

Preparate entomologice cu proprietăți imunotrope

N. Bacinschi

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Entomological Drugs with Immunotrope Properties

Entomological drugs manifested immunotrope action through increasing of non-specific resistance and intensification of phagocytoses of neutrophils and macrophages. Imupurin, Imuheptin, Entoheptin and Adenoprosin increased the number of phagocytant neutrophils and macrophages, the number of phagocyted staphylococcus and phagocytary index. Imupurin has manifested the most important immunomodulating properties, followed by Imuheptin, Entoheptin and Adenoprosin. Perhaps, those effects of the drugs are determined by the stages of the insects development and by the presence of polysaccharides, lipoproteic complexes, aminoacids (lizyne, cisteine, arginine etc.) in their composition. In this aspect, Imupurin is characterized by richer components of polysaccharides and lipids.

Key words: entomological drugs, Entoheptin, Imuheptin, Imupurin, Adenoprosin, phagocytosis, macrophage, neutrophile.

Энтомологические препараты с иммуотропными свойствами

Энтомологические препараты проявляют иммуотропные свойства путем повышения неспецифической резистентности и усиления фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов. Имупурин, имугептин, энтогептин и аденопросин повышают число фагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов, количество фагоцитированных стафилококков и фагоцитарного индекса. Наиболее выраженные иммуномодулирующие свойства проявляет имупурин, а затем имугептин, энтогептин и аденопросин. Данные эффекты препаратов обусловлены, по-видимому, этапом развития насекомого, из которого получают соответствующий препарат, и входящими в их состав полисахаридами, липопротеиновыми комплексами и аминокислотами (лизин, цистеин, аргинин и др.). В этом отношении имупурин характеризуется более высоким уровнем полисахаридов и липидов.

Ключевые слова: энтомологические препараты, Энтогептин, Имугептин, Имупурин, Аденопросин, фагоцитоз, макрофаги, нейтрофилы.

Introducere

Imunologia experimentală și clinică reprezintă actualmente un domeniu important al medicinei, care s-a dezvoltat vertiginos în ultimele decenii și care a contribuit la elucidarea unor verigi patogenetice ale multor maladii de origine infecțioasă, virală, micotică, neoplazică, autoimună, etc. Metodele contemporane de studiu a imunității umorale și celulare au permis de a obține noi preparate cu influență asupra diferitor verigi ale sistemului imun (limfocitelor B și T, celulelor-killeri, fagocitelor etc.). Utilizarea clinică a substanțelor depinde de proprietățile imunotrope și patogeniza dereglărilor imune în maladiile și stările patologice. Printre primele preparate imunostimulatoare, folosite în clinică, au fost remediile de origine microbiană, având în componența lor polizaharide, lizate bacteriene, ribozomi și complexe lipoproteice, prin intermediul cărora manifestau o acțiune specifică (vaccinare) și nespecifică (imunostimulatoare). Aceste remedii contribuie la creșterea funcțiilor fagocitelor (fagocitozei și lizei bacteriilor), ultimele servind drept celule țintă pentru diverse imunostimulatoare. De asemenea s-a observat intensificarea producerii citokinelor proinflamatoare, care inițiază imunitatea umorală și celulară (formarea de anticorpi, T-helperi, T-killeri).

Un interes deosebit în ultimii ani prezintă preparatele entomologice, care prin componența lor lipoproteică și polisaharidică pot fi considerate drept compuși cu un potențial imunostimulator important. Un alt argument referitor la posibila acțiune imunomodulatoare îl constituie sistemul imun perfect al insectelor, capabile să asigure coexistența acestor organisme vii în condițiile nefavorabile ale mediului. Din aceste considerente s-au inițiat studiile proprietăților imu-

notrope ale compușilor de origine entomologică. Cercetările experimentale au fost concordate cu recomandările naționale și internaționale de studiu al acestor proprietăți. Unul din primii pași în acest aspect îl constituie determinarea influenței compușilor cercetați asupra rezistenței nespecifice a organismului și fagocitozei.

Material și metode

Studiile experimentale au fost efectuate pe 162 de șorice. Proprietățile imunotrope ale preparatelor entomologice au fost efectuate în conformitate cu recomandările metodice, aprobate de Comitetul Farmacologic de Stat al Ministerului Sănătății din Rusia [14].

