

NOI MEDICAMENTE IMUNOCORECTOARE DE ORIGINE ENTOMOLOGICĂ

**Ina Pogonea¹ – dr. în șt. med., conf. univ., Victor Ghicavîi¹ – dr. hab. în șt. med., prof., univ.,
m.c. AȘM, Serghei Ghinda² – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,**

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică,

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Dezechilibrul imun al organismului uman ramâne a fi o problemă a contemporaneității medicale. Numeroase studii au fost dedicate preparatelor imunomodulatoare, care încearcă să soluționeze tratamentul șirului întreg de imunodeficiențe. În cadrul catedrei farmacologie și farmacologie clinică împreună cu laboratorul de Imunologie și Imunochimie al

Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” au fost studiate preparate noi de origine entomologică, obținute din insecte Lepidoptera la diferit stadiu de dezvoltare a acestora. Ținând cont de componența lor lipoproteică, preparatele entomologice pot fi considerate niște compuși cu potențial imunostimulator important. Un alt argument referitor la posibilitatea acțiunii imunomodulatoare este sistemul imunitar al insectelor, capabil să asigure coexistența acestor organisme vii în condiții nefavorabile ale mediului.

Cuvinte-cheie: imunodeficiențe, entomologic, imunomodulator, Lepidoptera, antiinflamator, hepatoprotector

Summary. New immunocorrective medicines of entomologic origin

Human body's immune imbalance remains an issue of our days. Numerous studies have been devoted to immunomodulatory preparations that try to resolve a whole string of immunodeficiency. The department of pharmacology and clinical pharmacology with the The Laboratory of Immunology and Immunochemistry of The Institute of Phthisiopneumology “Chiril Draganiuc” studied new entomological drugs, obtained from insects Lepidoptera at the different stages of development. Taking into account their lipoprotein composition, entomological preparations can be considered drugs with some important immunostimulatory potential. Another argument on the possible immunomodulatory activity is insect immune system, able to ensure the coexistence of these living organisms in adverse environmental conditions.

Key words: immunodeficiencies, entomological, immunomodulator, Lepidoptera, anti-inflammatory, hepatoprotective

Резюме. Новые иммунокорректирующие препараты энтомологического происхождения

Иммунный дисбаланс человеческого организма остается проблема наших дней. Многочисленные исследования были посвящены лечению иммуномодулирующими препаратами, чтобы попытаться решить главную проблему иммунодефицита. Кафедра фармакологии и клинической фармакологии совместно с иммунологической лабораторией Института фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк» изучили новые препараты энтомологического происхождения, полученные из насекомых Лепидоптера на разных стадиях развития. Учитывая их липопротеиновый состав, энтомологические препараты могут быть рассмотрены как вещества с потенциально важным иммуностимулирующим эффектом. Еще один аргумент в отношении возможного иммуномодулирующего эффекта веществ получаемых из насекомых это то, что их иммунная система способна обеспечить сосуществование этих живых организмов в неблагоприятных условиях окружающей среды.

Ключевые слова: иммунодефициты, энтомологические, Лепидоптера, иммуномодулятор, противовоспалительное, гепатопротекторное

Explorarea corectă a resurselor naturale este o victorie a omului pe parcursul evoluției. Dar, totuși, până în prezent insectele au rămas neatinse cu toate că se cunoștea încă din vechi timpuri rolul lor în vindecarea numeroaselor boli. Nu este clar, de ce aceste vietăți au rămas neatinse, dar indiscutabil este faptul că ele reprezintă o sursă de medicamente noi pentru viitor.

Deoarece insectele își schimbă atât componența aminoacidică, cât și aspectul exterior în perioada de metamorfoză, savanții au început să studieze și proprietățile benefice ale acestor structuri obținând rezultate uimitoare. Studiile anterioare, privind componența substanțelor entomologice obținute la diferite etape de dezvoltare, au demonstrat posibilitatea acestora de a manifesta acțiuni imunomodulatoare, hepatoprotectoare, antivirale etc [2]. Astfel, insectele sunt capabile să distingă celula microbiană cu ajutorul receptorilor celulare și să sintetizeze peptide protectoare ca răspuns [3,4,5]. În perspectivă, urmează să fie obținuți compuși noi cu diferite proprietăți farmacologice, de la om cerându-se, doar explorarea corectă a resurselor naturale [2].

E bine cunoscut faptul că diferite proteine fosfolipide și lipoproteine exogene, ajungând în organism,

pot declanșa un șir de modificări ale statutului imun ce pot influența evoluția diferitor maladii și stări patologice. În acest context, baza cercetărilor recente au relevat că produsele obținute din insectele specia *Lemantia* manifestă un efect imunomodulator, hepatoprotector și antiinflamator [1,3,4, 8].

