

grampozitive, gramnegative și funghi. Studiile au constatat activități pronunțate antibacteriene și antifungice ale produselor vegetale obținute din materie primă autohtonă.

Concluzii

1. Hipeforina de dietilamoniu posedă activitate bacteriostatică și bactericidă mai pronunțată asupra bacteriilor grampozitive.

2. Sanguiritrina și sanguirisalul exercită efect antibacterian mai pronunțat asupra bacteriilor gramnegative, fiind mai active față de *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cereus* decât hiperforina de dietilamoniu.

3. Uleiul volatil de monardă cu sau fără timochinon a demonstrat activitate mai pronunțată față de bacteriile grampozitive și cele gramnegative, precum *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* și *Pseudomonas aeruginosa*.

4. Efect antimicotic mai semnificativ față de *Candida albicans* a manifestat uleiul volatil de monardă fără timochinon și mai puțin semnificativ – uleiul cu timochinon.

Bibliografie

- Benea E., Popescu C., Popescu G.A. *Ghidul Angelescu – Terapie antimicrobiană*. Ed. a 3-a. București: Editura Houston NPA, 2012, 312 p. ISBN: 973-86612-2-6.
- Brabec M.J., Simanek V. *Sanguinarine and chelerythrine: assessment of safety on pigs inninety days feeding experiment*. In: Food Chem. Toxicol., 2004, nr. 42, p. 85–91.
- Casian A., Casian I. *Obținerea sării dietilamoniu de hiperforină din herba de sunătoare (Hypericum perforatum L.)*. În: Intellectus 2. Revistă de proprietate intelectuală, 2013, nr. 2, p. 95-97.
- Chaturvedi M.M., Kumar A., Darnay B.G., et al. *Sanguinarine (pseudochelerythrine) is a potent inhibitor of NF- κ B activation, I κ B phosphorylation, and degradation*. In: J. Biol. Chem., 1997, nr. 272, p. 30129–30134.
- Drșata J., Ulrichova J., Walterova D. *Sanguinarine and chelerythrine as inhibitors of aromatic amino acid decarboxylase*. In: J. Enzym. Inhib., 1996, nr. 10, p. 231–237.
- European Centre for Disease Prevention and Control, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET)*, Stockholm, ECDC, 2015.
- Hatem M.E. *Studies on the antimicrobial activity of Nigella sativa seed (Black cummin)*. In: Journal of Ethnopharmacology, 1991, nr. 34, p. 275-278.
- Khan M.A., M.K. Ashfaq, H.S. Zuberi, A.H. Zuberi. *The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from Nigella sativa seed*. In: Phytotherapy Research, 2003, nr. 17, p. 183-186.
- Morsi N.M. *Antimicrobial effect of crude extracts of Nigella sativa on multiple antibioticresistant bacteria*. In: Acta Microbiologica Polonica, 2000, nr. 49, p. 63-74.
- Popescu G.A., Pistol A., Șerban R. *Consumul de antibiotice. Rezistența microbiană și infecții nosocomiale în România în 2012*. București, 2015.
- Randhawa M.A., Al-Ghamdi M.S. *A review of the pharmacotherapeutic effects of Nigella sativa*. In: Pakistan Journal of Medical Research, 2002, nr. 41, p. 77-83.
- Rawling M.D., Merrifield D.L., Davies S.J. *Preliminary assessment of dietary supplementation of Sangrovit® on red tilapia (Oreochromis niloticus) growth performance and health*. In: Aquaculture, 2009, nr. 294, p. 118–122.
- Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. *A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L.* In: J. Ethnopharmacol., 2010; nr. 131(3), p. 511-521.
- Saroglou V., Marin P.D., Rancic A., et al. *Composition and antimicrobial activity of the essential oil of six Hypericum species from Serbia*. In: Biochemical Systematics and Ecology, 2007; nr. 35, p. 146-152.
- Schempp C.M., Petz K., Wittmer A., et al. *Antibacterial activity of hyperforin from St. John's Wort, against multiresistant Staphylococcus aureus and gram positive bacteria*. In: Lancet, 1999; nr. 353, p. 2129.
- Tolkunova N.N., Cheuva E.N., Bidyuk A.Ya. *Effect of medicinal plant extracts on microorganism development*. In: Pishchevaya Promyshlennost, 2002; nr. 8, p. 70-71.
- Vichkanova S.A. *Sanguiritrine (Methodological Recommendations to Specialists)* [in Russian]. In: VILAR, Moscow, 2002, p. 1–24.

