

CZU: 616-006-085

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7442397>

ROLUL PLANTELOR MEDICINALE ONCOPROTECTOARE ȘI AL REMEDIILOR PE BAZA LOR ÎN TERAPII ANTICANCER

Ana LEORDA, Dorina TOLSTENCO*

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

*Universitatea de Stat din Moldova

În articol au fost elucidate unele mecanisme de acțiune relevante ale plantelor medicinale oncoprotectoare și ale remediilor pe baza lor în terapii complementare anticancer. Având în vedere efectele secundare, toxicitatea și costurile mari, inerente terapiilor anticancer tradiționale, rămâne a fi actuală identificarea de noi compuși din surse naturale, inclusiv plante medicinale sigure și eficiente împotriva chimiorezistenței și împotriva cancerului, ceea ce oferă perspective promițătoare în tratarea acestei maladii. Apariția și perfecționarea noilor tehnologii, cum ar fi tehnicile genetice pentru producerea de metaboliți secundari ai plantelor, sinteza combinatorică, precum și identificarea compușilor derivați în mod natural din plantele medicinale oncoprotectoare și proprietățile acestora le fac ținte pentru potențiale tratamente anticancer. În același timp, din cauza utilizării crescute a produselor pe bază de plante de către pacienții cu cancer, trebuie acordată o mai mare atenție utilizării lor în combinație cu agenții anticancer.

Cuvinte-cheie: plante medicinale, agenți anticancer, extracte din plante, cancer, citotoxicitate, substanțe active toxice.

THE ROLE OF ONCOPROTECTIVE MEDICINAL PLANTS AND REMEDIES BASED ON THEM IN ANTI-CANCER THERAPIES

In the article, some relevant mechanisms of action of oncoprotective medicinal plants and remedies based on them in complementary anticancer therapies were elucidated. Given the side effects, toxicity, and high costs inherent in traditional anticancer therapies, the identification of new compounds from natural sources, including safe and effective medicinal plants against chemoresistance and cancer, remains topical, offering promising perspectives in treating this disease. The emergence and improvement of new technologies, such as genetic techniques for the production of plant secondary metabolites, combinatorial synthesis, as well as the identification of naturally derived compounds from oncoprotective medicinal plants and their properties, make them targets for potential anticancer treatments. At the same time, due to the increased use of herbal products by cancer patients, more attention should be paid to their use in combination with anti-cancer agents.

Keywords: medicinal plants, anticancer agents, plant extracts, cancer, cytotoxicity, toxic active substances.

Introducere

Până în prezent oamenii pun în valoare necesitatea și utilitatea plantelor medicinale datorită accesibilității, abundenței, proprietăților curativ-profilactice, inofensivității acestora pentru organism. Plantele medicinale cu potențial fitoprotector și curativ de spectru larg reprezintă un tezaur național al Republicii Moldova.

Cancerul este una dintre principalele cauze de deces din lume. Conform datelor OMS, în 2020, cele mai frecvente tipuri de cancer (din punctul de vedere al numărului de cazuri identificate) au fost: cancerul de sân (2,26 milioane de cazuri), cancerul pulmonar (2,21 milioane de cazuri), cancerul colorectal (CRC) (1,93 milioane de cazuri), cancerul de prostată (1,41 milioane de cazuri), cancerul de piele (non-melanom) (1,20 milioane de cazuri) și cancerul de stomac (1,09 milioane de cazuri) [1]. Totodată, cancerurile care au cauzat cel mai mare număr de decese în anul 2020 au fost: cancerul pulmonar (1,80 milioane de decese), CRC (935.000 de decese), cancerul la ficat (830.000 de decese), cancerul de stomac (769.000 de decese) și cancerul de sân (685.000 de decese). Conform datelor OMS în Europa, CRC este a doua cauză de deces prin cancer atât la bărbați, cât și la femei. Este, de asemenea, al doilea cel mai frecvent tip de cancer la femei, după cancerul de sân și al treilea cel mai frecvent tip de cancer la bărbați, după cancerul pulmonar și de prostată [2]. În ultimii 20 de ani, în toată lumea se observă o creștere exponențială a bolnavilor cu CRC, cu circa 1 mil. de cazuri noi anual, reprezentând una dintre cele mai frecvente maladii neoplazice în majoritatea țărilor din lume [3]. Astfel, căutarea de noi metode de tratament și prevenire a cancerului este actuală și indubitabilă, fapt ce reiese din datele statistice îngrijorătoare și din Planul european de combatere a cancerului, având ca punct de plecare noi tehnologii, cercetare și inovare în acest domeniu.

