

referitor la diverse imunomodulatoare cu spectru larg de acțiune, ca polioxidoniul, imunofanul, mielopidul ș. a., au obținut mai mulți autori [4, 5]. Acțiunea stimuloare a imupurinelor se aseamănă cu acțiunea polioxidoniului asupra activității celulelor sistemului fagocitar. Petrov R. V. și coaut. [6] explică activarea macrofagelor drept cauză a unei sinteze sporite a tuturor claselor de citokine, cu stimularea activității funcționale a factorilor imunității celulare și umorale.

Această asemănare presupune normalizarea raportului tuturor claselor de imunoglobuline, activarea sintezei IL-2 și recepționarea ei de către celulele sensibile cu acțiune de imunostimulare și imunomodulare asupra TNF-alfa [7]. Acțiunea diversă a imupurinelor asupra factorilor imuni ne permite să-l clasăm la preparatele cu acțiune imunotropă centripetă și centrifugă, adică cu acțiune atât asupra sistemului macrofagal, cât și asupra imunității celulare și umorale. Astfel conchidem, imupurina este un preparat imunotrop cu spectru larg de acțiune, care posedă proprietăți imunomodulatoare, exprimate prin normalizarea imunității celulare și umorale (normalizarea numărului absolut de limfocite, a indicelui de imunoreglare, normalizarea numărului de limfocite TFS și TFR și a subpopulațiilor de limfocite).

### **Bibliografie**

1. Ciuhrii, M. Actualități în patologia infecțioasă și parazitară. Conferința a VI-a a Infecționiștilor din Rep. Moldova, 5-6 octombrie 2006.
2. Ghicavii V., Bacinschi N., Ciuhrii M. et al. Revista farmaceutică a Moldovei, 2006, ediție specială, p. 26-34
3. Verget J. Effects du Biostim sur les elements de defense cellulaire broncho-pulmonaires. Resultats preliminaires d'une etude par lavage broncho-alveolaire. Sem.Hop.Paris, 59(36), p. 2571-2574.
4. Гришина Т.И., Жданов А.В., Хаев А.В. и соавт. Иммунологическая и клиническая эффективность применения полиоксидония в терапии сосудистых осложнений диабета. Russian J. of Immunol., 1999, том 4, Suppl.1, с. 261.
5. Гришина Т.И., Полякова И.Н., Рвачева А.В., Ларина В.Н. и соавт. Проблемы иммунотропной терапии новые перспективы. Фарматека-медицинский журнал. 2000, №4, с. 40 .
6. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и соавт. Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. Иммунология, 2000, № 5, с. 24-28.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления об иммуномодуляторах. Практический врач, 1999, № 2-3, с. 63-69.

## **EVOLUTIA MALADIEI HIV/ SIDA PE FONDAL DE TRATAMENT CU UN NOU PREPARAT ENTOMOLOGIC – IMUPURIN (caz clinic)**

**Elena Ivanova<sup>1</sup>, Ina Pogonea<sup>1</sup>, Victor Ghicavii<sup>1</sup>, Nicolae Bacinschi<sup>1</sup>, Svetlana Popovici<sup>2</sup>**

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinica<sup>1</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”,  
IMSP Dispensarul Dermatovenerologic Republican<sup>2</sup>

### **Summary**

#### ***Evolution of HIV/AIDS infection on the basis of treatment with the new entomologic drug - imupurin***

It was studied a new drug of entomologic origin – imupurin, obtained from Lepidoptera pupae, as a monotherapy for AIDS infected patient. The usage of this drug during 9 months leads to decrease of viral load (from 35 400 to < 400 ) – aspects that shows a direct and indirect antiretroviral action of the drug. CD<sub>4</sub> level did not decline that estimate the good immunotrop

action. The action of imupurin can be explained by a rich componentence of amino acids and olygopeptides able to stimulate the links of immune system.