Corina Scutari, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.375:595.78

ARTROPODELE – O SURSĂ BOGATĂ DE MEDICAMENTE

Carolina CATCOV, Ina POGONEA, Victor GHICAVÎI,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Din cele mai vechi timpuri, insectele și produsele derivate din insecte au fost folosite pe larg în vindecarea populației. Aloferonul, un compus antimicrobian produs de larvele de muște, familia Calliphoridae, are proprietăți antivirale și antitumorale. Veninul furnicii roșii, datorită efectului imunomodulator, se utilizează în tratamentul artritei și reumatismului. În condiții de laborator, produsele albinelor de miere au demonstrat o multitudine de proprietăți benefice în diferite patologii. Din insectele de ordinul Lepidoptera, familia Lemantria, la diferite stadii de dezvoltare s-au sintetizat imupurinul, adenoprosinul și entoheptinul, demonstrându-se efectul lor antiinflamator, imunomodulator și hepatoprotector. Așadar, combinarea compușilor derivați din insecte cu tratamentele convenționale poate oferi beneficii suplimentare în eradicarea totală a patologiilor.

Cuvinte-cheie: artropode, entomopreparate, insecte

Summary**Arthropods – a rich source of medicines**

Since ancient times, insects and insect-derived products have been widely used in the healing of the population. Aloferon, an antimicrobial compound produced by mold larvae, has an antiviral and antitumoral property. The venom of the red ant, due to the immunomodulatory effect, is used in the treatment of arthritis and rheumatism. Honey bee products demonstrate in laboratory conditions a multitude of beneficial properties in various pathologies. From the Lepidoptera insects, the *Leptantria* family, at different stages of development, has been synthesized imupurin, adenoprosin and entoheptin, demonstrating their antiinflammatory, immunomodulatory and hepatoprotective effect. Combining insects with conventional treatments may provide further benefit.

Keywords: arthropods, entomological preparations, insects

Резюме**Членистоногие – богатый источник лекарств**

Издавна насекомые и продукты, полученные из насекомых, широко применялись в лечении у многих народов. Противомикробным средством, полученным из личинок мух, является алоферон, который также обладает противовирусными и противоопухолевыми свойствами. Красный муравьиный яд, обусловленный иммуномодулирующим эффектом, используется при лечении артрита и ревматизма. Продукты жизнедеятельности пчел демонстрируют множество полезных свойств при различных патологиях. Из насекомых *Lepidoptera* семейства *Leptantria*, на разных стадиях развития, были синтезированы такие препараты как: имупурин, аденопросин и энтохептин, которые оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее и гепатопротекторное действие. Таким образом, продукты, полученные из насекомых, могут обеспечивать дополнительные преимущества при лечении заболеваний.

Ключевые слова: артроподы, энтомологические препараты, насекомые

Introducere

Insectele ocupă toate nișele imaginabile terestre și de apă dulce de pe Pământ. Drept urmare, ele au avut o serie de interacțiuni uluitoare cu alte organisme, ceea ce le-a permis evoluția lor în timp, sintetizând o varietate enormă de compuși pentru a se proteja pe ele însele sau pentru a-i ataca pe alții. [1]. Artropodele reprezintă o sursă bogată și neexplicată de compuși medicamentoși noi [11]. De secole întregi, insectele au fost utilizate pe scară largă în tratamentul maladiilor, totuși, studii entomologice medicale au fost efectuate relativ puține de la apariția revoluționară a antibioticelor. Utilizarea pe larg a antimicrobielenor a limitat domeniul farma-

coentomologic, însă creșterea infecțiilor rezistente la antibiotice a reînnoit interesul în căutarea unor compuși utili noi din natură, cunoscut sub numele de „bioprospecting” [1].

Știința modernă este construită pe baze antice și pe programe de „descoperire a produselor naturale” stabilite de companiile farmaceutice, care ne furnizează medicamente ce ar putea trata cancerul, infecțiile și multe alte afecțiuni. Însă descoperirea medicamentelor din natură este departe de a fi simplă. Este destul de greu să se adune suficiente părți din sursa de materie primă, dar și mai greu este să se izoleze exact compusul chimic medicinal și apoi să se producă în cantități mari [1].

Folosirea, la nivel mondial, în scopuri medicale a insectelor și al altor artropode a fost revizuită de Meyer-Rochow [3], care descrie grupurile majore de insecte, păianjeni, viermi, moluște și discută potențialul lor de furnizori de componente bioactive.

Din numărul mic de insecte investigate, au fost identificați mai mulți compuși activi. De exemplu, aloferonul, un compus antimicrobian produs de larvele de muște, familia *Calliphoridae*, este utilizat ca agent antiviral și antitumoral în Coreea de Sud și Rusia [1]. De asemenea, s-a studiat un compus extras din veninul viespii *Polybia paulista*, care poate distruge celulele canceroase fără a afecta celulele normale [1].

