

# INFLUENȚA PREPARATELOR ENTOMOLOGICE ASUPRA SINDROMULUI DE CITOLIZĂ ÎN AFECȚIUNEA HEPATICĂ ISCHEMICĂ

N.Bacinschi

Catedra farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

## Summary

Hepatic ischemic disease caused by phenylephrine is characterized through the development of an important syndrome of cytolysis manifested by high increasing of the activity of ALAT, AsAT, sorbitoldehydrogenase, and non essential of LDH and its fractions. Imuheptin, imuputin, and especially entoheptin were contributing to the positive evolution of the cytolytic syndrome through the reduction first of all of the ALAT and sorbitoldehydrogenase activity, the enzymes which characterize the functional and morphological state of hepatocytes.

## Rezumat

Afecțiunea hepatică ischemică produsă de fenilefrină se caracterizează prin dezvoltarea unui sindrom manifest de citoliza concretizat prin majorarea semnificativă a activității ALAT, AsAT, sorbitoldehidrogenazei și neesențială a LDH și fracțiilor ei. Imuheptinul, imupurinul și, îndeosebi, entoheptinul contribuiau la ameliorarea evoluției sindromului de citoliză prin reducerea în primul rând a activității alaninaminotransferazei și sorbitoldehidrogenazei, enzime ce caracterizează starea funcțională și morfologică a hepatocitelor.

În hepatitele virale și afecțiuni hepatice medicamentoase (toxice, ischemice, autoimune) se constată lezarea ficatului cu manifestarea sindromului de citoliză (necroză centrolobulară), coleastăză, inflamare mezenchimală, diminuarea funcției detoxicante și de sinteză. În mare măsură acestea sunt confirmate prin determinarea enzimelor specifice sau mai puțin caracteristice: alaninaminotransferazei, aspartataminotransferazei, fosfatazei alcaline,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidazei, lactatdehidrogenazei, sorbitoldehidrogenazei. Afecțiunile ficatului, provocate de xenobiotice, inclusiv medicamente, constituie o pondere considerabilă în maladiile hepatice. Astfel, conform datelor literaturii, leziunile hepatice induse de medicamente sunt în plină creștere (Grigorescu T., 2005). Circa 15 – 30% din insuficiența hepatică fulminantă este produsă de medicamente, iar hepatita acută la pacienții peste 50 ani în 40% cazuri este provocată de preparatele medicamentoase. În Rusia circa 2,7% din pacienții spitalizați sunt cu diagnosticul de afecțiune hepatică acută de origine medicamentoasă (Кудченко С.А., 2002). Un loc important în leziunile hepatice le pot reveni preparatelor ce reduc fluxul sanguin al ficatului (adrenomimeticele, beta-adrenoblocantelor etc.) cu dezvoltarea unui sindrom hipoxic. Reieșind din aceste considerente devine oportun studiul eficacității preparatelor cu efect hepatoprotector în leziunile ischemice prin utilizarea vasoconstrictoarelor.

## Materiale și metode

În experimente s-au utilizat 63 șobolani albi, la care s-a indus leziunea hepatică prin administrarea alfa-adrenomimeticului fenilefrina pentru a obține o afecțiune de tip ischemic. Cu acest scop fenilefrina s-a introdus parenteral în doza sumară de 125 mg/kg (I zi – 10 mg/kg, II zi – 15 mg/kg, III-VII zi – câte 20 mg/kg). Animalele au fost subdivizate în 9 grupe: I- lotul intact; II – fenilefrina în doza sumară 125 mg/kg timp de 7 zile; III- fenilefrina în doza sumară 125 mg/kg + entoheptin 500 mg/kg per os timp de 7 zile; IV - fenilefrina în doza sumară 125 mg/kg + imuheptin 500 mg/kg per os timp de 7 zile; V- fenilefrina în doza sumară 125 mg/kg + imupurin 500 mg/kg per os timp de 7 zile; VI - fenilefrina în doza sumară 125 mg/kg timp de 7 zile la a 14 zi; VII - fenilefrina în doza sumară 125 mg/kg + entoheptin 500 mg/kg per os timp de 14 zile; VIII - fenilefrina în doza sumară 125 mg/kg + entoheptin 500 mg/kg per os timp de 14 zile; IX - fenilefrina în doza sumară 125 mg/kg + entoheptin 500 mg/kg per os timp de 14 zile. Substanțele cercetate se administrau intern, fiind amestecate în bolul alimentar. După 7 și 14 zile de pretratate animalele erau eutanazate prin anestezie generală, sângele colectat pentru

determinarea aspartataminotransferazei (AsAT), alaninaminotransferazei (AlAT), lactatdehidrogenazei și fracțiilor 1 și 2 (LDH, LDH<sub>1-2</sub>) și sorbitoldehidrogenazei (SDH).

