțiune a unui medicament administrat fără modificarea concentrației medicamentului, ci acționând prin antagonizare [8].

Câteva din astfel de interacțiuni cunoscute și studiate sunt prezentate mai jos. Cele mai studiate interacțiuni ale *Allium sativum* sunt cu warfarină, deși acest lucru nu a fost încă confirmat prin studii clinice controlate.

De asemenea, extractul inhibă agregarea plachetară, de aceea trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu tulburări de coagulare sau cei cu terapie pe anticoagulate [103].

Zingiber officinalis prelungeste timpul de sângerare [33].

Ginsengul induce scăderea eficacității medicamentelor blocante ale canalelor de calciu (medicamente antihipertensive, statine și unele antidepressive) [48].

De asemenea Ginseng-ul are activitate hipoglicemiantă la pacienții cu diabet [96]. S-a demonstrat că extractul de ceai verde interferează transportul fluorochinolonelor și a beta-blocanților [8].

Bibliografie

1. **Abdallah, E.M.** Medicinal plants with antibacterial properties against helicobacter pylori: A brief review. *Curr. Trends Nutraceuticals*, 2016, 1, 3.
2. **Abdallah, E.M.** Plants: An alternative source for antimicrobials. *J. Appl. Pharm. Sci.*, 2011, 1, 16–20.
3. **Adzu, B.; Balogun, S.O.; Pavan, E.; Ascêncio, S.D.; Soares, I.M.; Aguiar, R.W.; Ribeiro, R.V.; Beserra, A.M.; de Oliveira, R.G.; da Silva, L.I.; Damazo, A.S.; Martins, D.T.** Evaluation of the safety, gastroprotective activity and mechanism of action of standardised leaves infusion extract of *Copaifera malmei* Harms. *J. Ethnopharmacol.*, 2015, 175, 378-389.
4. **Arakawa T, Watanabe T, Tanigawa T, Tominaga K, Fujiwara Y, Morimoto K.** Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. *World Gastroenterol.*, 2012; 18: 4811 - 4822.
5. **Ardalani, H.; Avan, A.; Ghayour-Mobarhan, M.** Podophyllotoxin: a novel potential natural anticancer agent. *Avicenna J. Phytomed.*, 2017, 7(4), 285-294.
6. **Ardalani, H.; Moghadam, M.H.; Rahimi, R.; Soltani, J.; Mozayanimonfared, A.; Moradi, M.; Azizi, A.** Sumac as a novel adjunctive treatment in hypertension: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *RSC Advances*, 2016, 6, 11507-11512.
7. **Arora, A.; Byrem, T.M.; Nair, M.G.; Strasburg, G.M.** Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000, 373(1), 102-109.
8. **Asher, G.N.; Corbett, A.H.; Hawke, R.L.** Common herbal dietary supplement-drug interactions. *Am. Fam. Physician* 2017, 96, 101–107.
9. **Alissa, E.M.** Medicinal herbs and therapeutic drugs interactions. *Ther. Drug Monit.*, 2014, 36, 413–422.
10. **Aubert, J.; Bejan-Angoulvant, T.; Jonville-Bera, A.P.** [pharmacology of misoprostol (pharmacokinetic data, adverse effects and teratogenic effects)]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2014, 43, 114–122.
11. **Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R.** Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. *Arch Dermatol Res.* 2014; 306, 601–617.
12. **Bjarnason, I.; Scarpignato, C.; Takeuchi, K.; Rainsford, K.D.** Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 26, 95–106.
13. **Borrelli F, Izzo AA.** The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother Res.*, 2000; 14: 581–591.
14. **Bovicelli, P.; D'Angelo, V.; Collalto, D.; Verzina, A.; D'Antona, N.; Lambusta, D.** Efficient synthesis of polyoxygenated flavones from naturally occurring flavanones. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2007, 59, 1697-1701.
15. **Cañizares, P.; Gracia, I.; Gómez, L.A.; Martín de Argila, C.; Boixeda, D.; García, A.; de Rafael, L.** Allyl-thiosulfinates, the bacteriostatic compounds of garlic against *Helicobacter pylori*. *Biotechnol. Prog.* 2004, 20, 397–401.

16. **Chanda, S.; Baravalia, Y.; Kaneria, M.** Protective effect of *Polyalthia longifolia* var. *Pendula* leaves on ethanol and ethanol / HCL induced ulcer in rats and its antimicrobial potency. *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 2011, 4, 673–679.
17. **Charpignon, C.; Lesgourgues, B.; Pariente, A.; Nahon, S.; Pelaquier, A.; Gatineau-Sailliant, G.; Roucayrol, A.M.; Courillon-Mallet, A.** Group de l'Observatoire National des Ulcères de l'Association Nationale des Hépatogastro-entérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH). Peptic ulcer disease: One in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013, 38, 946–954.
18. **Crabtree JE, Xiang Z, Lindley IJ, Tompkins DS, Rappuoli R, Covacci A.** Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by a *cagA* negative isogenic mutant of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol.*, 1995; 48: 967–969.
19. **Cryer B.** Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am.*, 2001; 30: 877–894.
20. **Datta De, D.; Roychoudhury, S.** To be or not to be: The host genetic factor and beyond in *Helicobacter pylori* mediated gastro-duodenal diseases. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 2883–2895.
21. **Dikid, T.; Jain, S.K.; Sharma, A.; Kumar, A.; Narain, J.P.** Emerging & re-emerging infections in India: An overview. *Indian J. Med. Res.* 2013, 138, 19–31.
22. **El-Omar, E.M.; Oien, K.; El-Nujumi, A.; Gillen, D.; Wirz, A.; Dahill, S.; Williams, C.; Ardill, J.E.; McColl, K.E.** *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997, 113, 15–24.
23. **Falcão, H.S.; Mariath, I.R.; Diniz, M.F.; Batista, L.M.; Barbosa-Filho, J.M.** Plants of the American continent with antiulcer activity. *Phytomedicine*, 2008, 15, 132–146.
24. **Farkouh, M.E.; FitzGerald, G.A.; et al.** Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013, 382, 769–779.
25. **Farzaei MH, Rahimi R, Abbasabadi Z, Abdollahi M.** An evidence-based review on medicinal plants used for the treatment of peptic ulcer in traditional Iranian medicine. *Int J Pharmacol.*, 2013; 9: 108–124.
26. **Fujiki, H.; Suganuma, M.; Okabe, S.; Kurusu, M.; Imai, K.; Nakachi, K.** Involvement of TNF-alpha changes in human cancer development, prevention and palliative care. *Mech. Ageing Dev.* 2002, 123, 1655–1663.
27. **Gu, L.; Li, N.; Gong, J.; Li, Q.; Zhu, W.; Li, J.** Berberine ameliorates intestinal epithelial tight-junction damage and down-regulates myosin light chain kinase pathways in a mouse model of endotoxemia. *J. Infect. Dis.*, 2011, 203(11), 1602-1612.
28. **Halter F, Tarnawski AS, Schmassmann A, Peskar BM.** Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gut*, 2001; 49: 443–453.
29. **Hooi, J.K.Y.; Lai, W.Y.; Ng, W.K.; Suen, M.M.Y.; Underwood, F.E.; Tanyingoh, D.; Malfertheiner, P.; Graham, D.Y.; Wong, V.W.S.; Wu, J.C.Y.; et al.** Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2017, 153, 420–429.
30. **Huang, J.Q.; Sridhar, S.; Hunt, R.H.** Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: A meta-analysis. *Lancet* 2002, 359, 14–22.
31. **Jandaghi, P.; Noroozi, M.; Ardalani, H.; Alipour, M.** Lemon balm: A promising herbal therapy for patients with borderline hyperlipidemia-A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complement. Ther. Med.*, 2016, 26, 136-140.
32. **Jiang, S.Z.; Wang, N.S.; Mi, S.Q.** Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of [6]-gingerol in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* 2008, 29, 529–537.
33. **Jiang, X.; Williams, K.M.; Liauw, W.S.; Ammit, A.J.; Roufogalis, B.D.; Duke, C.C.; Day, R.O.; McLachlan, A.J.** Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in

- healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005, 59, 425–432.
34. **Kagawa, T.; Iwamuro, M.; Ishikawa, S.; Ishida, M.; Kuraoka, S.; Sasaki, K.; Sakakihara, I.; Izumikawa, K.; Yamamoto, K.; Takahashi, S.; et al.** Vonoprazan prevents bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016, 44, 583–591.
 35. **Kawai, T.; Oda, K.; Funao, N.; Nishimura, A.; Matsumoto, Y.; Mizokami, Y.; Ashida, K.; Sugano, K.** Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: Randomised phase 3 study. *Gut* 2018, 67, 1033–1041.
 36. **Kim, D.K.; Lee, J.A.; Kim, Y.B.; Lee, K.M.; Hahm, K.B.** A randomized controlled trial assessing Korea red ginseng treatment of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Korean J. Med.*, 2007, 72, 20–28.
 37. **Lanas, Á.; Carrera-Lasfuentes, P.; Arguedas, Y.; García, S.; Bujanda, L.; Calvet, X.; Ponce, J.; Perez-Aisa, Á.; Castro, M.; Muñoz, M.; et al.** Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 13, 906–912.e2.
 38. **Lanas, A.; Chan, F.K.L.** Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017, 390, 613–624.
 39. **Lanas, A.; García-Rodríguez, L.A.; Polo-Tomás, M.; Ponce, M.; Quintero, E.; Perez-Aisa, M.A.; Gisbert, J.P.; Bujanda, L.; Castro, M.; Muñoz, M.; et al.** The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 33, 585–591.
 40. **Langenbach R, Morham SG, Tiano HF, Loftin CD, Ghanayem BI, Chulada PC, Mahler JF, Lee CA, Goulding EH, Kluckman KD, et al.** Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell.* 1995; 83: 483–492.
 41. **Langmead, L.; Rampton, D.S.** Review article: Herbal treatment in gastrointestinal and liver disease. Benefits and dangers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001, 15, 1239–1252.
 42. **Lee, S.Y.; Shin, Y.W.; Hahm, K.B.** Phytoceuticals: Mighty but ignored weapons against *Helicobacter pylori* infection. *J. Dig. Dis.* 2008, 9, 129–139.
 43. **Levenstein, S.; Rosenstock, S.; Jacobsen, R.K.; Jorgensen, T.** (2015) Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 13, 498–506.e1.
 44. **Li, N.; Gu, L.; Qu, L.; Gong, J.; Li, Q.; Zhu, W.; Li, J.** (2010) Berberine attenuates pro-inflammatory cytokine-induced tight junction disruption in an in vitro model of intestinal epithelial cells. *Eur. J. Pharm. Sci* 40(1), 1-8.
 45. **Li, N-S.; Luo, X-J.; Dai, Z.; Liu, B.; Zhang, Y-S.; Yang, Z-C.; Peng, J.** (2012). Beneficial effects of capsiate on ethanol-induced mucosal injury in rats are related to stimulation of calcitonin gene-related Peptide release. *Planta Med.*, 78(1), 24-30.
 46. **Limuro, M.; Shibata, H.; Kawamori, T.; Matsumoto, T.; Arakawa, T.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K.** (2002). Suppressive effects of garlic extract on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Cancer Lett.*, 187, 61-68.
 47. **Maes, M.L.; Fixen, D.R.; Linnebur, S.A.** (2017) Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: A review of the evidence. *Ther. Adv. Drug Saf.*, 8, 273–297.
 48. **Malati, C.Y.; Robertson, S.M.; Hunt, J.D.; Chairez, C.; Alfaro, R.M.; Kovacs, J.A.; Penzak, S.R.** (2012) Influence of panax ginseng on cytochrome p450 (CYP)3a and p-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. *J. Clin. Pharmacol.*, 52, 932–939.
 49. **Marks, I.N.** (1991) Sucralfate-safety and side effects. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 26, 36-42.
 50. **Masclee, G.M.; Valkhoff, V.E.; Coloma, P.M.; de Ridder, M.; Romio, S.; Schuemie, M.J.; Herings, R.; Gini, R.; Mazzaglia, G.; Picelli, G. et al.** Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, (2014); 147, 784–792.

51. **Maton, P.N.; Burton, M.E.** (1999) Antacids revisited: A review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs*, 57, 855–870.
52. **Matsubara, S.; Shibata, H.; Ishikawa, F.; Yokokura, T.; Takahashi, M.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K.** (2003) Suppression of helicobacter pylori-induced gastritis by green tea extract in Mongolian gerbils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 310, 715–719.
53. **Matsumura, E.; Matsuda, M.; Sato, F.; Minami, H.** (2013) Microbial production of plant benzylisoquinoline alkaloids. *Natural Products: Phytochemistry; Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*, pp. 3-24.
54. **McCull, K.E.** (2009) Helicobacter pylori-negative nonsteroidal anti-inflammatory drug-negative ulcer. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 38, 353–361. [CrossRef] [PubMed].
55. **Meshram, N.; Ojha, M.; Singh, A.; Alexander, A.; Sharma, M.** (2015) Significance of medicinal plant used for the treatment of peptic ulcer. *Asian J. Pharm. Technol.*, 5, 32–37.
56. **Mizokami, Y.; Oda, K.; Funao, N.; Nishimura, A.; Soen, S.; Kawai, T.; Ashida, K.; Sugano, K.** (2019) Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: Randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut*, 67, 1042–1051.
57. **Moss, S.F.; Legon, S.; Bishop, A.E.; Polak, J.M.; Calam, J.** (1992) Effect of helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet*, 340, 930–932.
58. **Mössner, J.** (2016) The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 113, 477–483.
59. **Narayanan, M.; Reddy, K.M.; Marsicano, E.** (2018) Peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection. *Mo. Med.*, 115, 219–224.
60. **Ndip, R.; Ajonglefac, A.; Mbullah, S.; Tanih, N.; Akoachere, J.; Ndip, L.; Luma, H.; Wirmum, C.; Ngwa, F.; Efange, S.** (2008) In vitro anti-Helicobacter pylori activity of Lycopodium cernuum (Linn) Pic. *Serm. Afr. J. Biotechnol*, 7.
61. **Onasanwo, S.A.; Emikpe, B.O.; Ajah, A.A.; Elufioye, T.O.** (2013) Antiulcer and ulcer healing potentials of Musa sapientum peel extract in the laboratory rodents. *Pharmacognosy Res.*, 5(3),173-178.
62. **Palle, S.; Kanakalatha, A.; Kavitha, C.N.**(2018) Gastroprotective and antiulcer effects of Celastrus paniculatus seed oil against several gastric ulcer models in rats. *J. Diet. Suppl.*, 15, 373–385.
63. **Pan, M.H.; Hsieh, M.C.; Hsu, P.C.; Ho, S.Y.; Lai, C.S.; Wu, H.; Sang, S.; Ho, C.T.** (2008) suppressed lipopolysaccharide-induced up-expression of inos and cox-2 in murine macrophages. *Mol. Nutr. Food Res.*, 52, 1467–1477.
64. **Park, J.M.; Han, Y.M.; Kangwan, N.; Lee, S.Y.; Jung, M.K.; Kim, E.H.; Hahm, K.B** 2014. S-allyl cysteine alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric mucosal damages by increasing cyclooxygenase-2 inhibition, heme oxygenase-1 induction, and histone deacetylation inhibition. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 29 (S.4), 80–92.
65. **Park, S.; Yeo, M.; Jin, J.H.; Lee, K.M.; Jung, J.Y.; Choue, R.; Cho, S.W.; Hahm, K.B** (2005). Rescue of Helicobacter pylori-induced cytotoxicity by red ginseng. *Dig. Dis. Sci.*, 50, 1218–1227.
66. **Pension, J.; Wormsley, K.G.** (1986) Adverse reactions and interactions with H2-receptor antagonists. *Med. Toxicol.*, 1, 192–216.
67. **Rahmani, S.; Asgary, S.; Askari, G.; Keshvari, M.; Hatamipour, M.; Feizi, A.; Sahebkar, A.** (2016) Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytother. Res.*30(9),1540-1548.
68. **Rao, C.V.; Verma, A.R.; Vijayakumar, M.; Rastogi, S.**(2008) Gastroprotective effect of standardized extract of Ficus glomerata fruit on experimental gastric ulcers in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 115, 323–326.
69. **Repetto MG, Llesuy SF.** (2002) Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. *Braz J Med Biol Res.* 35: 523–534.
70. **Salehi, M.** (2010) Medicinal plants for management of gastroesophageal reflux disease: A review of animal and human

- studies. *J. Altern. Complement. Med.*, 23, 82–95.
71. **Sandhya S.** (2018) Comparative Assessment of the Antibacterial activity of Three Tephrosia Species against *Helicobacter pylori*. *Indian J. Pharm. Sci.*, 80, 460-469.
 72. **Sen S, Asokkumar K, Umamaheswari M, Sivashanmugam AT, Subhadradevi V.** (2013) Antiulcerogenic effect of gallic Acid in rats and its effect on oxidant and antioxidant parameters in stomach tissue. *Indian J Pharm Sci.* 75: 149–155.
 73. **Sidahmed, H.M.; Hashim, N.M.; Abdulla, M.A.; Ali, H.M.; Mohan, S.; Abdelwahab, S.I.; Taha, M.M.; Fai, L.M.; Vadivelu, J.** (2015) Antisecretory, gastroprotective, antioxidant and anti-*Helicobacter pylori* activity of Zerumbone from *Zingiber zerumbet* (L.) Smith. *PLoS ONE*, 10, e0121060.
 74. **Siddaraju, M.N.; Dharmesh, S.M.** (2007) Inhibition of gastric H⁺, K⁺-ATPase and *Helicobacter pylori* growth by phenolic antioxidants of *Zingiber officinale*. *Mol. Nutr. Food Res.*, 51, 324–332.
 75. **Siddique, O.; Ovalle, A.; Siddique, A.S.; Moss, S.F.** (2018) *Helicobacter pylori* infection: An update for the internist in the age of increasing global antibiotic resistance. *Am. J. Med.*, 131, 473–479.
 76. **Silva, N.C.C.; Fernandes J.A.** (2010) Biological properties of medicinal plants: A review of their antimicrobial activity. *J. Venom. Anim. Toxins Include. Trop. Dis.*, 16, 402–413.
 77. **Sonnenberg, A.** (2013) Review article: Historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 38, 329–342.
 78. **Søreide, K.; Thorsen, K.; Harrison, E.M.; Bingener, J.; Møller, M.H.; Ohene-Yeboah, M.; Søreide, J.A.** (2015) Perforated peptic ulcer. *Lancet*, 386, 1288-1298.
 79. **Souza MH, Mota JM, Oliveira RB, Cunha FQ.** (2008) Gastric damage induced by different doses of indomethacin in rats is variably affected by inhibiting iNOS or leukocyte infiltration. *Inflamm Res.*, 57: 28–33.
 80. **Sumbul S, Ahmad MA, Mohd A, Mohd A.** (2011) Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview. *J Pharm Bioallied Sci.*, 3: 361–367.
 81. **Tandon R, Khanna HD, Dorababu M, Goel RK.** (2004) Oxidative stress and antioxidants status in peptic ulcer and gastric carcinoma. *Indian J Physiol Pharmacol.*, 48: 115–118.
 82. **Tarnawski AS, Jones MK.** (2003) Inhibition of angiogenesis by NSAIDs: molecular mechanisms and clinical implications. *J Mol Med.*, 81: 627–636.
 83. **Toracchio S, Cellini L, Di Campi E, Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, Ciccaglione AF, Grossi L, Marzio L.** (2000). Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.*, 14: 1639–1643.
 84. **Trio, P.Z.; You, S.; He, X.; He, J.; Sakao, K.; Hou, D.X.** (2014) Chemopreventive functions and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds. *Food Funct.*, 5, 833–844.
 85. **Tsuchiya, I.; Kato, Y.; Tanida, E.; Masui, Y.; Kato, S.; Nakajima, A.; Izumi, M.** (2017) Effect of vonoprazan on the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection: Prospective randomized controlled trial. *Dig. Endosc.*, 29, 576–583.
 86. **Vitor JM, Vale FF.** (2011) Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine. *FEMS Immunol Med Microbiol.*, 63: 153–164.
 87. **Wallace JL.** (2012) NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol.*, 165: 67–74.
 88. **Wang YC.** (2014) Medicinal plant activity on *Helicobacter pylori* related diseases. *World J Gastroenterol.*, 20: 10368–10382.
 89. **Xiao, Z-P.; Peng, Z-Y.; Peng, M-J.; Yan, W-B.; Ouyang, Y-Z.; Zhu, H-L.** (2011) Flavonoids health benefits and their molecular mechanism. *Mini Rev. Med. Chem.* 11(2), 169-177.
 90. **Yadav SK, Adhikary B, Chand S, Maity B, Bandyopadhyay SK, Chattopadhyay S.** (2012) Molecular mechanism of

- indomethacin-induced gastropathy. *Free Radic Biol Med.*, 52: 1175–1187.
91. **Yamasaki, A.; Yoshio, T.; Muramatsu, Y.; Horiuchi, Y.; Ishiyama, A.; Hirasawa, T.; Tsuchida, T.; Sasaki, Y.; Fujisaki, J.** (2018). Vonoprazan is superior to rabeprazole for healing endoscopic submucosal dissection: Induced ulcers. *Digestion*, 97, 170–176.
 92. **Yoshida, T.; Hatano, T.; Ito, H.; Okuda, T.** (2009) Structural diversity and antimicrobial activities of ellagitannins. *Molecules*, 16(3), 2191-2217.
 93. **Yousefi, E.; Zareiy, S.; Zavoshy, R.; Noroozi, M.; Jahanihashemi, H.; Ardalani, H. Fenugreek** (2017) A therapeutic complement for patients with borderline hyperlipidemia: A randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Adv. Integr. Med.*, 4, 31-35.
 94. **Zaki, M.; Coudron, P.E.; McCuen, R.W.; Harrington, L.; Chu, S.; Schubert, M.L.** (2013) H. Pylori acutely inhibits gastric secretion by activating CGRP sensory neurons coupled to stimulation of somatostatin and inhibition of histamine secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 304, G715–G722.
 95. **Zhang, B.B.; Li, Y.; Liu, X.Q.; Wang, P.J.; Yang, B.; Bian, D.L.** (2014). Association between vacA genotypes and the risk of duodenal ulcer: A meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.*, 41, 7241–7254.
 96. **Zhou, S.; Lim, L.Y.; Chowbay, B.** (2004). Herbal modulation of p-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.*, 36, 57–104.

[n_regular_and_decaffeinated_form/figures?l=1](#)

103. <https://nutrifix.ro/curcumin-the-golden-spice/>

Web sites

97. <https://freepikpsd.com/ginseng-transparent-images/673500/>
98. <https://www.prints-online.com/allium-sativum-garlic-8613633.html>
99. http://plantillustrations.org/illustration.php?id_illustration=415805&uhd=0&mobile=1
100. <https://ro.pinterest.com/pin/661677370229134359/>
101. <https://rammcollections.org.uk/object/19-1927-2-11/>
102. https://www.researchgate.net/publication/295382692_AGFD_62-Distribution_of_catechins_epicatechins_and_methylxanthines_in_green_tea_available_i



PRODUSE ANTIPARAZITARE



Amprolium FP 10%
Cocostop S
Cyber-Vet 10%
Diazinol
Evomec
Evomec Plus
Fasciozone
Helmizol A 10
Helmizol A 2,5
Levasol
Praziocet
Pyratel CD
Vermizol A 100
Singal F



www.pasteur.ro

Abordări terapeutice alternative în terapia antifungică în contextul rezistenței la antifungicele convenționale

Alternative therapeutic approaches in antifungal therapy in the context of resistance to conventional antifungals

Răzvan F. Moruzi^{1,2}, Eugenia Dumitrescu¹, Florin Muselin¹, Alexandru O. Doma¹, Corina Kracunovic¹, Erieg A. Mohamed¹, Sergiu A. Orășan-Alic¹, Romeo T. Cristina^{1,*}

¹Facultatea de Medicină Veterinară Timisoara
²Unitatea de Management Proiecte USAMVB Timișoara

moruzirazvanflorin@yahoo.com

Cuvinte cheie: abordări terapeutice alternative, compuși naturali, nanoparticule, hidrogel cu plasmă rece, rezistență la antifungice;

Key words: alternative therapeutic approaches, natural compounds, nanoparticles, plasma activated hydrogel, antifungal resistance;

Rezumat

Prin această sinteză se dorește evidențierea posibilelor alternative în terapia antifungică, în contextul rezistenței la antifungice. Există tot mai multe studii referitoare la rezistența antifungicelor clasice folosite în medicina veterinară. Astfel, ne-am propus o prezentare a cazurilor de rezistență din literatură a unor antifungice clasice, la care dacă adăugăm numărul limitat de antifungice convenționale folosite, se observă necesitatea îndreptării atenției către alte grupe de substanțe cu eficacitate împotriva fungilor. Principalele substanțe și produse alternative cu efect antifungic descrise în această lucrare de sinteză sunt compușii naturali precum: principii activi din plante, propolisul și spirulina, dar și nanoparticulele conjugate și hidrogelul cu plasmă rece.

Abstract

This review aims to highlight possible alternatives in antifungal therapy, in the context of antifungal resistance. There are more and more studies on the resistance of classical antifungals used in veterinary medicine. Thus, we proposed a description of cases of resistance to some classic antifungals from the literature, to which if we add the limited number of conventional antifungals used, there is a need to focus on other groups of substances effective against fungi. The main alternative substances and products with antifungal effect described in this review are natural compounds such as active ingredients from plants, propolis and spirulina, but also conjugated nanoparticles and plasma activated hydrogel.

1. Introducere

Infecțiile fungice reprezintă o problemă din ce în ce mai dificil de gestionat în medicina veterinară, mai ales la animalele de companie, unde apar o serie de dificultăți de diagnostic și de tratament, datorită fenomenului de rezistență la antifungice.

Rezistența la antifungicele convenționale apare de cele mai multe ori secundar mecanismelor dobândite, în urma utilizării neraționale ale acestora [13, 14, 77]. În mod clar, sunt necesare noi strategii de tratament

pentru a rezolva această problemă, deoarece după cum s-a observat, rezistența la antifungice reprezintă o provocare clinică majoră pentru practicieni în special în tratarea infecțiilor fungice invazive, o cauza fiind numărul limitat de substanțe antifungice sistemice disponibile.

În plus, medicamentele actuale sunt limitate prin interacțiunile legate de medicament și efectele adverse / toxicitățile care împiedică utilizarea lor prelungită sau creșterea dozelor [8, 10, 77]. Un pas important pentru limitarea problemelor legate de

rezistența la antifungice s-a făcut în anul 2010, când s-a înființat The ISHAM Veterinary Mycology Working Group (ISHAM-VMWG).

Acesta reprezintă un grup de lucru specializat în micologia veterinară și care face parte din Societatea Internațională de Micologie Umană și Animală.

A fost creat de către un grup de experți pentru a sprijini toate aspectele științifice care se ocupă cu micologia și științele veterinare, inclusiv: diagnosticul și identificarea agenților patogeni fungici de importanță veterinară, fiziopatologia și imunologia în bolile fungice la animale, epidemiologia, prevenirea, controlul și eradicarea micozelor și micotoxicozelor animale [65].

În continuare vor fi prezentate date referitoare la rezistența antifungicelor convenționale în practică, dar și posibilele alternative și noile direcții de cercetare în terapia antifungică.

2. Importanța mijloacelor antifungice alternative: Rezistența la antifungicele clasice

Agenții fungici dezvoltă mecanisme pentru a contracara efectele fungicide sau fungistatice ale tuturor claselor de antifungice.

În general, fungii se bazează pe trei mecanisme majore, vezi Fig. 1, și anume:

- reducerea acumulării medicamentului în celula fungică,
- scăderea afinității medicamentului pentru țintă și
- modificări ale metabolismului pentru a contrabalansa efectul medicamentului [16, 58, 74].

În prezent sunt publicate tot mai multe date referitoare la rezistența fungilor, astfel, sunt descrise tendințe crescute referitoare la rezistența antifungică dobândită care include rezistența crescută la azoli a speciilor non-Candida albicans, rezistența la azoli a *Aspergillus fumigatus* și rezistența la echinocandină la *C. glabrata*.

Unele specii fungice sunt rezistente intrinsec la anumite medicamente (de exemplu *C. krusei* la fluconazol sau *C. lusitanae* la amfotericină B), în timp ce altele

demonstrează rezistență microbiologică la toate antifungicele disponibile clinic.

De asemenea, apar noi specii care pot avea rezistență la mai multe clase de agenți disponibili (de exemplu, *Candida auris*) [16, 28, 77].

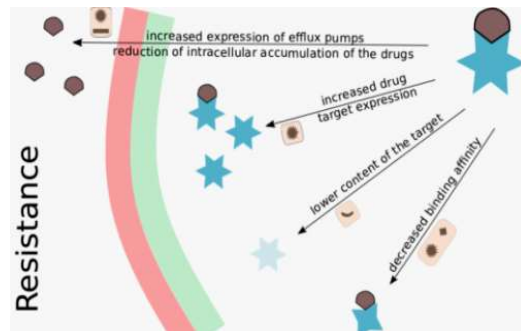


Figura 1. Mecanismele generale de rezistență la antifungice [32]

Cele mai importante mecanisme de rezistență la acțiunea preparatelor antifungice sunt procesul mutagen ori supraexpresia enzimelor implicate în biosinteza ergosterolului: enzima lanosterol 14 α -dometilaza citocrom P450-dependență (cunoscută ca Erg11 la levuri, de ex. la *Candida albicans* și *Cryptococcus neoformans*, și ca Cyp51A la fungii filamentoși, ca de ex. *Aspergillus fumigatus*).

Azoli se leagă cu fragmentele ferice ale site-urile de legare a hemului și blochează substratul natural al enzimei - lanosterolul, perturbând astfel procesul de biosinteză [16, 28].

Mecanismele de producere a rezistenței la azoli au fost asociate cu susceptibilitatea redusă la *Candida albicans* și sunt asociate cu rezistența la alte specii de *Candida*.

Modificările enzimei țintă (lanosterol 14 α -dometilază) datorită mutațiilor genei de codificare ERG11 determină scăderea susceptibilității la azoli.

Supraexprimarea genelor CDR1, CDR2 și MDR1 care codifică pompele de eflux duc de asemenea la rezistența la azoli.

Rezistența la triazoli este cea mai semnificativă problemă, deoarece acești agenți antifungici sunt folosiți în mod obișnuit pentru tratarea *Candida* spp., care reprezintă cele mai abundente micoze fungice.

Medicamentele triazolice (fluconazol, voriconazol, itraconazol și posaconazol) interferează cu biosinteza ergosterolului prin blocarea lanosterolului 14-alfa-demetilază (Erg11p).

Aplicarea pe scară largă a medicamentelor antifungice triazole promovează colonizarea cu specii mai puțin sensibile, cum ar fi *C. glabrata* sau *C. krusei*, dar ajută, de asemenea, la selectarea pentru sub-populații rezistente ale organismelor normal sensibile, precum *C. albicans*.