Scopul lucrării. Sublinierea beneficiilor plantelor medicinale oncoprotectoare și ale remediilor pe baza lor și argumentarea necesității utilizării lor în terapii anticancer.

Metode. Au fost utilizate baze de date electronice, inclusiv PubMed, Scopus, ScienceDirect, biblioteca Cochrane și MedlinePlus, pentru a rezuma studiile la zi realizate *in vitro*, *in vivo* și clinic, privind efectele anticancer ale plantelor medicinale și ale compușilor lor bioactivi.

Rezultate și discuții

La nivel mondial actualmente sporește interesul omenirii față de remediile naturale de origine vegetală împotriva multor boli de diversă etiologie. Tendința îmbunătățirii calității vitale optează tot mai mult pentru valorificarea potențialului fitoterapeutic al florei autohtone în aproximativ 80% din țările în curs de dezvoltare [4]. Plantele medicinale prezintă o valoare esențială în fortificarea sănătății populației datorită substanțelor biologic active sintetizate și acumulate în ele. Substanțele biologic active includ: glicozide, cumarine, taninuri, flavonoide, saponine, uleiuri esențiale, acizi organici, alcaloizi, rășini, heterozide (glicozide), compuși fenolici, uleiuri volatile, microelemente și multe altele. Avantajele plantelor medicinale vis-à-vis de medicamentele sintetice sunt definitorii, datorită acțiunii în complex a substanțelor biologic active, care manifestă efecte de ameliorare a sănătății organismului în ansamblu.

Cancerul, fiind o boală caracterizată prin creșterea și proliferarea necontrolată a celulelor, a devenit o problemă majoră de sănătate în ultimele decenii și este acum a doua cauză de deces la nivel global. Deși există diferite tipuri de tratament, cum ar fi: chimioterapia, imunoterapia, radiatiile, terapia hormonală și terapia ținută, utilizate împotriva cancerului, acestea au posibile efecte secundare și deficiențe semnificative. În consecință, compuși anticancer sunt identificați în timpul studiilor clinice cu implicarea unor produse naturale, care ar putea fi o sursă-cheie de agenți eficienți în terapia antitumorală modernă. Se așteaptă ca preparate fitofarmaceutice anticancerigene noi produse din plante medicinale să poată fi utilizate eficient în prevenirea și terapia acestei maladii [5]. Proprietățile antioxidante ale extractelor din plante medicinale sunt de obicei explicate nu doar prin prezența unor compuși recunoscuți precum carotenoidele, flavonoidele sau polifenolii, ci și de agenții metabolici secundari, care acționează prin mai multe mecanisme [6]. Cele două mecanisme principale de acțiune ale flavonoidelor constau în faptul că oferă protecție de radiațiile UV și manifestă efecte de chelare a metalelor. Terapia de chelare sau de dezintoxicare de metalele grele din organism este extrem de benefică, fiind utilizată într-un lung șir de afecțiuni, de care sunt responsabile metalele grele [7]. Polifenolii sunt reprezentați într-o mare varietate și conțin diverși compuși în funcție de tipurile de plante. Dacă celula deteriorată nu este distrusă, divizându-se necontrolat, poate da naștere unor formațiuni tumorale. Anumite tipuri de polifenoli (procianidina) favorizează moartea celulelor „avariate” ireversibil, împiedicând astfel formarea celulelor cancerigene. Proprietățile antiinflamatorii ale unor plante sunt asociate, de asemenea, cu potențialele lor efecte anticancerigene [*Ibidem*]. Institutul național de cercetare a cancerului a diagnosticat peste 30.000 de plante medicinale cu potențial de așa natură [8]. Plante din mai multe familii, care includ: *Asteraceae* (*Compositae*), *Apiaceae* (*Umbelliferae*), *Labiatae* (*Lamiaceae*), *Lauraceae*, *Myrtaceae*, posedă proprietăți terapeutice demonstrate. Datele anterioare au arătat că proprietățile terapeutice ale acestor plante medicinale sunt determinate de disponibilitatea compușilor fenolici.

În anumite condiții procesele biochimice în celule ar putea genera produse secundare, cum ar fi specii reactive de oxigen (ROS), radicali liberi centrați pe oxigen, care sunt considerați factori oxidanți puternici. Generarea excesivă de radicali liberi poate provoca leziuni oxidative ale biomoleculilor ultrasensibile, inclusiv peptide, nucleotide, acizi grași, ducând, astfel, la tulburări cronice multiple, cum ar fi scleroza, diverse tipuri de cancer, diabet divers, îmbătrânire și alte boli degenerative. Raționalitatea utilizării, eficacitatea și siguranța medicamentelor tradiționale pe bază de plante a fost validată prin studii clinice cu administrarea preparatelor tradiționale sau a extractelor standardizate din sursa vegetală respectivă. Din punct de vedere farmacologic, în multe cazuri, eficacitatea clinică a unei anumite plante nu poate fi explicată prin prezența unui singur compus activ. În esență, utilizarea preparatelor tradiționale, precum ceaiurile, decocturile, tincturile, balsamurile, este asociată cu aportul de amestecuri complicate de componente naturale, care pot acționa în mod diferit asupra mai multor ținte [9,10].

