

Catedra de botanică (cond.: conf. G. Rácz, candidat în științe farmaceutice) și Catedra de parazitologie (cond.: B. Fazakas, șef de lucrări) ale I.M.F. din Tg. Mureș

## FILADELFINA, UN NOU ANTIBIOTIC CU ACȚIUNE TRICOMONACIDĂ ÎN FLORILE DE PHILADELPHUS CORONARIUS L.

G. Rácz, B. Fazakas, G. Horváth

*Borza și Butură (3), Butură (4), Ilieș și Rácz (8), apoi Rácz (12) menționează mai multe plante care se întrebuintează în medicina noastră populară la vindecarea empirică a „leucoreei”. Considerăm că studierea experimentală a datelor din medicina populară este o metodă eficientă pentru descoperirea unor noi antibiotice. (Rácz), 13). Această constatare se referă și la extractele de plante superioare cu acțiune tricomonacidă. În urma utilizării acestora, numeroși autori ca Foi (5), Psenicinikova (11), Wang Tung-Kuan și Hsia Tsung-Fu (17), Ansel și Thibaut (1) au relatat rezultate clinice bune.*

Am cercetat în condiții de laborator presupusa acțiune tricomonacidă a extractelor de plante întrebuițate în medicina populară din țara noastră la vindecarea leucoreei. În cursul experiențelor noastre am controlat acțiunea exercitată de extractele preparate din diferitele părți a 15 specii de plante și am observat că florile de lămâiță — *Philadelphus coronarius* L., (*Saxifragaceae*) au o acțiune tricomonacidă foarte pronunțată. Am considerat că observațiile noastre sînt cu atît mai interesante, cu cît nu am găsit date fitoterapeutice și fitochimice în legătură cu speciile de *Philadelphus*.

#### Partea experimentală

Extractul de flori de *Philadelphus coronarius* L. a fost adăugat culturilor de *Trichomonas vaginalis*, urmărindu-se la microscop acțiunea exercitată.

#### Metode.

1. Cultura protozoarului. Secreții vaginale proaspăt recoltate au fost însămînțate într-un mediu de cultură cu două faze. Compoziția fazei fluide: 5 g glucoză, 1 g clorhidrat de cisteină, 5 ml extract de ficat, 800 ml bulion, 100 ml apă distilată. Soluția a fost filtrată prin filtru Seitz, adăugîndu-i-se apoi 100 ml de ser uman inactivat steril (serul nu poate fi mai vechi de 48 de ore). Faza solidă a mediului de cultură a constituit-o serul Löffler. Mediul de cultură preparat i s-a adăugat înainte de însămînțare la fiecare litru 1.000.000 u. i. de penicilină și 1 g de streptomycină. În rest, principiile și tehnica de cultură au fost aceleași ca și la metodele întrebuițate în mod curent. La fiecare 3—4 zile am făcut reinsămînțări și în felul acesta am menținut culturile mai mult de 6 luni pe mediile de cultură cu compoziția amintită mai sus. Cercetările noastre au fost efectuate alături cu tulpini menținute timp mai îndelungat în condiții de laborator, cît și cu tulpini proaspăt cultivate.\*

În culturile noastre densitatea suspensiei a fost de 80.000—100.000 indivizi/ml.

2. Prepararea extractelor. Florile uscate de *Philadelphus coronarius* L. au fost tratate cu apă distilată fierbinte într-o cantitate de 10 ori mai mare, lăsîndu-se să fiarbă timp de 1 minut și filtrîndu-se apoi după un repaus de 10 minute. Imediat după răcire am efectuat examinările. Extractele au avut o reacție neutră (pH = 6—7). După ce s-a adăugat o cantitate de 1/5 de apă distilată florile proaspete au fost zdrobite și s-a examinat sucul de presare filtrat.

3. Efectuarea examinărilor. Din extractul de flori proaspăt preparat am adăugat 0,1—0,5 ml la 0,5 ml de cultură de *Trichomonas vaginalis* și am agitat amestecul. Din acest amestec am luat o cantitate de 0,05 ml pe care am examinat-o la microscop. Examinarea a fost repetată la intervale de timp regulate. În răstimpul dintre examinările la microscop amestecul a fost păstrat la 37° C. La început am făcut observații în fiecare minut, iar mai tirziu la intervale mai mari de timp. În seria de control în loc de extracte de flori am adăugat la cultură apă distilată.

Pentru stabilirea sensibilității tulpinilor am amestecat 0,5 ml de cultură cu o cantitate egală de soluție 1%  $\text{CuSO}_4$  (Spiner și Coman, 15). În condiții experimentale, sulatul de cupru a distrus protozoarul în timp de 5 minute odată cu fixarea celulelor.

