

**MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII  
UNIVERSITATEA DE STAT „DIMITRIE CANTEMIR”  
ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE BIOLOGICE**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U 573.6 : 57.087

**CARAUȘ VLADIMIR**

**TEHNOLOGII DE OBTINERE A PRODUSELOR CURATIVO-  
PROFILACTICE DIN MATERII PRIME DE ORIGINE  
VEGETALĂ AUTOHTONE**

**167.01. – BIOTEHNOLOGIE, BIONANOTEHNOLOGIE**

Rezumatul tezei de doctor în științe biologice

Teza a fost elaborată în laboratorul Ficobiotehnologie al Institutului de Microbiologie și Biotehnologie

CHIȘINĂU 2020

Teza a fost elaborată în Școala doctorală Științe biologice, Universitatea de Stat „Dimitrie Cantemir” și Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, membru al consorțiului academic  
ȘDȘB

**Conducător de doctorat:**

**RUDIC Valeriu**, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, academician, Om Emerit al Republicii Moldova

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

**DUCA Maria**, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, academician, USDC – președinte

**STURZA Rodica**, doctor habilitat în științe tehnice, profesor universitar, UTM – referent

**GUDUMAC Valentin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF „N.Testemițanu” – referent

**CEPOI Liliana**, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător – referent

**RUDIC Valeriu**, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, academician - membru

Susținerea va avea loc la \_\_\_\_\_, ora \_\_\_\_\_, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctor, Sala polivalentă a Universității de Stat “Dimitrie Cantemir”, str. Hâncești 55/4, Chișinău.

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică Centrală „Andrei Lupan” (Institut) și pe pagina web a ANACEC (<http://www.anacip.md>).

Rezumatul a fost expediat la \_\_\_\_\_.

Conducător științific,  
doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, academician

Rudic Valeriu

Autor

Carauș Vladimir

©Carauș Vladimir, 2020

## CUPRINS

SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII .....	4
CUVINTELE CHEIE .....	6
METODOLOGIA CERCETĂRII.....	6
SINTEZA CAPITOLELOR .....	7
1. PREPARATE CURATIVO-PROFILACTICE NATURALE.....	7
2. OBIECTELE DE STUDIU ȘI METODELE APLICATE ÎN CERCETARE .....	8
3. PROCEDEE DE OBȚINERE A EXTRACTELOR CU PROPRIETĂȚI ANTIOXIDANTE DIN MATERII PRIME VEGETALE .....	9
3.1. Procedee de extragere a componentelor antioxidante din biomasa vegetală .....	10
3.2. Procedee de extragere a componentelor antioxidante din biomasa de spirulină .....	15
4. ELABORAREA TEHNOLOGIILOR DE FABRICARE A PRODUSELOR CURATIVO-PROFILACTICE NOI .....	16
4.1. Elaborarea rețetelor balsamurilor curativo-profilactice noi .....	16
4.2. Elaborarea tehnologiei de fabricație a noilor balsamuri curativo- profilactice .....	18
5. EFECTELE BIOLOGICE ALE PRODUSELOR CURATIVO- PROFILACTICE NOI .....	20
5.1. Toxicitatea produselor curativo-profilactice noi .....	20
5.2. Efectele biologice ale balsamurilor curativo-profilactice noi în condiții standard și la acțiunea radiației ionizante .....	21
5.3. Efectele biologice ale balsamurilor în cancerul organelor reproductive și glandei mamare și disfuncții sexuale .....	22
CONCLUZII GENERALE .....	22
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ .....	24
PUBLICAȚII PROPRII LA TEZĂ .....	26
ADNOTARE .....	28

## SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Asistența medicală curativă și de prevenție de calitate în societate este condiția unei dezvoltări economice fructuoase prin îmbunătățirea stării de sănătate a participanților la relațiile economice [22]. În acest context, oferirea remediilor curativo-profilactice acceptate de populație prezintă un avantaj enorm, de aceea în ultimii ani, se acordă o atenție deosebită diversificării gamei de produse de acest tip, cât și studierii mecanismelor de acțiune ale acestora [4, 7, 20]. În calitate de astfel de produse care contribuie la corecția alterărilor nefavorabile în organismul uman, cauzate de diverși agenți pot fi cu succes utilizate unele plante medicinale, microalge și cianobacterii.

Plantele medicinale, microalgele și cianobacteriile datorită originii naturale și efectelor adverse reduse, ori chiar lipsei acestora, se bucură de o popularitate tot mai largă. Preparatele în bază de materie vegetală sunt printre cele mai populare remedii de prevenție, dar și de tratament în cazul unui număr enorm de maladii cum sunt cele cardiovasculare [1], renale [13, 15], neurologice [8, 11, 18], hepatice [25], ginecologice [9], cancerul [15, 23], sindromul metabolic [15, 17, 24], precum și în calitate de protectori celulari la administrarea radioterapiilor și chimioterapiilor [10, 14].

Spre deosebire de produsele farmaceutice sintetice bazate pe compuși unici, care își manifestă activitatea biologică independent, multe plante medicinale își exercită efectele farmacologice benefice prin mecanisme sinergice sau aditive ale mai multor compuși activi care acționează pe diferite ținte asociate cu un anumit mecanism patologic [18]. De exemplu în cazul preparatelor policomponente din plante cu efecte asupra celulelor canceroase a fost stabilit, că componentele active afectează diferite faze ale căilor de transducție a semnalului, inclusiv expresia genelor, evoluția ciclului celular, proliferarea, metabolismul și apoptoza celulară [12,17, 21]. Astfel, atât extractele complexe, cât și extractele poliherbale au capacitatea de a acționa pe ținte multiple, oferind beneficii preventive și curative suplimentare.

Printre produsele curativo – profilactice din materii prime vegetale balsamurile sunt unele dintre cele mai cunoscute și eficiente forme. Forma de extract hidro - etanolic permite combinarea într-un singur produs a compușilor bioactivi din 10 - 40 surse vegetale, ceea ce poate asigura un spectru mai larg de acțiune și o eficiență pronunțată. În același timp tehnologiile de producere a balsamurilor sunt destul de complicate, pornind în primul rând de la necesitatea combinării unui număr mare de componente, care trebuie să se completeze reciproc în așa fel ca să asigure nu numai eficiență terapeutică, ci și proprietăți organoleptice acceptabile. Sortimentul de balsamuri curativo – profilactice este limitat, atât la nivel național, cât și la nivel mondial, fiind bine cunoscute la nivel mondial doar câteva produse de acest tip – balsamul de Riga,

balsamul Bittner, iar la nivel național – balsamul protejat de brevetul de invenție MD 2103 și produs sub marca comercială „Făt- Frumos”.

Elaborarea de noi formule și tehnologii pentru obținerea balsamurilor în baza materialului vegetal și ficologic cu proprietăți curativo-profilactice rămâne în continuare un domeniu actual al cercetării științifice.

**Scopul lucrării:** elaborarea de noi tehnologii de obținere a produselor cu proprietăți curativo-profilactice – balsamuri - în baza materiei prime vegetale autohtone și evidențierea efectelor lor biologice.

**Obiectivele:**

- Elaborarea procedeelelor eficiente de extragere a componentelor active din biomasa vegetală și cianobacteriană prin tehnologii prietenoase mediului;
- Elaborarea formulelor produselor curativo-profilactice noi pe bază de extracte din plante și biomasa cianobacteriană;
- Elaborarea tehnologiilor de fabricare a produselor curativo-profilactice noi;
- Evidențierea unor efecte biologice ale noilor produse curative-profilactice.

**Ipoteza de cercetare.** Balsamurile curativo – profilactice noi pot fi elaborate pe bază de materie vegetală autohtonă, aplicând drept criteriu de monitorizare capacitatea antioxidantă a extractelor utilizate; tehnologiile noi de fabricare a balsamurilor, bazate pe procedee eficiente de extragere prietenoase mediului asigură nu numai păstrarea activității antioxidante ale componentelor individuale, dar și manifestarea efectelor sinergice ale acestora în cazul elaborării rețetelor echilibrate ale produselor noi.

**Rezultatul obținut** care contribuie la soluționarea problemei importante de obținere a produselor de origine naturală cu proprietăți curativo – profilactice, constă în fundamentarea științifică a utilizării în calitate de criteriu de control al eficienței produselor noi a capacității antioxidante a acestora, aplicarea căruia a condus la elaborarea rețetelor și tehnologiilor de producere a 6 balsamuri noi cu efecte biologice determinate, destinate utilizării lor în tratamentul și profilaxia diferitor maladii și stări patologice.

**Noutatea și originalitatea rezultatelor științifice:** A fost demonstrată eficiența utilizării valorilor activității antioxidante în calitate de criteriu de evaluare a performanțelor curativo-profilactice a produselor în bază de materii prime vegetale. A fost demonstrat efectul antioxidant acumulativ/sinergic al formulelor noi curativo-profilactice, obținute în baza extractelor vegetale și din spirulină și efectele biologice pronunțate ale produselor noi. Au fost elaborate 6 formule noi și tehnologiile de obținere a produselor curativo-profilactice conform acestor formule.

Noutatea și originalitatea rezultatelor obținute este susținută de 6 brevete de invenție pentru produse curativo-profilactice noi, precum și de patru distincții la saloane internaționale de inventică oferite pentru aceste inovații.

**Semnificația teoretică.** Au fost acumulate date noi care contribuie la completarea cunoștințelor despre activitatea antioxidantă a diverselor extracte din biomasa vegetală și despre efectele sinergice ale preparatelor naturale policomponente, obținute din mai multe surse vegetale. A fost fundamentată teoretic utilitatea aplicării criteriului activității antioxidante în procesul de elaborare a produselor curativo – profilactice în bază de materii vegetale.

**Valoarea aplicativă.** Au fost elaborate formulele, tehnologiile de producere industrială a 6 produse curativo-profilactice noi în bază de extracte vegetale și din spirulină cu efecte biologice pronunțate, lipsite de toxicitate și efecte adverse.

**Implementarea rezultatelor.** Tehnologiile de producere a balsamurilor noi au fost implementate la întreprinderea MAURT în baza unui contract de licență, unde au fost produse partide experimentale ale noilor balsamuri. Rezultatele obținute de asemenea, au fost implementate în laboratorul Alimentație și digestie sanocreatologică a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie ca elemente ale alimentației în elaborarea noilor sisteme alimentare.

**Publicații:** 13 publicații în total la tema tezei: 5 articole (3 în monoautorat), dintre care 2 în reviste categoria B, 1 – categoria C, 2 în culegeri recenzate; 2 teze la conferințe internaționale, 6 brevete de invenție.

## CUVINTE CHEIE

Produce curativo-profilactic, balsam, extract hidro – etanolic, macerat, activitate antioxidantă, activitate biologică, radioprotector, afrodisiac.

## METODOLOGIA CERCETĂRILOR ȘTIINȚIFICE

În calitate de materie primă vegetală au fost utilizate diferite părți ale plantelor medicinale, extracte din coji și septuri de nuci, extracte din semințe de struguri, produse de Asociația de culturi eterooleaginoase și plante medicinale AROMED, Republica Moldova, și extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* CNMN-CB-11, obținut în laboratorul Ficobiotehnologie al Institutului de Microbiologie și Biotehnologie și la întreprinderea FICOTEHFARM SRL, Republica Moldova.

Pentru realizarea prezentului studiu a fost utilizat un set de metode, care pot fi grupate în trei categorii: metode de obținere a extractelor din biomasa vegetală și cea de spirulină; metode de determinare a activității antioxidante; metode de testare a toxicității și a efectelor biologice.

Pornind de la natura produselor elaborate – balsamuri cu tăria de cel puțin 40%, pentru extrageri au fost utilizate soluțiile hidro – etanolice, cu concentrația etanolului pornind de la 40%. Soluția hidro - etanolică este un solvent optimal, deoarece permite obținerea extractelor complexe, în care sunt prezente atât componente hidrosolubile, cât și liposolubile, astfel asigurându-se o activitate biologică mai înaltă.

