

10. Wei CL, Hon WM, Lee KH, et al. Induction of arginase II in livers of bile duct-ligated rats. *Biochem Pharmacol.* 2002; 63(6): 1043-50.
11. Белоусова Ю.Б., Леонова М.В. Основы Клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Москва. 2002.- 357 стр.

*Lucrarea prezentată face parte din cadrul proiectului de inovare și transfer tehnologic „Elaborarea și producția capsulelor cu conținut de Neamon-Hepa și eficiența preparatului în ciroza hepatică”.*

## **INFLUENȚA ULEIULUI DIN SEMINȚE DE STRUGURI ASUPRA STRESULUI OXIDATIV ÎN MUCOASĂ, SUC GASTRIC ȘI SÂNGE LA PACIENȚII CU ULCER DUODENAL**

**Lilia Podgurschi<sup>1</sup>, Victor Ghicavii<sup>1</sup>, Doina Barba<sup>2</sup>, Valentina Butorova<sup>3</sup>**  
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică<sup>1</sup>, Catedra Boli interne № 6<sup>2</sup>,  
Catedra Boli interne № 3<sup>3</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Regesan Influence upon the oxidative Stress in the mucosa, gastric juice and Blood of Duodenal Ulcer Patients***

Peptic ulcer patients, who have been added *Regesan* to the classic schemes of treatment, showed a more accelerated decrease of lipids peroxidation established by malonic dialdehyde assessment and increase of the antioxidant system activity established by the assessment of superoxide dismutase and catalase, of the total antioxidant activity (TAA), F factor, both in the gastric mucosa and juice and in the serum and erythrocytes.

### **Rezumat**

Pacienții cu ulcer duodenal, care au suplimentat la schemele clasice de tratament regesanul, au demonstrat o diminuare mai intensă a peroxidării lipidelor apreciat prin determinarea dialdehidei malonice și intensificarea activității sistemului antioxidant apreciat prin determinarea superoxidodismutazei și catalazei, activității antioxidante totale, factorului F, atât în mucoasa gastrică și sucul gastric, cât și în ser și eritrocite.

### **Actualitatea temei**

Ulcerul gastro-duodenal în structura maladiilor tractului digestiv deține unul dintre primele locuri, constituind o problemă majoră medicală și socio-economică. Conform ultimelor date incidența maladiei se află în creștere permanentă. Schemele actuale de tratament ale ulcerului duodenal nu rezolvă problema recidivelor și complicațiilor. De aceea, cercetările în acest domeniu continuie în diverse direcții prin asocierea acestor scheme cu preparate din variate grupe farmacologice ce posedă acțiune citoprotectoare și regeneratoare, antioxidantă etc. La fel și elaborarea medicamentelor noi eficiente, inofensive și puțin costisitoare.

Una din direcțiile prioritare ale farmacoterapiei ulcerului peptic, constituie preparatele medicamentoase gastro- și citoprotectoare, ce accelerează capacitatea de regenerare a defectelor ulceroase ale mucoasei. Datele științifice de ultima oră, relevă, că utilizarea produselor vegetale biologice active asigură efectul farmacologic maxim, contribuind la normalizarea și stimularea proceselor metabolice, majorarea capacităților adaptive ale organismului. Una din grupele de preparate, ce posedă acțiune citoprotectoare și regeneratoare constituie uleiurile vegetale și, în special, uleiul din semințe de struguri.

S-a constatat, că uleiul din semințe de struguri conține multiple substanțe antioxidante cu o activitate foarte înaltă: proantocianide, epicatechine, fitosteroli, care prin acțiunea sa

contribuie la restabilirea echilibrului dintre sistemul prooxidant și antioxidant și, prin urmare, intensifică regenerarea celulară și mecanismele de protecție din mucoase și piele.

**Scopul studiului** constă în studierea influenței tratamentului complex al ulcerului duodenal asociat cu ulei din semințe de struguri asupra sistemului prooxidant/antioxidant din mucoasa gastrică și sucul gastric, ser și eritrocite.

