

- А., 44 лет. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. Санкт-Петербург.- 2009.- с. 28-29.
27. Лягин С.В., Лукич В.Л., Ломакин В.В. Использование гипербарической оксигенации при ишемической болезни сердца. //Вопросы гипербарической медицины.- 2007.- №1-2.- с. 28-29.
 28. Очерки гипербарической фармакологии //Мухин Е.А., Кептя Э.Б., Матковский К.Л. и др. Кишинев: «Штиинца», 1978.- 124 с.
 29. Петровский Б.В., Ефуни С.Н. Основы гипербарической оксигенации. .- М.: «Медицина», 1976.- 344 с.
 30. Петровский Б.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система.- М.: «Наука», 1987.- 328 с.
 31. Резников К.М. Влияние гипербарической оксигенации на действие фармакологических средств. В кн.: Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж.- 1980.- с. 28-34.
 32. Ромасенко М.В., Левина О.А., Крылов В.В. и др. Гипербарическая оксигенация (ГБО) при неотложных хирургических заболеваниях. //Вопросы гипербарической медицины.- 2007.- №1-2.- с. 41-43.
 33. Руководство по гипербарической оксигенации. /Под ред. С. Н. Ефуни. - М.: «Медицина», 1986.- 416 с.
 34. Савилов П.Н., Яковлев В.Н. Свободно-радикальные процессы и гипероксический саногенез. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении раненых, больных и пораженных.- Санкт-Петербург.- 2006.- с.53.
 35. Сосюкин А.Е., Щербак С.Г., Дорошенко В.А. и др. Клиническая эффективность гипербарической оксигенации в лечении различных заболеваний и отравлений. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. Санкт-Петербург.- 2000.- с. 27-28.

INFLUENȚA PREPARATELOR ENTOMOLOGICE ASUPRA STRESULUI OXIDATIV ÎN AFECȚIUNILE HEPATICE TOXICE.

Nicolae Bacinschi

Catedra farmacologie și farmacologie clinică

Universitatea de Sta de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

The influence of entomological drugs on oxidativ stress in the toxic liver diseases

Entoheptin, imuheptin, less imupurin prevent the hepatotoxic action of CCl₄ and paracetamol through maintainance of total antioxidant activity and diminishing of initial, of intermediate and final hydroperoxides fromation

Rezumat

Entoheptinul, imuheptinul și, într-o măsură mai mică, imupurinul preîntâmpină acțiunea hepatotoxică a CCl₄ și paracetamolului prin menținerea activității antioxidante totale și diminuarea formării hidroperoxizilor inițiali, intermediari și finali.

Cuvinte cheie: preparate entomologice, entoheptin, imuheptin, imupurin, afecțiune hepatică, stres oxidativ, proprietăți hepatoprotectoare

Actualitatea

Maladiile hepatice de diferită geneză au constituit una din primele dovezi ale implicării stresului oxidativ în patogeneza diferitor afecțiuni. Studiile experimentale și clinice au demonstrat implicarea speciilor reactive ale oxigenului (SRO) în dezvoltarea și evoluția

leziunilor hepatice, cum ar fi cele alcoolice, toxice, medicamentoase sau virale, precum și din ciroza hepatică și biliară, bolile colestatice și cele metabolice, carcinomul hepatic (Dejica D., 2001). Ficatul, datorită rolului esențial în metabolizarea compușilor exo- și endogeni, este expus unui stres oxidativ continuu cu epurarea SRO datorită conținutului important de antioxidanți enzimatici și non-enzimatici.

