

# MODIFICĂRILE METABOLICE ÎN AFECȚIUNEA HEPATICĂ SUB INFLUENȚA PREPARATELOR ENTOMOLOGICE

Nicolae Bacinschi

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

## Summary

### *Metabolic changes in liver diseases under the influence of entomological drugs*

In toxic liver diseases along with characteristic parameters changes (AST, ALT, necrotic substances etc.) there are some metabolic disturbances (moderate hypoglycemic and hypocreatinemia, hypouricemia), which can be used in assessing severity of liver injury in complex clinical symptoms. Entomological drugs more effectively prevented the metabolic disturbances that have occurred in the use of toxic doses of paracetamol. An essential contribution probably make it essential and non-essential amino acids such as of entoheptin, imuheptin and imupurin. A special role may have cysteine, methionine, tryptophan, arginine, serine, asparagic acid, phenylalanine etc which have an active role in glutathione synthesis and the coupling metabolites of paracetamol, in this way reducing their toxicity.

## Rezumat

În afecțiunile hepatice toxice de rând cu modificările parametrilor caracteristici (AsAT, AlAT, substanțelor necrotice etc.) se constată și unele perturbări metabolice (hipoglicemie și hipocreatinemie moderată, hipouricemie), care pot fi folosite în aprecierea gravității leziunii hepatice în complex cu simptomele clinice. Preparatele entomologice mai efectiv preîntâmpinau dereglările metabolice care au survenit la utilizarea dozelor toxice de paracetamol. Un aport esențial, probabil, îl aduc aminoacizii esențiali și non-esențiali din componența entoheptinului, imuheptinului și imupurinului. Un rol deosebit îl pot avea cisteina, metionina, precum și alți aminoacizi ca: acidul glutamic, triptofanul, arginina, serina, acidul asparagic, fenilalanina etc., care participă la sinteza glutatationului, precum și la cuplarea metaboliților paracetamolului, micșorând astfel toxicitatea lor.

## Actualitatea

Afecțiunile hepatice toxice produse de medicamente (paracetamol, izoniazidă, neuroleptice, anticonvulsivante, citostatice etc.), dar și de un șir de substanțe utilizate în diverse ramuri ale industriei (tetraclorura de carbon etc.) sunt în plină ascensiune, constituind în diferite zone geografice o creștere de 2 – 11 ori fie prin lărgirea spectrului de medicamente și xenobiotice utilizate, fie prin depistarea lor mai frecventă.

Acțiunea hepatotoxică a tetraclorurii de carbon și paracetamolului se caracterizează prin dependența de doză (supradozarea); deficitul substanțelor de conjugare și coenzimelor, enzimelor pentru detoxicare; modificarea toxicității sub influența inductorilor enzimelor microzomiale; formarea de metaboliți cu hepatotoxicitate mai intensă; dereglarea sistemului imun (2, 3, 5). Paracetamolul poate produce 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,  $\gamma$ -glutamiltanspeptidazei, lactatdehidrogenazei, precum și a unor indici biochimici care caracterizează starea metabolismului glucidic (glucoza), proteic (proteinele totale, albumina, globulinele, uree, creatinina, factorii de coagulare etc.) și lipidic (colesterolul total, trigliceridele etc.). Parametrii enumerați, de rând cu constatarea leziunii hepatice, sunt indicatori care se folosesc pentru determinarea eficacității substanțelor studiate ca hepatoprotectoare potențiale (2,4). Studiile experimentale și clinice în acest domeniu actualmente sunt orientate spre îndeplinirea condițiilor medicinei bazate pe dovezi în conformitate cu cerințele recomandărilor metodice de cercetare a preparatelor cu proprietăți hepatoprotectoare.

Un interes tot mai mare în ultimile decenii prezintă preparatele entomologice cu multiple acțiuni, inclusiv hepatoprotectoare, datorită conținutului bogat în proteine, lipide, aminoacizi, antioxidanți etc.(1) Reșind din cele expuse considerăm necesar de a efectua studiul influenței preparatului entomologic entoheptin asupra hepatotoxicității tetraclorurii și paracetamolului.