Apariția tulpinilor rezistente la azoli a avut loc în paralel cu utilizarea lor. Deoarece toți membrii familiei azolilor acționează asupra aceleiași ținte, rezistența încrucișată cu mulți azoli este comună [21, 47, 65].

S-au efectuat o serie de studii care au analizat diferite izolate fungice de la animale cu privire la rezistența agenților antifungici și în multe dintre ele s-au raportat niveluri surprinzător de mari de rezistență la azoli a levurilor.

Într-un studiu retrospectiv, Beltaire și colab. [4] au analizat tulpinile fungice izolate din uterul ecvin, recoltate între 1999 și 2011 și au prezentat o rată de rezistență de 19% pentru itraconazol și 2% pentru fluconazol. Cordeiro et al. [12] au investigat 59 de izolate de *C. tropicalis* obținute de la animale sănătoase și au găsit rezistență la fluconazol și / sau itraconazol în proporție de 50% din izolate, în timp ce toate izolatele erau susceptibile la caspofungină și amfotericină B.

Folosind același test de diluare ca în studiul precedent, Brilhante și colab. [7] au analizat izolate de *Candida* din canalul nazolacrimal al cailor sănătoși și au constatat că 40% dintre izolatele de *C. tropicalis* erau rezistente la fluconazol și itraconazol.

Același grup au găsit proporții ridicate de rezistență la fluconazol și itraconazol tot pentru izolate de *Candida* de la papagalul nimfă, iar mecanismul major de rezistență au fost pompele de eflux. A fost descrisă o rezistență dobândită a speciilor de *Candida tropicalis* multi rezistente în cazul infecțiilor urinare la câini [1, 65].

Utilizând un kit comercial care acoperă 11 agenți antifungici utilizați frecvent, Lord et al.

[36] au testat 144 izolate de *Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* și *Trichosporon* din fecale de păsare pentru rezistența antifungică. Aceștia au raportat că 45,8% din tulpini erau rezistente la cel puțin patru dintre cele 11 medicamente și 18,1% erau rezistente la toate antifungicele testate [65].

Un studiu recent a descoperit niveluri de rezistență similare pentru 111 izolate de *C. glabrata* din fecalele pescărușilor și 79 izolate de *C. glabrata* de la pacienții umani [2]. Aceste studii indică faptul că rezistența la anumite antifungice din clasa azolilor este un fenomen comun pentru levurile patogene izolate de la unele animale.

În mod surprinzător, rata de rezistență la azoli ale *C. albicans* și *C. tropicalis* izolate de la animale sănătoase sunt mai mari decât cele raportate în unele studii de la om [22, 50].

Acest lucru indică faptul că nivelurile ridicate de rezistență găsite la animale pot să nu reflecte pur și simplu o rezistență naturală a respectivelor specii. Cu toate acestea, diferențele de metodologie, precum și numărul limitat de izolate incluse în mai multe studii asupra animalelor fac dificilă o comparație directă a datelor obținute pentru izolatele de la animale și de la om [65].

Într-un studiu care a implicat peste 140.000 de izolate de *Candida* spp. colectate pe o perioadă de 8,5 ani, rezistența totală la fluconazol și voriconazol a fost de 6,2%, respectiv 3,1%.

Nivelul de rezistență pentru toate speciile de *Candida* a rămas relativ constant peste un deceniu [49]. Studiile de supraveghere globală indică faptul că nu a existat nicio schimbare epidemiologică semnificativă în sensibilitatea la *Candida* spp. a echinocandinelor, care sugerează faptul că deocamdată rezistența la acestea nu este o problemă majoră [47, 48].

Rezistența azolilor a fost descrisă și pentru *Aspergillus* [75], dar până în prezent rar au fost raportate tulpini rezistente derivate de la animale. Infecțiile invazive cauzate de *A. fumigatus* rezistent la azoli sunt dificil de tratat din cauza lipsei de opțiuni terapeutice. La om, pot fi utilizate formulări lipidice de amfotericină B, iar 5-flucitozină a fost recomandată la pacienții cu infecții ale sistemului nervos

central cauzate de izolate rezistente. Cu toate acestea, ambele antifungice sunt limitate, prezintă toxicitate care poate interzice utilizarea lor pe termen lung, atât la oameni cât și la animale.

În funcție de mecanismul de rezistență, se pot încerca doze mai mari de triazoli și există un raport recent al tratamentului cu posaconazol, care a avut succes în aspergiloza invazivă, cauzată de un izolat de *A. fumigatus* cu o mutație TR46/Y121F/T289A la un delfin. Soluția orală de posaconazol a fost încorporată în capsulele de gelatină și administrată cu scopul de a atinge concentrații >3 mg/l, ceea ce a fost obținut după administrarea prelungită și a dus la o îmbunătățire clinică.

Rezistența azolilor a fost documentată pentru *A. fumigatus* și se datorează mutațiilor din cadrul genei CYP51A care codifică enzima responsabilă pentru transformarea lanosterolului în ergosterol [47, 65].

Flucitozina după pătrundere în celula fungică este convertită în 5-fluorouracil (forma metabolic activă), care inhibă replicarea ADN-ului și sinteza proteinelor. Mecanismele moleculare de rezistență la flucitozină se datorează mutațiilor în enzima permeaza purin-citozinică (codificată de gena FCY2), care este responsabilă pentru gradul de utilizare a medicamentului în celulă [15].

Aproximativ 10-20% din speciile de *Candida* și numai 1-2% *C. neoformans* prezintă rezistență la flucitozină. Cu toate acestea, rezistența se dezvoltă ușor in vitro și in vivo, astfel flucitozina nu trebuie niciodată folosită ca un singur agent, ci mai degrabă, întotdeauna în combinație cu alți agenți antifungici [21].

Levurile din genul *Malassezia* sunt foarte susceptibile la itraconazol și posaconazol și mai puțin la fluconazol, indiferent de specie și de sursă. Toți derivații azolici, cu excepția fluconazolului, au prezentat o bună activitate antifungică in vitro împotriva *M. furfur* și *M. pachydermatis* [9].

Totuși, posibilitatea ca *M. pachydermatis* să dezvolte rezistență la antifungicele din clasa azoli a fost adesea indicată în literatura de specialitate pe baza testelor in vitro, de

exemplu în studiile lui Nijima și col. [45] și Jesus și col. [30], dar in vivo au fost raportate puține cazuri de rezistență la câine. Un astfel de caz de rezistență in vivo la compuși azolici a *M. pachydermatis* a fost la o femelă de Poodle de 5 ani, diagnosticată cu dermatită și otită recurentă dată de *Malassezia*, tratată cu azoli sistemici și topici dar a cărui eficacitate a fost scăzută.

Concentrațiile minime inhibitorii (MIC) obținute in vitro pentru diferite antifungice din clasa azoli (în special itraconazol și ketoconazol) împotriva tulpinilor de *Malassezia* izolate de la câine au crescut de câteva ori, comparativ cu MIC obținute de la izolatele de control. Aceste rezultate au întărit ipoteza bazată pe observația clinică, și anume dezvoltarea rezistenței la azoli [3].

Acest caz confirmă ceea ce sa raportat recent [31], și anume că rezistența la azoli poate fi cauza eșecului tratamentului la câini infectați cu *Malassezia* spp. Un caz precedent de rezistență [31] a fost la un câine de 15 ani, în Japonia, unde rezistența a fost suspectată din cauza lipsei de răspuns la tratament, care a constat în administrarea pe cale orală cu itraconazol (8 mg/kgc) timp de 23 de zile și samponare săptămânală cu șampon ce conține miconazol 2% / clorhexidină 2% [3, 31].

Se cunosc foarte puține date despre mecanismele de rezistență la azoli ale lui *M. pachydermatis*, dar latta și colab. [27] au raportat că rezistența poate să datorată creșterii numărului de pompe de eflux.

O altă variantă ar fi datorită mutațiilor genei care codifică enzima 14 α -sterol-demetilază. Aceste mutații au fost găsite la tulpina rezistentă izolată în Japonia [3, 31].

Rezistența dobândită la terbinafină nu a fost raportată pentru dermatofiti chiar și după expunerea prelungită. La amfotericina B s-a observat rezistență la izolate de *Candida* spp., *C. immitis* și *Mucor* spp. [21].

3. Substanțe și produse alternative cu efect antifungic

În ceea ce privește dezvoltarea de agenți antifungici noi, progresul a fost lent comparativ

cu cercetarea antibacteriană, fapt justificat de incidența scăzută în trecut a infecțiilor fungice dar și de relația evolutivă strânsă cu gazda umană sau animală, ceea ce complică obținerea unor antifungice eficiente și fără toxicitate

Au existat multe progrese în dezvoltarea de medicamente antifungice veterinare în ultimii 20 de ani, dar din păcate nu a fost destul, deoarece există doar câteva medicamente antifungice care sunt aprobate pentru medicina veterinară (exceptând produsele topice) [15, 59, 63].

Pe măsură ce rezistența la antimicrobienele convenționale crește, sunt cercetate diferite alternative la antimicrobiene, în această sinteză s-au ales spre descriere compușii naturali cum ar fi produse din plante, spirulina și propolisul, dar și alte structuri cum ar fi nanoparticulele conjugate și hidrogelul cu plasmă rece.

3.1. Plantele

Din cele mai vechi timpuri plantele au fost o sursă esențială de substanțe terapeutice atât pentru om cât și pentru animale [71].

Medicul naturalist francez Virey F.F a considerat că animalele au fost primii doctori în medicină, dar și Pliniu cel Bătrân care scria în celebra "Historia Naturalis" despre animale care folosesc plante în anumite situații, cum ar fi: porumbeii sălbatici folosesc drept purgativ frunzele de Daphne blagayana, tot în acest scop găinile folosesc păpădia (*Taraxacum officinale*); câinele mănâncă iarbă în cazul problemelor gastrice; nevăstuicile se imunizează împotriva muscăturii șerpilor veninoși mâncând rută (*Ruta graveolens*) [18].

Până în prezent, se estimează că peste 10.000 de specii de plante sunt utilizate în scopuri terapeutice și mai mult de 100.000 de produse vegetale au fost descrise pentru proprietățile lor farmacologice. Interesul pentru activitatea antifungică a plantelor și a compușilor derivați din plante a crescut, reprezentând o posibilă abordare în acest domeniu, fiind un concept reînnoit cu informații științifice apărute tot mai mult în ultimele decenii [71].

Fungii sunt capabili să dezvolte rapid rezistența împotriva medicamentelor convenționale, determinând necesitatea constantă de a identifica noi agenți antifungici. Dintre sursele naturale de substanțe terapeutice, plantele au jucat întotdeauna un rol important în astfel de scopuri încă din antichitate [55].

Plantele reprezintă o sursă primară pentru obținerea de produse medicinale noi. Principii activi ai plantelor prezintă activitatea antifungică, pe lângă alte numeroase acțiuni farmacodinamice, cum ar fi antiinflamatoare, anticarcinogene și anti-aterosclerotice, antibacteriene, antivirale, antimutagene și antialergice [39, 41].

Fitoterapia în bolile micotice a debutat prin observații empirice, surprinzându-se efectul benefic al unor infuzii sau extracte în tratamentul unor candidoze ale mucoaselor. S-au izolat apoi numeroase principii active cu rol antilevuric, în special față de tulpinile de *Candida albicans*. De aici s-au realizat numeroase acțiuni de screening pentru decelarea acțiunii lor antifungice și față de alți fungi levuriformi și filamentozși [41].

Ca urmare a acestor studii, s-au observat mai multe plante ce conțin principii activi cu acțiune antifungică, care vor fi prezentate în continuare, de asemenea o sinteză a acestora este realizată în Tabelul 1. [41, 51].

Caryophyllus aromaticus (arborele ce produce cunoscutele „cuișoare”) este renumit pentru uleiul volatil bogat în eugenol cu certe proprietăți antibacteriene și antifungice. Există deja pe piață produsul Sporyl (Richter Pharma AG, Austria), destinat tratamentului dermatofitozelor la animale. Uleiul de cuișoare poate fi util în managementul candidozei, în special în formele mucocutanate, cum ar fi candidoza vulvovaginală [41, 51].

Malaleuca alternifolia produce un ulei volatil (tea tree oil) bogat în terpineol, terpinen și cineol, cu spectru larg de acțiune incluzând următorii fungi:

- *Alternaria* spp.,
- *Aspergillus flavus*,
- *fumigatus*,
- *niger*,
- *Blastoschizomyces capitatus*,

- *Candida albicans*,
- *glabrata*,
- *parapsilosis*,
- *tropicalis*,
- *Cladosporium spp.*,
- *Cryptococcus neoformans*,
- *Epidermophyton floccosum*,
- *Fusarium spp.*,
- *Malassezia furfur*,
- *M. sympodialis*,
- *Microsporum canis*,
- *M. gypseum*,
- *Penicillium spp.*,
- *Rhodotorula rubra*,
- *Saccharomyces cerevisiae*,
- *Trichophyton mentagrophytes*,
- *T. rubrum*,
- *T. tonsurans*.

Există pe piață un gel ce conține ulei volatil de *Malaleuca alternifolia* (Tea Tree Anti-Fungal Gel) destinat tratamentului topic al dermatofitozelor [41].

Componentele care prezintă cea mai mare activitate, cu concentrații inhibitorii minime și concentrații fungicide minime $\leq 0.25\%$, sunt terpinen-4-ol, α -terpineol, linalool, α -pinen și β -pinen, urmate de 1,8-cineol [23].

Într-un studiu realizat în anul 2016, s-au observat beneficiile unor plante cum sunt:

- *Calendula officinalis* (Gălbenele),
- *Hypericum perforatum* (Sunătoare),
- *Matricaria chamomilla* (Mușețel) și
- *Salvia officinalis* (Salvie),

toate cu efecte antibacteriene și antifungice dovedite. Ele ar putea reprezenta o opțiune alternativă pentru tratamentul dermatofitozei, precum și a dermatitelor și otitelor produse de *M. pachydermatis*.

Aceste plante pot fi utilizate într-o gamă largă de afecțiuni ale pielii la câine, care implică componenta inflamatorie. Pentru tratamentul otitei externe și al altor afecțiuni dureroase ale pielii, poate fi luat în considerare și tratamentul topic cu sunătoare și mușețel [72].

Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) prezintă activitate antifungică împotriva dermatofitelor *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis* și

Trichophyton rubrum, precum și efecte inhibitoare împotriva *Malassezia furfur* și *C. albicans* [57].

Prin utilizarea metodei de difuzie în agar s-a observat potențialul antifungic al **Centella asiatica**, astfel extractul alcoolic a demonstrat o activitate considerabilă împotriva diferitelor specii de fungi precum *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* și *Aspergillus niger* [5, 29].

Într-un alt studiu realizat de Hassan et al. [24] (2004) s-a demonstrat activitatea antifungică a gelului de **Aloe vera** asupra dermatofitelor, respectiv *Trichophyton verrucosum*, prin aplicări topice zilnice, rezultatele fiind comparate cu efectele aplicării unui unguent cu 10% iod pentru 20 de zile.

După 6 zile de tratament cu gelul de *Aloe vera* activitatea dermatofitelor a fost redusă semnificativ.

Leziunile au început să scadă treptat și, în două săptămâni, părul a început să crească. În grupul tratat cu iod, leziunile s-au retras după zece zile de tratament și regresia părului a început după două săptămâni. După o lună s-a observat o recuperare completă în ambele grupuri tratate [24].

Usturoiul (*Allium sativum*) prezintă activitate antibacteriană și antifungică, uleiurile esențiale, extractele în apă și etanol inhibă creșterea in vitro a speciilor de *Bacillus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida spp.* și *Cryptococcus spp* [78].

În ceea ce privește activitatea antifungică a **Curcuma longa (Turmeric)**, cel mai semnificativ efect a fost găsit împotriva speciilor de *Candida* și *Paracoccidioides brasiliensis*, deși curcumina a evidențiat un efect fungicid și împotriva altor specii de fungi [42].

Cimbrul (*Thymus vulgaris*)

Componentele majore din compoziția chimică a *Thymus vulgaris* determinată prin GC / MS sunt p-cimen (8,41%), γ -terpinen (30,90%) și timolul (47,59%), în timp ce alte specii de cimbru conțin de asemenea cantități mari de carvacrol, a-terpinil acetat și cismyrtanol [6, 68].

Tulpinile / izolatele de *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Kocuria varians* și *Micrococcus luteus* s-au dovedit a fi sensibile la extractele de cimbru.

Într-un studiu realizat pe izolate de *Candida albicans*, s-a observat că extractul de cimbru, folosind ca solvent metanolul, a avut o activitate pronunțată comparativ cu extracte unde s-au folosit alți solvenți [61].

Oregano (*Oreganum vulgare*)

Carvacolul și timolul sunt principalii compuși din compoziția chimică a oregano, aceștia fiind asociați cu activitatea antimicrobiană a acestuia. A fost studiată activitatea antifungică a *O. vulgare* pe 27 de izolate clinice de *Malassezia furfur*, unde s-a observat o eficiență ridicată împotriva tulpinilor de *M. furfur* cu rezistență la fluconazol.

Potențialul său ca agent antifungic împotriva *Malassezia* poate fi luat în considerare, mai ales în afecțiunile cronice și recurente ale pielii asociate cu *Malassezia* [76].

Dafinul (*Laurus nobilis*)

În compoziția uleiului esențial din *Laurus nobilis*, 1,8-cineol, sabinen și linalool sunt principalele componente, alți compuși fiind prezenți în procente destul de mici.

Zona de inhibiție (mm) pentru diferite concentrații de ulei esențial de *L. nobilis* și de 1,8-cineol împotriva diferitelor specii fungice: *Aspergillus niger*, *A. versicolor*, *Penicillium citrinum* și *P. expansum*. În general, tulpinile fungice au fost sensibile atât la uleiul esențial de *L. nobilis* cât și la 1,8-cineol [37].

Scortisoara (*Cinnamomum verum*)

Principalii constituenți ai uleiului esențial de scortişoară sunt cinamaldehyda (65-80%) și eugenolul (5-10%).

Activitatea antifungică a scortişoarei se poate datora denaturării peretelui fungic cu apariția unor modificări morfologice, cu o reducere în formarea de conidii, scurgerea citoplasmei, pierderea pigmentării și perturbarea structurii celulare care indică degenerarea peretelui fungic [52].

Pau D'arco (*Lapacho* sau *Tabebuia avellanedae* sau *Handroanthus* spp)

Principalii constituenți din Pau D arco sunt 16 chinone, reprezentate atât de naftochinone:

(lapachol 2-7%, menaquinonă-I, deoxilapachol, beta-lapachona, alfa-lapachona și dehidro-alfa-lapachona) cât și de antrachinone [38].

Proprietățile antimicrobiene ale compușilor activi din Pau D'arco au fost demonstrate în mai multe studii clinice, în care au prezentat o activitate puternică in vitro pe lângă cea asupra diferitelor bacterii gram-pozitive și gram-negative și împotriva fungilor și levurilor (inclusiv *Candida albicans*, *Aspergillus* spp.).

S-a raportat că lapacholul are un efect relevant împotriva *Candida albicans*, *Candida tropicalis* și a *Cryptococcus neoformans*, efect similar cu amfotericina B.










Se presupune că activitatea antifungică a lapacholului se datorează interacțiunii sale cu membrana celulară [25].







Într-un studiu in vitro s-a observat că extractul apos de Pau D'arco a determinat inhibarea totală a speciilor de *Penicillium*, și o inhibare parțială a *A. niger* [38].

Alte plante cu efecte antifungice asupra dermatofitelor sunt:

- *Azadirachta indica*,
- *Capparis spinosa*,
- *Anagallis avensis*,
- *Juglans regia*,
- *Inula viscosa*,
- *Phagnalon rupestre*,
- *Plumbago europaea*,
- *Ruscus aculeatus*,
- *Ruta chalepensis*,
- *Salvia fruticosa*,
- *Artemisia judaica*,
- *Ballota undulate*,
- *Cleome amblyocarpa*,
- *Peganum harmala*,
- *Teucrium polium*,
- *Aegle marmelos*,
- *Artemisia sieberi*,
- *Cuminum cyminum*,
- *Foeniculum vulgare*,
- *Heracleum persicum*,
- *Mentha spicata*,
- *Nigella sativa*,
- *Rosmarinus officinalis*,
- *Uncaria tomentosa* [60, 64, 78].

Tabel 1.
Sintează - plante cu activitate antifungică, principalii constituenți și fungii afectați [64, 71]

Plante	Principalii constituenți	Funghi
Nigella sativa [92] 	Terpene	Dermatofiți
Alium sativum (Usturoi) [93] 	Alicină	Candida spp., Cryptococcus spp
Melaleuca alternifolia (arborele de ceai) [87] 	Terpineol, terpinen și cineol	Aspergillus spp., Dermatofiți, Candida albicans
Caryophyllus aromaticus [83] 	Eugenol	Dermatofiți, Candidoze
Curcuma ionga [84] 	Curcumina	Candida, Paracoccidioides brasiliensis
Centella asiatica [81] 	Sesquiterpene: humulene cariofilene germacren	Candida albicans, Aspergillus flavus, Aspergillus niger
Cimbru (Thymus vulgaris) [90] 	p-cimen, γ-terpinen, timolul, carvacrol	Candida albicans
Oregano (Origanum vulgare) [88] 	Carvacolul și timolul	Malassezia furfur
Dafin (Laurus nobilis) [86] 	Cineol, sabinen, linalool	Aspergillus niger, A. versicolor, Penicillium citrinum și P. expansum

Scortisoara (Cinnamomum verum) [82]		Cinamaldehida, eugenolul	A. flavus, Candida spp.
Aloe vera [80]		Antraquinone: aloină și aloe-emodină	Trichophyton verrucosum
Hypericum perforatum (Sunătoare) [85]		Xantone	Dermatofiti, Malassezia furfur, Candida albicans
Mentha spicata [91]		Carvon, limonen	T. rubrum M. gypseum
Rosmarinus officinalis [89]		p-cimen, linalol, terpinen eucaliptol	Microsporum canis
Pau D'arco [94]		Naftochinone (lapachol) antrachinone	Candida albicans, Candida tropicalis, Criptococcus neoformans, Aspergillus spp.

3.2. Propolisul

Propolisul este apreciat încă din cele mai vechi timpuri, activitatea biologică a acestuia fiind direct legată de conținutul de fenoli și flavonoide, acesta este utilizat pe scară largă în industria farmaceutică, cosmetică, veterinară și alimentară.

Acest material complex este folosit de albine ca agent de etanșeizare a stupilor, dar rolul cel mai important al propolisului este prevenirea descompunerii diversilor dăunători uciși după pătrunderea lor în stupi [11, 41].

Propolisul este un produs cu peste 70 de proprietăți farmacologice dovedite, fiind folosit cu succes de către medicii veterinari în: stomatite, otite, rinite, afecțiuni micotice și plăgi. Compoziția propolisului depinde de locul și timpul recoltării. Clasele de substanțe chimice întâlnite în propolis sunt:

- aldehide,
- alcooli,
- acizi și esteri alifatici,
- aminoacizi, acizi și
- esteri aromatici,
- flavone și flavonoizi,
- acizi grași,
- cetone,
- substanțe terpenoidice,
- steroizi,
- zaharuri,
- vitamine,
- elemente minerale [18, 41].

Pe lângă activitatea fungicidă, propolisul prezintă activitate antibacteriană, antivirală, citotoxică, imunomodulatoare. Proprietățile antifungice sunt manifestate mai ales față de speciile genului Candida și dermatofiti, deși inhibă și dezvoltarea altor specii fungice la concentrații destul de mici. Pe lângă

dermatofiti și speciile din genul *Candida*, activitatea antifungică a fost demonstrată și asupra *Trichosporon* spp. și *Rhodotorula* spp. În general, s-a observat că propolisul potențează substanțele medicamentoase antifungice, acționând sinergic cu acestea [11, 41].

Efectul propolisului asupra diferiților agenți bacterieni și micotici diferă în funcție de solvenții folosiți la preparare. Astfel s-a observat că în forma uleioasă propolisul prezintă activitate antimicrobiană largă, în timp ce în soluția de glicerină a acționat în măsură asupra bacteriilor gram-pozitive, iar în soluțiile de etanol și propilenglicol s-a observat o activitate antifungică mai bună împotriva levurilor [70].

Activitatea fungicidă a propolisului a fost demonstrată de Ota et al. [46] asupra 80 de tulpini din speciile *Candida*. Lindenfelser [34] a observat activitatea inhibitoare asupra a 20 de tulpini de la 39 de specii de fungi, dintre care două s-au dovedit a fi rezistente. Activitatea antifungică in vitro a propolisului Turcesc (diferite regiuni și diferite rase de albine) asupra micozelor superficiale a fost cea mai ridicată la probele de propolis colectat de la *Apis mellifera caucasica* [67].

Într-un studiu comparativ s-a observat că extractul etanolic de propolis obținut de la albinele *Melipona beecheii* (Mexic, Yucatan) au prezentat o activitate antifungică mai ridicată împotriva *Candida albicans*, decât extractul etanolic de propolis obținut de la albinele *Apis mellifera* (vezi Fig. 2).

Conținutul total de polifenoli a fost mai mare în cazul extractului în etanol a propolisului de la *A. mellifera* [56].

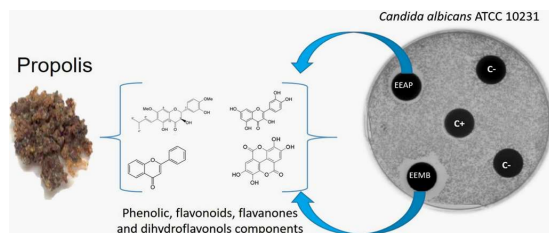


Figura 2. Compoziția a două extracte etanolice de propolis și activitatea antifungică evaluate prin metoda discului asupra *Candida albicans* ATCC 10231 (EEAP - *A. mellifera*; EEMB - *M. beecheii*; C+ - control pozitiv nistatină; C-, control negativ DMSO 1% [56]

2.3. Spirulina

Spirulina platensis sau *Arthrospira platensis* (vezi Fig. 3) este o cianobacterie filamentoasă, nediferențiată, netoxigenică, care a fost folosită ca aliment încă din cele mai vechi timpuri [19].

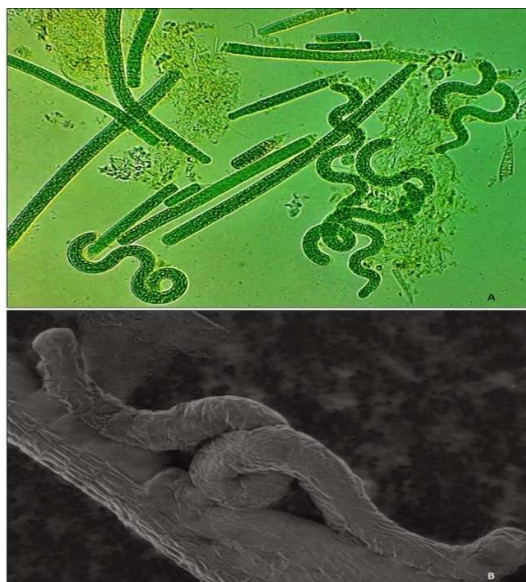


Figura 3. Imagine microscopică (A) și electronomicroscopică (B) a microalgelor de *Spirulina platensis* Fotografie de N. Seyidoglu [66]

Au existat numeroase studii privind acțiunile sale antioxidante și antimicrobiene.

Într-un studiu realizat de El-Baz [19] în 2013 s-au testat efectele împotriva *Candida* ale extractului în etanol de *Spirulina platensis*, astfel s-a confirmat activitatea biologică a extractului de etanol de *Spirulina platensis* împotriva *Candida albicans*.

Usharani et al. [73] au investigat în anul 2015 activitatea antifungică a extractelor brute de alge marine din *Spirulina platensis* împotriva unor agenți fungici (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans* și *Candida glabrata*).

Zona de inhibare a extractelor de *Spirulina platensis* împotriva agenților patogeni fungici a fost cuprinsă între 10 mm și 16 mm la o concentrație de 10 mg/ml.

Extractul de *Spirulina platensis* în metanol (10 mg / ml) a avut cea mai mare zonă de inhibare (16 ±0,6 mm) împotriva *Aspergillus*

flavus urmată de *Aspergillus fumigatus* ($16 \pm 0,5$ mm), *Aspergillus niger* ($15 \pm 0,7$ mm), *Candida albicans* ($14 \pm 0,8$ mm),

Candida glabrata ($14 \pm 0,5$ mm) și *Candida tropicalis* ($13 \pm 0,6$ mm) [73].

2.4. Nanoparticulele și conjugarea lor cu diferite substanțe antifungice

Se cunoaște faptul că nanoparticulele de argint (NA) au fost dezvoltate ca o nouă clasă de agenți antimicrobieni, fiind de asemenea utilizate ca sisteme eficiente de administrare a medicamentelor ce conduc la creșterea potenței medicamentelor [26, 43].

A fost acordat un interes tot mai mare pentru nanoparticulele de argint de-a lungul anilor datorită potențialelor aplicații în medicina umană și animală, în tratarea infecțiilor cutanate, inclusiv dermato-micozelor [20, 53].

Aceste particule, fie singure, fie în combinație cu alte medicamente, pot reprezenta o alternativă terapeutică împotriva microorganismelor rezistente, precum și în cazuri de complicații asociate cu utilizarea de antifungice [43, 53, 54].

Activitatea antimicrobiană a nanoparticulelor de argint a fost demonstrată în diferite studii, inclusiv asupra agenților fungici ai infecțiilor oportuniste, ca de exemplu:

- *Candida albicans*,
- *C. tropicalis*,
- *C. parapsilosis*,
- *C. glabrata*,
- *Trichophyton rubrum*,
- *Trichosporon asahii*,
- *Aspergillus niger*,
- *Rhizoctonia solani*,
- *Curvularia lunata*,
- *Colletotrichum* sp. și
- *Fusarium* spp.

Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că metodele de sinteză utilizate sunt diferite, precum și dimensiunea și structura nanoparticulelor [43].

În anul 2014 s-a studiat acțiunea nistatinului conjugat cu nanocompozite magnetice asupra *Candida albicans*,

observând o eficacitate crescută a acestui conjugat, în comparație cu administrarea singulară de nistatin.

În anul 2017, într-un alt studiu s-a observat o eficiență crescută a nistatinului conjugat cu nanoparticule de acid polilactic și acid poliglicolic, comparativ cu administrarea nistatinului pur.

Pe lângă nistatin s-au efectuat studii și pe fluconazol, care a fost acoperit cu nanoparticule de argint, și care a prezentat de asemenea o eficacitate sporită asupra dermatofitelor [26].

Eficacitatea medicamentelor antifungice este îmbunătățită prin conjugarea acestora cu nanoparticule de argint.

Aceasta a fost demonstrată prin studiile arătate mai sus precum și de un alt studiu din anul 2018 [26], unde la o concentrație de 300 μg /ml, efectele fungistatice asupra *Candida albicans* ale nistatinului și flucitozinei au fost de numai 30% pentru nistatin, respectiv 33% pentru flucitozină, comparativ cu un procent de 50%, respectiv 62% când cele două substanțe antifungice au fost conjugate cu nanoparticule de argint, la aceeași concentrație.