Actualmente hepatitele virale și toxice reprezintă o problemă importantă a hepatologiei atât din punct de vedere al diagnosticului, cât și al tratamentului. În ultimele decenii a crescut vădit incidența leziunilor toxice ale ficatului produse de xenobiotice, inclusiv de toxice industriale (tetraclorura de carbon, triclorețan etc.) și medicamente (analgezice antipiretice, antiinflamatoare nesteroidiene, citostatice, antituberculoase, antibiotice, antiaritmice, preparate hormonale etc.). Un loc separat îl ocupă hepatitele toxice induse de tetraclorura de carbon (utilizat în diferite ramuri ale industriei) și paracetamolul (component frecvent al preparatelor eliberate fără prescripție medicală) (Венгеровский А.И., Саратиков А.С., 1991, Куценко С.А., 2002, Grigorescu T., 2004). În acest context un interes deosebit prezintă elucidarea eficacității hepatoprotectoarelor în leziunile toxice ale ficatului și optimizarea utilizării lor. Un compartiment separat reprezintă studiul influenței preparatelor cu presupusă acțiune hepatoprotectoare asupra dezvoltării și evoluției stresului oxidativ, care va permite de a elucidarea starea sistemului pro- și antioxidant și direcțiile prioritare de corecție a lor. Studiile experimentale au demonstrat, că stresul oxidativ în afecțiunile toxice este responsabil de dezvoltarea sindromului citolitic, colestatic și al intoxicației endogene, precum și a dereglărilor metabolice și morfologice (Login C., 2009; Noguiera C.W. et al., 2009, Lee M.K. et al , 2009; Cemek M. et al., 2010, Uzma N. et al., 2010)..

În ultimele decenii, de rând cu spectrul larg de preparate hepatoprotectoare studiate, la un nivel științific și metodologic avansat se efectuează cercetări pentru o argumentare minuțioasă a eficacității preparatelor din această grupă în baza unor recomandări unificate.

E bine cunoscut faptul, că plantele medicinale au fost și continuă să fie o sursă importantă de obținere a preparatelor hepatoprotectoare. În ultimii ani un interes deosebit prezintă substanțele biologice active obținute din insecte, studiul aprofundat al cărora va deschide un domeniu nou de utilizare a produselor naturale în practica medicală. Folosirea empirică a unor insecte în tratamentul unor maladii actualmente tinde să fie pusă pe o bază științifică, insectele servind o sursă bogată de substanțe biologice active. Elucidarea acestora va deschide noi perspective, care cu ajutorul procedeelor biotehnologice și ingineriei genetice va da posibilitate de a obține preparate noi, inclusiv hepatoprotectoare.

În baza celor expuse s-au inițiat studii experimentale și clinice a unor produse obținute din insecte la diferite etape de dezvoltare (ouă, pupe, larve) în vederea studierii proprietăților farmacologice (hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antiinflamatoare, antivirale, antibacteriene etc.).

Scopul lucrării a constat în studiul influenței preparatelor entomologice asupra unor parametri ai stresului oxidativ în afecțiunile hepatice toxice.

Obiectivele

1. Elucidarea dinamiei proceselor de peroxidare lipidică în ficat la utilizarea preparatelor entomologice în afecțiunile toxice experimentale.
2. Determinarea influenței entoheptinului, imuheptinului și imupurinului asupra stării sistemului antioxidant în leziunile hepatice toxice.

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 s-a studiat influența entoheptinului, imuheptinului și imupurinului la pretratarea timp de 7 zile asupra conținutului hidroperoxidilor inițiali (HPLi), intermediari (HPLm) și finali (HPLf) în ficat și activității

antioxidante totale (AAT) a plasmei și nivelul ceruloplasminei și carnozinei în ser 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 – CCl₄ 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 + CCl₄ 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 + CCl₄ 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 + CCl₄ 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 respectivi 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 s-au determinat indicii respectivi. Datele obținute au fost prelucrate statistic după criteriul t-Student.