La prima etapă s-a studiat influența preparatelor entomologice asupra rezistenței nespecifice. În studiu au fost incluși 90 de șorice, subdivizați în 9 loturi: I - lotul de control (șoriceilor li s-a injectat intraperitoneal 0,5 ml sol. fiziologică NaCl); II - entoheptin 100 mkg/corp; III - entoheptin - 1000 mkg/corp; IV - imuheptin - 100 mkg/corp; V - imuheptin 1000 mkg/corp; VI - imupurin 100 mkg/corp; VII - imupurin 1000mkg/corp; VIII - adenoprosin 100 kg/corp; IX - adenoprosin 1000 mkg/corp. Peste 72 de ore toți șoriceii au fost infectați cu *Staphylococcus aureus* în doze standard (1-2 DCL). Animalele au fost supravegheate timp de 10 zile cu determinarea numărului de animale, care au supraviețuit.

La etapa a doua, pentru determinarea influenței preparatelor entomologice asupra fagocitozei *in vivo* au fost folosiți 72 de șorice, subdivizați în 9 loturi: I - lotul de control (s-a administrat intraperitoneal 0,5 ml soluție fiziologică NaCl); II - entoheptin 100 mkg/corp; III - entoheptin 1000 mkg/corp;

IV – imuheptin 100 mkg/corp; V – imuheptin 1000 mkg/corp; VI – imupurin 100 mkg/corp; VII – imupurin 1000mkg/corp; VIII – adenoprosin 100 mkg/corp; IX – adenoprosin 1000 mkg/corp. La șoriceii s-a studiat activitatea fagocitară a neutrofilelor și macrofagelor prin determinarea numărului de neutrofile și macrofage nefagocitate, a numărului de neutrofile și macrofage cu fagocitare, a numărului de microbi fagocitați de un neutrofil și un macrofag. Ulterior pentru aprecierea activității fagocitare a neutrofilelor și macrofagelor s-a determinat indicele fagocitar (IF - procentul celulelor fagocitante din cantitatea totală a lor) și numărului fagocitar (NF - media bacteriilor fagocitate de un neutrofil și macrofag, obținut prin raportul dintre media bacteriilor fagocitate către neutrofilele fagocitante).

Rezultate și discuții

Studiile efectuate au demonstrat, că la toți șoriceii, peste 3 ore după infectare, s-a constatat o diminuare a activității motorii (hipodinamie) și a sensibilității la stimulii exogeni; refuz de la hrană cu preferarea apei. În lotul de control, peste 24 de ore s-a constatat decesul tuturor șoriceilor. La animalele, cărora li s-a administrat cu 72 de ore înainte entoheptin în doza de 100 mkg, au decedat 60% din animale, iar în doza de 1000 mkg – 50% șoriceii. Utilizarea inuheptinului în doza de 100 mkg a contribuit la supraviețuirea a 70%, iar în cea de 1000 mkg – a 60% din animale. La administrarea imupurinelor în doza de 100 mkg peste 24 de ore, s-a constatat decesul a 20% șoriceii, iar la injectarea preparatului în doza de 1000 mkg au supraviețuit 70% șoriceii. Tratarea preventivă a șoriceilor cu adenoprosin în doze de 100 și 1000 mkg a contribuit, respectiv, la supraviețuirea a 40% și 50% (tab. 1). Animalele rămase în viață au fost supravegheate timp de 10 zile. Toți șoriceii s-au însănătoșit complet la a 10 zi.

Rezultatele relatate ne permit să conchidem, că preparatele entomologice manifestă o influență pozitivă asupra rezistenței nespecifice a organismului, care este mai manifestă la imupurin, după care urmează imuheptinul, adenoprosinul și entoheptinul. Conform recomandărilor metodice, preparate cu proprietăți imunotrope se pot considera cele, care au

contribuit la supraviețuirea a peste 60% din animale (tab. 1).

