

Invenția se referă la medicină, și anume la farmacologie.

Preparatele folosite în tratamentul și profilaxia afecțiunilor hepatice, stărilor imunodeficitare și reconvalescente sunt de diferită proveniență. Printre acestea putem menționa: bronhomunalul (de origine bacteriană), echinacea (de origine vegetală), imunofană (de origine originală).

Echinacea este un preparat de origine vegetală ce conține polizaharide, falvonoide, acizi fenolici, uleiuri volatile, alcamide. Polizaharidele cu masa moleculară de 35000 și 450000 stimulează fagocitoză, iar cele cu masa moleculară de 75000 (arabinogalactane) induc sinteza interferonului și altor imunomediatori în macrofage. Glicoproteinele stimulează transformarea limfocitelor B în celule plasmice și secreția interleukinei I în macrofage. Alcamidele inhibă ciclooxigenaza sau 5-lipooxigenaza și au efect antiinflamator. Preparatele de echinacee sunt indicate în profilaxia și tratamentul, bolilor inflamatorii ale căilor respiratorii, tractului urinar, poliartritei, reumatismul articular (ca adjuvant), stărilor imunodeficitare în maladiile inflamatorii cronice recidivante de diferită localizare, precum și în profilaxia bolilor infecțioase, surmenajul fizic și intelectual, stările după antibioticoterapie, chimioterapie antitumorală, tratamentul imunosupresiv sau radioterapie. Preparatele de echinacee sunt contraindicate în tuberculoza evolutivă, leucemie, colagenoze, bolile hematopoetice, scleroza multiplă, HIV, pacienții sub 12 ani, hipersensibilitate la preparat. Printre reacțiile adverse se pot menționa reacțiile alergice [1].

Dezavantajele preparatelor din echinacee sunt determinate de absența acțiunii hepatoprotectoare, de dezintoxicare, antivirale, antioxidante, de stimulare a metabolismului și de substituție a substanțelor biologic active. Printre indicațiile echinaceei nu sunt specificate maladiile hepatice, inclusiv de origine virală.

Bronhomunalul reprezintă un lizat de bacterii care provoacă de cele mai dese ori infecții ale sistemului respirator (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella catarrhalis*). Stimulează rezistența organismului prin intensificarea răspunsului imun celular și humoral. Preparatul se indică ca adjuvant în tratamentul bronșitelor acute și cronice, tonsilitelor, faringitelor și laringitelor, rinitelor, sinusitelor și otitelor, infecțiilor căilor respiratorii rezistente la antibiotice, complicațiilor infecțiilor virale ale sistemului respirator, îndeosebi la copii și bătrâni. Bronhomunalul este contraindicat în caz de hipersensibilitate la preparat și cu precauție în primele 3 luni de sarcină. Printre reacțiile adverse se pot menționa dureri în epigastru, greață, vomă, diaree (în cazuri foarte rare) [2].

Dezavantajele bronhomunalului constau în lipsa efectelor hepatoprotector, antioxidant, antiviral, antiproliferativ, de stimulare a metabolismului și de substituție a produselor biologic active. Preparatul este indicat preponderent în afecțiunile respiratorii, nu este indicat în afecțiunile hepatice și alte maladii.

Imunofanul este un hexapeptid cu proprietăți imunomodulatoare, de dezintoxicare și hepatoprotectoare. Inactivează radicalii liberi. În primele zile manifestă acțiunea de dezintoxicare determinată de stimularea sistemului antioxidant, sinteza cerulopasmei, lactoferinei. În afecțiunile hepatice toxice și infecțioase previne citoliza, reduce activitatea transaminazelor și nivelul bilirubinei. În cea de a doua fază a tratamentului (între a 2-a...a 3-a și a 7-a...a 10-ea zi) se constată stimularea fagocitozei și moartea bacteriilor și virusurilor intracelulari. În această perioadă se poate observa o oarecare acutizare a focarelor de inflamație cronică. Mai tardiv (după a 7-a...a 10-ea zi) se manifestă efectul imunomodulator, stimularea imunității humorale și celulare, creșterea producerii de anticorpi. Imunofanul este indicat în profilaxia și tratamentul stărilor imunodeficitare de diferită geneză. Preparatul este contraindicat în sarcină complicată cu Rezus-conflict [3].

Dezavantajele imunofanului constau în absența acțiunii de substituție a produselor biologic active, precum și în necesitatea administrării parenterale ce diminuează complianța pacientului la tratament. În indicațiile preparatului nu sunt specificate afecțiunile hepatice.