### Materiale și metode

În studiu au fost incluși 50 pacienți (vârsta medie  $-36,2 \pm 1,3$  ani) cu ulcer duodenal la care s-a determinat influența uleiului din semințe de struguri asociat la schema de tratament omeprazol-claritromicină-metronidazol asupra dinamiei sistemului prooxidant/antioxidant. Bolnavii au fost subdivizați în 2 loturi în funcție de schemele terapeutice utilizate: pacienții lotului I (n=25) au administrat omeprazol (40 mg/zi), claritromicină (1000 mg/zi) și metronidazol (1500 mg/zi); iar cei din lotul II (n=25) – au administrat același tratament, dar suplimentat cu uleiul din semințe de struguri câte o lingură de masă de 4 ori pe zi cu 30-40 minute până la mese timp de 14 zile. Conform hotărârii de la Maastricht-2 și -3 terapia “triplă”, considerată drept “standard de aur” în tratamentul ulcerelor asociate cu *H. pylori* a fost efectuată timp de 7 zile, urmând ca preparatul antisecretor să fie administrat până la finele curei de tratament.

Rezultatele tratamentului au fost apreciate prin studiul indicilor sistemului prooxidant-dialdehida malonică (DAM) și a sistemului antioxidant – superoxidismutaza (SOD) și catalaza (CAT), activitatea antioxidantă totală (AAT), factorul F ( $FF = \text{CAT} \times \text{SOD} / \text{DAM}$ ), atât în mucoasa gastrică și sucul gastric, cât și în ser și eritrocite. Controlul a fost efectuat în ziua a  $12 \pm 2$  zile de tratament.

Loturile de pacienți examinate au fost omogene după sex, vârstă, gravitatea evoluției bolii.

### Rezultate și discuții

Literatura științifică modernă ne confirmă rolul important al stresului oxidativ în patogeneza ulcerului duodenal. Declanșarea acestuia la nivelul mucoasei gastrice și duodenale se manifestă prin intensificarea peroxidării lipidelor (POL) și diminuarea activității sistemului antioxidant. Evoluția stresului oxidativ s-a efectuat prin studierea proceselor lipoperoxidării și a activității enzimelor sistemului antioxidant.

Datele obținute au demonstrat, că terapia triplă a contribuit la diminuarea conținutului DAM în mucoasă la pacienții din lotul I de la  $23,83 \pm 0,9$  nmol/g până la  $22,65 \pm 0,71$  nmol/g (4,9%,  $p > 0,05$ ) (tab.1).

Tabelul 1

#### Influența tratamentului asupra parametrilor sistemului POL- SAO în mucoasa gastrică

Indice	Lotul I (n=25)		Lotul II (n=25)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
DAM, nmol/g	$23,83 \pm 0,9$	$22,65 \pm 0,71$	$24,01 \pm 0,74$	$17,72 \pm 0,68$ ***
SOD, uc/g	$3,55 \pm 0,23$	$3,80 \pm 0,17$	$3,61 \pm 0,25$	$4,87 \pm 0,31$ **
CAT, mmol/g	$19,02 \pm 1,41$	$18,14 \pm 1,25$	$19,38 \pm 0,96$	$13,82 \pm 0,87$ ***
F, uc/g țesut	$1,92 \pm 0,12$	$2,12 \pm 0,11$	$1,83 \pm 0,13$	$3,03 \pm 0,09$ ***

**Notă:** \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*- $p < 0,001$ -diferența indicilor până și după tratament;

La pacienții lotului II nivelul DAM s-a redus de la  $24,01 \pm 0,74$  nmol/g până la  $17,72 \pm 0,68$  nmol/g, (cu 26,2%,  $p < 0,001$ ). Datele studiului au demonstrat diminuarea mai intensă a dialdehidei malonice la pacienții din lotul II, care au suplimentat uleiul din semințe de struguri la schema clasică de tratament.

Peroxidării lipidelor se atribuie un rol important atât în fenomenele fiziologice, cât și în cele patologice. Procesele POL se consideră ca reacție de adaptare nespecifică a organismului și ca un important factor lezant în inducerea schimbărilor ireversibile și moartea celulară. Sistemul antioxidant al organismului este îndreptat împotriva caracterului exagerat al POL.

În literatură sunt comunicări, că la pacienții cu ulcer duodenal se constată o diminuare a activității sistemului enzimatic antioxidant manifestată prin micșorarea conținutului SOD în mucoasa gastrică. Rezultatele obținute au arătat, că la pacienții din lotul I conținutul SOD în mucoasă s-a majorat pe fondalul tratamentului de la  $3,55 \pm 0,23$  uc/g până la  $3,80 \pm 0,17$  uc/g (cu 7%,  $p > 0,05$ ), iar la cei din lotul II nivelul SOD a crescut de la  $3,61 \pm 0,25$  uc/g până la  $4,87 \pm 0,31$  uc/g (cu 34,9%,  $p < 0,01$ ). Creșterea activității SOD în mucoasa gastrică s-a dovedit a fi invers proporțională diminuării DAM (tab.1). Astfel, terapia triplă standard și, în deosebi, la asocierea uleiului din semințe de struguri a contribuit la diminuarea nivelului DAM cu majorarea SOD în mucoasa gastrică, ce denotă despre reducerea stresului oxidativ local.