Fagocitoza este cel mai prompt mecanism de apărare, manifestat prin capturarea, ingestia și distrugerea de către o celulă a particulelor sau a altor celule, capacitate proprie anumitor celule, numite fagocite, ca polinuclearele neutrofile și celulele macrofage, care intră în acțiune după ce agentul infecțios a depășit barierele mecanice protectoare ale organismului. Deoarece fagocitoza este o verigă importantă a statusului imun și o reacție primară de apărare a organismului, aceasta constituie un indice important în procesul de apreciere a preparatelor cu acțiune imunotropă presupusă.

Rezultatele experiențelor au demonstrat, că preparatele studiate manifestă o proprietate variată de stimulare a fagocitozei neutrofilelor și macrofagelor. La utilizarea entoheptinului în doze de 100 și 1000 mkg s-a constatat o creștere a numărului neutrofilelor fagocitante de la $24,6 \pm 1,4$ în lotul de control până la $67,43 \pm 1,90$ și $65,3 \pm 2,44$ ($p < 0,001$) respectiv. Concomitent s-a determinat diminuarea de circa 3,3 ori, în comparație cu lotul de control, a neutrofilelor nefagocitante (tab. 2). Drept confirmare că preparatul a intensificat fagocitoza neutrofilelor ne servește și numărul stafilococilor fagocitați, care sub influența entoheptinului s-a majorat de la $226,6 \pm 11,4$ în lotul de control până la $592,3 \pm 27,3$ (doza 100 mkg) și $639,0 \pm 22,6$ (doza 1000 mkg) ($p < 0,001$).

Administrarea imuheptinului în doza de 100 și 1000 mkg a intensificat fagocitoza neutrofilelor, relevată prin majorarea de circa 2,8 ori a numărului neutrofilelor fagocitante și reducerea de aproximativ 2,6 ori a celor nefagocitante, precum și prin creșterea numărului de stafilococi fagocitați de peste 2,6 ori (tab. 2).

Imupurinul a manifestat cel mai puternic efect de stimulare a fagocitozei neutrofilelor. Preparatul în doza de 100 și 1000 mkg a contribuit la creșterea numărului neutrofilelor fagocitante de la $24,6 \pm 1,4$ în lotul de control, până la $77,7 \pm 0,87$ și $82,5 \pm 1,26$ ($p < 0,001$) respectiv, precum și la diminuarea celor nefagocitante - de la $75,4 \pm 1,40$ în lotul de control, până la $22,3 \pm 2,75$ și $17,5 \pm 4,0$ ($p < 0,001$) corespinzător. Această stimulare a activității fagocitare a neutrofilelor s-a remarcat și prin majorarea numărului de stafilococi fagocitați de la 226,6

Tabelul 1

Influența preparatelor entomologice asupra rezistenței nespecifice

Grupele și preparatele cercetate	Numărul de animale	Infectarea cu <i>Staphylococcus aureus</i> (doza)	Numărul (%) de animale decedate	Numărul (%) de animale care au supraviețuit
1. Lotul de control (0,5 ml NaCl 0,9%)	10	1DCL	10 (100%)	0 (0%)
2. Entoheptin (100 mkg/corp)	10	1DCL	4 (40%)	6 (60%)
3. Entoheptin (1000 mkg/corp)	10	1DCL	5 (50%)	5 (50%)
4. Imuheptin (100 mkg/corp)	10	1DCL	3 (30%)	7 (70%)
5. Imuheptin (1000 mkg/corp)	10	1DCL	4 (40%)	6 (60%)
6. Imupurin (100 mkg/corp)	10	1DCL	2 (20%)	8 (80%)
7. Imupurin (1000 mkg/corp)	10	1DCL	3 (30%)	7 (70%)
8. Adenoprosin (100 mkg/corp)	10	1DCL	6 (60%)	4 (40%)
9. Adenoprosin (1000 mkg/corp)	10	1DCL	5 (50%)	5 (50%)

Tabelul 2

Influența preparatelor entomologice asupra activității fagocitare a neutrofilelor