Dezavantajele soluțiilor apropiate sunt cauzate de absența proprietăților antioxidante, antivirale, antiproliferative, de stimulare a metabolismului și de substituție a produselor biologic active, care de rând cu acțiunea imunomodulatoare sunt foarte importante și necesare în tratamentul patologiilor de diferită geneză. Analogii cunoscuți sunt prescriși preponderent în afecțiunile sistemului respirator cu stări de imunodeficiență. Componenta preparatului determină o influență asupra anumitor verigi ale răspunsului imun.

Problema pe care o soluționează invenția constă în elaborarea unui preparat imunomodulator cu proprietăți noi, și anume antiproliferativă, hepatoprotectoare, antioxidantă, antivirală și de stimulare a metabolismului.

Esența invenției constă în obținerea unui extract din pupele de insecte încregătura Artropoda, clasa Insecte, ordinul Lepidoptere, specia Lemantria.

Rezultatul invenției constă în obținerea unui preparat imunomodulator cu acțiune antiproliferativă, hepatoprotectoare, antioxidantă, antivirală și de stimulare a metabolismului.

Avantajele invenției constau în aceea că preparatul imunomodulator și antioxidant reprezintă o lipoproteină obținute din pupele unor insecte din ordinul Lepidoptere, genul Lemantria, care prin componența sa bogată (proteine, lipide, antioxidanți, hidrosolubili, aminoacizi etc.) de rând cu efectul imunomodulator mai manifestă și acțiune hepatoprotectoare, membranostabilizatoare, antiproliferativă, antioxidantă, antivirală, de stimulare a metabolismului și de substituție a unor produse biologic active.

Preparatul reprezintă o pulbere fină, cremă galbenă cu nuanță omogenă, miros caracteristic, fără gust, parțial solubilă în apă, acetonă, acid formic.

Preparatul a fost obținut din pupe de insecte conform unei tehnologii speciale ce include: creșterea insectelor în laboratoarele entomologice pe medii artificiale și naturale; mărunțirea pupelor până la obținerea unei mase omogene cu filtrarea ulterioară printr-o pânză de evelină cu 200 de orificii/cm²; eliminarea apei prin liofilizare (pentru obținerea unei pulbere stabile).

S-a efectuat analiza spectrală a preparatului obținut.

Conținutul constativ de substanțe biologic active determinat prin metode chimico-analitice: proteine 208...214 mg/g; lipide 121,5 mg/g; colesterol 0,08 mg/g; trigliceride 89,4 mg/g; amilază 13,5 UI/g; lipază 110,0 mUI/g; antioxidanți 11,54 mg/g; aminoacizi esențiali și semiesențiali (fenilalanină, acid glutamic, asparagină, lizină, leucină, treonină, alanină, glicină, prolină, valină) – 554,8 mg/g.

Pentru cercetările clinice preparatul este propus în formă de capsule.

Cercetările s-au efectuat in vitro (pe limfocite și neutrofile) și in vivo pe animale cu modele experimentale de afecțiuni hepatice.

Exemplul 1

Acțiunea imunomodulatoare a preparatului a fost studiată in vitro prin pretratarea sângelui la investigarea a 28 pacienți, și anume influența preparatului asupra T și B-limfocitelor, T-helperilor și a fost examinată T-supersorilor. Testările au demonstrat că preparatul manifesta un efect de imunosupresie prin diminuarea conținutului de T-limfocite (de la $56,0 \pm 0,86$ la $34,1 \pm 2,89$, $P > 0,05$), B-limfocite (de la $31,9 \pm 1,29$ până la $26,4 \pm 1,73$, $P < 0,05$) și T-helperi (de la $40,9 \pm 1,25$ până la $31,6 \pm 2,11$, $P < 0,05$) și creștea conținutului de T-supersori (de la $15,2 \pm 3,04$ până la $24,4 \pm 2,09$, $P < 0,05$). Indicele de modulare constituie în cazul T-limfoitelor $0,62 \pm 0,05$, B-limfocitelor $0,84 \pm 0,95$, T-helperilor (teofilinrezistente) $0,78 \pm 0,05$ și al T-supresorilor (teofilinsensibile) $1,66 \pm 0,14$. Concomitent preparatul majorat activitatea funcțională a neutrofilelor de la $0,27 \pm 0,02$ la $0,35 \pm 0,03$ ($P < 0,05$). Activitatea neutrofilelor era îndeosebi stimulată la pacienții cu parametrii reduși (sub $0,025$). În acest caz activitatea lor a fost majorată de la $0,19 \pm 0,01$ până la $0,34 \pm 0,04$ comparativ cu parametrii peste $0,25$ (de la $0,35 \pm 0,02$ până la $0,37 \pm 0,04$, $P > 0,05$).