Un șir de studii privind eforturile depuse la tratamentul CRC indică faptul că are loc identificarea permanentă de noi medicamente antineoplazice cu mai puține efecte secundare și mai multă eficacitate. O parte semnificativă a acestor eforturi se concentrează pe ierburile medicinale și componentele derivate din aceste plante. Printre astfel de plante medicinale se numără *A. ketenoglu*. S-a descoperit că extractul metanolic de

A. ketenoglui are un conținut ridicat de fenoli ($281,89 \pm 0,23$) și flavonoide ($33,80 \pm 0,15$) și activitate antioxidantă ($IC_{50} 40.03 \pm 0,38$). Conform testului cu săruri de tetrazoliu (XTT), extractul are activitate citotoxică puternică. Compușii identificați cel mai frecvent în plantă sunt, în ordine descrescătoare: acidul clorogenic, apigenina, genistina, baicalinul, eupatorina, casticina și luteolina. Datele arată că *A. ketenoglui* are potențial anticancer prin inducerea apoptozei și oprirea ciclului celular canceros și poate fi destul de promițătoare în terapia CRC. Acest potențial al plantei este realizat prin efectele sinergice ale componentelor sale nou-identificate [11].

Creșterea numărului de cazuri de diferite tipuri de cancer i-a încurajat pe cercetătorii din Iran să descopere noi medicamente mai eficiente din surse vegetale. În rezultatul studiilor privind revizuirea plantelor medicinale cu efecte anticancerigene deja investigate asupra diferitor linii celulare, s-a demonstrat că compușii fenolici și alcaloizi au efecte anticancerigene asupra diverselor tipuri de cancer în majoritatea cazurilor. Nu doar plantele, ci și compușii lor activi au exercitat efecte anticancerigene (prin eliminarea radicalilor liberi) și efecte antioxidante, oprirea ciclului celular, inducerea apoptozei și inhibarea angiogenezei. Toate plantele investigate ($n=36$) din Iran conțineau compuși capabili să contribuie eficient la combaterea celulelor canceroase. Prin urmare, extractele și compușii activi ai acestor plante ar putea argumenta efectuarea studiilor clinice asupra cancerului și ar putea ajuta foarte mult cercetătorii și farmaciștii să dezvolte noi medicamente anticancer [12].

Unii cercetători au conchis că medicamentele pe bază de plante au demonstrat efect anticancerigen, în principal, prin: apoptoza celulelor canceroase prin blocarea căii NF- κ B de către curcumină și terpenoide; semnalizarea CD95 și îmbunătățirea expresiei CD95L prin resveratrol; inhibarea tirozin kinelor, angiogeneză și oprirea ciclului celular în faza G2/M de către β -lapachon-genisteină și eliberarea citocrom-c în citosol și activarea caspazei-9 de către quercetină. În plus, a fost observată împiedicarea ciclului celular în faza G1 în celulele canceroase ovariane prin 7-hidroxiastaursporină; efect pozitiv asupra celulelor imune – activarea neutrofilelor și a celulelor natural killer (NK) de către *Viscum album L.*; activarea celulelor T, a celulelor NK și citokinelor – eliberarea factorului de necroză tumorală de către *Ganoderma lucidum* și reglarea microARN-urilor prin *Sinomenium acutum*, *Olea europaea*, curcumină și ginseng. Aceste efecte au implicații în eliminarea celulelor canceroase. S-a depistat că efectele citotoxice ale compușilor din plante (în special metaboliti secundari) au demonstrat proprietăți anticancerigene împotriva mai multor linii de celule canceroase [13]. Într-un alt studiu au fost examinate efectele a trei extracte din plante (extractia cu etanol) asupra celulelor tumorale umane. Extractele au fost pregătite din *Urtica membranacea* (Urticaceae), *Artemisia monosperma* (Asteraceae) și *Origanum dayi Post* (Lamiaceae). Rezultatele obținute au arătat că toate extractele au prezentat capacități deucidere, dependente de doză și timp, în diferite linii de celule tumorale, derivate și culturi primare stabilite din biopsiile pacienților. Cercetătorii au conchis că capacitatea de distrugere a fost specifică celulelor tumorale, deoarece extractele din plante nu au avut niciun efect asupra culturilor primare de celule umane sănătoase. Extractul din planta *Urtica membranacea* a demonstrat capacități anticanceroase deosebit de puternice, deoarece a fost înregistrată inhibarea progresiei tumorii la șoarecii cu adenocarcinom mamar [14].