Grupele de animale	Nr. de animale	Nr. neutrofilelor fagocitante	Nr. neutrofilelor nefagocitante	Nr. stafilococilor fagocitați
1. Lot de control	10	24,6 ± 1,4	75,4 ± 1,40	226,6 ± 11,4
2. Entoheptin 100 mkg/corp	7	67,43 ± 1,90*	32,57 ± 1,40 *	592,3 ± 27,3*
3. Entoheptin 1000 mkg/corp	7	65,3 ± 2,44*	34,7 ± 1,90*	639,0 ± 22,6*
4. Imuheptin 100 mkg/corp	7	71,6 ± 1,12*	28,4 ± 1,40 *	602,5 ± 17,1*
5. Imuheptin 1000 mkg/corp	7	72,7 ± 1,43*	27,37 ± 1,54*	656,2 ± 12,8*
6. Imupurin 100 mkg/corp	10	77,7 ± 0,87*	22,3 ± 2,75 *	820,3 ± 16,8*
7. Imupurin 1000 mkg/corp	10	82,5 ± 1,26*	17,5 ± 4,0*	801,6 ± 27,3*
8. Adenoprosin 100 mkg/corp	7	31,3 ± 2,3*	68,7 ± 2,7*	307,1 ± 12,2*
9. Adenoprosin 1000 mkg/corp	7	34,3 ± 1,8*	65,7 ± 1,8*	322,14 ± 12,8*

* - deosebire autentică dintre lotul de control și preparatele entomologice; p < 0,001.

± 11,4 microbi în lotul de control, până la 820,3 ± 16,8 și 801,6 ± 27,3 stafilococi sau de 3,6 și 3,5 ori (p < 0,001).

Adenoprosinul a intensificat activitatea fagocitară a neutrofilelor într-o măsură cu mult mai mică față de imupurin, imuheptin și entoheptin. Preparatul în doze de 100 și 1000 mkg a crescut numărul neutrofilelor fagocitate doar de 1,26 și 1,4 ori, a diminuat numărul celor nefagocitate de aproximativ 0,8 ori (tab. 2). În același timp numărul stafilococilor fagocitați s-a majorat de la 226,6 ± 11,4 în lotul de control, respectiv, până la 307,1 ± 12,2 și 322,14 ± 12,8 microbi (p < 0,001) în cele cu adenoprosin 100 și 1000 mkg.

Pentru o apreciere mai detaliată a fagocitozei, s-a determinat activitatea fagocitară a neutrofilelor, exprimată prin IF și NF. La administrarea entoheptinului în doza de 100 mkg, IF a crescut de la 24,6 ± 1,4 lotul de control până la 67,43 ± 1,90 (p < 0,001), iar la doza de 1000 mkg – de la 24,6 ± 1,4 până la 65,3 ± 2,44 (p < 0,001). În aceste condiții NF avea o tendință spre diminuare la doza de 100 mkg și de majorare la cea de 1000 mkg (tab. 3).

La utilizarea imuheptinului în doze de 100 și 1000 mkg s-a constatat o creștere a IF de la 24,6 ± 1,4 lotul de control până la 71,16 ± 1,12 și 72,7 ± 1,43, respectiv (p < 0,001). În același timp NF în doza de 100 mkg avea o tendință de diminuare de la 9,5 ± 0,85 până la 8,93 ± 0,42, iar în cea de 1000 mkg - de majorare de la 9,5 ± 0,85 până la 9,78 ± 0,57 (tab. 3).

Imupurinul, spre deosebire de entoheptin și imuheptin, în doze de 100 și 1000 mkg a contribuit la o majorare nesemnificativă a NF de la 9,5 ± 0,85, lotul de control până la 10,6 ± 0,18 și 9,7 ± 0,36. În același timp IF la utilizarea imupurinului în dozele de 100 și 1000 mkg, a crescut față de lotul control de la 24,6 ± 1,4 până la 74,7 ± 0,87 și 82,5 ± 1,27 respectiv (p < 0,001).

La administrarea adenoprosinului în doze de 100 și 1000 mkg, s-a constatat o creștere a activității fagocitare a neutrofilelor, relevată prin majorarea IF de la 24,6 ± 1,4 lotul de control până la 31,3 ± 2,3 și 34,3 ± 1,8 (p < 0,001) în cele experimentale. În aceste condiții NF a manifestat o tendință de creștere (tab. 3).

