

# EVOLUȚIA SISTEMULUI PROOXIDANT SUB INFLUENȚA ENTEROSORBȚIEI ȘI OXIGENOBAROTERAPIEI ÎN HEPATITA TOXICĂ ACUTĂ

Elena Bodrug

Catedra Farmacologie și Farmacie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

## Summary

### *The state of prooxidant system under the influence of enterosorbition and hyperbaric oxygenation in acute toxic hepatitis*

In experiments on white rats was established that enterosorbition with carbo activatus and Medicas E does not prevent the reduction of lipid peroxidation products indices activity in the myocardium after 7 and 14 days in rats with acute toxic hepatitis. Also hyperbaric oxygenation and particularly its association with enterosorbent Medicas E contributes to the normalization of these indices during the same time.

## Rezumat

Enterosorbția cu cărbunele medicinal și Medicas E nu preîntâmpină diminuarea activității indicilor produșilor peroxidării lipidelor în miocard după 7 și 14 zile la șobolanii cu hepatită toxică acută. Totodată oxigenobaroterapia și îndeosebi asocierea ei cu enterosorbantul Medicas E în termenii menționați contribuie la normalizarea acestor indici.

## Introducere

Afecțiunile toxice ale ficatului, provocate de xenobiotice (toxice industriale, medicamente etc.), constituie o pondere considerabilă în maladiile hepatice. Tetraclorura de carbon (CCl<sub>4</sub>) reprezintă una din cele mai răspândite substanțe nocive întâlnite în diferite domenii ale industriei ce poate provoca leziuni hepatice la personalul implicat în procesul de producere. Enterosorbția, datorită mecanismelor variate de acțiune directe și indirecte, își găsește o utilizare tot mai largă în practica medicală, inclusiv în hepatologie în tratamentul complex al maladiilor hepatice. Oxigenul este necesar proceselor biologice oxidative, îndeosebi pentru substratele energetice indispensabile activității celulei, țesuturilor și organelor, organismului în ansamblul său și, în final, pentru supraviețuirea lui [9]. Însă, folosirea oxigenobaroterapiei (OBT) impune unele obstacole prin capacitatea acesteia de a intensifica procesele POL în anumite condiții dependente de valoarea presiunii, durata expunerii și numărul de ședințe [8].

Un rol important în realizarea hepatotoxicității le revin formelor active ale oxigenului și proceselor de peroxidare a lipidelor (POL) care influențează asupra membranelor lipidice ale hepatocitelor. Atenuarea stresului oxidativ prin antioxidanții exogeni sau molizarea sistemului antioxidant endogen, ar permite de a realiza echilibrul necesar pentru înlăturarea consecințelor nedorite.

Enterosorbantii, inclusiv cărbunii activi și-au demonstrat importanța în tratamentul complex atât al hepatitelor experimentale, cât și al hepatitelor de diferită origine la pacienți (V. Gonciar, 2008, L.Baxan, 2006).

Reieșind din aceste premize am considerat drept **scop** al cercetărilor determinarea modificărilor conținutului hidroperoxidilor lipidici inițiali, intermediari și finali (HPLi, HPLm, HPLf) și a dialdehidei malonice (DAM) sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor în miocard la șobolanii cu hepatită toxică acută.

## Materiale și metode

Experiențele au fost efectuate pe 130 șobolani albi, câte 10 în fiecare lot, cu masa corporală 180-220 g. Hepatita toxică s-a modelat după metoda clasică prin administrarea tetraclorurii de carbon subcutan timp de 4 zile în doza de 0,4ml/100g. Ca enterosorbanți s-au folosit cărbunele medicinal și Medicas E în doze a câte 500mg/kg, care s-au administrat intragastral, începând cu prima zi, timp de 7 și respectiv 14 zile. Grupe similare, cu patologie modelată și tratate cu enterosorbanți, erau supuse acțiunii oxigenului sub presiune de 2026 kPa

timp de 60 minute zilnic pe parcursul a 7 și 10 zile consecutive. Animalele au fost divizate în 13 loturi: 1 – martor; 2 - CCl<sub>4</sub> 7 zile; 3 - CCl<sub>4</sub> 14 zile; 4 - CCl<sub>4</sub> + CM 7 zile; 5 - CCl<sub>4</sub> + CM 14 zile; 6 - CCl<sub>4</sub> + Medicas E 7 zile; 7 - CCl<sub>4</sub> + Medicas E 14 zile; 8 - CCl<sub>4</sub> + OBT 7 zile; 9 - CCl<sub>4</sub> + OBT 14 zile; 10 - CCl<sub>4</sub> + CM + OBT 7 zile; 11 - CCl<sub>4</sub> + CM + OBT 14 zile; 12 - CCl<sub>4</sub> + Medicas E + OBT 7 zile; 13 - CCl<sub>4</sub> + Medicas E + OBT 14 zile. Șobolanii au fost supuși eutanaziei la a 8-a și 15-a zi după care s-a colectat inima pentru studii biochimice. Rezultatele investigațiilor au fost supuse analizei statistice, folosind criteriile „t-Student” și „p”.