### Rezultate și discuții

Administrarea timp de 7 zile a fenilefrinei în doza sumară de 125 mg/kg a contribuit la o majorarea în ser a activității LDH de la 1710,1±125,6 până la 1988,1±191,0 (cu 16%, P>0,05), iar a fracțiilor LDH<sub>1-2</sub> de la 959,0±166,7 până la 1124,1 ±126,5 (cu 17%, P>0,05). Am menționa că în acest caz s-a constatat o creștere proporțională a enzimei și fracțiilor 1 și 2 cu menținerea raportului LDH<sub>1-2</sub>/LDH egal cu 56%. La administrarea din prima zi a entoheptinului în doza de 500 mg/kg pe parcursul unei săptămâni s-a relevat, că activitatea LDH era la nivelul animalelor intacte, iar a LDH<sub>1-2</sub> a crecut cu 24%, constituind 69% din activitatea totală a enzimei (tab.1). La folosirea concomitentă a imuheptinului cu alfa-adrenomimeticiu timp de 7 zile s-a constatat o tendință de majorare a activității LDH (cu 39%), îndeosebi pe fondalul LDH<sub>1-2</sub> (cu 56%) cu modificarea raportului LDH<sub>1-2</sub>/LDH până la 67% ( tab.1). Legitate similară s-a depistat și la utilizarea imupurinelui pe fomalul fenilefrinei (tab.1).

La a 14 zi în lotul de control s-a constatat o tendință de micșorare a activității LDH și LDH<sub>1-2</sub> în comparație cu a 7 zi cu o majorare neesențială a raportului LDH<sub>1-2</sub>/LDH până la 60% față de 56% la a 7 zi (tab.1). Administrarea entoheptinului timp de 2 săptămâni a contribuit la o diminuare neesențială a LDH<sub>1-2</sub>, dar cu restabilirea raportului LDH<sub>1-2</sub>/LDH la nivelul animalelor intacte (56%). După 14 zile de folosire a imuheptinului s-a depistat o reducere mai importantă a activității LDH și LDH<sub>1-2</sub> cu micșorarea raportului LDH<sub>1-2</sub>/LDH de la 67% până la 58% în comparație cu a 7 zi (tab.1). Imupurinel, administrat timp de 2 săptămâni, a diminuat neesențială activitatea LDH și LDH<sub>1-2</sub> cu restabilirea raportului LDH<sub>1-2</sub>/LDH la nivelul lotului de control (60%) la a 14 zi (tab.1).

Rezultatele obținute ne permit să concluzionăm, că fenilefrina produce o afectare ischemică în organism cu majorarea proporțională a activității totale a LDH și fracțiilor LDH<sub>1-2</sub>. Entoheptinul cel mai efectiv preîntâmpina creșterea LDH totale fără a influența semnificativ cea a LDH<sub>1-2</sub>. Imuheptinul și imupurinel, deși nu preîntâmpină majorarea activității LDH totale, spre deosebire de lotul de control modifică raportul LDH<sub>1-2</sub>/LDH spre prevalarea fracțiilor musculare (cardiace, musculaturii striae) în termenii precoci ai afecțiunii ischemice. După 2 săptămâni de administrare a preparatelor entomologice activitatea enzimelor studiate manifestau tendință de micșorare cu restabilirea raportului LDH<sub>1-2</sub>/LDH la nivelul lotului intact. Putem presupune că dacă fenilefrina produce modificări ischemice a ficatului, cordului relevată prin creșterea atât a LDH totale, cât și a LDH<sub>1-2</sub>, atunci preparatele entomologice pot preveni dereglările cauzate de vasoconstricția alfa-adrenergică la nivelul ficatului, fără a influența astfel de modificări din partea cordului, muscuclaturii scheletice, îndeosebi în termenii precoce (7 zile). În termenii tardivi preparatele cercetate tind să reducă activitatea LDH și LDH<sub>1-2</sub>; precum și a raportului LDH<sub>1-2</sub>/LDH. În condițiile afecțiunii ischemice, induse de fenilefrină, entoheptinul manifesta o acțiune protectoare mai superioară față de imuheptin și imupurin.