Stresul oxidativ reprezintă un dezechilibru dintre generarea de radicali liberi și antioxidanți și constituie o reacție patologică tipică organismului în diferite patologii. Din aceste considerente cercetarea stresului oxidativ (a nivelului hidrperoxizilor, produselor peroxidării lipidice și a conținutului antioxidanților) prezintă un interes în evoluția maladiilor și stărilor patologice. Pentru a caracteriza pulul heterogen al diferitor clase de antioxidanți se folosește o noțiune integrală nespecifică – activitatea antioxidantă totală (AAT). Aceasta permite a aprecia o componentă integrală ce caracterizează potențialul posibil al acțiunii antioxidante a tuturor componentelor ce se află în lichidul biologic nu separat, ci în interacțiunea între ele în sistemul biologic compus, luând în considerație sinergismul cooperativ al acțiunii lor antioxidante și implicațiile antioxidanților necunoscuți, rar întâlniți sau cu efect minor (Беляков Н.А., Семесько С.Г., 2005). Determinarea AAT presupune nu determinarea uneia sau mai multor substanțe, ci a activității antioxidante funcționale, ce poate fi remodelată în sistemul convenabil unde au loc reacțiile oxidative. Orice metodă de determinare a AAT în lichidele biologice se bazează pe utilizarea istemului ce constă minim din 2 componente: generatorul de radicali liberi și detectorul lor. Introducerea în sistem a captatorului radicalilor liberi sau substanțelor ce influențează concentrația sau starea catalizatorului va produce micșorarea radicalilor liberi, ce se va răsfrânge asupra detectorului lor. Astfel, AAT se determină după capacitatea de a inhiba formarea radicalilor liberi. În aceasta constă sensul analizei inhibitoare, iar principiul ei de bază – concurența dintre antioxidantul lichidului biologic și indicator pentru oxidator sau mai precis radicalul liber.

Activitatea antioxidantă totală este nu pur și simplu suma activității diferitor antioxidanți, aceasta este un parametru ce se modifică dinamic, determinat de interacțiunea dintre fiecare component. Efectul cooperativ al antioxidanților asigură o protecție mai mare de atacurile radicalilor liberi decât fiecare component (Беляков Н.А., Семесько С.Г., 2005).

Cercetarea AAT a lichidului biologic are semnificație clinică (diagnostică și prognostică). O importanță mai mare au nu valorile absolute ale AAT, ci dinamica lor pe durata procesului patologic. AAT nu manifestă nici specificitate antioxidantă, nici nozologică, dar poate fi unul din criteriile efective de control al evoluției maladiei, în dezvoltarea căreia un rol primordial revine proceselor POL, precum și de selectare individuală a terapiei medicamentoase și aprecierea eficacității tratamentului în practica medicală.

Ceruloplasmina reprezintă o proteină plasmatică cu proprietăți antioxidante, care se siuntetizează în ficat și în alte organe (limfocite, pulmoni, creier, uter etc.) (Логинов А.С. и др., 1998). Ceruloplasmina transferă formele toxice ale fierului (Fe²⁺) în cele netoxice (Fe³⁺), inhibă generarea radicalilor hidroxil (OH[•]), reacționează cu superoxidul (O^{•-}) și peroxidul de hidrogen (H₂O₂), inhibă lipoperoxidaza dependentă de fier și, astfel, împiedică peroxidarea acizilor grași nesaturați și inactivarea enzimelor ce conțin grupe tiolice (SH) [Костюченко А.Л.,

и др., 2002]. În același timp, ceruloplasmina se consideră un indicator al capacității de inhibiție a proceselor de peroxidare a lipidelor (POL), care se intensifică și stau la baza patogenezei maladiilor și stărilor patologice. Afecțiunile hepatice, inclusiv cele toxice, se caracterizează prin activarea proceselor de formare a radicalilor liberi și POL cu acumulare de produse intermediare și finale (dialdehida malonică, conjugății dienici, bazele SHIF etc.), cu dereglarea funcțiilor și stabilității hepatocitelor [Kaur G et al., 2006, Chandan B.K et al., 2007, Lee K.J. et al., 2007, Wu Z.M. et al., 2007, Венгеровский А.И. и др., 2000, Гутникова А.П. . и др., 2003]. Una din verigile patogenetice, în aceste cazuri, reprezintă dezvoltarea endotoxemiei ce inițiază sau susține procesele POL.