În calitate de test universal de apreciere a capacității antioxidante în toate tipurile de extracte și produse intermediare și finite a fost ales testul de reducere a radicalului cation  $ABTS^+$ , deoarece acesta s-a recomandat pozitiv în testarea extractelor hidrice, etanolice și hidro – etanolice policomponente complexe. În cazul balsamului Spirupotent a fost de asemenea aplicat și testul de reducere a radicalului NO, care este semnificativ în cazul disfuncțiilor sexuale, spre tratarea și profilaxia cărora este orientat acest produs nou. Cantitatea de fenoli în extractele din spirulină a fost determinată pornind de la faptul demonstrat, că activitatea antioxidantă a acestor extracte este, în mare măsură, determinată anume de fenoli. De asemenea, suplimentar, pentru aprecierea activității antioxidante a extractelor din spirulină a fost apreciată capacitatea de reducere a reagentului fosfo-molibdenic și a radicalului DPPH [2, 3, 16].

Testele de toxicitate pentru noile produse au fost efectuate în conformitate cu standardele naționale în acest domeniu, iar efectele biologice au fost studiate în conformitate cu legislația R. Moldova și principiile Declarației de la Helsinki.

Pentru aprecierea semnificației deosebirilor dintre loturile experimentale a fost aplicat testul T Student, iar  $P < 0,05$  considerat drept semnificativ.

## **SINTEZA CAPITOLELOR**

### **1. PREPARATE CURATIVO-PROFILACTICE NATURALE**

Capitolul prezintă o analiză critică a situației în domeniul elaborării și utilizării preparatelor medicinale pe bază de plante și cianobacterii. Este făcută o incursiune în istoria fitopreparatelor și evidențiate diferite etape și situații de dominanță a ideii și implementării fitoterapiei. De asemenea, sunt schițate posibilele direcții de dezvoltare a acestui domeniu important din prisma dezvoltării conceptului contemporan de fitoterapie rațională și biologie integrativă.

În acest capitol sunt analizate prioritățile și deficiențele utilizării preparatelor medicamentoase mono- și policomponente. Sunt aduse argumente în favoarea preparatelor poliherbale, în care cu o probabilitate foarte înaltă pot fi prezente efectele sinergismului

substanțelor active. De asemenea, sunt evidențiate mecanismele prin intermediul cărora preparatele policomponente naturale își realizează potențialul terapeutic foarte înalt.

O parte importantă a acestui capitol este consacrată tehnologiilor de obținere a preparatelor terapeutice și de prevenție pe bază de plante, dar și etapelor, care urmează a fi parcurse în procesul de elaborare a unui nou produs curativo-profilactic. Este arătată importanța fiecărei etape de lucru în obținerea unui rezultat final calitativ – o tehnologie performantă de producere a unui preparat natural cu o eficiență înaltă.

Ultima parte a acestui capitol include o caracteristică amplă a balsamurilor curativo-profilactice elaborate și produse în Republica Moldova și peste hotare; și care au servit drept puncte de pornire pentru cercetarea realizată în cadrul acestui proiect doctoral.

## **2. OBIECTELE DE STUDIU ȘI METODELE APLICATE ÎN CERCETARE**

În calitate obiecte de studiu sunt descrise materiile prime vegetale și cianobacteriene, care au fost utilizate pentru elaborarea noilor balsamuri curativo-profilactice: rădăcina de lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra L.*), rizomii de obligeană (*Acorus calamus L.*), partea aeriană de sunătoare (*Hypericum perforatum L.*), partea aeriană de sovârv (*Origanum vulgare L.*), frunze de izmă bună (*Mentha piperita L.*), partea aeriană de coada-șoricelului (*Achillea millefolium L.*), muguri de pin (*Pinus sylvestris L.*), partea aeriană de imortele (*Helichrysum italicum Roth*), partea aeriană de mentă decorativă (*Monarda citriodora Cerv.ex Lag*), partea aeriană de salvie (*Salvia officinalis L.*), semințe de amarant (*Amaranthus caudatus L.*), partea aeriană de cânepă (*Cannabis sativa L.*), partea aeriană și rizom de țelină (*Apium graveolens L.*), rădăcină și partea aeriană de pătrunjel (*Petroselinum crispum*), semințe de struguri (*Vitis vinifera L.*), coji și septuri de nucă (*Juglans regia L.*), flori de salcâm (*Robinia pseudoacacia L.*), produse de asociația de culturi eterooleaginoase și plante medicinale AROMED, Republica Moldova; biomasă de *Spirulina platensis*, obținută în laboratorul Ficobiotehnologie al Institutului de Microbiologie și Biotehnologie și la întreprinderea FICOTEHFARM SRL, Republica Moldova.

Sunt descrise detaliat metodele aplicate în cadrul acestei lucrări. Aceste metode se referă la obținerea extractelor și maceratelor din biomasa vegetală și cea de spirulină, la determinarea activității antioxidante a extractelor individuale și amestecurilor și la aprecierea efectelor biologice exercitate de balsamurile curativo-profilactice noi.

Extractele din biomasa vegetală și cea de spirulină au fost obținute prin procedura de extragere simplă cu soluție hidro-etanolică cu durată variabilă de contact a biomasei cu solventul, în condiții de agitare continuă, sau prin macerare și remacerare (macerare fracționată).



Au fost aplicate 5 teste de determinare a activității antioxidante a extractelor, maceratelor și produselor noi, care permit evidențierea capacității materiilor prime de a realiza protecția antioxidantă prin diferite mecanisme de acțiune.

Studiul toxicității componentelor preparatelor curativo-profilactice și variantelor de balsamuri s-a realizat conform recomandărilor internaționale ICH M3(R2) și a inclus analiza parametrilor fiziologici, hematologici, biochimici și morfologici ai animalelor de laborator.

Efectele biologice ale balsamurilor elaborate au fost studiate în conformitate cu legislația R. Moldova și luând în considerare principiile legislației internaționale și a Declarației de la Helsinki. Pentru aprecierea semnificației deosebirilor dintre loturile experimentale a fost aplicat testul T Student, iar  $P < 0,05$  a fost considerat drept semnificativ.

### **3. PROCEDEE DE OBȚINERE A EXTRACTELOR CU PROPRIETĂȚI ANTIOXIDANTE DIN MATERII PRIME VEGETALE**

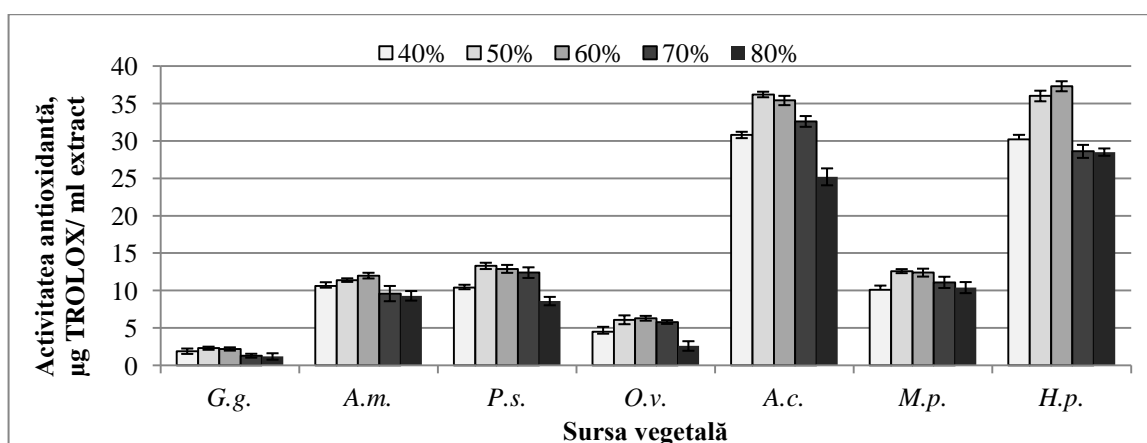
În numeroase condiții fiziopatologice, inclusiv inflamații, boli neurodegenerative și cancer sunt implicate speciile reactive de oxigen și azot. Dovezile acumulate indică faptul că afectarea oxidativă a biomoleculelor inclusiv lipidelor, proteinelor și ADN-ului contribuie la apariția și evoluția acestor maladii [19]. Plantele conțin mai multe grupuri de compuși cu eficacitate antioxidantă, precum vitaminele E și C, polifenolii, flavonoidele, pigmenții carotenoizi și antocianinele. În cantități mici, antioxidanții inhibă semnificativ reacțiile de oxidare ale lipidelor, ADN-ului și proteinelor, ceea ce normalizează reacțiile imune și reduce metamorfoza patologică a celulelor [7]. În acest context, proprietățile antioxidante ale diferitor remedii naturiste pot asigura în mare măsură beneficiile acestora în profilaxia și tratamentul diverselor maladii asociate cu stresul oxidativ.

Având în vedere efectele lor importante asupra sănătății, metodele de extracție eficientă a antioxidanților naturali, evaluarea adecvată a activității antioxidante, precum și principalele resurse din categoria plantelor și cianobacteriilor atrag atenția deosebită a cercetătorilor din domeniul farmaceuticii și medicinei [3, 5, 6, 19]. Pentru a îmbunătăți extragerea componentelor antioxidante din materialele vegetale, este important de a dezvolta procedee noi, prietenoase mediului pentru reducerea timpului operațional și diminuarea nivelului de utilizare a solvenților organici toxici. În calitate de parametru de control în procesul de elaborare a procedeelelor de obținere a extractelor din biomasa vegetală și cea de spirulină a fost selectată activitatea antioxidantă a acestora.

### 3.1. Procedee de extragere a componentelor antioxidante din biomasa vegetală

Cele mai des aplicate procedee de obținere a componentelor din biomasa vegetală sunt extragerea cu diferiți solvenți, extragerea în CO<sub>2</sub> supercritic, macerarea, remacerarea, obținerea decocturilor. Pornind de la scopul nostru de a obține produse curativo-profilactice de tipul balsamurilor, este indicat de a utiliza extracte sau macerate din biomasa speciilor de plante selectate pentru utilizare, iar în calitate de solvent – etanolul sau soluțiile hidro - etanolice de diferită concentrație. Pentru a evidenția cel mai bun procedeu de extragere în soluție a componentelor cu acțiune antioxidantă au fost realizate optimizări pe două variabile – concentrația etanolului și durata de contact a solventului cu biomasa vegetală. În calitate de metodă unică de determinare capacității antioxidante a componentelor obținute a fost selectată metoda de reducere a radicalului cation ABTS<sup>•+</sup>, care este apreciată pentru posibilitatea de fi aplicată pe amestecuri complicate din diferite substanțe active cu diferit grad de polaritate.

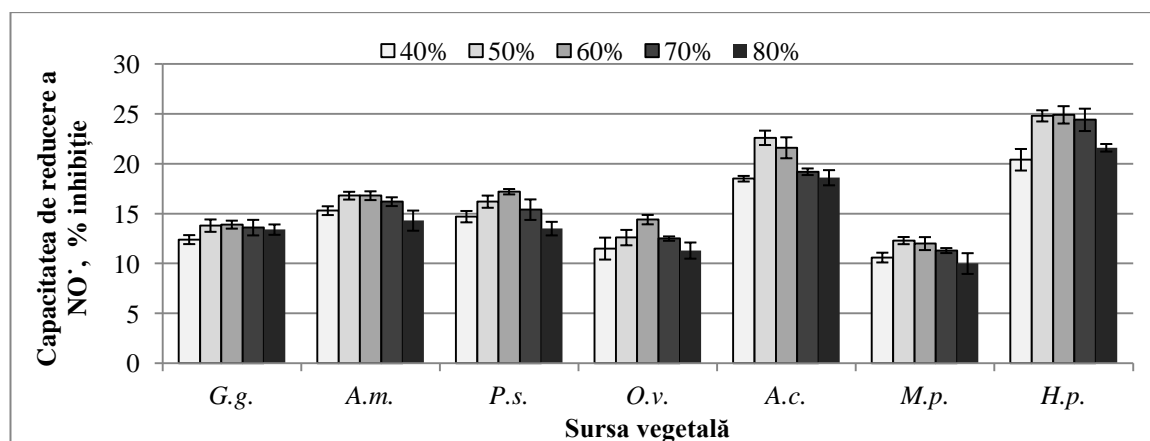
La prima etapă a fost testată activitatea antioxidantă a extractelor din biomasa plantelor, selectate ca componente principale ale balsamurilor în condițiile aplicării a diferitor concentrații de etanol. Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 1.