Acțiunea antioxidantă a preparatului este determinată de prezența compușilor antioxidanți hidrosolubili care pot influența asupra inhibării peroxidării lipidelor, diminuând astfel acțiunea neactivă a factorilor nocivi exo- și endogeni asupra membranelor celulare.

Exemplul 2

În hepatita inshemică, indusă prin administrarea finilfrimei în doză sumară de 125 mg/g la șobolanii din grupa de control a fost depistată o creștere semnificativă a transaminazelor la a 7-ea zi care au menținut aproximativ la același nivel și la a 14-ea zile de modelare. La administrarea concomitentă a preparatului propus s-a constatat o tendință spre diminuare a aspartataminotransferazei și alaninaminotransferazei îndeosebi la a 14-ea zi de utilizare. La animalele din grupa de control s-a depistat o creștere a gamaglutamiltransferazei la a 7-ea zi după administrarea fenilefrinei. Nivelul enzimelor s-a micșorat semnificativ la utilizarea concomitentă timp de 7 zile a preparatului cercetat. Acesta nu influențează asupra hiperglicemiei induce de adrenomimetic și manifestă o tendință de diminuare a conținutului ureei.

În hepatita toxică, indusă prin administrarea imunomemntană a paracetamolului în doză unică de 500 mg/kg, s-a constatat creștere importantă a nivelului AsAT și AlAT atât după 7 zile, cât și după 14 zile de la injectarea toxicului. Utilizarea concomitentă a preparatului cercetat a contribuit la diminuarea conținutului transaminazelor, îndeosebi după 14 zile, care atinge au practic nivele la șobolanii intacti. Deși activitatea lactatdehidrogenazei nu suferă modificări semnificative în hepatita experimentală în termenii studiați, preparatul dat contribuie la micșorarea nivelului LDH după 14 zile de utilizare. La animalele cu hepatită toxică am depistat o majorare a nivelului proteinelor totale și o tendință spre hiperglicemie și hipercolesterolemie. Preparatul cercetat diminuează conținutul proteinelor totale atât la a 7-ea zi, cât și la a 14 zi de utilizare și normalizează nivelul glicozidei și colesterolului, îndeosebi după a 7-ea zi. În același timp la a 14-ea zi nivelul glucozei s-a se majorat în comparație cu lotul de control.

Rezultatele obținute nu permit să considerăm că preparatul studiat nu preîntâmpină perturbările provocate de hepatotoxic (paracetamol), dar contribuie la o ameliorare mai rapidă a dereglărilor survenite în hepatita toxică experimentală.

Pentru modelarea hepatitelor experimentale au fost folosiți șobolani masculi cu masa se 160...220 g, crescut în vivariul USMF Nicolae Testemițanu. Animalele erau selectate cu o zi înainte de începutul experimentelor și după 2-3 zile de adaptare, erau repartizate în celule separate. Preparatele erau amestecate în bolul alimentar. Animalele erau supravegheate până la ingerarea bolului.

Fracțiile obținute după filtrarea suspensiei în diverși gradienti de zahăr au fost folosite în procesul studiului chimic și în analiza spectrală a componenței preparatului.

În calitate de produs farmaceutic pentru cercetările preclinice și clinice s-a folosit preparatul conținând toate substanțele biologic active din pupele insectelor obținut sub formă de pulbere, care apoi era folosit: la prepararea capsulelor.

Rezultatele experiențelor au demonstrat o acțiune imunomodulatoare și o eficacitate a preparatului în hepatitele experimentale, îndeosebi de origine toxică.

Se recomandă a se păstra la loc uscat, rece și ferit de lumină.

Preparatul este produs biologic activ cu o compoziție variată obținut printr-o biotehnologie specială în condiții artificiale.

Preparatul obținut după compoziția sa este mai superior prin conținutul de antioxidanți hidrosolubili, o gamă mai variată de aminoacizi esențiali și semiesențiali, enzime, lipide, proteine.

Proprietățile stabilite și compoziția permit de a considera că preparatul poate fi utilizat în tratamentul și poliaxia stărilor imunodeficitare și de reconvalescență, afecțiunilor hepatice.