Studiul activității SDH la animalele cu afecțiune hepatică ischemică a demonstrat o creștere a acesteea de la 5,76 ±0,49 până la 10,99± 1,53 U/L (P<0,001). Administrarea concomitentă a entoheptinului cu fenilefrina timp de 7 zile a preîntâmpinat majorarea activității enzimei respective (tab.1). Acțiune benefică a manifestat și imupurinel, astfel că activitatea SDH a constituit 6,28±0,57 față de 10,99± 1,53 U/L (P<0,05). La lotul de control cu fenilefrină. Imuheptinul de asemenea a redus activitatea SDH după o săptămână de utilizare concomitentă cu alfa-adrenomimeticiu (tab.1).

La animalele netratate la a 14 zi activitatea SDH s-a redus de la 10,99± 1,53 până la 7,58 ± 0,45 U/L (P>0,05) sau cu 69%. Entoheptinul si-a menținut efectul la nivelul termenilor precoce, iar imuheptinul și imupurinel au contribuit la normalizarea activității SDH (tab.1).

Analiza rezultatelor obținute ne denotă, că preparatele entomologice în termenii precoci și tardivi preîntâmpină majorarea în ser a activității SDH, enzimă oxidativă citoplasmatică, specifică pentru leziunile hepatice acute.

Tabelul 1 Modificările conținutului LDH, LDH<sub>1-2</sub> și SDH în ser la șobolani cu afecțiunea hepatică experimentală cu fenilefrină

Grupele de animale	Numărul de animale	LDH, U/L	LDH <sub>1-2</sub> , U/L	SDH, U/L
1. Lotul intact	7	1710,1±125,6	959,0±166,7	5,76 ±0,49
2. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg peste 7 zile	7	1988,1±191,0 P <sub>1-2</sub> >0,05	1124,1 ±126,5 P <sub>1-2</sub> >0,05	10,99± 1,53 P <sub>1-2</sub> <0,001
3. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg +entoheptin 500 mg/kg 7 zile	7	1712,7±213,0 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	1187,2±260,4 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	6,21±0,4 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05
4. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + imuheptin 500 mg/kg 7 zile	6	2385,0±365,4 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05	1501,9±394,6 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05	7,73±0,93 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05
5. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + imupurin 500 mg/kg 7 zile	6	2245,7±219,2 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05	1413,2±217,0 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05	6,28±0,57 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>2-5</sub> <0,05
6. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg peste 14 zile	7	1862,7±225,2 P <sub>1-6</sub> >0,05 P <sub>2-6</sub> >0,05	1112,1±94,0 P <sub>1-6</sub> >0,05 P <sub>2-6</sub> >0,05	7,58 ± 0,45 P <sub>1-6</sub> >0,05 P <sub>2-6</sub> >0,05
7. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + entoheptin 500 mg/kg 14 zile	7	1775,7±216,7 P <sub>1-7</sub> >0,05 P <sub>3-7</sub> >0,05 P <sub>6-7</sub> >0,05	1019,3±147,8 P <sub>1-7</sub> >0,05 P <sub>3-7</sub> >0,05 P <sub>6-7</sub> >0,05	6,55±0,54 P <sub>1-7</sub> >0,05 P <sub>3-7</sub> >0,05 P <sub>6-7</sub> >0,05
8. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + imuheptin 500 mg/kg 14 zile	7	1897,0±226,3 P <sub>1-8</sub> >0,05 P <sub>4-8</sub> >0,05 P <sub>6-8</sub> >0,05	1110,8±109,6 P <sub>1-8</sub> >0,05 P <sub>4-8</sub> >0,05 P <sub>6-8</sub> >0,05	4,95±0,58 P <sub>1-8</sub> >0,05 P <sub>4-8</sub> <0,05 P <sub>6-8</sub> >0,05
9. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + imupurin 500 mg/kg 14 zile	7	2203,8±149,9 P <sub>1-9</sub> <0,05 P <sub>5-9</sub> >0,05 P <sub>6-9</sub> >0,05	1332,4±167,4 P <sub>1-9</sub> >0,05 P <sub>5-9</sub> >0,05 P <sub>6-9</sub> >0,05	5,53±0,88 P <sub>1-9</sub> >0,05 P <sub>5-9</sub> >0,05 P <sub>6-9</sub> >0,05