**Fig.1. Activitatea antioxidantă (exprimată în μg TROLOX în ml de extract) în extractele hidro - etanolice din biomasa componentelor de bază ale produselor noi. G.g - *Glycyrrhiza glabra* L., A.m. - *Achillea millefolium* L., P.s. - *Pinus sylvestris* L., O.v. - *Origanum vulgare* L., A.c. - *Acorus calamus* L., M.p. - *Mentha piperita* L., H.p. - *Hypericum perforatum* L. (raport de masă 1:10, timpul de extragere -60 min)**

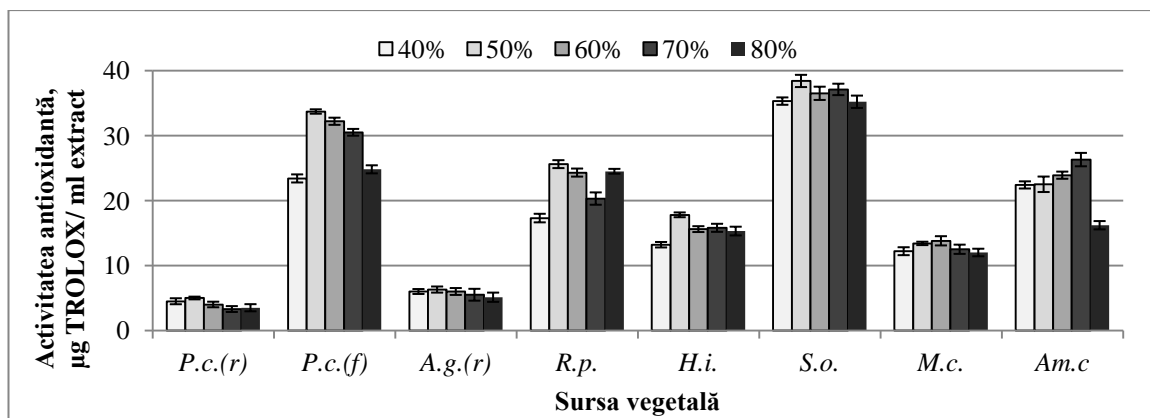
Cele mai active extracte se obțin la concentrațiile de 50, 60 și 70% etanol. Diferența dintre aceste variante în marea majoritate a cazurilor este nesemnificativă, astfel, că concentrația soluției hidro - etanolice de 50% se consideră drept optimală. Cea mai înaltă activitate antioxidantă dintre componentele de bază o au extractele din rizomii de obligeană (25,2-36,2 μg Trolox / ml extract) și părțile aeriene de sunătoare (28,5-37,3 μg Trolox / ml extract).

Extractele obținute au fost testate și din punct de vedere al capacității de reducere a radicalului oxidului nitric. Rezultatele sunt prezentate în figura 2. În majoritatea cazurilor, principalul factor de variație a capacității de reducere a radicalului oxidului nitric a fost specia plantei utilizate pentru extragere, iar activitatea extractelor obținute cu soluții hidro - etanolice de diferită concentrație a fost destul de omogenă în fiecare tip de materie primă.



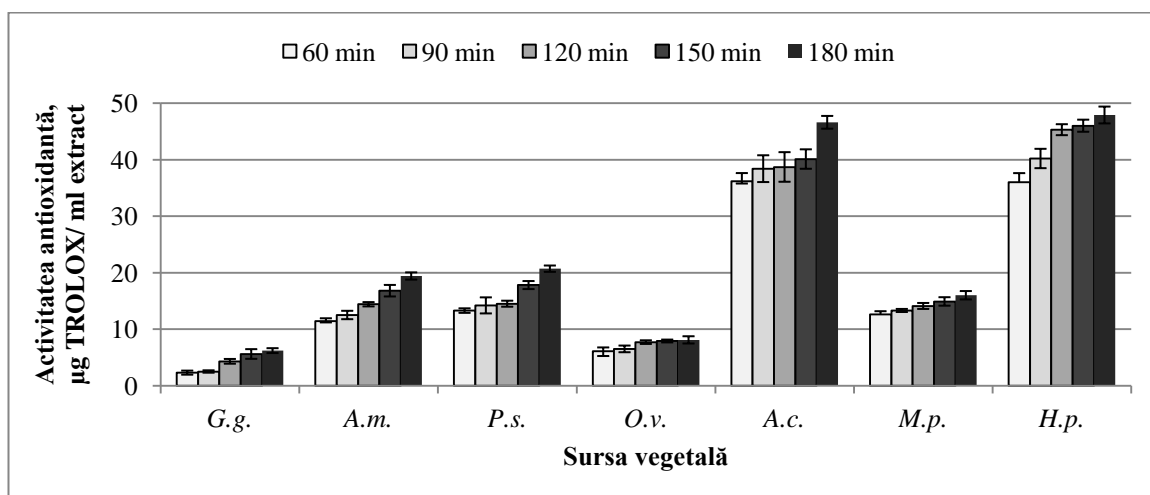
**Fig. 2. Capacitatea de reducere a radicalului oxidului nitric (exprimată în % de inhibiție) a extractelor hidro - etanolice din biomasa componentelor de bază ale produselor noi. G.g - *Glycyrrhiza glabra L.*, A.m. - *Achillea millefolium L.*, P.s. - *Pinus sylvestris L.*, O.v. - *Origanum vulgare L.*, A.c. - *Acorus calamus L.*, M.p. - *Mentha piperita L.*, H.p. - *Hypericum perforatum L.* (raport de masă 1:10, timpul de extragere -60 min)**

Aceiași tip de extracte au fost realizate și din biomasa componentelor suplimentare ale produselor noi. Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 3. Ca și în cazul componentelor de bază ale preparatelor noi, extractele testate au avut cea mai mare activitate antioxidantă în cazul aplicării concentrației de etanol de 50-80%, iar în calitate de concentrație optimă a fost selectată concentrația de 50% etanol. Cea mai mare activitate a fost înregistrată în extractele obținute cu soluție hidro – etanolică de 50% din partea aeriană de pătrunjel ( $33,7 \pm 0,34 \mu\text{g Trolox /ml}$ ) și salvie ( $38,4 \pm 0,94 \mu\text{g Trolox /ml}$ ). Cea mai înaltă capacitate de reducere a radicalului oxidului nitric o au extractele din părțile aeriene de salvie și de pătrunjel, valorile încadrându-se între 17,3 și 23,4% inhibiție. În cazul extractelor din părțile aeriene de pătrunjel și salvie, precum și a celor din semințe de amarant activitatea extractelor obținute cu soluție hidro – etanolică de 50% este semnificativ mai mare comparativ cu cea a extractelor obținute cu soluție de 40% etanol ( $P < 0,005$ ). Între activitatea extractelor de 50% și a celor de 60% diferențe semnificative nu au fost. Astfel, concentrația optimă a soluției hidro - etanolice aplicată în scopul obținerii extractelor cu capacitate înaltă de reducere a radicalului oxidului nitric este de 50%.



**Fig. 3. Activitatea antioxidantă (exprimată în µg TROLOX în ml de extract) în extractele hidro - etanolice din biomasa componentelor suplimentare ale produselor noi. P.c.(r) – rădăcină de *Petroselinum crispum* L., P.c. (f) - partea aeriană de *Petroselinum crispum* L., A.g. (r) – rădăcină de *Apium graveolens* L, R.p. - *Robinia pseudoacacia* L., H.i. - *Helichrysum italicum* Roth., S.o. – *salvia officinalis* L., M.c. - *Monarda citriodora* Cerv.ex Lag, Am.c. - *Amaranthus caudatus* L.(raport de masă 1:10, timpul de extragere -60 min)**

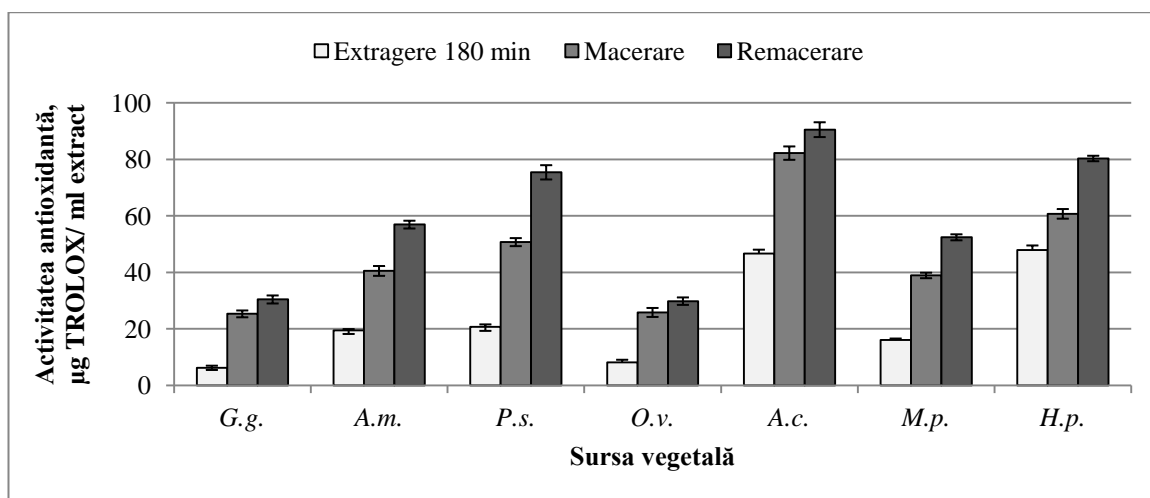
Timpul de extragere este cea de-a doua variabilă verificată în studiul realizat. Astfel, au fost realizate extracții din biomasa componentelor de bază cu soluție hidro - etanolică de 50%, iar timpul de contact a fost mărit gradat până la 180 min. Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 4. Mărirea timpului de contact a biomasei cu soluția hidro - etanolică duce la o creștere a activității antioxidante în extract. Astfel, valorile obținute în cazul aplicării unei extracții de 180 min sunt semnificativ mai mari comparativ cu cele obținute în extracțiile de 60 min ( $P < 0,01$  pentru toate componentele cu excepția extractului din sovârv, unde această diferență este statistic nesemnificativă).



**Fig. 2.3. Activitatea antioxidantă (exprimată în µg TROLOX în ml de extract) în extractele hidro - etanolice (50%) din biomasa componentelor de bază ale produselor noi în dependență de timp. G.g - *Glycyrrhiza glabra* L., A.m. - *Achillea millefolium* L., P.s. - *Pinus sylvestris* L., O.v. - *Origanum vulgare* L., A.c. - *Acorus calamus* L., M.p. - *Mentha piperita* L., H.p. - *Hypericum perforatum* L.**

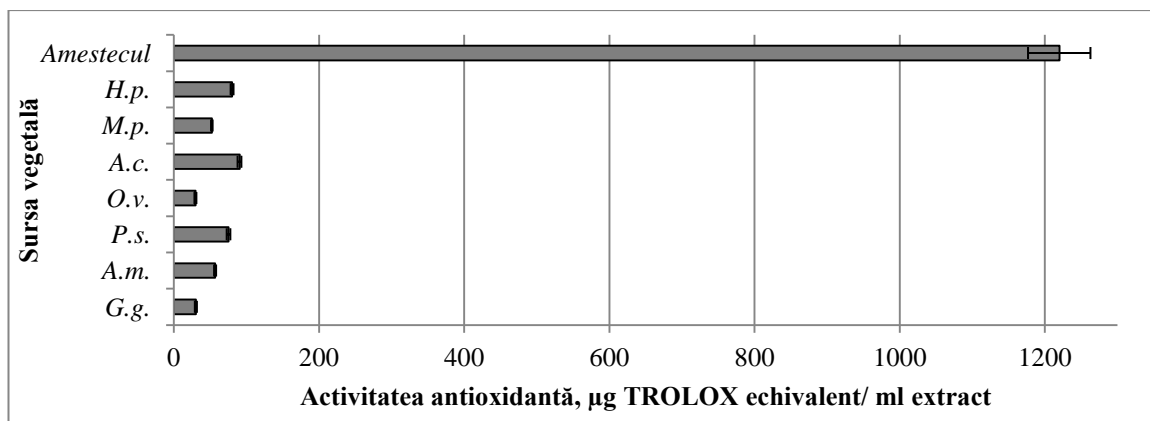
Pentru componentele suplimentare ale balsamurilor precum și pentru capacitatea de reducere a radicalului oxidului nitric rezultatele arată aceeași tendință: activitate mai înaltă este caracteristică extractelor hidro – etanolice de 50-60% obținute la contactul de 180 min.