Asupra *Aspergillus brasiliensis*, nistatinul singur, a avut o proporție de inhibare de 80% în concentrație de 400 μg / ml, iar flucitozina singură nu a prezentat eficacitate terapeutică, fiind rezistentă.

Totuși, această tulpină de *A. brasiliensis* s-a dovedit a fi clar sensibilă față de conjugatul flucitozina-nanoparticule de argint, cu o inhibare de 100% la o concentrație de 400 μg / ml, iar complexul nistatin-nanoparticule de argint a prezentat un procent de inhibare crescut, de la 80% la 95% [26].

Ca alternative, mai pot fi utilizați și compușii vegetali fie pentru conjugarea cu nanoparticule de argint, fie pentru o sinteză verde de nanoparticule de argint.

Studiile au arătat că uleiul esențial de oregano (*Origanum vulgare*) și nanoparticulele de argint au o activitate antibacteriană puternică. S-a studiat efectul antibacterian al unei combinații de nanoparticule de argint sintetizate biologic produse de *Fusarium oxysporum* și a uleiului esențial de oregano împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-

negative, inclusiv a tulpinilor multirezistente [62].

Într-un studiu efectuat în Turcia, s-a realizat o sinteză verde de nanoparticule de argint, care prezintă avantaje precum eliminarea utilizării substanțelor chimice scumpe, consumul de energie mai mic și generarea de produse ecologice.

În acest scop, nanoparticulele de argint utilizate în experimentele acestui studiu au fost sintetizate folosind eugenolul (din extract de cuișoare).

Rezultatele au arătat că eugenolul ca material biologic a adus o potențare a efectului în comparație cu celelalte materiale găsite în literatură, cu un diametru al zonelor de inhibare a nanoparticulelor de argint de $10,8 \pm 0,8$ mm pentru *C. albicans* [69].

Eugenolul este o hidroxifenil-propilenă, care se găsește în mod natural în uleiurile esențiale ale mai multor plante aparținând familiilor Lamiaceae, Lauraceae, Myrtaceae și Myristicaceae.

Este unul dintre principalii constituenți ai uleiului de cuișoare (*Syzygium aromaticum*

(L.). S-a descoperit că eugenolul inhibă activitatea ATP-azei la *Candida* spp. la o concentrație de 500 μ g/ml (valoarea concentrației minime inhibitoare).

Khan și colab. (2011) au sugerat, pe baza studiului lor, că tratamentul cu eugenol și metil eugenol asupra *C. albicans* a indus un răspuns la stres oxidativ caracterizat prin niveluri crescute de superoxid dismutază și, în consecință, speciile reactive de oxigen crescute care au cauzat peroxidarea lipidică a membranelor citoplasmice și moartea celulară [40].

Într-un studiu din anul 2020, s-a realizat o sinteză verde de nanoparticule de aur (Au NP) de această dată, folosind doar un extract de spirulină (*S. maxima*) ca agent reducător.

Rezultatele studiului au indicat că AuNP obținute prin această sinteză verde posedă o bună biocompatibilitate și o activitate anticandida ridicată atât in vitro cât și in vivo (vezi Fig. 4) [17].

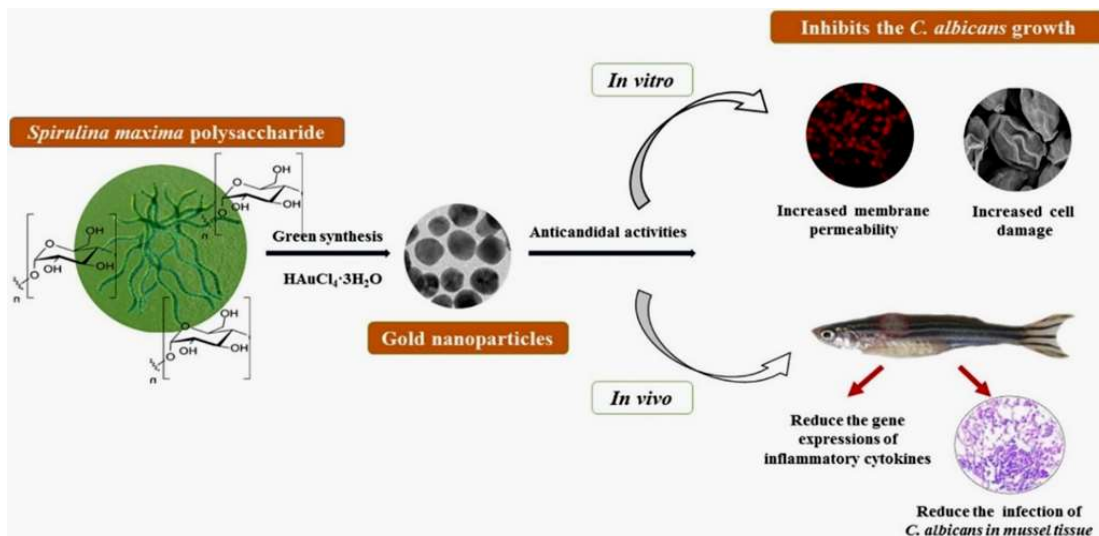


Figura 4. Sinteza verde de nanoparticule de aur folosind *Spirulina maxima* și activitatea împotriva *C. albicans* [17].

2.5. Hidrogelul activat cu plasmă (PAH)

Apa activată cu plasmă non-termică (PAW) face parte din o nouă generație de dezinfectanți / decontaminanți așa-numiți

"neconvenționali" extrem de eficienți împotriva microorganismelor de interes medical [35].

Datorită capacității sale antifungice și de biosiguranță, PAW a fost investigată în ultimul timp în mai multe domenii, în special cu

aplicații medicale și chiar cu o potențială utilizare ca apă de gură.

Cu toate acestea, deoarece PAW este lichid, la aplicare acesta va curge sau se va volatiliza după ce a fost aplicat într-o anumită regiune, astfel forma de aplicare fiind o provocare [33].

Astfel, într-un studiu publicat în 2019 [79], s-a încercat o formulare care să încorporeze PAW sub formă de hidrogel (pe bază de acrilamidă) și s-a urmărit eficacitatea acestui hidrogel și posibilitatea folosirii acestuia ca un nou produs cu activitate antifungică.

În acest studiu, capacitatea antifungică a PAH au fost evaluată prin măsurarea zonelor de inhibare.

Fungul tip folosit pentru testarea capacității antifungice a fost *Candida albicans*.

De asemenea, pe lângă lotul de control, în hidrogeluri s-a încorporat și 100 μ M de fluconazol, formând un grup de control pozitiv.

Rezultatele au demonstrat că eficacitatea terapeutică a hidrogelului a fost mai bună decât cea a grupului de control (fluconazol) iar din punct de vedere al timpului, PAH prezintă o activitate antifungică mai îndelungată decât PAW [79].

Activitatea antifungică a PAH este determinată de prezența radicalilor hidroxil (OH) și azotat (NO₃) [79], vezi Fig. 5.

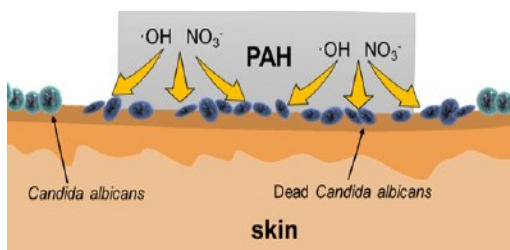


Figura 5. Activitatea radicalilor liberi asupra *Candida albicans*, preluată după [79]

6. Alte direcții de abordare a problemei rezistenței

Pe lângă cele prezentate anterior există și alte preocupări, mult mai recente, pentru rezolvarea problemei rezistenței la antifungice, și anume prin obținerea de structuri noi cu activitate antifungică, pe baza unor **noi ținte**

de la nivelul celulei fungice, precum și folosirea unor **produse biofarmaceutice**.

Produsele biofarmaceutice

Sunt studiate o serie de produse biofarmaceutice care sunt considerate terapii noi, care pot fi utilizate în terapia antifungică [44]:

- Anticorpii monoclonali
- Imunoterapia cu citokine
- Vaccinuri
- Peptide antifungice

Posibile noi ținte în terapia antifungică

Dezvoltarea instrumentelor pentru studiile genetice funcționale în asociere cu noile tehnologii moleculare de mare performanță a fost esențială pentru generarea unei noi liste de potențiale ținte ale antifungicelor [44].

Cu siguranță în următorii ani această listă va crește și mai mult, datorită nevoii urgente de a găsi variante de tratament, aceste noi ținte reprezentând un nou orizont pentru dezvoltarea unui arsenal terapeutic mai larg împotriva infecțiilor fungice din ce în ce mai frecvente. Din categoria funcțiilor celulare care pot reprezenta o țintă pentru antifungice putem enumera:

- biosinteza glucosfingolipidelor,
- proteina de ancorare GPI,
- calea pirimidinei,
- biosinteza aminoacizilor,
- ciclul glioxilatului,
- sideroforul,
- căile de semnalizare,
- factorii transcripționali și
- deacetilarea histonelor.

Principalele strategii care ar putea fi utilizate pentru identificarea de noi molecule, inclusiv biofarmaceutice, pentru cercetarea și dezvoltarea de noi medicamente antifungice sunt prezentate în Figura 6 [44].

O bună parte din cele prezentate se află deja în studii preclinice sau clinice [44].

Glucosfingolipidele sunt componente ale membranei plasmatică care reglează replicarea și patogenitatea mai multor fungi.

Proteinele manozilate sunt atașate de peretele fungic prin **ancore de Glicozilfosfatidilinozitolul (GPI)** pentru menținerea integrității și homeostaziei peretelui celular fungic.

Ciclul glioxilatului permite celulelor fungice să se adapteze și să supraviețuiască în gazdă în condiții limitate de nutrienți [44].

Deoarece **factorii transcripționali** sunt principalii reglatori ai mai multor gene implicate într-o varietate de funcții celulare, studii recente au arătat că inhibarea acestor molecule provoacă o perturbare a expresiei genetice a celulelor fungice, culminând cu

moartea celulară. Folosirea inhibitorilor epigenetici pentru a modula expresia genică a agenților patogeni fungici este o altă metodă, deja aplicată în terapia cancerului, pentru a ținti **deacetilazele histonelor**, care sunt responsabile pentru îndepărtarea grupărilor acetil din histone și din alte proteine, în general reducând transcripția și expresia genelor. Aceste proteine joacă un rol esențial în modularea virulenței, a rezistenței la medicamente și morfogeneza agenților patogeni fungici [44].

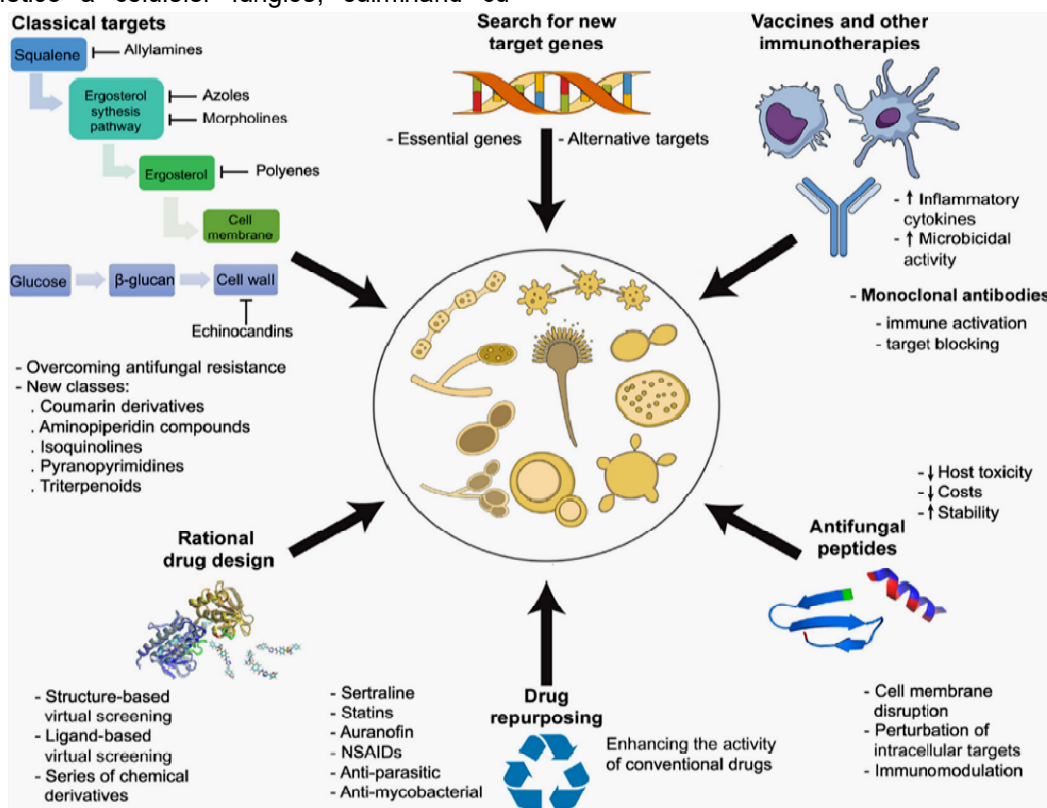


Figura 6. Principalele strategii pentru cercetarea și dezvoltarea de noi medicamente antifungice[44]

Bibliografie

1. **Alvarez-Perez S, Garcia ME, Cutuli MT et al., 2016**, Acquired multi-azole resistance in *Candida tropicalis* during persistent urinary tract infection in a dog, *Med Mycol Case Rep*, 11: 9–12.
2. **Al-Yasiri MH, Normand AC, L'Ollivier C, 2016**, Opportunistic fungal pathogen *Candida glabrata* circulates between humans and yellow-legged gulls. *Sci Rep*; 6: 36157.
3. **Angileri, M., 2019**, Azole resistance of *Malassezia pachydermatis* causing treatment failure in a dog, *Med. Mycol. Case Rep.*, 23: 58–61.
4. **Beltaire KA, Cheong SH, Coutinho da Silva MA., 2012**, Retrospective study on equine uterine fungal isolates and antifungal susceptibility patterns (1999–2011). *Equine Vet J Suppl.*; 43: 84–87.
5. **Bobbarala, V., Katikala, P.K., Naidu, K.C., Penumajji, S., 2009**, Antifungal activity of selected plant extracts against

- phytopathogenic fungi *Aspergillus niger* F2723, Indian J of Sci and Tech 2(4): 87-90
6. **Borugă O, Jianu C, Mișcă C, Goleț I, Gruia AT, Horhat FG, 2014**, Thymus vulgaris essential oil: chemical composition and antimicrobial activity, Journal of Medicine and Life Volume 7, Issue 3
 7. **Brilhante RS, Bittencourt PV, Castelo-Branco D., 2016**, Trends in antifungal susceptibility and virulence of *Candida* spp. from the nasolacrimal duct of horses. Med Mycol. 54: 147–154.
 8. **Byrnes E.J., Bartlett H.K., Perfect J.R., Heitman J., 2011**, *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals, Microbes and Infection, Volume 13, Issue 11, Pages 895-907
 9. **Cafarchia, C., Iatta, R., Immediato, D., 2015**, Azole susceptibility of *Malassezia pachydermatis* and *Malassezia furfur* and tentative epidemiological cut-off values, Med. Mycol., 53(7):743-8.
 10. **Case T.N., Heitman J., Cowen L., 2020**, The Rise of Fungi: A Report on the CIFAR Program Fungal Kingdom: Threats & Opportunities Inaugural Meeting, Genes-Genomes-Genetics, Volume 10, 1837-1842.
 11. **Cibanal, L., Fernández, G., Krepper, C., Pellegrini, L., Gallez, A., 2019**, Advances in the Development of a Biofungicide: Physical-Chemical Characterization and Antifungal Activity of Propolis Uruguay vol.23 no.2 Montevideo.
 12. **Cordeiro R, de Oliveira JS, Castelo-Branco D, 2015.**, *Candida tropicalis* isolates obtained from veterinary sources show resistance to azoles and produce virulence factors. Med Mycol.; 53: 145–152.
 13. **Corneli, O., Călin, M., 2016**, Antibiotice antifungice: clasificare, mecanisme de acțiune și mecanisme de rezistență, Ed. Medichub Media, București
 14. **Cristina, R.T., Moruzi R.F., Dumitrescu, E., Muselin, F., Doma, A.O., 2020**, Modalități de instalare a rezistenței la antimicrobiene și studierea eficacității antimicrobienele, Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug, Vol. 14(1).
 15. **Cristina, R.T., Teusdea V. 2008**, Ghid de farmacie și terapeutică veterinară Editura Brumar, Timisoara
 16. **Cristina, R.T., Moruzi, R.F., Dumitrescu, E., Muselin, F., Doma, A.O., 2020**, Răspunsul microorganismelor la tratamentele antimicrobiene, Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug Vol. 14(1) Iunie
 17. **Dananjaya, S.H.S., Thu Thao, N.T., Wijerathna, H.M.S.M, Lee Jisoo, M. Edussuriya, Dongrack Choi, Saravana, R.K., 2020**, In vitro and in vivo anticandidal efficacy of green synthesized gold nanoparticles using *Spirulina maxima* polysaccharide, Process Biochemistry, Volume 92, Pages 138-148,
 18. **Dumitrescu, E., Cristina, R.T., 2015**, Elemente de terapie alternativă și complementară în medicina veterinară, Ed. Solness, Timișoara
 19. **El-Baz F.K., 2013**, In vitro antiviral and antimicrobial activities of *Spirulina platensis* extract. În: J Appl Pharm Sci. 3(12), p.52–56.
 20. **Ge L, Li Q, Wang M, Ouyang J, Li X, Xing MM, 2014**, Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity, Int J Nanomedicine. 9():2399-407.
 21. **Giguere S., Prescott J.F., Dowling P., 2013**, Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine Fifth Edition, Ed. Wiley Blackwell
 22. **Goncalves SS, Souza AC, Chowdhary A., 2016**, Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. Mycoses. 59: 198–219.
 23. **Hammer K. A., Carson C.F., Riley T. V., 2003**, Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil, Journal of Applied Microbiology, 95, 853–860
 24. **Hassan, Y.H., El-Sayed, M., Salah, M., Ahmed, Z., 2004**, Efficacy of aloe vera gel leaves for treatment of skin affection among animals. treatment trial of calves Dermatophytosis, 1st Ann. Confr., FVM., Moshtohor
 25. **Hidayat H., Karsten K., Viqar U.A, Ghulam A., Green I, 2007**, Lapachol: an overview, ARKIVOC(ii) 145-171 Page 145 ©ARKAT USA, Inc.
 26. **Hussain, A.M., Ahmed, D., Ayaz, A., Perveen, S., Shakil, A., Anis, I., Shah, M.R., Khan, N.A., 2018**, Combination Therapy of Clinically Approved Antifungal

- Drugs Is Enhanced by Conjugation with Silver Nanoparticles, *International Microbiology*
27. **Iatta, R., Puttilli, M., Immediato, D., Otranto, D., Cafarchia, C., 2016**, The role of drug efflux pumps in *Malassezia pachydermatis* and *Malassezia furfur* defence against azoles, *Mycoses* 60 (3):178–182.
 28. **Iulian, O., 2015**, Abordări contemporane în sensibilitatea și rezistența antifungică, *Buletinul AȘM. Științele vieții*. Nr. 3(327).
 29. **Jagtap, N.S., Khadabadi, S.S., Ghorpade, D.S., Banarase, N.B., Naphade, S.S., 2009**, Antimicrobial and antifungal activity of *Centella asiatica* (L.) Urban, Umbeliferae, *Res J. Pharm. and Tech* 2 (2): 328-330
 30. **Jesus, F., 2011**, In vitro susceptibility of fluconazole-susceptible and -resistant isolates of *Malassezia pachydermatis* against azoles, *Vet. Microbiol.* 152(1-2):161-4.
 31. **Kano R., Yokoi S., Kariya N., Oshimo K., Kamata H., 2018**, Multi-azole-resistant strain of *Malassezia pachydermatis* isolated from a canine *Malassezia dermatitis*. *Med. Mycol.*
 32. **Ksiezopolska, E.; Gabaldón, T., 2018**, Evolutionary Emergence of Drug Resistance in *Candida* Opportunistic Pathogens. *Genes*, 9, 461.
 33. **Li, Y.; Pan, J.; Ye, G.; Zhang, Q.; Wang, J.; Zhang, J.; Fang, J., 2017**, In Vitro Studies of the Antimicrobial Effect of Non-Thermal Plasma- Activated Water as a Novel Mouthwash. *Eur. J. Oral Sci.* 125, 463–470.
 34. **Lindenfelser AL., 1967**, Antimicrobial activity of propolis. *AmericanBee J.*,107:90–92.
 35. **Lipovan, I., Andra, Bostănaru, A., Năstasă, V., 2015**, Assessment of the Antimicrobial Effect of Non-Thermal Plasma Activated Water Against Coagulase-Positive Staphylococci, *Napoca. Veterinary Medicine*, vol.72, nr.2.
 36. **Lord AT, Mohandas K, Somanath S, 2010**, Multidrug resistant yeasts in synanthropic wild birds. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 9: 11.
 37. **Lucia C, Nazzaro F, Fatima S, Aliberti L, DeMartino L, Fratianni F, Coppola R, De Feo V, 2017**, *Laurus nobilis*: Composition of Essential Oil and Its Biological Activities, *Molecules*, 22, 930.
 38. **Magro, A., Bastos, M., Carolino, M., Mexia, A., 2007**, Antifungal activity of plant extracts, *Integrated Protection of Stored Products*, IOBC/wprs Bulletin Vol. 30 (2) , 291-295
 39. **Mahlo, S.M., Chauke, H.R., McGaw, L., Eloff, J., 2016**, Antioxidant and antifungal activity of selected medicinal plant extracts against phytopathogenic fungi, *Afr J Tradit Complement Altern Med* 3;13(4):216-222
 40. **Marchese, A, Barbieri, R, Coppo, Orhan, I, Daglia, M, Nabavi, S, Izadi, M, Abdollahi, M, Seyed Mohammad Nabavi, Marjan Ajami, 2017**, Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint, *Critical Reviews in Microbiology*.
 41. **Mareș, M., Năstasă, V., Moraru, R., 2013**, *Terapia antifungică în medicina veterinară*, Ed. PIM, Iași
 42. **Moghadamtousi, Z.S., Kadir, A.H, Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., Zandi, K., 2014**, A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin, *Biomed Res Int.* 186864.
 43. **Mussin, J.E., Roldán, M.V., Rojas, F., Pellegrini, N., 2019**, Antifungal activity of silver nanoparticles in combination with ketoconazole against *Malassezia furfur* *AMB Expr* 9:131
 44. **Nicola A.M, Albuquerque P., Paes H.C., Fernandes L., Costa F.F., Kioshima E.S., Abadio A.K.R., Bocca A.L., Felipe MS., 2019**, Antifungal drugs: new insights in research & development. *Pharmacol Ther.* 195:21-38.
 45. **Nijima, M., Kano, R., 2011**, An azole-resistant isolate of *Malassezia pachydermatis*, *Vet. Microbiol.* 149(1-2):288-90.
 46. **Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, Shimuzu MT., 2001**, Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses.*;44:375–378.
 47. **Perlin S. David, 2014**, Antifungal drug resistance: do molecular methods provide a way forward? *Curr Opin Infect Dis.* 22(6): 568–573.

48. **Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ, 2008**, In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol.* Jan; 46(1):150-6.
49. **Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM, Fu W, Colombo AL, Rodriguez-Noriega E, 2007**, Global Antifungal Surveillance Study. *J Clin Microbiol.* Jun; 45(6):1735-45.
50. **Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, 2013**, Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J Clin Microbiol.* 51: 2571–2581.
51. **Pinto, E., Vale-Silva, L., Cavaleiro, C., Salgueiro, L., 2009**, Antifungal activity of the clove essential oil from *Syzygium aromaticum* on *Candida*, *Aspergillus* and dermatophyte species, *J Med Microbiol* 58(Pt 11):1454-62
52. **Radwan, I.A., A.H. Abed, M.R. Abeer, M.A. Ibrahim, A.S. Abdallah, 2014**, Effect of Thyme, Clove and Cinnamon Essential Oils on *Candida Albicans* and Moulds Isolated from Different Sources, *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 9(4): 303.314
53. **Rai M, Yadav A, Gade A, 2009**, Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials, *Biotechnol Adv.* 27(1):76-83.
54. **Rai M.K., Deshmukh S.D., Ingle A.P., Gade A.K., 2012**, Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria, *J Appl Microbiol.* 112(5):841-52.
55. **Rai, M., Mares, D., 2003**, Plant-derived antimycotics: Current trends and future prospects, The Haworth Press, New York
56. **Ramón-Sierra, J., Peraza-López, E., Rodríguez-Borges, R., Yam-Puc, A., Madera-Santana, T., Ortiz-Vázquez, E., 2019**, Partial characterization of ethanolic extract of *Melipona beecheii* propolis and in vitro evaluation of its antifungal activity, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Volume 29, Issue 3, Pages 319-324.
57. **Rawat, S., Jain, A., Jain, S., 2008**, Recent Herbal Trends against Fungal Infections: A Review, *Pharmacognosy Reviews* 2:257-265.
58. **Revie, N., Iyer, K., Robbins, N., Cowen, L., 2018**, Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact, *Curr Opin Microbiol.* ;45:70-76.
59. **Riviere, J.E., Papich, M.G., 2018**, *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Tenth Edition, Ed. Wiley Blackwel.
60. **Rodino, S., Filder, G., Butu, A., Negoescu, C., 2015**, Research Regarding the Antimicrobial Activity of Plant Extracts, University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca
61. **Sahin, F.I., Karaman, M. Güllüce, H. Ögütçü, M. Sengül, A. Adıgüzel S. Öztürk, R. Kotan, 2003**, Evaluation of antimicrobial activities of *Satureja hortensis* L, *Journal of Ethnopharmacology* 87:61–65
62. **Sara S, Larissa C. de Camargo, Cesar A. C. Lancheros, Sueli F. Yamada-Ogatta, Celso V. Nakamura, Admilton G. de Oliveira, Célia G. T. J. Andrade, Nelson Duran, Gerson Nakazato, Renata K. T. Kobayashi, 2016**, Synergistic and Additive Effect of Oregano Essential Oil and Biological Silver Nanoparticles against Multidrug-Resistant Bacterial Strains, *Front. Microbiol.*
63. **Scorzoni L, de Paula e Silva ACA, Marcos CM, Assato PA, de Melo WCMA, de Oliveira HC, Costa-Orlandi CB, Mendes-Giannini MJS, Fusco-Almeida AM, 2017**, Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis. *Front. Microbiol.* 8:36.
64. **Sepahvand, A., Eliasy, H., Mohammadi, M., Safarzadeh, A., Azarbaijani, K., Shahsavari, S., Alizadeh, M., Beyranvand F., 2018**, A review of the most effective medicinal plants for dermatophytosis in traditional medicine, *Biomedical Research and Therapy*, Vol 5 No 6, 2378-2388
65. **Seyedmojtaba S., Bosco S.M, Hoog S., Ebel F., Elad D., Gomes R., Jacobsen I., Jensen H., Martel A., Mignon B., Pasmans F., Piecková E., Rodrigues**

- A.M., Singh K., Vicente V., Wibbelt G., Wiederhold N., Guillot J., 2018**, Fungal infections in animals: a patchwork of different situations, *Med Mycol.*; 56(Suppl 1): S165–S187
66. **Seyidoglu, N., Inan S., Aydin, C., A** Prominent Superfood: *Spirulina platensis*, *Superfood and Functional Food - The Development of Superfoods and Their Roles as Medicine*, Naofumi Shiomi and Viduranga Waisundara, IntechOpen.
67. **Sibel, Si., Nedret, A., Koç, D., 2005**, Antifungal Activities of Propolis Collected by Different Races of Honeybees Against Yeasts Isolated From Patients With Superficial Mycoses, *Journal of Pharmacological Sci*, Volume 99 Issue 1
68. **Tatjana M, Radnović D, Kitić D, Zlatković B, Ristić M, Branković S, 2009**, Chemical composition and antimicrobial activity of *Satureja hortensis* L. essential oil, *Cent. Eur. J. Biol.* • 4(3) • 2009 • 411–416
69. **Tekin, V., Guldu, K.O., Dervis, E., Kilcar, A.Y., Uygur, E., Muftuler, Z.B., 2019**, Green synthesis of silver nanoparticles by using eugenol and evaluation of antimicrobial potential, *Applied Organometallic Chemistry* 33
70. **Tosi, B., Donini, A., Romagnoli, C., Bruni, A., 1996**, Antimicrobial Activity of Some Commercial Extracts of Propolis Prepared with Different Solvents, *Phytotherapy Research*, VOL. 10, 335-336
71. **Trakranrungsie, N., 2011**, Plant derived antifungals- trends and potential applications in veterinary medicine: A mini-review, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Science, Mahidol University
72. **Tresch, M., Meike, M., Hannah, A., Matthias, M., Petra, R., Michael, W., 2016**, Medicinal plants as therapeutic options for topical treatment in canine dermatology? A systematic review, *BMC Veterinary Research*.
73. **Usharani, G. Srinivasan, S. Sivasakthi and P. Saranraj, 2015**, Antimicrobial Activity of *Spirulina platensis* Solvent Extracts Against Pathogenic Bacteria and Fungi, *Advances in Biological Research* 9 (5): 292-298
74. **Vandeputte, P., Ferrari, S., 2017**, Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections, *International Journal of Microbiology*.
75. **Vermeulen E, Lagrou K, Verweij PE., 2013**, Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a growing public health concern. *Curr Opin Infect Dis.*; 26: 493–500.
76. **Vinciguerra, V., Rojas, F., Tedesco, V., Giusiano G., Angiolella, A., 2018**, Chemical characterization and antifungal activity of *Origanum vulgare*, *Thymus vulgaris* essential oils and carvacrol against *Malassezia furfur*, *Natural Product Research*
77. **Wiederhold, N.P., 2017**, Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat, *Infect Drug Resist.*, Aug 29;10:249-259.
78. **Wynn, S.G, Fougère, J.B., 2007**, *Veterinary Herbal Medicine*, Ed. Mosby
79. **Zhengxin L., Yongping Z., Jie D., Jiabin Z., Feihong D., Kaile W., Jue Z., 2019**, A Novel Antifungal Plasma-Activated Hydrogel, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 11, 22941–22949
80. ***https://en.wikipedia.org/wiki/Aloe_vera
81. ***https://en.wikipedia.org/wiki/Centella_asiatica
82. ***https://en.wikipedia.org/wiki/Cinnamomum_verum
83. ***<https://en.wikipedia.org/wiki/Clove>
84. ***<https://en.wikipedia.org/wiki/Curcuma>
85. ***https://en.wikipedia.org/wiki/Hypericum_perforatum
86. ***https://en.wikipedia.org/wiki/Laurus_nobilis
87. ***https://en.wikipedia.org/wiki/Melaleuca_alternifolia
88. ***<https://en.wikipedia.org/wiki/Oregano>
89. ***<https://en.wikipedia.org/wiki/Rosemary>
90. ***https://en.wikipedia.org/wiki/Thymus_vulgaris
91. ***https://ro.wikipedia.org/wiki/Mentha_spicata
92. ***<https://ro.wikipedia.org/wiki/Negrilic%C4%83>
93. ***<https://ro.wikipedia.org/wiki/Usturoi>
94. ***<https://www.natmedtalk.com/wiki/File:Pau-darco-tree.jpg>



PRODUSE ANTIPARAZITARE

LEVASOL
AMPROLIUM FP 10%

FASCIOZONE
PYRATEL
HELMIZOL A 10
HELMIZOL A 2,5

EVOMEZ
EVOMEZ PLUS
SINGAL F
PYRATEL CO

COCCISTOP S
DIAZINOL
CYPER-VET

Amprolium FP 10%
Cocostop S
Cyper-Vet 10%
Diazinol
Evomec
Evomec Plus
Fasciozone
Helmizol A 10
Helmizol A 2,5
Levasol
Prazicest
Pyratel CD
Vermizol A 100
Singal F

Institutul Pasteur
www.pasteur.ro

▼ *Lucrări originale / Original works*

Studiul compușilor volatili și activitatea antimicrobiană a uleiurilor esențiale de Thuia

Study of volatile compounds and antimicrobial activity of Thuja essential oils

Dumitrescu E., Kraunovic M.C., Orășan-Alic A.S., Moruzi R.F., Mohamed E.,
Doma A.O., Muselin F., Cristina R.T.
FMV Timișoara

eugeniadumitrescu@usab-tm.ro

Cuvinte cheie: Thuia, compuși volatili, activitate antimicrobiană.