Tabelul 3

Influența preparatelor entomologice asupra activității funcționale a neutrofilelor

Grupele de animale	Nr. de animale	Indicele fagocitar (IF)	Numărul fagocitar (NF)
1. Lotul de control	10	24,6 ± 1,4	9,5 ± 0,85
2. Entoheptin 100 mkg/corp	7	67,43 ± 1,90*	8,85 ± 0,54
3. Entoheptin 1000 mkg/ corp	7	65,3 ± 2,44*	9,78 ± 0,57
4. Imuheptin 100 mkg/corp	7	71,16 ± 1,12*	8,93 ± 0,42
5. Imuheptin 1000 mkg/corp	7	72,7 ± 1,43*	9,69 ± 0,34
6. Imupurin 100 mkg/corp	10	77,7 ± 0,87*	10,6 ± 0,18
7. Imupurin 1000 mkg/corp	10	82,5 ± 1,27*	9,7 ± 0,36
8. Adenoprosin 100 mkg/corp	7	31,3 ± 2,3*	9,98 ± 0,79
9. Adenoprosin 1000 mkg/corp	7	34,3 ± 1,8*	9,57 ± 0,62

* - deosebire autentică dintre lotul de control și preparatele entomologice; p < 0,001.

Tabelul 4

Influența preparatelor entomologice asupra activității fagocitare a macrofagelor

Grupele de animale	Nr. de animale	Nr. de macrofage fagocitante	Nr. de macrofage nefagocitante	Nr. de stafilococi fagocitați
1. Lotul de control	10	22,7 ± 1,13	77,3 ± 1,13	217,1 ± 10,5
2. Entoheptin 100 mkg/corp	7	69,0 ± 1,5*	31,0 ± 2,32*	638,9 ± 27,14*
3. Entoheptin 1000 mkg/corp	7	68,3 ± 2,42*	31,7 ± 1,13*	655,0 ± 17,07*
4. Imuheptin 100 mkg/corp	7	71,0 ± 1,93*	29,0 ± 1,19*	728,2 ± 12,41*
5. Imuheptin 1000 mkg/corp	7	69,2 ± 1,59*	30,8 ± 1,45*	698,5 ± 21,72*
6. Imupurin 100 mkg/corp	10	83,1 ± 1,65*	16,9 ± 1,65*	820,3 ± 14,8*
7. Imupurin 1000 mkg/corp	10	81,0 ± 1,49*	19,0 ± 0,9*	828,2 ± 22,1*
8. Adenoprosin 100 mkg/corp	7	36,4 ± 1,94*	63,6 ± 1,94*	292,3 ± 11,45*
9. Adenoprosin 1000 mkg/corp	7	32,0 ± 1,41*	68,0 ± 1,41*	303,0 ± 16,6*

* - deosebire autentică dintre lotul de control și preparatele entomologice; p < 0,001.

Rezultatele obținute au demonstrat, că preparatele entomologice studiate manifestau capacitate variată de stimulare a activității fagocitare a neutrofilelor, care s-a dovedit a fi mai marcată la imupurin, după care urmează imuheptinul, entoheptinul și apoi adenoprosinul.

În seria de experiențe cu studiul influenței preparatelor entomologice asupra activității fagocitare a macrofagelor s-a demonstrat, că entoheptinul în doze de 100 și 1000 mkg a contribuit la o creștere a numărului macrofagelor fagocitante de la 24, 22,7 ± 1,13 în lotul de control, până la 69,0 ± 1,5 și 68,3 ± 2,42 (p < 0,001) respectiv. Concomitent s-a determinat diminuarea numărului macrofagelor nefagocitante (tab. 4). Drept confirmare, că preparatul a intensificat fagocitoza macrofagelor, servește și numărul stafilococilor fagocitați, care sub influența entoheptinului s-a majorat de la 217,1 ± 10,5 în lotul de control, până la 638,9 ± 27, (doza 100 mkg) și 655,0 ± 17,07 (doza 1000 mkg) (p < 0,001).

Administrarea imuheptinului în doza de 100 și 1000 mkg s-a soldat cu intensificarea fagocitozei macrofagelor. Astfel, la folosirea preparatului în dozele studiate a crescut numărul

macrofagelor fagocitante și reducerea celor nefagocitante (tab. 4). Concomitent cu această acțiune s-a concretizat și prin creșterea numărului de stafilococi fagocitați de la 217,1 ± 10,5 lotul de control până la 728,2 ± 12,41 și 698,5 ± 21,72 (p < 0,001), respectiv, în doza de 100 și 1000 mkg.