Rezultate și discuții

La modelarea afecțiunii hepatice prin CCl₄ s-a constatat o tendință de micșorarea a conținutului HLPi și HLPm cu o creștere nesemnificativă a HLPf (tab.1). La administrarea hepatotoxicului la animalele pretratate timp de 7 zile cu entoheptin în doza de 50 mg/100g s-a depistat o diminuare semnificativă a nivelului hidroperoxidilor. Astfel, la șobolanii tratați cu entoheptin în comparație cu lotul control (CCl₄ 0,4 ml/kg) concentrația HLPi s-au redus de la $0,68 \pm 0,07$ până la $0,29 \pm 0,05$, cea a HLPm de la $0,61 \pm 0,07$ până la $0,3 \pm 0,03$ și cea a HLPf de la $0,26 \pm 0,02$ până la $0,15 \pm 0,02$ ($P < 0,05$). Efect similar asupra nivelului hidroperoxidilor în leziunea toxică a ficatului indusă prin CCl₄ s-a relevat și la pretratarea animalelor timp de 7 zile cu imuheptin (tab.1). Imupurinul în aceste condiții nu modifica esențial efectele hepatotoxicului (tab.1).

La administrarea dozei toxice de paracetamol (500 mg/kg) s-a depistat o tendință de micșorare a HLPi și de majorarea a HLPm și HPLf (tab.1). La utilizarea preventivă a entiheptinului timp de 7 zile s-a constatat o diminuare mai accentuată a HLPi cu o inversare a efectului hepatotoxicului față de HLPm și HLPf (tab.1). Imuheptinul în aceste condiții a contribuit la o reducere semnificativă a HLPi de la $0,65 \pm 0,15$ până la $0,31 \pm 0,04$, a HLPm de la $0,72 \pm 0,2$ până la $0,39 \pm 0,05$ și a HLPf de la $0,24 \pm 0,04$ până la $0,16 \pm 0,02$ ($P < 0,05$). Imupurinul, utilizat timp de 7 zile nu a modificat caracterul influenței paracetamolului asupra nivelului hidroperoxidilor (tab.1).

La administrarea tetraclorurii de carbon (CCl₄) în doza unică de de 0,4 ml/kg nu s-au constatat devieri semnificative în nivelul activității antioxidante totale (AAT) (tab.2). La injectarea hepatotoxicului după utilizarea preventivă a entoheptinului în doza de 50 mg/100g timp de 7 zile s-a relevat o majorarea a AAT față de lotul intact (de la $44,74 \pm 1,92$ până la $53,59 \pm 1,79$ $P < 0,05$) și cel cu CCl₄ (de la $45,74 \pm 3,68$ până la $53,59 \pm 1,79$ $P > 0,05$). În condiții similare imuheptinul și imupurinul practic nu influențau nivelul AAT la șobolani după administrarea dozelor toxice de CCl₄ (tab.1).

În cazul modelării afecțiunii hepatice toxice prin paracetamol s-a constatat o diminuare a nivelului AAT de la $44,74 \pm 1,92$ în lotul intact până la $38,51 \pm 2,69$ ($P > 0,05$). Entoheptinul și imuheptinul la administrarea preventivă timp de 7 zile au contribuit la anihilarea efectului prooxidant al hepatotoxicului relevat prin normalizarea AAT (tab.2). Imupurinul în aceste condiții nu a modificat efectul hepatotoxic al analgezicului antipiretic, nivelul AAT fiind similar cu cel depistat la animalele pretratate cu paracetamol (tab.2).

Astfel, rezultatele obținute ne denotă, că entoheptinul restabilește nivelul AAT în cazul administrării dozelor toxice de paracetamol și îl majorează la utilizarea CCl₄. În același timp imuheptinul nu influențează AAT la acțiunea hepatotoxică a CCl₄ și preîntâmpină diminuarea ei în cazul paracetamolului. Imupurinul practic nu modifică acțiunea ambelor hepatotxice asupra AAT.