Plantele medicinale și fitocompușii lor derivați sunt din ce în ce mai recunoscute ca tratamente complementare utile împotriva cancerului. Un volum mare de studii clinice au raportat efecte benefice ale medicamentelor pe bază de plante asupra supraviețuirii, modulării imune și a calității vieții pacienților cu cancer, atunci când sunt utilizate în combinație cu terapiile de bază. Au fost efectuate studii clinice, care au investigat utilizarea medicamentelor pe bază de plante pentru diferite tipuri de cancer și studii randomizate controlate de durată, precum și studii recente privind mecanismele biochimice și celulare ale medicamentelor pe bază de plante în micromedii tumorale specifice și aplicarea potențială a unor substanțe fitochimice specifice în sistemele de vaccini împotriva cancerului pe bază de celule [15]. Medicația pe bază de plante, în general, a fost aplicată ca terapie combinată cu chimioterapia convențională pentru a crește beneficiul terapeutic și calitatea vieții, precum și pentru a reduce efectele secundare sau complicațiile. Între 28 și 98% dintre pacienții cu cancer de etnie chineză din Asia [16,17] și de la 25 până la 47% dintre cei care locuiesc în America de Nord au folosit medicamente pe bază de plante ca parte a tratamentului cancerului [18].

În oncologie, interacțiunile medicamentoase sunt importante din cauza indexului terapeutic îngust (o gamă foarte mică de doze la care un medicament oferă beneficii fără a provoca complicații severe și potențial fatale) și a toxicității inerente a multor agenți anticancer. Studiile anterioare denotă că activitatea enzimelor citocromului P450 (enzime CYP) în peretele gastrointestinal este unul dintre cei mai importanți factori care pot modifica biodisponibilitatea agenților anticancer administrați oral. O serie de suplimente pe bază de plante, inclusiv echinacea (*Echinacea*), kava, semințele de struguri și sunătoarea (*Hypericum perforatum*), sunt, de asemenea,

considerate a fi inductori ai CYP [19]. Dat fiind utilizarea crescută a produselor pe bază de plante de către pacienții cu cancer, trebuie acordată o mai mare atenție utilizării lor combinate cu agenți anticancer [20]. S-a demonstrat că administrarea de sunătoare induce expresia intestinală și hepatică a CYP3A [21] și este benefică pentru metabolismul irinotecanului, un derivat de camptotecină (compus extras din planta *Camptotheca acuminata*), dar care poate duce la deteriorarea ADN-ului la interacțiunea cu topoizomeraza.

Studii recente bazate pe modelarea epidemiologică au permis obținerea unor date interesante, care sugerează că tratamentul pe bază de plante poate îmbunătăți pronosticul la pacienții cu cancer de colon avansat atunci când este utilizat ca terapie adjuvantă [22]. Mecanismele terapeutice ale medicinei tradiționale chineze în cancerul metastatic au fost discutate în urma aplicării unui model ipotetic, dualist de antiproliferare și stimulare imună a progresiei și regresiei tumorii [23]. Date recente au fost obținute în vederea promovării fitomedicației naturale. Un număr mare de plante medicinale cu potențial crescut anticancerigen și chimioprotector au fost administrate bolnavilor, ca terapie alternativă, pentru a preveni și trata cancerul. A fost dovedit că, pe lângă aceste proprietăți remarcabile, aceste plante conțin agenți anticancerigeni, antitumorali și antiproliferativi mai puțin toxici decât terapiile tradiționale [24]. *Angelica archangelica*, folosită pe scară largă și de mult timp în medicina populară, este una dintre cele mai utilizate plante medicinale din țările nordice, unde a fost cultivată încă din Evul Mediu și exportată în alte părți ale Europei. Studiile au arătat că planta posedă un vast spectru de acțiune, producând efect antiproliferativ și antitumoral datorită a două furanocumarine – imperatorina și xantotoxina [25], efect citotoxic datorat uleiurilor esențiale [26], activitatea de captare a radicalilor liberi datorită acizilor fenolici [27] și multe alte efecte care au domeniu larg de aplicare în tratamentul bolilor acute și cronice. Activitatea antitumorală a plantei *Angelica archangelica* este demonstrată, dar majoritatea compușilor săi sunt prea toxici pentru a fi utilizați clinic [25]. Astfel, este nevoie de cercetări suplimentare pentru a elabora căi alternative de tratament în acest caz.