### **Rezumat**

A fost studiat în premieră un nou preparat de origine entomologică-imupurin, obținut din insecte Lepidoptera, la stadiul de pupă, în monoterapia unui pacient cu infecția HIV. Administrarea timp de 9 luni a preparatului a condus la micșorarea încărcăturii virale (de la 35400 u.c. până la <400 u.c.), date care denotă acțiunea directă sau indirectă antivirală a preparatului. Nivelul limfocitelor CD<sub>4</sub> nu s-a micșorat în dinamică, ceea ce relevă a acțiune benefică imunotropă. Acțiunea imupurinelui poate fi explicată prin componența sa bogată în aminoacizi imunogeni și oligopeptide capabile să stimuleze verigile sistemului imun.

### **Actualitate**

SIDA a provocat cea mai mare criză în sănătatea publică, comparabilă numai cu epidemiile de ciumă din Evul Mediu [3]. Conform datelor statistice, la ora actuală, pe glob sunt cca 40-60 mln persoane infectate cu HIV și 25 mln decedati. Nefericitul titlu de “campioni ai ratei de infecție cu HIV/SIDA” este deținut de Europa de Est și de Asia Centrală. În Republica Moldova numărul de infectați în perioada anilor 2002-2008 este de 2223, iar în 2008 – 452 infectați, dintre care SIDA la 81 persoane [2]. Pe parcursul semestrului I al anului 2009 s-au înregistrat 371 cazuri noi de infecție HIV. La 38 de persoane infectate cu virusul HIV s-a diagnosticat maladia SIDA. Procesul epidemic a cuprins toate teritoriile administrative și se caracterizează prin extinderea infecției HIV/SIDA atât în populația urbană (64,63%), cât și rurală (35,37%). Cea mai înaltă răspândire a infecției HIV are loc în mun. Bălți și raioanele Basarabeasca, Căușeni, Fălești, Hîncești, Rezina, Glodeni, Sângerei, Ștefan-Vodă, iar în teritoriile de Est ale republicii - în orașul Tiraspol și raionul Rîbnița. Vîrsta cea mai afectată de virusul HIV este de 20-34 ani și constituie 62,31%, inclusiv în rîndul utilizatorilor de droguri injectabile - 36,14% și pe cale heterosexuale - 63,86% [6].

Tratamentul infecției HIV SIDA este axat împotriva replicării retrovirusului și stimulării imunității. Pentru studiul unui nou preparat în tratamentul HIV SIDA în lume se cheltuie 824 de milioane - 1 miliard de euro. Din anul 2008, imunoterapia se consideră o metodă destul de promițătoare în tratamentul maladii HIV/ SIDA.

**Scopul studiului a constituit** - studierea eficacității preparatului entomologic – imupurin în tratamentul unui pacient infectat cu HIV.

### **Materiale și metode**

Examinării a fost supus un pacient de sex masculin în vîrstă de 37 ani, diagnosticat cu infecția HIV asimptomatică st A<sub>2</sub> care a refuzat terapia specifică antiretrovirală (TARV), urmînd doar o cură de tratament timp de 9 luni cu imupurin – un nou preparat imunomodulator de origine entomologică, obținut din insecte din ordinal *Lamantria*, familia *Lepidoptera*, la stadiul de pupă.

### **Schema prescrierii tratamentului**

Imupurin a fost administrat cîte 2 capsule de 150 mg odată pe zi cu 2 ore după cină. S-au determinat indicii clinici și paraclinici în dinamică.

### **Metode de cercetare**

1. Examenul clinic: Pe toată perioada de studiu pacientul a fost examinat clinic: datele anamnezice și examinarea organelor interne. Concomitent s-au realizat și investigații paraclinice: analiza generală a sîngelui și a urinei și biochimia sîngelui (AlAT, AsAT, Bilirubina, proba cu timol).

2. Investigații imunologice: Determinarea markerului CD<sub>4</sub> de suprafață (marker imunologic), un parametru de valoare în cadrul infectării cu HIV.
3. Investigații serologice: Decelarea indicelui încărcării virale ARN HIV (marker virusologic).

