

CZU: 615.324:595.787

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.43>

MEDICAMENTELE ENTOMOLOGICE: ISTORIE ȘI PRESPECTIVE

Ina POGONEA, dr. în șt. med, conf. univ.,**Carolina CATCOV**, asist. univ.,**Ina GUȚU**, asist. univ.,**Nicolae BACINSCHI**, dr. hab. în șt. med, prof. univ.,**Victor GHICAVÎL**, m. c AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Rezumat.

Insectele reprezintă cel mai numeros grup de animale de pe Pământ, reprezentând 95% dintre artropode și 65% dintre numărul membrilor regnului animal. În prezent, utilitatea lor în clinică capătă cotații mari, dat fiind faptul sintetizării de către acestea a unor compuși biochimici cu proprietăți vindecătoare, precum efectul antiviral, imunomodulator, hepatoprotector, antimicrobian, nefroprotector, antiproliferativ. Includerea în tratamentul tradițional a produselor sau substanțelor bioactive extrase din insecte pot reduce numărul de medicamente administrate sau durata tratamentului. Imupurinul, substanță biologic activă extrasă din pupele fluturilor *Lymantria dispar dispar* posedă capacități promițătoare în tratamentul dereglărilor sistemului imun, fiind o substanță ce modifică statusul imun în direcția opusă dereglării acestuia (efect imunomodulator).

Cuvinte cheie: medicamente entomologice, imupurin, entomoterapie.

Summary. Entomological medicines: history and perspectives

Insects represent the largest group of animals on Earth, representing 95% of arthropods and 65% of the number of members of the animal kingdom. Currently, their usefulness in the clinic is highly valued, given the fact that they synthesize biochemical compounds with healing properties, such as immunomodulatory, hepatoprotective, antimicrobial, nephroprotective, antiproliferative, antiviral effects. The including in the traditional treatment of products or bioactive substances extracted from insects can reduce the number of drugs administered or even the treatment period. Imupurin, a biologically active substance extracted from the pupae of *Lymantria dispar dispar* butterflies, possesses promising capabilities in the treatment of immune system disorders, being a substance that changes the immune status in the opposite direction to its disorder (immunomodulatory effect).

Keywords: entomological drugs, imupurin, entomotherapy.

Резюме.Энтомологические лекарственные препараты: история и перспективы

Насекомые представляют собой самую большую группу животных на Земле, представляющая 95% членистоногих и 65% числа представителей животного царства. В настоящее время их применение в клинической практике получает высокую ценность, учитывая тот факт, что они синтезируют биохимические соединения с лечебными свойствами, такими как противовирусное, иммуномодулирующее, гепатопротекторное, противомикробное, нефропротекторное, антипролиферативное действие. Включение в традиционное лечение продуктов или биологически активных веществ, извлеченных из насекомых, может сократить количество вводимых лекарств или продолжительность лечения. Имупурин, биологически активное вещество, извлекаемое из куколок бабочек *Lymantria dispar dispar*, имеющее многообещающие возможности в лечении нарушений иммунной системы, поскольку это вещество, которое изменяет иммунный статус в направлении, противоположном его нарушению (иммуномодулирующий эффект).

Ключевые слова: энтомологические препараты, имупурин, энтомотерапия.

Introducere.

Fiind numeroase la număr și supraviețuind toate schimbările climaterice de până acum, insectele au evoluat uimitor de mult. Pe parcursul mileniilor, interacționând cu alte organisme ele au sintetizat o varietate enormă de compuși biologici și chimici pentru a-și asigura conviețuirea sau pentru a-i ataca pe alții. [1, 25, 27].

În natură există circa un milion de specii de insecte, care viețuiesc atât în mediile terestre cât și în

cele acvatice. Insectele reprezintă cel mai numeros grup de animale de pe Pământ, reprezentând 95% dintre artropode și 65% dintre numărul membrilor regnului animal [1, 16].

Încă din cele mai vechi timpuri insectele și produsele lor au fost utilizate pe scară largă în vindecarea numeroaselor maladii în multe părți ale lumii [3, 11, 12, 19, 20].

