

Scheuermann – 17. Clinica s-a manifestat în 3 sindroame: amiotrofic, spastico-amiotrofic și spastic. În patogenia mielopatiei ischemice se atribuie factorul compresiv vascular (hernii, osteofii, protruzii, stenoza de canal, osificarea ligamentelor), prezența procesului aderențial fibrozant paramedular și hiperplazia pereților vasculari, intimal și adventițial cu micșorarea lumenului sau prezența trombilor hialini.

### Summary

There were studied 209 patients with ischemic myelopathy of vertebral origin: osteochondrosis-126, osteoporotic spondylopathy-51, congenital synostosis-15, Scheuermann juvenile osteochondropathy-17. The clinical picture manifested within 3 syndromes: amyotrophic, spastic-amyotrophic and spastic. In the pathogenesis of the ischemic an important role is played by the vascular compressive factor (hernias, osteophytes, protrusions, canal stenosis, ligament ossification), paramedular aderențial fibrozant process, hyperplasia of the vascular wall, intimate and adventitia with narrowing of the lumen or presence of the hyaline thrombi.

## PREPARATELE ENTOMOLOGICE – O NOUĂ DIRECȚIE DE CERCETARE ȘI ELABORARE A MEDICAMENTELOR

**Victor Ghicavii**, dr. h. în medicină, prof. univ., Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova; **Nicolae Bacinschi**, dr. în medicină, conf. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Din cele mai vechi timpuri omul a folosit natura în viața cotidiană fie pentru a rezolva problemele nutriționale, fie pentru a combate sau a preveni unele maladii. Cele mai mari realizări le-a obținut în urma folosirii plantelor, inițial sub forme native (infuzii, decocturi, tincturi, extracte), ulterior a început să extragă din ele substanțe biologice active (flavonoide, glicozide, alcaloizi, terpeni etc.) mai mult sau mai puțin purificate.

În ultimele decenii specialiștii o atenție tot mai mare acordă insectelor, care numără circa 1,5 mln de specii, număr cu mult mai mare decât cel al plantelor (300000). Insectele prezintă interes nu numai datorită numărului lor, dar și modului de adaptare și reacționare la condițiile variate ale mediului. În activitatea lor oamenii s-au ciocnit mai mult cu consecințele negative ale impactului insectelor (dăunători ai culturilor agricole, stări patologice în urma înțepăturilor sau a contactului cu eliminările insectelor etc.). Totodată, în unele situații insectele sau formele lor de dezvoltare (larvele, pupele etc.) au salvat viața omului. Un exemplu convingător în această ordine de idei pot servi „larvele chirurgicale”, care salvează viața militarilor, colonizând plăgile cu eliminarea ulterioară a unor substanțe ce preveneau infectarea organismului. Exemplele de acest fel i-au determinat pe cercetători să-și îndrepte atenția asupra insectelor, sistemului lor de apărare, supraviețuire, adaptare și de comportament.

Actualmente specialiștii în domeniul biologiei au constatat că insectele pot produce o mulțime de substanțe biologice active (peptide, hormoni, feromoni etc.), ce pot servi drept modele de imitare sau, ceea ce este mai important, ca sursă nouă pentru obținerea preparatelor medicamentoase. De menționat că eforturile lor s-au soldat deja cu rezultate importante, în practica medicală fiind introduse unele suplimente alimentare sau medicamente entomologice cu proprietăți antivirale, imunomodulatoare, antibacteriene, hepatoprotectoare, antitumorale etc. (M.Ciuhrii, 1999, 2002; S.Cerniș și colab., 2002; S.Cerniș, 2004; N.Markina, 2005; V. Ghicavii și colab., 2005).

Actualmente în domeniul științei farmaceutice tot mai pronunțat se realizează o nouă direcție – farmacologia preparatelor entomologice, considerată viitorul medicinei contemporane. În acest context și farmacologii din țară au inițiat studiile experimentale și clinice a mai multor substanțe obținute din insecte cu variate proprietăți specificate de Centrul Științific Aplicativ „Insect-Farm” din România.

**Materiale și metode.** În studiul respectiv au fost analizate produse biologice active,

obținute la diverse etape de dezvoltare a insectelor (ouă, pupe) cu proprietăți hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antiinflamatoare etc. Investigațiile chimice au demonstrat că la o anumită etapă de dezvoltare a insectelor se constată o diferență în conținutul componentelor esențiali: proteine, lipide, glucide (tab.1).