Key words: Thuia, volatile compounds, antimicrobial activity.

Rezumat

Timp de peste 5.000 de ani, diferite culturi au folosit aceste uleiuri din plante pentru o multitudine de probleme de sănătate. Istoria folosirii uleiurilor esențiale are rădăcini în antichitate în țări precum Persia, India, Egipt, China. Uleiurile esențiale se formează în general în perioada de înflorire a plantelor și se acumulează în flori, fructe, frunze, rădăcini sau scoarță. Compoziția chimică a unui ulei esențial obținut dintr-o plantă diferă în funcție de părțile plantei din care a fost extras. În prezenta lucrare sunt enumerate informații despre arbuștii Thuia unde sunt încadrate 5 specii de arbori, dintre care doi sunt originari din America de Nord (*Thuja occidentalis*, *T. plicata*) și trei din Asia de Vest (*Thuja koraiensis*, *T. standishii*, *T. sutchuenensis*). Este prezentată taxonomia, compoziția chimică, proprietățile farmacologice precum și noțiuni despre uleiurile esențiale de Thuia. În partea de cercetări este prezentată identificarea compușilor volatili din uleiul esențial de Thuia prin metoda GC-MS și testarea efectului antimicrobian al uleiului esențial de Thuia.

Abstract

For over 5,000 years, various crops have used these herbal oils for a variety of health problems. The history of the use of essential oils has its roots in antiquity in countries such as Persia, India, Egypt, China. Essential oils are generally formed during the flowering period of plants and accumulate in flowers, fruits, leaves, roots or bark. The chemical composition of an essential oil obtained from a plant differs depending on the parts of the plant from which it was extracted. This paper lists information about Thuja shrubs which includes 5 species of trees, two of which are native to North America (*Thuja occidentalis*, *Thuja plicata*) and three from Western Asia (*Thuja koraiensis*, *Thuja standishii*, *Thuja sutchuenensis*). It presents taxonomy, chemical composition, pharmacological properties and notions about Thuja essential oils. The research part presents the identification of volatile compounds in thuja essential oil by GC-MS method and testing the antimicrobial effect of thuja essential oil.

Introducere

Uleiurile esențiale conțin un amestec foarte complex de molecule volatile care pot fi clasificate în două grupe principale, în funcție de structura lor moleculară:

1. Terpene și terpenoide

Terpenele și terpenoidele sunt hidrocarburi formate prin combinarea a mai multor unități de izopren. În timp ce majoritatea terpenelor nu posedă activitate antimicrobiană

semnificativă, multe terpenoide sunt antimicrobiene puternice.

2. Fenilpropanoide

Fenilpropanoidele sunt o familie diversă de molecule care sunt sintetizate din aminoacizii fenilalanină și tirozină.

Activitatea lor antimicrobiană variază de la compus la compus.

Există mai multe mecanisme prin care uleiurile esențiale acționează asupra bacteriilor:

1. Toxicitate asupra peretelui celular

Datorită naturii hidrofobe a uleiurilor esențiale, acestea sunt capabile să se lege de peretele bacterian și să acționeze în moduri diferite pentru a le perturba, pentru a crește permeabilitatea și a cauza pierderea componentelor celulare. În cele din urmă, acest lucru duce la moartea bacteriilor.

2. Acțiune asupra sinteza proteinelor

Diferitele componente ale uleiurilor esențiale modifică anumite căi de sinteză a proteinelor.

3. Reducerea nivelului ATP intracelular

Adenozin trifosfatul (ATP) este "unitatea moleculară de schimb" a transferului de energie în celule și este vital pentru metabolismul celular.

4. Reducerea pH-ului intracelular

5. Modificări ale citoplasmei

Unele uleiuri esențiale (scorțișoară, oregano) determină coagularea materialului proteic în citoplasmă.

Obiectiv:

Pornind de la considerentul că, proprietățile farmacologice și cele terapeutice ale unui ulei esențial sunt date de componentele lor chimice, componente care diferă în funcție de proveniență, sol, temperatură, umiditate etc., ne-am propus să determinăm conținutul în compuși volatili a uleiului esențial de Thuia procurat din comerț și să testăm efectul antimicrobian al acestuia.

1. Noțiuni generale despre arbuștii din genul Thuia

În Genul *Thuja* sunt încadrate cinci specii de arbori, dintre care două sunt originare din America de Nord

În Europa aceștia se folosesc mai mult în scopuri ornamentale [1, 6].

Părțile medicinale sunt reprezentate de frunze, conuri și tulpină, din care se obțin tincturi, extracte, uleiuri esențiale.

Lemnul este ușor, moale și aromatic. Se poate tăia ușor și rezistă timp de zeci de ani.

Lemnul se poate folosi la obținerea unor cufere pentru haine, care sunt repelente împotriva moliiilor. De asemenea lemnul se mai poate folosi la fabricarea gardurilor sau parilor [7].

Lemnul speciei *Thuja plicata* este folosit pentru fabricarea coardelor folosite la chitare. În secolul XIX arborii din acest gen se foloseau sub formă de tinctură sau unguent pentru tratarea verucilor, negilor, dermatofitozelor și a candidozei orale.

Indigenii din Canada, foloseau frunzele de *Thuja occidentalis* pentru a face ceai pe care îl consumau pentru prevenția scorbutului.

S-a demonstrat că acesta conține 50 mg vitamina C în 100 g produs.

Amerindienii creșteau *Thuja spp* pentru lemn și în scopuri medicinale. Acestia foloseau preparatele din Thuja pentru tratarea tusei, febrei, cefaleei, tulburărilor menstruale, dar și a durerilor musculare [16].

De-a lungul timpului s-au demonstrat efectele antivirale, antioxidante, antimicrobiene și antidiareice ale extractelor de *Thuja occidentalis*. Acestea au fost folosite pentru tratarea catarului bronhial, cistitei, psoriazisului, carcinoamelor uterine, amenoreei și reumatismului.

Uleiul esențial obținut din acești arbori conține thujonă, substanță care a fost studiată pentru efectul antagonist asupra receptorilor GABA [17].

În prezent se folosesc uleiurile esențiale sau tincturile, ambele cu efect antibacterian.

S-a demonstrat că extractul de *Thuja* are efect antibacterian, acționând atât asupra bacteriilor Gram pozitive cât și pe cele Gram negative [5].

Se folosește mai des în tratarea infecțiilor acute sau cronice ale tractului respirator superior, ca antibiotic adjuvant în infecțiile bacteriene severe, cum ar fi:

- bronșita,
- angina,
- faringita,
- otita medie și
- sinuzita.

Proprietățile imunostimulatoare și antivirale se bazează pe creșterea proliferării limfocitelor T și producerea interleukinei-2.

1.1. Încadrarea taxonomică a arbuștilor din genul *Thuja*

Thuja spp este un conifer hermafrodit, încadrat în:

Genul *Thuja*,
Subfamilia *Thujoideae*,
Familia *Cupressaceae*, care face parte din
Ordinul *Pinales*,
Clasa *Pinopsida*,
Subîncręgătura *Pinophyta*,
Încręgătura *Spermatophyta* [20].

Denumirea populară a acestui arbore este „arborele vieții”. Din genul *Thuja* fac parte două specii originare din America de Nord:

- *Thuja occidentalis*,
 - *Thuja plicata* și
- trei specii originare din Asia:
- *Thuja koraiensis*,
 - *Thuja standishii*,
 - *Thuja sutchuenensis*) [7].



Figura 1. *Thuja occidentalis*

Sursa: <https://www.gardenia.net/plant/thuja-occidentalis-smaragd> [35]



Figura 2. *Thuja plicata*

Sursa: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thuja_plicata_%27Zebrina%27_leaves_01_by_Line1.jpg [33]



Figura 3. *Thuja koraiensis*

Sursa: <https://treesandshrubsonline.org/articles/thuja/thuja-koraiensis/> [37]

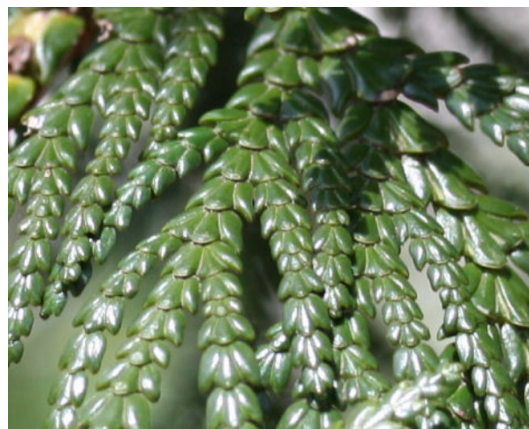


Figura 4. *Thuja standishii*

Sursa: <https://conifersociety.org/conifers/thuja-standishii/> [34]



Figura 5. *Thuja sutchuenensis*

Sursa: <http://www.pinetum.org/sp/THsutchuenensis.html> [36]

În Europa cea mai răspândită specie este *Thuja occidentalis*, care se folosește în scopuri ornamentale. Această specie se întâlnește sub patru varietăți majore:

- *T. occidentalis* var. *aureospica*,
- *T. occidentalis* var. *lutea*,
- *T. occidentalis* var. *vervaeneana*,
- *T. occidentalis* var. *wareana* [12].

1.1.1. Descrierea arbuștilor

Thuja spp este un conifer hermafrodit, originar din America de Nord, regiune în care formează păduri întinse dacă terenul este umed. Acesta se adaptează la condiții diverse de climat și temperatură și este rezistentă la ger [4].

Thuja occidentalis, denumită în popor „*Thuia obișnuită*” are tulpina dreaptă, cu ramurile scurte și dese cu o coroană piramidală.

Scoarța este subțire, netedă, de culoare brun-roșcată care se exfoliază în fâșii. Lujerii sunt turtiți și ramificați alternativ în planuri orizontale sau oblice [25].

Frunzele sunt de culoare verde, solziforme, opuse și îmbracă complet lujerul, iar *frunzele laterale* au formă de luntre, iar cele de pe fața superioară și inferioară au câte o glandă reziniferă, glandă care dă un miros caracteristic, intens și un gust puternic, camforic.

Frunzele de pe fața superioară și fața inferioară nu au glanda reziniferă convexă, ci câte o gropiță care arată ca o zgârietură. larna, frunzișul capătă o culoare ruginie.

Florile sunt unisexuat monoice, dispuse în conuri ovoid-alungite, cu lungimea de 1 cm, de culoare galben-verzuie și prezintă 3-5 perechi de solzi pieloși, uscați, cei localizați la bază sunt lungi, aproape cât conul și mucronați la vârf.

Semințele sunt mici, plate, de culoare galben-marou și prezintă 2 aripioare emarginate, dispuse câte două sub fiecare solz. Fructele seamană cu castanele.

Thuja orientalis (denumire populară: „*arborele vieții*”) este originară din Extremul Orient. Specia are o distribuție ecologică largă,

este rezistentă la secetă și fum, dar nu este foarte rezistentă la ger.

T. orientalis se deosebește de *T. occidentalis* prin tulpina care se ramifică neregulat de la bază, iar ramurile sunt ascendente. O altă deosebire sunt lujerii, care sunt mai subțiri și mai puțin turtiți, dispuși în planuri verticale.

Conurile sunt mai mari, 10-25 mm, cărnoase, verzi la început, apoi brune, brumate, cu 6 solzi cu vârful răstrânt ca un corn, care la maturitate se desfac mai mult în lateral. Semințele sunt de culoare brună și nearipate [14].

Thuja plicata (denumire populară: *Thuia gigantică*) este originară din America de Nord și ajunge până în Alaska. Este o specie exotica ce poate să ajungă până la 60 m înălțime.

Tulpina este dreaptă, cilindrică, coroana conică, ascuțită, la exemplarele izolate fiind dezvoltată până la sol.

Scoarța este netedă, de culoare brun-roșcată, cu un ritidom timpuriu, exfoliabil. Lujerii principali nu sunt turtiți ca la *T. occidentalis*, ci sunt aproape rotunzi, cei terminali turtiți, cu ramificații distice și dese. Frunzele sunt solziforme, opuse, verzi și peste iarnă, fără glande rezinifere convexe, pe dos cu 2 dungi de stomate albastrui.

1.2. Compoziția chimică

Din punct de vedere chimic, arborele conține o serie de compuși: saponine, fenoli, taninuri, amine, mucilagii, principii amari, componenți lactonici, carotene, uleiuri esențiale, triterpene, steroizi, glucide reducătoare, cumarine, acid tanic, polizaharide, proteine și minerale.

Dintre toate aceste componente, flavonoidele și lignanii sunt reprezentativi pentru acest grup de arbori.

Din grupul flavonoidelor s-au descris:

- catechina,
- gallocatechina,
- mearusitrina,
- myricetina,
- procyanidina B-3,
- prodelphinidina,

- querectina,
- quercitrinul și
- camferolul [2].

Dintre bioflavonoide au fost evidențiate: bilobetina și amentoflavona.

Amentoflavona este prezentă într-o cantitate considerabilă în *T. occidentalis* și prezintă activitate mare antifungică împotriva unor fungi cu patogenitate înaltă și proprietăți antivirale împotriva virusului respirator sincițial.

În grupa *carbohidraților* intră:

- polizaharidele celulozice și
- non-celulozice (ex. xylan și manoză).

Glucidele hidrosolubile sunt reprezentate de:

- arabinogalactoză și
- pectine.

Lignanii sunt polifenoli și de-a lungul timpului au fost asociați cu activitatea antioxidantă, antivirală, antibacteriană, insecticidă, nematodicidă pe care o are *Thuja spp.* Lignanii izolați din *T. occidentalis* sunt reprezentați de:

- matairesinol,
- thujaplicatin metal eter,
- wikstromol,
- 8-hidroxi-thujaplicatin metal eter,
- 4-O-demetilatină,
- epi-pinoresinol,
- pinoresinol și
- secoisolariciresinol,

toate acestea fiind izolate din xilemul ramurilor [22].

Thujalignanii și lignanii sunt produșii metabolici reprezentativi ai extractului hidrofilic obținut din *T. occidentalis* remarcați pentru activitatea antioxidantă [2].

1.3. Proprietățile farmacologice

Thuja occidentalis are diverse proprietăți farmacologice. Acestea sunt exercitate de substanțe active ca:

- α -pinina,
- d- α -tujona,
- 1-frencona,
- 1-broneolul acetic,
- acidul andisovaleric,

- terpineolul,
- sabiena,
- camfenul,
- acidul camfor valerianic,
- occidol- β -sitoserolul,
- quercetin rhodoxantina,
- taninuri,
- mucilagii și
- vitamina C [3, 11].

Se consideră ca *Thuja spp* are activitate antivirală și imunostimulantă.

Astfel, s-a demonstrat că polizaharidele din compoziția preparatelor obținute din *T. occidentalis* inhibă activitatea virusului:

- imunodeficienței umane și a
- virusului gripal influenza tip A.

Acestea acționează prin inducerea limfocitelor T, mai ales a limfocitelor T CD4+ [10].

De asemenea, activitatea hepato-protectoare a fost demonstrată prin protecția pe care o asigură ficatului în insuficiență hepatică acută sau cronică, prin intermediul:

- flavonoidelor,
- taninurilor și
- polizaharidelor [9].

Compușii fenolici acționează protector asupra mucoasei gastrice în leziunile provocate de aspirină, stres, alcool sau acid clorhidric [10].

Proprietățile antidiabetice au fost demonstrate prin administrarea șoarecilor Wistar albinoși o doză de 200mg/kgc, extract de *T. occidentalis* care a dus la o creștere semnificativă a glutationului, care are efect antioxidant. S-au mai observat îmbunătățiri și în ceea ce privește greutatea corporală și profilul lipidic al șoarecilor. Se consideră că, această acțiune este datorată prezența flavonoidelor, acidului tanic, a polizaharidelor și a proteinelor din această fracțiune [8].

Într-un studiu efectuat *in vitro*, s-a demonstrat activitatea antifungică a diluției homeopate obținută din *T. occidentalis* împotriva unor specii de fungi: *Aspergillus flavus* și *Aspergillus niger*. Acesta a acționat asupra fungilor prin inhibarea sporulării și exudației.

Într-un alt studiu *in vitro*, s-a pus în evidență activitatea puternică antimicrobiană a extractului metanolic de *T. occidentalis* împotriva unor bacterii Gram-negative și Gram-pozitive (ex. *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Shigella flexenari*, *Yersinia aldovae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) și fungi (*Saccharomyces cereviciae*, *Aspergillus parasiticus*, *Trichophyton rubrum*, *Yersinia aldovae and Candida albicans*) [19, 29].

Constituenți ai uleiului esențial de *T. occidentalis* ca:

- sabinyl acetatul,
- fenconă,
- sabienă,
- β-thujona,
- α-pinena și
- terpinen-4-ol,

au demonstrat că acesta are activitate antimicrobiană împotriva *S. aureus*, *E. coli*, *E faecalis*, iar α-tujona și β-tujona sunt foarte active împotriva bacteriilor Gram negative (*Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*).

În studiile făcute pentru determinarea efectului inhibitor al *T. occidentalis* asupra *Pseudomonas aeruginosa* folosind tehnica densității optice, s-a demonstrat că extractele apoase și alcoolice de *T. occidentalis* au fost eficiente împotriva *P. aeruginosa* la o concentrație de 50%, în timp ce la o concentrație de 10% aceste extracte au fost mai puțin eficiente. Activitatea antibacteriană și antimicrobiană a uleiurilor esențiale obținute din frunze și conuri de *T. occidentalis* a fost testată asupra a șapte microorganisme:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Aeromonas hydrophila*,
- *Escherichia coli*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Salmonella thyphimurium*,
- *Aspergillus flavus* și
- *Aspergillus niger*.

Ambele uleiuri au fost eficiente, dar o activitatea microbiană mai crescută s-a observat la uleiul esențial obținut din frunze. Efectul antifungic a fost cel mai puternic. Se consideră că această proprietate a uleiurilor se

datorează pinenei, care este componentul major al ambelor uleiuri [15, 23, 25].

1.4. Noțiuni despre uleiurile esențiale de Thuia

Uleiurile esențiale, sunt definite ca lichide parfumate extrase din diferite părți ale unei plante: flori, frunze, semințe, tulpină, iar din punct de vedere chimic, uleiurile esențiale conțin numeroși compuși organici și grupări funcționale.

Uleiul esențial de *T. occidentalis* este obținut din frunze sau conuri și se folosește în industria farmaceutică și la parfumuri.

Acesta se obține prin hidrodistilare și se folosește în produsele farmaceutice datorită proprietăților farmaceutice.

De asemenea se folosește și la cosmetice, săpunuri, deodorante, spray-uri de cameră, detergenți, dezinfectante și insecticide [14].

Din cauza prezenței tujonei, care este toxică și poate provoca amețeli și convulsii, dozarea uleiului trebuie controlată atent.

Tujona pură este folosită ca ingredient activ în decongestionantele nazale și antitusive, iar datorită proprietăților anticancerigene se poate aplica în chimoterapie [27].

Există 3 metode de obținere a uleiurilor esențiale:

1. *Distilarea aburului* – metoda uzuală și cea mai des folosită.
2. *Extracția solventului* – metodă care se aplică atunci când se dorește obținerea unui component termosensibil sau care conține un constituent major non-volatil.
3. *Extracția din flori* - metodă folosită pentru petalele florilor delicate.

În general, constituenții majori ai uleiurilor esențiale obținute din frunzele de *Thuja spp.*, sunt:

- tujona,
- α-pinena,
- D-3-carena,
- sabienă și
- cedrolul [31].

Constituentul major la uleiului esențial este monoterpena tujona, component cu activitate farmacologică, component al decongestionantelor nazale, antitusivelor, parfumurilor.

Uleiul esențial obținut din *T. plicata* a fost pentru prima dată studiat de către Brandel, care a raportat prezența următoarelor componente: tujonă, fenconă și esterii ai borneolului. În uleiurile esențiale obținute din *T. occidentalis* s-a observat prezența următorilor compuși:

- borneol,
- camfenă,
- limonenă,
- miricenă,
- alfa terpină,
- terpinolenă,
- alcool thujyl,
- carvotanacetona,
- origanol,
- origane,
- mircenă și camfenă,
- sesquiterpenă occidenol.

Analiza uleiului esențial obținut din *Thuja occidentalis* a evidențiat prezența a 22 de compuși, inclusiv: α -tujonă (49,64%), fenconă (14,06%), β -tujonă (8,98%).

Au fost observate diferențe în ceea ce privește componența uleiurilor esențiale obținute din aceste specii. Acestea pot fi date de originea arborilor, de momentul recoltării, de metoda uscării, de intensitatea și durata iulminării, de temperatură, altitudine, anotimp, sol, nutriție și de procesul de extracție.

Într-un studiu s-a comparat conținutul în principii activi al uleiului esențial obținut din frunze și al celui obținut din conuri.

S-a observat faptul că uleiul esențial obținut din frunze are o structură mult mai complexă decât cel obținut din conuri [23].

Componentele majore ale uleiului esențial obținut din frunze sunt: pinena (34,4%), cedrolul (13,17%) și fellandrenul (8,04%), în timp ce în cel obținut din conuri predomină pinena (58,55%) și 3-carena (24,08%).

S-a pus în evidență faptul că uleiul esențial obținut din frunze are activitatea antioxidantă foarte mare [13].

Diferențe majore în conținutul de principii activi ai uleiurilor esențiale obținute din frunze de *T. orientalis* s-au observat la arborii proveniți din regiuni diferite.

De exemplu, componentele majore din uleiul esențial de *T. orientalis* provenit din Iran sunt: pinenă (21,9%), cedrol (20,3%), D-3-carena (10,5%), și limonenă (7,2%), în timp ce la cel provenit din Himalaya constituenții majori sunt: pinenă (29,2%), D-3-carena (20,1%), cedrol (9,8%), cariofilen (7,5%) și limonenă (5,4%).

Aceste diferențe se datorează variabilității genetice, condițiilor de climat, sezonului de recoltare, compoziției solului și procesului de uscare [18, 26].

Uleiul esențial obținut din *Thuja occidentalis* în combinație cu pudra de caolin este folosit pentru fumigații împotriva insectelor.

Uleiul esențial de *Thuja spp.* intră în componența analgezicelor, a dezinfectantelor, spray-urilor, decongestionantelor nazale.

Datorită mirosului caracteristic pe care îl au aceste uleiuri ele sunt utilizate în fabricația parfumurilor.

De asemenea sunt utilizate și în industria alimentară, ca și corectori de gust. Indiferent de ramura industrială în care sunt folosite aceste uleiuri, tujona nu trebuie să se regăsească în produsul finit.

În scopuri medicinale, uleiurile se administrează extern și trebuie folosite cu atenție, deoarece tujona este neurotoxică. Simptomele intoxicației cu tujonă constau în: convulsii, gastroenterită, flatulență și hipotensiune.

Beneficiile uleiurilor esențiale sunt variate.

Astfel, aplicate pe piele au effect:

- antireumatic,
- tonic,
- diuretic și astringent,
- stimulează nervii periferici și
- reduce iritațiile.

Inhalat, acționează ca decongestionant al căilor nazale, antitusiv și expectorant.

Datorită proprietăților antivirale a componentelor uleiurilor, acționează ca adjuvant în virozele respiratorii, reducând severitatea și durata lor.

2. Studiul uleiurilor esențiale de Thuia

2.1. Materiale și Metode

2.1.1. Descrierea uleiului esențial de thuia folosit în studiu

În studiu a fost folosit uleiul esențial de thuia, ulei procurat din comerț (fig.3.1).



Figura 5. Uleiul esențial Thuia

Producătorul specifică că, uleiurile esențiale sunt 100% pure și naturale, botanic și biochimic definite, nerențificate, nendenaturate și nu conțin ingrediente sintetice sau solvenți. Uleiul a fost obținut prin distilarea ramurilor și a scoarței de Thuia cu vapori de apă.

Uleiul esențial de Thuia are o aromă lemnoasă, caldă, cu miros de pământ. Oferă o protecție puternică împotriva factorilor nocivi sezonieri și de mediu.

Are proprietăți puternice depurative și contribuie la buna funcționare a celulelor.

Thuia este cunoscut și sub denumirea de "Arborele vieții" sau "Arbor vitae".

Este un agent puternic de curățare și purificare a organismului. Uleiul esențial de Thuia are o acțiune antiinflamatoare, antiseptică, antivirală, antidepresivă, tonică.

2.1.2. Identificarea compușilor volatili din uleiul esențial de thuia prin metoda GC-MS

Analiza probei luată în studiu s-a realizat cu ajutorul gaz cromatografului model Agilent Technology 7820A (AGILENT Scientific, Santa Clara, CA, SUA), cuplat cu spectrometrul de masă MSD 5975 și dotat cu o coloană capilară DB WAX (30 m x 250 μm x 0,25 μm).

Gazul folosit a fost heliu cu un debit de masă de 1 ml/min.

Pentru separarea compușilor, s-a folosit programul de cuptor: 40 °C timp de 1 min, 5°C min⁻¹ până la 210°C timp de 5 min.

Temperaturile injectorului și ale sursei de ioni au fost de 250 și respectiv 150 °C.

Volumul de injectare a fost de 1 μl din fiecare ulei sau amestec pur, fără solvent, cu un raport de divizare 1:20.

Pentru identificarea compușilor volatili a fost utilizată biblioteca de spectre NIST.

Identificarea a fost făcută prin compararea spectrelor de masă cu cele stocate în bibliotecile NIST 02, Wiley 275.

Valoarea procentuală a componentelor individuale a fost calculată pe baza zonelor de vârf ale GC fără a utiliza factori de corecție.



Figura 6. Gaz cromatograful Agilent Technology, model 7820A (AGILENT Scientific, CA, SUA)

2.1.3. Testarea efectului antimicrobian a uleiului esențial de Thuia

Testarea efectului antimicrobian a uleiului esențial de Thuia s-a realizat prin metoda discurilor, conform Normelor Standard pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene a Discurilor Impregnate.

Pentru testarea efectului antimicrobian s-au folosit tulpini de catalog din două specii bacteriene Gram negative:

- *Proteus vulgaris* și
 - *Salmonella typhimurium*)
- și două specii Gram pozitive:
- *Staphylococcus aureus* și
 - *Bacillus subtilis*.

Din speciile bacteriene testate s-au preparat inițial culturi tinere de 24 de ore după cum urmează: pe o placă Petri cu geloză nutritivă s-au făcut însămânțări cu ansa

bacteriologică pentru obținerea de colonii izolate. După incubarea la termostat timp de 24 ore la 37°C din fiecare cultură corespunzătoare speciilor bacteriene folosite s-a preluat o colonie cu o ansă bacteriologică care s-a trecut în 10 ml bulion nutritiv.

Tuburile cu bulion s-au incubat apoi la termostat timp de 24 ore la 37 °C.

Acestea au fost considerate culturi proaspete și pure.

Din fiecare specie bacteriană aleasă pentru testare s-au făcut apoi diluții pentru obținerea unei densități celulare de 10^7 /ml. Verificarea densității s-a realizat cu scara McFarland.

În vederea testării mediul de cultură, geloza nutritivă s-a turnat în plăci Petri sterile. S-a folosit câte o placă pentru fiecare cultură bacteriană. După solidificarea mediului, plăcile s-au menținut la termostat aproximativ 15 minute pentru eliminarea condensului care se formează pe capacul plăcilor datorită diferenței de temperatură dintre placă și mediul de cultură. Apoi, pe suprafața mediului de cultură repartizat în plăci s-a însămânțat câte 1 ml, din fiecare cultură pregătită.

Prin mișcări de rotire s-a realizat repartizarea uniformă a culturii pe suprafața mediului. Excesul de lichid s-a aspirat.

Plăcile s-au lăsat apoi în repaus timp de 15 minute pentru ca, corpii bacterieni să facă contactul cu mediul de cultură.

Au fost folosite discuri sterile Whatman (6mm) care au fost încărcate cu 20 μ l ulei esențial de Thuia și depuse pe mediul de cultură inoculat.

Plăcile au fost incubate la 37°C pentru 24 h. Activitatea antimicrobiană a uleiului esențial de Thuia a fost studiată pe trei concentrații: 25%, 50%, 75% de ulei esențial.

Plăcile au fost incubate timp de 24 de ore la 37 °C, după care a fost măsurat diametrul zonei de inhibiție și exprimat în mm.

Controlul negativ a fost pregătit folosind DMSO ca și solvent, și amoxicilină ca și control pozitiv.

Toate determinările au fost realizate în triplicat iar pentru analiza statistică a fost folosit soft-ul pentru evaluarea unei analize unilaterale a varianței (ANOVA) la $p \leq 0.05$.

2.2. Rezultate și Discuții

2.2.1. Identificarea compușilor volatili din uleiul esențial de Thuia prin metoda GC-MS

În urma analizei gaz cromatografice cuplată cu spectrometrie de masă, pentru uleiul esențial de Thuia au fost identificați următorii compuși prezentați în cromatogramă (fig. 7.), tabelul 1 și figura 8.

