

CZU: 615.322.074:582.824.3

EFECTELE FARMACOLOGICE ALE COMPUȘILOR CHIMICI
DIN SPECIA *HYPERICUM PERFORATUM* L. | PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF CHEMICAL
COMPOUNDS OF *HYPERICUM PERFORATUM* L.

Anna Benea

Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova**Autor corespondent:** anna.benea@usmf.md

Abstract. *Hypericum perforatum* L. is one of the most consumed in the world medicinal plants. The plant has a wide range of land uses in folk medicine, used to treat wounds, eczema, burns, ordinary colds, migraine, digestive tract diseases, is used in lightweight and moderate depression. *H. perforatum* L. presents great interest in antidepressant activity in mild and moderate depression. Due to the chemical composition, the plant possesses various pharmacological properties: antifungal, antibacterial, antiviral, anticonvulsive, anti-inflammatory, analgesics and photodynamic effect. In this article are presented scientific results about the pharmacological effects of biologically active compounds from St. John's wort, studied *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: pharmacological effects, chemical compounds, *Hypericum perforatum*

Rezumat. *Hypericum perforatum* L. este una dintre cele mai consumate în lume plante medicinale. Planta are o gamă largă de utilizări în medicina populară, folosită pentru tratarea rănilor, eczemelor, arsurilor, răcelii obișnuite, migrenei, bolilor tractului digestiv. *H. perforatum* L. prezintă mare interes pentru activitatea antidepresivă în depresie ușoară și moderată. Datorită compoziției chimice planta posedă diferite proprietăți farmacologice: antifungice, antibacteriene, antivirale, anticonvulsive, antiinflamatoare, analgezice și efect fotodinamic. În acest articol sunt prezentate rezultatele științifice despre efectele farmacologice a compușilor biologic activi din sunătoare, studiate *in vitro* și *in vivo*.

Cuvinte cheie: efectele farmacologice, compuși chimici, *Hypericum perforatum*

INTRODUCERE

Acțiunea antiinflamatoare a produselor vegetale și preparatelor fitoterapeutice din sunătoare se datorează prezenței flavonoidelor, uleiului volatil și substanțelor tanante, atunci când derivații antracenului determină acțiunea fotosensibilizantă. Flavonoidele – quercetolul și hiperozida, sunt componenți activi din tinctura de sunătoare, care răspund de efectul antihipnotic. Activitatea acestor compuși este mai înaltă comparativ cu hiperforina, deoarece efectul menționat se manifestă în doze mai mici [1]. Tinctura din sunătoare stimulează sistemul nervos central prin acțiunea neurotropă. Extractul uscat din părțile aeriene de sunătoare are acțiune diuretică și natriuretică [2]. Științific a fost dovedit că tinctura și extractul uscat din sunătoare posedă acțiune antidepresivă și anxiolitică [3,4]. Mai multe studii au demonstrat acțiunea antioxidantă a extractelor polifenolice din *H. perforatum* L. prin captarea radicalilor liberi. Extractele hidroalcoolice, obținute din părțile aeriene de *H. perforatum* L., conțin șase grupe majore de compuși chimici: naftodiantrone, floriglucinoși, flavonoide, biflavone, compuși fenilpropanici, proantocianidine. De asemenea, în produsul vegetal proaspăt și uscat de *H. perforatum* L. se conțin substanțe tanante și cantități mici de xantone, ulei volatil, aminoacizi [5, 6].

Scopul lucrării a fost revizuirea surselor bibliografice despre compoziția chimică și proprietățile farmacologice a compușilor biologic activi din *Hypericum perforatum* L.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost analizate sursele bibliografice de specialitate, utilizând următoarele baze electronice: Medline, Pubmed, Hinari, Google Scholar.

REZULTATE

Peste 70 de ani au trecut de la prima izolare a naftodiantronelor (hipericinei și pseudohipericinei) din *H. perforatum* L. Până în prezent, aceasta grupă rămâne cea mai promițătoare din polifenoli, deoarece compușii ei fascinează cu proprietățile fizice, chimice și biologice [7]. Conținutul de compuși naftodiantronici în *H. perforatum* L. variază de la 0,05 până la 0,30%. În plantă de asemenea se conțin protohipericină, protopseudohipericină și ciclo-pseudohipericină. Acești compuși au fost identificați în părțile înflorite ale plantei și se localizează mai mult în pungii pigmentate. Protohipericina și protopseudohipericina sunt considerate precursori ai hipericinei și pseudohipericinei, care respectiv, se obțin după expunere la lumină. Se cunoaște că pseudohipericina poate fi transformată în ciclo-pseudohipericină. Protohipericina, protopseudohipericina și ciclo-pseudohipericina sunt determinate în concentrații mai mici și sunt incluse în termenul analitic „hipericine totale” sau „totalul de naftodiantrone”. Conținutul de pseudohipericină (0,03–0,34%) este mai mare decât cel al hipericinei (0,03–0,09%) de la două până la patru ori [7].