Tabelul 1

**Conținutul de proteine și lipide (colesterol, trigliceride) ale produselor biologic active din ouă și pupe de Lepidoptere**

<i>Parametrii produselor biologic active</i>	<i>PBA N1 (ouă)</i>	<i>PBA N2 (pupe)</i>
Proteine (g/l)	52,0	21,0
Lipide (mg/g)	320	121,5
Colesterol (mg/g)	1,2	0,08
Trigliceride (mg/g)	102,5	89,4

Date importante au fost obținute și la analiza calitativă și cantitativă a proteinelor, lipidelor. Astfel, s-a constatat că în componența proteinelor sunt prezenți majoritatea aminoacizilor esențiali și neesențiali (tab.2), ceea ce permite a concluziona că insectele în procesul activității lor pot sintetiza diverse proteine cu funcții foarte variate și importante. Recent din larvele unor insecte au fost extrase niște peptide ce manifestă proprietăți antivirale. Ulterior s-au sintetizat analogi cu un lanț scurt de 10-15 aminoacizi (alostatine), care provoacă și efecte antitumorale, antibacteriene (N.Markina, 2005).

Deoarece substanțele biologic active obținute din insecte pot fi folosite efectiv în lupta cu agenții infecțioși, una din direcțiile de cercetare a preparatelor entomologice este testarea activității antimicrobiene. Astfel, în studiile *in vitro* s-a determinat influența substanțelor biologic active obținute din țesuturile diferitelor insecte din clasa *Lepdoptere*, cum sunt HI-1 (entoheptin) și IM-2 (imupurin), asupra culturilor de Staph.aureus, Str. faecalis, E.coli, Pr.vulgaris, Ps. aeruginosa, Candida albicans, As.niger, As. fumigatus și Penicillium.

Tabelul 2

**Conținutul de aminoacizi (mg/100 mg) ai produselor biologic active din ouă și pupe de Lepidoptere**

<i>Aminoacizii</i>	<i>PBA N1 (ouă)</i>	<i>PBA N2 (pupe)</i>
Acid asparagic	3,76	5,2339
Treonină	1,5034	2,7378
Serină	1,4694	1,8645
Acid glutamic	5,1194	6,8441
Prolină	1,7173	2,9489
Cisteină	1,4021	1,4317
Glicină	1,6783	2,2646
Alanină	1,6476	2,9693
Valină	1,3353	2,5392
Metionină	0,490	0,1949
Izoleucină	1,3679	2,2427
Leucină	1,9852	3,2788
Tirozină	1,5905	3,0443
Fenilalanină	4,0960	8,4520
Histidină	0,7521	1,4232
Lizină	2,9281	3,9386
Acid $\gamma$ -aminobutiric	0,8533	0,9300
Arginină	1,9171	2,6030
Triptofan	1,7402	0,6445
<i>În total</i>	37,3533	55,4857

Rezultatele obținute au demonstrat că produsele respective sunt puțin active față de bacteriile gram-pozitive și gram-negative, fungii fiind inhibați la o concentrație de peste 600 μg/ml. Totodată, de menționat că acestea au preîntâmpinat contaminarea mediilor nutritive la testarea efectului antiviral, deși nu erau tratate cu preparate antibacteriene. Datele obținute *in vitro* pot fi determinate de faptul că insectele, spre deosebire de organismul uman, încep să producă câteva zeci de peptide la pătrunderea nemijlocită a infecției. Astfel, P.Pirogov și alți medici au observat că dacă în plaga militarilor se inoculau larvele unor insecte, aceștia supraviețuiau datorită epurării maselor necrotice și eliminării unor substanțe cu proprietăți antibacteriene (N.Markina, 2005). Ulterior au fost căpătate extrase din astfel de larve, demonstrându-se acțiunea lor antibacteriană. Cercetătorii ruși, sub conducerea biologului S.Cernîș, au evidențiat câteva clase de compuși proteici cu activitate antimicrobiană marcată, care pot nu numai să lizeze bacteriile și fungii, dar și să reorienteze activitatea sistemului imun în lupta efectivă cu infecția, inclusiv cea virală (N.Markina, 2005).