### Rezultate și discuții

*HIV* aparține familiei Retroviridae – o familie masivă de virusuri ARN, care posedă o enzimă numită reverstranscriptaza. *HIV* conține două copii ARN ca material genomic, iar conversia acestuia în ADN proviral (proces realizat în cadrul celulei gazdă) prin reverstranscriere este o etapă caracteristică pentru ciclul replicativ al tuturor retrovirusurilor. ADN-*HIV* este translocat în nucleul celulei infectate, unde se inseră în genomul gazdei. Integrarea are ca urmare dezvoltarea unei infecții lente în timpul căreia secvențele ADN provirale nu pot fi deosebite de ADN celular (integrarea se face, mai mult sau mai puțin, la întâmplare și este mediată de existența secvențelor terminale repetate – LTR). În continuare are loc sinteza virionilor progeneri, care debutează cu sinteza ARN viral de către polimeraza celulară II, utilizând ca matriță provirusul integrat. Acest ARN progen servește și pentru traducerea proteinelor structurale virale și pentru sinteza enzimelor lor de procesare, asigurând semnalele indispensabile asamblării virionilor maturi și eliberării prin înmugurire a noilor particule de virus. Astfel, unul din indicii importanți în infecția HIV este *markerul virusologic* care ne indică încărcarea virală – o anumită concentrație plasmatică a virusului și cu cât această concentrație este mai mică șansele de evoluție a bolnavului sunt mai bune (când acesta ajunge la 10 000 copii ARN/ml se consideră deja un indice strigator) [3].

Limfocitele T prezintă 60%-80% din totalul limfocitelor periferice, au o durată de viață mare (ani sau zeci de ani). Pe suprafața LT deosebim unii markeri (receptori) care definesc 2 categorii principale: Limfocitele T CD<sub>4</sub> și Limfocitele T CD<sub>8</sub>. Receptorul CD<sub>4</sub> este prezent la cca 60% din LT. El este redistribuit aproape în exclusivitate pe membranele LT helper, care pot fi considerate CD<sub>4</sub><sup>+</sup>. CD<sub>8</sub> este redistribuit pe membranele LT citotoxice și supresoare, acestea fiind CD<sub>8</sub><sup>+</sup> [2]. În anvelopa HIV sunt prezente numeroase copii ale *glicoproteinei superficiale gp120* care cuplează principalul receptor CD<sub>4</sub> situat pe limfocitele T helper, macrofage fixe (Kupffer, celule endoteliale, celule gliale) [3,4]. Polipeptida unică CD<sub>4</sub> este un lanț format din 433 reziduuri de aminoacizi dintre care 370 formează domeniul extracelular, iar 37 pe cel intracitoplasmatic. În domeniul extracelular sunt 6 reziduuri Cs care realizează legături disulfidice întranș ce vor contribui la formarea a trei bucle. Acest lanț leagă glicoproteina 120 a virusului HIV [1]. Odată cu creșterea virulenței, HIV s-a adaptat la un receptor (CD<sub>4</sub>) critic pentru economia organismului și pentru funcția celulelor care-l poartă [3].

*De ce se micșorează CD<sub>4</sub> ?* Limfocitele T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, odată ce au fost infectate sunt recunoscute ca prezentând pericol pentru organism. Astfel, are loc activarea răspunsului imun împotriva lor: *Celular* – LT CD<sub>8</sub> recunosc și elimină celulele infectate (în special LT CD<sub>4</sub>) prin citotoxicitate directă sau prin intermediul citokinelor, chemokinelor. Imunitatea celulară este crucială pentru controlul replicării HIV și are un impact substanțial în evoluția infecției. *Umoral* – Ac apar precoce în infecție primară, dar depistarea lor poate fi efectuată după 6-12 săptămâni de la infectare. Rolul – neutralizarea virionilor, Ac anti-gp120 împiedică fixarea HIV pe celulele-țintă. Eficiență maximă în fazele precoce ale infecției [5]. Mult timp numărul limfocitelor CD<sub>4</sub> în periferie rămâne constant (1000 cel/mm<sup>3</sup>), însă declinul acestui număr precede intrarea bolnavului în stadiul simptomatic. Un număr de 500 limfocite CD<sub>4</sub> și o încărcare virală de cca 10 000 copii ARN/ml sunt criterii de inițiere a terapiei antivirale.