Eficiența extracției cu durata de 3 ore a fost comparată cu eficiența macerării simple și triple a aceluiași tip de biomasă pentru toate componentele de bază și cele auxiliare. Rezultatele pentru componentele de bază sunt prezentate în figura 5. Aplicarea procedurii de macerare pe durata a 5 zile, așa cum este descris în Capitolul 2. duce la o creștere semnificativă a activității antioxidante a extractelor obținute. Maceratul de sunătoare este de 1,27 ori mai activ ca extractul simplu, iar maceratul din rizom de obligeană – de 1,76 ori mai activ ca extractul hidro - etanolic. Maceratele din partea aeriană de coada șoricelului, izmă bună și din muguri de pin sunt de 2,1, 2,4 și 2,5 ori mai active decât extractele respective. O creștere și mai semnificativă a activității antioxidante a maceratului față de extract se observă la sovârv și rădăcina de lemn dulce – de 3,2 și 4,1 ori respectiv. Aplicarea procedurii de remacerare (macerare triplă) duce la o creștere suplimentară a activității antioxidante a produsului extragerii – cu 10,1 - 48,7% comparativ cu macerarea simplă. Același lucru a fost observat și în cazul componentelor suplimentare.



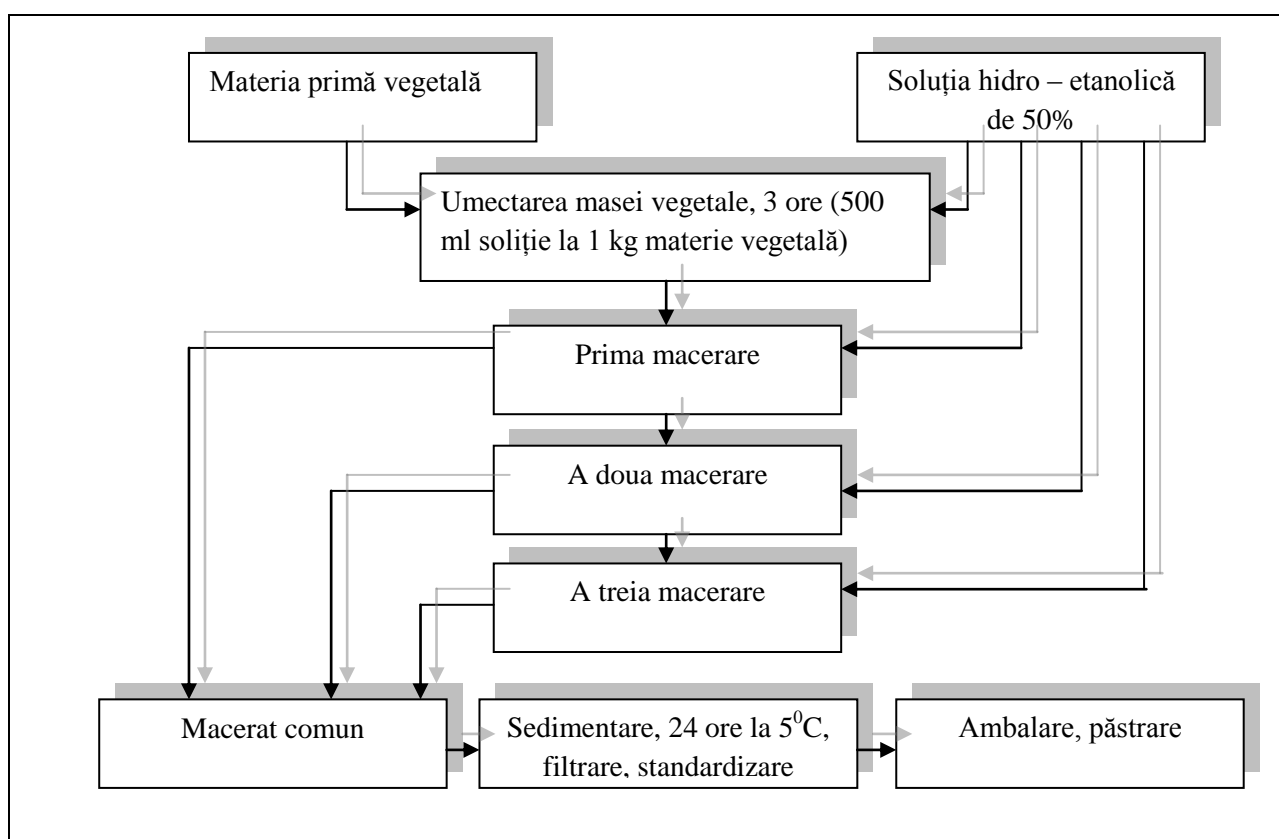
**Fig. 5. Activitatea antioxidantă (exprimată în µg TROLOX în ml de extract) în extractele hidro - etanolice (50%), macerate și remacerate din biomasa componentelor de bază ale produselor noi. G.g - *Glycyrrhiza glabra* L., A.m. - *Achillea millefolium* L., P.s. - *Pinus sylvestris* L., O.v. - *Origanum vulgare* L., A.c. - *Acorus calamus* L., M.p. - *Mentha piperita* L., H.p. - *Hypericum perforatum* L.**

În paralel cu remaceratele din componentele de bază separate s-a realizat și un remacerat din amestecul alcătuit din mase echivalente ale acestor componente. Activitatea antioxidantă a remaceratului din amestec s-a dovedit a fi de peste 13 ori mai activ decât cel mai activ extract individual din rizomul de obligeană. Rezultatul este prezentat în figura 6.



**Fig.6. Activitatea antioxidantă a remaceratelor individuale și a remaceratului din amestecul de componente de bază ale balsamurilor noi.**

Astfel, rezultatele obținute sugerează, că în scopul obținerii unor produse curativo-profilactice cu activitate antioxidantă înaltă componentele vegetale în amestec trebuie supuse procesului de remacerare (macerare triplă). Acest procedeu, prezentat în figura 7 permite obținerea unei activități antioxidante net superioare față de activitatea componentelor individuale ale amestecului.



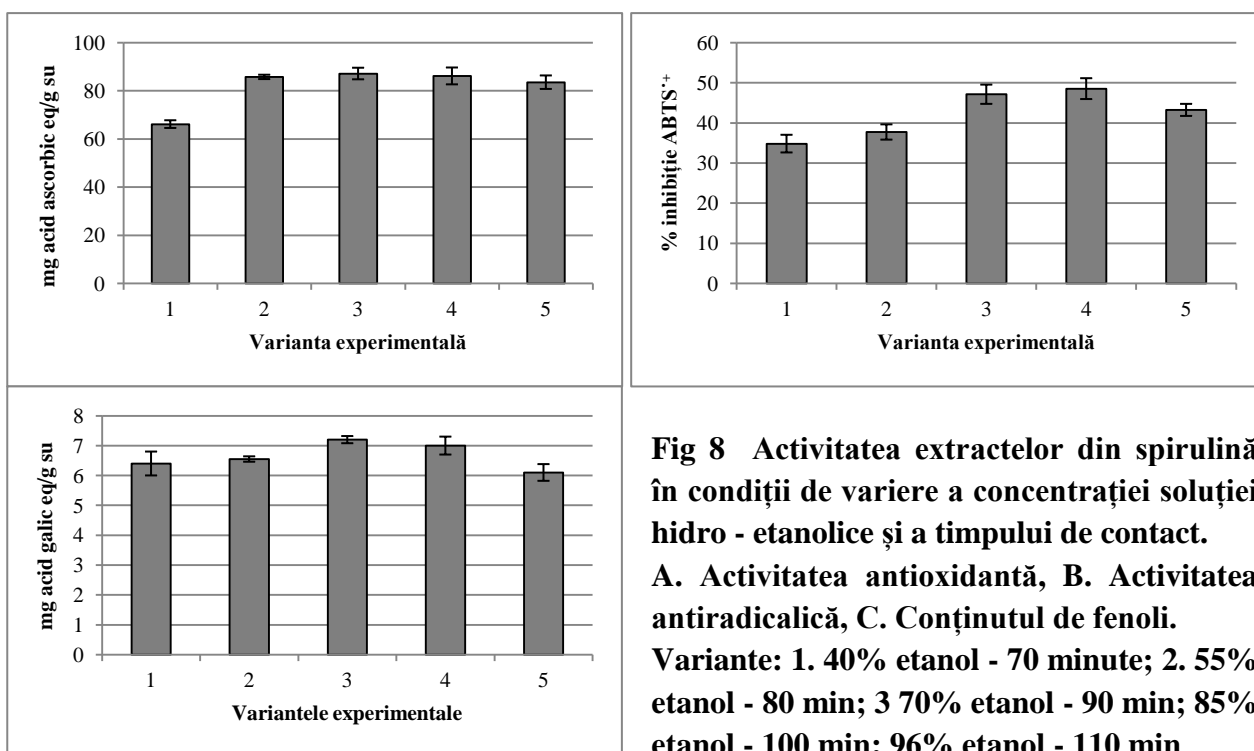
**Fig.7. Procedeu de obținere a maceratului din materie primă vegetală**

Astfel, aplicarea macerării triple cu soluție hidro – etanolică de 50% pentru extragerea componentelor antioxidante din materia primă vegetală asigură obținerea extractelor cu cea mai înaltă capacitate antioxidantă.