După administrarea intraperitoneală a fenilefrinei în doza sumară de 125 mg/kg peste 7 zile în lotul de control s-a constatat o creștere a activității ALAT de la 56,7±2,8 până la 90,3± 8,4 U/L în ser (P<0,05) și AsAT de la 164,2±10,9 până la 200,8±11,6 U/L (P<0,05). La animalele care au ingerat entoheptin în doza de 500 mg/kg pe parcursul a 7 zile s-a determinat o diminuare nesemnificativă a activității AsAT și vădită a ALAT. O tendință de micșorare a ALAT s-a depistat și după administrarea imupurinelui și, îndeosebi, imuheptinului, în timp ce activitatea AsAT nu suferea modificări esențiale (tab.2)

Tabelul 2 Modificările activității AsAT, AlAT în ser la șobolani în hepatita toxică experimentală cu fenilefrină

Grupele	Numărul de animale	AsAT, U/L	AlAT, U/L
1. Lotul intact	7	164,2±10,9	56,7±2,8
2. Fenilefrina în doza 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. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg +entoheptin 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. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + imuheptin 500 mg/kg 7 zile	6	203,2±15,0 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05	67,8±7,2 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05
5. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + imupurin 500 mg/kg 7 zile	6	211,7±14,2 P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05	71,5±4,4 P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05
6. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg peste 14 zile	7	200,7±28,6 P <sub>1-6</sub> >0,05 P <sub>2-6</sub> >0,05	74,0±8,5 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05
7. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + entoheptin 500 mg/kg 14 zile	7	190,6±11,9 P <sub>1-7</sub> >0,05 P <sub>3-7</sub> >0,05 P <sub>6-7</sub> >0,05	78,1±7,0 P <sub>1-7</sub> <0,05 P <sub>3-7</sub> >0,05 P <sub>6-7</sub> >0,05
8. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + imuheptin 500 mg/kg 14 zile	7	192,6±14,2 P <sub>1-8</sub> >0,05 P <sub>4-8</sub> >0,05 P <sub>6-8</sub> >0,05	73,8±4,0 P <sub>1-8</sub> >0,05 P <sub>4-8</sub> >0,05 P <sub>6-8</sub> >0,05
9. Fenilefrina în doza sumară de 125 mg/kg + imupurin 500 mg/kg 14 zile	7	181,3±11,5 P <sub>1-9</sub> >0,05 P <sub>5-9</sub> <0,05 P <sub>6-9</sub> >0,05	67,7±3,6 P <sub>1-9</sub> >0,05 P <sub>5-9</sub> >0,05 P <sub>6-9</sub> >0,05

La a 14 zi după injectarea intraperitoneală a alfa-adrenomimeticului activitatea AsAT și AlAT în ser era mai mare față de animalele intacte, dar se constata o reducere neesențială a conținutului AlAT față de șobolani după administrarea fenilefrinei la a 7 zi. În grupele de animale la care se utilizau substanțele cercetate nu s-au determinat modificări esențiale ale activității transaminazelor față de lotul de control la a 14 zi. Doar imupurinul a contribuit la o diminuare a activității AsAT în comparație cu lotul după 7 zile (tab.2). Reșind din faptul că transaminazele ne reflectă starea permeabilității membranare și se consideră ca markeri a sindromului de citoliză, putem afirma că în cazul administrării intraperitoneale a fenilefrinei are loc o afectare ischemică a hepatocitelor cu o manifestare mai intensă la a 7 zi cu o tendință de restabilire a AlAT după 14 zile, în timp ce AsAT rămânea la nivelul lotului după 7 zile. Posibil, că originea AsAT este nu numai hepatică, dar și cardiacă. Din substanțele cercetate doar entoheptinul provoaca o diminuare mai accentuată a hiperfermentemiei, îndeosebi după 7 zile de folosire, deși nu se constată normalizarea completă a parametrilor studiați.