**Scopul studiului** s-a redus la determinarea nivelului glucozei, proteinelor totale, creatininei și ureei la acțiunea toxică a tetraclorurii de carbon și paracetamolului și utilizarea preparatelor entomologice cu aprecierea rolului parametrilor studiați în pronosticul dezvoltării leziunilor hepatice.

### **Materiale și metode**

Studiile experimentale au fost efectuate pe 84 șobolani albi, masculi și femele, cu masa 150 – 250 g. Animalele au fost repartizate în două serii. În prima serie s-a studiat influența entoheptinului, imuheptinului și imupurinului la pretratarea timp de 7 zile asupra conținutului glucozei, proteinelor totale, creatininei și ureei după administrarea intraperitoneală a tetraclorurii de carbon 0,4 ml/kg la a 7-a zi. Animalele au fost subdivizate în 5 loturi: I-ul – martor; al II-lea – CCl<sub>4</sub> 0,4 ml/kg soluție 50% în doză unică la a 7 zi; al III-lea – entoheptin 50 mg/100g timp de 7 zile intragastral + CCl<sub>4</sub> 0,4 ml/kg soluție 50% în doză unică la a 7 zi; al IV-lea – imuheptin 50 mg/100g timp de 7 zile intragastral + CCl<sub>4</sub> 0,4 ml/kg soluție 50% în doză unică la a 7 zi; al V-lea – imupurin 50 mg/100g timp de 7 zile intragastral + CCl<sub>4</sub> 0,4 ml/kg soluție 50% în doză unică la a 7 zi;. În seria a doua s-a studiat influența preparatelor entomologice asupra parametrilor metabolismului glucidic și proteic după administrarea la a 7 zi a dozelor toxice de paracetamol. Animalele au fost subdivizate în 5 loturi: I-ul – martor; al II-lea – paracetamol în doză unică de 500 mg/kg intraperitoneal la a 7 zi; al III-lea – entoheptin 50 mg/100g timp de 7 zile intragastral cu injectarea la a 7-a zi a dozei unice de 500 mg/kg paracetamol intraperitoneal; al IV-lea – imuheptin 50 mg/100g intragastral timp de 7 zile + paracetamol în doză unică de 500 mg/kg intraperitoneal la a 7 zi;; al V-lea – imupurin 50 mg/100g intragastral timp de 7 zile + paracetamol în doză unică de 500 mg/kg intraperitoneal la a 7 zi. La a 8-a zi se determinau indicii respectivi. Datele obținute au fost prelucrate statistic după criteriul t-Student.

### **Rezultate și discuții**

La administrarea tetraclorurii de carbon în doze toxice s-a constatat o tendință de micșorarea a nivelului glucozei în sânge de la  $4,13 \pm 0,16$  până la  $4,08 \pm 0,4$  mmol/l ( $P > 0,05$ ) Entoheptinul, utilizat preventiv timp de 7 zile în doză de 50 mg/100g până la acțiunea hepatotoxicului, a contribuit la o dezvoltarea unei hipoglicemii mai marcate față de lotul de control (tab.1). Imuheptinul în aceste condiții a manifestat o tendință de majorarea a nivelului glucozei în sânge de la  $4,13 \pm 0,16$  până la  $4,41 \pm 0,45$  mmol/l ( $P > 0,05$ ), iar imupurinul nu influența efectul produs de hepatotoxic, menținând aceeași tendință spre hipoglicemie (tab.1). Astfel, în afecțiunea acută a ficatului indusă prin tetraclorura de carbon se constată o hipoglicemie ușoară care nu este influențată de imupurin, accentuată de entoheptin și preântâmpinată de imuheptin.