Până acum, câteva decenii, insectele și substanțele sintetizate de către acestea sau obținute din diferite

părți ale corpului lor nu au prezentat interes ca surse de medicamente moderne, deși de secole s-au utilizat pe larg produsele lor, ca de exemplu mierea și mătasea (larve din *bombix mori*), aplicarea lor directă pe răni deschise în timpul războaielor, timp de cel puțin 4-7000 de ani [2, 7, 13, 23, 25, 28, 29, 30].

În perioada contemporană, când eficacitatea antibioticelor scade și progresiv crește rezistența lor, când apar noi epidemii, cercetarea insectelor nu doar ca parte a faunei terestre și acvatice dar ca un rezervoar de noi compuși chimici și biologici ar duce la dezvoltarea de noi medicamente și metode de tratament mai inofensive și mai eficiente [6, 9, 21, 31, 32]

Materiale și metode.

Au fost selectate 36 articole din baza de date PubMed după cuvintele cheie „entomotherapy”, „immunopurin”, „insects as pro-drugs”, cu analiza ulterioară a lor pentru reviu literaturii ce reflectă importanța insectelor și produselor sintetizate de către acestea în tratamentul diferitor stări patologice.

Rezultate și discuții.

În medicina experimentală, recent au început a fi studiate insectele, mai exact produsele sintetizate de către acestea, precum și părți ale lor (pupe, larve, aripi, carapace etc.) demonstrând rezultate promițătoare. De exemplu, larvele de muscă verde și mierea au fost folosite pentru a vindeca rănilor cronice și post-chirurgicale și s-au dovedit a fi comparabile cu pansamentele convenționale în numeroase situații. Mierea a fost aplicată și pentru tratarea arsurilor; de asemenea, combinată cu ceara de albine se utilizează

ză în tratamentul afecțiunilor dermatologice, precum psoriazisul, dermatita atopică, tineea, pitiriazisul versicolor și dermatitei de scutece. Lăptișorul de matcă a fost folosit pentru a trata simptomele postmenopauzei. Veninul de albine și cel de furnici a redus numărul de articulații inflamate la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Propolisul, un material de etanșare pentru stupi, făcut de albine, a fost folosit pentru a vindeca stomatita aftoasă. Cantaridina, un derivat din corpurile gândacilor de frasin, a fost aplicată pentru tratarea verucilor și a moluscum contagiosum. Utilizarea compușilor sintetizați de insecte cu tratamente convenționale poate oferi beneficii suplimentare și poate reduce numărul de medicamente utilizate de către pacient precum și scurtarea duratei curei de tratament [5, 8, 10, 11, 17, 18, 24, 26].

Prin aplicarea tehnicilor moleculare, bioingineriei și nanotehnologiei, s-au obținut din insecte (derivate din miere, venin, mătase, cantaridină, extracte întregi de insecte, larve, ouă, pupe) compuși bioactivi cu potențial mare ca produse farmaceutice în medicina modernă, cu următoarele efecte farmacologice: antimicrobian puternic împotriva bacteriilor rezistente la antibiotice, antiviral, anti-HIV, precum și efectul antitumoral, antiangiogeneză, anticoagulant și proliferativ [14, 15, 25].

Interesul deosebit în ultimele decenii față de substanțele furnizate de natură au dus la apariția unei științe noi numita entomoterapia. Entomoterapia reprezintă utilizarea insectelor în diferite stadii de evoluție (ou, pupa, larva, insectă matură), produsele sintetizate de către acestea, ca medicament și este o alterna-

Tabelul 1

Rezumatul moleculelor mici izolate din insecte și activitățile lor biologice [22].