Totodată la bolnavii cu ulcer duodenal s-a depistat o majorare exagerată a nivelului CAT în mucoasa gastrică. În studiul efectuat terapia triplă standard a manifestat o tendință de micșorare a nivelului CAT în mucoasă la pacienții din lotul I de la  $19,02 \pm 1,41$  mmol/g până la  $18,14 \pm 1,25$  mmol/g (cu 4,6%,  $p > 0,05$ ). La pacienții din lotul II, ce au suplimentat uleiul la schema triplă, conținutul CAT a diminuat de la  $19,38 \pm 0,96$  mmol/g până la  $13,82 \pm 0,87$  mmol/g (cu 28,6%,  $p < 0,001$ ) după cura de tratament.

În cadrul investigațiilor efectuate s-a depistat o majorare a factorului F în mucoasă la pacienții lotului I de la  $1,92 \pm 0,12$  uc/g până la  $2,12 \pm 0,11$  uc/g (10,4%,  $p > 0,1$ ). La pacienții din lotul II, care au suplimentat ulei din semințe de struguri factorul F a crescut de la  $1,83 \pm 0,13$  uc/g până la  $3,03 \pm 0,09$  uc/g (27,3 %,  $p < 0,001$ ) (tab.1).

În continuare s-a recurs la determinarea activității POL și sistemului antioxidant în sucul gastric. Datele literaturii denotă despre creșterea nivelului DAM în sucul gastric. Studiul conținutului parametrului respectiv în sucul gastric până și după tratamentul antiulceros a demonstrat, că DAM a diminuat la pacienți din ambele loturi, ce confirmă despre reducerea proceselor de peroxidare a lipidelor ( fig. 1).