### 3.2. Procedee de extragere a componentelor antioxidante din biomasa de spirulină

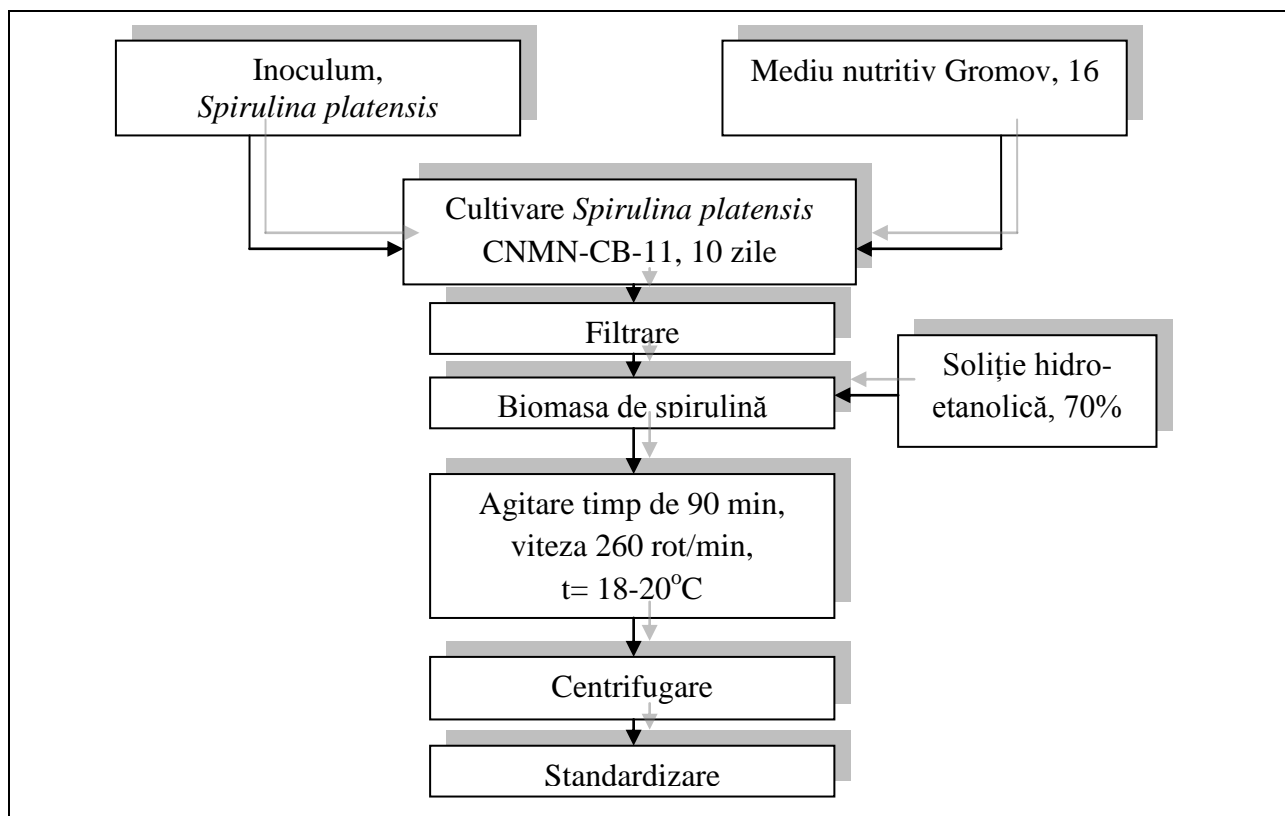
Prima etapă a cercetării a constat în selectarea parametrilor optimali (concentrația etanolului și timpul de contact) pentru extragerea componentelor cu acțiune antioxidantă. Parametrii de monitorizare au fost: capacitatea de reducere a radicalului DPPH și a reactivului fosfo - molibdenic, precum și cantitatea de fenoli. Optimizarea procedurii de extragere a fost realizată aplicând o experiență factorială cu doi factori, realizată în 3 variante conform celor 3 parametri monitorizați. Cea mai înaltă capacitate de reducere a reactivului fosfo - molibdenic, de 87,14 mg acid ascorbic echivalent /g a fost obținută în cazul soluției de 70% și durata extragerii de 90 min. Cea mai înaltă capacitate antiradicalică (48,5% inhibiție DPPH') a fost în cazul soluției de 76% și timpului de extragere de 100 min, iar cea mai mare cantitate de fenoli (7,41 mg acid galic echivalent /g) a fost obținută la extragerea cu soluție de 70% timp de 100 min.,

Deoarece, cu referire la acest compartiment al lucrării, scopul nostru a constat în evidențierea unei soluții unice pentru obținerea unui extract cu activitatea înaltă din spirulină, s-a decis de a merge pe o extracție unică, iar pentru stabilirea valorii variabilelor a fost realizată o experiență cu 5 variante de extracție (pasul experienței pentru concentrația de etanol a fost de 15%, iar pentru timpul de extragere – 10 min). Astfel, variantele testate au fost următoarele: 40% etanol - 70 min; 55% etanol - 80 min; 70% etanol - 90 min; 85% etanol - 100 min; 96% etanol - 110 min. Rezultatele pentru cele trei teste sunt prezentate în figura 8.



**Fig 8 Activitatea extractelor din spirulină în condiții de variere a concentrației soluției hidro - etanolice și a timpului de contact. A. Activitatea antioxidantă, B. Activitatea antiradicalică, C. Conținutul de fenoli. Variante: 1. 40% etanol - 70 minute; 2. 55% etanol - 80 min; 3 70% etanol - 90 min; 85% etanol - 100 min; 96% etanol - 110 min**

Cel mai înalt nivel al activității antioxidante a fost de 88,2 mg acid ascorbic echivalent /g de substanță uscată. Acesta se obține în condițiile unei extrageri cu soluție hidro -etanolică de 70% timp de 90 min. În aceleași condiții experimentale se obține și cel mai înalt nivel al activității antiradicalice – 49,3% inhibiție a radicalului cation ABTS<sup>•+</sup> și cel mai înalt nivel al fenolilor în extract -7,6 mg acid galic echivalent/ g de substanță uscată. Astfel, investigațiile efectuate au soldat cu elaborarea procedului de obținere a preparatului din spirulină cu proprietăți antioxidative, care poate fi văzut pe figura 9.



**Fig.9. Procedeu de obținere a extractului activ din biomasa de spirulină**

#### **4. ELABORAREA TEHNOLOGIILOR DE FABRICARE A PRODUSELOR CURATIVO-PROFILACTICE NOI**

##### **4.1.Elaborarea rețetelor balsamurilor curativo-profilactice noi**

În baza studiului bibliografic realizat și a rezultatelor proprii obținute în procesul de testare a diferitor materiale vegetale, au fost elaborate 6 rețete noi pentru fabricația a 5 balsamuri curativo - profilactice în bază de materie primă vegetale, numite cu numele comun Făt-Frumos și a unuia din materie vegetală și spirulină – Spirupotent (mărci comerciale înregistrate de autor).

Elementele principale ale noilor rețete sunt componentele vegetale de bază. În 5 dintre cele 6 balsamuri noi (Spirupotent, și 4 din grupul Făt – Frumos - B\_1368, B\_1369, B\_1370, B\_1377) au fost folosite aceleași componente de bază, și anume rădăcina de lemn dulce, rizomul



de obligeană, partea aeriană de sunătoare, partea aeriană de sovârv, frunzele de izmă bună, partea aeriană de coada șoricelului, mugurii de pin, iar pentru balsamul B\_1378 - rădăcina de lemn dulce, partea aeriană de sovârv, frunze de izmă bună și muguri de pin.

În cazul balsamului Spirupotent în calitate de componente suplimentare au fost utilizate următoarele componente: flori de salcâm, rizom și partea aeriană de țelină, rădăcină și parte aeriană de pătrunjel, coji și septuri de nucă, semințe de struguri și extract standardizat din spirulină. Ultimele trei componente nu sunt supuse macerării, iar în componența balsamurilor se utilizează extractele de la producător, ori preparate prin extragere hidro - etanolică simplă, conform prescripțiilor specifice. Rețetele noilor balsamuri sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1. Componența noilor balsamuri curativo –profilactice**

Componentele balsamului	Balsamul					
	Spirupotent	Făt –Frumos				
		B_1368	B_1369	B_1370	B_1377	B_1378
g/L						
Rădăcină de lemn dulce	1,5-2,5	3,5-4,5	3,5-4,5	3,5-4,5	3,5-4,5	3,5-4,5
Rizom de obligeană	0,10-0,16	0,10-0,16	0,10-0,16	0,10-0,16	0,10-0,16	
Partea aeriană de sunătoare	0,6-0,7	0,6-0,7	0,6-0,7	0,6-0,7	0,6-0,7	
Partea aeriană de sovârv	0,49-0,55	0,49-0,55	0,49-0,55	0,49-0,55	0,49-0,55	0,49-0,55
Frunze de izmă bună	0,78-0,84	0,78-0,84	0,78-0,84	0,78-0,84	0,78-0,84	0,78-0,84
Partea aeriană de coada șoricelului	0,70-0,80	0,70-0,80	0,70-0,80	0,70-0,80	0,70-0,80	
Muguri de pin	0,8-1,2	0,8-1,2	0,8-1,2	0,8-1,2	0,8-1,2	0,8-1,2
Semințe de amarant				1,5-2,5	1,5-2,5	1,5-2,5
Extract din Cânepă				1,5-2,5	1,5-2,5	1,5-2,5
Partea aeriană de imortele		1,5-2,5			1,5-2,5	1,5-2,5
Mentă decorativă		1,5-2,5			1,5-2,5	1,5-2,5
Salvie		1,5-2,5			1,5-2,5	1,5-2,5
Flori de salcâm	1,5-2,5					
Rizomi și partea aeriană țelină	4,5-5,5					
Rădăcină și frunze de pătrunjel	1,5-2,5					
Caramelă		8,5-11,5	8,5-11,5	8,5-11,5	8,5-11,5	8,5-11,5
Acid citric		0,07-0,11	0,07-0,11	0,07-0,11	0,07-0,11	0,07-0,11
Vanilină		0,21-0,29	0,21-0,29	0,21-0,29	0,21-0,29	0,21-0,29
Dihidroguercetină			1,2			
Lecitină			1			
Glicină			30			
ml/L						
Coji de nuci, extract 10 mg/ml	0,05-0,1					
Semințe de struguri, extract 0,05 mg/l	1,5-2,5					
Vin roșu	300-400	300-400	300-400	300-400	300-400	300-400
Alcool etilic	285-289	285-289	285-289	285-289	285-289	285-289
Spirulina platensis, extract 20 mg/ml	0,05-0,1					

## 4.2. Elaborarea tehnologiei de fabricație a noilor balsamuri curativo-profilactice

La elaborarea tehnologiilor de producere a noilor produse curativo – profilactice s-a ținut cont de activitatea specifică a ingredientelor, astfel, ca produsul finit să fie caracterizat prin activitate biologică maximală. În continuare sunt descrise tehnologiile de producere a celor 6 balsamuri noi și rezultatele testelor în punctele critice ale procesului tehnologic, care demonstrează corectitudinea aplicării diferitor elemente ale fluxului de producere. Atingerea scopului final al acestor tehnologii – obținerea produselor cu proprietăți organoleptice valoroase și cu activitatea biologică înaltă - este demonstrată, de rând cu alte caracteristici importante, prin valorile înalte ale activității antioxidante a balsamurilor și păstrarea nivelului de activitate pe durata fluxului tehnologic. Procesul tehnologic de fabricație a balsamului Spirupotent este prezentat în figura 10.