În miocardul recoltat s-a determinat concentrația următorilor indici: hidroperoxizii lipidici inițiali, intermediari și finali (HPLi, HPLm, HPLf) și dialdehida malonică (DAM).

### Rezultate și discuții

Analiza literaturii referitoare la acțiunea toxică a tetraclorurii de carbon ne demonstrează, că de rând cu modificările tipice ce survin în ficat, ca organ - țintă de acțiune a hepatotoxicului, datorită stresului oxidativ declanșat se pot produce un șir de perturbări și în alte organe și țesuturi, inclusiv și în miocard.

La administrarea dozelor toxice de tetraclorura de carbon (CCl<sub>4</sub>) timp de 4 zile la a 7-a zi s-a constatat o tendință de majorarea a hidroperoxizilor inițiali (HPLi), hidroperoxizilor intermediari (HPLm) și hidroperoxizilor finali (HPLf) în cord (tab.). La a 14-a zi după pretratarea cu hepatotoxic s-a depistat o normalizare a nivelului HPLi și HPLf, în timp ce conținutul HPLm avea aceeași tendință de creștere (tab.). La administrarea cărbunelui medicinal (CM) în doza de 500 mg/kg timp de 7 zile a menținut concentrația hidroperoxizilor la nivelul animalelor intacte, diminuând acțiunea negativă a CCl<sub>4</sub> (tab.). Un efect similar s-a constatat și la utilizarea CM timp de 14 zile. În acest caz conținutul HPLi s-a micșorat în comparație cu lotul de control (CCl<sub>4</sub>) de la  $1,03 \pm 0,21$  u/c până la  $0,57 \pm 0,05$  u/c ( $P > 0,05$ ), iar cel al HPLm de la  $1,0 \pm 0,12$  până la  $0,83 \pm 0,06$  u/c ( $P > 0,05$ ). Cărbunele activ Medicas E, administrat în doza de 500 mg/kg timp de 7 zile, pe fondalul dozelor toxice de CCl<sub>4</sub>, a manifestat un efect protector prin tendința de normalizare a nivelului HPLi, HPLm și HPLf (tab.). O acțiune similară, dar mai marcată, s-a depistat la utilizarea enterosorbentului Medicas E timp de 2 săptămâni. În acest caz s-a constatat o normalizare a nivelului HPLi și HPLm cu o diminuare mai accentuată a HPLf de la  $0,51 \pm 0,06$  u/c până la  $0,24 \pm 0,04$  u/c ( $P < 0,05$ ). Astfel, rezultatele obținute ne denotă că la administrarea dozelor toxice de CCl<sub>4</sub> are loc o intensificare a proceselor de peroxidare a lipidelor (POL), care conform datelor literaturii sunt de o intensitate maximă în primele 24-48 ore, urmând ca apoi lent să se micșoreze la a 7-a zi, cu normalizarea după 2 săptămâni. Efectele hepatotoxicului au fost preîntâmpinate de cărbunii activi CM și Medicas E, îndeosebi după 14 zile de utilizare.

În cazul expunerii zilnice timp de 7 zile a șobolanilor cu hepatită toxică acută acțiunii oxigenului hiperbar s-a depistat o majorare semnificativă a nivelului hidroperoxizilor în miocard, îndeosebi a HPLi, care au crescut de la  $1,03 \pm 0,21$  u/c în lotul cu CCl<sub>4</sub>, până la  $3,51 \pm 0,1$  u/c ( $P < 0,001$ ) în cel cu oxigenobaroterapie (OBT). O legitate similară s-a constatat și la animalele cu afecțiunea toxică a ficatului care urmau 10 ședințe de OBT (tab.). În acest caz am menționa totuși o tendință de diminuarea a conținutului HPLi, HPLm și HPLf. Efectul oxigenului hiperbar nu era influențat de utilizarea concomitentă a CM timp de 7 și 14 zile (tab.). Administrarea enterosorbantului Medicas E și expunerea la ședințe de OBT timp de o săptămână ne-a relevat o reducere nesemnificativă a conținutului HPLi de la  $3,51 \pm 0,1$  u/c la animalele supuse doar oxigenului hiperbar până la  $3,04 \pm 0,04$  u/c ( $P > 0,05$ ). Utilizarea enterosorbantului Medicas E timp de 14 zile în asocierea cu 10 ședințe de OBT a contribuit la o micșorare și mai importantă a nivelului HPLi de la  $3,2 \pm 0,07$  u/c (în lotul de referință – OBT 10 zile) până la  $1,84 \pm 0,19$  u/c ( $P > 0,05$ ). Analiza rezultatelor obținute ne permit să constatăm, că la utilizarea hepatotoxicului sub acțiunea oxigenului hiperbar are loc o activare mai intensă de formarea a HPLi (de circa 3,5 ori față de lotul cu CCl<sub>4</sub>) și mai redusă a HPLm și HPLf (de circa 1,5-2 ori). Aceste efecte ale OBT practic nu sunt modificate de utilizarea concomitentă a CM, dar sunt

reduse de administrarea cărbunelui activ Medicas E, îndeosebi după 2 săptămâni cu expunerea la 10 ședințe de OBT.

