

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Cu titlu de manuscris  
C.Z.U: 615.246.2+615.322+615.835.3**

**BODRUG ELENA**

**PARTICULARITĂȚI FARMACOLOGICE ALE SORBANTULUI  
MEDICAMENTOS ȘI ASOCIERII LUI CU OXIGENOBAROTERAPIA**

**14.00.25 –FARMACOLOGIE, FARMACOLOGIE CLINICĂ**

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

**CHIȘINĂU, 2012**

Teza a fost elaborată în cadrul catedrei Farmacologie și farmacie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

*Conducător științific:* **Veaceslav Gonciar**

doctor habilitat în medicină, profesor universitar.

*Consultant științific:* **Leonid Lîsî**

doctor habilitat în medicină, profesor universitar.

*Referenți oficiali:* **Valeriu Dubcenco**

doctor habilitat în medicină, profesor universitar,  
Centrul Național de Management în Sănătate MS RM.

**Valentin Gudumac**

doctor habilitat în medicină, profesor universitar,  
USMF „Nicolae Testemițanu”.

*Membri ai Consiliului Științific Specializat:*

**Victor Ghicavî – președinte**, doctor habilitat în medicină, profesor universitar,  
USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Ecaterina Stratu – secretar științific**, doctor în medicină, conferențiar universitar,  
USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Bacinschi Nicolae** – dr. în medicină, conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Darciuc Victor** – dr. hab. în medicină, conferențiar universitar.

**Ludmila Baxan** – doctor în medicină, Agenția Medicamentului.

Susținerea va avea loc la „11” iulie 2012 la ora 14.00 în ședința Consiliului Științific Specializat DH 50.14.00.25-09 „Farmacologie, farmacologie clinică” din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova pe adresa Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Teza de doctor, lucrările științifice în baza cărora se susține teza și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova pe adresa Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 și pe pagina Web a C.N.A.A.(www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la „09” iunie 2012

**Secretar științific al consiliului științific specializat**

**Ecaterina Stratu**, doctor în medicină, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

**Conducător științific,**

**Veaceslav Gonciar**, doctor habilitat în medicină, profesor universitar \_\_\_\_\_

**Consultant științific,**

**Leonid Lîsî**, doctor habilitat în medicină, profesor universitar \_\_\_\_\_

**Autor**

**Bodrug Elena** \_\_\_\_\_

© **Bodrug, Elena**, 2012

## REPERE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

**Actualitatea temei.** Problema tratamentului rațional, eficient și inofensiv al maladiilor și stărilor patologice necesită o abordare multilaterală și complexă, ce prevede efectuarea terapiei etiotrope, patogenetice și simptomatice. În acest scop, medicul va recurge la utilizarea concomitentă a mai multor metode de tratament și/sau grupe de medicamente menite să înlăture factorii etiologici, verigile patogenetice și simptomatologia. Actualmente s-a constatat cu certitudine că dezvoltarea și modernizarea industriei, agriculturii, condițiilor de trai, elaborarea și implementarea unor tehnologii noi s-au soldat cu creșterea numărului de compuși chimici, substanțe biologic active și medicamente, care pot fi responsabile de modificarea ecologiei mediului și sănătății populației. Maladiile și stările patologice în aceste cazuri, sunt însoțite de sindromul intoxicației endo- sau exogene, pentru corijarea căruia, în ultimele decenii, se folosește pe larg metoda enterosorbției. Astfel, diferite grupe de enterosorbanti s-au dovedit eficiente în tratamentul complex al intoxicațiilor și patologiilor digestive, renale, pulmonare, metabolice, endocrine, chirurgicale, ginecologice, stomatologice etc. [6, 7, 19, 21, 13, 16, 12].

Studiile experimentale (*in vitro* și *in vivo*) și clinice au relevat particularitățile structurale și funcționale ale enterosorbanților și au demonstrat mecanismele beneficiului enterosorbției în diferite maladii și stări patologice prin modificarea activității funcționale a diferitor organe și sisteme, a unor parametri biochimici, hematologici, imunologici etc. [17, 5, 11, 9].

Farmacoterapia afecțiunilor hepatice include o selectare argumentată a diferitor metode de tratament, în funcție de etiologie și manifestările clinico-paraclinice (preparate antivirale, hepatoprotectoare, imunomodulatoare, metabolice, antioxidante, de detoxicare etc.). În practica medicală, patologia ficatului reprezintă o arie importantă de utilizare a enterosorbanților, inclusiv în tratamentul hepatitelor virale și toxice [8, 6, 3]. Ficatul, în acest context, datorită implicării în metabolizarea compușilor exo- și endogeni, este supus unui stres oxidativ continuu, care poate fi responsabil de modificările metabolice și structurale ale țesutului hepatic cu deteriorarea marcată a funcțiilor lui [24, 18, 25]. Stresul oxidativ este un mecanism patogenetic comun, ce contribuie la inițierea și progresarea perturbărilor hepatice în variate maladii ale ficatului [20, 22, 23]. În acest caz, excesul de specii reactive ale oxigenului (SRO) și ale azotului (SRN) și/sau deficitul antioxidanților pot fi responsabili de afectarea celulelor ficatului în dezvoltarea proceselor patologice: boala alcoolică a ficatului, hepatitele virale cronice, hepatitele toxice și medicamentoase, maladiile autoimune ale ficatului, steatohepatita nonalcoolică.

În farmacoterapia afecțiunilor hepatice, oxigenobaroterapia, ca și enterosorbția, este o metodă patogenetică datorită acțiunilor sale antihipoxice și membranostabilizatoare, capacității de corijare a dereglărilor metabolice și morfologice și de activare a sistemului antioxidant [10, 1, 3, 14].

Majoritatea datelor privind eficacitatea metodelor respective sunt bine argumentate și elucidează aspectele benefice de corejare a sindroamelor caracteristice. Din aceste considerente, sunt necesare studii experimentale și clinice, care ar reflecta posibilitățile utilizării asociate a diferitor metode prin potențarea efectelor pozitive și sporirea eficacității farmacoterapiei hepatitelor de diferită genă.

Studiile experimentale și clinice ale noilor adsorbanti, obținuți din deșeurile industriei alimentare, cu proprietăți de adsorbție pronunțate, au o mare însemnătate pentru optimizarea enterosorbției, în sensul lărgirii spectrului de utilizare a ei, raționalizării utilizării și sporirii eficacității asistenței medicale în anumite stări patologice. La Institutul de Chimie al AȘ a Republicii Moldova au fost obținute câteva tipuri de cărbune activat din învelișul sâmburilor de fructe și din coajă de nuci (CAU-5, VCAU-7, Carbosem și Medicas E). Un studiu farmacologic anterior al acestor adsorbanti ne-a demonstrat că, după activitatea de adsorbție, substanțele cercetate nu cedează cărbunelui medicinal, iar în unele cazuri chiar îl depășesc. S-a depistat că cărbunii obținuți din învelișul sâmburilor adsorb, practic, un șir de substanțe biologice active, substraturi metabolice endogene, toxice, medicamente; ei pot ameliora evoluția unor maladii și stări patologice [5, 2, 3].

În baza celor expuse, considerăm că studierea aprofundată a adsorbantilor noi, obținuți din materie primă locală, ne va permite de a optimiza enterosorbția prin utilizarea lor în tratamentul complex al diferitor maladii și stări patologice.

**Scopul lucrării:** determinarea unor proprietăți farmacologice ale adsorbantului nou Medicas E și a posibilităților de optimizare și utilizare rațională a enterosorbției în asociere cu oxigenarea hiperbarică în tratamentul complex al hepatitei toxice acute.

**Pentru realizarea scopului lucrării au fost trasate următoarele sarcini:**

1. Determinarea eficacității cărbunelui activ Medicas E în intoxicația acută cu amitriptilină, propranolol, isoniazidă și digoxină.
2. Cercetarea influenței adsorbantilor, în utilizarea lor de lungă durată, asupra indicilor hematologici și biochimici la șobolanii intacti.
3. Determinarea eficacității enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor în hepatita toxică acută după modificările indicilor biochimici.
4. Observarea modificării parametrilor proceselor de peroxidare lipidică în organele de importanță vitală pe parcursul tratamentului hepatitei toxice acute cu cărbuni activați, oxigenobaroterapie și asocierea lor.
5. Studierea eficacității enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor în hepatita toxică acută după modificările statusului antioxidant în organele de importanță vitală.

**Metodologia cercetării științifice.** Studiul efectuat a fost unul preclinic și a inclus elemente experimentale efectuate pe șobolani. Cercetarea pe animale s-a efectuat în mod aleatoriu. Eșantionul

analizat a cuprins grupuri comparabile. La finele cercetării s-a efectuat analiza datelor. Variabilele au fost calitative și cantitative. Suportul metodologic a fost asigurat prin utilizarea metodelor expuse în unele lucrări: [4, 16].

**Noutatea și originalitatea științifică.** În premieră, în baza cercetărilor experimentale, s-a constatat capacitatea adsorbantului nou Medicas E de a ameliora evoluția intoxicațiilor acute cu amitriptilină, propranolol, isoniazidă și digoxină la administrarea intraperitoneală a acestora. La administrarea de durată a cărbunilor activi, tabloul sângelui periferic și parametrii biochimici nu s-au modificat esențial, fapt ce denotă inofensivitatea acestora.

Pentru prima dată s-au efectuat studii experimentale de influență a cărbunelui nou Medicas E și asocierea lui cu OBT asupra sistemului pro- și antioxidant la modelarea hepatitei toxice acute. Rezultatele obținute au demonstrat că adsorbantul nou Medicas E și, îndeosebi, asocierea lui cu OBT au contribuit la ameliorarea proceselor POL și potențierea și/sau corecția activității enzimelor antioxidante în organele de importanță vitală.

**Problema științifică importantă soluționată.** Cercetările experimentale efectuate țin să aducă date noi referitoare la studiul proprietăților farmacologice și inofensivității adsorbantului nou Medicas E, optimizarea și utilizarea rațională a enterosorbției în tratamentul maladiilor și stărilor patologice.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Cercetările experimentale au permis aprecierea proprietăților adsorbantului nou Medicas E față de unele xenobiotice și posibilitatea utilizării lui în tratamentul intoxicațiilor medicamentoase cu amitriptilină, propranolol, isoniazidă și digoxină. În baza studierii parametrilor hematologici și biochimici la animalele intacte, s-a constatat inofensivitatea adsorbantului nou Medicas E la utilizarea de durată în doze mari. În hepatita toxică acută s-a elucidat influența benefică a enterosorbției cu Medicas E asupra sindromului de citoliză, coleastăză și dereglărilor metabolice. S-a demonstrat potențierea efectelor curative la asocierea adsorbantului nou cu oxigenobaroterapia în tratamentul afecțiunii hepatice experimentale. În hepatita toxică acută, intensificarea POL are loc nu numai în organul-țintă, (ficat), ci și în miocard și rinichi, ultimii fiind afectați în termenele tardive ale afecțiunii. Adsorbantul Medicas E și OBT nu modifică esențial evoluția POL în organele de importanță vitală, dar asocierea lor intensifică activitatea enzimelor antioxidante, îndeosebi a SOD și GR. Rezultatele investigațiilor permit utilizarea adsorbanților Medicas E și cărbunelui medicinal în tratamentul complex al diferitor maladii, stări patologice și intoxicații, ținând cont de mecanismele patogenetice ale acestora și de proprietățile adsorbanților.