S-au efectuat cercetări asupra plantei medicinale *Acorus calamus* (obligeană), fiind depistate mai multe uleiuri esențiale și compuși bioactivi, precum: β -asaron (46,78%), linalol (0,41%), farnesol (11,09%), metil eugenol (6,10%), α - și β -pinenă (ambele 0,06%), β -cariofilen (0,11%), β -elemenă (0,39%), ocimenă (0,7%), aromadendrenă (0,26%), camfor (0,03%), care îi oferă plantei activitate antitumorală la doza de 30 μ g/ml testată pe linii celulare MDA-MB-435S și Hep3B [27,28].

Studii recente *in vivo* și *in vitro* au demonstrat că escina (β -escină) din castanul sălbatic (*Aesculus Hippocastanum*) are activități antitumorale semnificative. În urma studiilor efectuate s-a stabilit că β -escina a inhibat carcinogeneza de colon indusă chimic la șobolani, iar *in vitro* au prezentat citotoxicitate la concentrații ≥ 30 μ mol/L în liniile celulare de cancer de colon. Totodată, la concentrații de 5 μ mol/L a inhibat proliferarea celulelor canceroase de colon HT-29.

Activitate anticanceroasă a fost determinată în substanțele active prezente în părțile aeriene și bulbi de usturoi (*Allium sativum*). În urma studiilor s-a stabilit că compușii organosulfurați derivați din usturoi, proveniți din extractul său apos, provoacă oprirea ciclului celular, inhibă cancerul (HeLa) și generează specii reactive de oxigen ROS. Cercetările au arătat că derivatul din usturoi S-alilmercaptocisteina (SAMC) inhibă creșterea celulară în faza G2-M și induce apoptoza în celulele canceroase de colon umane. Alicina, saponinele steroidice, compușii organici ai seleniului (γ -glutamyl-S-metilselenocisteina) și lectinele prezente în bulbii usturoiului posedă activitate antitumorală pronunțată, dependentă de concentrație. S-a demonstrat că lactonele sesquiterpenice își execută capacitatea anticanceroasă prin inhibarea răspunsurilor inflamatorii, prevenirea metastazelor și inducerea apoptozei [29].

Alte studii au demonstrat că acidul betulinic (acid (3 β)-3-hidroxi-lup-20(29)-en-28-oic), triterpenul pentaciclic din scoarță de *Betula utilis* (Betulaceae) prezintă citotoxicitate selectivă împotriva mai multor linii celulare derivate din melanom prin inducerea apoptozei celulare indiferent de starea lor. Astfel, datorită citotoxicității sale selective împotriva celulelor tumorale, acidul betulinic poate fi considerat un nou agent chimioterapeutic foarte promițător pentru tratamentul cancerului. O multitudine de studii asupra plantelor medicinale au arătat că extractul de *Ocimum sanctum* (busuioc) conține terpenoizi, steroizi și compuși fenolici ce au un rol chimiopreventiv în cancer prin efectele lor asupra transducției semnalului în proliferarea celulară. *Phaseolus vulgaris* L. (fasole), *Rosmarinus officinalis* L. (rosmarin), *Taraxacum officinale* (păpădia) conțin substanțe ce posedă activitate antitumorală [29]. A fost dovedit faptul că extractul de fasole (*Phaseolus vulgaris* L.) are proprietăți prebiotice. Flora intestinală transformă prebioticele ingerate în acizi grași cu lanț scurt: acetic, propionic, butiratic, care manifestă efecte antiinflamatorii pentru colon, blochează creșterea

celulelor canceroase și concomitent „hrănesc” celulele sănătoase pentru a crește și a se divide normal. În cercetările asupra animalelor, aceste substanțe inhibau histona deacetilaza (HDAC), care este adesea supraexpimată la pacienții cu cancer de prostată sau cu CRC.

Este cunoscut faptul că celulele canceroase prezintă rate sporite de creștere și rezistență la apoptoză. Capacitatea celulelor canceroase de a prolifera în mod necontrolat, evitând în același timp apoptoza programată a celulelor, este dobândită prin mutații la molecule-cheie de semnalizare, care reglează căile implicate în proliferarea și supraviețuirea celulelor. S-a raportat că extractul de rozmarin (*Rosmarinus officinalis L.*) are proprietăți antioxidante, antiinflamatorii, antidiabetice și anticancerigene. Acest extract conține multe substanțe antioxidante de înaltă eficiență, iar acidul carnosic și acidul rozmarinic se găsesc în cele mai mari concentrații. În studii *in vitro* și *in vivo*, care s-au axat pe efectele anticancer ale extractului de rozmarin și ale polifenolilor acestuia, au fost elucidate efectele lor asupra moleculelor-cheie de semnalizare.