La animalele cu hepatita toxică acută la a 7-a zi s-a constatat o tendință de diminuare a conținutului DAM, iar la a 14-a zi o majorare nesemnificativă (tab.). La administrarea CM timp de 7 zile s-a anihilat efectul hepatotoxicului, iar la utilizarea timp de 2 săptămâni nivelul DAM se menținea la nivelul animalelor din lotul martor (tab.). Sorbentul nou Medicas E la administrarea timp de o săptămână diminuea concentrația DAM în comparație cu lotul de control (CC14) de la  $211,5 \pm 9,3$  până la  $199,6 \pm 11,1$  ( $P < 0,05$ ), iar la tratarea timp de 14 zile era similar cu cel din lotul martor (tab.).

Tabelul 1

**Modificările activității POL la șobolani cu hepatita toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor**

<b>Nr. gr.</b>	<b>Condițiile experienței</b>	<b>HPL-inițiali, <math>M \pm m</math>, u/g.ț</b>	<b>HPL-intermediari, <math>M \pm m</math>, u/g.ț</b>	<b>HPL-finali <math>M \pm m</math>, u/g.ț</b>	<b>DAM, <math>M \pm m</math>, nmol/g.ț</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
1.	Lotul martor	0,70±0,05	0,78±0,14	0,38±0,03	225,9±16,2
2.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 7 zile P (1, 2)	1,03±0,21 >0,05	1,0±0,12 >0,05	0,51±0,06 >0,05	211,5±9,3 >0,05
3.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 14 zile P (1, 3) P (2, 3)	0,62±0,07 >0,05 >0,05	0,88±0,03 >0,05 >0,05	0,36±0,04 >0,05 >0,05	237,9±15,6 >0,05 >0,05
4.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 4) (P 2, 4)	0,73±0,08 >0,05 >0,05	0,76±0,12 >0,05 >0,05	0,39±0,04 >0,05 >0,05	245,1±25,3 >0,05 >0,05
5.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 5) (P 3, 5) P (4, 5)	0,57±0,05 >0,05 >0,05 >0,05	0,83±0,06 >0,05 >0,05 >0,05	0,37±0,04 >0,05 >0,05 >0,05	228,5±6,6 >0,05 >0,05 >0,05
6.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 6) P (2, 6) (P 4, 6)	0,62±0,06 >0,05 >0,05 >0,05	0,90±0,13 >0,05 >0,05 >0,05	0,42±0,06 >0,05 >0,05 >0,05	199,6±11,1 >0,05 >0,05 >0,05
7.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 7) P (3, 7) (P 5, 7)	0,70±0,04 >0,05 >0,05	0,77±0,11 >0,05 >0,05	0,24±0,04 <0,01 <0,05	234,3±15,4 >0,05 >0,05

	P (6, 7)	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05	<0,05 <0,05	>0,05 >0,05
8.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + OBT – 7 zile P (1, 8) P (2, 8)	3,51±0,1 <0,001 <0,001	1,5±0,08 <0,001 <0,01	0,61±0,03 <0,001 <0,01	218,8±12,6 >0,05 >0,05
9.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 9) P (3, 9) (P 8, 9)	3,2±0,07 <0,001 <0,001 >0,05	1,25±0,12 <0,05 <0,01 >0,05	0,52±0,02 >0,05 <0,01 <0,05	170,5±7,4 <0,01 <0,001 <0,01
10.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 10) P (2, 10) (P 4, 10)	3,28±0,11 <0,001 <0,001 <0,001	1,40±0,08 <0,001 <0,05 <0,001	0,63±0,04 <0,001 >0,05 <0,001	214,1±9,6 >0,05 >0,05 >0,05
11.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 11) P (3, 11) (P 5, 11) P (10, 11)	3,52±0,94 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	1,46±0,09 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,68±0,07 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	169,7±17,5 <0,05 <0,01 <0,01 <0,05
12.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/ 100 g) + OBT – 7 zile P (1, 12) P (2, 12) (P 6, 12) P (10, 12)	3,04±0,04 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	1,35±0,11 <0,01 <0,05 <0,05 >0,05	0,67±0,13 <0,05 >0,05 >0,05 >0,05	240,0±9,4 >0,05 <0,05 <0,01 <0,001
13.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/ 100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 13) P (3, 13) (P 7, 13) P (11, 13) P (12, 13)	1,84±0,19 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	1,4±0,12 >0,05 <0,05 <0,05 <0,05	0,66±0,06 >0,05 <0,05 <0,05 >0,05	214,8±5,2 >0,05 >0,05 >0,05 <0,05 <0,05