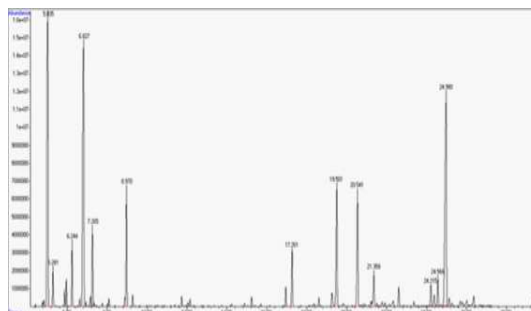


Figura 7 Cromatograma uleiului esențial de Thuia

Tabelul 1. Compușii volatili identificați în uleiul esențial de Thuia

Compus	R. I	Conc. %
<i>Hydrocarburi monoterpenice</i>		
1 α -Pinene	935	22,25
Camphene	947	1,32
Sabinene	970	0,54
β -Pinene	974	0,88
β -Myrcene	992	2,16
3-Carene	1012	20,47
p-Cymene	1020	0,49
Limonene	1024	3,38
Terpinolene	1092	4,58
<i>Monoterpene oxigenate</i>		
Terpinen-4-ol	1172	0,58
α -Terpinyl acetate	1280	2,72
<i>Hydrocarburi sesquiterpenice</i>		
β -Elemen	1386	0,36
α -Cedrene	1412	0,81
β -Caryophyllene	1416	6,12
α -Humulene	1452	5,57
γ -Cadinene	1476	0,40
δ -Cadinene	1479	0,81
<i>Sesquiterpene oxigenate</i>		
Spathulenol	1511	1,12
α -Cadinol	1541	0,67
Caryophyllene oxide	1581	0,62
Cedrol	1654	19,21

În urma analizei gaz cromatografice în uleiul esențial de Thuia au fost identificate 21 componente, acestea însumând 95,06% din compoziția totală de ulei esențial și reprezintă

patru grupe diferite de hidrocarburi, și anume; hidrocarburi monoterpenice, monoterpene

oxigenate, hidrocarburi sesquiterpenice și sesquiterpene oxigenate.

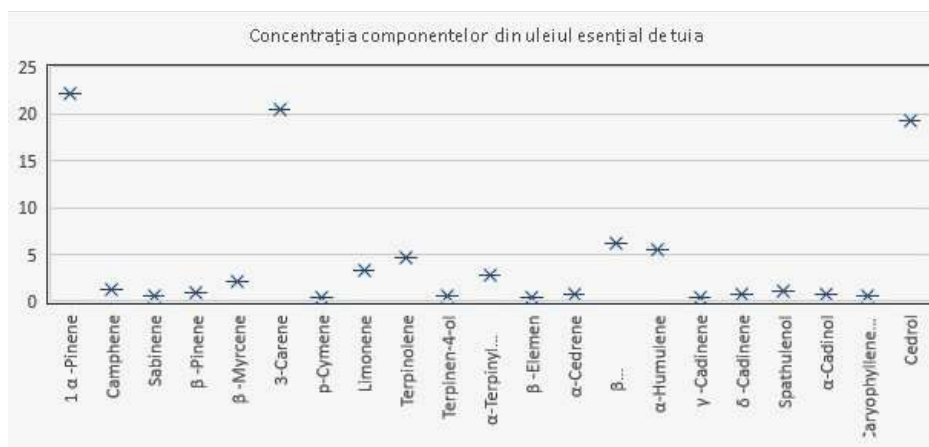


Figura 8. Reprezentarea grafică procentuală a componentelor din uleiul esențial de Thuia

Hidrocarburile monoterpenice au constituit grupul chimic cel mai dominant (56,07%) și dintre componente:

- α-pinenul (22,25%), urmat de
- 3-carene (20,47%),
- terpinolene (4,58%),
- limonen (3,38%),
- β-myrcene (2,16%) și
- camphene (1,32%).

Monoterpenele oxigenate însumează 3,3% din componentele uleiului esențial de Thuia, iar cea mai mare proporție a fost a acetatului de α-terpinil (2,72%).

Hidrocarburile sesquiterpene au fost în proporție de 14,07%, acestea incluzând ca și compuși predominanți:

- β-cariofilenul (6,12%) și
- α-humulenu (5,57%).

Sesquiterpenele oxigenate reprezintă 21,62% din compoziția uleiului esențial de Thuia și au avut ca și componente majore:

- cedrol (19,21) și
- spathulenol (1,12).

Compoziția uleiului esențial a arătat unele asemănări cu studii anterioare realizate de alți cercetători, dar cu diferențe în ceea ce privește regiunea în care planta a fost cultivată. De exemplu, componentele majore din uleiul esențial de *T. orientalis* provenit din Iran sunt:

- pinen (21,9%),
- cedrol (20,3%),

• D-3-carene (10,5%), și
 • limonen (7,2%),
 în timp ce la cel provenit din Himalaya constituenții majori sunt:

- pinen (29,2%),
- D-3-carene (20,1%),
- cedrol (9,8%),
- cariofilen (7,5%) și
- limonen (5,4%).

Aceste diferențe se datorează variabilității genetice, condițiilor de climat, sezonului de recoltare, compoziției solului și procesului de uscare [32].

Un alt studiu realizat în Pakistan a arătat că, uleiul esențial de Thuia are 22 de componente principalele reprezentate de:

- α-pinen (40,6 %),
- beta-caryophyllen (6.8%),
- cedrol (10.7 %),
- alloaromadendren (7.8%),
- β -mircen (3,7 %) și
- R-+-limonen (3.2%),

iar un alt studiu realizat în Egipt pune în evidență 23 componente principale, cele mai predominante fiind:

- α pinenul (21,83%),
- β-pinenul (6,71%),
- β-cariofilina (12,07),
- α-cedrolul (6,86%),
- β-selinenu (6,15%), și
- limonina (5,49%) [18, 28].

2.2.2. Testarea efectului antimicrobian a uleiului esențial de Thuia

Activitatea antimicrobiană *in vitro* a uleiului esențial de Thuia împotriva unor microorganisme a fost evaluată calitativ și

cantitativ prin metoda de microdiluție. Zonele de inhibiție împotriva microorganismelor testate sunt prezentate în tabelul 2 și fig. 9.

Tabelul 2.

Rezultatele efectului antimicrobian pentru uleiul esențial de thuia

Concentrație	Diametrul haloului zonei de inhibiție (mm)			
	25%	50%	75%	Amoxicilina
Gram pozitivi				
<i>Bacillus subtilis</i>	12,6±0,14	14,8±0,11	30,12±0,16	39,4±0,11
<i>Staphylococcus aureus</i>	21,8±0,12	24,18±0,12	35,42±1,08	NA
Gram negativi				
<i>Proteus vulgaris</i>	NA	NA	18,05±0,7	42,2±0,32
<i>Salmonella typhimurium</i>	NA	NA	NA	15,4±0,18

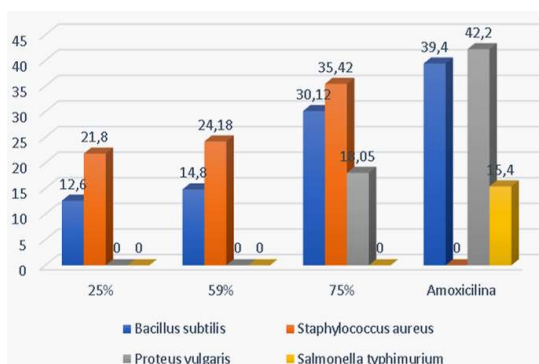


Figura 9. Reprezentarea grafică a zonei de inhibiție (mm) la cele trei concentrații de ulei esențial de Thuia

Rezultatele obținute pentru uleiul esențial de Thuia au arătat că, acesta are cea mai mare activitate împotriva gram pozitivilor, genurile:

- *Staphylococcus aureus* (35,42±1,08) și
- *Bacillus subtilis* (30,12 ±0,16),

în timp ce, aceasta nu a arătat nici o activitate împotriva *Salmonella typhimurium* (gram negativ), iar în cazul patogenului gram negativ *Proteus vulgaris*, activitatea antimicrobiană a fost obținută numai la concentrația maximă aplicată (18,05 ±0,7 comparativ cu 42,2 ±0,32 la amoxicilină).

Rezultatele obținute în acest studiu sunt asemănătoare și cu ale altor cercetători care, susțin activitatea antimicrobiană a uleiului esențial de Thuia, în special împotriva patogenilor gram pozitivi [24, 31].

2.3. Concluzii

În urma studiului efectuat pe uleiul esențial de Thuia privind analiza cromatografică și testarea eficacității antimicrobiene, putem concluziona că:

- uleiul esențial de Thuia are efecte inhibitoare semnificative împotriva unor bacterii gram-pozitive și gram-negative, care sunt asociate cu boli clinice;
- este mai eficient împotriva gram pozitivilor decât a gram negativilor;
- ineficient împotriva *Salmonella typhimurium*;
- componentele majore identificate au fost:
 - α-pinenul,
 - 3-carene,
 - terpinolenul,
 - limonenul,
 - β-myrcenul și
 - camphenul iar,
- prezența acestor compuși arată că, uleiul esențial de Thuia posedă un mare potențial de utilizare în multe aplicații medicale.

Bibliografie

1. Alves, L.D.S., Figueirêdo, C.B.M., Silva, C.C.A.R., Marques, G.S., Ferreira, P.A., Soares, M.F.R., Silva, R.M.F., Rolim-Neto, P.J., 2014, Thuja Occidentalis L.

- (Cupressaceae), Review of Botanical, Phytochemical, Pharmacological and Toxicological Aspects, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research 5(4):1163-1177.
2. **Aragón, Z., 2005**, Lignanols (I): estructura y funciones en las plantas, Revista de fitoterapia, 5 (1): 55-68.
 3. **Bellili, S., Aouadhi, C., Dhifi, W., Ghazghazi, H., Jlassi, C., Sadaka, C., El Beyrouthy, M., Maaroufi, A., Cherif, A., Mnif, W., 2018**, The Influence of Organs on Biochemical Properties of Tunisian Thuja occidentalis Essential Oils, Symmetry, 10(11):649
 4. **Bucur, V., 2005**, Acoustics of Wood, Springer Berlin Heidelberg
 5. **Bushra, M., 2017**, Study of the inhibitory effect of Thuja occidentalis against Pseudomonas aeruginosa isolated from surgical wounds in vitro and in vivo, International Journal of Science and Nature, 8(2):352-357
 6. **Ciocârlan, V., 2000**, Flora ilustrată a României, Editura Ceres, București.
 7. **Cristina, R.T., Teusdea, V. 2005**,
 8. **Dubey, S.K., Batra, A., 2008**, Anti diabetic activity of Thuja occidentalis Linn, Research Journal of Pharmacy and Technology 1(4): 362-365.
 9. **Dubey, S.K., Batra, A., 2008**, Hepatoprotective activity from ethanol fraction of Thuja occidentalis Linn., Asian Journal of Research in Chemistry, 1(1): 32-35.
 10. **Dubey, S.K., Batra, A., 2009**, Role of phenolic compound rich ethanol fraction of Thuja occidentalis Linn. in protective mechanism, Journal of Pharmacy Research 2(2): 217-225.
 11. **Dut Jasuja, N., Sharma, S., Choudhary, J., Joshi, S.C., 2013**, Essential Oil and Important Activities of Thuja orientalis and Thuja occidentalis, Journal of Essential Oil Bearing Plants, 18(4):931-949.
 12. **Farmacopeia Homeopática Brasileira, 2011**, Thuya occidentalis. Fundação Oswaldo Cruz, third edition.
 13. **Gohla, S.H., Zeman, R.A., Bogel, M., Jurkiewicz, E., Schrum, S., Haubeck, H.D., Schmitz, H., Hunsmann, G., Neth, R.D., 1992**, Modification of the vitro replication of the Human Immunodeficiency Virus HIV-1 by TPSg, a Polysaccharide Fraction Isolated from the Cupressaceae Thuja occidentalis L. (Arborvitae), Haematology Blood Transfusion, 35: 140-149.
 14. **Guleria, S., Kumar, A., Tiku, A.K., 2008**, Chemical composition and fungitoxic activity of essential oil of Thuja orientalis L. grown in the north-western Himalaya. Z. Naturforsch, 63:211-214.
 15. **Gupta, G., Srivastava, A.K., 2002**, In vitro activity of Thuja occidentalis Linn. against human pathogenic Aspergilla, The Homeopathic Heritage, 27(1): 5-12.
 16. **Hoffmann, D., 2003**, Medical Herbalism: Principles and Practices, Healing Arts Press p.588.
 17. **Hold, K.M., Sirisoma, N.S., Ikeda, T., Narashashi, T., Casida, J.E., 2000**, Alpha-thujone (the active component of abshinte): gamma-aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97(8):3826-31.
 18. **Ibrahim, Magda T., Nevein, M., Abdel-Hady., Lamiaa, N., Hammad., 2004**, GC/MS Analysis and biochemical studies of the essential oil of Thuja Orientalis L. growing in Egypt. Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ., Vol. 42, No. 1.
 19. **Jahan, N., Ahmad, M., Zia-UI-Haq M., Alam, S., Qureshi, M., 2010**, Antimicrobial screening of some medicinal plants of Pakistan, Pakistan Journal of Botany 42(6): 4281-4284.
 20. **Johnston, W.,F., 2008**, Thuja occidentalis, Conifers. Silvics of North America, Washington, D.C.
 21. **Jung, H.J., Sung, W.S., Yeo, S., Kim, H.S., Lee, I., Woo, E., Lee, D.G., 2009**, Antifungal effect of amentoflavone derived from Selaginella tamariscina, Archives of Pharmacal Research, 29 (9): 746-751.
 22. **Kéïta, S.M., Vincent, C., Schmidt, J.P., Arnason, J.T., 2001**, Insecticidal effects of Thuja occidentalis (Cupressaceae) essential oil on Callosobruchus maculatus [Coleoptera:Bruchidae], Canadian Journal of Plant Science, 81(1):173-177.
 23. **Lis, A., Liszkiewicz, R., Krajewska, A., 2016**, Comparison of chemical composition

- of the essential oils from different parts of *Thuja occidentalis* L. 'Brabant' and *T. occidentalis* L. 'Smaragd', *Herba Polonica*, 62(3):20-27.
24. **Mohamad, J. K., Ghaytha, M., Bahira, Z., 2016**, *Antibacterial and Phytochemical Investigation of Thuja orientalis (L.) Leaves Essential Oil from Syria*, *IJCPR*, Volume 7(5).
 25. **Naser, B., Bodinet, C., Tegtmeier, M., Lindequist, U., 2005**, *Thuja occidentalis (Arbor vitae): A Review of its pharmaceutical, pharmacological and clinical properties*, *Evidence-based complementary and alternative medicine*, (1): 69-78.
 26. **Nickavar B., Amin, G., Parhami, S., 2003**, *Volatile constituents of the fruit and leaf oils of Thuja orientalis L. grown in Iran*. *Zeitschrift für Naturforschung Teil C Biochemie Biophysik Biologie Virologie* 58:171-172.
 27. **Pietarinen, S.P., Willför, S.M., Ahotupa, M.O., Hemming, J.E., Holmbom, B.R., 2006**, *Knotwood and bark extracts: strong antioxidants from waste materials*, *Journal of Wood Science*, 52: 436–444.
 28. **Riaz, M., Rashid, M.K., Chaudary, F.M., 2005**, *Volatile Constituents of the Leaves Pakistani Cumpressus sempervirens and Thuja orientalis*, *Pakistan Journal of Science and Industrial Research*, Vol. 42, No. 2, pp.98-101
 29. **Nandan, S., Sunil, R., Man Kumar, T., 2017**, *Antibacterial Effects of Thuja Leaves Extract*, *International Journal of Applied Sciences and Biotechnology*, 5(2):256-260
 30. **Sulea, D., Leca, M., 2009**, *Collagen-Thuja tincture biomaterials for wound treatment*, *Revue Roumaine de Chimie*, 54(11-12):1097-1101.
 31. **Tsiri, D., Graiku, K., Poblock-Olech, L., Krauze-Baranows, M., Spyropoulos, C., Chinou, I., 2009**, *Chemosystematic Value of the Essential Oil Composition of Thuja species Cultivated in Poland – Antimicrobial Activity*, *Molecules* 14(11):4707-4715.
 32. **Wajaht, A.S., Mahpara, Q., 2014**, *Chemical composition, Antioxdant and Antibacterial activity of Thuja Orientalis essential oil*. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1): 56-61.
- Web sites**
33. ***https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thuja_plicata_%27Zebrina%27_leaves_01_by_Line1.jpg
 34. ***<https://conifersociety.org/conifers/thuja-standishii/>
 35. ***<https://www.gardenia.net/plant/thuja-occidentalis-smaragd>
 36. ***<http://www.pinetum.org/sp/THsutchuenensis.html>
 37. ***
<https://treesandshrubsonline.org/articles/thuja/thuja-koraiensis>

Keratin forte

ȘAMPON CU CHERATINĂ,
BIOTINĂ, ALOE VERA ȘI PROVITAMINA B5
PENTRU CABALINE, CĂINI ȘI PISICI

Prezentare
1 L
200 ml



Curăță delicat

Reduce căderea părului

Regenerează firele de păr

Hidratează și conferă strălucire

ȘAMPON CU CHERATINĂ, BIODINĂ, ALOE VERA ȘI PROVITAMINA B5

Șamponul Keratin Forte este special creat pentru a regenera, întări și hrăni în profunzime părul. Îmbogățit cu cheratină, biotină, aloe vera și provitamina B5. Șamponul curăță delicat, accelerează procesul de regenerare a firelor de păr, conferă strălucire, hidratează și reduce căderea părului.



www.pasteur.ro

Evaluarea unor parametri fizico-chimici ai riscului de poluare a râului Jiu în Județele Gorj și Dolj

Evaluation of physico-chemical parameters of the risk of pollution of the Jiu River in Gorj and Dolj Counties

Mihai Baroga, Eugenia Dumitrescu, Florin Muselin, , Sergiu A. Orășan-Alic, Alexandru O. Doma, Răzvan F. Moruzi, Romeo T. Cristina

¹Faculty of Veterinary Medicine, Banat's University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine „King Michael I of Romania” from Timisoara, 119, Calea Aradului, 300645, Timisoara, Romania

romeocristina@usab-tm.ro;

Cuvintele cheie: poluare, ape, sol, râul Jiu, parametri fizico-chimici;

Keywords: pollution, water, soil, Jiu River, physico-chemical parameters.

Rezumat

Apa și solul au fost considerate mult timp resurse regenerabile, dar în prezent se dovedește tot mai mult contrariul, iar poluarea apei și a solului reprezintă un factor important în provocarea dezechilibrelor ecologice care poate avea consecințe grave asupra biosferei. Principalul proces generator de poluare a devenit industrializarea și tehnologizarea. Obiectivul acestui studiu a fost investigarea printr-un studiu de teren a parametrilor fizico-chimici ale apei Jiului din 15 locații punctuale, cu determinarea valorilor pH-ului, durtății și oxigenului dizolvat, pe o perioadă de doi ani (2016 / 2017). Probele de apă s-au recoltat în recipiente speciale și au fost depozitate în frigider la temperatura de 4 °C până la momentul realizării determinărilor. Pentru determinarea parametrilor fizico-chimici a fost folosit spectrofotometrul portabil model DR 1900 (Hach, România) și s-au efectuat următoarele determinări fizico-chimice: pH; durtate; conductivitate; oxigen dizolvat. Pentru probele de apă recoltate din apa Jiului pe teritoriul județului Gorj au fost obținute valori ale pH-ului cuprinse între 7,0 și 9,2 în anul 2016 și între 7,4-8,5 în anul 2017. Pentru probele de apă recoltate pe teritoriul județului Dolj au fost obținute valori ale pH-ului cuprinse între 6,0 și 9,2 / 2016 și între 7,0 - 9,0 / 2017. Valoarea pH-ului a fost mai ridicată în lunile ianuarie și iulie în 2016 comparativ valorile obținute în aceleași luni ale anului 2017. Concentrația oxigenului din probele de apă prelevate din apa Jiului, atât de pe raza județului Gorj cât și Dolj a fost crescută atât în anul 2016 cât și 2017, încadrând conform Ordinului 161 / 2006, râul Jiu în starea ecologică 1 (foarte bună). Valorile cantității de O₂ (mg/L) au fost mai crescute în anul 2016, atât în luna ianuarie cât și iulie, comparativ cu aceeași perioadă a anului 2017. Valoarea concentrației de O₂ a fost mai scăzută la probele prelevate în aval comparativ cu probele prelevate în amonte.

Abstract

Water and soil were considered for a long time to be renewable resources, but currently, the opposite is demonstrated and water and soil pollution represent an important factor in causing ecological imbalances that can have serious consequences for the biosphere. The main pollution generating process has become industrialization and technologicalization. The objective of this study was to investigate through a field study the physico-chemical parameters of the Jiu river from 15 specific locations, determining the values of pH, hardness, and dissolved oxygen, for two years (2016/2017). The water samples were collected in special containers and stored in the refrigerator at 4 °C until the determinations were made. To determine the physico-chemical parameters, the portable spectrophotometer model DR 1900 (Hach, Romania) was used and the following physico-chemical determinations were performed: pH; hardness; conductivity; dissolved oxygen. For the water samples collected from the Jiu river on the territory of Gorj county, pH values were obtained between 7.0 - 9.2 in 2016 and between 7.4-8.5 in 2017. The water samples collected from the territory of Dolj county were obtained pH values between 6.0 - 9.2 / 2016 and between 7.0 - 9.0 / 2017. The pH value was higher in January and July in 2016 compared to the values obtained in the same months of 2017. The oxygen concentration in the water samples taken from the Jiu river, both in Gorj and Dolj county was increased in both 2016 and 2017, classifying the Jiu River in ecological class 1 (very good), according to Order 161/2006. The values of the amount of O₂ (mg/L) were higher in 2016, both in January and July, compared to the same period of 2017. The value of O₂ concentration was lower in the samples taken downstream compared to the samples taken upstream.

1. Introducere

Apa și solul au fost considerate mult timp resurse regenerabile, dar în prezent se dovedește tot mai mult contrariul, iar poluarea apei și a solului reprezintă un factor important în provocarea dezechilibrelor ecologice care poate avea consecințe grave asupra biosferei.

Cele două componente esențiale care au condus la intensificarea gradului de utilizare a resurselor naturale au fost și rămân creșterea populației, pe de-o parte, și, dezvoltarea societății umane pe de alta, activitățile antropice de exploatare și valorificarea acestor resurse cunoscând un real progres dar, au și generat cantități apreciabile de reziduuri, emisii poluante care au degradat calitatea mediului [1, 6-8, 17].

Faptul că omul a cucerit întreaga planetă iar ritmul de creștere demografică este tot mai ridicat a condus la apariția marilor aglomerări

urbane, cu o contradicție esențială între echilibrul și armonia din natură comparativ cu tendința omului de a realiza producții maxime [6, 8, 17].

Principalul proces generator de poluare a devenit industrializarea și tehnologizarea, acest proces a început în secolul XVIII în Anglia și a cunoscut o amploare fără precedent în zilele de astăzi, problemele legate de degradarea și poluarea calității mediului atrăgând necesitatea adoptării unor măsuri legislative cu caracter general precum și o serie de reglementări specifice în domeniul protecției mediului.

În Figura 1 sunt redată sugestiv principalele surse de poluare / contaminare a surselor de apă dulce subterane curate, cu poluanți proveniți din agricultura intensivă, industria extractivă, mediul urban și mediul acvatic marin.

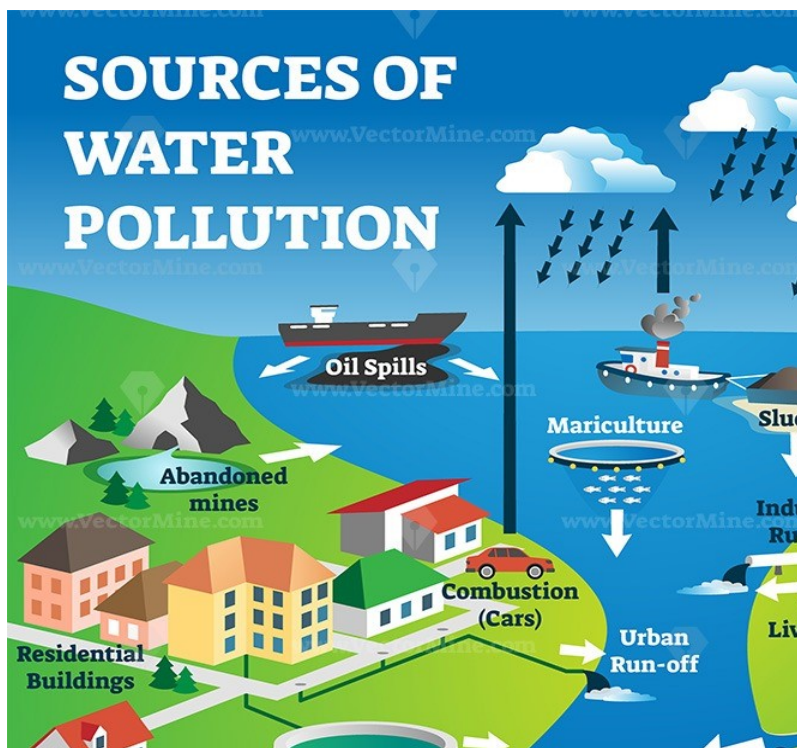


Figura 1. Principalele surse de poluare / contaminare a surselor de apă dulce subterane cu poluanți [18]

În continuarea studiilor noastre anterioare în acest domeniu al ecotoxicologiei [3, 9-11], obiectivul acestui studiu a fost investigarea printr-un studiu de teren a parametrilor fizico-chimici ai apei Jiului din 15 locații punctuale prin utilizarea unui spectrofotometru portabil

performant, cu determinarea valorilor pH-ului, durtății și oxigenului dizolvat, pe o perioadă de doi ani (2016 / 2017), cu localizări în amonte și în aval de cei mai mari poluatori ai județelor Gorj (Termocentrala Turceni) și Dolj (termocentrala Ișalnița).

2. Materiale și Metode

2.1. Recoltarea probelor de apă

Probele de apă s-au recoltat în recipiente speciale din material plastic, alb opac, și au fost depozitate în frigider la temperatura de 4°C până la momentul realizării determinărilor.

În scopul determinării unei eventuale amenințări de contaminare sau a unei poluări locațiilor de recoltare a probelor s-a făcut dependent de regiunile învecinate Termocentralei Turceni și a Termocentralei Isalnița (Figura 2), în amonte și aval pe 15 locații de pe râul Jiu.

Probele de apă au fost prelevate din 5 locații diferite de pe raza județului Gorj și 10 locații de pe raza județului Dolj.

Pentru fiecare locație au fost efectuate câte două prelevări de două ori pe an: primele prelevări au fost făcute în anul 2016 în lunile ianuarie, februarie, iulie și august, următoarele în aceleași luni ale anului 2017.



Figura 2. Imagini ale termocentralelor Turceni (Gorj) și Eșalnița (Dolj) [19, 20].

Hidrografia județului Gorj și Dolj, desigur cu excepția Dunării este dominată în mare măsură de râul Jiu spre care converg

majoritatea apelor curgătoare ale regiunii, ca afluenți [14, 15].

2.2. Analiza parametrilor fizico-chimici

Pentru determinarea parametrilor fizico-chimici a fost folosit spectrofotometrul portabil model DR 1900 (Hach, România).

Acesta are avantajul portabilității, compactibilității și greutatea redusă.

Aparatul este conceput pentru a rezista la șocuri și umiditate din teren, precum și la a accepta cea mai mare gamă dimensională de fiole.

Numărul mare de metode pre-programate (peste 220 de metode de testare a apei încorporate precum și gama de citire largă de până la 800 nm.) oferă rezultate de înaltă acuratețe tehnică și din acest considerent rata de procesare a datelor ofera o precizie comparabilă cu cea din laborator (Fig 3).

Recoltarea probelor s-a făcut cu înregistrarea coordonatelor GPS, a durității, pH-ului și oxigenului dizolvat.



Figura 3. Spectrofotometrul portabil model DR 1900 (Hach, România) (Original)

Caracteristici tehnice ale spectrofotometrului portabil DR 1900:

- detector: fotodiodă siliconică;
- set cuve 2 × 10 mL;
- lungime de undă utilă: 340-800 nm/±2 nm;
- acuratețe fotometrică: ±0,003% (0,0-0,5 Abs);
- linearitatea fotometrică: < 0,5% (0,5-2,0 Abs);
- lumina de dispersie: < 0,5% T la 340 nm, cu NaNO₂.
- determinări fizico-chimice: pH; duritate; conductivitate; oxigen dizolvat.

2.3. Analiza statistică

Analiza statistică a rezultatelor s-a efectuat în programul Excel Microsoft cu generarea graficelor comparative.

Valorile pH-ului, durtății și oxigenului dizolvat pentru primele prelevări (ianuarie și februarie) ale anului 2016 din cele două județe (Gorj și Dolj) sunt prezentate în Tabelele 1-2 și Fig. 4-5.

3. Rezultate și Discuții

Tabelul 1.

Valorile pH, durtății și oxigenului dizolvat pentru probele de apă prelevate din amonte și aval de centrala de la Turceni în lunile ianuarie și februarie 2016

Probă apă Jud. Gorj	Coordonate GPS	Parametru analizat	Prelevarea 1 Ianuarie 2016	Prelevarea 2 Februarie 2016
P1 (amonte) Drăguțești	N 44°58'02.8 " E 23°12'54.1"	Concentratie O ₂	9,51 mg O ₂ /l	9,02 mg O ₂ /l
		pH	9,0	7,6
		dH°	9,0	7,0
P2 (amonte) Vîrț	N 44°56'55.0" E 23°07'57.3"	Concentratie O ₂	9,35 mg O ₂ /l	9,30 mg O ₂ /l
		pH	8,20	7,90
		dH°	8,0	8,20
P3 (aval) Rovinari	N 44°54'11.6" E 26°09'29.1"	Concentratie O ₂	9,23 mg O ₂ /l	9,12 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,10
		dH°	8,20	8,50
P4 (aval) Brebenei	N 44°38'37.6" E 23°26'21.8"	Concentratie O ₂	9,21 mg O ₂ /l	9,05 mg O ₂ /l
		pH	8,50	9,0
		dH°	8,0	7,0
P5 (aval) Ionești	N 44°37'11.00" E 23°27'1.12"	Concentratie O ₂	9,12	9,0
		pH	8,50	9,0
		dH°	8,0	8,2

Tabelul 2.