Hipericina și derivații ei sunt studiați pentru proprietățile antitumorale, antivirale și antidepresive. Trebuie

remarcat faptul, că hipericina este unul dintre cei mai puternici agenți fotodinamici naturali. Proprietățile fotodinamice prooxidante a hipericinei au fost folosite pentru tratarea cancerului. Hipericina în combinație cu lumina foarte eficient induce apoptoza și necroza celulelor canceroase. Cercetările efectuate în ultimii ani *in vitro* au demonstrat că hipericina inhibă citomegalovirusul uman; inhibă capacitatea absorbivă a virusului febrei aftoase [7]. Hipericina manifestă o activitate semnificativă antidepresivă prin inhibarea enzimei monoamino-oxidaza (MAO) [5,8]. Majoritatea preparatelor antidepresive duc la creșterea disponibilității sinaptice a noradrenalinei și serotoninei, sau inhibă recaptarea monoaminelor. Anterior, a fost demonstrat efectul inhibitor al extractului din *H. perforatum* L. asupra absorbției sinaptomale a monoaminelor.

Feyzioglu B. et al. au studiat efectul antibacterian al hipericinei. Studiul a fost efectuat în două condiții diferite: expunerea la lumina naturală și la întuneric. Concentrația de hipericină de 64 mg/ml a inhibat creșterea *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) și *S. epidermidis* (ATCC 12228) în condiții fără lumină [9].

Derivații de floroglucinol sunt larg răspândiți în genul *Hypericum*. Doi compuși înrudiți hiperforină (2,0-4,5%) și adhidorforină (0,2-1,9%) sunt găsiți în *H. perforatum* L. Acești compuși chimici se găsesc numai în părțile reproductive (aproximativ 2% în flori, 4,5% în fructe imature și 4,4% în fructe mature) [5, 6].

S-a demonstrat *in vitro* că hiperforina inhibă sau modulează mai multe sisteme de neurotransmițătoare [5]. Mecanismul activității sale antidepresive este considerat inhibarea recaptării sinaptice a neurotransmițătorilor. Hiperforina este un inhibitor puternic al captării serotoninei (5-HT), dopaminei (DA), norepinefrinei (NE) și acidului gamma-aminobutiric (GABA) [9]. Hiperforina nu inhibă MAO-A și MAO-B [9]. Kurkin et al. au demonstrat acțiunea antidepresivă a hipericinei și hiperforinei, pentru ultimul a fost demonstrată și acțiunea neurotropică [3,4].

Silva et al. au demonstrat că hipericinele și hiperforinele nu au contribuit semnificativ la proprietățile antioxidante ale extractului etanolic din *H. perforatum* L. [8].

Pentru a demonstra proprietățile antidepresive a compușilor individuali sau a produselor extractive din plante medicinale, cercetătorii crează deferite modele de stres: testul înotului forțat (FST – forced swimming test), testul de suspendare a șoarecelui de coadă (TST – tail suspension test). Totalul de flavonoide din *H. perforatum* L. în dependență de doză, micșorează timpul nemișcării a șoarecilor în FST. Wan et al. au comparat efectul antidepresiv a extractelor alcoolice din *Hypericum sampsonii* Hance, *Hypericum faberi* R. Keller și *H. perforatum* L., supuse testelor FST și TST. S-a constatat că toate trei extracte pot scurta timpul nemișcării și rezistența depresivă la șoareci, iar *H. perforatum* L. a fost în mod evident mai eficient decât *H. faberi* R. Keller. Nöldner și al. au extras o serie de flavonoide din *H. perforatum* L., cum ar fi hiperozida, izoquercitrina și quercetin-3-O-miquelianin, toți compușii au demonstrat activitate antidepresivă evidentă. Acțiunea antidepresivă a hiperozidei a fost demonstrată și de cercetători din Federația Rusă [3]. În literatură sunt date

despre influența flavonoidelor asupra aminelor biogene (neurotransmițători monoaminici – NE, 5-HT și DA). Flavonoidele exercită efectul lor antidepresiv, prin creșterea conținutul de bioamine, imobilizând astfel reabsorbția lor de către sinaptozomi, în afară de aceasta ei blochează activitatea MAO [10, 12].