Conținutul proteinelor totale în sânge la dozele toxice ale tetraclorurii de carbon s-a majorat neesențial (tab.). La utilizarea preventivă a entoheptinului timp de 7 zile nivelul proteinelor totale peste 24 ore după injectarea hepatotoxicului a constituit  $6,05 \pm 0,17$  față de  $6,39 \pm 0,36$  g/dl ( $P > 0,05$ ) în lotul de control și  $6,27 \pm 0,31$  g/dl ( $P > 0,05$ ) lotul intact. O tendință similară a manifestat și imupurinul la utilizarea preventivă față de conținutul parametrului studiat la animalele cu afecțiune hepatică toxică (tab.1). Imuheptinul în aceste condiții a contribuit la o creștere nesemnificativă a preoteinemiei atât față de lotul intact, cât și cel cu leziunea toxică a ficatului (tab.1). Cele expuse ne permit să concluzionăm că în hepatită toxică acută indusă prin tetraclorura de carbon nivelul proteinelor totale nu suferă modificări esențiale, ce ne denotă despre faptul că funcția sintetică este puțin influențată. Preparatele

entomologice modifică neunivoc parametrul studiat. Entoheptinul și imupurinul inversează efectul hepatotoxicului, iar imuheptinul intensifică puțin.

Peste 24 ore de la injectarea dozei toxice de tetraclorura de carbon s-a constatat o diminuare nesemnificativă a conținutului creatininei de la  $76,8 \pm 6,0$  până la  $74,4 \pm 7,0$  mcmol/l ( $P > 0,05$ ). La utilizarea timp de o săptămână a entoheptinului și imuheptinului s-a depistat o majorare considerabilă a parametrului studiat (tab.1). În același timp imupurinul manifesta doar o tendință de creștere a nivelului creatininei de la  $74,4 \pm 7,0$  până la  $81,6 \pm 5,3$  mcmol/l ( $P > 0,05$ ).

Ureea denotă despre capacitatea ficatului de a detoxifica amoniacul produs prin metabolizarea aminoacizilor. Dozele toxice ale tetraclorurii de carbon micșorau nivelul ureei de la  $2,88 \pm 0,21$  până la  $2,36 \pm 0,33$  mmol/l ( $P > 0,05$ ). La administrarea preventivă timp de 7 zile a entoheptinului și imuheptinului s-a semnalat o majorare semnificativă a conținutului ureei în sânge (tab.1). Imupurinul în aceste condiții a contribuit la creșterea parametrului studiat de la  $2,36 \pm 0,33$  până la  $3,24 \pm 0,36$  mmol/l ( $P > 0,05$ ). Astfel, preparatele entomologice preîntâmpină tendința spre hipocreatinemia și hipouricemie indusă de hepatotoxic.

Tabelul 1

**Modificarea conținutului glucozei, proteinelor totale, creatininei, ureei în sânge în afecțiunea hepatică indusă de tetraclorura de carbon și utilizarea preparatelor entomologice**

Nr	Grupele	Numărul șobolanilor	Glucoza (mmol/l)	Proteinele totale (g/dl)	Creatinina mcmol/l	Ureea mmol/l
1	Intact	12	$4,13 \pm 0,16$	$6,27 \pm 0,31$	$76,8 \pm 6,0$	$2,88 \pm 0,21$
2	CCl <sub>4</sub> (0,4 ml/kg)	7	$4,08 \pm 0,4$ P <sub>1-2</sub> > 0,05	$6,39 \pm 0,36$ P <sub>1-2</sub> > 0,05	$74,4 \pm 7,0$ P <sub>1-2</sub> > 0,05	$2,36 \pm 0,33$ P <sub>1-2</sub> > 0,05
3	Entoheptin (50 mg/100g) 7 zile + CCl <sub>4</sub> (0,4 ml/kg)	9	$3,56 \pm 0,19$ P <sub>1-3</sub> > 0,05 P <sub>2-3</sub> > 0,05	$6,05 \pm 0,17$ P <sub>1-3</sub> > 0,05 P <sub>2-3</sub> > 0,05	$328,9 \pm 31,7$ P <sub>1-3</sub> < 0,001 P <sub>2-3</sub> < 0,001	$3,71 \pm 0,29$ P <sub>1-3</sub> < 0,05 P <sub>2-3</sub> < 0,05
4	Imuheptin (50mg/100g) 7 zile + CCl <sub>4</sub> (0,4 ml/kg)	10	$4,41 \pm 0,45$ P <sub>1-4</sub> > 0,05 P <sub>2-4</sub> > 0,05	$6,46 \pm 0,23$ P <sub>1-4</sub> > 0,05 P <sub>2-4</sub> > 0,05	$299,0 \pm 9,0$ P <sub>1-4</sub> < 0,001 P <sub>2-4</sub> < 0,001	$5,82 \pm 0,83$ P <sub>1-4</sub> < 0,001 P <sub>2-4</sub> < 0,05
5	Imupurin (50mg/100g) 7 zile + CCl <sub>4</sub> (0,4 ml/kg)	10	$4,07 \pm 0,34$ P <sub>1-5</sub> > 0,05 P <sub>2-5</sub> > 0,05	$5,6 \pm 0,19$ P <sub>1-5</sub> > 0,05 P <sub>2-5</sub> > 0,05	$81,6 \pm 5,3$ P <sub>1-5</sub> > 0,05 P <sub>2-5</sub> > 0,05	$3,24 \pm 0,36$ P <sub>1-5</sub> > 0,05 P <sub>2-5</sub> > 0,05