**Postulatele principale înaintate pentru susținere:**

1. Cărbunele nou autohton Medicas E, obținut din învelișul sămburilor de fructe și coji de nuci, demonstrează proprietăți adsorbante pronunțate în intoxicațiile acute cu medicamente (amitriptilină, propranolol, isoniazidă, digoxină).

2. La animalele intacte, administrarea repetată în doze mari a adsorbantului Medicas E nu provoacă devieri importante ale parametrilor hematologici și biochimici.
3. Enterosorbția și, îndeosebi, asocierea ei cu oxigenobaroterapia sunt binevenite în tratamentul hepatitei toxice acute, datorită ameliorării sindromului de citoliză și coleastă și a dereglărilor metabolice.
4. Echilibrul dintre sistemele pro- și antioxidant, în hepatita toxică acută, este corectat de OBT și asocierea ei cu enterosorbția prin intensificarea activității enzimelor antioxidante în organele de importanță vitală.
5. Efectele curative ale enterosorbției, inclusiv cu adsorbantul nou Medicas E, vor fi determinate de mecanismele patogenetice implicate în evoluția sindromului de intoxicație endo- sau exogenă, precum și de raționalitatea utilizării cărbunilor activați (timpul, doza și durata folosirii).

**Implementarea în practică.** Rezultatele studiului au fost implementate în procesul instructiv-metodic la catedrele Farmacologie și farmacologie clinică, Farmacologie și farmacie clinică și Medicină internă nr. 3, precum și în practica medicală a secțiilor de gastroenterologie, boli interne și pneumologie ale IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”.

**Aprobarea lucrării.** Materialele lucrării au fost prezentate la diferite foruri științifice naționale și internaționale: Conferințele anuale consacrate Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2008-2010); The XXX-th Balcan Medical Week (2008); Congresul VI al Farmaciștilor din Republica Moldova (Chișinău, 2009); VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, посвяченої 90-річчю професора О.О.Столярчука (Вінниця, 2010); XIV и XV Международный Конгресс «Человек и Лекарство» (2009, 2010); Международная конференция по медицине и физиологии (Санкт-Петербург, 2010).

**Rezultatele cercetării au fost aprobate în cadrul:** ședinței comune a catedrelor Farmacologie și farmacologie clinică și Farmacologie și farmacie clinică ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 21 din 20 iunie 2011) și a Seminarului științific de profil „Farmacologie și farmacologie clinică” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 4 din 30 iunie 2011).

**Publicații.** La subiectul tezei au fost publicate 10 lucrări științifice, dintre care 4 fără coautori.

**Volumul și structura tezei.** Teza conține 176 pagini text electronic și include: introducere, reviu literaturii, materiale și metode de cercetare, 2 capitole cu rezultatele cercetărilor proprii, sinteza rezultatelor, concluzii și recomandări practice, bibliografie (329 titluri). Materialul iconografic include 19 tabele și 17 figuri.

**Cuvinte-cheie:** Medicas E, cărbune medicinal, enterosorbție, enterosorbant, oxigenobaroterapie, oxigen hiperbaric, oxigen sub presiune, tetraclorură de carbon, amitriptilină, propranolol, isoniazidă,

digoxină, hepatită toxică acută, hepatită experimentală, procese de peroxidare a lipidelor, hidroperoxizi lipidici, activitate antioxidantă, enzime antioxidante.

## **CONȚINUTUL TEZEI**

### **1. MECANISMUL DE ACȚIUNE ȘI EFECTELE CURATIVE ALE ENTEROSORBȚIEI ȘI OXIGENOBAROTERAPIEI**

În capitolul respectiv s-a efectuat o analiză a literaturii științifice referitoare la proprietățile și mecanismele de sorbție ale cărbunilor activi, efectele curative ale enterosorbției, precum și mecanismele acțiunii curative a oxigenobaroterapiei.

### **2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE**

#### **2.1. Metoda modelării intoxicațiilor medicamentoase**

Experiențele au fost efectuate pe 120 șobolani albi, de ambele sexe, cu masa corporală 180-220 g. S-a studiat influența enterosorbantilor Medicas E și cărbunele medicinal (CM) asupra letalității și a sindromului convulsiv la animalele intoxicate cu amitriptilină (120 mg/kg), propranolol (2000 mg/kg), isoniazidă (1706 mg/kg) și digoxină 5 (mg/kg). Enterosorbantii se introduceau intragastral, prin sondă, în doză de 700 mg/kg cu 15 minute, înainte de administrarea medicamentelor. Pe parcursul a 48 ore s-a urmărit starea și comportamentul animalelor. Rezultatele obținute au fost comparate cu cele din lotul-martor.

#### **2.2. Metodele de cercetare a unor indici sanguini**

În lucrare s-au utilizat testele de laborator hematologice și biochimice, care reflectă suficient de amplu gradul de lezare a organelor în stările patologice și evaluarea eficacității tratamentului. Studiul influenței cărbunilor activi asupra animalelor intacte a fost efectuat pe 30 șobolani albi cu masa corporală 180-220 g, repartizați în trei loturi. Animalelor din lotul 1 (martor) li s-a administrat intragastral soluție fiziologică, celor din loturile 2 și 3 - câte 500 mg/kg CM și Medicas E, timp de 10 zile. În sânge s-au determinat indicii hemogramei: RBC - numărul de eritrocite ( $\times 10^9/L$ ); HGB - conținutul hemoglobinei (g/L); HCT - hematocritul (1/1); RDW - amplitudinea distribuției eritrocitelor în fl (femtolitri); MCV - volumul mediu al eritrocitului în fl; MCH - conținutul mediu de hemoglobina într-un eritrocit (pg-picogramme); MCHC - concentrația medie de Hb într-un eritrocit (g/L); PLT - numărul de trombocite ( $\times 10^9/L$ ); MPV - volumul mediu al trombocitelor în fl; PDW - amplitudinea distribuției trombocitelor în fl; P-LCR - raportul trombocitelor mari (cu  $\emptyset$  12 fl) către volumul total al trombocitelor; WBC - numărul leucocitelor ( $\times 10^9/L$ ); LYM - numărul absolut al limfocitelor ( $\times 10^9$ ); LYM % - raportul dintre concentrația limfocitelor și numărul total al leucocitelor (%).

Pentru aprecierea influenței enterosorbantilor asupra animalelor intacte și a eficacității cărbunilor activi în tratamentul hepatitei toxice acute s-au determinat un șir de parametri biochimici, pe larg

utilizați în practica mediclă. Astfel, s-a determinat nivelul hemoglobinei, glucozei, proteinelor totale, ureei, creatininei, trigliceridelor, colesterolului total și activitatea transaminazelor, fosfatazei alcaline în conformitate cu metodele acceptate în practica de laborator [4]. Cercetările biochimice s-au efectuat cu reactivele standard ale firmelor „Dia Sys” și „SPINREACT” la analizatorul Star Dust MC15 (firma „Dia Sys”, Germania) la laboratorul de biochimie clinică și experimentală al catedrei Biochimie și biochimie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”.

### **2.3. Modelarea hepatitei toxice acute**

Hepatita toxică acută (HTA) s-a produs prin administrarea parenterală a tetraclorurii de carbon (CCl<sub>4</sub>), soluție 50% în uleiul de măsline – câte 0,4 ml/100 g timp de 4 zile. Studiile experimentale au fost efectuate pe 130 șobolani repartizați în 13 loturi. Animalelor din lotul 1 li se administra s/c, o dată în zi, ulei de măsline 0,4 ml/100 g masă corporală, iar celor din loturile 2-13, CCl<sub>4</sub> subcutanat. În afară de CCl<sub>4</sub>, șobolanilor din loturile 3 și 6 din prima zi li se administra CM în doză de 50 mg/100 g masă corporală timp de 7 zile, iar celor din loturile 9 și 12 – timp de 14 zile. Animalelor din loturile 4 și 7, în afară de CCl<sub>4</sub>, din prima zi li se înjera adsorbantul Medicas E, în doză de 50 mg/100 g masă corporală, timp de 7 zile, iar celor din loturile 10 și 13 – timp de 14 zile. În investigațiile dedicate tratamentului HTA șobolanii erau supuși oxigenobaroterapiei (presiunea 2026 gPa) timp de 60 min. pe parcursul a 7 zile (loturile 5, 6, 7) și a 10 zile (loturile 11, 12, 13). Expoziția la oxigenul sub presiune se efectua în barocamera experimentală cu volumul de 0,45 m<sup>3</sup>, înzestrată cu 3 iluminatoare prin care se urmărea comportarea animalelor. După administrarea CCl<sub>4</sub>, adsorbantului Medicas E sau CM, șobolanii se instalau în barocameră în containere speciale. Compresiunea și decompresiunea se efectuau timp de 10 minute. Șobolanii primelor 7 loturi se sacrificau după a 7-a zi, iar cele din loturile 8-13 după a 14-a zi de inducere a patologiei și utilizare a enterosorbției și oxigenobaroterapiei cu colectarea sângelui și organelor pentru cercetările ulterioare.

### **2.4. Aprecierea indicilor proceselor peroxidării lipidelor**

Studiul biochimic complex a inclus aprecierea conținutului produșilor *peroxidării lipidelor*: hidroperoxidii lipidici inițiali (HPLi); hidroperoxidii lipidici intermediari (HPLm); hidroperoxidii lipidici finali (HPLf); dialdehida malonică (DAM).

### **2.5. Determinarea indicilor activității sistemului antioxidant**

Studiul a inclus aprecierea activității următoarelor enzime ale sistemului antioxidant: superoxidismutazei (SOD); catalazei (CAT); glutationreductazei (GR);  $\gamma$ -glutamyltranspeptidazei ( $\gamma$ -GTP).

### **2.6. Metodele de prelucrare statistică a rezultatelor**

Rezultatele studiului au fost prelucrate statistic conform metodei de analiză varițională [15A], care a permis determinarea valorilor medii și erorilor acestora, aplicând următoarele formule:



$$M = \Sigma X_n / n$$

M – media aritmetică;  $\Sigma X_n$  – suma fenomenelor studiate; n – numărul total de cazuri studiate.

Deviația medie patrat a fost calculată după formula:

$$\sigma = \Sigma (V - M)^2 / n - 2$$

Pentru determinarea erorii medii s-a aplicat formula:

$$m = \sigma / \sqrt{n - 1}$$

Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student (t), aplicând formula:

$$t = M_1 - M_2 / \sqrt{m_1^2 + m_2^2}$$

$M_1$  și  $M_2$  – mediile aritmetice comparate;  $m_1$  și  $m_2$  – erorile medii.

### **3. PROPRIETĂȚILE ADSORBANTE ALE ENTEROSORBANTULUI MEDICAS E ȘI INFLUENȚA LUI ASUPRA HOMEOSTAZIEI ORGANISMULUI**

#### **3.1. Proprietăților specifice ale adsorbantului Medicas E**

Pentru determinarea proprietăților specifice ale cărbunelui nou Medicas E în condiții experimentale, s-au modelat intoxicații medicamentoase cu amitriptilină, propranolol, isoniazidă și digoxină. Eficacitatea adsorbantului dat s-a studiat în comparație cu CM, prin determinarea sindromului convulsiv și a letalității animalelor.