Unele flavonoide, precum hiperozida, quercetrina, izoquercetrina și amentoflavona pot provoca un efect sedativ, care ar putea implica atât benzodiazepinele cât și agoniștii receptorilor GABA [11, 12]. Silva B. et al. au studiat efectele compușilor fenolici prezenți în *H. perforatum* L. asupra excitotoxicității neuronale și disfuncției mitocondriale. Quercetolul, kaempferolul și biapigenina au redus semnificativ moartea neuronilor cauzată de acidul cainic. Acțiunea neuroprotectoare a fost corelată cu prevenirea dereglării calciului întârziat și cu menținerea potențialului electric transmembranar al mitocondriilor. Kaempferolul în combinație cu quercetina și biapigenina reduc peroxidarea lipidelor mitocondriale și pierderea potențialului electric transmembranar, cauzat de stresul oxidativ indus de ADP (adenozindifosfat) și fier. Activitatea neuroprotectoare a kaempferolului este mediată prin efectul antioxidant [8].

În literatura de specialitate sunt ilucidate date despre activitatea antibacteriană a compușilor chimici din clasa flavonoidelor împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative. Sursele bibliografice oferă date interesante privind mecanismul de acțiune a doi compuși (derivații flavonoluri): kaempferol și quercetol. Sa demonstrat că quercetolul crește permeabilitatea membranei citoplasmice a *Streptococcus pyogenes* care a dus la influența inhibitoare asupra acestei bacterii gram-pozitive. A fost observat efectul sinergic al quercetolului cu antibioticul ceftazidim [13]. Extractele polifenolice din *H. perforatum* L., obținute cu diverși solvenți, au demonstrat activitate antibacteriană împotriva *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 10231 și *Candida krusei* ATCC 4243 [14]. Uleiul volatil din specia *H. perforatum* L. posedă proprietăți antibacteriene către: *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas tolaasii*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, iar activitate antifungică către: *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Cladosporium cladosporioides*, *Penicillium funiculosum*, *Trichoderma viride* [15].

Biflavonele sunt un grup de flavone dimere rar găsite în regnul vegetal. Trei compuși din acest grup: 3',8''-biapigenina (0,1-0,5%), amentoflavona și 6',8''-diquercetina [1] au fost identificate în *H. perforatum* L. Cu toate acestea, s-a demonstrat *in vitro* că amentoflavona se leagă cu receptorii benzodiazepinici ale creierului, dar nu penetrează bariera hemato-encefalică. Anterior a fost raportat că unele biflavonoide, inclusiv amentoflavona manifestă efect inhibitor asupra activității fosfolipazei A2 din grupa II. S-a constatat că amentoflavona inhibă ciclooxigenaza din epidermă fără a afecta lipoxigenaza (rezultate obținute în urma cercetarilor efectuate pe cobai). Activitatea

antiinflamatoare și analgezică a amentoflavonei, a fost confirmată la administrarea intraperitoneală prin ameliorarea edemului urechii șoarecelui, indus cu ulei de croton. De asemenea, s-a demonstrat activitatea antiinflamatoare puternică în modelul edemului lăbuței șobolanului indus de caragenan ($ED_{50}=42$ mg/kg) comparativ cu efectul antiinflamator a prednisolonului (35 mg/kg) și a indometacinei (10 mg/kg). Totodată, amentoflavona nu a prezentat activitate inhibitoare semnificativă împotriva artritei cronice induse la șobolani, dar a manifestat activitate analgezică puternică în testul crampelor induse cu acid acetic ($ED_{50} = 9,6$ mg/kg), comparativ cu efectul antiinflamator a indometacinei (3,8 mg/kg) [5]. A fost demonstrată acțiunea antidepresivă și anxiolitică pentru biapigenină [3, 4].

În *H. perforatum* L. se conțin taninuri condensate (derivății de catecol și leukoantocianidine), concentrația cărora variază de la 4,94-5,10% până la 10-12%, cu acțiune astringentă, antimicrobiană și antiinflamatoare. Proantocianidinele prezintă multe efecte biologice, inclusiv antioxidante, antivirale, antimicrobiene, vasoprotectoare și altele, dar nu a fost raportat nici într-o sursă bibliografică despre efectul antidepresiv [5].

Xantonele au fost găsite în toată planta la mai multe specii ale genului *Hypericum*. În *H. perforatum* L. se conțin 1,3,6,7-tetrahidroxixantona și kielcorina C la o concentrație de aproximativ 0,01% [5]. Xantonele găsite în părțile aeriene de *H. perforatum* L. de asemenea au demonstrat acțiune antidepresivă. Analiza fitochimică efectuată pe produsele vegetale de *H. perforatum* colectate din flora spontană a demonstrat că rădăcinile sunt principalele organe de acumulare a xantonelor. Contribuția xantonelor la activitățile farmacologice ale *H. perforatum* L. nu a fost luată în considerare din cauza faptului că această clasă de compuși se regăsește sub formă de urme în *Hyperici herba*. Dar totuși, acumularea xantonelor în rădăcinile de *H. perforatum* a fost corelată cu activitatea antifungică împotriva agenților patogeni vegetali și umani [16].