#### Rezultate:

În experiențele noastre de orientare am examinat extracte preparate din următoarele părți de plantă: muguri floriali, flori deschise, frunze și ramuri. În concordanță cu datele din medicina populară, acțiunea cea mai eficientă au avut-o extractele de flori, cu care am continuat cercetările.

Sub acțiunea extractelor apoase de flori de *Philadelphus coronarius* L., în caz de concentrație corespunzătoare, pelicula indivizilor de *Trichomonas vaginalis* dispare în timp de cîteva secunde sau minute și prin aceasta momentul distrugerii poate fi bine urmărit. În caz de diluții mai mari, mișcarea indivizilor se încetinește mai întîi, membrana ondulantă devine bine vizibilă, deplasarea

\* Mulțumim tov. dr. Sz. Adorján Etelka pentru însămînțarea secrețiilor proaspete.

protozoarului încetează și apoi acesta este distrus în modul descris mai sus. În cursul experiențelor noastre am determinat momentul cînd în cultura examinată de 0,05 ml (4.000—5.000 indivizi) nu s-a mai văzut nici un protozoar. O acțiune tricomonacidă rapidă, care a putut fi urmărită cu ochiul liber, am observat începînd de la o doză de 0,50 g de floare uscată/ml.

Pentru a stabili în ce parte a florilor se găsește principiul activ în cea mai mare cantitate, am examinat separat acțiunea exercitată de fiecare parte. Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul de mai jos.

Partile de plantă examinate	Intensitatea acțiunii (exprimată în timp)		
	0,50 g/ml	0,025 g/ml	0,0125 g/ml
Flori întregi	8'	> 30'	> 30'
Petale	> 30'	> 30'	> 30'
Sepale	1,	3'	> 30'
Antere	1'	1'	2'
Filamente	> 30'	> 30'	> 30'
Peduncul	> 30'	> 30'	> 30'

Din datele cuprinse în tabel rezultă că cel mai marcat efect îl au anterele, care exercită o acțiune tricomonacidă în timp de 2 minute chiar și într-o doză de 0,0125 g/ml.

Din flori uscate și din antere uscate am preparat extrase cu o concentrație de 1:1 și 5:1 prin evaporare in vid, adăugîndu-le apoi la culturi corespunzătoare diluției. În cursul preparării extractelor drogului nu și-a pierdut practic intensitatea de acțiune, iar prin diluarea extractelor am obținut valori de eficacitate corespunzătoare calculelor. Extractul lichid se poate bine steriliza. Extractul uscat nu și-a pierdut eficacitatea nici după o păstrare mai îndelungată și la o temperatură ridicată (150° C). Eficacitatea sucului presat din flori proaspete depășește de mai multe ori eficacitatea extractelor uscate. Nu am observat prezența fitoncidelor volatile (Tokin, 16).

Principiul activ din florile de *Philadelphus coronarius* L. este ușor hidrosolubil. Experiențele noastre de pînă acum arată că acțiunea lui tricomonacidă este specifică și că nu inhibează dezvoltarea ciupercilor și bacteriilor studiate de noi. Acțiunea acestui principiu am observat-o nu numai în cazul examinărilor făcute cu *Trichomonas vaginalis*, ci și în cazul speciilor *T. intestinalis* și *T. foetus*. Antibioticul cu acțiune tricomonacidă ce se găsește în florile de *Philadelphus coronarius* L. îl numim *filadelfină*. Cercetările noastre care urmăresc elucidarea naturii chimice a acestui antibiotic sînt în curs de efectuare.

#### Discuții:

Potrivit observațiilor lui Tokin (16) și propriilor noastre constatari, sub acțiunea substanțelor fitonice cunoscute pînă acum, se produce de obicei una din modificările morfologice de mai jos: a) Protazoarul se descompune ca urmare a autolizei; b) Protazoarul devine imobil, deseori se rotunjește și din punct de vedere citologic se fixează într-o măsură mai mare sau mai mică. Se consideră drept concentrație eficace a substanțelor examinate, acea concentrație la care într-un anumit interval de timp toți indivizii devin imobili. Acțiunea protistocidă poate fi diferențiată de acțiunea protistatică prin reinsămînțări; c) Pelicula protozoarului pleznește într-un anumit loc și prin aceasta fisura se scurge conținutul celular. Sub acțiunea filadelfinei pelicula indivizilor de *Trichomonas vaginalis* dispare complet văzînd cu ochii și locul protozoarului nu mai este semnalat decît de granulele conținutului celular. Presupunem că filadelfina suspendă activitatea enzimelor, cu excepția enzimei care descompune pelicula. Datorită acestui fapt are loc un proces de autoliză bine localizat citologic

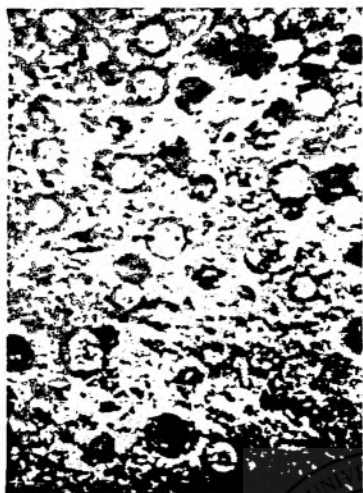


Fig. nr. 1. - Amestecul în primul minut. Unii indivizi prezintă autoliză.