Un șir de studii clinice denotă că rădăcina de păpădie (*Taraxacum officinale*) demonstrează efecte pozitive, reducând celulele de cancer de sân. În cazul administrării unui supliment dietetic, care conținea păpădie ca ingredient, s-a observat suprimarea creșterii celulelor de cancer de prostată. Extractul de rădăcină de păpădie a mai fost testat clinic prin inducerea specifică a apoptozei în cazul melanomului rezistent la chimioterapie, fără a se înregistra vreo toxicitate pentru celulele sănătoase (tratamentele de chimioterapie acționează, de regulă, atât asupra celulelor bolnave, cât și a celor sănătoase) [30].

Cercetările asupra plantelor medicinale nu se limitează numai la plantele enumerate mai sus. Studiul florei cu potențial oncoprotector este vast datorită specificității zonelor climaterice, reliefului terestru favorabil și condițiilor prielnice pentru creșterea și înmulțirea plantelor. Așezarea geografică a Republicii Moldova determină condiții topografice și climaterice favorabile pentru creșterea și valorificarea diversității vegetale [30]. La ora actuală, din numărul de 1156 de medicamente fabricate în țară, 20,59% reprezintă fitopreparate, produse vegetale și plante medicinale. În urma studiului literaturii, dintr-o gamă largă de specii de plante medicinale au fost evidențiate următoarele specii, care conțin substanțe cu efect antitumoral: *Angelica Arhangolica L.* (angelica), plantă erbacee din familia Apiaceae; *Xantium Spinosum L.* (ghimpe sau scai), plantă erbacee din familia Asteraceae; *Acorus Calamus L.* (obligeană), plantă erbacee din familia Acoraceae; *Chelidonium Majus L.* (rostopasca), plantă erbacee din familia Papaveraceae; *Potentilla Erecta L.* (sclipeți), plantă erbacee din familia Rosaceae; *Origanum vulgare L.* (sovârv), plantă erbacee din familia Lamiaceae; *Rumex Confertus Willd.* (stevie), plantă erbacee din familia Polygonaceae; *Capsella Bursa Pastoris L.* (traista ciobanului), plantă erbacee din familia Brassicaceae; *Viscum Album L.* (vâsc), plantă erbacee din familia Loranthaceae; *Aesculus Hippocastanum L.* (castanul sălbatic), arbore din familia Sapindaceae; *Betula Pendula* (mesteacăn), arbore din familia Betulaceae.

Pe de altă parte, din gama plantelor medicinale fac parte și plantele otrăvitoare. Conform studiului florei otrăvitoare din zona Codrilor [31], au fost evidențiate următoarele specii de plante, care la supradozare au efecte toxice, iar în doze mici de substanțe active reprezintă agenți terapeutici foarte valoroși, având efect antitumoral: *Solanum dulcamara L.* (lăsnicior), specie vegetală din familia Solanaceae; *Cynoglossum officinale L.* (limbă de câine), plantă erbacee din familia Boraginaceae; *Symphytum officinale L.* (tătăneasa sau iarba lui Tatin), plantă toxică din familia Boraginaceae; *Chelidonium Majus L.* (rostopasca) – plantă erbacee din familia Papaveraceae; *Artemisia absinthium L.* (pelinul) – plantă perenă din familia Asteraceae.

Este de notat faptul că gradul de toxicitate, caracterizat de conținutul de substanțe active toxice în plante, depinde de: însușirile ereditare, fenofaza dezvoltării plantelor, condițiile de creștere (starea ecologică a mediului) și de condițiile de păstrare a acestora [31]. Ținând cont de criteriile de clasificare a plantelor otrăvitoare, sp. *Solanum dulcamara L.* face parte din plantele foarte otrăvitoare ce conțin alcaloizi. În acest context, alcaloizi se conțin și în: *Cynoglossum officinale L.*, *Symphytum officinale L.*, *Chelidonium Majus L.*, iar uleiuri volatile se conțin în *Artemisia absinthium L.* Acumularea de principii active, atât la plantele medicinale netoxice, cât și la cele otrăvitoare, depinde de faza fenologică a dezvoltării plantelor. Astfel, la unele specii, cea mai mare cantitate de principii active se acumulează în perioada de creștere și dezvoltare, la altele – în faza de înflorire sau de maturizare a fructelor și semințelor. În acest context este important să se cunoască perioada de recoltare, în pofida faptului că diferențele climaterice pot grăbi sau întârzia procesul de creștere și de maturizare a plantelor [32,33]. Cercetările efectuate de savanții autohtoni în vederea studierii plantelor medicinale au adus un aport considerabil privind descrierile fenotipice (morfologice și anatomice) realizate în scopul clasificării acestora, descrierile biochimice în vederea cercetării potențialului terapeutic și descrierile geo-