În cadrul catedrei de farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu” au fost elaborate și studiate preparate entomologice, din insecte de ordinul Lepidoptera, familia *Lemantia* la diferite stadii de dezvoltare. Faptul că insectele pot produce materiale ce modulează mecanismele de bază pentru imunitatea omului și a stat ca bază a sintezei unor noi preparate pe bază de insecte cu proprietăți imunomodulatoare cum ar fi preparatele entomologice, obținute prin tehnologie specială din ouăle (adenoprusin), pupele (imupurin), larvele (entoheptin) și insectele mature din ordinul Lepidoptera și reprezintă combinații de aminoacizi, care și sunt responsabili de efectele preparatelor [1].

Studiile s-au efectuat în cadrul Programului de Stat „Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale”, în baza a două proiecte la proiectul „Produse entomologice cu acțiune hepatoprotectoare, imunomodu-

latoare și antiinflamatoare” pentru anii 2007 – 2008 și proiectul „Utilizarea imupurinelor în profilaxia stărilor imunodeficitare dobândite” pentru anii 2009 – 2010 [5].

Scopul lucrării constă în cercetarea proprietăților farmacologice ale preparatelor entomologice.

Material și metode

Studiul entomologic presupune capacitatea de a investiga insectele nu doar din punct de vedere taxonomic sau estetic, ci trebuie să aducă informații care să poată fi interpretate. Materialul entomologic a constituit țesuturile de insecte Lepidoptere la diverse stadii de dezvoltare a lor (ouă, pupe, larve). Pentru determinarea acțiunii preparatelor s-a luat ca bază „Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под редакцией Р.У. Хабриева.” din Rusia (Moscova, 2005). Conform acestor recomandări s-au determinat proprietățile imunotrope, hepatotrope, antiinflamatoare ale preparatelor entomologice [7].

Studiul a fost efectuat la etapa preclinică și clinică.

Rezultate și discuții

Cercetările efectuate ne-au relatat că preparatele entomologice au acțiune imunotropă considerabilă, acționând și asupra verigii celulare și asupra celei umorale, fapt demonstrat în cercetările populațiilor și subpopulațiilor limfocitare. Astfel, prin reacția de formare a rozetelor efectuată *in vitro* pe sângele a 24 voluntari sănătoși, s-a demonstrat că preparatele entomologice (imupurin, imuheptin și adenoprosin) au stimulat numărul limfocitelor T/TFS, comparativ cu lotul-martor, indicele de modulare fiind mai mare de 1,2 (acțiune imunostimulatoare). În același timp s-a micșorat procentul limfocitelor T în grupul martor [5].

Procentul limfocitelor T sensibile la teofilină (T-supresori) a crescut veridic. În acest caz, indicele de modulare (IM) a constituit $1,66 \pm 0,14$, ceea ce ne denotă o acțiune imunostimulatoare a preparatelor. Procentul limfocitelor B la pacienții examinați a crescut dublu, norma fiind de 5 -15%.

Imupurinelor a contribuit la micșorarea limfocitelor B de la $31,9 \pm 1,29\%$ în proba martor până la $26,4 \pm 1,73\%$ în cea experimentală. În acest caz, IM a constituit $0,84 \pm 0,05$, ceea ce remarcă o acțiune modulatorie asupra limfocitelor B. În același timp, preparatele entomologice au manifestat o acțiune modulatorie asupra imunității umorale, remarcată prin reducerea nivelului majorat al limfocitelor B [5].

Cercetările experimentate *in vitro* au demonstrat că preparatele entomologice manifestă o acțiune imunomodulatoare asupra imunității celulare (majorarea

T-helperilor, indicelui imunoreglator și imunomodulator) și umorale (diminuarea sau corecția limfocitelor B).

Comparând datele obținute prin două metode de cercetare (reacția de formare a rozetelor și metoda imunofluorescenței cu anticorpi monoclonali), s-au obținut date convingătoare referitor la acțiunea imunomodulatoare a preparatelor, cel mai puternic fiind imupurinelor [5].

Studiul efectului antiinflamator a fost efectuat pe șoricea. Cercetările experimentale ne-au demonstrat că substanțele cercetate nu preîntâmpină inflamația, dar gradul ei de manifestare, îndeosebi după 24 ore și 48 ore, este mai redus la șoricea cărora li s-au administrat preparatele entomologice cu 3-5 zile înaintea inducerii inflamației. Cianoza lăbuțelor și durerea la acțiunea mecanică la animalele din loturile experimentale nu este atât de manifestă ca în cazul celui de control și chiar a lotului cărui i s-a administrat diclofenac.

Involuția inflamației la șoricea care au primit preparatele studiate are loc timp de 24-48 ore de la inducerea inflamației și nu cedează acțiunii antiinflamatorii a diclofenacului (unul dintre cei mai puternici antiinflamatori nesteroidieni) [6].