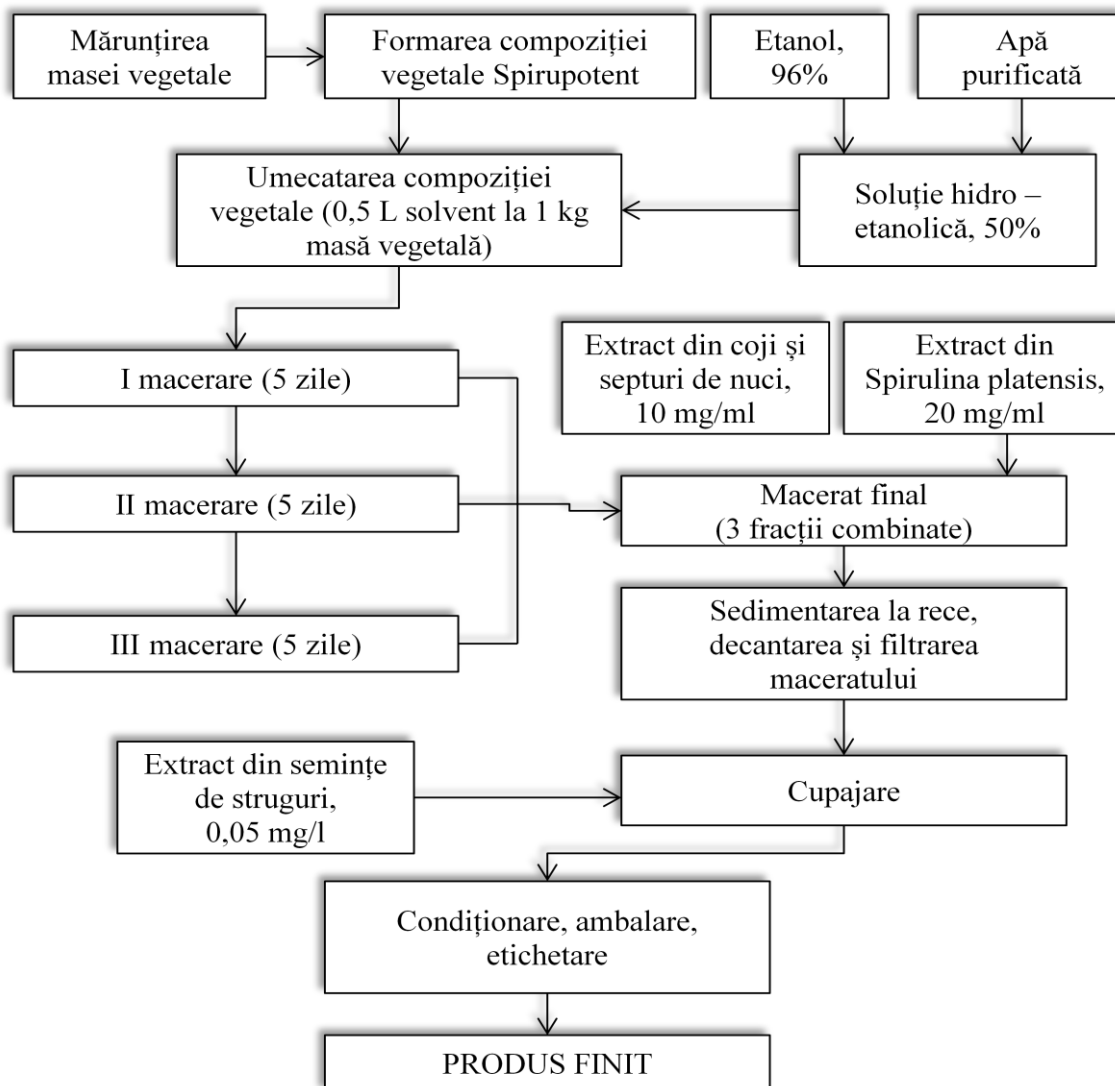


Fig. 10. Procesul tehnologic de producere industrială a balsamului Spirupotent

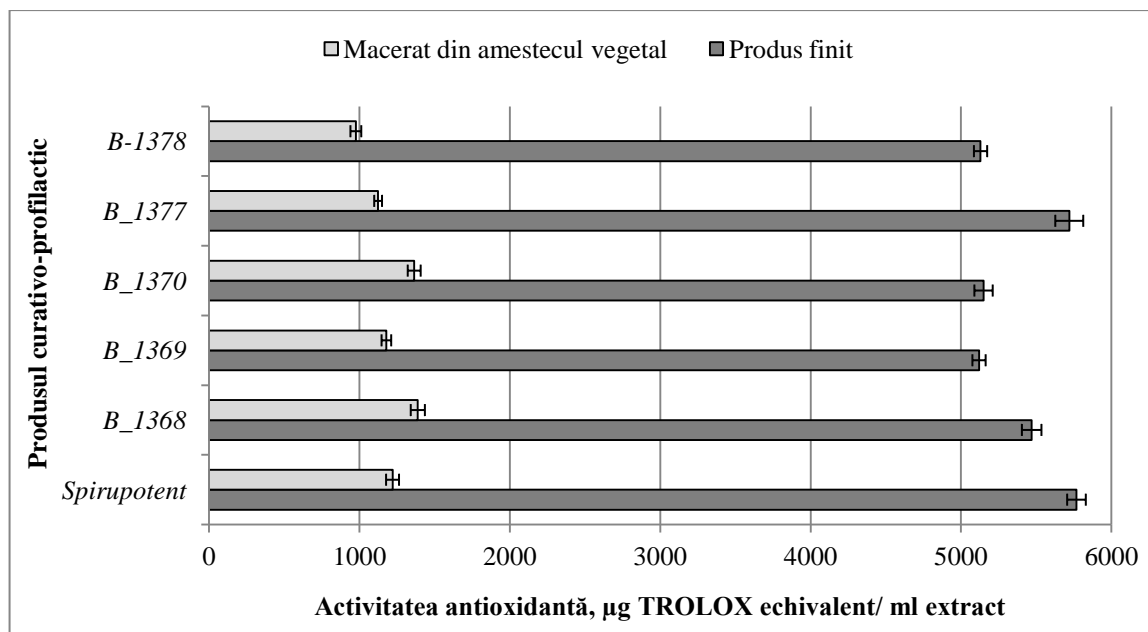
În scop de cercetare la această etapă s-au preluat probe de extract după sedimentare în care s-a determinat activitatea antioxidantă și capacitatea de reducere a radicalului oxidului nitric (rezultatele sunt prezentate în tabelul 2).

**Tabelul 2. Capacitatea de reducere a radicalilor ABTS<sup>+</sup> și NO<sup>•</sup> a componentelor balsamului Spirupotent la diferite etape ale fluxului tehnologic**

Componenta balsamului	Etapa fluxului tehnologic	Activitatea antioxidantă	
		Capacitatea de reducere a ABTS <sup>+</sup> μg Trolox echivalent/ml	Capacitatea de reducere a NO <sup>•</sup> % inhibiție
Macerat	I macerare	968±44	62,5±1,8
	II macerare	549±24	44,8±0,9
	III macerare	360±27	40,6±2,5
Extract combinat	După unirea celor 3 fracții	1220±43	65,2±0,9
<i>Spirulina platensis</i> (extract 20 mg/ml)	Până la adăugare	88,2±2,4	43,0±0,4
<i>Juglans regia</i> (extract 10 mg/ml)	Până la adăugare	98,4±1,79	28,6±1,28
<i>Vitis vinifera</i> (extract 0,05 mg/l)	Până la adăugare	125,6±4,85	41,6±2,11
Vin roșu	Până la adăugare	1644±51	82,5±2,0
Balsam Spirupotent	Produs finit	5678±62	94,4±1,7

Rezultatele obținute demonstrează o capacitate înaltă a produsului finit – balsamul Spirupotent de a reduce radicalul cation ABTS<sup>+</sup> și radicalul oxidului nitric. Este important de menționat că tehnologia de producere a balsamului asigură o combinație a componentelor, care se caracterizează prin sinergism a componentelor față de radicalii testați.

Tehnologiile elaborate pentru balsamurile din familia Făt-Frumos au fost testate după aceleași principii și au demonstrat caracterul sinergic al interacțiunii componentelor acestora. Toate balsamurile noi, obținute prin aplicarea tehnologiilor descrise, se caracterizează prin activitatea antioxidantă înaltă. Adăugarea suplimentară a vinului roșu tratat și a unor componente suplimentare, cum ar fi vanilina, acidul citric, dihidroquercetina, glicina, lecitina, duce la intensificarea manifestării efectelor antioxidante a produsului finit comparativ cu activitatea maceratelor obținute din mixul vegetal utilizat la fabricarea fiecărui tip de balsam în parte. În figura 11 este reprezentată activitatea antioxidantă a maceratelor triple din amestecurile vegetale comparativ cu activitatea produsului finit.



**Fig.11. Activitatea antioxidantă a produselor curativo-profilactice finite comparativ cu activitatea extractului macerat din amestecurile vegetale conform rețetelor de fabricație**

Astfel, tehnologiile elaborate permit obținerea unor produse cu proprietăți antioxidante performante, care depășește activitatea maceratului din cele șase componente de bază de 3,78 – 5,26 ori, iar pe cea a componentelor individuale – de 63-190 ori. Balsamurile posedă proprietăți organoleptice îmbunătățite, nu conțin adaos de zahăr, nu conțin conservanți sintetici. Aceste tehnologii permit de a lărgi sortimentul de produse naturale curativo-profilactice, obținute din biomasă vegetală și cianobacteriană.

## **5. EFECTELE BIOLOGICE ALE PRODUSELOR CURATIVO-PROFLACTICE NOI**

Testele de toxicitate și cele biomedicale, rezultatele cărora sunt prezentate în această lucrare au fost efectuate pe balsamul curativo-profilactic nou Spirupotent și pe balsamul B\_1377.

De asemenea, sunt prezentate rezultatele obținute la testarea clinică a balsamului B\_1377

### **5.1. Toxicitatea produselor curativo-profilactice noi**

Testele de toxicitate acută s-au efectuat pe șobolani și șoareci prin administrarea de dozelor de balsam de la 30, 40, 50 și 60 ml/kg, paralel cu testul de toxicitate pentru alcool, 42%. Datele prezentate atestă, că doza de balsam Spirupotent și B\_1377 letală pentru 100% din animale constituie: 60 ml/kg pentru șobolani și 45 ml/kg - pentru șoareci. Toxicitatea etanolului de 42% constituie 50 ml/kg și 45 ml/kg, respectiv. Doza semiletală  $DL_{50}$  a balsamului 1377 pentru șobolani este de  $45,7 \pm 1,5$  ml/kg, pentru șoareci -  $30,8 \pm 1,4$  ml/kg.  $DL_{50}$  de soluție 42% de alcool

eticilic constituia:  $40,5 \pm 1,3$  ml/kg - pentru șobolani și  $24,0 \pm 1,1$  ml/kg - pentru șoareci. Astfel, rezultatele demonstrează, că toxicitatea balsamului este definită de toxicitatea alcoolului etilic din compoziția acestuia, iar racematele de plante medicinale reduc toxicitatea acestuia cu până la 28%. Studiului toxicității cronice a balsamului 1377 la șoareci a durat patru luni, balsamul administrându-se zilnic în doze de 1%, 2% și 5% din  $DL_{50}$ . Șobolanilor li s-au administrat aceleași doze, iar durata testului a fost de 6 luni. Pe durata experimentelor nu au fost înregistrate careva efecte toxice asupra animalelor.

## 5.2. Efectele biologice ale balsamurilor curativo-profilactice noi în condiții standard și la acțiunea radiației ionizante

Tratarea animalelor de laborator cu izotopul radioactiv de cesiu  $^{137}\text{Cs}$  timp de 15 zile duce la apariția tulburărilor funcțiilor organismului – reducerea timpului de coagulare, creșterea activității alaninaminotransferazei, apariția edemului perivascular în țesutul cerebral, vacuolizarea citoplasmei hepatocitelor. Administrarea balsamului pe bază de macerate din plante duce la ameliorarea indicilor hematologici deplasați (tabelul 3).

**Tabelul 3. Influența balsamului Spirupotent asupra timpului de coagulare a sângelui și cantității de alaninaminotransferază la șobolani**

Grupul de animale	Termenul de observare	
	Până la administrare	După 15 zile de administrare
Timpul de coagulare a sângelui la șobolani (secunde)		
Martor	$101,0 \pm 4,6$	$102,3 \pm 5,4$
Balsam	$105,5 \pm 5,1$	$96,4 \pm 6,1$
Alcool	$102,4 \pm 5,8$	$115,2 \pm 5,3$
Cesiu-137	$106,1 \pm 7,4$	$41,8 \pm 4,1^*$
Cesiu-137 și balsam	$105,7 \pm 6,2$	$97,5 \pm 5,6$
Cesiu-137 și alcool	$102,5 \pm 6,3$	$49,4 \pm 6,1^*$
Alaninaminotransferaza, mM/l		
Martor	$1,55 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,09$
Balsam	$1,51 \pm 0,12$	$1,52 \pm 0,06$
Alcool	$1,49 \pm 0,24$	$1,61 \pm 0,22$
Cesiu-137	$1,51 \pm 0,15$	$2,04 \pm 0,04^*$
Cesiu-137 și balsam	$1,52 \pm 0,08$	$1,50 \pm 0,14$
Cesiu-137 și alcool	$1,52 \pm 0,15$	$1,90 \pm 0,11^*$

Astfel, balsamul contribuie la normalizarea indicilor hepatici, dispariția completă a alterărilor în structurile subcelulare hepatice, reducerea leziunilor distructive din organele afectate de acțiunea izotopului radioactiv. De asemenea, balsamul înlătură definitiv modificările negative în activitatea nervoasă superioară, exercită efect tonifiant, reduce cu 10 % durata somnului indus.