Familia	Gen	Denumirea	Moleculă	Efectul biologic
Hymenoptera (albini, viespi, furnici)				
Symphyta	<i>Pergidae</i>	Muștele argid	Macrocarpal grandinol	Antimicrobial
Formicidae	<i>Tetramorium</i>	Furnica roșie	Componentele	Antimicrobial
Formicidae	<i>Solenopsis</i>	Furnica de foc	Solenopsin A	Antiangiogenic
Formicidae	<i>Solenopsis</i>	Furnica de foc	Componentele	--
Formicidae	<i>Tetraponera</i>	Furnica de foc	Componentele	Antiproliferativ
Formicidae	<i>Polyrhachis</i>	Furnica neagră	Poliradopamină A--E Trolină Componentele	Antiinflamator; antiproliferativ; nefroprotectiv
Vespidae	<i>Polybia</i>	Viespe	Polibiozidă	Neuroactiv
Lepidoptera (fluturi și molii)				
Papilionidae	<i>Byasa</i>	Future taiwanez	Papilistatin	Antiproliferativ
Bombycidae	<i>Bombyx</i>	Molie de mătase	Componentele	Analgesic
Lymantriidae	<i>Lymantria</i>	Lymantria dispar dispar (Molia țigănească)	Aminoacizi	Imunomodulator, hepatoprotector, antiinflamator, antiviral

tivă importantă a terapiei moderne în multe părți ale lumii, inclusiv India, Mexic, Coreea, China, Spania, Brazilia, Argentina, Ecuador și diverse țări africane de astăzi [5, 10, 12, 17, 24].

În cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra farmacologie și farmacologie clinică, Chișinău, Republica Moldova au fost studiate medicamente entomologice obținute din insecte din ordinul *Lepidoptera*, familia *Lymantriidae*, subspecie *Lymantria dispar dispar*. În urma studiilor s-a dovedit că aceste substanțe biologice active obținute din diferite stadii ale metamorfozei fluturelui produc o gamă variată de efecte. Astfel, preparatul entomologic imupurin, obținut din stadiul de pupă al fluturelui gen *Lycaena dispar dispar* a fost studiat și pe modele de hepatotoxicitate indusă de paracetamol cu elucidarea dereglărilor parametrilor și corelația dintre ei. Se estimează că modificările biochimice și histopatologice cauzate de dozele subtoxice sau toxice ale paracetamolului corelează cu devieri importante ale unor substanțe biologice active ce modulează statusul imun [33].

După pretratarea cu imupurin, leziunile hepatice apărute la administrarea hepatotoxicului, nu au fost preîntâmpinate, însă au diminuat considerabil, comparativ cu lotul de control. Efectul hepatoprotector al preparatului s-a realizat prin mecanism direct și/sau indirect, inclusiv prin influența asupra mecanismelor imunologice [3, 34].

Un alt efect și anume efectul imunomodulator al imupurinelui a fost studiat pe sângele pacienților cu efectuarea studiului *in vitro* a conținutului T și B- limfocitelor, T- limfocitelor teofilinrezistente (T-helperilor) și teofilinsensibile (T- supresorilor); a activității funcționale a neutrofilelor și indicelui de modulare. Substanța cercetată poate manifesta acțiune imunodepresivă, imunostimulatoare sau imunomodulatoare în funcție de statutul inițial și situația clinică a pacientului. *In vivo*, imupurinul poate contribui la sporirea rezistenței organismului la invazia virală sau bacteriană prin activarea leucocitelor în recunoașterea antigenilor viral sau microbieni, precum și a kilerilor naturali [4]. Acțiunea imunotropă a preparatelor entomologice poate fi analizată și prin determinarea indicelui și numărului fagocitar. Imupurinul a demonstrat o acțiune imunostimulatoare prin creșterea indicelui fagocitar și numărului fagocitar pe modele experimentale tratate cu preparat [32].

Pe modelul de inflamație subcronică prin implantarea subcutanată a discurilor de fetru imupurinul a demonstrat o acțiune de reducere a proceselor exsudative și proliferative. În același timp a micșorat nivelul citokinei proinflamatorii IL-6 și a majorat semnificativ IL-10, citokină antiinflamatoare. Concomitent, imupurinul a provocat o scădere a nivelului dialdehidei

malonice care este un marker al peroxidării lipidice și a crescut activitatea enzimei antioxidante superoxid-dismutază [5, 6].

Concluzii:

1. Evoluând pe parcursul mileniilor, insectele și-au dezvoltat un sistem de protecție extraordinar, ce le-a permis supraviețuirea lor.