La injectarea dozelor toxice de CCl₄ s-a constatat o micșorare a nivelului ceruloplasminei în ser de la $108,7 \pm 9,2$ până la $99,5 \pm 7,0$ ($P > 0,05$). La administrarea preventivă timp de 7 zile a preparatelor entomologice conținutul ceruloplasminei în ser era mai mic decât la animalele intacte și cele din lotul cu afecțiune hepatică (tab.2).

Tabelul 1 Modificarea conținutului hidroperoxidilor (HLPi, HLPm, HLPt) în ficat în afecțiunile hepatice toxice

Nr	Grupele	Numărul șobolanilor	HLPi	HLPm	HLPf
1	Intact	12	0,71± 0,04	0,68 ± 0,04	0,21 ± 0,02
2	CCl ₄ (0,4 ml/kg)	7	0,68 ± 0,07 P ₁₋₂ > 0,05	0,61 ± 0,07 P ₁₋₂ > 0,05	0,26 ± 0,02 P ₁₋₂ > 0,05
3	Entoheptin (50 mg/100g) 7 zile + CCl ₄ (0,4 ml/kg)	9	0,29 ± 0,05 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,001	0,3 ± 0,03 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,05	0,15 ± 0,02 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ < 0,05
4	Imuheptin (50mg/100g) 7 zile + CCl ₄ (0,4 ml/kg)	10	0,31 ± 0,04 P ₁₋₄ < 0,001 P ₂₋₄ < 0,001	0,35 ± 0,03 P ₁₋₄ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05	0,17 ± 0,02 P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₄ < 0,05
5	Imupurin (50mg/100g) 7 zile + CCl ₄ (0,4 ml/kg)	10	0,63 ± 0,05 P ₁₋₅ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05	0,67 ± 0,05 P ₁₋₅ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05	0,25 ± 0,03 P ₁₋₅ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05
6	Paracetamol (500 mg/kg)	7	0,65 ± 0,15 P ₁₋₆ > 0,05	0,72 ± 0,2 P ₁₋₆ > 0,05	0,24 ± 0,04 P ₁₋₆ > 0,05
7	Entoheptin (50 mg/100g) 7 zile + paracetamol (500 mg/kg)	10	0,53 ± 0,07 P ₁₋₇ < 0,05 P ₆₋₇ < 0,05	0,57 ± 0,09 P ₁₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	0,21 ± 0,03 P ₁₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05
8	Imuheptin (50mg/100g) 7 zile + paracetamol (500 mg/kg)	10	0,31 ± 0,04 P ₁₋₈ < 0,001 P ₆₋₈ < 0,05	0,39 ± 0,05 P ₁₋₈ < 0,05 P ₆₋₈ > 0,05	0,16 ± 0,02 P ₁₋₈ > 0,05 P ₆₋₈ > 0,05
9	Imupurin (50mg/100g) 7 zile + paracetamol (500 mg/kg)	10	0,65 ± 0,06 P ₁₋₉ > 0,05 P ₆₋₉ > 0,05	0,68 ± 0,07 P ₁₋₉ > 0,05 P ₆₋₉ > 0,05	0,24 ± 0,03 P ₁₋₉ > 0,05 P ₆₋₉ > 0,05

Paracetamolul, administrat în doze de 500 mg/kg a contribuit la majorarea neesențială a conținutului ceruloplasminei în ser de la 108,7 ± 9,2 până la 119,1 ± 19,6 (P>0,05). Utilizarea timp de o săptămână a entoheptinului a determinat o creștere neesențială a nivelului proteinei respective în ser atât față de lotul intact, cât și cel de control (tab.2). Imuheptinul și imupurinul în aceste condiții au micșorat neesențial concentrația ceruloplasminei în ser.

Studiul concentrației carnozinei în ser ne-a relevat o micșorare neesențială a acesteia la administrarea dozelor toxice de CCl₄ (tab.2). Entoheptinul la utilizarea timp de 7 zile nu a preîntâmpinat diminuarea nivelului carnozinei induse de hepatotoxic. În condiții similare imuheptinul și imupurinul au contribuit la menținerea conținutului carnozinei la nivelul animalelor intacte (tab.2).