CONCLUZII

În ultimii ani, numeroase studii *in vitro* și *in vivo* au demonstrat eficacitatea produselor extricate de *H. perforatum* L. în tratamentul depresiei, infecțiilor bacteriene și virale, tulburărilor neurologice etc. Aceste rezultate terapeutice se datorează efectelor farmacologice ale acestei plante: antiseptice, antispastice, tonice, antioxidante, antidepresive și anestezice. În ciuda zecilor de studii clinice efectuate asupra proprietăților medicinale ale sunătoarei, totuși rămân întrebări în ceea ce privește valoarea terapeutică, mecanismele de acțiune și reacțiile adverse.

BIBLIOGRAFIE

1. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Кадацкая Д.В., Запесочная Г.Г., Жданов И.П. Исследование сырья и препаратов зверобоя. В: Фармация. 2005, Т. 53, № 3, с. 23-25. ISSN 0367-3014.
2. Зайцева Е.Н, Куркин В.А., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Зимица Л. Н. Препараты на основе травы зверобоя как средства коррекции экскреторной функции почек. В: Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2011, Том 13, №1(8), с. 1999-2002. ISSN 1990-5378.
3. Куркин В.А., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Зимица Л.Н. Изучение нейротропной активности новых лекарственных препаратов из травы зверобоя. В: Медицинский альманах. 2009, № 4 (9) ноябрь, с. 33-36. ISSN 2499-9954 (online).
4. Куркин В.А, Правдивцева О.Е., Зимица Л.Н. Антидепрессантная активность препаратов травы зверобоя. В: Фармация. 2010, № 5, с. 40-41. ISSN 0367-3014.
5. Patočka J. The chemistry, pharmacology, and toxicology of the biologically active constituents of the herb *Hypericum perforatum* L. In: Journal of Applied Biomedicine. 2003, 1, p. 61-70. ISSN 1214-0287.
6. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. In: Journal of Ethnopharmacology. 2010, 131, p. 511-521. Doi:10.1016/j.jep.2010.07.034.
7. Butterweck V., Wall A., Liefänder-Wulf U., Winterhoff H., Nahrstedt A. Effect of the total extract and fraction of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. In: Pharmacopsychiatry. 1997, 30, 117-124. Doi: 10.1055/s-2007-979531.
8. Silva B., Olivera P. J., Dias A., Malva J. O. Quercetin, kaempferol and biapigenin from *Hypericum perforatum* are neuroprotective against excitotoxic insults. In: Neurotoxicity Research. 2008, 13 (3, 4), p. 265-279. ISSN 1476-3524 (Online). DOI: 10.1007/BF03033510
9. Feyzioğlu B., Demircili M. E., Özdemir M., Doğan M., Baykan M. Antibacterial effect of hypericin. In: African Journal of Microbiology Research. 2013, 7(11), p. 979-982. ISSN 1996-0808.
10. Franchi G.G., Nencini C., Collavoli E., Massarelli P. Composition and antioxidant activity in vitro of different St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) extracts. In: Journal of Medicinal Plants Research. 2011, 5(17), p. 4349-4353. ISSN 1996-0875.
11. Greeson J. M., Sanford B., Monti D. A. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. In: Psychopharmacology. 2001, 153, p. 402-41. ISSN 1432-2072.
12. Karioti A., Bilia A. R.. Hypericins as Potential Leads for New Therapeutics. In: International Journal of Molecular Sciences. 2010, 11, p. 562-594.
13. Süntar I., Oyardi O., Akkol E. K., Özçelik B. Antimicrobial effect of the extracts from *Hypericum perforatum* against oral bacteria and biofilm formation. In: Pharmaceutical Biology. 2016 Vol. 54, No. 6, p. 1065-1070. 1744-5116 (online).
14. Çelen G., Özkan S., Ayhan F. The phenolic compounds from *Hypericum perforatum* and their antimicrobial activities. In: Hacettepe Journal of Biology and Chemistry. 2008, 36 (4), p. 339-345. ISSN 2687-475X.
15. Crockett S. L. Essential oil and volatile components of the genus *Hypericum* (Hypericaceae). In: Natural Product Communications. 2010, Vol. 5 (9), p. 1493- 506. ISSN 1555-9475 (online).
16. Oshingboye. A.D., Ogundipe O.T. Phenolic profile and biological activity of *Hypericum perforatum* L.: Can roots be considered as a new source of natural compounds? In: South African Journal of Botany, 2018, 117, p. 288-30. ISSN: 02546299.