Peste 24 ore după administrarea dozelor toxice de paracetamol s-a constatat o micșorare nesemnificativă a nivelului glucozei de la  $4,13 \pm 0,16$  până la  $4,06 \pm 0,3$  mmol/l ( $P > 0,05$ ). Entoheptinul și imupurinul, utilizați preventiv timp de 7 zile în doză de 50 mg/100g până la acțiunea hepatotoxicului, au contribuit la dezvoltarea unei hiperglicemii moderate față de lotul de control (tab.2). Imuheptinul în aceste condiții a manifestat o majorare semnificativă a nivelului glucozei în sânge de la  $4,13 \pm 0,16$  până la  $4,93 \pm 0,29$  mmol/l ( $P < 0,05$ ). Astfel, în afecțiunea acută a ficatului indusă prin paracetamol se constata o hipoglicemie ușoară care era preîntâmpinată de preparatele entomologice.

Dozele toxice ale paracetamolului contribuiau la majorarea neesențială a conținutului proteinelor totale în sânge (tab.2). La utilizarea preventivă a entoheptinului, imuheptinului și imupurinului timp de 7 zile nivelul proteinelor totale peste 24 ore după injectarea hepatotoxicului a constituit respectiv  $6,55 \pm 0,17$ ,  $6,75 \pm 0,4$  și  $6,67 \pm 0,14$  g/dl față de  $6,39 \pm 0,36$  g/dl ( $P > 0,05$ ) în lotul de control și  $6,27 \pm 0,31$  g/dl ( $P > 0,05$ ) lotul intact. Cele expuse ne permit să concluzionăm că în hepatită toxică acută indusă prin paracetamol nivelul proteinelor totale nu suferă modificări esențiale, ce ne denotă despre faptul că funcția sintetică este puțin influențată.

Preparatele entomologice mențin conținutul proteinelor în limitele normei. La injectarea dozei toxice de paracetamol peste 24 ore s-a determinat o micșorarea ne semnificativă a conținutului creatininei de la  $76,8 \pm 6,0$  până la  $74,1 \pm 6,0$  mcmol/l ( $P > 0,05$ ).

Tabelul 2

**Modificarea conținutului glucozei, proteinelor totale, creatininei, ureei în sânge în afecțiunea hepatică indusă de paracetamol și utilizarea preparatelor entomologice**