În afară de activitatea antimicrobiană *in vitro* s-a studiat și efectul antiviral asupra tulpinilor virusurilor poliomielitei tip 1, 2 și 3, stomatitei veziculare și herpetic tip 1. Investigațiile efectuate au demonstrat că preparatele cercetate nu inhibă virusurile respective. Posibil, aceasta se poate explica prin faptul că efectul antiviral se va manifesta la nivelul organismului integral. Această presupunere se bazează pe datele ce relevă că acțiunea peptidelor, obținute din insecte, sau a analogilor sintetici, diferă de cea a preparatelor antivirale cunoscute prin cuplarea cu exteroreceptorii leucocitelor cu stimularea recunoașterii antigenilor virali sau activarea celulelor-kilere naturale. În absența antigenilor și a celulelor afectate leucocitele își mențin un nivel normal de activitate (S.Cernîș și coaut., 2002; N.Markina, 2005). Datele obținute, precum și studiul minuțios al sistemului imun al insectelor confirmă că modularea celulelor imunocompetente ale organismului uman este responsabilă de acțiunea antibacteriană, antivirală și chiar de cea antitumorală.

Sugestiile respective au stat la baza inițierii studiului acțiunii imunomodulatoare a substanțelor entomologice. Cercetările *in vitro* au depistat o diminuare a T- și B-limfocitelor, precum și a T-helperilor cu creșterea a T-supresorilor. În același timp, s-a constatat că preparatele exercită o influență stimulatorie mai puternică asupra neutrofilelor cu un indice mai mic de modulare prin ce se confirmă o acțiune mai intensă în caz de diminuare a răspunsului imun.

Datele din literatura de specialitate confirmă că sistemul imun al insectelor, deși diferă de cel uman, nu numai că nu cedează acestuia, dar poate fi chiar superior prin mecanismele și consecințele activării lui. Astfel, la analiza statusului imun al pacienților cu infecții virale, tratați cu preparate entomologice, s-a constatat o activare a kilerilor naturali, aceasta determinând lupta de sine stătătoare a organismului cu infecția, localizarea acțiunii în locul afectării și reducerea efortului sistemului imun. Din acest punct de vedere insectele sunt o sursă unică de obținere a preparatelor medicamentoase, iar discifurarea mecanismelor răspunsului imun va constitui nu numai o problemă științifică fundamentală, ci va deschide noi posibilități de combatere a maladiilor infecțioase.

Acțiunea benefică asupra ficatului s-a manifestat în afecțiunile hepatice experimentale induse prin paracetamol (*tab.3*) și fenilefrină (*tab.4*). În aceste cazuri preparatele entomologice manifestau o acțiune hepatoprotectoare prin reducerea nivelului enzimelor transaminazelor (AlAT și AsAT), precum și prin ameliorarea parametrilor metabolici.

Testările clinice la pacienții cu hepatite virale au demonstrat o eficacitate înaltă a preparatelor entomologice (entoheptin (HI-1) și imupurin (IM-2)). Aceasta se manifestă prin ameliorarea simptomelor clinice, reducerea sindromului de citoliză (a nivelului transaminazelor) și colestază (a conținutului bilirubinei, fosfatazei alcaline) (*tab.5*), precum și a proceselor de peroxidare lipică și statusului imun.

**Modificările nivelului AsAT și AIAT în ser la șobolani  
în afecțiunea hepatică experimentală prin paracetamol**

<i>Grupele de animale</i>	<i>Numărul de animale</i>	<i>AsAT UAI</i>	<i>AIAT UAI</i>
1. Lotul intact	7	164,2±10,9	56,7±2,8
2. Paracetamol 500 mg/kg unimomentan peste 7 zile	6	325,0±34,9 P <sub>1-2</sub> <0,05	150,7± 19,4 P <sub>1-2</sub> <0,05
3. Paracetamol 500mg/kg +HI-1 500 mg/kg 7 zile	7	296,6±21,1 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	105,8±14,1 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
4. Paracetamol 500 mg/kg + IM-2 500 mg/kg 7 zile	7	314,6±19,2 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05	124,0±9,1 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05
5. Paracetamol 500 mg/kg + 500 mg/kg 14 zile	6	251,5±28,6 P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05	114,5±7,9 P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05
6. Paracetamol 500 mg/kg + HI-1 500 mg/kg 14 zile	6	207,5±9,3 P <sub>1-6</sub> >0,05 P <sub>3-6</sub> <0,05 P <sub>5-6</sub> >0,05	90,7±6,1 P <sub>1-6</sub> >0,05 P <sub>3-6</sub> <0,05 P <sub>5-6</sub> <0,05
7. Paracetamol 500 mg/kg + IM-2 500 mg/kg 14 zile	7	183,3±11,9 P <sub>1-7</sub> >0,05 P <sub>4-7</sub> <0,05 P <sub>5-7</sub> >0,05	86,3±4,7 P <sub>1-7</sub> >0,05 P <sub>4-7</sub> <0,05 P <sub>5-7</sub> <0,05