2. Posedând efecte farmacologice variate, precum cel antiviral, antimicrobial, antiproliferativ, artropodele reprezintă un arsenal imens de substanțe bio-chimice ce pot sta la baza unei ere farmaceutice moderne.

3. Entomopreparatul imupurin, dezvoltând în etapa experimentală efect imunomodulator, poate fi înaintat spre utilizarea în patologiiile „moderne”, precum imunodeficiențele, maladiile autoimune, tumori, afecțiuni hepatice etc.

Referințe bibliografice:

1. Catcov C., Pogonea I., Ghicavii V. *Artropodele-o sursă bogată de medicamente*, Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, revistă științifico-practică, 4(78)2018, p.93-96.
2. Bacinschi N., Ghicavii V., Pogonea I. *Peptide din insecte-sursă de preparate cu acțiune antimicrobiană*. Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos” 31 (4), 94-99.
3. Ghicavii V., Bacinschi N., Pogonea I., *Entomoterapia, o strategie nouă în medicină*. Farmacist. ro. București 139, 34-39.
4. Pogonea I., Ghicavii V., S. Ghinda. *Noi medicamente imunocorectoare de origine entomologică*. În Buletinul AŞM., 2016, nr. 1 (50), p. 205- 208.
5. Guțu, I., Corețchii, I., Catcov, C., Bacinschi N., *Influența preparatelor de origine entomologică asupra proceselor exsudative și proliferative ale inflamației*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină; Numărul 1(83) / 2020/ ISSN 1729-8687
6. Guțu I. *The influence of entomological preparations on oxidative stress in subacute inflammation*. The Moldovan Medical Journal. Chișinău, 2020, Vol. 63 (4), p. 54-60. ISSN 2537-6373 /ISSNe 2537-6381.
7. A.J. Alonso-Castro, *Use of medicinal fauna in Mexican traditional medicine*, J Ethnopharmacol, 152 (2014), pp. 53-70.
8. B. Shen, *A new golden age of natural products drug discovery*, Cell, 163 (2015), pp. 1297-1300.
9. D.A. Dias, S. Urban, U. Roessner, *A historical overview of natural products in drug discovery*, Metabolites, 2 (2012), pp. 303-336.
10. D.G. Brown, T. Lister, T.L. May-Dracka, *New natural products as new leads for antibacterial drug discovery*, Bioorg Med Chem Lett, 24 (2014), pp. 413-418.
11. D.J. Newman, G.M. Cragg, *Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010*, J Nat Prod, 75 (2012), pp. 311-335.
12. D.P. Jaroli, M.M. Mahawar, N. Vyas, *An ethnozoological study in the adjoining areas of Mount Abu wildlife sanctuary, India*, J Ethnobiol Ethnomed, 6 (2010), p. 6.