Valorile pH, durtății și oxigenului dizolvat pentru probele de apă prelevate zona Ișalnița

Probă apă Jud. Dolj	Coordonate GPS	Parametru analizat	Prelevarea 1 Ianuarie 2016	Prelevarea 2 Februarie 2016
P1 (amonte) Schitu	N 44°30'44.50" E 23°30'38.93"	Concentratie O ₂	11,23 mg O ₂ /l	10,03 mg O ₂ /l
		pH	8,0	7,0
		dH°	8,0	7,0
P2 (amonte) Brădești	N 44°29'27.86" E 23°35'52.27"	Concentratie O ₂	10,75 mg O ₂ /l	9,85 mg O ₂ /l
		pH	7,0	7,0
		dH°	7,0	7,0
P3 (amonte) Coțofenii din Dos	N 44°24'40.11" E 23°40'57.86"	Concentratie O ₂	9,78 mg O ₂ /l	9,71 mg O ₂ /l
		pH	7,0	7,0
		dH°	7,0	7,0
P4 (amonte) Mihăița	N 44°21'58.85" E 23°42'34.97"	Concentratie O ₂	9,12 mg O ₂ /l	9,53 mg O ₂ /l
		pH	6,0	7,0
		dH°	4,0	5,0
P5 (aval) Ișalnița	N 44°15'38.40" E 23°47'6.23"	Concentratie O ₂	9,24 mg O ₂ /l	9,30 mg O ₂ /l
		pH	7,0	7,0
		dH°	7,0	8,0
P6 (aval) Podari	N 44°11'8.62" E 23°50'55.37"	Concentratie O ₂	8,18 mg O ₂ /l	9,10 mg O ₂ /l
		pH	7,0	7,0
		dH°	5,0	5,0
P7 (aval) Secui	N 44° 1'21.82" E 23°52'41.83"	Concentratie O ₂	8,02 mg O ₂ /l	9,20 mg O ₂ /l
		pH	7,0	8,0
		dH°	8,0	6,0
P8 (aval) Drănic	N 43°49'3.45" E 23°49'36.68"	Concentratie O ₂	7,93 mg O ₂ /l	8,09 mg O ₂ /l
		pH	7,50	8,20
		dH°	7,0	7,0
P9 (aval) Valea Stanciului	N 43°58'42.3" E 23°52'43.2"	Concentratie O ₂	7,65 mg O ₂ /l	8,00 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,90
		dH°	7,0	7,0
P10 (aval) Zăval	N 43°85'12.19" E 23°84'83.37"	Concentratie O ₂	7,43 mg O ₂ /l	8,00 mg O ₂ /l
		pH	8,50	9,0
		dH°	7,0	7,0

Determinarea valorii pH-ului este una foarte importantă deoarece acesta poate avea influențe majore asupra ciclului de viață al faunei piscicole. La momentul actual, odată cu conservarea unității de la Ișalnița județul Dolj se pare că, principala sursă de poluare a apelor Jiului de Est și Vest o constituie deversarea apelor uzate menajere provenite din zonele neracordate la sistemul de canalizare [2, 5, 8].

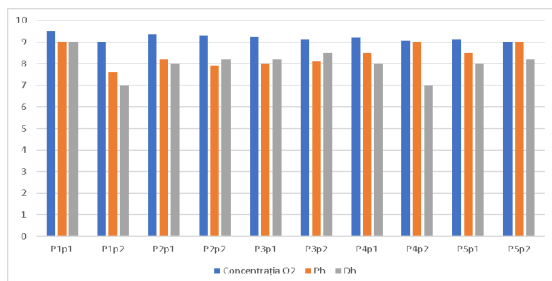


Figura 4. Reprezentarea grafică a valorilor pH-ului, durtității și oxigenului dizolvat la cele două prelevări din amonte și aval de centrala de la Turceni (ianuarie, februarie 2016)

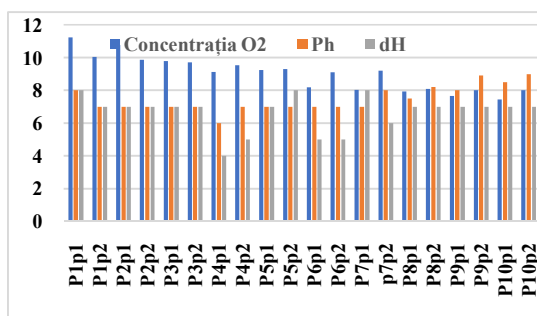


Figura 5. Reprezentarea grafică a valorilor pH-ului, durtității și oxigenului dizolvat la cele două prelevări din amonte și aval zona Ișalnița (ianuarie, februarie 2016).

De asemenea, nu trebuie omisă perioada foarte îndelungată în care industria de minerit, prin deversarea apelor industriale neepurate a afectat cei doi emisari ai Jiului provocând dezechilibre importante în ecosistemul zonei, ecosistem care deja se confruntă cu efectele remanente ale activității din Valea Jiului [5].

În Tabelele 3-4 și în Fig. 6-7 sunt redată valorile pH-ului, durtității și oxigenului dizolvat pentru prelevările din lunile iulie și august în 2016.

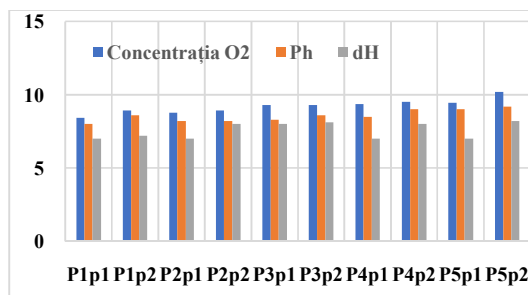


Figura 6. Reprezentarea grafică a valorilor pH-ului, durtității și oxigenului dizolvat la cele două prelevări din amonte și aval zona centralei Turceni (iulie, august 2016).

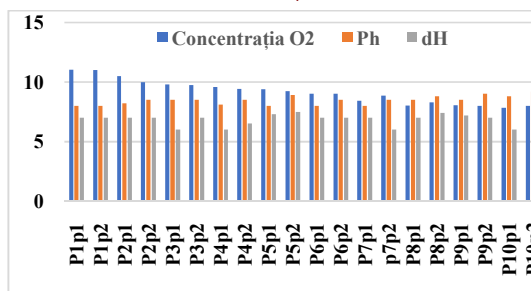


Figura 7. Reprezentarea grafică a valorilor pH-ului, durtității și oxigenului dizolvat la cele două prelevări din amonte și aval zona Ișalnița (iulie, august 2016)

Tabelul 3.

Valorile pH, durtității și oxigenului dizolvat pentru probele de apă prelevate din amonte și aval de centrala de la Turceni

Probă apă Jud. Gorj	Coordonate GPS	Parametru analizat	Prelevarea 1 Iulie 2016	Prelevarea 2 August 2016
P1 (amonte) Drăguțești	N 44°58'02.8 " E 23°12'54.1"	Concentrație O ₂	8,42 mg O ₂ /l	8,92 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,60
		dH°	7,0	7,20
P2 (amonte) Virț	N 44°56'55.0" E 23°07'57.3"	Concentrație O ₂	8,76 mg O ₂ /l	8,93 mg O ₂ /l
		pH	8,20	8,50
		dH°	7,0	8,0
P3 (aval) Rovinari	N 44°54'11.6" E 26°09'29.1"	Concentrație O ₂	9,3 mg O ₂ /l	9,3 mg O ₂ /l
		pH	8,30	8,60
		dH°	8,0	8,10
P4 (aval) Brebenei	N 44°38'37.6" E 23°26'21.8"	Concentrație O ₂	9,35 mg O ₂ /l	9,5 mg O ₂ /l
		pH	8,50	9,0
		dH°	7,0	8,0
P5 (aval) Ionești	N 44°37'11.00" E 23°27'1.12"	Concentrație O ₂	9,45	10,20
		pH	9,0	9,20
		dH°	7,0	8,20

Tabelul 4.
Valorile pH, durtății și oxigenului dizolvat pentru probele de apă prelevate zona Ișalnița

Probă apă Jud. Dolj	Coordonate GPS	Parametru analizat	Prelevarea 1 Iulie 2016	Prelevarea 2 August 2016
P1 (amonte) Schitu	N 44°30'44.50" E 23°30'38.93"	Concentratie O ₂	11,03 mg O ₂ /l	11,0 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,0
		dH°	7,0	7,0
P2 (amonte) Brădești	N 44°29'27.86" E 23°35'52.27"	Concentratie O ₂	10,5 mg O ₂ /l	10 mg O ₂ /l
		pH	8,20	8,50
		dH°	7,0	7,0
P3 (amonte) Coțofenii din Dos	N 44°24'40.11" E 23°40'57.86"	Concentratie O ₂	9,8 mg O ₂ /l	9,75 mg O ₂ /l
		pH	8,50	8,50
		dH°	6,0	7,0
P4 (amonte) Mihăița	N 44°21'58.85" E 23°42'34.97"	Concentratie O ₂	9,6 mg O ₂ /l	9,42 mg O ₂ /l
		pH	8,10	8,50
		dH°	6,0	6,50
P5 (aval) Ișalnița	N 44°15'38.40" E 23°47'6.23"	Concentratie O ₂	9,4 mg O ₂ /l	9,25 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,90
		dH°	7,30	7,50
P6 (aval) Podari	N 44°11'8.62" E 23°50'55.37"	Concentratie O ₂	9,0 mg O ₂ /l	9,0 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,50
		dH°	7,0	7,0
P7 (aval) Secui	N 44° 1'21.82" E 23°52'41.83"	Concentratie O ₂	8,43 mg O ₂ /l	8,87 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,50
		dH°	7,0	6,0
P8 (aval) Drănic	N 43°49'3.45" E 23°49'36.68"	Concentratie O ₂	8,03 mg O ₂ /l	8,29 mg O ₂ /l
		pH	8,50	8,80
		dH°	7,0	7,40
P9 (aval) Valea Stanciului	N 43°58'42.3" E 23°52'43.2"	Concentratie O ₂	8,06 mg O ₂ /l	8,0 mg O ₂ /l
		pH	8,50	9,0
		dH°	7,20	7,0
P10 (aval) Zăval	N 43°85'12.19" E 23°84'83.37"	Concentratie O ₂	7,83 mg O ₂ /l	8,0 mg O ₂ /l
		pH	8,80	9,20
		dH°	6,0	7,0

Valoarea pH-ului a variat în funcție de fiecare punct de prelevare, astfel că, pentru apa râului Jiu pe teritoriul județului Gorj și pentru zonele din care au fost prelevate probele de apă, acesta a variat între 7,0 și 9,0 în lunile ianuarie, februarie și între 8,0 și 9,2 în lunile iulie și august ale anului 2016. Obținând aceste valori putem afirma că apa râului Jiu în aceste zone este una slab alcalină.

Pentru probele de apă prelevate din râul Jiu pe teritoriul județului Dolj valoarea pH-ului

a variat între 6,0-9,0 pentru lunile de iarna (fiind de la slab acidă până la slab alcalină) și între 8,0 și 9,2 (slab alcalină) pentru lunile iulie și august ale anului 2016. Aceste mici diferențe ce apar între cele două zone (Gorj și Dolj) denotă clar apariția unor factori ce modifică calitatea apei.

Pentru anul 2017 valorile pH, durtății și oxigenului dizolvat sunt prezentate în Tabelele 5-6 și Fig. 8-9.

Tabelul 5.
Valorile pH, durtății și oxigenului dizolvat pentru probele de apă prelevate din amonte și aval de centrala de la Turceni în lunile ianuarie și februarie 2017

Probă apă Jud. Gorj	Coordonate GPS	Parametru analizat	Prelevarea 1 Ianuarie 2017	Prelevarea 2 Februarie 2017
P1 (amonte) Drăguțești	N 44°58'02.8 " E 23°12'54.1"	Concentratie O ₂	8,57 mg O ₂ /l	8,02 mg O ₂ /l
		pH	7,50	7,60
		dH°	7,0	6,0
P2 (amonte) Virt	N 44°56'55.0" E 23°07'57.3"	Concentratie O ₂	8,88 mg O ₂ /l	9,02 mg O ₂ /l
		pH	7,0	7,50
		dH°	7,0	7,20
P3 (aval) Rovinari	N 44°54'11.6" E 26°09'29.1"	Concentratie O ₂	9,03 mg O ₂ /l	9,23 mg O ₂ /l
		pH	7,50	7,0
		dH°	7,0	7,0

P4 (aval) Brebenei	N 44°38'37.6" E 23°26'21.8"	Concentrație O ₂	9,0 mg O ₂ /l	9,30 mg O ₂ /l
		pH	7,50	7,0
		dH°	7,0	6,0
P5 (aval) Ionești	N 44°37'11.00" E 23°27'1.12"	Concentrație O ₂	9,23	9,30
		pH	8,0	8,0
		dH°	7,0	6,0

Tabelul 6.

Valorile pH, durtății și oxigenului dizolvat pentru probele de apă prelevate zona Ișalnița

Probă apă Jud. Dolj	Coordonate GPS	Parametru analizat	Prelevarea 1 Ianuarie 2017	Prelevarea 2 Februarie 2017
P1 (amonte) Schitu	N 44°30'44.50" E 23°30'38.93"	Concentrație O ₂	10,35 mg O ₂ /l	10,08 mg O ₂ /l
		pH	7,0	7,20
		dH°	5,0	6,0
P2 (amonte) Brădești	N 44°29'27.86" E 23°35'52.27"	Concentrație O ₂	10,41 mg O ₂ /l	10,12 mg O ₂ /l
		pH	7,0	7,0
		dH°	5,0	6,0
P3 (amonte) Coțofenii din Dos	N 44°24'40.11" E 23°40'57.86"	Concentrație O ₂	10,02 mg O ₂ /l	9,87 mg O ₂ /l
		pH	7,50	7,80
		dH°	6,0	6,0
P4 (amonte) Mihăița	N 44°21'58.85" E 23°42'34.97"	Concentrație O ₂	9,75 mg O ₂ /l	9,65 mg O ₂ /l
		pH	7,60	8,0
		dH°	6,0	7,0
P5 (aval) Ișalnița	N 44°15'38.40" E 23°47'6.23"	Concentrație O ₂	9,52 mg O ₂ /l	9,32 mg O ₂ /l
		pH	7,80	8,0
		dH°	6,50	7,0
P6 (aval) Podari	N 44°11'8.62" E 23°50'55.37"	Concentrație O ₂	9,27 mg O ₂ /l	9,11 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,0
		dH°	7,0	7,0
P7 (aval) Secui	N 44° 1'21.82" E 23°52'41.83"	Concentrație O ₂	9,15 mg O ₂ /l	9,22 mg O ₂ /l
		pH	8,20	8,50
		dH°	7,20	7,50
P8 (aval) Drănic	N 43°49'3.45" E 23°49'36.68"	Concentrație O ₂	9,11 mg O ₂ /l	9,16 mg O ₂ /l
		pH	8,20	8,20
		dH°	7,0	7,20
P9 (aval) Valea Stanciului	N 43°58'42.3" E 23°52'43.2"	Concentrație O ₂	9,03 mg O ₂ /l	9,08 mg O ₂ /l
		pH	8,50	8,50
		dH°	7,20	7,50
P10 (aval) Zăval	N 43°85'12.19" E 23°84'83.37"	Concentrație O ₂	8,92 mg O ₂ /l	9,02 mg O ₂ /l
		pH	8,50	8,50
		dH°	6,20	6,90

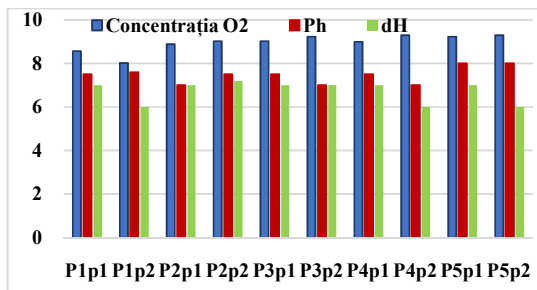


Figura 8. Reprezentarea grafică a valorilor pH-ului, durtății și oxigenului dizolvat la cele două prelevări din amonte și aval zona centralei Turceni (ianuarie, februarie 2017).

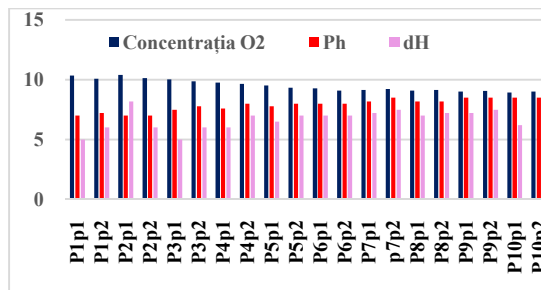


Figura 9. Reprezentarea grafică a valorilor pH-ului, durtății și oxigenului dizolvat la cele două prelevări din amonte și aval zona Ișalnița (ianuarie, februarie 2017).

În Tabelele 7-8 și Fig. 10-11 sunt redată valorile pH-ului, durtății și oxigenului dizolvat pentru prelevările din lunile iulie și august ale anului 2017.

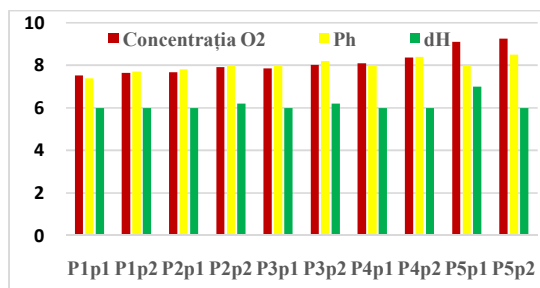


Figura 10. Reprezentarea grafică a valorilor pH-ului, durtății și oxigenului dizolvat la cele două prelevări din amonte și aval zona centralei Turceni (iulie, august 2017)

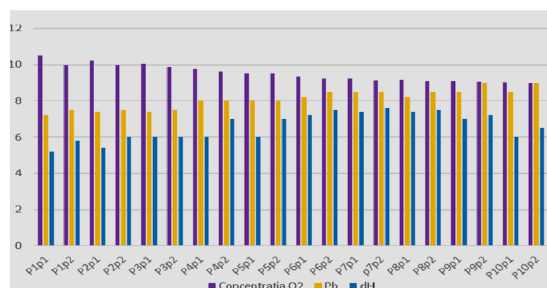


Figura 11. Reprezentarea grafică a valorilor pH-ului, durtății și oxigenului dizolvat la cele două prelevări din amonte și aval zona Ișalnița (iulie, august 2017)

Tabelul 7.

Valorile pH, durtății și oxigenului dizolvat pentru probele de apă prelevate din amonte și aval de centrala de la Turceni în lunile iulie și august 2017

Probă apă Jud. Gorj	Coordonate GPS	Parametru analizat	Prelevarea 1 Iulie 2017	Prelevarea 2 August 2017
P1 (amonte) Drăguțești	N 44°58'02.8 " E 23°12'54.1"	Concentrație O ₂	7,52 mg O ₂ /l	7,65 mg O ₂ /l
		pH	7,4	7,7
		dH°	6,0	6,0
P2 (amonte) Vîrț	N 44°56'55.0" E 23°07'57.3"	Concentrație O ₂	7,68 mg O ₂ /l	7,92 mg O ₂ /l
		pH	7,80	8,0
		dH°	6,0	6,20
P3 (aval) Rovinari	N 44°54'11.6" E 26°09'29.1"	Concentrație O ₂	7,85 mg O ₂ /l	8,02 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,20
		dH°	6,0	6,20
P4 (aval) Brebenei	N 44°38'37.6" E 23°26'21.8"	Concentrație O ₂	8,10 mg O ₂ /l	8,37mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,40
		dH°	6,0	6,0
P5 (aval) Ionești	N 44°37'11.00" E 23°27'1.12"	Concentrație O ₂	9,10	9,25
		pH	8,0	8,50
		dH°	7,0	6,0

Tabelul 8.

Valorile pH, durtății și oxigenului dizolvat pentru probele de apă prelevate zona Ișalnița

Probă apă Jud. Dolj	Coordonate GPS	Parametru analizat	Prelevarea 1 Iulie 2017	Prelevarea 2 August 2017
P1 (amonte) Schitu	N 44°30'44.50" E 23°30'38.93"	Concentrație O ₂	10,5 mg o ₂ /l	10,0 mg O ₂ /l
		pH	7,20	7,50
		dH°	5,20	5,80
P2 (amonte) Brădești	N 44°29'27.86" E 23°35'52.27"	Concentrație O ₂	10,22 mg O ₂ /l	10 mg O ₂ /l
		pH	7,40	7,50
		dH°	5,40	6,0
P3 (amonte) Coțofenii din Dos	N 44°24'40.11" E 23°40'57.86"	Concentrație O ₂	10,04 mg O ₂ /l	9,85 mg O ₂ /l
		pH	7,40	7,50
		dH°	6,0	6,0
P4 (amonte) Mihăița	N 44°21'58.85" E 23°42'34.97"	Concentrație O ₂	9,76 mg O ₂ /l	9,60 mg O ₂ /l
		pH	7,60	8,0
		dH°	6,40	7,0
P5 (aval) Ișalnița	N 44°15'38.40" E 23°47'6.23"	Concentrație O ₂	9,50 mg O ₂ /l	9,50 mg O ₂ /l
		pH	8,0	8,0
		dH°	6,0	7,0
P6 (aval) Podari	N 44°11'8.62" E 23°50'55.37"	Concentrație O ₂	9,35 mg O ₂ /l	9,22 mg O ₂ /l
		pH	8,20	8,50
		dH°	7,20	7,50
P7 (aval) Secui	N 44° 1'21.82" E 23°52'41.83"	Concentrație O ₂	9,21 mg O ₂ /l	9,11 mg O ₂ /l
		pH	8,50	8,50
		dH°	7,40	7,60
P8 (aval) Drănic	N 43°49'3.45" E 23°49'36.68"	Concentrație O ₂	9,15 mg O ₂ /l	9,09 mg O ₂ /l
		pH	8,20	8,50
		dH°	7,40	7,50

P9 (aval) Valea Stanciului	N 43°58'42.3"	Concentrație O ₂	9,10 mg O ₂ /l	9,06 mg O ₂ /l
	E 23°52'43.2"	pH	8,50	9,0
		dH°	7,0	7,20
P10 (aval) Zăval	N 43°85'12.19"	Concentrație O ₂	9,02 mg O ₂ /l	8,97 mg O ₂ /l
	E 23°84'83.37"	pH	8,50	9,0
		dH°	6,0	6,50

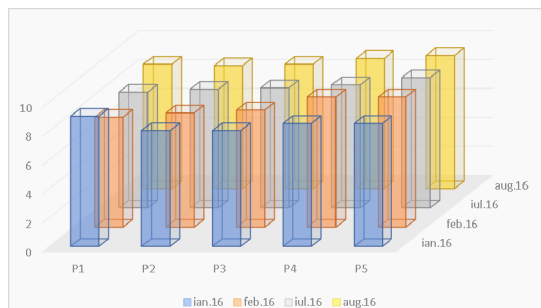


Figura 12. Dinamica comparativă a valorilor pH-ului pentru două prelevări din râul Jiu (amonte și aval de zona centralei Turceni) (2016)

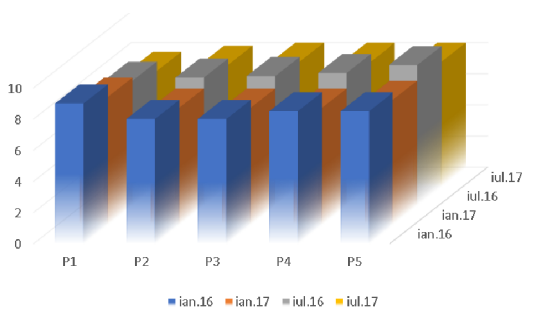


Figura 13. Dinamica comparativă a valorilor pH-ului pentru două prelevări din râul Jiu (ianuarie și iulie) (amonte și aval de zona centralei Turceni) (2016-2017)

În anul 2017, pentru probele de apă prelevate din diferite puncte ale râului Jiu pe teritoriul județului Gorj, au fost obținute valori ale pH-ului cuprinse între 7,5-8,0 pentru lunile ianuarie și februarie și între 7,4-8,5 pentru lunile iulie și august ale anului 2017.

Astfel, rezultatele obținute indică atât variațiile care pot apărea de la un punct de prelevare la altul cât și prezența unei ape slab alcaline.

În cazul probele de apă recoltate din Jiu pe teritoriul județului Dolj au fost determinate și valori ale pH-ului cuprinse între 7,0 și 8,5 pentru lunile de iarnă și între 7,2 - 9,0 pentru lunile iulie și august ale anului 2017.

Din datele analizate și prezentate în Figurile 12 și 13 putem constata că, valoarea pH-ului în dinamică, la cele două prelevări făcute în lunile ianuarie și februarie, iulie și august ale anului 2016 din râul Jiu arată că,

valoarea pH-ului a fost mai scăzută la probele de apă prelevate în lunile de iarnă comparativ cu lunile de vară. De asemenea, comparând valorile a două prelevări a probelor de apă în lunile ianuarie și iulie ale anilor 2016 și 2017, am constatat că valoarea pH-ului a fost mai ridicată în lunile ianuarie și iulie a anului 2016 comparativ valorile obținute în aceleași luni ale anului 2017.

În Figura 14 este prezentată dinamica valorilor pH-ului pentru cele 10 probe recoltate din râul Jiu pe teritoriul județului Dolj, valori pentru probele prelevate în lunile ianuarie și iulie 2016, respectiv 2017.

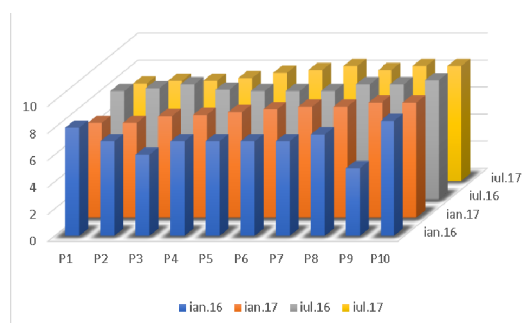


Figura 14. Dinamica comparativă a valorilor pH-ului pentru două prelevări din râul Jiu (ianuarie și iulie) (amonte și aval de zona Ișalnița) (2016-2017)

Modificări drastice ale pH-ului se pot produce în apele naturale și datorită deversării unor ape reziduale industriale (apele de mină determină scăderea drastică a pH-ului), agricole și menajere [2, 5, 6, 13, 17]. În perioadele de vară ca o consecință a poluării termice cauzată de apele calde evacuate de CET Ișalnița, temperatura apei poate prezenta o creștere de 5-8 °C față de temperatura medie a apelor din regiune astfel că, valoarea pH-ului poate atinge valori de 8,9 - 9,2 în aval [5].

Dinamica comparativă a valorilor concentrației de O₂ pentru probele de apă prelevate din râul Jiu în lunile ianuarie și iulie ale anilor 2016 și 2017 sunt redate în Figura 15. Probele au fost prelevate de pe raza județului Gorj din aval și amonte.

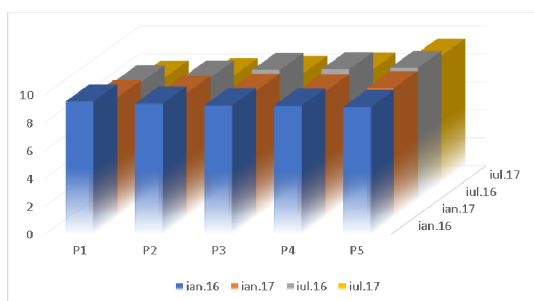


Figura 15. Dinamica comparativă a valorilor concentrației de O_2 pentru două prelevări din râul Jiu (ianuarie și iulie) (amonte și aval de zona centralei Turceni) (2016-2017)

Concentrația oxigenului din probele de apă prelevate din apa Jiului, atât de pe raza județului Gorj cât și Dolj a fost crescută atât pe parcursul anului 2016 cât și 2017, încadrând conform ordinului 161 din februarie 2006, râul Jiu în starea ecologică I (foarte bună).

După cum se poate observa din datele înregistrate, valorile cantității de O_2 (mg/L) au fost mai crescute în anul 2016, atât în luna ianuarie cât și iulie, comparativ cu aceeași perioadă a anului 2017.

În cazul probelor de apă recoltate din Jiu pe raza județului Gorj, am putut constata că, concentrația de O_2 în probele de apă prelevate în amonte a fost mai scăzută, aceasta crescând treptat în aval.

Comparând valorile concentrației de O_2 din probele de apă prelevate în lunile de iarnă (ianuarie, februarie) cu cele din probele prelevate vara (iulie, august), putem spune că valoarea concentrației de O_2 a fost mai crescută în probele de apă prelevate iarna comparativ cu cele prelevate vara, atât pentru anul 2016 cât și 2017.

Pentru probele de apă prelevate de pe raza județului Dolj au fost determinate valori crescute ale concentrației de O_2 atât la probele recoltate iarna cât și vara dar, aceasta a fost mai scăzută în probele de apă recoltate în aval comparativ cu cele recoltate în amonte de Isalnița.

Indicatorii regimului de oxigen pentru apele de suprafață indică pentru perioada de vară nu mai puțin de 6 mg O_2 /L și pentru cea de iarna nu mai puțin de 4 mg O_2 /L. Reducerea oxigenului la mai puțin de 2 mg O_2 /L duce la dispariția în masă a faunei acvatice.

Dinamica comparativă a valorilor concentrației de O_2 pentru probele de apă prelevate din râul Jiu în lunile ianuarie și iulie ale anilor 2016 și 2017 sunt redată în Figura 16. Probele au fost prelevate de pe raza județului Dolj din aval și amonte.

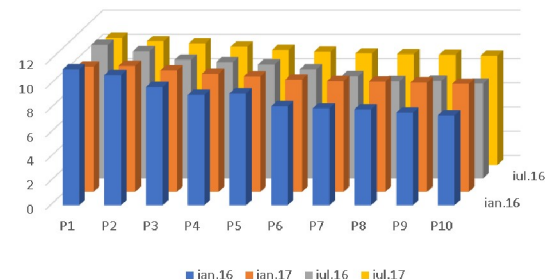


Figura 16. Dinamica comparativă a valorilor concentrației de O_2 pentru două prelevări din râul Jiu (ianuarie și iulie) (amonte și aval de zona Isalnița) (2016-2017)

După cum se poate observa din datele înregistrate, valorile cantității de O_2 (mg/L) au fost mai crescute în anul 2017, atât în luna ianuarie cât și iulie, comparativ cu aceeași perioadă a anului 2016.

De asemenea, se poate observa că, valoarea concentrației de O_2 a fost mai scăzută la probele prelevate în aval comparativ cu probele prelevate în amonte.

Conform literaturii de specialitate, există corelații între consumul biochimic și chimic de oxigen, cantitatea de oxigen dizolvat și concentrația organică, în special fenoli a produșilor de descompunere rezultați (nitriți, nitrați, amoniu) și efectul deversării apelor uzate și neepurate [2, 5, 6, 15-17].

Consumul de oxigen datorat activității microorganismelor aerobe și aportul de oxigen obținut prin reaerare și fotosinteză sunt cele două fenomene a căror rezultat este cantitatea de oxigen din apă.

Deficitul de oxigen are rol esențial în procesul de reaerare, acesta variind direct proporțional cu concentrația în materie organică a biotopului.

Atunci când, ca urmare a deversării apelor uzate și insuficient epurate, gradul poluării apelor naturale crește, apare pericolul ca, pentru realizarea fazei de autoepurare oxigenarea naturală să fie insuficientă [2, 5, 15].

Apele reziduale menajere care sunt deversate într-un emisar natural fără a fi supuse procesului de epurare, determină o scădere semnificativă a oxigenului dizolvat și concomitent o creștere a consumului biochimic de oxigen. În acest caz, o cantitate foarte mare de substanțe organice la locul deversării va stimula înmulțirea bacteriilor care pentru dezvoltare vor consuma oxigenul dizolvat din apă [2, 5, 15].