Intoxicația acută cu amitriptilină (intraperitoneal 120 mg/kg) a determinat dezvoltarea convulsiilor cu o latență de  $11,0 \pm 1,63$  minute și decesul a 100% șobolani cu o latență de  $324,0 \pm 5,33$  minute. La utilizarea internă a CM și adsorbantului Medicas E în doze de 700 mg/kg cu 15 minute înainte de injectarea amitriptilinei nu s-au constatat convulsii și nici decesul animalelor.

Studiile experimentale ne-au demonstrat că propranololul (intern în 2000 mg/kg), provoca convulsii deja peste 6-8 minute și moartea animalelor cu o latență de  $25,9 \pm 4,21$  minute. Utilizarea enterală a CM în doza de 700 mg/kg cu 15 minute înainte nu a influențat semnificativ perioada latentă a convulsiilor, dar a contribuit la diminuarea letalității, produsă de  $\beta$ -adrenoblocant, cu majorarea esențială și a latenței decesului în comparație cu lotul-martor. Adsorbantul Medicas E a manifestat o eficacitate mai mare decât CM, relevată prin dublarea perioadei latente a convulsiilor, scăderea numărului deceselor șobolanilor până la 60% și creșterea latenței lor până la  $42,5 \pm 4,69$  minute.

Administrarea intraperitoneală a isoniazidei (1706 mg/kg) s-a soldat cu instalarea, în circa 12-15 minute, a convulsiilor și decesul a 100% șobolani, în timp de 70-85 minute. Utilizarea CM cu 15 minute înainte a contribuit la supraviețuirea a 40% din animale și la creșterea semnificativă a perioadei latente a decesului, dar fără a influența perioada latentă a convulsiilor. În condiții similare, adsorbantul Medicas E a redus și mai semnificativ toxicitatea isoniazidei, relevată prin supraviețuirea a 70% din șobolani și majorarea perioadei latente a convulsiilor de circa 4 ori și a morții animalelor - de 3 ori.

Administrarea dozelor toxice de digoxină (5 mg/kg) s-a soldat cu decesul a 90% din șobolani, care a survenit aproximativ peste 6 ore, fără a fi precedat de sindromul convulsivant. Introducerea intragastrală a CM cu 15 minute înainte de toxic a redus semnificativ letalitatea și a crescut perioada latentă a decesului. Adsorbantul Medicas E a contribuit la supraviețuirea a 90% din animale și la creșterea cu circa 100 minute a latenței decesului.

### **3.2. Influența enterosorbției cu Medicas E asupra unor parametri hematologici și biochimici la șobolanii intacti**

Una din cerințele față de enterosorbanti, îndeosebi la administrarea lor îndelungată, este ca ei să nu modifice homeostazia organismului. S-a stabilit că efectuarea enterosorbției la animalele intacte timp de 10 zile în doză de 500 mg/kg corp practic nu modifică indicii hemoleucogramei, ci doar s-a observat o scădere neesențială a numărului de trombocite și modificarea ușoară a parametrilor morfometrici ale acestora. Devierile constatate, de regulă, sunt în limitele fiziologice și nu vor prezenta restricții la utilizarea timp de 10 zile a cărbunilor activi studiați în scopuri curative.

La utilizarea cărbunilor activi în doza de 500 mg/kg timp de 10 zile s-au constatat unele modificări în spectrul enzimatic. În aceste condiții CM provoca o tendință de majorare a activității transaminazelor. Folosirea sorbantului Medicas E s-a soldat cu modificări neesențiale ale AsAT și cu o tendință de creștere a activității AlAT (de la  $77,9 \pm 4,36$  până la  $92,1 \pm 6,00$  mmol/s-l;  $p > 0,05$ ). Determinarea activității FA în ser la șobolanii intacti ne-a relevat o majorare la utilizarea CM de la  $261,4 \pm 20,6$  până la  $349,9 \pm 14,2$  IU/L ( $p < 0,05$ ). În același timp folosirea sorbantului Medicas E s-a soldat cu micșorarea activității FA de la  $261,4 \pm 20,6$  până la  $228,2 \pm 32,7$  IU/L ( $p > 0,05$ ).

Administrarea sorbantului Medicas E nu modifică conținutul bilirubinei, colesterolului, ureei, glucozei și creatininei în sânge. Studiul influenței cărbunilor activi la utilizarea repetată (10 zile) asupra metabolismului proteic ne-a relevat un șir de modificări ale indicilor studiați. Folosirea CM a contribuit la micșorarea nivelului proteinelor totale. În condiții similare sorbantul Medicas E diminuează conținutul proteinelor totale de la  $101,46 \pm 3,78$  până la  $87,18 \pm 1,91$  g/L ( $p < 0,05$ ). Cărbunii activi reduceau și concentrația albuminelor de la  $45,10 \pm 0,7$  până la  $42,64 \pm 0,56$  mmol/L sub influența CM și  $42,75 \pm 0,73$  mmol/L a sorbantului Medicas E ( $p < 0,05$ ). La utilizarea enterosorbantului Medicas E timp de 10 zile s-a constatat o majorare mai semnificativă a concentrației acidului uric în sânge în comparație cu CM.

Administrarea cărbunilor activi contribuia la diminuarea nesemnificativă a nivelului colesterolului în sânge. La folosirea CM s-a constatat o micșorare a concentrației trigliceridelor de la  $0,50 \pm 0,04$  până la  $0,38 \pm 0,01$  mmol/L ( $p < 0,05$ ). Utilizarea sorbantului Medicas E nu a influențat semnificativ nivelul trigliceridelor în sânge.

Analiza rezultatelor obținute ne denotă că utilizarea cărbunilor activi nu s-a soldat cu modificări

esențiale (devierile erau în limitele fiziologice) ale parametrilor metabolismului glucidic, proteic și lipidic, precum și a activității markerilor enzimatici, ce țin să ne confirme postulatul că enterosorbantii vor manifesta efectele scontate (hipoglicemic, hipolipemiant, detoxicant etc.) în cazul maladiilor și stărilor patologice.

#### **4. MODIFICĂRILE BIOCHIMICE ȘI ALE SISTEMULUI PRO- ȘI ANTIOXIDANT DIN ORGANELE DE IMPORTANȚĂ VITALĂ SUB INFLUENȚA ENTEROSORBȚIEI, OXIGENBAROTERAPIEI ȘI ASOCIERII LOR ÎN HEPATITA TOXICĂ ACUTĂ**

##### **4.1. Influența enterosorbției asupra evoluției hepatitei toxice acute**

Tratamentul animalelor cu afecțiune hepatică cu sorbantul Medicas E timp de o săptămână nu a modificat esențial activitatea AsAT, dar o normaliza după 2 săptămâni de utilizare. Enterosorbția cu CM reducea semnificativ activitatea AlAT după 7 zile, în timp ce sorbantul Medicas E provoca o diminuare mai puțin semnificativă. Utilizarea cărbunilor activi timp de 14 zile la animalele cu HTA a contribuit la normalizarea activității transaminazei.

La animalele cu afecțiune hepatică, tratate cu CM activitatea FA rămânea peste valorile lotului martor, în timp ce sorbantul Medicas E contribuia la normalizarea activității enzimei respective.

La modelarea hepatitei toxice acute la a 8-a zi se determina o tendință spre hipoglicemie, iar după 2 săptămâni - spre hiperglicemie. Utilizarea CM și sorbantului Medicas E s-a soldat cu o accentuare a hipoglicemiei și hiperglicemiei induse de hepatotoxic. Tetraclorura de carbon a provocat o diminuare neesențială a nivelului proteinelor totale și albuminei la a 8-a zi, cu normalizarea indicilor la a 15-a zi. Cărbunii activi (CM și Medicas E), utilizați în tratamentul afecțiunii hepatice au normalizat conținutul proteinelor totale și albuminei în termene precoce și tardive. Hepatotoxicul provoca o majorare nesemnificativă a nivelului ureei la a 8-a și a 15-a zi. Enterosorbantii în termene precoce ale afecțiunii hepatice produceau o hiperuricemie, urmând ca aceasta să se micșoreze marcat în termene tardive. La animalele cu HTA s-a depistat o micșorare a nivelului creatininei de la  $80,1 \pm 3,64$  în lotul martor până la  $65,72 \pm 1,30$  ( $P < 0,05$ ) la a 8-a zi, urmând practic să se normalizeze la a 15-a zi. Tratamentul șobolanilor cu HTA cu CM timp de 1 și 2 săptămâni a contribuit la o reducere a concentrației creatininei în ser. Adsorbantul Medicas E a manifestat un efect opus hepatotoxicului, contribuind la menținerea indicelui în limitele lotului martor în termene precoce, iar în cele tardive diminuea conținutul creatininei în comparație cu lotul de control.

La modelarea HTA s-a depistat o majorare nesemnificativă a nivelului acidului uric în ser la a 8-a zi cu normalizarea lui la a 15-a zi. Folosirea CM și adsorbantului Medicas E timp de 1 și 2 săptămâni a contribuit la normalizarea conținutului acidului uric în ser la șobolanii cu afecțiune hepatică.

Studiul concentrației colesterolului în ser la șobolanii cu HTA constata o micșorare de la 1,69

$\pm 0,1$  mmol/L până la  $1,51 \pm 0,06$  mmol/L ( $P > 0,05$ ) la a 8-a zi cu o majorare importantă la a 15-a zi. Administrarea CM s-a soldat cu o creștere a colesterolemiei în termene precoce și tardive în comparație cu lotul martor și cel de control. Cărbunele Medicas E manifesta efect opus hepatotoxicului la utilizarea timp de o săptămână, dar îl intensifica pe cel constatat după 14 zile. Hepatotoxicitatea  $\text{CCl}_4$  s-a manifestat printr-o tendință spre hipotrigliceridemie atât la a 8-a zi, cât și la a 15-a zi. Cărbunele medicinal și adsorbantul Medicas E în termenele precoce nu modifica efectul hepatotoxicului, iar în cele tardive majorau esențial nivelul trigliceridelor în ser.

Studiul concentrației bilirubinei totale, directe și indirecte în ser la șobolanii cu HTA după 7 zile a relevat majorarea indicelui total pe baza fracției directe. Nivelul bilirubinei totale avea o tendință spre majorare, îndeosebi pe contul fracției directe, pe fondalul injectării  $\text{CCl}_4$  timp de 7 zile și a CM, iar în cazul adsorbantului Medicas E - a fracției directe și indirecte. Conținutul bilirubinei totale și fracțiilor ei la animalele din lotul cu HTA revenea la cifrele lotului martor după 14 zile. Cărbunele medicinal și adsorbantul Medicas E reduceau semnificativ nivelul bilirubinei totale și fracțiile ei după 2 săptămâni de administrare. Modificările bilirubinei totale în termenele studiate ne relevă că hiperbilirubinemia se constată în primele 7 zile după modelarea afecțiunii hepatice, urmând ca în a 2-a săptămână să se normalizeze. Enterosorbantii folosiți, practic nu influențează asupra hiperbilirubinemiei induse de  $\text{CCl}_4$ , dar modifica raportul dintre fracțiile ei cu predominarea celei directe în termenele precoce ale studiului.