Analiza rezultatelor obținute ne permite să concluzionăm că preparatele entomologice posedă o activitate antiinflamatorie comparabilă cu alte preparate antiinflamatoare clasice. Analiza comparativă între potențialul antiinflamator al adenoprusinului, entoheptinului, imupurinelor și diclofenacului ne denotă că, entoheptinul posedă cea mai puternică activitate antiinflamatorie, realizând vindecarea completă în 48 de ore, după care urmează diclofenacul și adenoprusinul (cu o diferență mică față de diclofenac). Imupurinelor a manifestat cea mai slabă activitate [6].

A fost supus evaluării eficacitatea tratamentului complex cu preparate entomologice ale pacienților cu hepatită cronică virală C. În studiu s-au aflat 15 pacienți cu hepatită cronică virală C (bărbați-8, femei-7) cu vârsta cuprinsă între 24 și 60 de ani și cu o durată a maladiei de 4-6 ani (4 ani – 5 pacienți, 5 ani - 5 pacienți, 6 ani - 5 pacienți) [5].

După tratament s-a observat o micșorare a dimensiunilor ficatului și splinei.

Activitatea ALAT a fost normală la 5 pacienți și marită la 10 (până la $2,2 \text{ mmol/h/1}$). După 3 luni de tratament la pacienții cu valori crescute s-a observat o diminuare a activității transaminazei. După tratament indicii probei cu timol la unii pacienți s-au micșorat considerabil, dar nu s-au normalizat.

Înainte de tratament la toți bolnavii aflați în studiu au fost depistate disfuncții imune: deficiența celulară T (12 pacienți) și dezechilibru al funcțiilor imu-

noreglatorii; leucopenie severă ($2,2-2,3 \times 10^9/l$ - la 5 bolnavi); limfocitoză ușoară (8 pacienți); micșorarea numărului de limfocite TFR (la 9 bolnavi) și celor TFS (la 8 pacienți); creșterea concentrației IgG (la 6 bolnavi) și a complexelor imune circulante (la 8 pacienți) [5].

În urma tratamentului s-a constatat ameliorarea statusului imun la majoritatea bolnavilor, fie prin majorarea și/sau micșorarea indicilor studiați.

Creșterea numărului de limfocite T totale a avut loc, îndeosebi, pe contul subpopulației de celule teofilinrezistente și mai puțin pe contul celor teofilinsensibile. Tratamentul a fost bine suportat. Reacții adverse nu au fost constatate [5].

Concluzii:

În rezultatul testării preparatelor entomologice s-a constatat:

1. Preparatele entomologice (imupurin, imuheptin, adenoprosin) posedă anumite proprietăți imunomodulatoare, manifestate prin normalizarea indicilor imunității celulare și umorale (normalizarea numărului de limfocite totale și a indicelui de imunoreglare, normalizarea limfocitelor TFS și TFR și a subpopulațiilor limfocitare.

2. Preparatele entomologice posedă o activitate antiinflamatorie comparabilă cu alte preparate antiinflamatoare clasice.

3. Preparatele studiate au contribuit esențial la reducerea în volum a ficatului cu normalizarea activității transaminazelor și probei cu timol, precum și

corecția indicilor statusului imun la pacienții cu afecțiuni hepatice;

4. Inofensivitatea și eficacitatea preparatelor contribuie la optimizarea tratamentului farmacoterapeutic al stărilor patologice imunodeficitare și maladiilor oportune.

Bibliografie

1. Andrieș L., Olinescu A. *Compendiu de imunologie fundamentală*, Chișinău, Editura „Știința”, 1992, p.3.
2. Ciuhrii, M. *Actualități în patologia infecțioasă și parazitărilor*. Conferința a VI-a a Infecționistilor din Rep. Moldova, 5-6 octombrie 2006.
3. Ghicavii V., Bacinschi N., Ciuhrii M. et al. *Revista farmaceutică a Moldovei*, 2006, ediție specială, p. 26-34.
4. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N. *Les médicaments modulateurs de l'immunité – une nouvelle stratégie dans la thérapeutique*. Archives of the Balkan Medical Union. The official journal of the Balkan Medical Union. The XXX-th Balkan Medical Week. Chisinau, 2008, p. 337-340.
5. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N. et al. *Optimizarea tratamentului complex al unor deficiențe*. Chișinău, 2011. 31 p.
6. Oțel E., Tutunaru I., Gherman C., Eșanu A., Pogonea I., Bacinschi N. *Acțiunea antiinflamatoare a preparatelor entomologice*. În *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, ediția IX-a, vol. 1. Chișinău. 2008, p. 207-210.
7. Хабриева Р. У. „Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под редакцией”, Rusia, Moscova, 2005.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. *Современные представления об иммуномодуляторах*. Практический врач, 1999, № 2-3, с. 63-69.