Microorganismele ating un maxim de dezvoltare după 3-4 zile de curgere a apei, moment în care materia organică începe să fie dezagregată în NH_3 , NO_2 și NO_3 , situație care permite corelații și chiar prognozi ale valorilor aproximative ale CBO_5 și oxigenului dizolvat.

Având în vedere că, azotul și fosforul din compoziția materiilor organice din apele reziduale stimulează creșterea și multiplicarea algelor, acestea vor prolifera în zonele în care s-a realizat autoepurarea, respectiv procesul de mineralizarea apei. [4, 8, 11, 13, 15, 17].

Importante fluctuații ale populațiilor de organisme vegetale și animale se produc în avalul deversărilor de ape reziduale-menajere.

În acest context, protozoarele, ciliatele care se hrănesc cu bacterii se vor multiplica, iar rotiferele și crustaceele, principalele organisme consumatoare de ciliate se vor dezvolta luând locul ciliatelor [7, 8, 16, 17].

Acolo unde se dezvoltă rotiferele și crustaceele ca urmare a prezenței nitraților, a oxigenului dizolvat și a unei ape limpezi care stimulează fotosinteza se dezvoltă și algele [7, 8, 16, 17].

Evoluția biocenozei, succesiunea cantitativă și calitativă a populațiilor de organisme, reprezintă un proces ordonat și previzibil în linii mari, fiind vorba de un lanț trofic care începe odată cu biodegradarea materiei organice [7, 8, 17].

Atunci când vorbim de poluare cu substanțe organice sau suspensii, organismele acvatice nu dispar complet în zonele de degradare și descompunere activă, ci numai diminuează ca specii și populație, spre deosebire de poluarea cu substanțe toxice care pot distruge în totalitate organismele acvatice pe porțiuni de râu mai mult sau mai

puțin întinse, acestea apărând de abia în zona de recuperare. [3, 4, 9, 11, 16].

Din motivele prezentate mai sus, pe cursul celor două emisare ale Jiului se constată o populație piscicolă caracteristică apelor de munte.

4. Concluzii

În urma prezentului studiu putem concluziona că din probele recoltate din râul Jiu valoarea pH-ului a variat în funcție de locul de prelevare, de anotimp și de an astfel, pentru probele de apă recoltate din apa Jiului pe teritoriul județului Gorj au fost obținute valori ale pH-ului cuprinse între 7,0 și 9,2 în anul 2016 și între 7,4-8,5 în anul 2017.

Pentru probele de apă recoltate pe teritoriul județului Dolj au fost obținute valori ale pH-ului cuprinse între 6,0 și 9,2 / 2016 și între 7,0 - 9,0 / 2017.

Comparând valorile a două prelevări în lunile ianuarie și iulie ale anilor 2016 și 2017, am constatat că valoarea pH-ului a fost mai ridicată în lunile ianuarie și iulie în 2016 comparativ valorile obținute în aceleași luni ale anului 2017.

Concentrația oxigenului din probele de apă prelevate din apa Jiului, atât de pe raza județului Gorj cât și Dolj a fost crescută atât în anul 2016 cât și 2017, încadrând conform Ordinului 161 / 2006, râul Jiu în starea ecologică 1 (foarte bună).

Valorile cantității de O_2 (mg/L) au fost mai crescute în anul 2016, atât în luna ianuarie cât și iulie, comparativ cu aceeași perioadă a anului 2017.

Valoarea concentrației de O_2 a fost mai scăzută la probele prelevate în aval comparativ cu probele prelevate în amonte.

Bibliografie

1. **Buia G., Rădulescu M. 2002.** Geologia mediului înconjurător, Ed. Focus, Petroșani.
2. **Cîrțină D. 2011.** Aspecte privind monitorizarea calității apelor de suprafață, *Analele Universității "Constantin Brâncuși" din Târgu Jiu, Seria Inginerie, Nr. 1, p.101-112.*

3. **Cristina R.T., Baroga M., Grozea A., Mihailov S.A., Sirb N.M., Dumitrescu E., Muselin F. 2019.** An early embryo model of sterlet (*Acipenser ruthenus*) for the assessment of lead effects. *Applied Ecology and Environmental Research*. 17(1): 917-929.
4. **Fairbrother A., Randall W., Sappington K., Wood W. 2007.** Framework for metals risk assessment, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 68(2):145-227.
5. **Faur F.G. 2008,** The Implementation of a Water Quality monitoring System in Jiu's Valley, *Lucrările Științifice ale Simpozionului Internațional Multidisciplinar "Universitaria Simpro"*, Environmental Engineering, Petroșani.
6. **Gavrilescu E., Olteanu I. 2004,** Calitatea mediului (II). Monitorizarea calității apei, Ed. Universitaria, Craiova.
7. **Hoffman D.J. 2003.** Handbook of ecotoxicology, CRC Press LLC, London.
8. **Lazăr, M., Dumitrescu, I. 2006,** Impactul antropoc asupra mediului, Editura Universitas, Petroșani.
9. **Moșneang C.L., Dumitrescu E., Muselin F., Ciulan V., Grozea A., Cristina R.T. 2015.** Use of zebra fish eggs as early indicators of aquatic environmental pollution. *Polish Journal of Environmental Studies* 24:2079-2085.
10. **Moșneang C.L., Grozea A., Dumitrescu E., Muselin F., Cristina R.T. 2015.** A correlation between two different species of fish embryos used in a freshwater qualitative pollution test. *Romanian Biotechnology Letters* 20:10352-10357.
11. **Moșneang C.L., Grozea A., Oprescu I., Dumitrescu, E., Muselin F., Gál D., Cristina R.T. 2014.** Assessment of 2,4-difluoroaniline aquatic toxicity using a zebra fish (*Danio rerio*) model. *Thai Journal of Veterinary Medicine*, 44: 445-452.
12. **Ordinul 161 din 16 februarie 2006** pentru aprobarea Normativului privind clasificarea calității apelor de suprafață în vederea stabilirii stării ecologice a corpurilor de apă. Available at: <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocumentAfis/72574> (Consulted 07.05.2021)
13. **Ordinul 743 din 2008** pentru aprobarea listei localităților pe județe unde există surse de nitrați din activități agricole. Available at: <https://lege5.ro/gratuit/geytonzzgm/ordinul-nr-743-2008-pentru-aprobarea-listei-localitatilor-pe-județe-unde-exista-surse-de-nitrați-din-activități-agricole> (Consulted 07.05.2021)
14. **Pișota I., Zaharia Liliana, Diaconu D 2005.** Hidrologie, Ed. Universitară, București.
15. **Pleniceanu V., Boengiu S. 2003,** Resursele de apă și calitatea acestora în Câmpia Olteniei, *Analele Universității "Valahia" Târgoviște, Seria Geografie, Tomul 3, P 139-142.*
16. **Stangaciu E., Simionescu C.M. 2009.** Supravegherea și controlul calitatii apelor naturale, Ed. Matrix Rom, (ISBN 978-973-755-481-9), Bucuresti.
17. **Tamba-Berehoiu R.M. 2014.** Mic tratat de ecotoxicologie, Ed. Editura Ars Docendi, (ISBN: 978-973-558-803-8), București.
18. <https://vectormine.com/item/sources-of-water-pollution-as-freshwater-contamination-causes-explanation>
19. <https://www.focus-energetic.ro/termocentrala-turceni-al-treilea-mare-poluator-din-ue-22054.html>,
20. <https://www.craiovaforum.ro>

PETSPOT FORTE

Fipronil ++ Piriproxifen +



Previne infestația și elimină
căpușele, puricii, păduchii.

Formulă unică pe bază de
fipronil și piriproxifen



www.pasteur.ro

Activitatea antimicrobiană a unui extract de propolis The antimicrobial activity of a propolis extract

Dumitrescu E., Harfas C., Kraunovic M.C., Orășan-Alic A.S., Moruzi R.F., Mohamed A.E.,
Doma AO., Muselin F., Cristina RT

eugeniadumitrescu@usab-tm.ro

Cuvinte cheie: Propolis, compuși polifenolici, spectrofotometrie, LC-MS, activitate antimicrobiană.

Key words: Propolis, polyphenolic compounds, spectrophotometry, LC-MS, antimicrobial activity

Rezumat

Propolisul, alături de miere, lăptișor de matcă, polen, păstură, este un produs ale cărui proprietăți profilactice și terapeutice sunt cunoscute și utilizate în medicina populară din cele mai vechi timpuri. Propolisul este de fapt denumirea generică pentru substanța rășinoasă colectată de albinele melifere din diferite surse vegetale. Este fabricat de albine pentru a apăra colonia sub raport fizic, chimic și biologic. Obiectivele cercetării au fost: Determinarea polifenolilor totali prin spectrometrie în UV-VIS, Determinarea conținutului total de flavonoide prin metoda colorimetrică și Identificarea polifenolilor individuali din extractul de propolis. Analiza LC-MS a extractului de propolis a fost realizată în cadrul Platformei de Cercetare Interdisciplinară

Abstract

Propolis, along with honey, royal jelly, pollen, pasture, is a product whose prophylactic and therapeutic properties are known and used in folk medicine since ancient times. Propolis is actually the generic name for the resinous substance collected by honey bees from various plant sources. It is made by bees to defend the colony physically, chemically and biologically. The objectives of the research were: Determination of total polyphenols by UV-VIS spectrometry, Determination of the total flavonoid content by colorimetric method and Identification of individual polyphenols in propolis extract. LC-MS analysis of propolis extract was performed within the Interdisciplinary Research Platform

1. Propolisul în terapie

Compoziția biochimică a propolisului îi conferă virtuți terapeutice de neegalat. Conține polen, rășina, ceară, aminoacizi, lipide, zaharuri, uleiuri volatile, acizi organici și aromatici (acizii cinamic, cafeic, ferulic), activi contra organismelor Gram-pozitive și Gram-negative.

De asemenea, are în compoziție vitamine (provitamina A, vitaminele B, C, E, PP), minerale (fier, cupru, zinc, siliciu, calciu, magneziu), flavonoide (quercitina cu rol antioxidant), hormoni vegetali, enzime și substanțe cu rol antibiotic.

Dezvoltarea societății umane a permis cunoașterea unor resurse naturale deosebit de valoroase în produsele albinelor (Fig. 1).

Mulți vindecători din antichitate au folosit mierea, polenul cules de albine, propolisul și lăptișorul de matcă, ceara de albine și veninul pentru tratarea unor boli [5].

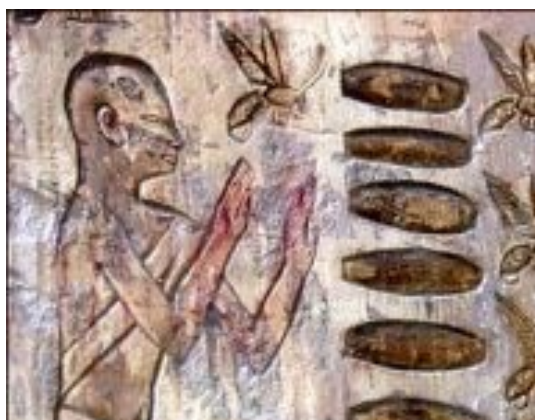


Figura 1. Hieroglifa din Egiptul Antic

Sursa: <https://koreanskincaretips.com/benefits-of-propolis-on-skin/>

În epoca modernă, studiile și cercetările efectuate asupra resurselor naturale capabile să asigure organismului uman echilibrul nutrițional și buna funcționare, au evidențiat valoarea biostimulentă, nutritivă și terapeutică a acestor valoroase produse. Dintre acestea, propolisul reprezintă la ora actuală una din cele mai puternice provocări pentru lumea nutriționiștilor și cea medicală [18].

Calitățile curative ale propolisului au fost cunoscute încă din vremea antichității. Produsul era foarte bine cunoscut în Egiptul antic. Cu câteva milenii înainte de Cristos, propolisul era cunoscut de marii preoți, singurii ce posedau cunoștințe de medicină și de chimie și chiar arta de îmbalsămarea cadavrelor.

Faptul că propolisul era cunoscut și de grecii antici este dovedit de însăși denumirea greacă a produsului: *pro* (înaintea), *polis* (cetate) [24].

Există o dovadă foarte veche ce face aluzie directă la propolis. Faimosul filosof grec Aristotel care dorea să cunoască îndeaproape activitatea albinelor a construit un stup transparent. Albinelile nu au vrut însă să-și dezvăluiească secretul și au acoperit partea interioară a peretelui transparent cu o substanță de culoare închisă - probabil propolis.

Originea propolisului a fost obiectul unei polemici între doi scriitori romani - Plinius și Dioscoride. Primul credea că albinelile recoltează propolisul din rășinile secretate de mugurii de salcie, de plop, de castan și de la alte plante, în timp ce cel de-al doilea afirma că acesta este recoltat din *styrax* [23].

Mult mai târziu date despre propolis se regăsesc în lucrările lui Galenus și ale lui Varron.

În bine cunoscuta lucrare "*Canonul științei medicale*" Abu Ali IbnSina (Avicenna) vorbește de două tipuri de ceară: ceara pură și ceara neagră.

În opinia sa, ceara pură este cea folosită la construcția pereților fagurilor. În care albinelile cresc puietul și depozitează mierea; ceara neagră este partea de debrisuri din stup. Este foarte clar că ceara neagră nu este altceva decât propolisul [32].

2. Clasificarea produselor apicole

Numeroși autori au analizat tipurile de produse apicole [5, 8, 9, 21, 29, 32].

Principalele clase de produse apicole sunt:

Mierea este produsul realizat de albine în exclusivitate din nectarul florilor sau din sucurile dulci de pe alte părți ale plantelor verzi, pe care acestea le culeg, le îmbogățesc cu substanțe proprii și le prelucurează într-un mod specific obținând produsul astfel definit, pe care-l depozitează în celulele fagurilor din stup pentru a constitui hrana lor energetică.

După proveniența materiei prime mierea poate fi de origine:

- *vegetală (mierea de flori):*
- *monofloră (salcâm, tei, floarea soarelui, mentă, zmeură etc.);*
- *polifloră (sezonieră, asociată de la numeroase plante cu flori).*
- *animală (mierea de mană).*

Ceara secretată de glandele cerigene ale albinelor lucrătoare în vârstă de 13-18 zile.

În momentul secreției, ceara este lichidă și în contact cu aerul se solidifică sub forma unor solzișori albi străvezii, foarte mici, care după un anumit timp se închid la culoare devenind galbeni [5,33].

Ceara de albine (produsă de *Apis mellifera L.*) se clasifică în:

- *ceară de stupină;*
- *ceară de presă;*
- *ceară extractivă.*

Lăptișorul de matcă, o secreție a glandelor faringiene și mandibulare ale albinelor lucrătoare, folosită de către ele pentru hrănirea larvelor în primele 3 zile, a larvelor de matcă pe toată perioada până la căpăcire cât și a mătcilor.

Polenul și păstura. Polenul este colectat de albinelile culegătoare de la plantele polenifere sau nectaro-polenifere și depozitat de către acestea în celulele fagurilor din stup, constituind păstura, care reprezintă partea proteică necesară hrănirii familiei de albine și a puietului.

Transformarea polenului în păstură este legat de procesul natural de conservare a

polenului care, în urma unor procese biochimice de tip fermentativ sub acțiunea anumitor microorganisme, devine păstură.

Propolisul, care este denumirea generică pentru substanța rășinoasă colectată de către albinele melifere din diferite surse vegetale.

Veninul, este un amestec al secreției glandelor de venin ale albinelor lucrătoare, fiind stocat în punga de venin și eliminat la exterior în momentul înțepării.

Apilarnilul, un produs apicol obținut din larvele de trântori și din conținutul nutritiv aflat în celulele respective din faguri.

3.1. Descrierea propolisului

Cuvântul propolis derivă din grecescul *pro* = pentru (sau în apărarea) și *polis* = cetate, ceea ce înseamnă apărarea cetății (în acest caz, a stupului) (Fig. 2).

De asemenea se poate lua în considerare și o altă etimologie a acestui cuvânt, atribuindu-i o origine latină (termenul este folosit de Pliniu) [19].



Figura 2. Granule de propolis

Sursa: <https://www.csid.ro/sanatate/medicina-alternativa/>

Construcția cuvântului provine din asamblarea prefixului *pro* cu semnificația “în scopul, favorabil pentru” și *polis*, o formă de conjugare a verbului *polire* (*polir* în franceză) = a acoperi, a polei și prin deformare *lisser* = a netezi.

Propolisul desemnează o întreagă serie de substanțe rășinoase, gumate și balsamice

cu consistență vâscoasă, adunate de pe diferite părți (muguri și scoarță, în special) ale vegetalelor (mai ales anumite pomi) de către albine care le aduc în stup și le modifică prin aportul unor secreții proprii (ceară și secreții salivare în principal) [5, 2, 22].

Albinele folosesc propolisul ca material “plastic” cu ajutorul căruia efectuează chitirea crăpăturilor (mai mici de 3-5 mm) și netezirea suprafețelor rugoase din interiorul stupului, fixarea și consolidarea fagurilor, lustruirea celulelor în special a celor din fagurii vechi în care s-au crescut mai multe generații de puieț, precum și pentru acoperirea și îmbălsămarea dăunătorilor mari pătruși în stup pe care-i omoară dar nu-i pot evacua.

În afara rolului plastic, propolisul constituie mijlocul de igienizare și aseptizare a microclimatului din stup.

3.1.1. Proveniența propolisului

În privința provenienței propolisului există teorii care-i confirmă dubla origine:

Originea internă

Propolisul este un reziduu rășinos provenit din prima fază a digestiei polenului, proces ce are loc într-un mic organ situat între gura și intestinul mediu (“*stomacul de polen*” sau “*chylus magen*”) [15, 30].

Învelișul exterior al grăunciorului de polen este transformat în balsam și regurgitat de către albină sub formă de picături depuse în stup. Prezența urmelor și fragmentelor de exină (stratul exterior de polen) în propolis a constituit un argument în acest sens.

Ca și contraargument, unii autori demonstrează că albinele închise într-o seră și aprovizionate cu polen din abundență nu au depus nici un pic de propolis [5].

O altă dovadă frapantă împotriva acestei teorii reiese din cazul unei stupine situate într-un loc în care vegetația este predominant alcătuită din *Populus balsamifera*.

Polenul acestei specii este recoltat primăvara, perioadă în care albinele îl consumă imediat, ori propolisul nu este recoltat de pe acest arbore decât la sfârșitul sezonului. Actualmente se acceptă că albinele

colectează propolisul din diferite surse vegetale din zonele temperate din nord.

Principalele specii lemnoase producătoare de propolis sunt:

- plopul (*Populus spp.*),
- fagul (*Betula spp.*),
- pinul (*Pinus spp.*),
- bradul (*Abies spp.*),
- prunul (*Prunus spp.*),
- salcia (*Salix spp.*),
- ulmul (*Ulmus spp.*),
- stejarul (*Quercus spp.*),
- castanul indian (*A. hippocastanum L.*),
- frasinul (*Fraxinus excelsior L.*),
- cireșul (*Prunus avium*) precum și
- floarea-soarelui (*Helianthus spp.*) [5].

Albinele vizitează probabil și alte specii pentru a recolta acest prețios material, dar acestea sunt încă departe de a putea fi total inventariate.

Propolisul găsit în stup nu are același aspect, aceeași consistență și nici același miros ca rășinile vegetale recoltate de albine și examinate după capturarea albinelor din zbor; acestea nu îl recoltează deci ca pe un produs finit și este posibil că albinele îi adaugă o serie de secreții salivare sau enzime, în același mod în care o fac pentru miere.

Stupii amplasați lângă sau în păduri propolizează mult mai mult decât cei situați în zonele de câmpie.

De asemenea, toamna și primăvara albinele propolizează mai mult decât în timpul verii. Polenul poate deține câteva procente, iar corpurile străine, o cantitate variabilă în funcție de atenția acordată operațiunilor de recoltare din stup [18, 33].

Impuritățile considerate normale sunt reprezentate de mici particule vegetale, recoltate de albine odată cu materia primă și de perișori de pe corpul albinelor, iar cele nedorite sunt particule lemnoase, alte impurități mecanice și fragmente din faguri, încorporate în propolis în timpul colectării lui din stup de către apicultori.

Principalele falsificări ale propolisului sunt cele cu ceară, cu rășină brută de conifere sau cu sacâz (colofoniu).

3.1.2. Producerea propolisului

Tendința de propolizare a albinelor este un caracter de rasă sau ecotip și depinde chiar de însușirile individuale ale unor familii de albine (Fig. 3) [5].

Speciile *Apis florea* și *Apis dorsata* nu folosesc propolisul, de asemenea unele rase din specia *Apis mellifera* ca *Apis mellifera Lamarki*, Albina românească (*Apis mellifera carpatica*) au tendință moderată de propolizare comparativ cu rase de albine cu tendințe mai pronunțate de propolizare cum sunt

- albina caucaziană (*A. mellifera caucasica*),
- albina sahariană (*A. mellifera sahariensis*),
- albina anatoliană (*A. mellifera anatolica*, *A. mellifera scutelata*) și altele.



Figura 3. Albine producătoare de propolis

Sursa: <https://www.csid.ro/sanatate/medicina-alternativa/>

Albinele identifică particula de rășină ce urmează a fi recoltată cu ajutorul antenelor, apoi cu mandibulele prind bucata respectivă, trag de ea și o întind sub forma unui fir subțire până se rupe.

Cu picioarele, acestea manevrează particula ruptă și o depozitează. Această operațiune se repetă până ce grăunciorii de propolis ajung la mărimea necesară.

În timpul prelucrării acestui material lipicios, albinele nu se încheiază cu el deoarece ele secretă o anumită substanță sau o serie de substanțe care le ajută să facă față acestei situații. La descărcarea lui albina este ajutată de alte albine, care trag și rup propolisul cu

mandibulele și îl depozitează acolo unde este nevoie.

Debarasarea de propolis se poate face adesea chiar pe scândura de zbor și poate dura mai multe ore. La operațiunea de recoltare și de descărcare a propolisului, limba nu este utilizată de către albine [5, 12].

Recoltarea propolisului se face numai la o temperatură ridicată, peste 20°C, când materia vâscoasă este moale și mai ușor de adunat și manevrat.

Odată cu scăderea temperaturii, albinele încetează recoltarea propolisului.

Albinele culegătoare de propolis sunt uneori mai tinere de 15 zile, sunt în număr redus și sunt specializate pentru această muncă; rar efectuează și alte operațiuni, dar sunt angajate și în activitatea de cimentare în interiorul stupului [5].

3.1.3. Recoltarea și păstrarea propolisului

Propolisul omogen, destinat valorificării, se recoltează în sezonul activ, adică la sfârșitul perioadei de înmugurire a fiecărei specii de plante sau a grupului de plante cu o anumită specificitate vegetativă, localizate în aceeași microzonă pedoclimatică.

Cantitatea de propolis ce se poate obține de la un stup variază de la o regiune la alta, putând fi de la 100 până la 400 grame.

Recoltarea propolisului pentru trebuințele omului se face prin răzuirea lui de pe rame, din goluri, de pe podișoare, spetezele ramelor sau cu ajutorul unor colectoare de propolis.

Răzuirea propolisului se execută cu dalta cu ajutorul unui cuțit sau cu racleți ascuțiți, având grijă să se obțină un produs cât mai curat, fără impurități.

Recoltarea se face de obicei cu ocazia controlului stupilor sau la fiecare perioadă de 15-20 zile, când temperatura mediului ambiant este de cel puțin 20°C.

Propolisul recoltat se va păstra în mici bulgări sferici ce se formează încă de la recoltare, înveliți în hârtie de staniol sau în pungi de material plastic, introduși apoi în lădițe bine căptușite cu hârtie cerată și păstrați într-un loc răcoros [5, 18, 33]

Se mai recomandă a se păstra în borcane de sticlă colorate, închise cu dop de sticlă rotat și apoi parafinate.

Propolisul trebuie să fie ferit de umezeală și de expunerea directă la razele soarelui sau alte surse de căldură. Se recomandă păstrarea propolisului la temperatura de maximum 20 °C, în încăperi aerisite, lipsite de umezeală și mirosuri străine.

Ambalarea, transportul și livrarea propolisului se face în pungi de plastic introduse în lădițe de lemn, cu o capacitate de 5-20 kg.

3.1.4. Proprietățile propolisului

Proprietăți organoleptice și fizice

Propolisul este de mai multe categorii:

- *propolisul obișnuit* provenit de la diferite plante sau
- *propolis polifit* și *propolis uniplant* sau *monofit*, recoltat de la o singură plantă (specie) sau de la un grup de plante localizat într-o anumită zonă pedoclimatică.

Prezentare și identificare

Propolisul este o substanță rășinoasă cu aspect lipicios și heterogen, are aspect de masă solidă de culoare brună-cafenie (mai închis sau mai deschis) sau cenușie-verzuie, iar în secțiune aspectul poate fi omogen sau marmorat (Fig. 4) [5].



Figura 4. Aspectul propolisului proaspăt

Sursa: <https://www.verywellhealth.com/>

Consistența propolisului este vâscoasă, lipicioasă, până la tare, casantă, iar frământat între degete lasă urme. El se înmoaie la temperatura de 30-37 °C, sub 15°C este dur și

fără miros, la 50-60 °C se topește, iar peste 78°C devine lichid.

Încălzit ușor în baia de apă se divide în două părți foarte distincte: una vâscoasă care se depune, cealaltă lichidă (ceara din propolis) care plutește la suprafață și este utilizată în mod diferit în apicultură.

Mirosul este plăcut, caracteristic, de rășini naturale și se apreciază organoleptic la temperatura camerei prin mirosirea unei bucăți întregi sau a unei probe luată cu burghiul din mijlocul acesteia [5, 18].

Gustul este plăcut, deseori iute, uneori amăru, ușor astringent, diferit în funcție de origine.

Densitatea este cuprinsă între 1,120-1,136, fiind parțial solubil în alcool, benzină, terebentină, acetonă, cloroform, eter, amoniac, benzen, tricloretilenă și doar un amestec adecvat al diferiților solvenți permite dizolvarea aproape în totalitate a componentelor săi.

Este insolubil în apă rece, dar este parțial solubil în ea folosind diferite procedee.

Solventul cel mai util pentru necesitățile practice este alcoolul etilic concentrat 95°.

O condiție este ca propolisul să fie pur, admitându-se impurități "abia vizibile cu ochiul liber". Puritatea se pune în evidență prin solubilizarea în alcool 95°.

Proprietăți fizico-chimice

Cercetările de specialitate evidențiază că propolisul are o compoziție biochimică complexă dar variabilă, în funcție de sursa vegetală din care produsul a fost colectat de către albine [2, 5, 12].

Analiza chimică a propolisului (efectuată prin metode de analiză de mare finețe: cromatografie în fază gazoasă cuplată cu spectrofotometrie de masă, electroforeză, spectrofotometrie în U.V.) a evidențiat următoarele componente:

- rășini,
- substanțe flavonoide
- ceară (componente majoritare);
- uleiurile volatile,
- taninuri,
- balsamuri,
- enzime,

- vitamine liposolubile,
- substanțe minerale (componente minoritare).

În propolis mai există și puține granule de polen și cantități variabile de impurități, iar zaharurile solubile și substanțele azotoase sunt în cantități total ne semnificative.

Proporția componentelor propolisului (identificându-se peste 149 de substanțe) este redată în **tab. 1**.

Tabelul 1
Proporția componentelor propolisului

Componentă	Proporția
Materii rășinoase și balsamuri	55 %
Ceară	30 %
Uleiuri eterice	10 %
Polen	5 %

Rășinile constituie fracțiunea majoritară și ele sunt alcătuite în cea mai mare parte din acizi monocarboxilici în stare liberă cu formula brută $C_{20}H_{30}O_2$ (acizi rezinici) de tipul acizilor abietici și pimarici [16, 17].

De asemenea, în compoziția rășinii din propolis s-au mai identificat:

- acizi aromatici în stare liberă și în cantități reduse:
 - acid benzoic, (rol în activitatea antibacteriană și antifungică a propolisului),
 - acid cinamic, acid cafeic, acid ferulic (cu acțiune specifică: bactericidă și bacteriostatică) [22, 25];
- substanțe cumarinice și terpenoidice (esculetol, scopoletol)
- aldehide aromatice, vanilină și izovanilină;
- esteri ai acizilor benzoic, cinamic, cumaric;
- alcoolii aromatici, alcool benzilic.

Se presupune că esterii aromatici au o contribuție importantă la acțiunea antimicrobiană a propolisului.

Prezența acizilor în stare liberă imprimă propolisului reacție chimică pronunțată acidă, net diferită de cea a cerii de albine.

Ceara, al doilea component al propolisului brut, are o dublă origine, deci este alcătuită din două fracțiuni:

- **fracțiune vegetală** constituită din ceara existentă în structura substanței cleioase de pe mugurii arborilor care reprezintă materia primă a propolisului.
- cea de-a doua fracțiune este alcătuită din **ceara propriu-zisă** pe care albinele o adaugă în procesul de transformare a materiei prime în propolis.

Se apreciază că proporția celor două fracțiuni din ceara propolisului este de 1:3.

Ceara din propolis (datorită originii) are altă compoziție și însușiri organoleptice și fizico-chimice (valorile principalilor indici) decât ceara de albine.

Consistența este relativ moale și lipicioasă, structura cristalină slab evidențiată, culoarea brună-maronie cu reflexe verzui și miros pronunțat aromat.

Ca și o componentă nevaloroasă, ceara este insolubilă în alcool la rece, deci pe această cale poate fi separată de celelalte componente valoroase. Substanțele flavonoide sunt abundent reprezentate în propolisul brut încât cantitativ ele ocupă locul imediat următor după rășini și ceara [30].

Alături de rășini și celelalte componente solubile în alcool, ele sunt socotite substanțe valoroase din punct de vedere terapeutic. În activitatea practică ele se extrag împreună și se utilizează sub formă de preparate diferite, cum ar fi tincturile. Calitățile propolisului brut sunt apreciate prin raportarea la un flavonoid, component al propolisului brut.

Literatura de specialitate internațională arată că în propolis există bine evidențiat cantitativ, un procent de 15-20 % de flavonoizi [16].

Aceleași date arată că în propolis nu este vorba doar de prezența unor flavone oarecare, ci în compoziția propolisului predomină un anumit tip, având cap de serie chrizina.

3.2. Acțiunea farmacologică a propolisului

Au fost luate în considerare diferite proprietăți naturale ale propolisului, inclusiv activitatea:

- antimicrobiană,
- antioxidantă,

- antitumorală,
- antivirală,
- antiinflamatoare,
- antibacteriană,
- anestezică,
- antifungică,
- antiprotozoarică,
- antihepatotoxică, și
- antiseptică [3, 10, 13, 14].

Activitatea antibacteriană *in vitro* a propolisului a fost studiată împotriva mai multor tipuri de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative și a sinergismului între diferiții compuși din propolis, în principal galanginflavonoide și pinocembrin [4, 13, 21, 26].