#### **4.2. Influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor asupra intensității proceselor de peroxidare lipidică în organele de importanță vitală în hepatita toxică acută**

La injectarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$ , la a 8-a zi în ficat s-a constatat o tendință de majorare a conținutului hidroperoxidilor lipidici inițiali (HPLi), intermediari (HPLm) și finali (HPLf), iar după 2 săptămâni - o scădere esențială a tuturor hidroperoxidilor lipidici, în comparație cu șobolanii din lotul de control la a 8-a zi. La utilizarea timp de 7 zile a CM pe fondalul hepatotoxicului s-a depistat o creștere a nivelului HPLi, HPLm și tendința de diminuare a HPLf (Figura 1). Administrarea CM pe parcursul a 14 zile a contribuit la creșterea nivelului HPLi și HPLm față de animalele netratate și aproape similar cu cel din lotul martor. Medicas E, administrat timp de o săptămână, a contribuit la majorarea conținutului HPLi în ficat față de lotul de control de la  $1,81 \pm 0,25$  până la  $2,47 \pm 0,11$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ) și al HPLm de la  $1,37 \pm 0,22$  până la  $1,62 \pm 0,14$  U/g.ț ( $p > 0,05$ ), cu o scădere a nivelului HPLf de la  $0,71 \pm 0,04$  până la  $0,53 \pm 0,04$  U/g.ț ( $p < 0,01$ ). Adsorbantul Medicas E, la utilizarea timp de 14 zile, a contribuit la o normalizare a conținutului hidroperoxidilor lipidici (Figura 1).

La expunerea șobolanilor cu HTA la 7 și 10 ședințe de OBOT s-a constatat o creștere a nivelului HPLm, cu menținerea celui al HPLi și HPLf în limitele animalelor lotului-martor. La asocierea CM și OBOT timp de 7 zile s-a determinat creșterea conținutului hidroperoxidilor în ficat, îndeosebi al HPLi și HPLm. O legătură inversă s-a observat la utilizarea concomitentă a CM timp de 2 săptămâni și

expunerea la 10 ședințe de OBt. În acest caz, nivelul HPLi în ficat a crescut de la  $1,18 \pm 0,13$  (lotul-control) până la  $1,64 \pm 0,16$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ), al HPLm – de la  $0,80 \pm 0,04$  (lotul de control) până la  $1,58 \pm 0,12$  U/g.ț ( $p < 0,001$ ), iar al HPLf era în limitele animalelor lotului-martor. Tratamentul concomitent cu enterosorbantul Medicas E și OBt timp de 7 zile, a determinat o creștere a nivelului HPLf în ficat de la  $0,53 \pm 0,04$  până la  $0,78 \pm 0,07$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ). Conținutul HPLi în ficat practic nu se modifica în raport cu animalele intacte și cele tratate cu oxigenul sub presiune timp de o săptămână, dar se micșora de la  $2,47 \pm 0,11$  până la  $1,77 \pm 0,09$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ) față de cel al animalelor tratate cu Medicas E. Nivelul HPLm nu se modifica la asocierea OBt cu Medicas E în comparație cu lotul tratat doar cu adsorbantul nou. La asocierea cărbunelui Medicas E timp de 2 săptămâni cu 10 ședințe de OBt s-a depistat o normalizare a conținutului hidroperoxidilor lipidici în ficat (Figura 1).

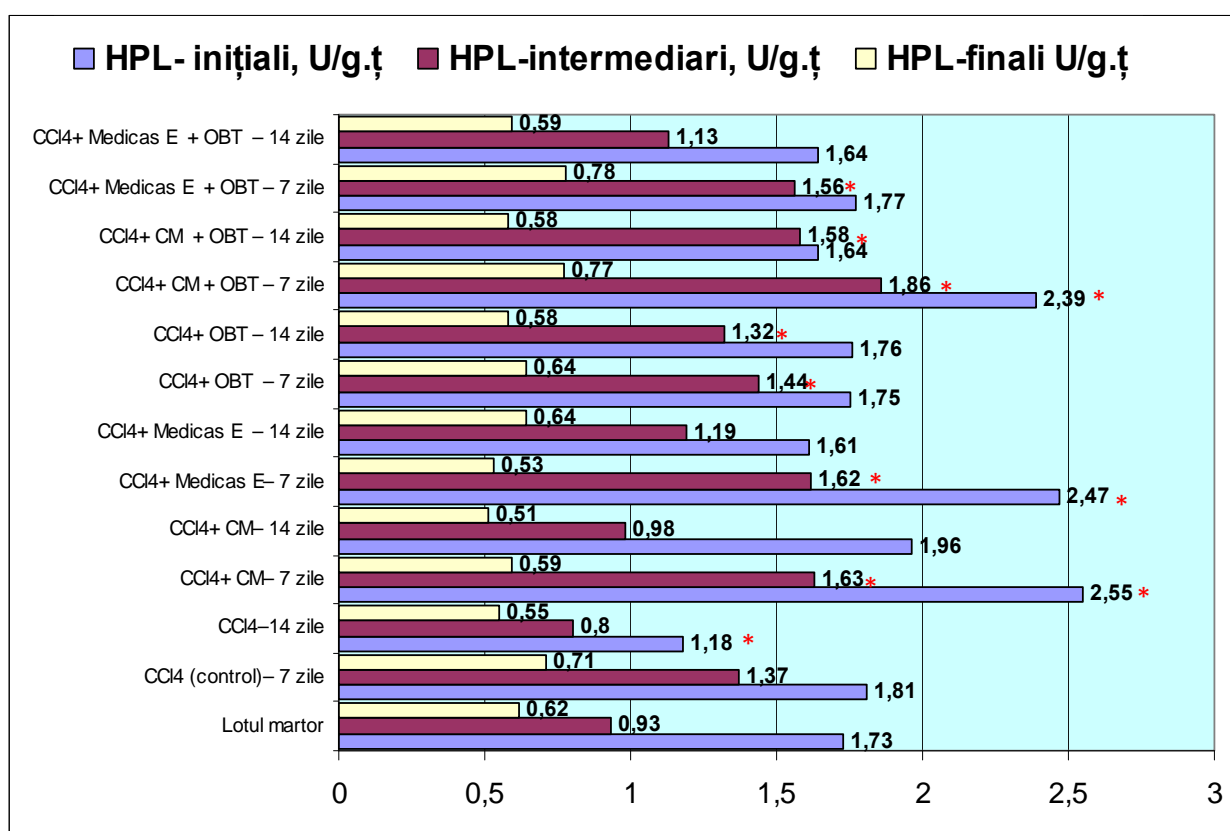


Fig. 1. **Modificările activității HPL în ficat la șobolani cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBt) și asocierii lor**

Notă: \* – modificări statistic semnificative comparativ cu lotul-martor.

Tetraclorura de carbon a provocat, la a 8-a zi, o majorare a conținutului DAM în ficat, urmând ca după 14 zile să revină la nivelul șobolanilor din lotul martor. Utilizarea CM și adsorbantului Medicas E timp de 7 zile nu a influențat nivelul DAM în ficat față de animalele supuse acțiunii hepatotoxicului, iar după 2 săptămâni s-a constatat o scădere a nivelului DAM de la  $117,2 \pm 10,4$  în lotul cu CCl<sub>4</sub> până la  $108,9 \pm 6,2$  și  $106,7 \pm 4,6$  nmol/g.ț ( $p > 0,05$ ) respectiv (Figura 2).

La animalele cu HTA expuse la 7 ședințe de OBТ nu s-au depistat modificări esențiale ale nivelului DAM în ficat, în comparație cu lotul de control, iar la efectuarea a 10 ședințe s-a constatat o diminuare a parametrului studiat, în comparație cu efectuarea a 7 ședințe. La asocierea OBТ cu CM și Medicas E s-a determinat o creștere semnificativă a conținutului DAM în ficat atât în termene precoce, cât și în cele tardive (Figura 2).

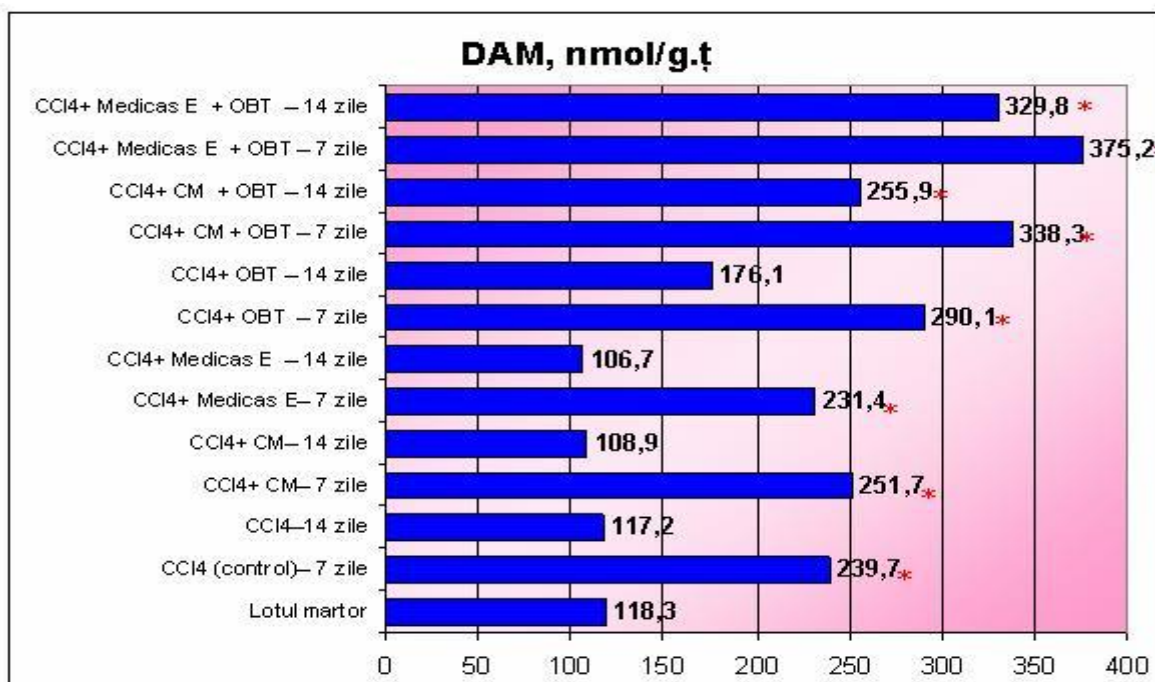


Fig. 5.2. Modificările activității DAM în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBТ) și asocierii lor

Notă: \* – modificări statistic semnificative comparativ cu lotul-martor.