Administrarea dozelor toxice de paracetamol a determinat o creștere neesențială a nivelului carnozinei în ser de la 445,5 ± 24,1 până la 460,3 ± 10,8 (P>0,05). Entoheptinul și imupurinul au anihilat efectul respectiv al analgezicului antipiretic, diminuând conținutul carnozinei de la 460,3 ± 10,8 până la 390,2 ± 20,1 și 398,0 ± 16,3 (P>0,05) respectiv. În același timp folosirea imupurinului n-a influențat efectul paracetamolului asupra concentrației carnozinei în ser.

Tabelul 2 Modificarea activității antioxidante totale (AAT) și conținutului ceruloplasminei, carnozinei în ser în afecțiunile hepatice toxice

Nr	Grupele	Numărul șobolanilor	Ceruloplasmina	Carnozina	AAT
1	Intact	12	108,7 ± 9,2	445,5 ± 24,1	44,74 ± 1,92
2	CCl ₄ (0,4 ml/kg)	7	99,5 ± 7,0 P ₁₋₂ > 0,05	410,8 ± 32,0 P ₁₋₂ > 0,05	45,74 ± 3,68 P ₁₋₂ > 0,05
3	Entoheptin (50 mg/100g) 7 zile + CCl ₄ (0,4 ml/kg)	9	92,5 ± 9,6 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ > 0,05	380,8 ± 19,6 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ > 0,05	53,59 ± 1,79 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,05
4	Imuheptin (50mg/100g) 7 zile + CCl ₄ (0,4 ml/kg)	10	88,0 ± 7,4 P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₄ > 0,05	435,6 ± 11,2 P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₄ > 0,05	44,79 ± 1,76 P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₄ > 0,05
5	Imupurin (50mg/100g) 7 zile + CCl ₄ (0,4 ml/kg)	10	88,5 ± 5,2 P ₁₋₅ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05	447,7 ± 20,8 P ₁₋₅ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05	42,54 ± 3,07 P ₁₋₅ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05
6	Paracetamol (500 mg/kg)	7	119,2 ± 19,6 P ₁₋₆ > 0,05	460,3 ± 10,8 P ₁₋₆ > 0,05	38,51 ± 2,69 P ₁₋₆ > 0,05
7	Entoheptin (50 mg/100g) 7 zile + paracetamol (500 mg/kg)	10	136,7 ± 19,1 P ₁₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	390,2 ± 20,1 P ₁₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05	45,44 ± 2,73 P ₁₋₇ > 0,05 P ₆₋₇ > 0,05
8	Imuheptin (50mg/100g) 7 zile + paracetamol (500 mg/kg)	10	99,0 ± 5,8 P ₁₋₈ > 0,05 P ₆₋₈ > 0,05	398,0 ± 16,3 P ₁₋₈ > 0,05 P ₆₋₈ > 0,05	47,1 ± 3,72 P ₁₋₈ > 0,05 P ₆₋₈ > 0,05
9	Imupurin (50mg/100g) 7 zile + paracetamol (500 mg/kg)	10	85,9 ± 5,1 P ₁₋₉ > 0,05 P ₆₋₉ > 0,05	459,9 ± 12,4 P ₁₋₉ > 0,05 P ₆₋₉ > 0,05	37,19 ± 1,82 P ₁₋₉ < 0,05 P ₆₋₉ > 0,05