### **5.3. Efectele biologice ale balsamurilor în cancerul organelor reproductive și glandei mamare și disfuncții sexuale**

În susținerea efectelor imunostimulatoare, de detoxifiere, citolitice și colestactice, a fost efectuat un studiu pe un lot de 80 paciente: dintre care 40 cu diagnosticul Cancer mamar după polichimioterapie neoadjuvantă și 40 paciente cu diagnosticul Cancerul organelor reproductive la femeii (colul uterin, uterul, anexele) asociata cu chimioterapie. Analiza rezultatelor studiului clinic a avut loc în comparație cu datele obținute până la începutul tratamentului. Studiul clinic s-a efectuat în conformitate cu legislația R. Moldova și luând în considerație principiile legislației internaționale și a Declarației de la Helsinki.

În grupul pacientelor cu CGM, care au primit balsam timp de 30 de zile s-au înregistrat următoarele: scăderea numărului pacientelor cu sindrom astenovegetativ de la 50 la 5%, scăderea numărului de paciente cu sindrom dispeptic de la 25 la 5%, a celor cu sindrom dur – de la 15 la 5%, a celor cu sindrom hemoragic de la 10 la 0%, în timp ce în grupul control modificări nu au avut loc. În grupul pacientelor cu cancer al organelor reproductive s-a înregistrat scăderea numărului pacientelor cu sindrom astenovegetativ de la 55 la 20%, scăderea numărului de paciente cu sindrom dispeptic de la 25 la 5%, a celor cu sindrom dur – de la 15 la 5%, a celor cu sindrom hemoragic de la 5 la 0%, în timp ce în grupul control modificări nu au avut loc.

În grupurile experimentale au fost înregistrate de asemenea modificări pozitive ale parametrilor imunologici și biochimici: A crescut numărul de T helperei CD3+ CD4+, a crescut valoarea indicelui imunoregulator (CD3+ CD4+/CD3+ CD8+), a scăzut nivelul factorului de necroză a tumorilor (TNF), s-a îmbunătățit formula leucocitară, a scăzut nivelul de ALT, AST, GTP, bilirubină, uree și creatinină.

### **CONCLUZII GENERALE**

Aspectele elucidate pe parcursul realizării tezei de doctorat „Tehnologii de obținere a produselor curativo-profilactice din materii prime de origine vegetală autohtone” pot fi exprimate prin următoarele concluzii generale:

1. Capacitatea antioxidantă totală a extractelor din materia vegetală și cianobacteriană este un criteriu conform de control al procesului tehnologic de producere și al eficienței balsamurilor curativo – profilactice noi.
2. Extractele hidro – etanolice din rădăcina de lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra L.*), rizomii de obligeană (*Acorus calamus L.*), partea aeriană de sunătoare (*Hypericum perforatum L.*), partea aeriană de sovârv (*Origanum vulgare L.*), frunze de izmă bună (*Mentha piperita L.*),

partea aeriană de coada-șoricelului (*Achillea millefolium L.*), muguri de pin (*Pinus sylvestris L.*) posedă proprietăți antioxidante pronunțate, ceea ce permite a le selecta în calitate de componente de bază ale balsamurilor curativo-profilactice noi [1]\*.

3. Activitatea antioxidantă a extractelor din plante și cianobacteria *Spirulina platensis* depinde de concentrația etanolului în soluție, timpul de contact al solventului cu biomasa și de tipul de extracție aplicat. Cea mai înaltă activitate antioxidantă este caracteristică extractelor obținute prin macerare repetată a biomasei vegetale [1, 2, 4, 6]\*.
4. Noile rețete de balsamuri curativo – profilactice, elaborate în cadrul acestui studiu, asigură obținerea unor produse cu proprietăți organoleptice îmbunătățite [8-13]\*.
5. Tehnologiile elaborate de producere a balsamurilor curativo-profilactice noi se bazează pe o schemă universală, simplă de realizat, care permite obținerea unor produse cu activitate antioxidantă performantă stabilă, care depășește activitatea maceratului din amestecurile vegetale corespunzătoare de 3,73 – 5,26 ori, iar pe cea a extractelor din componentele individuale vegetale – de 63-190 ori [2]\*.
6. Balsamurile curativo-profilactice noi se caracterizează prin nivel scăzut de toxicitate cronică și acută, determinat de conținutul de alcool. Componentele vegetale ale balsamului atenuază efectele toxice ale soluției hidro-etanolice de concentrație echivalentă.
7. Balsamurile curativo-profilactice noi manifestă efect radioprotector, exprimat prin accelerarea moderată a eliminării cesiului radioactiv din organism [3,5]\*.
8. În tratamentul chimioterapic recomandat al CGM și CORF administrarea suplimentară de balsamuri curativo-profilactice noi duce la reducerea numărului de pacienți cu sindrom astenovegetativ, dispeptic, dur și hemoragic, precum și la reglarea parametrilor imunologici și biochimici deplasați [9-13]\*.

(Notă: \* din lista publicațiilor proprii)

Rezultatul obținut care contribuie la soluționarea **problemei importante** de obținere a produselor de origine naturală cu proprietăți curativo – profilactice, constă în fundamentarea științifică a utilizării în calitate de criteriu de control al eficienței produselor noi a capacității antioxidante a acestora, aplicarea căruia a condus la elaborarea rețetelor și tehnologiilor de producere a 6 balsamuri noi cu efecte biologice determinate, destinate utilizării lor în tratamentul și profilaxia diferitelor maladii și stări patologice.

**Aportul personal:** Designul cercetării a fost realizat de către autor sub îndrumarea conducătorului științific. În materialele care reflectă conținutul brevetelor de invenție autorului îi revine cota parte în corespundere cu lista autorilor. Investigarea efectelor biologice ale

balsamurilor curativo – profilactice noi au fost realizate în cadrul IMSP Institutul Oncologic sub conducerea profesorului universitar Mereuță Ion și la Institutul de Radiologie al Academiei de Științe Medicale din Kiev, Ucraina. Toate celelalte rezultate obținute, analiza lor, generalizările și concluziile aparțin integral autorului.

### **Recomandări practice**

1. Se recomandă utilizarea în calitate de criteriu de control al eficienței produselor curativo – profilactice în bază de extracte naturale și cianobacteriene a capacității antioxidante a acestora.
2. Se recomandă utilizarea balsamului Spirupotent în disfuncții sexuale moderate, dereglări ale somnului și concentrației.
3. Se recomandă administrarea balsamurilor din grupul Făt - Frumos ca remedii adjuvante în tratamentul CGM și CORF.

### **Sugestii privind cercetări de perspectivă**

1. Extinderea cercetărilor în scopul elucidării mecanismelor de acțiune a noilor balsamuri curativo - profilactice.
2. Continuarea cercetărilor de descoperire a noilor formule de balsamuri curativo – profilactice în baza materiilor prime autohtone.

### **BIBLIOGRAFIE (selectivă)**

1. ADEGBOLA, P., ADERIBIGBE, I. , HAMMED, W, OMOTAYO, T. Antioxidant and anti-inflammatory medicinal plants have potential role in the treatment of cardiovascular disease: a review. In: *American Journal of Cardiovascular Diseases*. 2017, nr.7(2), pp.19-32. ISSN: 2160-200X
2. BRAND-WILLIAMS, W., CUVELIER, M. E., BERSSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. In: *Lebensmittel-Wissenschaft und Tehnologies*. 1995, nr 28, pp. 25-30. ISSN, 1096-1127
3. CEPOI, L. et al. Antioxidative activity of ethanol extracts from *Spirulina platensis* and *Nostoc linckia* measured by various methods. In: *Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie*. 2009, nr XVI/2, pp. 43-48. ISSN, 1224-5119
4. DAVID, B., WOLFENDER, J.-L., DIAS, D. A. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. In: *Phytochemistry Reviews*. 2014, nr 14(2), pp.299–315. ISSN, 1568-7767
5. DJORDJEVIC, S. M. From Medicinal Plant Raw Material to Herbal Remedies. In: EL-SHEMY, H. *Aromatic and Medicinal Plants - Back to Nature*. IntechOpen, 2017, p. 269-288. ISBN 978-953-51-2977-6



6. DORDEVIC, S., DICKOV, A., PAVKOV, S., TADIĆ, V., ARSIĆ, I., ŽUGIĆ, A. Manufacturing process of high quality phytopreparation on example of herbal sedative. In: *Medicinski Pregled*. 2013, nr 66(3–4), pp.170–176. ISSN: 0025-8105
7. FARZANEH, V., CARVALHO, I. S. A review of the health benefit potentials of herbal plant infusions and their mechanism of actions. In: *Industrial Crops and Products*, 2015, nr 65, pp. 247–258. ISSN 0926-6690
8. GAO, C., SHEN, J. Metabolic Factors and Adult Neurogenesis: Impacts of Chinese Herbal Medicine on Brain Repair in Neurological Diseases. In: ZENG, B-Y., ZHAO, K. *Neurobiology of Chinese Herb Medicine*, India: Academic Press, 2017, pp.117–147. ISBN: 9780128117798
9. KARGOZAR, R., AZIZI, H., SALARI, R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. In: *Electronic Physician*. 2017, nr. 9(11), pp. 5826–5833. ISSN: 2008-5842
10. KIM, K.-I., JUN, J. H., BAEK, H., KIM, J.-H., LEE, B.-J., & JUNG, H.-J. Oral administration of herbal medicines for radiation pneumonitis in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. In: *PLOS ONE*, 2018, nr.13(5), pp. e0198015. ISSN · 1932-6203
11. LIMA, F. A. V., JOVENTINO, I. P., JOVENTINO, F. P., DE ALMEIDA, A. C., et al. Neuroprotective Activities of *Spirulina platensis* in the 6-OHDA Model of Parkinson's Disease Are Related to Its Anti-Inflammatory Effects. In: *Neurochemical Research*. 2017, nr 42(12), pp. 3390–3400. ISSN: 0364-3190
12. MA, X.H., ZHENG, C.J., HAN, L.Y., XIE, B., JIA, J., CAO, Z.W., CHEN, Y.Z. Synergistic therapeutic actions of herbal ingredients and their mechanisms from molecular interaction and network perspectives. In: *Drug Discovery Today*. 2009, nr 14, pp.579–588. ISSN: 1359-6446
13. NIRUMAND, M., HAJIALYANI, M., RAHIMI, R., FARZAEI, M., et al. Dietary Plants for the Prevention and Management of Kidney Stones: Preclinical and Clinical Evidence and Molecular Mechanisms. In: *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, nr.19(3), pp. 765. ISSN · 1422-0067
14. OHNISHI, S., TAKEDA, H. Herbal medicines for the treatment of cancer chemotherapy-induced side effects. In: *Frontiers in Pharmacology*, 2015, nr. 6.(14), ISSN: 1663-9812
15. OVANDO, C. A., CARVALHO, J. C. DE VINÍCIUS DE MELO PEREIRA, G., JACQUES, P., SOCCOL, V. T., SOCCOL, C. R. Functional properties and health benefits of bioactive peptides derived from *Spirulina*: A review. In: *Food Reviews International*. 2016, nr 34(1), pp. 34–51. ISSN: 8755-9129
16. RE, R., PELLEGRINI N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A., YANG, M., RICE-EVANS C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. In: *Free Radical Biology & Medicine*. 1999, nr 10, pp. 1231-1237. ISSN: 0891-5849

17. SAAD, B., ZAID, H., SHANAK, S., KADAN, S. Antidiabetic Medicinal Plants. In: SAAD, B., ZAID, H., SHANAK, S., KADAN, S. *Anti-diabetes and Anti-obesity Medicinal Plants and Phytochemicals*. Cham: Springer, 2017, pp.59-93. ISBN 978-3-319-54102-0
18. SUCHER, N. J., CARLES, M. C. A pharmacological basis of herbal medicines for epilepsy. In: *Epilepsy and Behavior*, 2015. nr.52, pp.308–318. ISSN 1525-5050
19. THANAN, R., OIKAWA, S., HIRAKU, Y., OHNISHI, S., et al. Oxidative Stress and Its Significant Roles in Neurodegenerative Diseases and Cancer. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2015, nr 16(1), pp.193–217. ISSN · 1422-0067
20. VEERESHAM, C. Natural products derived from plants as a source of drugs. In: *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2012; nr 3(4), pp.200–201. ISSN: 2231-4040
21. WAGNER, H. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. In: *Fitoterapia*. 2011, nr 82, pp.34–37. ISSN: 0367-326X
22. WANG, F. The roles of preventive and curative health care in economic development. In: *PLOS ONE*, 2018, nr.13(11), pp. e0206808. ISSN · 1932-6203
23. XIU, L.-J., SUN, D.-Z., JIAO, J.-P., YAN, B., et al. Anticancer effects of traditional Chinese herbs with phlegm-eliminating properties – An overview. In: *Journal of Ethnopharmacology*. 2015, nr. 172, pp. 155–161. ISSN 0378-8741
24. YAKUBU, M. T., SUNMONU, T. O., LEWU, F. B., ASHAFU, A. O. T., et al. Medicinal Plants Used in the Management of Diabetes Mellitus 2015. In: *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, nr.2015, pp.467196. ISSN: 1741-427X
25. YAO, H., QIAO, Y.-J., ZHAO, Y.-L., TAO, X.-F., et al. Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2016, nr. 22(30),pp. 6890. ISSN 1007-9327.