Nr	Grupele	Numărul șobolanilor	Glucoza (mmol/l)	Proteinele totale (g/dl)	Creatinina mcmol/l	Ureea mmol/l
1	Intact	12	$4,13 \pm 0,16$	$6,27 \pm 0,31$	$76,8 \pm 6,0$	$2,88 \pm 0,21$
2	Paracetamol	7	$4,06 \pm 0,3$ $P_{1-2} > 0,05$	$6,39 \pm 0,22$ $P_{1-2} > 0,05$	$74,1 \pm 6,0$ $P_{1-2} > 0,05$	$3,26 \pm 0,8$ $P_{1-2} > 0,05$
3	Entoheptin (50 mg/100g) 7 zile +Paracetamol 500 mg/kg	10	$4,38 \pm 0,37$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$6,55 \pm 0,17$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$331,9 \pm 48,8$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	$4,73 \pm 0,77$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
4	Imuheptin (50mg/100g) +Paracetamol 500 mg/kg	10	$4,93 \pm 0,29$ $P_{1-4} < 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$	$6,75 \pm 0,4$ $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$	$299,5 \pm 10,5$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$	$7,07 \pm 0,66$ $P_{1-4} < 0,05$ $P_{5-4} < 0,05$
5	Imupurin (50mg/100g) +Paracetamol 500 mg/kg	10	$4,55 \pm 0,22$ $P_{1-5} > 0,05$ $P_{2-5} > 0,05$	$6,67 \pm 0,14$ $P_{1-5} > 0,05$ $P_{2-5} > 0,05$	$87,0 \pm 4,2$ $P_{1-5} > 0,05$ $P_{2-5} > 0,05$	$3,92 \pm 0,39$ $P_{1-5} > 0,05$ $P_{2-5} > 0,05$

Preparatele entomologice la utilizarea timp de o săptămână au contribuit la inversarea efectului hepatotoxicului față de nivelul creatininei. Astfel, entoheptinul și imuheptinul au contribuit la o majorare considerabilă a parametrului studiat (tab.2), iar imupurinul manifesta doar o tendință de creștere a nivelului creatininei de la  $74,4 \pm 7,0$  până la  $87,0 \pm 4,2$  mcmol/l ( $P > 0,05$ ).

Paracetamolul în doze toxice unice peste 24 ore provoca o majorare a nivelului ureei de la  $2,88 \pm 0,21$  până la  $3,26 \pm 0,8$  mmol/l ( $P > 0,05$ ). La administrarea preventivă timp de 7 zile a entoheptinului și imuheptinului s-a semnalat o majorare semnificativă a conținutului ureei în sânge (tab.2). Imupurinul în aceste condiții a contribuit la creșterea parametrului studiat de la  $3,26 \pm 0,8$  până la  $3,92 \pm 0,39$  mmol/l ( $P > 0,05$ ). Astfel, preparatele entomologice manifestau o hipercreatinemie și hiperuricemie la administrarea odzelor toxice de hepatotoxic.

Rezultatele experimentale ne-au demonstrat că în leziunile toxice acute ale ficatului prin CC14 și paracetamol survine o hipoglicemie ușoară. Grigorescu T. (2004) constată că micșorarea nivelului glucozei în sânge se poate depista în necroza hepatică acută fulminantă, în timp ce în ciroza hepatică probabilitatea hipoglicemiilor este foarte rară. Posibil, în hepatita toxică acută prin lezarea hepatocitelor se poate reduce capacitatea ficatului de a elibera glucoza sau formarea ei din glicogen, pe când în afecțiunile hepatice cronice homeostaza glucozei poate fi dereglată datorită micșorării masei ficatului și rezervelor de glicogen în el. Această ipoteză seste explicabilă și prin faptul că nivelul glucozei a fost diminuat în proporții egale de ambele hepatotoxice. Preparatele entomologice s-au dovedit mai efective în preîntâmpinarea hipoglicemiei moderate produsă de paracetamol. Probabil, în acest caz preparatele entomologice prin conținutul de antioxidanți, peptide și aminoacizi (cisteină, metionină, arginină etc.) cresc fondalul de substanțe endogene în ficat (glutation etc.), responsabile de anihilarea hepatotoxicității metabolitului analgezicului (N-acetil-n-benzochinonimină). În cazul tetraclorurii de carbon acțiunea lezantă asupra hepatocitelor este determinată atât de substanța integră, cât și de metabolii ei, iar componenții activi ai preparatelor entomologice nu sunt suficienți pentru reglarea integrității membranelor hepatocitelor și hemostazei glucozei.