Imupurinul în doza de 100 și 1000 mkg a manifestat cel mai puternic efect de stimulare a fagocitozei macrofagelor. Preparatul a contribuit la creșterea numărului macrofagelor fagocitante de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, până la 83,1 ± 1,65 și 81,0 ± 1,49 (p < 0,001) respectiv, precum și la diminuarea celor nefagocitante - de la 77,3 ± 1,13 lotul de control până la 16,9 ± 1,65 și 19,0 ± 0,9 (p < 0,001). Această stimulare a activității fagocitare a macrofagelor s-a remarcat și prin majorarea numărului de stafilococi fagocitați de la 217,1 ± 10,5 microbi în lotul de control, până la 820,3 ± 14,8 și 828,2 ± 22,1 stafilococi (p < 0,001).

Adenoprosinul în doze de 100 și 1000 mkg a crescut numărul macrofagelor fagocitante de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, respectiv, până la 36,4 ± 1,94 și 32,0 ± 1,41 (p < 0,001 și a diminuat numărul celor nefagocitante (tab. 4). In-

Tabelul 5

Influența preparatelor entomologice asupra activității funcționale a macrofagelor

Grupele de animale	Nr. de animale	Indicele fagocitar (IF)	Numărul fagocitar (NF)
1. Lotul de control	10	22,7 ± 1,13	9,73 ± 0,64
2. Entoheptin 100 mkg/corp	7	69,0 ± 1,5*	9,73 ± 0,57
3. Entoheptin 1000 mkg / corp	7	68,3 ± 2,42*	9,51 ± 0,42
4. Imuheptin 100 mkg/corp	7	71,0 ± 1,93*	9,84 ± 0,32
5. Imuheptin 1000 mkg/corp	7	69,2 ± 1,59*	9,56 ± 0,53
6. Imupurin 100 mkg/corp	10	83,1 ± 1,65*	9,90 ± 0,26
7. Imupurin 1000 mkg/corp	10	81,0 ± 1,49*	10,24 ± 0,29
8. Adenoprosin 100 mkg/corp	7	36,4 ± 1,94*	9,98 ± 0,79
9. Adenoprosin 1000 mkg/corp	7	32,0 ± 1,41*	9,57 ± 0,62

* - deosebire autentică dintre lotul de control și preparatele entomologice; p < 0,001

tensificarea activității fagocitare a macrofagelor s-a relevat și prin majorarea numărului stafilococilor fagocitați de la 217,1 ± 10,5 în lotul de control, respectiv, până la 292,3 ± 11,45 și 303,0 ± 16,6 microbi (p < 0,001) în cele cu adenoprosin 100 și 1000 mkg.

Intensitatea fagocitozei macrofagelor a fost determinată prin calcularea IF și NF. Entoheptinul în doza de 100 mkg și 1000 mkg a crescut semnificativ IF și practic nu a influențat NF (tab. 5).

La utilizarea imuheptinului în doze de 100 și 1000 mkg, s-a constatat o creștere a IF de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, respectiv, până la 71,0 ± 1,93 și 69,2 ± 1,59 (p < 0,001), fără modificări esențiale ale NF (tab. 5).

Imupurinul în doze de 100 și 1000 mkg a crescut IF de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, respectiv, până la 83,1 ± 1,65 și 81,0 ± 1,49 (p < 0,001). Preparatul în ambele doze a contribuit la o majorare nesemnificativă a NF de la 9,73 ± 0,64 în lotul de control, până la 9,90 ± 0,26 și 10,24 ± 0,29 (tab. 5).

La administrarea adenoprosinului în doze de 100 și 1000 mkg s-a constatat o creștere a activității fagocitare a macrofagelor relevată prin majorarea IF de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, până la 36,4 ± 1,94 și 32,0 ± 1,41 (p < 0,001) - în cele experimentale. În aceste condiții NF nu s-a manifestat semnificativ (tab. 5).

În baza datelor relatate putem conchide, că preparatele studiate manifestă proprietăți imunotrope importante, relevante prin creșterea rezistenței nespecifice, intensificarea fagocitozei neutrofilelor și macrofagelor. Activitatea imunostimulatoare cea mai marcantă s-a constatat la imupurin, după care în ordine descrescândă urmează imuheptinul, entoheptinul și adenoprosinul.