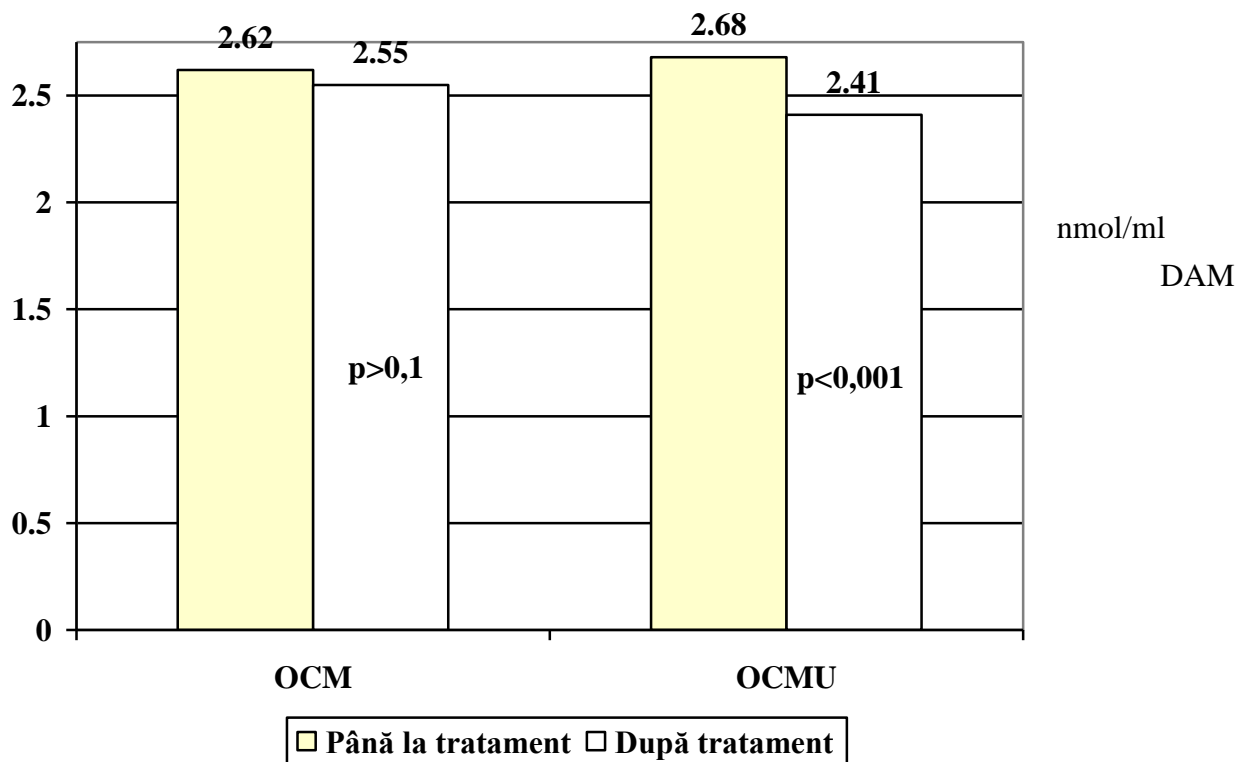


Fig.1. Influența tratamentului antiulceros asupra nivelului DAM în sucul gastric.

Astfel, la pacienții din lotul I DAM în suc gastric s-a micșorat neesențial de la  $2,62 \pm 0,07$  nmol/ml până la  $2,55 \pm 0,06$  nmol/ml (cu 2,67%,  $p > 0,1$ ), iar la pacienții lotului II, ce au asociat uleiul s-a constatat o reducere semnificativă a parametrului de la  $2,68 \pm 0,06$  nmol/ml, până la  $2,41 \pm 0,04$  nmol/ml (cu 10,1%,  $p < 0,001$ ).

Ulterior s-a recurs la studiul dinamiei parametrilor stresului oxidativ în ser la pacienții cu ulcer duodenal. Unii autori specifică amplificarea stresului oxidativ în ser la pacienții cu ulcer duodenal. Studiul nivelului DAM în ser ne-a relevat o majorare a nivelului de DAM până la inițierea tratamentului (tab.2).

La pacienți din lotul I nivelul DAM inițial a constituit  $6,27 \pm 0,13$  nmol/ml, care a diminuat pe fondalul tratamentului până la valoarea  $5,73 \pm 0,12$  nmol/ml (cu 8,6 %,  $p < 0,01$ ), iar la pacienții lotului II, ce au suplimentat uleiul, acest parametru s-a redus de la  $6,31 \pm 0,14$  până la  $5,08 \pm 0,12$  nmol/ml (cu 19,5%,  $p < 0,001$ ).

Tabelul 2

**Influența uleiului din semințe de struguri asupra parametrilor POL-SAO în ser**

Indicii	Lotul I ( n=25)		Lotul II ( n=25)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
DAM, nmol/ml	$6,27 \pm 0,13$	$5,73 \pm 0,12^{**}$	$6,31 \pm 0,14$	$5,08 \pm 0,12^{***}$
CAT, nmol/ml	$29,45 \pm 1,88$	$24,64 \pm 1,61$	$28,91 \pm 1,52$	$19,37 \pm 1,48^{***}$
FF, nmol/l	$3063,64 \pm 55,04$	$2943,36 \pm 71,24$	$3078,52 \pm 51,28$	$2586,46 \pm 55,38^{**}$ *
Indice AAT, uc	$1,34 \pm 0,01$	$1,36 \pm 0,01$	$1,33 \pm 0,01$	$1,40 \pm 0,01^{***}$

*Notă: \*\*- $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,001$ -diferența indicilor până și după tratament;*

Pe parcursul tratamentului s-a observat dinamica pozitivă a nivelului catalazei în ambele loturi, însă indicii au fost diferiți în dependență de tratamentul efectuat. La pacienții din lotul I conținutul CAT în ser a constituit  $29,45 \pm 1,88$  nmol/ml, care s-a redus după cura de tratament până la  $24,64 \pm 1,61$  nmol/ml (cu 16,3 %,  $p > 0,1$ ), iar la pacienții din lotul II – s-a micșorat de la  $28,91 \pm 1,52$  până la  $19,37 \pm 1,48$  nmol/ml (cu 32,9 %,  $p < 0,001$ ) (tab.2).

Indicele AAT s-a majorat de la  $1,34 \pm 0,01$  până la  $1,36 \pm 0,01$  uc (cu 1,5%,  $p > 0,1$ ), la pacienții lotului I, iar la cei ce au suplimentat uleiul din semințe de struguri- II majorarea a fost mai pronunțată - de la  $1,33 \pm 0,01$  până la  $1,40 \pm 0,01$  uc (cu 5,2 %,  $p < 0,001$ ) (tab.1).