Centipedele nevertebrate din familia *Scolopendra* sunt utilizate în tratamentul tetanosului, convulsiilor și epilepsiei [8]. Veninul furnicilor roșii posedă proprietăți antibacteriene [3], antitumorale [13], anti-îmbătrânire și contribuie la creșterea virilității și fertilității [13].

Apiterapia este utilizarea în scopuri medicale a produselor de albine, cum ar fi mierea, polenul, pâinea de albine, propolisul, jeleul regal și veninul acestor insecte [7]. Produsele de albine au demonstrat în studii de laborator efecte antimicrobiene capabile să distrugă bacteriile rezistente la antibiotic [9], precum și efecte antioxidante, antimutagenice [14], antivirale [12], anestezice, antiinflamatorii și estrogenice [3].

Explorarea corectă a resurselor naturale și cercetarea nemijlocită a artropodelor este o victorie a omului pe parcursul evoluției. Inspirându-ne din arsenalul bogat de compuși activi medicamentoși deja studiați și din efectele farmacologice benefice în diferite patologii, devine indiscutabil faptul că insectele reprezintă o sursă de medicamente noi pentru viitor. Astfel, un domeniu relativ nou în imunofarmacologie sunt *produsele entomologice* – preparate bazate pe sistemul imunitar al insectelor.

Material și metode

Activitatea noastră, în cadrul Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică a USMF, este o continuare și o argumentare că natura este un „rezervor” imens de substanțe medicamentoase. Au fost elaborate și studiate preparate entomologice din insecte de ordinul *Lepidoptera*, familia *Lemantria*, la diferite stadii de dezvoltare. Acestea au fost obținute prin tehnologie specială din ouăle, pupele, larvele și insectele mature. Au fost aplicate așa metode de cercetare ca reacția de formare a rozetelor și metoda imunofluorescenței cu anticorpi monoclonali.

În scopul evaluării eficacității tratamentului complex cu preparate entomologice la pacienții cu hepatită cronică virală C, în studiu au fost incluși 15 pacienți cu hepatită cronică virală C cu vârsta cuprinsă între 24 și 60 de ani și cu o durată a maladiei de 4-6 ani.

Eficacitatea preparatelor a fost studiată în baza loturilor experimentale și de control pe animale de laborator (șoricel).

Rezultate și discuții

Preparate entomologice studiate includ întregul spectru de *aminoacizi neesențiali* (acidul asparaginic, serina, acidul glutamic, prolina, cisteina, glicina, alanina, tirozina) și *aminoacizi esențiali* (treonina, valina, metionina, izoleucina, leucina, fenilalanina, histidina, lizina, arginina, triptofanul). Dintre ei menționăm acizii aminici imunoactivi: acidul asparaginic, treonina, serina, asparagina, acidul glutamic, alanina, valina, cisteina, acidul γ -aminobutiric, triptofanul. În afară de proteine, lipide și glucide, componentele insectelor conțin keratină și antioxidanți, care constituie aproximativ 4-5%, în funcție de stadiul de dezvoltare și specia de insectă. Un rol important îl au aminoacizii esențiali și cei *semiesențiali*, în primul rând cisteina, care participă la sinteza glutationului, și metionina, care se poate transforma în cisteină sau poate stimula procesele de sulfatare prin donarea sulfat-ionului [4, 5].

Faptul că insectele pot produce substanțe ce modulează mecanismele principale ale imunității omului a stat la baza sintezei unor noi preparate din insecte, cu diferite proprietăți farmacodinamice, cum ar fi preparatele entomologice din ouă – **adenoprosinul**, pupe – **imupurinul**, larve – **entoheptinul**, iar insectele mature din ordinul *Lepidoptera* reprezintă combinații de aminoacizi, care și sunt responsabili de efectele preparatelor [2].

Cercetările efectuate au relevat 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 de 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 [6].

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 demonstrează acțiunea imunostimulatoare a preparatelor. Procentul limfocitelor B la pacienții examinați a crescut dublu, norma fiind de 5-15%.

Imupurinul a contribuit la reducerea 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 crescut al limfocitelor B [6]. Astfel, experimentele *in vitro* au demonstrat că preparatele entomologice manifestă o **acțiune imunomodulatoare** asupra imunității celulare (majorarea T-helperilor, indicilor 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 imupurinul [6].

A fost supusă evaluării eficacitatea tratamentului complex cu preparate entomologice la pacienții cu hepatită cronică virală C. În studiu s-au aflat 15 pacienți cu hepatită cronică virală C (8 bărbați și 7 femei) 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) [6].