#### ***Clasificarea clinică a infecției în raport cu numărul limfocitelor CD<sub>4</sub>:***

*Categoria 1 : > 500 CD<sub>4</sub>Tcells/μl.*

*Categoria 2 : 200-499 Tcells/μl.*

*Categoria 3 : < 200 Tcells/μl.*

Categoriile sunt determinate de cel mai mic număr înregistrat în evoluție și nu de numărul determinat cel mai recent [3].

În rezultatul cercetării acțiunii preparatului entomologic imupurin asupra pacientului infectat cu HIV, care pe parcursul a 9 luni a urmat doar o monoterapie cu imupurin, s-a observat o dinamică pozitivă a maladiei cu scăderea încărcăturii virale de la 35 400 până la 2500 peste 6 luni, iar peste 9 luni < 400 (tab.1).

Pe parcursul tratamentului pacientul nu a manifestat nici o acuză, simptomatologia clinică fiind destul de saracă. Reacții adverse nu au fost constatate.

Tabelul 1

Dinamica markerului imunologic și virusologic

<b>Timp</b>	<b>Markerul imunologic ( CD<sub>4</sub>) u.c.</b>	<b>Markerul virusologic (ARN), u.c.</b>
4 luni	396	35 400
6 luni	364	2500
9 luni	300	< 400

Analiza generală a sîngelui, urinei, transaminazelor, bilirubinei, proba cu timol, datele examenului clinic inițial au fost în limitele normei, iar administrarea preparatului imupurin nu a cauzat modificări ale datelor de mai sus.

### **Concluzii**

1. Pe fondal de tratament cu imupurin a pacienților cu HIV SIDA s-a micșorat încărcătura virală ARN HIV, s-a ameliorat simptomatologia clinică, s-a determinat o creștere a valorii markerului de suprafață CD<sub>4</sub>, care relatează o optimizare a tratamentului;

2. Acțiunea benefică a tratamentului cu imupurin se manifestă în lunile a 3-4 de la inițierea tratamentului, efectul optimal (creșterea CD<sub>4</sub> până la valorile normale și micșorarea încărcăturii virale (ARN HIV <400) determinându-se la a 6-9-ea lună de tratament.

3. Inofensivitatea și eficacitatea preparatului contribuie la optimizarea tratamentului farmacoterapeutic al stărilor patologice imunodeficitare și maladiilor oportune.

### **Bibliografie**

1. Olinescu A., Andrieș L., Compendiu de imunologie fundamentală, Chișinău “Știința”, 1992, pag.44,
2. Constantin Bîră. Esențial de imunologie, editura BIC ALL 2002. pag 22-33,
3. Constantin Cernescu. Virusologie medicală, Editura Medicală București, 2008. P.249-264,
4. Хаитов Р.М. Клеточные основы иммунного ответа и иммунодепрессия. Медицина 1976, с. 12,
5. Schaffler. Microbiologie medică și imunologie, București, Editura ALL, 1994.

## **EFICACITATEA BENZITURONULUI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PROVOCATĂ PRIN FENILEFRINĂ ȘI ANGIOTENSINĂ II**

**Tatiana Chiriac**

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***The efficacy of the benzyturon in arterial hypertension induced by the phenylephrine and angiotensine II***

Benzyturon refers to a new class of hypotensive preparations, izothioureic derivatives, which are able to decrease and to stabilize the level of the arterial pressure. The solution of