La animalele cu hepatită toxică acută care erau expuse acțiunii oxigenului sub presiune s-a depistat o micșorare dependentă de numărul ședințelor OBT. Astfel, dacă după 7 expoziții concentrația DAM diminuea de la  $225,9 \pm 16,2$  până la  $218,8 \pm 12,6$  ( $P > 0,05$ ), atunci după 10 ședințe de OBT, de la  $225,9 \pm 16,2$  până la  $170,5 \pm 7,4$  ( $P < 0,01$ ). La asocierea CM cu oxigenul hiperbar s-a constatat o reducere a nivelului DAM dependentă de durata tratamentului, fiind

semnificativă după 14 zile (tab. ). În cazul tratamentului combinat cu Medicas E și OBT timp de 7 și 14 zile nu s-au constatat modificări esențiale ale conținutului de DAM, dar care avea tendințe opuse acțiunii hepatotoxicului. Rezultatele obținute ne denotă, că nivelul DAM în hepatita toxică acută nu suferă modificări esențiale, care nu sunt semnificativ influențate de cărbunii activi. Oxigenul sub presiune, îndeosebi la o utilizare timp de 10 zile consecutive, micșora concentrația DAM , efect păstrat și la asocierea cu enterosorbția.

Analiza rezultatelor obținute cu cele din literatură, ne permit să presupunem că CCl<sub>4</sub> exercită efect hepatotoxic prin mai multe mecanisme. Unul din cele mai probabile mecanisme constă în intensificarea peroxidării lipidelor. Astfel, s-a depistat o corelare între creșterea transaminazelor în ser și produselor peroxidării lipidelor în miocard [1,2,3,4,5,6] și, în primul rând, a dialdehidei malonice [1]. Hepatotoxicitatea CCl<sub>4</sub> se manifestă prin formarea radicalilor liberi alchil (CCl<sub>3</sub>) și Cl<sup>-</sup> care acționează asupra lipidelor membranare cu declanșarea peroxidării lipidelor (POL) responsabile de dereglarea proprietăților de barieră a membranelor, proceselor bioenergetice și funcțiilor celulare, creșterea efluxului enzimelor hidrolitice, lizozomale și survenirea dereglărilor morfologice [8].

### Concluzii

- Enterosorbanții, OBT și asocierea lor nu previn dezvoltarea hepatitei toxice acute, ci influențează benefic evoluția acesteia.
- Cărbunele medicinal și enterosorbantul Medicas E manifestă tendință de restabilire a indicilor sistemului prooxidant după 7 zile și normalizarea indicilor nominalizați după 14 zile, pe când OBT contribuie la corecția acestora după 10 ședințe.
- Enterosorbția și OBT își suplimentează efectul benefic în tratamentul hepatitei experimentale datorită acțiunii detoxicante și antihipoxice.

### Bibliografie

1. Campo G.M. et al. Free Radic Res., 2001; apr; 34 (4); p. 379-393.
2. El-Khatib A.S. al., Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 2001; jul-aug.; 110 (1-2); p. 3-16.
3. El-Khatib A.S. al., Natur forsh [C] 2002; mar-apr.; 57 (3-4); p. 379-385.
4. Germano M.P. et al., J. Pharm. Pharmacol., 2001; nov; 53 (11); p. 1569-1574.
5. Noa M. Et al., Drugs Exp. Clin. Res., 2002; 28 (5); p. 177-183
6. Shukla S. Et al., Indian J. Exp. Biol., 2004; oct; 42 (10); p. 993-997.
7. Гипербарическая медицина (Практическое руководство). Под ред. Д. Матвеева. //Лаборатория знаний.- Москва.- Бином.- 2009.- с. 54-77.
8. Куценко С. А. Основы токсикологии, 2002; с.
9. Проняева Е.Д. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении токсического гепатита. //Вопросы гипербарической медицины. Москва.- 2010.- № 1-2.- с. 59-60.

## REZISTENȚA MICROBIANĂ INTRASPITALICEASCĂ – PROBLEME ȘI REZOLVĂRI

Ludmila Bumacov

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Intrahospital microbial resistance – problems and solutions*

The sensibility results analysis of pathogenic agents to the antibacterial remedies demonstrated an increase of the microbial resistance incidence to the important group of antibiotics and chemotherapeutics. Intrahospital infections caused by piocianic, acynetobacter,