Rezultatele relatate ne permit să conchidem, că entoheptinul și imuheptinul preîntâmpină efectele negative ale hepatotoxicelor asupra nivelului AAT și hidroperoxidilor, în timp ce imupurinel practic nu influențează aceste acțiuni ale CCl₄ și paracetamolului. În aceste condiții imuheptinul anihilează acțiunea prooxidantă a CCl₄ și paracetamolului, în timp ce entoheptinul mai efectiv cea a tetracolurii. E necesar de remarcat, că entoheptinul în cazul afecțiunii toxice induse de CCl₄ crește atât nivelul AAT, cât și reduce intensitatea formării hidroperoxidilor, iar în leziunea produsă de paracetamol influențele sunt mai puțin relevante. Imuheptinul în ambele cazuri de hepatotoxicitate modifică mai esențial nivelul hidroperoxidilor, iar AAT este benefic influențată în hepatita toxică indusă de analgezic. Astfel, preparatele entomologice entoheptin și imuheptin manifestă proprietăți antioxidante în afecțiunile toxice ale ficatului relevate prin menținerea potențialului antioxidant și preîntâmpinarea proceselor peroxidării lipidelor.

Bibliografie

1. Cemek M., et al., Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced-toxicity and changes in the serum sialic acid levels. *Food Chem. Toxicol.*, 2010, Jul.15.
2. Chandan B.K., Saxana A.K., Shukla S. et al. Hepatoprotective potential of Aloe barbadensis Mill. Egainst carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *J.Ethnopharmacol.* 2007 May 22; Vol. 111 (3), p. 560-566.
3. Dejica D. *Terapia antioxidantă.* 2001.
4. Grigorescu T., *Tratat de hepatologie,* București, 2004;
5. Kaur G., Alam M.S., Jabbar Z. et al. Evaluation of antioxidant activity of Cassia siamea flowers//*J. Ethnopharmacol.* 2006 Dec 6; Vol. 108 (3), p. 340-348.
6. Lee K.J., Choi J.H., Jeong H.G. Hepatoprotective and antioxidant effects of the coffee diterpenes and cafistol on carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2007. May 24.
7. Lee M.K et al. Asiatic acid derivatives protect primary cultures of rat hepatocytes against carbon tetrachloride-induced injury via the cellular antioxidant system. *Nat Prod Commun.* 2009 Jun;4(6):765-8.
8. Login C.C., *Implicațiile stresului oxidativ în mecanismele patogenetice ale hepatopatiilor toxice experimentale.* 2009.
9. Nogueira CW et al. Oral administration of diphenyl diselenide potentiates hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride in rats. *J Appl Toxicol.* 2009 Mar;29(2):156-64.
10. Wu Z.M. et al. Effects of salvanolic acid a on oxidative stress and liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Basic Clin.Pharmacol. toxicol.* 2007 Feb; Vol.100 (2), p. 115-120.
11. Uzma N, et al. Hepatoprotective, Immunomodulatory, and Anti-inflammatory Activities of Selenocystine in Experimental Liver Injury of Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2010 Aug 25.
12. Беляков Н.А., Семесько С.Г. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение. *Эфферентная терапия,* 2005, т.11, nr .1, с.5-20
13. Венгеровский А.И., Саратиков А.С.. *Фармакология и токсикология,* 1991, т.54, N. 1, с. 76 – 80.
14. Венгеровский А.И., Головина Е.Л., Чучалин В.С., Саратиков А.С. Терапевтическая эффективность энтеросорбентов при экспериментальном токсическом гепатите. *Эфферентная терапия,* 2000, т. 6, № 1, с. 47-50.
15. Гутникова А.Р., Махмудов К.А., Саидханов Б.А. и др. Пути восстановления детоксикационной функции печени при токсическом гепатите. *Эфферентная терапия,* 2003, т. 9, № 4, с. 42-45.
16. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Беляков Н.А. Повышение активности защитных механизмов детоксикации при эндотоксикозе. Сообщение 2. Тактика активной интракорпоральной детоксикации. *Эфферентная терапия,* 2002, т. 8, № 4, с. 3-13.
17. Куценко С.А. *Основы токсикологии,* 2002.
18. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Чебанов С.М., Решетняк В.И. Оценка холестаза по активности антиоксидантных ферментов и составу липопротеидов плазмы крови больных с патологией печени. *Терапевтический архив,* 1998, т. 70, № 4, с. 40-42.