Dinamie analogică se observă și la factorul F - starea antioxidantă a sângelui, care determină influența enzimelor asupra lipoperoxidării. La pacienții lotului I- factorul F a diminuat de la  $3063,64 \pm 55,04$  până la  $2943,36 \pm 71,24$  nmol/l (cu 7,0%,  $p > 0,1$ ), iar la pacienții lotului II de la  $3078,52 \pm 51,28$  până la  $2586,46 \pm 55,38$  nmol/l, ce a constituit 15,9 %,  $p < 0,001$ .

Datele obținute în timpul studiului ne permit, să concluzionăm, că farmacoterapia cu schema clasică asociată cu ulei de semințe de struguri contribuie la diminuarea mai intensă a proceselor peroxidării lipidelor, manifestat prin diminuarea DAM și intensificarea activității sistemului antioxidant în mucoasa duodenală, în suc gastric și în ser.

Pentru elucidarea importanței acidului clorhidric în dezvoltarea proceselor POL s-a utilizat testul de stimulare cu aminofilină a secreției gastrice. Studiul inițial al conținutului DAM în ser la pacienții cu ulcer duodenal după stimularea cu aminofilină nu prezenta devieri semnificative față indicii obținuți până la stimulare atât până la tratament, cât și după tratament, datele fiind neveridice. Aceste date vorbesc despre faptul, că hipersecreția gastrică nu este factorul primordial în inițierea POL.

Rezultatele obținute ne confirmă efectul benefic al tratamentului antiulceros complex la pacienții, ce au suplimentat la tratamentul de bază și uleiul din semințe de struguri.

Alt substrat pentru studiu au servit eritrocitele, în care s-a apreciat activitatea sistemului antioxidant (tab. 3).

**Indicii sistemului antioxidant în eritrocite până și după tratament antiulceros**

Indice	Lotul I (n=25)		Lotul II (n=25)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
SOD ME/mg/Hb	48,91±0,95	45,82±0,97*	48,72±0,83	38,76±0,91***
CAT nmol/ml	390,09±4,47	380,18±4,86	391,18±3,31	339,45±2,98***

*Notă: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  - diferența indicilor până și după tratament;*

Astfel, la pacienții lotului I SOD în eritrocite până la începutul tratamentului a constituit 48,91±0,95 ME/mg/Hb, iar după tratament - 45,82±0,97 ME/mg/Hb (cu 6,3%,  $p < 0,01$ ). La pacienții lotului II inițial nivelul SOD a diminuat de la 48,72±0,83 ME/mg/Hb până la 38,76±0,91 ME/mg/Hb (cu 20,4%,  $p < 0,001$ ) (tab.3). Catalaza, fiind majorată inițial în eritrocite, la pacienții, care au administrat tratamentul de bază - I s-a micșorat de la 390,09±4,47 până la 380,18±4,86 nmol/ml (cu 2,5%,  $p > 0,1$ ), iar pe fondalul tratamentului asociat cu uleiul de semințe de struguri - lotul II catalaza s-a redus de la 391,18±3,31 până la 339,45±2,98 nmol/ml (13,2%,  $p < 0,001$ ), însă nu a revenit la normă. Studiul inițial al conținutului de SOD în eritrocite la bolnavii cu ulcer duodenal după stimularea cu aminofilină nu prezenta la fel devieri semnificative.

Aprecierea eficacității clinice a schemelor de tratament utilizate la pacienții loturilor I și II peste 1, 2 și 3 săptămâni de observație a demonstrat o dinamică pozitivă atât în lotul I, cât și în lotul II, dar totuși s-a constatat o evoluție mai benefică la bolnavii cu ulcer duodenal, ce au suplimentat ulei din semințe de struguri la schema clasică omeprazol-claritromicină-metronidazol.

**Concluzii**

1. Uleiul din semințe de struguri, utilizat în tratamentul complex la pacienții cu ulcer duodenal, a determinat o reducere mai rapidă a lipoperoxidării în mucoasa gastrică, sucii gastric și ser.
2. Asocierea uleiului din semințe de struguri la tratamentul standard al ulcerului duodenal contribuie la intensificarea mai exprimată a activității antioxidante.
3. Datele obținute vorbesc despre faptul, că hipersecreția gastrică nu este factorul primordial în inițierea lipoperoxidării.