La administrarea CCl<sub>4</sub> la a 8-a zi s-a constatat o tendință de majorare a nivelului HPLi, HPLm și HPLf în cord, iar la a 15-a zi s-a depistat o normalizare a nivelului HPLi și HPLf. La administrarea CM timp de 7 și 14 zile, concentrația hidroperoxizilor s-a menținut la nivelul animalelor lotului martor, diminuând acțiunea negativă a CCl<sub>4</sub>. Cărbunele Medicas E, administrat timp de 1 și 2 săptămâni pe fondalul dozelor toxice de CCl<sub>4</sub>, a manifestat un efect protector prin tendința de normalizare a nivelului HPLi, HPLm și HPLf, îndeosebi după 14 zile. La efectuarea a 7 și 10 ședințe de OBТ, la șobolanii cu HTA s-a depistat o creștere semnificativă a nivelului hidroperoxizilor în miocard, îndeosebi al HPLi. Efectul oxigenului hiperbaric nu era influențat de utilizarea concomitentă a CM timp de 7 și 14 zile. Administrarea enterosorbantului Medicas E și expunerea la ședințe de OBТ timp de o săptămână au pus în evidență o reducere nesemnificativă a conținutului HPLi în comparație cu a oxigenului hiperbaric de la 3,51±0,1 până la 3,04±0,04 U/g.ț (p>0,05). Utilizarea enterosorbantului Medicas E timp de 14 zile în asociere cu 10 ședințe de OBТ a contribuit la o scădere și mai importantă a nivelului HPLi – de la 3,2±0,07 (în lotul de referință – OBТ 10 zile) până la 1,84±0,19 U/g.ț

( $p < 0,05$ ).

La animalele cu HTA la a 8-a zi s-a constatat o tendință de diminuare a conținutului DAM în cord, iar la a 15-a zi – o majorare ne semnificativă. La administrarea CM timp de 7 zile efectul  $\text{CCl}_4$  s-a anihilat, iar la utilizarea timp de 2 săptămâni nivelul DAM se menținea la nivelul animalelor din lotul martor. Adsorbantul Medicas E, administrat timp de o săptămână, diminuea concentrația DAM în comparație cu lotul cu  $\text{CCl}_4$  de la  $211,5 \pm 9,3$  până la  $199,6 \pm 11,1$  nmol/g.ț ( $p < 0,05$ ), iar la tratarea timp de 14 zile era similară cu cel din lotul de control.

La expunerea animalelor cu HTA acțiunii oxigenului sub presiune, s-a depistat o micșorare a concentrației DAM atât după 7 ședințe (de la  $225,9 \pm 16,2$  până la  $218,8 \pm 12,6$  nmol/g.ț ( $p > 0,05$ )), cât și după 10 ședințe de OBT (de la  $225,9 \pm 16,2$  până la  $170,5 \pm 7,4$  nmol/g.ț ( $p < 0,01$ )). La asocierea CM cu oxigenul hiperbaric s-a constatat o reducere a nivelului DAM, fiind semnificativă după 14 zile. În cazul tratamentului Medicas E + OBT timp de 7 și 14 zile nu s-au constatat modificări esențiale ale conținutului DAM în cord.

La modelarea HTA la a 8-a zi în creier s-a constatat o tendință de micșorare a conținutului HPLi și HPLm și de majorare a HPLf, iar la a 15-a zi, nivelul HPLi în creier se reducea de la  $0,92 \pm 0,09$  până la  $0,71 \pm 0,05$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ), cel al HPLm revenea la nivelul șobolanilor din lotul martor, iar al HPLf se micșora de la  $0,47 \pm 0,03$  până la  $0,39 \pm 0,02$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ). La utilizarea CM timp de o săptămână s-a relevat persistența tendințelor constatate la animalele intoxicate cu  $\text{CCl}_4$ . Administrarea timp de 14 zile a enterosorbantului s-a soldat cu o diminuare a nivelului HPLi față de lotul-martor și cel de control, iar conținutul HPLm și HPLf revenea practic la nivelul șobolanilor din lotul martor. La tratarea animalelor cu cărbunele Medicas E timp de 7 și 14 zile s-a constatat menținerea nivelului HPLf, tendința de creștere a nivelului HPLm și de scădere a HPLi (de la  $0,92 \pm 0,09$  în lotul-martor și  $0,71 \pm 0,05$  în cel de control până la  $0,58 \pm 0,04$  U/g.ț ( $p < 0,05$ )). La animalele cu HTA, expuse la 7 și 10 ședințe de OBT, s-a constatat o creștere semnificativă a HPLi, HPLm și HPLf în creier. Efecte similare s-au relevat și în cazul tratamentului cu OBT și enterosorbanți. În aceste condiții, majorarea nivelului hidroperoxidilor era mai accentuată în termenele precece ale afecțiunii hepatice.

La administrarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$  la a 8-a zi în creier s-a determinat o creștere neesențială a concentrației DAM – de la  $258,8 \pm 12,2$  până la  $273,5 \pm 16,3$  nmol/g.ț ( $p > 0,05$ ), care rămânea practic la același nivel și după 2 săptămâni. Utilizarea CM timp de o săptămână nu influența conținutul DAM în creier, iar pe parcursul a 14 zile contribuia la scăderea nivelului parametrului cercetat. Aceeași legitate s-a observat și la utilizarea adsorbantului Medicas E, când în termenele precece ale afecțiunii hepatice se constata o tendință de creștere a nivelului DAM față de lotul de control, iar în cele tardive el se normaliza. La expunerea animalelor cu HTA oxigenului sub presiune timp de 7 și 10 zile s-a

depistat o micșorare a nivelului DAM în creier de la  $273,5 \pm 16,3$  până la  $158,3 \pm 7,6$  și de la  $270,5 \pm 13,4$  până la  $149,3 \pm 6,5$  nmol/g.ț ( $p < 0,001$ ). La asocierea OBТ și enterosorbției predominau efectele oxigenului hiperbaric.

La modelarea HTA, la a 8-a zi, în rinichi s-a constatat o tendință de micșorare a conținutului HPLi și de majorare a HPLm și HPLf, iar la a 15-a zi, nivelul HPLi în rinichi se majora față de lotul martor la a 8-a zi, în timp ce cel al HPLm și HPLf avea aceeași tendință ca și după o săptămână. Utilizarea CM timp de o săptămână a evidențiat o majorare ne semnificativă față de lotul martor a nivelului HPLi și HPLm, dar esențială a nivelului HPLf, iar administrarea timp de 14 zile s-a soldat cu o diminuare a nivelului HPLi, HPLm și HPLf față de lotul martor și cel de control. La tratarea animalelor cu cărbunele Medicas E timp de 7 zile s-a constatat o menținere a conținutului HPLi și o tendință de majorare a nivelului HPLm și HPLf. La utilizarea enterosorbantului timp de 2 săptămâni s-a depistat o diminuare a nivelului HPLi față de lotul-martor de la  $2,56 \pm 0,09$  până la  $2,36 \pm 0,16$  U/g.ț ( $p > 0,05$ ) și față de lotul de control – de la  $2,88 \pm 0,07$  până la  $2,36 \pm 0,16$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ), iar cel al HPLf atingea valorile la animalele lotului-martor. La animalele cu HTA, expuse la 7 și 10 ședințe de OBТ, s-a constatat o diminuare semnificativă a HPLi, HPLm și HPLf în rinichi. Efecte similare s-au relevat și în cazul tratamentului cu OBТ și CM. Asocierea OBТ cu Medicas E s-a soldat cu majorarea nivelului hidroperoxidilor, mai accentuată în termenele tardive ale afecțiunii hepatice.

În cadrul studierii nivelului DAM în rinichi s-a constatat o scădere neesențială la șobolanii cu HTA la a 8-a zi, revenind la nivelul animalelor lotului-martor la a 15-a zi. Includerea CM a contribuit la o diminuare a conținutului DAM în rinichi atât față de lotul-martor, cât și de cel de control. La utilizarea CM timp de 2 săptămâni, nivelul DAM se majora semnificativ în comparație cu lotul martor. Folosirea adsorbantului Medicas E timp de 7 zile s-a soldat cu reducerea de 2 ori a nivelului DAM în rinichi pe fondalul intensificării ne semnificative a formării HPLm și HPLf. În tratamentul HTA cu cărbunele dat timp de 14 zile, conținutul DAM era sub nivelul valorilor ei la animalele lotului-martor pe fondalul normalizării nivelului HPL. La expunerea șobolanilor cu hepatită experimentală acțiunii OBТ (7 și 10 ședințe) s-a depistat o majorare ne semnificativă a nivelului DAM pe fondalul concentrațiilor reduse ale hidroperoxidilor. Tratamentul asociat al animalelor cu patologie experimentală prin OBТ și enterosorbți a contribuit la menținerea concentrației DAM în rinichi la nivelul șobolanilor lotului martor.

#### **4.3. Influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor asupra activității enzimelor antioxidante în organele de importanță vitală în hepatita toxică acută**

Tetraclorura de carbon produce modificări esențiale ale sistemului antioxidant în ficat, relevate prin devierile activității superoxid-dismutazei (SOD), catalazei (CT), gama-glutamyltranspeptidazei ( $\gamma$ -



GTP) și glutation reductazei (GR). După injectarea CCl<sub>4</sub>, la a 8-a zi s-a constatat o micșorare neesențială a activității SOD în ficat de la  $9,06 \pm 0,53$  până la  $8,41 \pm 3,78$  u/g.prot ( $p > 0,05$ ), iar la a 15-a zi o majorare de la  $9,06 \pm 0,53$  până la  $13,15 \pm 1,02$  u/g.prot ( $p < 0,05$ ) (Figura 3). La utilizarea timp de o săptămână a CM nu s-au depistat modificări esențiale ale activității SOD în comparație cu lotul de control, în timp ce folosirea timp de 14 zile a contribuit la normalizarea enzimei respective. La administrarea adsorbantului Medicas E timp de 7 zile, activitatea SOD s-a redus de la  $9,06 \pm 0,53$  până la  $7,06 \pm 1,02$  u/g.prot ( $p > 0,05$ ), iar la a 15-a zi s-a majorat de la  $9,06 \pm 0,53$  până la  $12,6 \pm 0,96$  u/g.prot ( $p < 0,05$ ). Sub influența a 7 și 10 ședințe de OBT la animalele cu HTA s-a relevat o intensificare de 3,5-5 ori a activității SOD. La asocierea OBT cu CM și Medicas E s-a constatat o creștere a activității enzimei respective atât în termene precoce, cât și în cele tardive ale afecțiunii hepatice (Figura 3).