E necesar de menționat, că substanțele cercetate micșorau mai esențial nivelul AlAT ce ne denotă despre o influență preponderentă a lor asupra ficatului. Tot odată putem să afirmăm, că nici una din substanțele cercetate nu preîntâmpină afectarea hepatocitelor, ci doar contribuie la

restabilirea mai rapidă a funcțiilor lor. Activitatea AsAT era influențată de substanțele cercetate în termenii mai târzi ai afecțiunii ischemice, indusă de fenilefrină (V.Ghicavî și coaut 2006).

Ischemia fenilefrinică poate fi determinată de particularitățile morfo-funcționale ale ficatului. Astfel, în I zonă – periportală (în jurul arterei hepatice, venei portale, ductului biliar) – zona funcțională principală în care sângele conține concentrațiile cele mai mari de oxigen, substanțe nutritive, xenobiotice, metabolizate de ficat. În această zonă se determină cel mai intens proces de sinteză a proteinelor și glicogenului, precum și cea mai mare cantitate de mitocondrii și enzime ale ciclului Krebs. Afectarea hepatocitelor poate fi cauzată de: vasoconstricție cu diminuarea aportului de oxigen și substanțe nutritive; creșterea concentrației calciului liber intracelular; dereglarea proceselor plastice și bioenergetice; inițierea proceselor POL și de formarea a radicalilor liberi. Preparatele entomologice, prin conținutul bogat de aminoacizi esențiali și non-esențiali, complexe lipoproteice și antioxidanți, pot contribui la anihilarea dereglărilor ischemice și consecințelor lor în termenii târzi ai afecțiunii experimentale indusă de fenilefrină.

### **Bibliografie**

1. Grigorescu M., Tratat de hepatologie, București, 2005
2. V. Ghicavî și coaut., Revista farmaceutică a Moldovei, 2006, ediție specială, 26 – 34;
3. Куценко С.А, Основы токсикологии, 2002.

## **INFLUENȚA ENTEROSORBANTULUI MEDICAS E ASUPRA METABOLISMULUI PROTEIC ȘI AZOTAT**

**Elena Bodrug**

Catedra Farmacologie și Farmacie clinică

### **Summary**

#### ***The influence of medicas e on the proteic and nitric metabolism***

In experiments on white rats the influence of enterosorbent Medicas E on indices was studied. The intragastric administration of the drug during 10 days hasn't shown significant modification of urea and creatinine concentration. Only an elevation of uric acid concentration and reduction of general protein and albumine levels were established.

### **Rezumat**

În experiențe pe șobolani albi sănătoși s-a cercetat influența enterosorbantului Medicas E asupra metabolismului proteic și azotat. Administrarea intragastrală a preparatului în doza de 500 mg/kg timp de 10 zile nu modifică semnificativ indicii ureei și creatininei. S-a constatat doar o creștere a concentrației acidului uric și scăderea cantității proteinelor totale și a albuminei.

### **Actualitatea temei**

Actualmente, enterosorbția este cea mai simplă și acceptabilă metodă de dezintoxicare în schemele de tratament a intoxicațiilor acute și cronice [14, 15]. Această metodă este bazată pe legarea și eliminarea din tractul gastro-intestinal a endo- și exotoxinelor cu ajutorul adsorbantilor de diferite structuri chimice. În calitate de enterosorbanti se folosesc cărbunii activi, compușii polimerizați, rășinile anionice, adsorbanti proteici, imunosorbanti etc. [9, 10, 12]. Perspectiva perfecționării acestei metode este descoperirea și implimentarea în practică a noilor preparate, care vor avea un potențial înalt de adsorbție și minimal de efecte adverse.

Datorită particularităților mecanismelor de acțiune enterosorbantii au o utilizare destul de largă în diverse domenii ale medicinei [7, 8]. Putilina O.A. și coaut. [13] consideră că enterosorbția este o terapie etiologică și patogenetică. Tot mai des enterosorbția este ca o parte componentă cu acțiune complexă în profilaxia, vindecarea, reabilitarea stării organismului cât și