La pacienții cu hepatită cronică virală C, care au urmat tratament cu entoheptin și imupurin, s-a constatat o diminuare a proceselor de peroxidare a lipidelor (scăderea dialdehidei malonice și a conjugaților dienici) și o intensificare a sistemului antioxidant (majorarea nivelului superoxididismutazei, catalazei și ceruloplasminei).

**Modificările nivelului AsAT, AIAT în ser la șobolani în  
afecțiunea hepatică experimentală prin fenilefrină**

<i>Grupele de animale</i>	<i>Numărul de animale</i>	<i>AsAT, U/L</i>	<i>AIAT, U/L</i>
1. Lotul intact	7	164,2±10,9	56,7±2,8
2. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg peste 7 zile	7	200,8±11,6 P <sub>1-2</sub> <0,05	90,3± 8,4 P <sub>1-2</sub> <0,05
3. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg +HI-1 500 mg/kg 7 zile	7	179,4±12,2 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	70,4±2,6 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05
4. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg + IM-2 500 mg/kg 7 zile	6	211,7±14,2 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05	71,5±4,4 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05

5. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg peste 14 zile	6	200,7±28,6 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05	74,0±8,5 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05
6. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg + HI-1 500 mg/kg 14 zile	7	190,6±11,9 P <sub>1-6</sub> >0,05 P <sub>3-6</sub> >0,05 P <sub>5-6</sub> >0,05	78,1±7,0 P <sub>1-6</sub> <0,05 P <sub>3-6</sub> >0,05 P <sub>5-6</sub> >0,05
7. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg + IM-2 500 mg/kg 14 zile	7	181,3±11,5 P <sub>1-7</sub> >0,05 P <sub>4-7</sub> <0,05 P <sub>5-7</sub> >0,05	67,7±3,6 P <sub>1-7</sub> >0,05 P <sub>4-7</sub> >0,05 P <sub>5-7</sub> >0,05

Tabelul 5

**Modificările nivelului parametrilor biochimici la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați cu entoheptin și imupurin**

<i>Parametrii biochimici</i>	<i>Lotul martor până la tratamentul standard</i>	<i>Lotul martor după tratamentul standard</i>	<i>Lotul până la tratamentul cu entoheptin</i>	<i>Lotul după tratamentul cu entoheptin</i>	<i>Lotul până la tratamentul cu imupurin</i>	<i>Lotul după tratamentul cu imupurin</i>
ALAT (mmol/hl)	1,72±0,2	1,39±0,23	2,09±0,32	1,1±0,21*	2,03±0,18	1,15±0,24*
AsAT (mmol/hl)	1,28±0,16	1,13±0,31	1,36±0,23	0,94±0,2*	1,78±0,28	0,96±0,29*
Fosfataza alcalină (mmol/sl)	2900±192	2650±185	2384±137	2180±167	3010±269	2850±198
Bilirubina totală (mcmol/l)	18,5±1,6	14,6±1,45	27,8±6,8	22,7±3,5*	24,1±1,9	19,5±1,6

**Notă:** \*- veridicitatea în comparație cu lotul cu preparat până la tratament

Utilizarea imupurinelor la pacienții cu hepatită cronică virală C s-a soldat cu ameliorarea imunității celulare (creșterea T-limfocitelor, T-helperilor/inductori, T-limfocitelor citotoxice) și humorale (majorarea B-limfocitelor) pe fundalul reducerii lor până la tratament. În același timp, se reduce nivelul crescut al IgA, IgM și IgG, precum și al complexelor imune circulante (tab.6).