După tratamentul aplicat s-a observat o micșorare a dimensiunilor ficatului și splinei. Activitatea ALAT a fost normală la 5 pacienți și mărită la 10 (până la $2,2 \text{ mmol/h/1}$). După trei luni de terapie, la pacienții cu valori crescute s-a observat o diminuare a activității transaminazei. După tratament, indicii probei cu timol la unii bolnavi 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 persoane) și dezechilibru al funcțiilor imunoreglatoare; leucopenie severă ($2,2-2,3 \times 10^9/l$

– la 5 bolnavi); limfocitoză ușoară (8 pacienți); micșorarea numărului de limfocite TFR (9 bolnavi) și de limfocite TFS (8 pacienți); creșterea concentrației IgG (6 bolnavi) și a complexelor imune circulante (8 pacienți) [6].

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

Creșterea numărului de limfocite T totale a avut loc mai ales pe contul subpopulației de celule teofilinrezistente și mai puțin pe contul celor teofilinsensibile. Tratamentul a fost bine suportat. Reacții adverse nu au fost constatate [6].

Studiul efectului **antiinflamator** ne-a demonstrat că substanțele cercetate nu preîntâmpină inflamația, ci gradul ei de manifestare, îndeosebi după 24 și, respectiv, 48 de ore. Cianoza și durerea la acțiunea mecanică la animalele din loturile experimentale nu este atât de manifestă ca în cel de control și chiar în lotul căruia i s-a administrat diclofenac.

Involuția inflamației la șoricelii care au primit preparatele studiate are loc timp de 24-48 de ore de la inducerea inflamației și nu cedează acțiunii antiinflamatorii a diclofenacului (unul dintre cei mai puternici antiinflamatori nesteroidieni) [10].

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, imupurinului 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 mica față de diclofenac). Imupurinul a manifestat cea mai slabă activitate [10].

Concluzii

1. Este demonstrat faptul că natura înconjurătoare reprezintă un „laborator farmaceutic” indispensabil lumii medicale, ce ne oferă de secole o multitudine de compuși medicamentoși de diferite origini (insecte, gândaci, furnici etc.).

2. Actualmente, pe plan global a crescut interesul față de medicamentele obținute din diverse insecte și din produsele lor (ouă, pupe, larve).

3. Preparatele entomologice au manifestat atât în *in vitro*, cât și *in vivo* diferite proprietăți farmacologice, precum: antiinflamatoare, imunomodulatoare, hepatoprotectoare.

Bibliografie

1. Ababil Wings S.S. *Drugs from bugs: the next blockbuster medicine could be lurking inside an insects*. In: The conversation. Academic rigour, journalistic flair, 2017, January 27.
2. Andrieș L., Olinescu A. *Compendiu de imunologie fundamentală*. Chișinău: Editura „Știința”, 1992, p. 3.
3. Annette Turk. *10 Surprising Uses of Insects in Medicine*. Nursing School Rankings, 2012.
4. Chiu H., Gardner C.R., Dambach D.M. et al. *Role of tumor necrosis factor receptor 1 in hepatocyte proliferation during acetaminophen induced toxicity in mice*. In: Toxicol. Appl. Pharmacol., 2003, Dec. 1; nr. 193 (2)218-227, p. 55.
5. Gao B., Jeong W.I., Tian Z. *Liver: An organ with predominant immunity*. In: Hepatology, 2007, Dec. 31; nr. 47, p. 729-736.
6. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N. ș.a. *Optimizarea tratamentului complex al unor deficiențe*. Chișinău, 2011. 31 p.
7. *Insects boost immune system*. BBC. Retrieved 1 April 2016.
8. Meyer-Rochow V.B. *Therapeutic arthropods and other, largely terrestrial, folk-medicinally important invertebrates: a comparative survey and review*. In: Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 2017, nr. 13, p. 9.
9. Ratcliffe N.A. et al. *Insect natural products and processes: new treatments for human disease*. In: Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2011, nr. 41, p. 747-769.
10. Oțel E., Tutunaru I., Gherman C. ș.a. *Acțiunea antiinflamatoare a preparatelor entomologice*. În: Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”, ediția a IX-a, vol. 1, Chișinău, 2008, p. 207-210.
11. Ramos-Elorduy de Concini J., Pino Moreno J.M. *The utilization of insects in the empirical medicine of ancient Mexicans*. In: Journal of Ethnobiology, 1988, nr. 8(2), p. 195-202.
12. Schnitzler P., Neuner A., Nolkemper S., et al. *Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds*. In: Phytother. Res., 2010, nr. 24, p. 20-28.
13. Srivastava S.K., Babu N., Pandey H. *Traditional insect bioprospecting – As human food and medicine*. In: Indian Journal of Traditional Knowledge, 2009, nr. 8(4), p. 485-494.
14. Wang X.H., Andrae L., Engeseth N.J. *Antimutagenic effect of various honeys and sugars against Trp-p-1*. In: J. Agric. Food Chem., 2012, nr. 50, p. 6923-6928.

Carolina Catcov, asistent universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-69-307-599,
e-mail: harutacarolina@yahoo.com