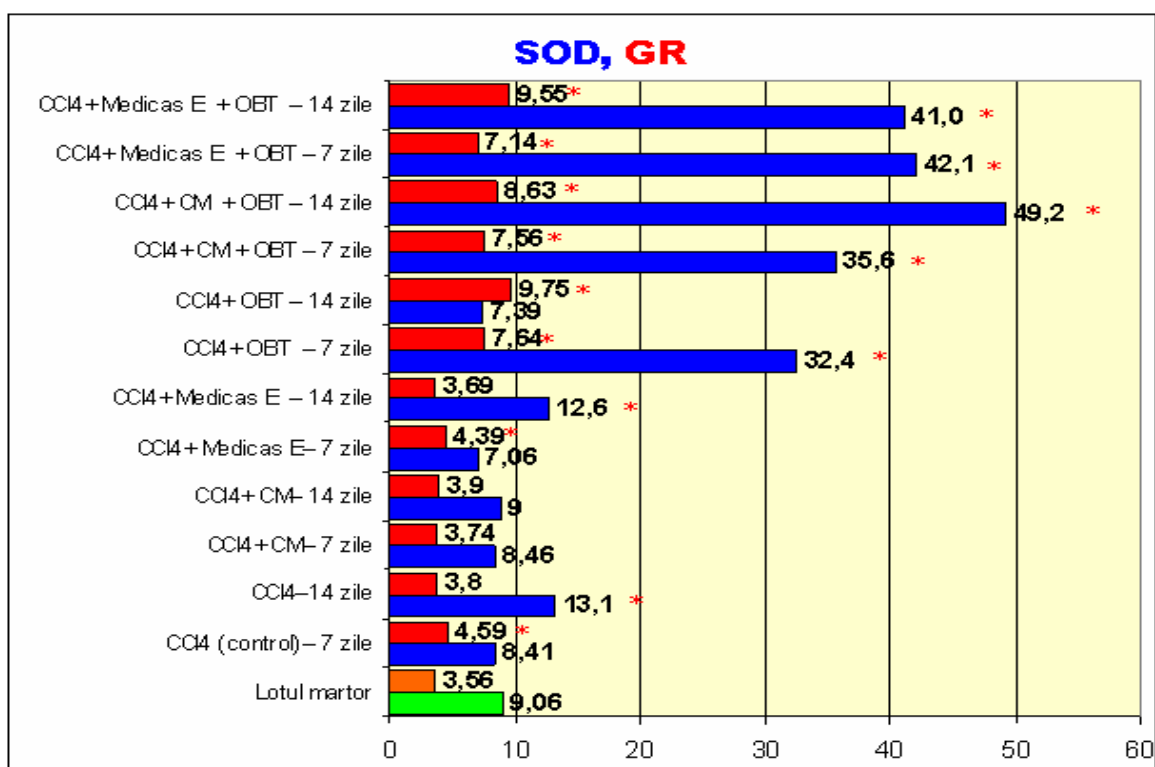


Fig. 3. Modificările activității SOD (u/g.prot) și GR (μmol/s.g.prot) în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

Notă: \* – modificări statistic semnificative comparativ cu lotul-martor.

La administrarea CCl<sub>4</sub>, la a 8-a zi s-a constatat o intensificare a activității GR în ficat care la a 15-a zi revenea la nivelul lotului-martor. Cărbunele medicinal, utilizat timp de 1 și 2 săptămâni, nu a influențat semnificativ activitatea GR în ficat, în comparație cu lotul martor, dar a diminuat efectul hepatotoxicului în termenele precoce ale afecțiunii hepatice. Tratamentul timp de 7 zile cu adsorbantul

Medicas E a contribuit la creșterea activității GR în ficat de la  $3,56 \pm 0,15$  până la  $4,39 \pm 0,17$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ) în comparație cu lotul-martor și la scăderea ei față de cel de control de la  $4,59 \pm 0,34$  până la  $4,39 \pm 0,17$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) (Figura 3). La folosirea cărbunelui dat timp de 14 zile, enzima respectivă a revenit a la nivelul animalelor din lotul-martor. Expunerea șobolanilor oxigenului sub presiune în regim curativ timp de 7 zile a determinat o creștere a activității GR în ficat de la  $3,56 \pm 0,15$  până la  $7,64 \pm 0,77$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ), iar în cazul efectuării a 10 ședințe de OBT – de la  $3,56 \pm 0,15$  până la  $9,75 \pm 0,77$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ). Tratamentul asociat al OBT cu CM și Medicas E timp de 1 și 2 săptămâni a contribuit la creșterea marcată a activității GR în ficat

La șobolanii cu HTA s-a constatat o micșorare a activității catalazei în ficat de la  $0,81 \pm 0,05$  până la  $0,71 \pm 0,1$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) la a 8-a zi și până la  $0,79 \pm 0,05$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) la a 15-a zi (Figura 4). La utilizarea CM și adsorbantului Medicas E timp de o săptămână, în ficat s-a relevat o diminuare semnificativă a activității catalazei, care revenea la nivelul animalelor intacte după 14 zile de tratament.

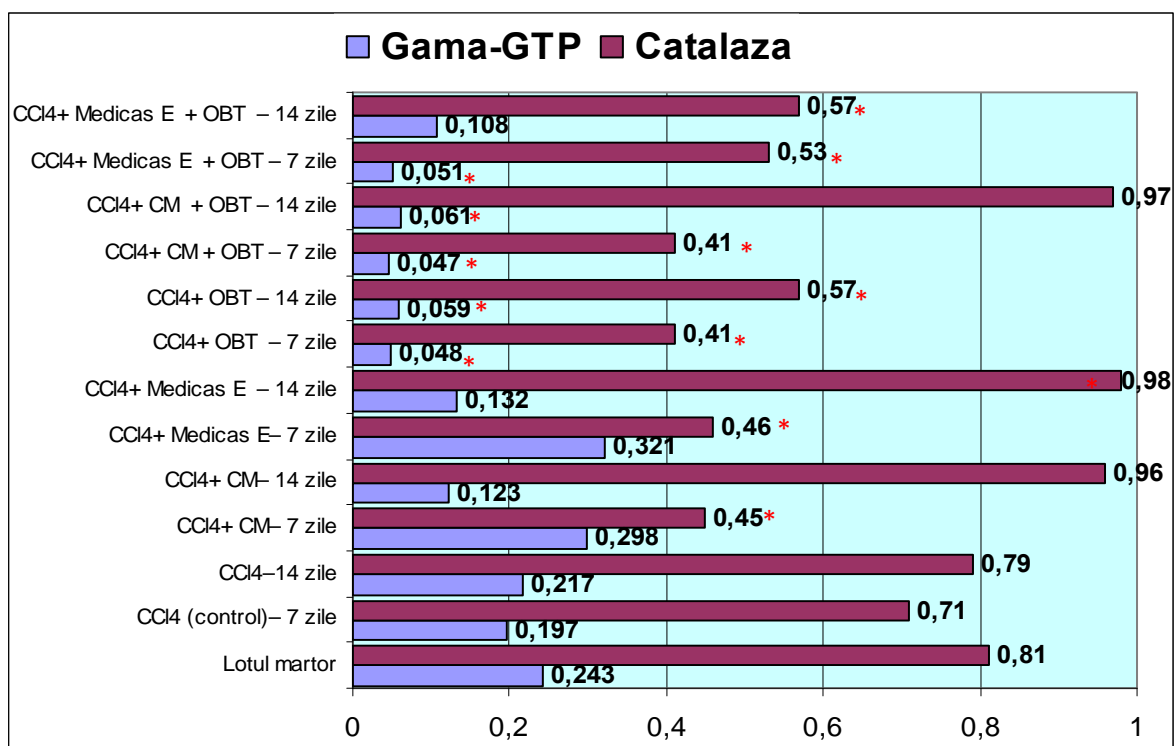


Fig. 4. **Modificările activității  $\gamma$ -GTP (u/g.prot) și catalazei ( $\mu\text{mol/s.g.prot}$ ) în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor**

Notă: \* – modificări statistic semnificative comparativ cu lotul-martor.

La expunerea șobolanilor acțiunii oxigenului hiperbaric (7 și 10 ședințe) s-a constatat că activitatea catalazei în ficat scade. În cazul asocierii OBT și CM timp de 7 zile, conținutul catalazei în ficat se micșora atât față de lotul martor, cât și de cel de control ( $\text{CCl}_4$  – 7 zile). Tratamentul cu CM și

OBT 10 ședințe a contribuit la creșterea activității catalazei, în comparație cu lotul supus doar acțiunii oxigenului sub presiune. La utilizarea adsorbantului Medicas E cu oxigenul hiperbaric timp de 7 și 14 zile activitatea catalazei era la nivelul lotului tratat cu OBT (Figura 4).

La modelarea HTA s-a constatat o diminuare a activității  $\gamma$ -GTP în ficat de la  $0,243 \pm 0,07$  până la  $0,197 \pm 0,003$  u/g.prot ( $p > 0,05$ ) la a 8-a zi și până la  $0,217 \pm 0,01$  u/g.prot ( $p > 0,05$ ) la a 15-a zi (Figura 4). La administrarea CM timp de o săptămână s-a determinat o majorare semnificativă a enzimei respective în ficat în comparație cu lotul de control și neesențială față de cel martor. La utilizarea cărbunelui activat timp de 14 zile s-a depistat o micșorare a activității  $\gamma$ -GTP față de animalele netratate de la  $0,217 \pm 0,01$  până la  $0,123 \pm 0,02$  u/g.prot ( $p > 0,05$ ). Efectul a fost același și la administrarea timp de 7 și 14 zile a adsorbantului Medicas E. Ședințele de OBT (7 și 10) la șobolanii cu HTA s-au soldat cu o reducere marcată a activității  $\gamma$ -GTP în ficat. La utilizarea oxigenului hiperbaric și cărbunilor activați, activitatea enzimei respective era de 2-5 ori mai mică decât în lotul-martor și cel de control.

La administrarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$ , la a 8-a zi s-a depistat o majorare neesențială a activității SOD în miocard, iar la a 15-a zi, activitatea enzimei a scăzut în comparație cu lotul-martor. La utilizarea CM timp de 7 zile, activitatea SOD nu se modifica, iar după 2 săptămâni - s-a depistat majorarea activității enzimei ce corelează cu reducerea semnificativă a nivelului HPLi. Adsorbantul Medicas E, utilizat timp de o săptămână, micșora activitatea SOD de la  $11,9 \pm 1,61$  (în lotul intoxicat cu  $\text{CCl}_4$ ) până la  $9,4 \pm 0,67$  U/g.prot ( $p > 0,05$ ), iar la administrarea timp de 14 zile, activitatea SOD rămânea la nivelul lotului-martor. La expunerea acțiunii oxigenului sub pe parcursul a 7 zile, s-a constatat o creștere a activității SOD față de lotul-martor de la  $11,5 \pm 0,78$  până la  $34,4 \pm 2,1$  U/g.prot ( $p < 0,001$ ). Același efect s-a depistat și la efectuarea a 10 ședințe de OBT. Tratamentul complex cu CM, Medicas E și oxigen hiperbar s-a relevat o majorare a activității SOD caracteristice oxigenului sub presiune.

La modelarea HTA nu s-au constatat devieri semnificative ale activității  $\gamma$ -GTP în cord la a 8-a și a 15-a zi. La utilizarea CM timp de 7 zile activitatea  $\gamma$ -GTP s-a micșorat, în comparație cu lotul cu  $\text{CCl}_4$ , iar la administrarea timp de 2 săptămâni s-a relevat o normalizare a enzimei studiate. Folosirea adsorbantului Medicas E pentru tratamentul animalelor intoxicate cu  $\text{CCl}_4$  nu s-a soldat cu modificări esențiale ale activității  $\gamma$ -GTP în termenele precoce și tardive. La expunerea șobolanilor oxigenului hiperbaric timp de 7 și 14 zile s-a constatat o micșorare a activității  $\gamma$ -GTP în comparație cu lotul martor. În tratamentul combinat cu enterosorbanți și oxigen hiperbaric, activitatea  $\gamma$ -GTP era la nivelul celor tratați doar cu oxigen sub presiune, ceea ce ne denotă prevalarea efectului oxihiperbariei.