ecologice în vederea ocrotirii și ameliorării florei autohtone [31-34]. Un aport esențial în fortificarea sănătății a avut elaborarea balsamului curativ-profilactic „Făt Frumos” pe bază de părți aeriene de sovârf, sunătoare și coada șoricelului, rizomi de obligeană, frunze de mentă, muguri de pin, rădăcină de lemn dulce. Rezultatele cercetărilor au demonstrat că selectarea reușită a ingredientelor acestora și a raportului lor cantitativ conferă remediului multicomponent o amplificare a efectelor curative. Astfel, balsamul poate fi utilizat în diverse cure curative profilactice, inclusiv în profilaxia cancerului, și în calitate de remediu radioprotector [35].

Concluzii

1. Luând în considerare efectele secundare, toxicitatea și costurile mari, inerente terapiilor anticancer tradiționale, rămâne a fi actuală identificarea de noi compuși din surse naturale, inclusiv plante medicinale, sigure și eficiente împotriva chimiorezistenței și împotriva cancerului, ceea ce oferă perspective promițătoare în tratarea acestei maladii.

2. Apariția și perfecționarea noilor tehnologii de producere a metaboliților secundari ai plantelor, sinteza combinatorică, identificarea și utilizarea compușilor derivați în mod natural din plantele medicinale oncoprotectoare constituie ținte pentru potențiale tratamente anticancer.

3. Studiul plantelor medicinale oncoprotectoare autohtone și al remediilor pe baza lor oferă oportunitatea de a înțelege mecanismele de acțiune și potențial relevante în terapiile complementare anticancer.

Referințe:

1. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/news/news/2012/2/early-detection-of-common-cancers/colorectal-cancer>.
3. BELEV, N., MÎNDRUȚĂ-STRATAN, R., ȘTEPA, S. ș.a. *Standardul Național al Procedurilor Operaționale privind Screening-ul cancerului colorectal*. Chișinău, 2017. 17 p.
4. NOVAC, Gh. Produsele forestiere nelemnoase cu potențial terapeutic din Republica Moldova. In: *Akademios*, 2019, nr.2, p.48-53.
5. GEZICI, S., ŞEKEROĞLU, N. Current Perspectives in the Application of Medicinal Plants Against Cancer: Novel Therapeutic Agents. In: *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2019;19(1):101-111.
6. VAHID FARZANEH., ISABEL, S. CARVALHO. A review of the health benefit potentials of herbal plant infusions and their mechanism of actions. In: *Industrial Crops and Products*, 2015, vol.65, p.247-258.
7. ALEKSIC, V., KNEZEVIC, P. Antimicrobial and antioxidative activity of extracts and essential oils of *Myrtus communis* L. In: *Microbiol. Res.*, 2014;169(4):240-54.
8. KALIORA, A.C., KOGIANNOU, D.A., KEFALAS, P. et al. Phenolic profiles and antioxidant and anticarcinogenic activities of Greek herbal infusions; balancing delight and chemoprevention? In: *Food Chem.*, 2014;142:233-41.
9. GERTSCH, J. Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: forth and back to intelligent mixtures. In: *Plant Medicine*, 2011, no.77, p.1086-1098.
10. MA, X.H., ZHENG, C.J., HAN, L.Y. et al. Synergistic therapeutic actions of herbal ingredients and their mechanisms from molecular interaction and network perspectives. In: *Drug Discovery Today*, 2009, no.14, p.579-588.
11. AYAN, Î.Ç., ÇETINKAYA, S., DURSUN, H.G. et al. Anticancer Effect and Phytochemical Profile of the Extract from *Achillea ketenoglui* against Human Colorectal Cancer Cell Lines. In: *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2022; 22(9):1769-1779.
12. ASADI-SAMANI, M., KOOTI, W., ASLANI, E., SHIRZAD, H. A Systematic Review of Iran's Medicinal Plants with Anticancer Effects. In: *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.*, 2016;21(2):143-53.
13. ABDULRIDHA, M.K., AL-MARZOQI, A.H., AL-AWSI, G.R.L. et al. Anticancer Effects of Herbal Medicine Compounds and Novel Formulations: a Literature Review. In: *J. Gastrointest. Cancer*, 2020;51(3):765-773.
14. SOLOWEY, E., LICHTENSTEIN, M., SALLON, S. et al. Evaluating medicinal plants for anticancer activity. In: *Scientific World Journal*, 2014:721402.
15. YIN, S.Y., WEI, W.C., JIAN, F.Y., YANG, N.S. Therapeutic applications of herbal medicines for cancer patients. In: *J. Evid. Based Complementary Alternat. Med.*, 2013;2013:302426. doi: 10.1155/2013/302426. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23956768; PMCID: PMC3727181
16. ABDULLAH, A.S.M., LAU, Y., CHOW, L.W.C. Pattern of alternative medicine usage among the Chinese breast cancer patients: implication for service integration. In: *The American Journal of Chinese Medicine*, 2003;31(4):649-658.
17. LAM, W., BUSSOM, S., GUAN, F. et al. Chemotherapy: the four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity. In: *Science Translational Medicine*, 2010;2(45)45ra59.
18. MASKARINEC, G., SHUMAY, D.M., KAKAI, H., GOTAY, C.C. Ethnic differences in complementary and alternative medicine use among cancer patients. In: *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2000;6(6):531-538.