Parametrii metabolismului proteic – proteinele totale, albuminele, creatinina, ureea etc. sunt sintetizați în ficat și suferă, de regulă, modificări mai esențiale în afecțiunile hepatice

cronice (3). Tendința spre majorarea proteinelor totale produsă de CCl<sub>4</sub> și paracetamol probabil este determinată de micșorarea utilizării și eliminării acestora, precum și de o creștere a vâscozității plasmei. În leziunile toxice experimentale creatinina avea o tendință spre diminuare, care era preîntâmpinată de pretratarea cu preparate entomologice. În cazul acțiunii hepatotoxice a CCl<sub>4</sub> se constată o micșorare a nivelului ureei, iar în cea indusă prin paracetamol conținutul metabolitului azotat se majora. Preparatele entomologice mai evident influențau parametrii studiați în hepatita toxică experimentală provocată de analgezicul antipiretic. Un rol important în în acest caz, posibil, îl are și glutatationul, un substrat cheie în faza II de metabolizare a toxicului, fie prin transformarea metabolitului intermediar în paracetamol, fie prin conjugarea cu el (Vengherovskii și coaut., 1991). Pretratarea cu entoheptin, imuheptin și imupurin prin conținutul de oproteine, complexe lipoproteice și aminoacizi (arginină, acid aspartic, metionină, cisteină, ornitină etc.) vor proteja hepatocitele și vor intensifica sinteza ureei prin diminuarea hiperamoniemiei.

Preparatele au manifestat efecte benefice în afecțiunea hepatică indusă prin paracetamol și mai puțin prin tetraclorura de carbon, posibil, prin mai multe mecanisme. Un aport esențial, probabil, îl aduc aminoacizii esențiali și non-esențiali. Un rol deosebit l-am menționa pentru cisteină care participă la sinteza glutatationului, precum și la cuplarea metaboliților paracetamolului, micșorând astfel toxicitatea lor. Un rol similar îl are și metionina care se poate transforma în cisteină sau stimula procesele de sulfatare prin donarea sulfat-ionului (4). Entoheptinul, imuheptinul și imupurinul în acest aspect, conțin cantități impotante de acești aminoacizi (2). Indiscutabil este că un rol important în păstrarea sau restabilirea funcției hepatocitelor îl pot juca și alți aminoacizi ca: acidul glutamic, triptofanul, arginina, serina, acidul asparagic, fenilalanina etc.,

Investigațiile efectuate ne permit să concluzionăm, că deși nivelul glucozei și proteinelor totale nu se modifică esențial în hepatitele toxice experimentale, acesta poate fi un indice adjuvant în aprecierea severității afecțiunii hepatice și aprecierii eficacității preparatelor cu acțiune hepatoprotectoare presupusă. Concentrația ureei și creatininei suferă schimbări mai esențiale în afecțiunile hepatice acute și pot servi un indice important în aprecierea complexă a gravității leziunii hepatice, îndeosebi în condiții clinice (prezența hiperamoniemiei, simptomelor encefalopatiei hepatice, diminuării funcției renale).

### **Bibliografie**

1. Ciuhrii M., Vernescu S.: Entomologia la finele secolului XX. Lucrările celui de-al II-lea Congres „Dezvoltarea în pragul mileniului III”, București, 1999; 560-567.
2. Ghicavii V. și coaut., Revista farmaceutică a Moldovei, 2006, ediție specială, 26 – 34;
3. Grigorescu T. , Tratat de hepatologie, București, 2005.
4. Венгеровский А.И., Саратовников А.С. Фармакология и токсикология, 1991. т-54, Nr.1, 76 -79
5. Куценко С.А. Основы токсикологии, 2002.

## **INCIDENȚA PATOLOGIEI TIROIDIENE ȘI IMPORTANȚA ȘCOLARIZĂRII PACIENȚILOR ÎN EFECTUAREA UNUI TRATAMENT EFICACE ȘI INOFENSIV**

**Aurelia Bacinschi<sup>1</sup>, Galina Palii<sup>1</sup>, Nicolae Bacinschi<sup>2</sup>**

Centrul Republican de Diagnosticare Medicală<sup>1</sup>, Catedra farmacologie și farmacologie clinică<sup>2</sup>

### **Summary**

***The incidence of thyroidian pathology and the signifiante (importance) of patients education in performing an efficient and inofensive treatment***

In the last years in Republic of Moldova is observed an inceasing incidence of thyroide pathologies manifested through hypothyroidism, hyperthyroidism, autoimune processes, cysts