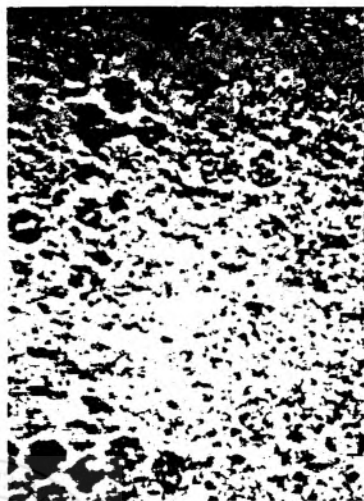


Fig. nr. 2. - Amestecul în minutul al doilea. Autoliza se intensifică.



Fig. nr. 3. - Amestecul în minutul al treilea. Cei mai mulți indivizi prezintă autoliză.



Fig. nr. 4. - Amestecul în minutul al patrulea. Toți indivizii prezintă autoliză.

În cazul filadelfinei este vorba de o acțiune tricomonacida accentuată și de aceea momentul distrugerii poate fi observat cu ușurință. O acțiune similară a fost descrisă în cazul steroagenolului (cítazolină, cetil-piridin bromură) care este utilizat și în domeniul terapiei. (Bánk, 2). În timp ce la cele mai multe preparate sintetice care exercită acțiune asupra speciei *Trichomonas vaginalis* efectul protistostatic este stabilit de obicei după 24—72 ore (Jeney și colab. 9; Rejnginster și colab. 14; Gavrilescu, 6), acțiunea protistocidă a filadelfinei poate fi observată în timp de câteva secunde sau minute. Modul în care își exercită acțiunea filadelfina exclude dezvoltarea formelor chistice, descrise recent de Holz (7) și Keutel (10).

### Concluzii

Antibioticul care se găsește în florile de *Philadelphus coronarius* L., cu acțiune tricomonacidă și denumit de noi filadelfină se află în cea mai mare cantitate în anterele plantei. Filadelfina este un antibiotic termostabil, ușor hidrosolubil sub acțiunea căruia *Trichomonas vaginalis* suferă un proces de autoliză bine localizat din punct de vedere citologic. Florile uscate își exercită acțiunea în interval de 10 minute într-o doză de 0,05 g/ml, iar într-o concentrare mai mare efectul se constată după câteva secunde.

Sosit la redacție: 31 august 1961.

### Bibliografie

1. ANSEL M., THIBAUT M.: Bull. Soc. Pathol. Exot (1960) 53, 39; 2. BANK E.: Orvosi Hetilap (1958), 99, 1834; 3. BORZA A., BUTURA V.: Sudhoffs Archiv für Geschichte der Medizin u. Naturwissenschaften (1938) 31, 81; 4. BUTURA V.: Bulet. Grad. Muz. Botan. Cluj (1938), 18, 99; 5. FOI A. M.: Fitonici și Medicine, Izd. Akad. Nauk. U.R.S.S., Kiev, (1959), 194; 6. GAVRILESCU M.: Farmacia (1959), 7, 521; 7. HOLZ J.: Zschr. Geburtsh. (1952), 2, 210; 8. ILIEȘ G., RACZ G.: Comunicări de Botanică (1960), 1, 207; 9. JENEY E., ZSOLNAI T., CSOKONAY L.: Zblatt Bakter., Parasitenk., Infektionskr., Hyg. (1958), 171, 342; 10. KEUTEL H. T.: Zschr. Urol. (1955), 48, 492; 11. PSENICINIKOVA A. S.: Akus. i Ginek. (1953), 1, 71; 12. RACZ G.: Gyógysz. Ertesítő (1957), 2, 15; 13. RACZ G.: Rev. Med. (1961), 7, 181; 14. REJNGINSTER M., DELCAMPRE L., LAMBOTTE R.: C. R. Soc. Biol. (1958), 152, 363; 15. SPINER A., COMAN A.: Tricomoniáză genitală, Ed. Medicală, București (1958), 29; 16. TOKIN B. P.: Phyttonzide, Volk u. Gesundheit, Berlin, (1956), 29, 59; 17. WANG TUNG-KUAN, HSIA TSUNG-FU: Chin. Med. J. (1958), 77, 363.