**Bibliografie**

- 1.Arteni I., Țăbâră I., Bezu GH. et al. Corelații dintre procesele de peroxidare lipidică, sistemul antioxidant și unele determinante clinice în ulcerul duodenal cu multiple defecte // Congresul II al interniștilor din Moldova, Chișinău, 2007; 14-16.
- 2.Dejica D. Stresul oxidativ în bolile interne. Cluj-Napoca, 2000; 500
- 3.Farrar J.L, Hartle D.K, Hargrove J.L. et al. Inhibition of protein glycation by skins and seeds of the muscadine grapes // Biofactors 2007;30 (3):193-200.
- 4.Hellstrom P.M., Vitols S. The choice of proton pump inhibitor: Does it matter? // Basic Clinical Pharmacology, Toxicology 2004; 94:106-111.
- 5.Jensen J.S., Demira Y.S., Egebo M. et al. Prediction of wine color attributes from the phenolic profiles of red grapes (*Vitis vinifera*) // J Agric. Food Chem. 2008; 56(3): 1105-1115.
- 6.Koga T., Moro K., Nakamori K. et al. Increase of antioxidative potential of rat plasma by oral administration of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds // Journal of Agriculture and Food Chemistry 1999;47: 18-97.
- 7.Li W.G., Zhang X.Y. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grapes seed // Acta Pharmacology. Sin. 2001; 3: 39-42.
- 8.Peltec A., Dumbrava V.T. Infecția *Helicobacter pylori*. Chișinău, 2006; 156.

9. Phull P.S., Green C.J., Jacyna M.R. A radical view of stomach: the role of oxygen – derived free radicals and anti-oxidants in gastroduodenal disease // Eur. J Gastroenterology and Hepatology 1995; 7: 679-683.

10. Saito M., Hosoyama H., Ariga T. et al. Antiulcer activity of grape seed extract and procyanidins // J Agric. Food Chem. 1998; 46: 1460-1464.

11. Shaker E. Antioxidative effect of extracts red grape seed and peel on lipid oxidation in oils of Sunflower // LWT 2006;39: 883-892.

12. Богатов Ю.Н. Комплексное лечение язвенной болезни с применением фито - средствами // Дисс.к.м. н., Москва, 2002;130.

13. Лапина Т.Л. Выбор схемы эрадикационной терапии при *Helicobacter pylori* в случае необходимости повторного лечения // Врач. 2008; 4: 64-67.

## ACȚIUNEA IMUNOMODULATOARE A IMUPURINULUI *IN VITRO* PRIN REACȚIA DE FORMARE A ROZETELOR

Ina Pogonea

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinica USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### **Immunomodulating action of imupurin *in vitro* through rosettes formation reaction**

*Imupurin* exerted significant influence on the humoral and cellular immunity. In that way, entomologic drug contributed to the normalization of lymphocytes B and T. Simultaneously, considerable changes in the population of T lymphocytes take place, with the increase of Th, responsible for the formation of interleukines, with subsequent activation of B-lymphocytes, their blasttransformation and production of immunoglobulins.

### Rezumat

*Imupurininul* exercită o influență semnificativă asupra imunității umorale și celulare. Astfel, preparatul entomologic a contribuit la normalizarea limfocitelor B și T. Concomitent au loc modificări importante ale populațiilor limfocitelor T, cu majorarea Th, responsabile de formarea interleukinelor cu activarea în continuare a limfocitelor B, cu blasttransformarea lor și producerea de imunoglobuline.

### Actualitate

Actualmente, specialiștii în domeniul biologiei au constatat că insectele pot produce o mulțime de substanțe biologice active (peptide, hormoni, feromoni etc.), ce servesc drept modele de imitare sau, ceea ce este și mai important, o nouă sursă pentru obținerea preparatelor medicamentoase. De menționat că eforturile lor s-au soldat deja cu rezultate importante: în practica medicală au fost introduse unele suplimente alimentare sau medicamente entomologice cu proprietăți antivirale, imunomodulatoare, antibacteriene, hepatoprotectoare, antitumorale etc. [1,2].

O atenție deosebită se acordă preparatelor imunotrope de origine naturală, care se apropie tot mai mult de cele mai puternice imunomodulatoare, datorită cărora organismul poate obține protecție și echilibru imunitar. Cele mai bogate în proteine și peptide sunt sursele naturale [3].

O direcție nouă în imunofarmacologie este studiul și elaborarea preparatelor entomologice: preparate bazate pe sistemul imunitar a insectelor, formula cărora este dictată de însuși natura.

Imupurininul reprezintă o biomasă de origine entomologică, care include un set de aminoacizi (19 aminoacizi esențiali și semiesențiali) și aminoacizi considerați „imunogeni” – acidul asparagic, arginina, treonina, serina, acidul glutamic, fenilalanina, alanina, acidul  $\gamma$ -