13. E Paul Cherniack: Bugs as drugs, Part 1: *Insects: the "new" alternative medicine for the 21st century?* Altern Med Rev. 2010 Jul;15(2):124-35.
14. G. Benítez, Animals used for medicinal and magico-religious purposes in western Granada Province, Andalusia (Spain), J Ethnopharmacol, 137 (2011), pp. 1113-1123.
15. G.M. Cragg, D.J. Newman, *Natural products: a continuing source of novel drug leads*, Biochim Biophys Acta, 1830 (2013), pp. 3670-3695.
16. H. Kim, M.J. Song, *Ethnozoological study of medicinal animals on Jeju Island, Korea*, J Ethnopharmacol, 146 (2013), pp. 75-82.
17. H. Kim, M.J. Song, *Ethnomedicinal practices for treating liver disorders of local communities in the Southern Regions of Korea*, Evid Based Complement Alternat Med, 2013 (2013), p. 869176.
18. *Integrated Taxonomic Information System*, 2004, accesat în 22 octombrie 2013.
19. Chakravorty, S. Ghosh, V.B. Meyer-Rochow, *Practices of entomophagy and entomotherapy by members of the Nyishi and Galo tribes, two ethnic groups of the state of Arunachal Pradesh (North-East India)*, J Ethnobiol Ethnomed, 7 (2011), p. 5
20. J. Chakravorty, S. Ghosh, V.B. Meyer-Rochow, *Comparative survey of entomophagy and entomotherapeutic practices in six tribes of eastern arunachal pradesh (India)*, J Ethnobiol Ethnomed, 9 (2013), p. 50
21. J. Mlcek, M. Borkovcova, M. Bednarova, *Biologically active substances of edible insects and their use in agriculture, veterinary and human medicine—a review*, J Cent Eur Agric, 15 (2014), pp. 225-237.
22. J.R. Vallejo, J.A. González, *The use of the head louse as a remedy for jaundice in Spanish folk medicine: an overview*, J Ethnobiol Ethnomed, 9 (2013), p. 52.
23. Lobeno Mozhui¹, L N Kakati², Victor Benno Meyer-Rochow. *Entomotherapy: a study of medicinal insects of seven ethnic groups in Nagaland, North-East India*. J Ethnobiol Ethnomed.. 2021 Mar 22;17(1):17. doi: 10.1186/s13002-021-00444
24. Lauren Seabrooks^a LongqinHu^{ab}. *Insects: an underrepresented resource for the discovery of biologically active natural products*. Acta Pharmaceutica Sinica B, Volume 7, Issue 4, July 2017, Pages 409-426.
25. M. Kujawska, F. Zamudio, N.I. Hilgert, *Honey-based mixtures used in home medicine by nonindigenous population of misiones, Argentina*, Evid Based Complement Alternat Med, 2012 (2012), p. 579350.
26. M.M. Mahawar, D.P. Jaroli, *Traditional zootherapeutic studies in India: a review*, J Ethnobiol Ethnomed, 4 (2008), p. 17.
27. Norman A Ratcliffe¹, Cicero B Mello, Eloi S Garcia, Tariq M Butt, Patricia Azambuja. *Insect natural products and processes: new treatments for human disease*. Insect Biochem Mol Biol. 2011 Oct;41(10):747-69. doi: 10.1016/j.ibmb.2011.05.007. Epub 2011 May 30.
28. P.W. Pemberton, *Insects and other arthropods used as drugs in Korean traditional medicine*, J Ethnopharmacol, 65 (1999), pp. 207-216.
29. Ramos-Elorduy de Concini, J. and J.M. Pino Moreno. (1988). *The utilization of insects in the empirical medicine of ancient Mexicans*. Journal of Ethnobiology, 8(2), 195-202. (2).
30. R.R.N. Alves, H.N. Alves, *The faunal drugstore: animal-based remedies used in traditional medicines in Latin America*, J Ethnobiol, Ethnomed, 7 (2011), p. 9
31. V. Patricia, V. Oliverio, L. Triny, M. Favián, *Meliponini biodiversity and medicinal uses of pot-honey from El Oro province in Ecuador*, Emir J Food Agric, 27 (2015), p. 502-506.
32. V. Wilsanand, P. Varghese, P. Rajitha, *Therapeutics of Insects and insect products in south indian traditional medicine*, Indian J Tradit Know, 6 (2007), pp. 563-568.
33. Z.R. Guo, *The modification of natural products for medical use*, Acta Pharm Sin B, 7 (2017), pp. 119-136,
34. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N., Spinei R. *Les médicaments modulateurs de l'immunité – une nouvelle strategie dans la therapeutique*. The official journal of the Balkan Medical Union. The XXX-th Balcan Medical Week. The first congress of emergency medicine of the Republic of Moldova. Modern Approaches in Medico-Surgical Emergencies. Chisinau, 2008, p. 337-340.
35. Гикавый В.И., Погоня И.Н., Бачинский Н.Г. *Эффективности имупурина при повреждении печени разной этиологии*. // Материалы научно-практической конференции, «Равноденствие». Минск, 2010, с. 62-65.
36. Гикавый В.И., Бачинский Н.Г., Погоня И.Н. *Изучение гепатотропных свойств энтомологических препаратов*. В Клинической фармакологии и терапии. Казань, Россия, 2010, № 6, с. 254-257.