Analiza rezultatelor obținute relevă, că preparatele entomologice studiate cresc rezistența nespecifică a organismului și intensifică fagocitoza neutrofilelor și macrofagelor într-o manieră independentă de doză, fapt care confirmă, că efectul imunotrop este dependent nu atât de cantitatea substanțelor active, ci de calitatea lor. Prin urmare, prezența peptidelor, complexelor lipoproteice, polizaharidelor și altor componente sunt responsabile de stimularea sistemului imun, responsabil de inactivarea agenților microbieni. În confirmarea acestei ipoteze mărturisesc datele despre componența preparatelor entomologice studiate. Astfel, imupurinul, preparat obținut din pupele de *Lepidoptere*, conține cea mai mare cantitate de substanțe uscate, lipide și polizaharide (tab. 6). În același timp adenoprosinul, obținut din larvele de *Lepidoptere*, care avea un conținut mai mare de proteine, dar cel mai redus de lipide și polizaharide, a manifestat cel mai slab efect de stimulare a

activității fagocitare a neutrofilelor și macrofagelor. La rândul său entoheptinul, produs obținut din ouă de *Lepidoptere*, a manifestat un efect imunostimulator intermediar între imupurin și adenoprosin datorită, posibil, unui conținut de lipide și polizaharide mai mare ca la adenoprosin, dar mai mic ca la imupurin (tab. 6). Un alt preparat entomologic, imuheptin, care reprezintă un amestec din extras din pupe (75%) și ouă (25%) a cedat după efectul imunotrop doar imupurinului.

Date similare au fost raportate de un șir de autori la cercetarea preparatelor cu proprietăți imunomodulatoare cum ar fi polioxidoniul, imunofanul (analog sintetic al fragmentului activ al hormonilor timusului), galavitul (sare a aminoftalazinei), timogenul (peptid sintetic al timusului) [1, 4, 10, 13, 15]. Autorii au dovedit stimularea verigii fagocitare sub acțiunea acestor preparate prin stimularea capacității macrofagelor de a produce metaboliți oxidativi (peroxizi și radicali oxidativi), datorită cărora și are loc distrugerea microorganismelor. La fel, macrofagele și monocitele activate încep a produce un șir de citochine, monocine, interleuchine etc., care stimulează imunitatea celulară și umorală, incluzând sistemul imun în apărarea organismului.

Preparatele entomologice includ întregul set de aminoacizi, care se sintetizează în organism - acid asparagic, serină, acid glutamic, prolină, cisteină, glicină, alanină, tirozină, precum și a celor care nu se sintetizează în organism - treonină, valină, metionină, izoleucină, leucină, fenilalanină, histidină, lizină, arginină, triptofan, care pot fi importanți în realizarea efectelor imunotrope. Reieșind din componența aminoacidică a preparatelor, putem conchide, că acestea sunt o sursă de lizină, aminoacid important din proteine bazice (cationice), care stau la baza granulațiilor neutrofilelor, cu activitate bactericidă, denumite generic „fagocitine”.

Preparatele entomologice conțin o cantitate bogată de cisteină, necesară pentru sinteza defensinelor, care sunt peptide mici de 3,5 kD (29-34 aminoacizi), cu acțiune antimicrobiană, și formează 30-50% din totalul proteic al granulațiilor primare (azurofile). Defensinele se absorb pe suprafața celulelor microbiene, ducând la distrugerea microorganismului [8], prin activarea rezistenței naturale a organismului, asigurând recunoașterea calitativă a antigenei și dezvoltarea răspunsului imun [11, 12].