#### **PUBLICAȚII PROPRII LA TEMA TEZEI**

1. CARAUȘ, V. Extracte cu proprietăți antioxidante din materii prime vegetale. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2019, nr 3(339), pp.124-129. ISSN: 1857-064X
2. RUDIC, V., CARAUȘ, V. Tehnologie de obținere a balsamului afrodisiac Spirupotent. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2019, nr 3(339), pp.129-135. ISSN: 1857-064X
3. CARAUȘ, V., MEREUȚĂ, I., SOFRONI, D. Balsamul curativ profilactic „Făt Frumos” în profilaxia cancerului. În: *Revista științifico-practică Info-Med*, 2016, 2(28-2), p.231-234. ISSN: 1810-3936
4. CARAUȘ, V. Extracte din *Spirulina platensis* pentru utilizare în componența produselor urativo-profilactice. In: *Materialele Conferinței științifice a doctoranzilor „Tendințe*

- contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*”, Ediția a VIII-a, Vol. I, 10 iunie, 2019, Chișinău, Republica Moldova, p.67-72. ISBN 978-9975-108-66-9.
5. **CARAUȘ, V.** Proprietățile radioprotective ale balsamului „Făt Frumos”. In: *Materialele Conferinței științifice a doctoranzilor „Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători”*, Ediția a VII-a, Vol. I, 10 iunie, 2018, Chișinău, Republica Moldova, p.142-146. ISBN 978-9975-108-44-7.
  6. **CARAUȘ, V., RUDIC, V.** Procedeu de obținere a preparatului din spirulină cu proprietăți antiradicalice performante. În: *Teze: Simpozionul Științific Internațional (ediția a V-a) „Biotehnologii avansate – realizări și perspective”*. 21-22 octombrie, 2019, Chișinău, Republica Moldova, p.29. ISBN 978-9975-56-695-7.
  7. **CRAUȘ, V.** Natural product with aphrodisiac – like effect containing spirulina extract. In: *The International Scientific Conference on Microbial Biotechnology, 4rd edition*, October 11-12, 2018, Chisinau, Republic of Moldova, p. 46. 978-9975-3178-8-7.
  8. **CARAUȘ, V; RUDIC, V.** *Balsam cu efect afrodisiac*. Brevet de invenție MD 1216 C12G 3/06. Carauș V., Ruduc V.. Nr. depozit s 2017 0050. Data de depozit 12.04.2017. Publicat 31.12.2017. În BOPI 2017, nr.12., pp.49-50
  9. MEREUȚĂ, I., MD; **CARAUȘ, V., MD**; MORARU, A., MD; CICALCHIN Serghei, *Balsam*. Brevet de invenție MD 1368 C12G 3/06. IFS. Nr. depozit s 2019 0010. Data de depozit 12.02.2019. Publicat în BOPI, 2019, nr.9, pp.47-48.
  10. MEREUȚĂ, I., MD; **CARAUȘ, V., MD**; MORARU, A., MD; CICALCHIN Serghei, *Balsam*. Brevet de invenție MD 1369 C12G 3/06. IFS. Nr. depozit s 2019 0011. Data de depozit 12.02.2019. Publicat în BOPI, 2019, nr.9, pp.48-49.
  11. MEREUȚĂ, I., MD; **CARAUȘ, V., MD**; MORARU, A., MD; CICALCHIN Serghei, *Balsam*. Brevet de invenție MD 1370 C12G 3/06. IFS. Nr. depozit s 2019 0012. Data de depozit 12.02.2019. Publicat în BOPI, 2019, nr.9, pp.49-50.
  12. MEREUȚĂ, I., MD; **CARAUȘ, V., MD**; MORARU, A., MD; CICALCHIN Serghei, *Balsam*. Brevet de invenție MD 1377 C12G 3/06. IFS. Nr. depozit s 2019 0013 . Data de depozit 12.02.2019. Publicat în BOPI, 2019, nr.10, pp.53-54.
  13. MEREUȚĂ, I., MD; **CARAUȘ, V., MD**; MORARU, A., MD; CICALCHIN Serghei, *Balsam*. Brevet de invenție MD 1378 C12G 3/06. IFS. Nr. depozit s 2019 0014. Data de depozit 12.02.2019. Publicat în BOPI, 2019, nr.10, pp.54-55.

## ADNOTARE

**Carauș Vladimir. „Tehnologii de obținere a produselor curativo-profilactice din materii prime de origine vegetală autohtone”, teză de doctor în științe biologice, Chișinău, 2020**

Teza constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale, bibliografie din 215 titluri, 6 anexe, 136 pagini de text de bază, 29 de figuri, 28 de tabele, rezultatele obținute sunt reflectate în 13 publicații.

**Cuvinte cheie:** produse curativo-profilactice, balsamuri, extracte hidro – etanolice, macerate, activitate antioxidantă, activitate biologică, radioprotector, afrodisiac.

**Scopul:** elaborarea de noi tehnologii de obținere a produselor cu proprietăți curativo-profilactice – balsamuri - în baza materiei prime vegetale autohtone și evidențierea efectelor lor biologice.

**Obiectivele:** Elaborarea procedeele eficiente de extragere a componentelor active din biomasa vegetală și cianobacteriană prin tehnologii prietenoase mediului; Elaborarea formulelor produselor curativo-profilactice noi pe bază de extracte din plante și biomasa cianobacteriană; Elaborarea tehnologiilor de fabricare a produselor curativo-profilactice noi; Evidențierea unor efecte biologice ale noilor produse curative-profilactice.

**Noutatea și originalitatea rezultatelor științifice:** A fost demonstrată eficiența utilizării valorilor activității antioxidante în calitate de criteriu de evaluare a performanțelor curativo-profilactice a produselor în bază de materii prime vegetale. A fost demonstrat efectul antioxidant acumulativ/sinergic al formulelor noi curativo-profilactice, obținute în baza extractelor vegetale și din spirulină și efectele biologice pronunțate ale produselor noi. Au fost elaborate 6 formule noi și tehnologiile de obținere a produselor curativo-profilactice conform acestor formule. Noutatea și originalitatea rezultatelor obținute este susținută de 6 brevete de invenție pentru produse curativo-profilactice noi, precum și de patru distincții la saloane internaționale de invenție oferite pentru aceste inovații.

**Rezultatul obținut** care contribuie la soluționarea problemei importante de obținere a produselor de origine naturală cu proprietăți curativo – profilactice, constă în fundamentarea științifică a utilizării în calitate de criteriu de control al eficienței produselor noi a capacității antioxidante a acestora, aplicarea căruia a condus la elaborarea rețetelor și tehnologiilor de producere a 6 balsamuri noi cu efecte biologice determinate, destinate utilizării lor în tratamentul și profilaxia diferitor maladii și stări patologice.

**Semnificația teoretică:** Au fost acumulate date noi care contribuie la completarea cunoștințelor despre activitatea antioxidantă a diverselor extracte din biomasa vegetală și despre efectele sinergice în preparatelor naturale policomponente, obținute din mai multe surse vegetale. A fost fundamentată teoretic utilitatea aplicării criteriului activității antioxidante în procesul de elaborare a produselor curativo – profilactice în bază de materii vegetale.

**Valoarea aplicativă:** Au fost elaborate formulele și tehnologiile de producere industrială 6 produse curativo-profilactice noi în bază de extracte vegetale și de spirulină cu efecte biologice pronunțate, lipsite de toxicitate și efecte adverse.

**Implementarea rezultatelor:** Tehnologiile de producere a balsamurilor noi au fost implementate la întreprinderea MAURT în baza unui contract de licență, unde au fost produse partide experimentale ale noilor balsamuri. Rezultatele obținute de asemenea, au fost implementate în laboratorul Alimentație și digestie sanocreatologică a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie ca elemente ale alimentației în elaborarea noilor sisteme alimentare

## ANNOTATION

**Carauș Vladimir. „Technologies for obtaining curative-prophylactic products from raw materials of native plant origin", PhD thesis in biological sciences, Chisinau, 2020**

The thesis consists of an introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography from 215 titles, 6 appendices, 136 basic text pages, 29 figures, 28 tables. The results are reflected in 13 publications.

**Keywords:** curative-prophylactic products, balsams, hydro - ethanolic extracts, macerates, antioxidant activity, biological activity, radio protective effect, aphrodisiac effect.

**Purpose:** elaboration of new technologies for obtaining products with curative-prophylactic properties - balms - based on the local vegetal raw material and highlighting their biological effects.

**Objectives:** To develop efficient procedures for extracting the active components from plant and cyanobacterial biomass using environmentally friendly technologies; Elaboration of formulas for new curative-prophylactic products based on plant extracts and cyanobacterial biomass; Elaboration of manufacturing technologies for new curative-prophylactic products; Highlighting biological effects of new curative-prophylactic products.

**The novelty and originality of the scientific results:** The efficiency of using the values of the antioxidant activity as a criterion for evaluating the curative-prophylactic performances of the products based on plant raw materials has been demonstrated. The cumulative / synergistic antioxidant effect of the new curative-prophylactic formulas, obtained from the plant extracts and spirulina and the pronounced biological effects of the new products have been demonstrated. 6 new formulas and technologies for obtaining curative-prophylactic products were developed. The novelty and originality of the obtained results is supported by 6 patents for new curative-prophylactic products, as well as four distinctions at international inventions salons offered for these innovations.

**The obtained result** that contributes to solving the important problem of obtaining products with curative - prophylactic properties, consists in the scientific basis of the use as a criterion of control of the efficiency of new products of their antioxidant capacity, whose application has led to the elaboration of formulas and technologies for the production of 6 new balsams with determined biological effects, intended for their use in the treatment and prevention of various diseases and pathological conditions.

**Theoretical significance:** New data have been accumulated that contribute to supplementing the knowledge about the antioxidant activity of the various extracts from plant biomass and about the synergistic effects in the multicomponent natural preparations, obtained from several plant sources. The utility of applying the criterion of antioxidant activity in the process of elaboration of curative - prophylactic products based on plant materials was theoretically substantiated.

**Applicative value:** The formulas and technologies of industrial production were developed for 6 new curative-prophylactic products based on plant extracts and spirulina with pronounced biological effects, without toxicity and adverse effects.

**Implementation of the results:** Technologies for the production of new balsams have been implemented at the company MAURT where experimental parties of the new balsams were produced. The results obtained were also implemented in the laboratory Food and sanocreatological digestion of the Institute of Physiology and Sanocreatology as elements of the nutrition in the elaboration of the new food systems.

**TEHNOLOGII DE OBTINERE A PRODUSELOR CURATIVO-  
PROFILACTICE DIN MATERII PRIME DE ORIGINE  
VEGETALĂ AUTOHTONE**

**167.01. – BIOTEHNOLOGIE ȘI BIONANOTEHNOLOGIE**

Rezumatul tezei de doctor în științe biologice

Aprobat spre tipar: 13.05.20	Formatul hârtiei 60x84 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tirajul 50 ex.
Coli de tipar: 1,0	Comanda nr.

Tipografia „.....”, MD 20...., Chișinău, str. ....