De asemenea, caracteristicile antioxidante și antimicrobiene ale propolisului sunt extrem de importante pentru industria alimentară datorită potențialului său de a întârzia oxidarea lipidelor și, ca atare, de a crește durata de viață a produselor alimentare [15].

Toreti și col., [31] au raportat date cu privire la eficacitatea propolisului de plop împotriva microorganismelor gram-pozitive și Gram-negative, ca bacteriile multirezistente la medicamente (de exemplu *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicină (MRSA).

Quercetina și o parte din derivatele sale au demonstrat eficacitate antibacteriană împotriva MRSA, *Staphylococcus epidermidis* și *S. aureus*. S-a dovedit, de asemenea, prin studii clinice că, potențialul antibacterian al propolisului este legat de numărul mare de compuși activi care se găsesc în el (peste 200 de substanțe) [29].

Flavonoidele, care sunt principalii polifenoli din propolis sunt afectați de sursă și mediul în care trăiește albina [31]. În cea mai mare parte, compoziția propolisului este inconsecventă din cauza varietății de specii de plante care se dezvoltă în jurul stupinei, din care albinele aduna exudatele necesare [3].

Constituenții primari prezenți în propolis sunt flavonoide, compuși fenolici, și amestecuri de materiale aromatice [10].

Propolisul este, de asemenea, bogat cu acid cinamic, care a prezentat o eficacitate puternică împotriva mai multor bacterii:

- *Bacillus spp.*,
- *Streptococcus pyrogenes*,
- *Aeromonas spp*
- *Micrococcus flavus*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Yersinia ruckeri*,
- *Vibrio spp.*,
- *E. coli*,
- *Mycobacterium tuberculosis*;
- *Listeria monocytogenes* [37].

Flavonoidele din propolis prezintă activitate fungicidă împotriva *C. pelliculosa*, *C. parapsilosis* și *Pichia ohmeri*, *C. famata*, *C. glabrata* [33].

Alți autori au raportat că, constituenți ai propolisului cum ar fi:

- acetatul de 3-acetilpinobanksin,
- pinobanksin-3-acetatul,
- pinocembrina,
- acidul p-cumaric și
- acidul cafeic

care prezintă activitate antifungică împotriva *Mycobacteriilor*, *Candida*, *Trichophyton* și *Fusarium* [12].

Efectul antitumoral al propolisului se datorează funcției combinate a constituenților polifenolici precum acidul cafeic și compușii fenolici [29, 35, 36].

Conform multor studii din literatura de specialitate propolisul prezintă activitate antiprotozoară împotriva:

- *Leishmania donovani*,
- *Trypanosoma cruzi*,
- *Giardia lamblia*,
- *Trichomonas vaginalis*,
- *Toxoplasma gondii* și
- *G. duodenalis* [3, 12].

De asemenea, componentele propolisului au capacitatea terapeutică de repararea și regenerarea a țesuturilor lezate [18].

Acestea se datorează caracteristicilor sale imunomodulatoare, antiinflamatorii și antimicrobiene. Mai mult decât atât, prezența bioflavonoidelor, argininei, vitaminei C, provitaminei A, complexului B, împreună cu

unele minerale posedă proprietatea de vindecare a rănilor.

Crișan și col. [8], în urma rezultatelor experimentale, susțin existența unei activități antivirale semnificative a extractului de propolis asupra infecției cu VHS (Virusul Herpes Simplex) "in vitro". Acțiunea propolisului se manifestă printr-o scădere a titrului infectant al VHS, atât printr-o acțiune virulicidă cât și prin efecte inhibitorii asupra multiplicării VHS. Multiplicarea VHS se menține la un nivel scăzut, restabilindu-se după îndepărtarea propolisului din mediu.

Autorii sunt de părere că propolisul acționează nespecific, stimulând capacitatea celulară de apărare, emițându-se părerea că este posibil ca propolisul să inducă formarea de interferon.

Cristina și col. [6] într-un studiu pe diluții alcoolice 5-10% de propolis monofit și polifit al eficacității antimicrobiene comparative au arătat că tincturile de propolis au avut activitate bună asupra lui: *Micrococcus lysodeiticus*, *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea*, *Corynebacterium equi*, *Proteus* și *Mycobacterium*. Această activitate a fost comparativă cu cea a: Rifampicinei, Cloramfenicolului, Penicilinei G potasice, Ampicilinei și Flumequinoromului.

Tincturile de propolis au avut activitate medie asupra lui: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* și *Listeria monocytogenes*, iar asupra genurilor *Salmonella* și *Escherichia (coli)*, acțiunea propolisului monofit sau polifit s-a dovedit a fi foarte slabă.

Proprietățile antalgice ale propolisului au fost obiectul a numeroase lucrări, autorii au studiat inițial efectul anestezic al acestui produs în soluții alcoolice asupra corneei de iepure. Ei au arătat, ca și alți autori, că efectul său era mai puternic decât acela al cocainei și mai cu seama decât acela al procainei [18].

S-a observat de asemenea efectul sinergic al propolisului și al procainei.

Cercetările privind toleranța animalelor față de propolis făcute de *Velescu și Marin* (50) au relevat că administrarea orală la câine a câte 100 ml emulsie de propolis (alcool 10%) timp de 10-20 zile, nu modifică starea generală a animalelor.

După sacrificare nu s-au constatat modificări ale mucoaselor digestive și urinare, iar ficatul și rinichii au avut aspect normal.

Un rol important în izolarea și identificarea principalilor componenți din compoziția propolisului l-a avut Popravko [24].

Mai jos sunt prezentate componentele principale identificate în propolis, care formează cel puțin 1/3 din această substanță, dizolvată în alcool. Principalele componente ale propolisului sunt cele de tip flavonoid, mai ales flavone, flavonoli și flavonone (Fig. 5).

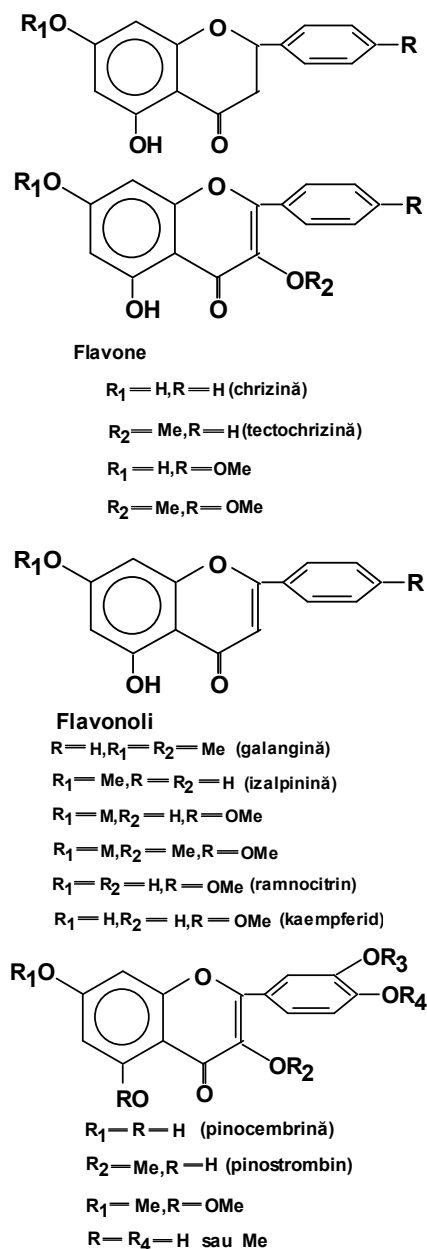


Figura 5. Principalele componente ale propolisului

3.3. Soluțiile extractive alcoolice

3.3.1. Tincturile

FR X. definește tincturile ca fiind: “preparate farmaceutice lichide extractive, sub formă de soluții alcoolice, hidroalcoolice sau eteroalcoolice, obținute prin extracția produselor vegetale sau animale”.

Denumirea vine din latinescul *tingere* = a colora, deoarece tincturile¹ sunt soluții colorate.

Raportul drog: solvent este de 1:10 (m/m) pentru tincturile preparate din produse vegetale care conțin substanțe puternic active (10%) și 1:5 (m/m) pt. tincturile preparate din alte produse vegetale (20%) [7].

Solventul folosit la extracție este în general alcoolul diluat (70%). Se mai folosesc amestecuri hidro-alcool-eterice, alte concentrații de alcool (50%), uneori acidulat (de regulă cu acid clorhidric) diluat, acid formic diluat 1%, acid fosforic 59%, în special pentru produsele vegetale care conțin alcaloizi.

Produsele vegetale care au conținut lipidic vor fi degresate în prealabil pentru a se obține un randament optim și preparate cu stabilitate corespunzătoare.

Umiditatea drogurilor uscate poate să fie cuprinsă între 2-20% (având în vedere că drogurile, deși uscate, conțin un procent de umiditate important).

Chiar dacă sunt preparate corect, tincturile ar putea să fie mai diluate din cauza apei conținute.

În această situație se recomandă folosirea unei cantități mai mari de drog sau folosirea unui alcool mai concentrat.

Metodele de preparare sunt:

- macerarea,
- macerarea repetată și
- percolarea.

Tincturile care au stabilitate redusă se prepară prin dizolvarea extractelor uscate sau prin diluarea extractelor fluide. Când se folosește o altă metodă de preparare, tincturile

¹ Nu pot fi considerate tincturi soluțiile alcoolice obținute prin dizolvarea unor substanțe chimice în alcool (ex. soluția iodoiodurată alcoolică, impropriu denumită, tinctură de iod).

obținute trebuie să corespundă condițiilor prevăzute în F.R.

Descriere: sunt lichide limpezi, colorate, cu mirosul și gustul caracteristice componentelor produsului vegetal și solventului folosit la preparare. Prin diluare cu apă, unele tincturi devin opalescente sau se tulbură. În F.R. se prevăd limite pentru:

- Fe^{3+} (0,001%) decelat sub forma complexului hexacianoferat (II) de potasiu (albastru), în comparație cu o soluție etalon;
- metale grele (0,001%) decelate ca sulfuri și comparate cu soluție etalon.
- conținut în alcool determinat conform prevederilor F.R. X la "Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice";
- reziduu prin evaporare: 10g tinctură se evaporă pe baia de apă, într-o fiolă de cântărire cu $d = 4\text{cm}$ și înălțimea de 2cm, în prealabil cântărită; se usucă la 105°C timp de 3 ore, se cântărește și se raportează la 100g tinctură;
- dozare: se face conform metodelor indicate la fiecare monografie, concentrația exprimându-se la 100g tinctură;

4. Materiale și metode

4.1. Descrierea produsului folosit

În studiu a fost folosit tinctură de propolis procurată din comerț (Fig.6).



Figura 6. Tinctura de propolis (Dacia Plant)

Ingrediente:

- Produse apicole: propolis (30%)

- Solvenți: alcool etilic 85% vol.
- Raport produs apicol/alcool etilic – 1:3
- Produsul nu conține conservanți și coloranți artificiali.

Produsul conține:

- flavone (acacetină, crizina, apigenina),
- flavonoli (galangina, izalpinină, kaempferol),
- flavanoide (pinocembrina, pinostrobină, pinobaksin),
- acizi fenolici (cafeic, cinamic),
- acid nicotinic,
- polifenoli,
- aldehide fenolice,
- sesquiterpene,
- coumarine,
- steroizi,
- fenilpropanoide,
- alcooli,
- cetone,
- glucide,
- uleiuri esențiale,
- balsamuri,
- vitamine (A, C, E, PP și componente ale complexului B),
- oligoelemente,
- aminoacizi,
- taninuri,
- polen, etc.

Tinctură de propolis reprezintă extractul alcoolic al propolisului, fiind obținută prin preparare la rece.

Dintre produsele vegetale și apicole administrate pe cale orală, soluțiile alcoolice și hidroalcoolice sunt cel mai ușor asimilate de către organism, efectul apărând la scurt timp.

În comparație cu metoda clasică de producție, Dacia Plant folosește un procedeu modern de percolare, care permite obținerea unui produs de calitate superioară.

4.2. Determinarea polifenolilor totali prin spectrometrie în UV-VIS

Spectrul UV-VIS a fost realizat pe Spectrofotometrul Shimadzu, UV-VIS, Pharma - SPEC 1700, iar absorbanta a fost măsurată

la 760 nm pe domeniul 190-1100 nm, viteza de scanare 240 nm/min, la pași de 1 nm (Fig. 7). Pentru a determina cantitatea totală de polifenoli au fost amestecate secvențial 20 μ l de tinctură de propolis (1 mg/ml) cu 300 μ l de apă distilată și 100 μ l reactiv Folin Ciocalteau.

După 4 minute, au fost adăugați 1000 μ l de apă distilată și 400 μ l de carbonat de sodiu 20%. Amestecul de reacție a fost păstrat la întuneric timp de 2 h la temperatura camerei iar absorbanta a fost măsurată la 760 nm.

Pentru curba de calibrare au fost folosite soluții standard de acid galic cuprinse între 0.5 și 20 μ g/ml ($y = 0,0082x$, $r^2 = 0.9980$, interceptare = 0.0018).



Figura 7. Spectrofotometrul Shimadzu, UV-VIS, Pharma-SPEC 1700

Cantitatea totală de polifenoli a fost exprimată ca echivalent acid galic (mg) per gram de extract (mg GAE/g extract uscat).

Toate analizele au fost efectuate folosind trei determinări din fiecare probă și calculând valoarea medie.

4.3. Determinarea conținutului total de flavonoide prin metoda colorimetrică

Conținutul total de flavonoide a fost determinat prin metoda colorimetrică bazată pe aluminiu și utilizând quercetina ca standard de referință. Au fost folosiți 100 μ l de tinctură de propolis peste care s-au adăugat secvențial 1 ml de metanol, 3,5 ml de apă pentru HPLC, 2% (w/v) $AlCl_3$ (200 μ l) și 200 μ l acetat de potasiu.

După 30 minute de păstrare la temperatura camerei a fost măsurată

absorbanta la 435 nm cu ajutorul unui spectrofotometru. Cantitatea totală de flavonoide a fost exprimată ca μ g echivalent quercetin per mg de substanță uscată.

4.4. Determinarea polifenolilor individuali prin LC-MS

Pentru a determina polifenolii individuali din tincture de propolis s-a utilizat cromatograful Shimadzu echipat cu detector I SPD-10A UV și LC-MS 2010, coloana EC 150/2 Nucleodur C18 Gravity SB 150 x 2mm x 5 μ m (Fig. 8).

Condițiile cromatografice au fost următoarele:

- faza mobilă A: apă acidulată cu acid formic la pH-3,
- B: acetonitril acidulat cu acid formic la pH-3,
- programul gradient: 0.01-20 min. 5% B, 20.01-50 min 5-40% B, 5-55 min, 40-95%B, 55-60 min 95%B.
- Debitul de solvent 0.2 ml/min,
- temperatura 20 °C.
- Lungimea de undă de monitorizare a fost de 280 nm și 320 nm.
- Curbele de calibrare au fost efectuate în intervalul 20-50 μ g/ml.



Figura 8. Cromatograful model Shimadzu

5. Rezultate și discuții

5.1. Determinarea polifenolilor totali prin spectrometrie în UV-VIS

Conținutul în polifenoli totali a tincturii de propolis a fost determinat prin metoda spectrofotometrică și este prezentată în tab. 2.

Tabelul 2.
Conținutul în polifenoli totali pentru tinctura de propolis

ID proba	mg GAE/g Repetare 1	mg GAE/g Repetare 2	mg GAE/g Repetare 3	Media
15	129,8	130,7	131,2	130,56

Media celor trei determinări efectuate a fost de 130,56 mg GAE/g.

5.2. Determinarea conținutului total de flavonoide prin metoda colorimetrică

Conținutul total de flavonoide exprimat în mg quercetin/g obținut în urma celor trei repetări este prezentat în tab. 3.

Tabelul 3.
Conținutul total de flavonoide pentru tinctura de propolis

ID proba	mg quercetin/g	mg quercetin/g	mg quercetin/g	Media
15	43,68	49,7	45,12	46,16

Media celor trei determinări pentru conținutul total de flavonoide a fost de 46,16 mg quercetin/g. Conținutul total de polifenoli și flavonoide poate varia din cauza unor factori diferiți, cum ar fi flora, perioada de colectare a rășinii, genetica reginei și perioada colectării (fig. 9-10).

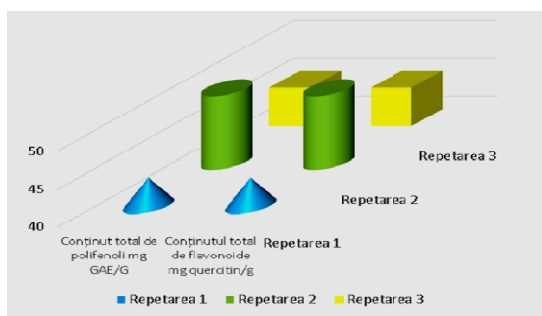


Figura 9. Valorile celor trei determinări pentru polifenoli totali și flavonoide

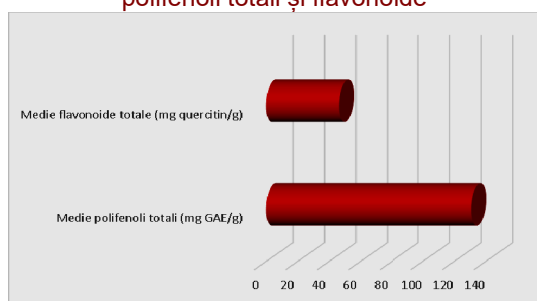


Figura 10. Media celor trei determinări pentru polifenoli totali și flavonoide

Această variabilitate ridicată în conținutul total de polifenoli și flavonoid apare datorită diferitelor surse de exudat vegetal, precum și de amplasarea stupinei [31].

Nu în ultimul rând, sezonul în care propolisul este colectat de albine este, de asemenea, un factor determinant pentru compoziția sa.

5.3. Identificarea polifenolilor individuali din tinctura de propolis prin LC-MS

În urma analizei prin lichid-cromatografie cuplată cu spectrometrie de masă, în tinctura de propolis procurată din comerț am identificat următorii compuși prezentați în Fig. 11 și tab. 4.

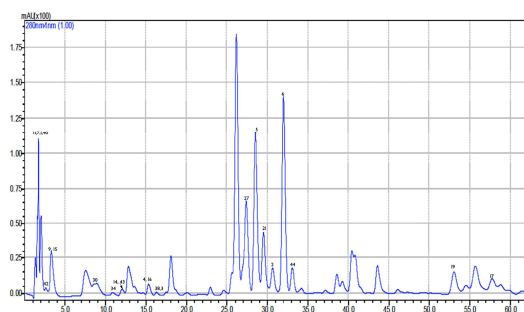


Figura 11. Cromatograma tincturii de propolis

Tabelul 4.
Compușii volatili identificați tinctura de propolis

Compus identificat	μg/g
Acacetin	14,6
Apigenin	83,5
Galagin	28,6
Kaempferol	8,21
Ac. cafeic	21,6
Pinocembrin	134,5
Pinobanksin	52,1
Rutin	39,2
Catechin	7,6
Ac. elagic	5,9
Ac. p-cumaric	34,2
Pinostrobin	18,2
Ac. Galic	32,7
Ac. izofeluric	4,6

În urma analizei gaz cromatografice în tinctura de propolis testată de noi au fost identificate 14 componente redată și în Fig 12.

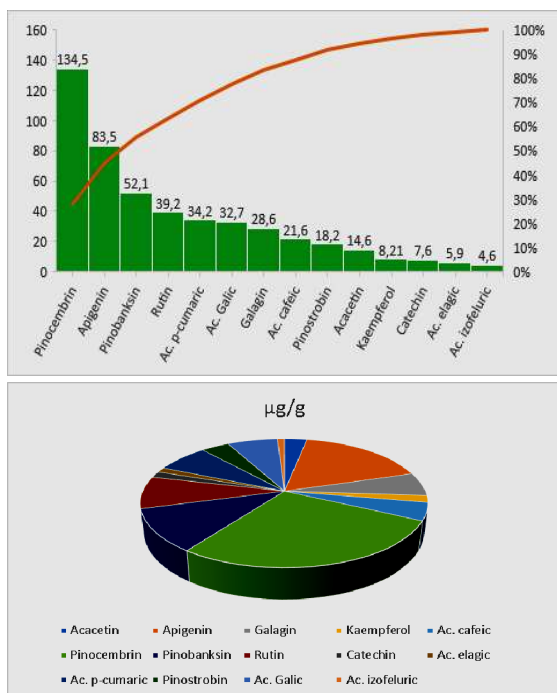


Figura 12. Reprezentarea principalilor compuși identificați în tinctura de propolis

O mare parte dintre aceste componente sunt redate de către producător și în fișa produsului. Pe lângă alți compuși, cei identificați de noi au fost identificați și de alți cercetători în propolis provenit din diferite regiuni ale Europei [16].

În urma analizei gaz cromatografice putem spune că, activitatea biologică a propolisului este atribuită compoziției sale chimice care cuprinde în principal compuși fenolici. Polifenolii din plante sunt cunoscuți pentru efectele benefice asupra sănătății.

Există autori care au fost identificați peste 300 de constituenți în diferite probe de propolis și, care susțin că proporțiile depind de locul și ora recoltării [2,23].

Rezultatele obținute de noi sunt asemănătoare și cu ale altor cercetători care care au găsit, de asemenea, acid cumaric, acid ferulic și acid cafeic în propolisul Canadian (Nagar). Studii anterioare au descris, de asemenea, prezența acidului cafeic [19].

Cei mai importanți compuși activi sunt flavonoidele, terpenoidele și fenilpropanoizii, acizi aromatici și compuși fenolici [22, 29].

Afrouzan și col., [1] susțin că acidul cumaric este responsabil cu activitatea antimicrobiană a propolisului,

Acacetina este un aglicon care poate fi derivat de la hidroliza glicozidului flavonoid respectiv din frunzele unor plante, cum ar fi *Pseudacacia robinia* [17].

Wagh [33] susține că, modul de acțiune al propolisului se datorează interacțiunii dintre compuși fenolici și alți compuși, cum ar fi pinocembrin, galagin și pinobanksin.

Componente ale propolisului, cum ar fi pinocembrin, prezintă activitate antibacteriană față de *Streptococcus spp.*, iar acid p-cumaric asupra lui *Helicobacter pylori*.

Acidul cafeic, diterpenoizii și compușii fenolici prezintă capacitate distructivă împotriva celulelor tumorale. Efectul antitumoral al propolisului se datorează funcției combinate a constituenților polifenolici [29].

Studii anterioare au raportat că, constituenți ai propolisului cum ar fi, 3-acetilpinobanksin, pinobanksin-3-acetat, pinocembrin, acid p-cumaric și acid cafeic prezintă activitate anti-fungică [3, 9].

Se pare că, datorită compoziției complexe propolisul posedă o gamă largă de acțiuni farmacologice, inclusiv antibacteriene, antifungice, antiprotozoarice, hepatoprotectoare, antioxidante, antiinflamatoare, antivirale și antitumorale.

6. Concluzii

În urma studiului privind compoziția chimică a extractului de propolis, putem concluziona că:

- au fost determinate cantități crescute de polifenoli totali și flavonoide;
- prin lichid cromatografie cuplată cu spectrometria de masă au fost identificați 14 compuși, cele mai mari cantități fiind înregistrate pentru pinocembrin, apigenin și pinobanksin;
- conținutul total de polifenoli și flavonoide poate varia din cauza unor factori diferiți, cum ar fi flora, perioada de colectare a rășinii, genetica reginei și perioada colectării;

- toate activitățile farmacologice ale propolisului se datorează compoziției chimice complexe.

Bibliografie

1. Afrouzan, H., Zakeri, S., Mehrizi, A.A., Molasalehi, S., Tahghighi, A., Shokrgozar, M.A., Es hagh, A., Djadid, N.D., 2017, Anti-Plasmodial Assessment of Four Different Iranian Propolis Extracts. Archives of Iranian Medicine (AIM) 20.
2. Ahmed, R., Tanvir, E., Hossen, M.S., Afroz, R., Ahmmed, I., Rumpa, N.-E., Paul, S., Gan, Alencar, S.M., Oldoni, T.L., Castro, M.L., Cabral, I.S., Costa-Neto, C.M., Cury, J.A., Rosalen P.L., Ikegaki M., 2007, Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: red propolis. J. Ethnopharmacol. 113(2):278- 283.
3. Aminimoghadamfarouj, N., Nematollahi, A., 2017, Propolis Diterpenes as a Remarkable Bio-Source for Drug Discovery Development: A Review. Int. J. Mol. Sci. 18 (6).
4. Becerra, T.B., Calla-Poma, R.D., Requena-Mendizabal, M.F., Millones-Gomez, P.A., 2019, Antibacterial effect of Peruvian propolis collected during different seasons on the growth of streptococcus mutans. Open Dent. J. 13 (1).
5. Bura, M., 1996, Creșterea intensivă a albinelor, Ed. Helicon Timișoara.
6. Cristina, R. T., Dana-Nicoleta Duță, Țuhașu, C., 2001, Activitatea 'in vitro' a unor extracte hidro-alcoolice de propolis. Lucr. Șt. Med.Vet. Timișoara, Vol XXXIV, 111-122.
7. Cristina, R.T. Eugenia Dumitrescu, Darău, A., 2007, Propolis' activity on some blood parameters in rats. Lucr. Șt. Med. Vet, vol. XL, 2007, Timișoara, p. 344 – 356.
8. Crișan, I., Muțiu, A., Sanhnazarov, N., Cioca, V., Eșanu, V., Popescu, A., 1990, Acțiunea propolisului asupra virusului herpetic "in vitro". Propolis, Ed, Apimondia, București, 120-125.
9. Devequi-Nunes, D., Machado, B.A.S., Barreto, G.A., Rebouças Silva, J., da Silva, D.F., Drescher, N., Klein, A.M., Schmitt, T., Leonhardt, S.D., 2019, A clue on bee glue: New insight into the sources and factors driving resin intake in honeybees (*Apis mellifera*). PLoS ONE 14 (2).
10. Elkhenany, H., El-Badri N., Dhar M., 2019, "Green propolis extract promotes in vitro proliferation, differentiation, and migration of bone marrow stromal cells." Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie 115.
11. Elnakady, Y.A., Rushdi, A.I., Franke, R., Abutaha, N., Ebaid, H., Baabbad, M., Omar, M.O., Al Ghamdi, A.A., 2017, Characteristics, chemical compositions and biological activities of propolis from Al-Bahah, Saudi Arabia. Sci. Rep. 7.
12. Fokt, H., Pereira, A., Ferreira, A., Cunha, A., Aguiar, C., 2010, How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis. Curr. Res. Technol. Educ. Top. Appl. Microbiol. Microbial. Biotechnol. 1, 481–493.
13. Gajdács, M., 2019, The Continuing Threat of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antibiotics (Basel, Switzerland) 8 (2).
14. Galeotti, F., Maccari, F., Fachini, A., Volpi, N., 2018, Chemical Composition and Antioxidant Activity of Propolis Prepared in Different Forms and in Different Solvents Useful for Finished Products. Foods (Basel, Switzerland) 7 (3).
15. Guzman, J.D., 2014, Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. Molecules (Basel, Switzerland) 19 (12).
16. Kasiotis, K.M., Anastasiadou, P., Papadopoulos, A., Machera K., 2017, Revisiting Greek Propolis: Chromatographic Analysis and Antioxidant Activity Study, Plos ONE,
17. Król, W., Bankova, V., Sforcin, J.M., Szliszka, E., Czuba, Z., Kuropatnicki, A.K., 2013, Propolis: properties, application, and its potential. Evidence-Based Complement. Alternat. Med.
18. Kuropatnicki, A.K., Szliszka, E., Krol, W., 2013, Historical aspects of propolis research in modern times. Evidence-Based Complement. Alternat. Med.
19. Niculae, M., Stan, L., Pall, E., Paștiu, A.I., Balaci, J.M., Muste S., Spînu M., 2015, In vitro synergistic antimicrobial activity of

- romanian propolis and antibiotics against *Escherichia coli* isolated from bovine mastitis. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanaci* 43(2):327-334.
20. **Oryan, A., Alemzadeh E., Moshiri, A., 2018**, "Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities." *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 98.
 21. **Park, Y.K., Alencar, S.M., Aguiar, C.L., 2002**, Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *J. Agric. Food Chem.* 50(9):2502-2506.
 22. **Pasupuleti, V.R., Sammugam, L., Ramesh, N., Gan, S.H., 2017**, Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2017.
 23. **Pietta, P.G., Gardana, C., Pietta, A.M., 2002**, Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia* 73(Suppl.1):S7-S20.
 24. **Popravko, S. A., 1990**, Compoziția chimică a propolisului, originea lui și problemele standardizării. *Propolis*, Ed. Apimondia, București, 58-62.
 25. **Przybyłek, I., Karpin´ Ski, T.M., 2019**, Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules (Basel, Switzerland)* 24 (11).
 26. **Rocha, J.L.C., Brandão, H.N., Borges, V.M., Umsza-Guez, M.A., 2018**, Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. *PLoS ONE* 13 (12).
 27. **Salomao, K., Pereira, P.R.S., Campos, L.C., Borba, C.M., Cabello, P.H., Marcucci, M.C., De Castro, S.L., 2008**, Brazilian propolis: correlation between chemical composition and antimicrobial activity. *Evidence-Based Complement. Alternat. Med.* 5, 317–324.
 28. **Sawicka, D., Car, H., Borawska, M.H., Niklin´ Ski, J., 2012**, The anticancer activity of propolis. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 50, 25–37.
 29. **Sforcin, J.M., 2016**, Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. *Phytother. Res.* 30 (6), 894–905.
 30. **Sulaiman, S.H., Khalil, S.A., 2017**, Antioxidant properties and cardioprotective mechanism of Malaysian propolis in rats. *Evidence-Based Complement. Alternat. Med.*
 31. **Toreti, V.C., Sato, H.H., Pastore, G.M., Park, Y.K., 2013**, "Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM 2013.
 32. **Velescu, G., Marin, M., 1990**, Propolisul – probleme de farmacochimie și farmacodinamie. *Propolis*, Ed. Apimondia, București, 108-111.
 33. **Wagh, V.D., 2013**, Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Adv. Pharmacol. Sci.*, 5, 112-117.
 34. **Watanabe, M.A.E., Amarante, M.K., Conti, B.J., Sforcin, J.M., 2011**, Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. *J. Pharm. Pharmacol.* 63, 1378–1386.
 35. **Won Seo, K., Park, M., Jung Song, Y., Kim, S.J., Ro Yoon, K., 2003**, The protective effects of propolis on hepatic injury and its mechanism. *Phytother. Res.* 17, 250–253.
 36. **Wozniak, M. M., L.; Waskiexicz; A.; Rogozinski, T.; Ratajczak; I.; 2019**, The role of seasonality on the chemical composition, antioxidant activity and cytotoxicity of Polish propolis in human erythrocytes. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 29(3).
 37. **Yilmaz, S., Sova, M., Ergün, S., 2018**, Antimicrobial activity of trans-cinnamic acid and commonly used antibiotics against important fish pathogens and nonpathogenic isolates. *J. Appl. Microbiol.*