Un alt aminoacid indispensabil statusului imun este arginina, care conform datelor unor autori, stimulează puternic imunitatea celulară [3, 6]. Precursorul fiziologic al NO este L-arginina. S. P. Kung ș.a. (1995) au relevat date, care demonstrează, că în timpul activării T-limfocitelor, ultimele încep sinteza de NO, care mai departe este necesar pentru activarea

Tabelul 6

Analize cantitative ale substanțelor biologice active extrase la diferite etape de dezvoltare ale *Lepidopterelor* (L)

SBA extrase din insecte	Subst. uscată	Proteine g/100g	Lipide g/100g	Zahăr g/100g
Ou L	91,27	66,26	16,91	2,380
Larva L	90,27	73,17	11,78	0,556
Pupa L	93,19	66,36	23,50	8,870
Imago L	91,48	55,93	9,02	-

celulelor T efective. Astfel, imupurinul servește drept un donator de arginină, ultimul servind drept un component de bază al multor proteine și ca substrat pentru câteva non-proteine, compuși ce conțin nitrogen, majoritatea având o funcție majoră în sistemul imun [2]. Oxidul nitric (NO) rezultă din acțiunea nitric-oxid sintazei, dependentă de dezaminarea L-argininei. NO are efecte citotoxice semnificative asupra unui spectru larg de agenți patogeni facultativi și obligatoriu intracelulari: *M. tuberculosis*, *Plasmodium*, *Leishmania*, *C. neoformans*, *T. gondii*, *M. leprae*, *Chlamydia trachomatis* etc. [7].

Un rol important în stimularea rezistenței nespecifice și a fagocitozei îl pot avea complexele lipoproteice din componența preparatului, care servesc drept stimulator pentru celulele imunocompetente de a induce formarea interleuchinelor, interferonilor etc. Acest efect este bine cunoscut pentru un șir de preparate imunostimulatoare ca pirogenal, prodigiozan, ribomunil, etc., care reprezintă niște lizate ale peretelui dife-ritor bacterii, care contribuie la activarea T și B limfocitelor, macrofagelor, celulelor killeri naturali (NK) etc. cu implicarea imunității umorale și celulare.

Astfel putem conchide, că acțiunea de stimulare asupra rezistenței nespecifice și a fagocitozei preparatelor entomologice poate fi explicată reieșind din complexele lipoproteice și componența sa aminoacidică. Date similare despre creșterea rezistenței nespecifice au fost semnalate și la alte preparate imunostimulatoare de origine bacteriană [5, 9, 11, 15, 16].

Bibliografie

- Anisimov VN, Khavinson VK, Morozov VG. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats. *Biogerontology*. 2000;1(1):55-59.
- Nieves Jr. Carmelo, Langkamp-Henken Bobbi. Arginine and immunity: a unique perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2002;56:471-482.
- Corl BA, Odle J, Niu X, et al. Arginine activates intestinal p70(S6k) and protein synthesis in piglet rotavirus enteritis. *J Nutr*. 2008;138(1):24-9.
- Dambaeva SV. Effect of thymic peptides on the functional activity of phagocytic cells of donor peripheral blood. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2002;(6):55-59.
- Kulicke WM, Lettan AJ. *Carbohydr Res*. 1997;297(2):135-145.
- Kung SP, Chi CW, Yu YE, et al. L-arginin activates cellular immunity in vitro. *Nutr*. 1995;11(3):330.
- Mihaescu G. *Imunologie și imunochimie*. București : Editura Universității. 2001.
- Olinescu A. *Imunologie*. București. 1995;505.
- Иванов ВТ, Хаитов РМ, Андропова Т, и др. Ликолипид – новый отечественный иммуномодулятор. *Иммунология*. 1996;2:4-6.
- Калюжин ОВ, Абидов МТ. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999;127(Прилож. 2):16-17.
- Лусс ЛВ. Полиоксидоний в общеклинической практике. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000;1:21-41.
- Оводов ЮС, Оводова РГ, Лоенко ЮН. *Химия природных соединений*. 1983;6:675-694.
- Турьянов МХ. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999;127(Прилож. 2):9-10.
- Хабриев РУ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва, 2005;501.
- Хаитов РМ, Пинегин БВ. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. *Иммунология*. 2000;5:4-7.
- Хасина ЭИ, Гребнева МН, Ермак ИМ, и др. Хитозан и неспецифическая резистентность организма. *Вестник ДВО РАН*. 2005;1:62.

Corresponding author

Bacinschi, Nicolae, dr., conferențiar

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, 2025, str. N. Testemițanu, 27

Tel.: 205414

Manuscript received May 12, 2010; revised manuscript
December 03, 2010