Tabelul 6

**Modificarea statusului imun la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați cu imupurin**

<i>Parametrii statusului imun</i>	<i>Lotul martor</i>	<i>Lotul până la tratamentul cu imupurin</i>	<i>Lotul după tratamentul cu imupurin</i>
T-limfocitele (%)	67,0±0,5	53,0±0,3	62,0±0,2*
T-helperi/inductori (%)	38,3±0,15	25,5±0,2	38,0±0,1*
T-limfocite citotoxice (%)	27,7±0,28	18,5±0,3	25,0±0,3*
B-limfocite (%)	21,0±0,3	11,5±0,2	18,5±0,1*
IgA (g/l)	3,23±0,2	3,8±0,2	3,18±0,3
IgM (g/l)	1,45±0,05	2,2±0,1	1,65±0,1
IgG (g/l)	12,0±0,1	15,0±0,2	12,0±0,2

## Concluzii

Astfel, în baza datelor obținute, precum și a celor din literatura de specialitate se poate constata că preparatele din insecte sau analogii lor sintetici reprezintă o direcție nouă de perspectivă în farmacologie, insectele fiind o sursă importantă de obținere a medicamentelor cu proprietăți antibacteriene, antivirale, imunomodulatoare, hepatoprotectoare, antiinflamatoare etc.

## Bibliografie selectivă

1. Ciuhrii M., Vernescu S., *Entomologia la finele secolului XX*. Lucrările celui de-al II-lea Congres „Dezvoltarea în pragul mileniului III”, București, 1999; 560-567.
2. Ciuhrii M., *Terapii complementare noi bazate pe substanțe biologice active extrase din insecte*. Lucrările simpozionului „Priorități în dezvoltarea biotehnologiei românești”, Târgoviște, 12-13 decembrie 2002, 96-103.
3. Cernysh S.I., Kim S.I., Bekker G., Pleskach V.A., Filatova N.A., Anin V.B., Platonov V.G., Bulet P., *Antiviral and antitumor peptides from insects*. PNAS, vol.99, N.20, 2002, 12628 – 12632.
4. Cernysh S.I., Filatova N.A., Cernysh N.S., *Cytotoxic activity of blow fly Calliphora vicina hemocytes* // Journal of Insect Physiology, v.50, 2004, 777-781.
5. Ghicavii V., Bacinschi N., Spinei R., *Influența entoheptinului asupra hepatotoxicității paracetamolului*. Lucrările celui de-al XI-lea Congres Național de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică, Cluj-Napoca, 8-11 iunie 2005, 552-555.
6. Маркина Н., *Лекарства из насекомых*, 2005.
7. Черныш С.И., *Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих* // Russian Journal of Immunology, 2004, v.9, s.1, 36.

## Rezumat

Substanțele biologice active entomologice pot manifesta proprietăți variate benefice în tratamentul diferitelor maladii și stări patologice, prin ameliorarea manifestărilor sindromului de citoliză și colestatică, proceselor de peroxidare a lipidelor, precum și de modulare a proceselor imunității celulare și humorale .

## Summary

The active biological substances of entomologic origin can manifest various benefic properties in the treatment of various diseases and pathological states through amelioration of manifestation of cytolysis and cholestatic syndrome, of lipids processes of peroxidation, as well as of modulation of humeral and cellular immune processes.

## INFLUENȚA PREPARATULUI *BIOR* ASUPRA REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE ȘI REZISTENȚEI NATURALE LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

**Sergiu Ghinda**<sup>2</sup>, dr. h. în medicină, **Valeriu Rudic**<sup>1</sup>, academician, **Tatiana Chiriac**<sup>1</sup>, dr. în biologie, **Valentina Bulimaga**<sup>1</sup>, dr. în biologie, **Albina Brumaru**<sup>2</sup>, **Victoria Darii**<sup>2</sup>, **Lilian Baltag**<sup>2</sup>, **Mariana Popa**<sup>2</sup>, Institutul de Microbiologie al A.Ș.M.<sup>1</sup>, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”<sup>2</sup>

În prezent este insuficient a aplica în tratamentul tuberculozei pulmonare numai preparatele antituberculoase cunoscute, devenind oportună în scopul eficientizării terapiei acestei maladii utilizarea unor remedii patogenetice noi [7].

Un loc important în terapia contemporană complexă a tuberculozei îl ocupă preparatele imuno-