19. SPARREBOOM, A., COX, M.C., ACHARYA, M.R., FIGG, W.D. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. In: *Journal of Clinical Oncology*, 2004;22(12):2489-2503.
20. SCRIPTURE, C.D., FIGG, W.D. Drug interactions in cancer therapy. In: *Nature Reviews Cancer*, 2006;6(7):546-558.
21. DÜRR, D., STIEGER, B., KULLAK-UBLICK, G.A. et al. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2000;68(6):598-604.
22. AUYEUNG, K.K., KO J.K. Novel herbal flavonoids promote apoptosis but differentially induce cell cycle arrest in human colon cancer cell. In: *Investigational New Drugs*, 2010;28(1):1-13.
23. BAAK JPAA., GYLLENHAAL, C., LIU, L. et al. Prognostic proof and possible therapeutic mechanisms of herbal medicine in patients with metastatic lung and colon cancer. In: *Integrative Cancer Therapies*, 2011;10(3):1-11.
24. SEVGI, G., NAZĂM, S. Current Perspectives in the Application of Medicinal Plants Against Cancer: Novel Therapeutic Agents. In: *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, vol.19, Issue 1, 2019, p.101-111.
25. BHAT, Z.A., DINESH KUMAR., SHAH, M.Y. *Angelica archangelica* Linn. is an angel on earth for the treatment of diseases. In: *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 2011, vol.1, Issue 1, p.36-50.
26. JACOBO-HERRERAA N.J., E.JACOBO-HERRERAB, F., ZENTELLA-DEHESAAC, A. et al. Medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of colorectal cancer. In: *J. Ethnopharmacol.*, 2016;179:391-402.
27. LIN, C.W., YU CW, WU SC, YIH KH. DPPH free-radical scavenging activity, total phenolic contents and chemical composition analysis of forty-two kinds of essential oils. In: *J. Food Drug Anal.*, 2009;17:386-95.
28. SIGURDSSON, S., OGMUNSDOTTIR, H.M., HALLGRIMSSON, J., GUDBJARNASON, S. Antitumor activity of *Angelica archangelica* leaf extract. In: *In Vivo*, 2005;19:191-194.
29. SONIKA JAIN, JAYA DWIVEDI, PANKAJ KUMAR JAIN et al. Medicinal Plants for Treatment of Cancer: A Brief Review. In: *Pharmacognosy Journal*, 2016, 8, 2, p.87-102.
30. PALII, A. *Ameliorarea plantelor*. Chișinău: Foxtrot, 2014. 216 p.
31. CIOCĂRLAN, N., IZVERSCAIA, T., GHENDOV, V. Plante otrăvitoare cu potențial medicinal din zona Codrilor. În: *Simpozionul „Conservarea diversității biologice – o șansă pentru remedierea ecosistemelor”*. Chișinău, 24-25 septembrie 2021, p.70-73.
32. NISTREANU, A., CALALB, T. Stagiul de practică la Farmacognozie. Chișinău: CEP Medicina, 2015. 39 p.
33. NISTREANU, A. *Plante medicinale din flora Republicii Moldova*. Chișinău, 2006. 234 p.
34. MUTU, A. Aspecte ale cercetării actuale și de perspectivă a plantelor medicinale și aromatice în Republica Moldova. În: *Studia Universitatis Moldaviae*, 2017, nr.1(101), p.83-88.
35. CARAUȘ, V., MEREUȚĂ, I., SOFRONI, D. Balsamul curativ profilactic „Făt Frumos” în profilaxia cancerului. În: *Revista științifico-practică Info-Med*, nr.2016, 2(28-2), p.231-234.

Date despre autori:

Ana LEORDA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător; cercetător științific coordonator, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: leorda-ana64@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2923-8843

Dorina TOLSTENCO, doctorandă, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: tolstencodorina@gmail.com

Prezentat la 14.09.2022