La acțiunea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$ , la a 8-a zi s-a constatat o majorare neesențială a conținutului

GR în cord, iar la a 15-a zi – o micșorare ne semnificativă. La administrarea timp de o săptămână a CM, s-a depistat o diminuare a activității GR, în comparație cu lotul-martor și cel cu CCl<sub>4</sub>. Administrarea CM timp de 14 zile s-a soldat cu majorarea activității enzimei date de la  $3,31 \pm 0,2$  (lotul cu CCl<sub>4</sub> – 14 zile) până la  $4,55 \pm 0,16$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,05$ ). Enterosorbantul Medicas E, utilizat timp de 7 și 14 zile, a menținut activitatea GR în limitele animalelor din lotul-martor. Utilizarea oxigenului sub presiune în tratamentul HTA s-a soldat cu micșorarea esențială a activității GR atât după 7, cât și după 10 ședințe. Asocierea CM și enterosorbantului Medicas E cu OBT timp de 7 și 10 zile a determinat o diminuare mai marcată a activității acestei enzime.

La modelarea HTA la a 8-a zi activitatea catalazei creștea de la  $1,58 \pm 0,07$  până la  $2,17 \pm 0,07$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ), în timp ce la a 15-a zi ea se micșora esențial – de la  $1,58 \pm 0,07$  până la  $1,21 \pm 0,02$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ). În tratamentul cu CM timp de 7 zile s-a constatat o activitate scăzută a catalazei față de lotul cu CCl<sub>4</sub>, iar în cel de 2 săptămâni, normalizarea activității enzimei date. La administrarea adsorbantului Medicas E timp de 7 zile, activitatea catalazei, față de lotul de control a scăzut, de la  $2,17 \pm 0,07$  până la  $1,71 \pm 0,07$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ), iar la utilizarea timp de 14 zile, a crescut de la  $1,21 \pm 0,02$  până la  $1,71 \pm 0,09$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ). Oxigenul sub presiune 7 și 10 ședințe a contribuit la diminuarea activității catalazei față de lotul de control de la  $2,17 \pm 0,07$  până la  $0,28 \pm 0,03$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  și  $0,34 \pm 0,02$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ) respectiv. La asocierea OBT cu CM și Medicas E, activitatea catalazei era la nivelul animalelor tratate numai cu OBT.

La șobolanii cu HTA în creier, în stadiile precece, CCl<sub>4</sub> provoca o diminuare semnificativă a nivelului SOD, care se normaliza în cele tardive. Administrarea CM timp de 7 zile a contribuit la creșterea activității SOD de la  $12,7 \pm 0,79$  până la  $18,6 \pm 1,53$  U/g.prot ( $p < 0,001$ ), iar timp de 14 zile – de la  $12,7 \pm 0,79$  până la  $13,2 \pm 0,74$  U/g.prot ( $p > 0,05$ ). Utilizarea adsorbantului Medicas E timp de o săptămână determina creșterea activității SOD de la  $12,7 \pm 0,79$  până la  $15,3 \pm 1,81$  U/g.prot ( $p > 0,05$ ), iar timp de 2 săptămâni o scădea de la  $12,7 \pm 0,79$  până la  $11,1 \pm 0,69$  U/g.prot ( $p > 0,05$ ). Expunerea la 7 și 10 ședințe de OBT s-a soldat cu majorarea semnificativă a activității SOD în creier, fapt ce demonstrează intensificarea activității sistemului antioxidant, cu reducerea formării DAM. La asocierea OBT cu CM și Medicas E timp de 7 și 14 zile s-a constatat o majorare mai esențială a conținutului SOD în creier, decât la utilizarea separată a agenților terapeutici.

La modelarea HTA s-a depistat o diminuare a activității catalazei în creier după 7 și 14 zile. La utilizarea CM și adsorbantului Medicas E timp de 1 și 2 săptămâni, nivelul catalazei în creier nu s-a modificat. La expunerea animalelor acțiunii oxigenului sub presiune s-a constatat o diminuare de circa 3 ori a activității enzimei respective față de lotul-martor și de 2,5 ori față de cel de control. La asocierea OBT cu enterosorbanti, nivelul catalazei în creier, atât în termenele precece, cât și în cele

tardive, era similar cu cel depistat la utilizarea doar a oxigenului hiperbaric.

La șobolanii cu HTA nu s-au constatat devieri semnificative ale activității  $\gamma$ -GTP în creier la a 8-a și a 15-a zi. La utilizarea CM timp de 7 zile, activitatea  $\gamma$ -GTP a scăzut, în comparație cu lotul de control ( $\text{CCl}_4$ ), de la  $0,058 \pm 0,002$  până la  $0,048 \pm 0,002$  U/g.prot ( $p > 0,05$ ), iar la administrarea timp de 2 săptămâni s-a relevat o normalizare a enzimei studiate. Folosirea adsorbantului Medicas E nu s-a soldat cu modificări esențiale ale activității  $\gamma$ -GTP nici în termenele precoce, și nici în cele tardive, în comparație cu lotul de control. La expunerea oxigenului hiperbaric timp de 7 și 10 zile s-a constatat o micșorare a activității  $\gamma$ -GTP, în comparație cu lotul-martor, de la  $0,063 \pm 0,001$  până la  $0,055 \pm 0,003$  și  $0,053 \pm 0,003$  U/g.prot ( $p > 0,05$ ). Același efect s-a depistat tratamentul concomitent cu enterosorbanti (CM și Medicas E) și oxigen hiperbaric, când activitatea  $\gamma$ -GTP era la nivelul celor tratate doar cu oxigenul sub presiune.

La utilizarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$  la a 8-a zi s-a constatat o creștere nesemnificativă a activității GR în creier, iar la a 15-a zi – scăderea moderată a ei față de lotul-martor și de control. La administrarea timp de o săptămână a CM s-a depistat o majorare a activității GR în comparație cu lotul-martor, dar care era similar cu cel din lotul cu  $\text{CCl}_4$ . Folosirea adsorbantului pe o durată de 14 zile s-a soldat cu majorarea activității GR de la  $1,25 \pm 0,11$  până la  $1,63 \pm 0,23$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) (lotul  $\text{CCl}_4$  timp de 14 zile). Enterosorbantul Medicas E, la utilizarea timp de 7 zile, a crescut conținutul GR în creier, în comparație cu animalele din lotul-martor și cel de control, iar în termenele tardive diminuea activitatea GR în creier de la  $1,25 \pm 0,11$  până la  $1,1 \pm 0,07$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) (lotul cu  $\text{CCl}_4$  14 zile). Utilizarea oxigenului hiperbaric s-a soldat cu normalizarea activității GR în creier după 7 ședințe, față de majorarea ei indusă de hepatotoxic. La expunerea șobolanilor timp de 10 zile oxigenului sub presiune s-a relevat o tendință de majorare a activității GR în creier față de lotul de control. La asocierea CM cu OBt timp de 7 zile s-a determinat o diminuare marcată a activității GR în creier – de la  $2,04 \pm 0,09$  până la  $1,08 \pm 0,13$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$ , față de lotul de control ( $p < 0,001$ ). La utilizarea concomitentă a agenților terapeutici timp de 14 zile s-a depistat o majorare a activității enzimei respective de la  $1,25 \pm 0,11$  până la  $1,66 \pm 0,25$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) (lotul cu  $\text{CCl}_4$  – 14 zile). La folosirea enterosorbantului Medicas E cu oxigenul hiperbaric timp de 1 și 2 săptămâni s-au depistat efecte similare cu cele ale CM față de activitatea GR în creier.

La administrarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$ , la a 8-a zi s-a determinat o tendință de creștere a activității SOD în rinichi, iar la a 15-a zi ea scădea semnificativ. Utilizarea CM timp de o săptămână nu s-a soldat cu modificări esențiale ale activității enzimei respective, iar timp de 2 săptămâni a contribuit la intensificarea activității SOD, îndeosebi față de lotul netratat. Adsorbantul Medicas E, folosit timp de 7 zile, a determinat o micșorare a activității SOD în rinichi față de lotul- martor și cel cu afecțiune hepatică. După 2 săptămâni de tratament cu cărbunele Medicas E s-a constatat că

activitatea enzimei cercetate era la nivelul animalelor netratate. Expunerea șobolanilor cu HTA la 7 și 10 ședințe de OBT s-a soldat cu creșterea marcată a activității SOD, în comparație cu lotul-martor și cel de control. În cadrul tratamentului cu CM, Medicas E și oxigen hiperbaric timp de 7 și 14 zile s-a depistat o intensificare semnificativă a activității enzimei respective.

La modelarea HTA s-a depistat diminuarea activității catalazei în rinichi la a 8-a zi, cu majorarea acesteia la a 15-a zi, atât față de lotul martor, cât și de cel de control în termenele precoce. Utilizarea CM și adsorbantului Medicas E timp de 1 săptămână nu a modificat efectul hepatotoxicului asupra activității catalazei în rinichi, iar la administrarea timp de 2 săptămâni, au contribuit la normalizarea activității enzimei respective în organ. La expunerea animalelor acțiunii oxigenului sub presiune s-a constatat menținerea activității catalazei la nivelul lotului-martor. La asocierea OBT cu enterosorbantii, atât în termenele precoce, cât și cele tardive, se constata un efect opus acțiunii hepatotoxicului asupra activității catalazei în rinichi.

La modelarea HTA nu s-au constatat devieri semnificative ale activității  $\gamma$ -GTP în rinichi la a 8-a și a 15-a zi. La utilizarea CM timp de 7 zile, activitatea  $\gamma$ -GTP s-a micșorat în comparație cu lotul de control ( $\text{CCl}_4$ ) de la  $0,116 \pm 0,009$  până la  $0,099 \pm 0,008$  U/g.prot ( $p > 0,05$ ). La administrarea enterosorbantului timp de 2 săptămâni, s-a relevat o diminuare mai accentuată a enzimei studiate. Folosirea adsorbantului Medicas E nu s-a soldat cu modificări esențiale ale activității  $\gamma$ -GTP în termenele precoce, iar în cele tardive s-a determinat o reducere semnificativă a acesteia, în comparație cu lotul de control. La expunerea zilnică a șobolanilor oxigenului hiperbaric (7 și 10 ședințe) s-a constatat o scădere a activității  $\gamma$ -GTP în rinichi, în comparație cu lotul-martor și cel de control. Efect similar s-a depistat și la animalele ce urmau tratamentul concomitent cu enterosorbantii (CM și Medicas E) și oxigen hiperbaric, când activitatea  $\gamma$ -GTP era la nivelul animalelor tratate doar cu oxigen sub presiune, ceea ce denotă prevalarea efectului oxihiperbariei.

La utilizarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$ , la a 8-a zi s-a constatat o majorare a activității GR în rinichi de la  $4,13 \pm 0,17$  până la  $4,43 \pm 0,11$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ), iar la a 15-a zi – o micșorare de la  $4,13 \pm 0,17$  până la  $3,89 \pm 0,19$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) față de lotul-martor și de la  $4,43 \pm 0,11$  până la  $3,89 \pm 0,19$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) față de lotul de control la a 8-a zi. La administrarea timp de o săptămână a CM s-a depistat o micșorare a activității GR în comparație cu lotul martor și cel de control. În același timp, folosirea adsorbantului pe durata de 14 zile s-a soldat cu majorarea activității GR. Enterosorbantul Medicas E, utilizat timp de 7 și 14 zile, a manifestat efecte similare cu CM. Utilizarea oxigenului hiperbaric în tratamentul HTA s-a soldat cu creșterea activității GR în rinichi după 7 și 10 ședințe. La asocierea CM cu OBT timp de 7 zile s-a determinat o diminuare marcată a activității GR în rinichi, față de lotul tratat doar cu oxigenul sub presiune, dar majorată față de cel tratat cu CM. Utilizarea concomitentă a agenților terapeutici timp de 14 zile a cauzat creșterea activității enzimei

respective. Efecte similare s-au depistat și la folosirea enterosorbantului Medicas E cu oxigenul hiperbaric timp de o săptămână față de activitatea GR în rinichi. În termenele tardive ale afecțiunii hepatice asocierea OBT cu Medicas E s-a soldat cu predominarea efectului cărbunelui activat.

## CONCLUZII

1. Cercetările experimentale efectuate au demonstrat, că adsorbantul Medicas E și CM, la utilizarea în doze de 700 mg/kg, au manifestat efecte benefice în intoxicațiile cu amitriptilină, propranolol, isoniazidă și digoxină, contribuind la supraviețuirea animalelor și creșterea perioadei latente a decesului.
2. Analiza rezultatelor obținute a relevat că la utilizarea cărbunelui activat Medicas E în doza de 500 mg/kg nu s-au constatat modificări esențiale ale tabloului sângelui periferic, parametrilor metabolici și spectrului enzimatic; devierile relatate oscilau în limitele fiziologice și reflectau inofensivitatea adsorbantului și capacitatea acestuia de modulare a homeostaziei.
3. În cadrul studiilor proprii cărbunele activat Medicas E a manifestat efecte benefice în hepatita toxică acută relevate prin reducerea gradului de manifestare a sindromului de citoliză și colestază (diminuarea la a 7-a zi și normalizarea la a 14-a zi a activității ALAT și FAI), și corectarea perturbărilor metabolice în funcție de fazele evoluției afecțiunii hepatice.
4. La utilizarea cărbunelui nou Medicas E și, îndeosebi, asocierea lui cu oxigenobaroterapia s-a constatat o ameliorare mai accentuată a proceselor de peroxidare a lipidelor în evoluția afecțiunii hepatice experimentale (corecția nivelului hidroperoxidilor lipidici și dialdehidei malonice) în ficat și organele de importanță vitală, îndeosebi în termenele tardive ale hepatitei toxice acute, prin suplimentarea efectelor curative ale enterosorbției și oxigenului hiperbaric.
5. Studiile experimentale ne-au permis să constatăm că adsorbantul nou MedicasE, oxigenobaroterapia și, îndeosebi, asocierea lor au contribuit la intensificarea și/sau normalizarea activității enzimelor antioxidante (SOD, catalazei și GR) în ficat și organele de importanță vitală în termenele precoce și tardive ale afecțiunii hepatice, ce contribuie la echilibrarea sistemului pro- și antioxidant.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Cărbunele medicinal și adsorbantul Medicas E, administrați în doze adecvate, pot fi recomandați în intoxicația cu amitriptilină, propranolol, isoniazidă și digoxină, inclusiv în caz de administrare parenterală a preparatelor.
2. Enterosorbantii cercetați, la folosirea repetată și în doze mari, exercită o acțiune modulatorie asupra homeostaziei organismului sănătos.
3. În hepatita toxică acută este recomandată utilizarea enterosorbției și asocierea ei cu OBT, eficacitatea fiind datorată potențierii efectelor curative ale ambelor metode de tratament.

4. Oxigenobaroterapia și asocierea ei cu enterosorbția pot fi recomandate pentru intensificarea activității sistemului antioxidant în tratamentul afecțiunilor hepatice toxice.

## BIBLIOGRAFIE

1. Adumitresi Cecilia R.A. Studiul stresului oxidativ, componenta stresului experimental hiperbar acut. Constanța 2008, rezumatul tezei de doctorat, 30 p.
2. Baxan L. Particularități farmacologice ale enterosorbentului carbosem. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2006, 145 p.
3. Gonciar V. Optimizarea farmacologică și utilizarea rațională a enterosorbției. Teză de doctor habilitat în medicină. Chișinău 2008, 260 p.
4. Gudumac V. și alții. Investigații biochimice. Vol. II: Micrometode (elaborare metodică). Chișinău 2010, 97 p.
5. Lupașcu T. Cărbuni activi din materii prime vegetale. Chișinău : «Știința», 2004, 223 p.
6. Беляева О.А., Семенов В.Г. Энтеросорбция в комплексной терапии заболеваний печени. В: Мистецтво лікування, 2005, № 2 (18), с. 45-47.
7. Брискин Б.С., Демидов Д.А. Энтеросорбция пектинсодержащим препаратом в лечении перитонита. В: Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2005, № 4, с. 14-19.
8. Каюк И.Г. Клинико-патогенетическое значение сорбционной детоксикации организма при вирусных гепатитах у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Киев, 1991, 20 с.
9. Мартынов А.К. и др. Оценка насыщения образцов энтеросорбентов химическими связями и их поглотительные свойства. В: Эфферентная терапия, 2006, т. 12, № 1, с. 13-18.
10. Мухин Е.А. и др. Гипербарическая фармакология: фармакология гипероксических состояний. Кишинев: «Штиинца», 1985, 120 с.
11. Николаев В.Г. и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее. В: Вестник проблем биологии и медицины. 2007. № 4, с. 7-17.
12. Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Энтеросорбция — эффективный метод эфферентной этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. В: Лечащий врач №3, 2011, с.65-70.
13. Ратникова Л.И., Пермитина М.И. Применение энтеросорбента Полисорб МП в гастроэнтерологии. В: Consilium Medicum, т.10, №8, 2008, с. 19-24.
14. Руководство по гипербарической медицине (под редакцией С.А.Байдина, А.Б.Граменицкого, Б.А.Рубинчика). М., 2008, 560с.
15. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. "Медицина", Москва, 1968, 414 с.



16. Учайкин В.Ф. и др. Энтеросорбция. Роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии. Пособие для врачей. М., 2008.
17. Энтеросорбция. Под ред. Н.А.Белякова. Л., 1991, 336 с.
18. Cemek M. et al. Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced-toxicity and changes in the serum sialic acid levels. In: Food Chem Toxicol. 2010 Jul 15. [Epub ahead of print]
19. Eldridge DL, Van Eyk J, Kornegay C. Pediatric toxicology. In: Emerg Med Clin North Am. 2007 May; 25(2): p. 283-308.
20. Gogolauri MI, Antelava NA. Effect of heptral and folic acid on the hepatic functions during toxic hepatitis. In: Georgian Med News. 2005 Jun; (123), p. 57-60.
21. Lapus R.M. Activated charcoal for pediatric poisonings: the universal antidote? In: Curr Opin Pediatr. 2007 Apr; 19 (2): p. 216-22. Lee M.K. et al. Asiatic acid derivatives protect primary cultures of rat hepatocytes against carbon tetrachloride-induced injury via the cellular antioxidant system. In: Nat Prod Commun. 2009 Jun; 4 (6):765-8.
22. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. Drugs. 2005; 65 (17):2445-61.
23. Moreno-Otero R, Trapero-Marugán M. Hepatoprotective effects of antioxidants in chronic hepatitis C. In: World J Gastroenterol. 2010 Apr 21; 16 (15), p. 1937-8.
24. Nogueira C.W., Borges L.P., Souza A.C. Oral administration of diphenyl diselenide potentiates hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride in rats. In: J Appl Toxicol. 2009 Mar; 29 (2), p. 156-64.
25. Uzma N., Kumar B.S., Priyadarsini K.I., Hepatoprotective, Immunomodulatory, and Anti-inflammatory Activities of Selenocystine in Experimental Liver Injury of Rats. In: Biol Trace Elem Res. 2010 Aug 25. [Epub ahead of print]

## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

### • Articole în reviste naționale:

1. V. Gonciar, **E. Bodrug**, V. Cazacu, S. Cerlat. Influența enterosorbantului Medicas E asupra indicilor hemogramei. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. V.1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Zilele universității. 15-17 octombrie 2008. Ediția IX. Chișinău, 2008, p. 229-233. Categoria C.
2. **E. Bodrug**. Influența enterosorbantului Medicas E asupra metabolismului proteic și azotat. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. V.1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Zilele universității. 21-23 octombrie 2009. Ediția X.

Chişinău, 2009, p.258-262. Categoria C.

3. **E. Bodrug**. Evoluția sistemului prooxidant sub influența enterosorbției și oxigenobaroterapiei în hepatita toxică acută. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. V.1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Zilele universității. 13-15 octombrie 2010. Ediția XI. Chişinău, 2010, p. 368-372. Categoria C.
4. **E. Bodrug**. Acțiunea enterosorbantului Medicas E asupra stării sistemelor pro- și antioxidant. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chişinău, 2010, 1 (24) p. 77-82. Categoria C.
5. **E. Bodrug**, V. Gonciar, L. Lîsfi. Antioxidant system in experimental toxic hepatitis under the influence of enterosorption, oxygen-baric therapy and their association. În: Curierul medical. Chişinău, 2011, nr. 2, p. 18-21. Categoria B.

- **Articole în culegeri de materiale internaționale:**

6. **E. Bodrug**, V. Gonciar, C.Scutari. Influence of enterosorption, hyperbaric oxygenation and their association on the pro- and anti- oxidant system in experimental toxic hepatitis. В: Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина /Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченої 90-річчю професора О.О.Столярчука, 10-11 листопада 2010 року. Вінниця, Україна, 2010, с.11-23.
7. **Бодруг Е.Г.**, Гончар В.И. Влияние энтеросорбции на процессы перекисного окисления липидов в жизненно важных органах при токсическом гепатите. В: Сборник трудов первой международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» Под ред. А.П. Кудинова, Б.В. Крылова. Санкт-Петербург, Россия, 2010, с. 58-67.

- **Teze ale comunicărilor științifice naționale**

8. **E. Bodrug**. Influența enterosorbantului Medicas E asupra unor parametri biochimici în hepatita toxică acută. Al VI-lea congres al farmaciștilor din Republica Moldova. În: Rezumatele lucrărilor. Chişinău, 2009, p.62.

- **Teze ale comunicărilor științifice internaționale**

9. V. Gonciar, **E. Bodrug**. Active charcoals used in medical emergencies. In: The XXX-th Balcan Medical Week. Vol.1-articles. Archives of the Balkan Medical Union, Kisinev, 2008, vol. 43, nr.3, suppl., p. 80.
10. Гончар В.И., **Бодруг Е.Г.** Влияние энтеросорбента Медикас Е на азотистый и белковый обмен веществ. XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». В: Сборник материалов конгресса (тезисы докладов). 6-10 апреля 2009. Москва, Россия, 2009, с. 642.

## ADNOTARE

Teza de doctor în medicină **“Particularități farmacologice ale sorbantului Medicas E și asocierii lui cu oxigenobaroterapie”** a fost elaborată de către Bodrug Elena în cadrul catedrei Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2011. Lucrarea conține 176 pagini text electronic și include: introducere, reviu literaturii, materiale și metode de cercetare, 3 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie (329 titluri), anexe. Materialul ilustrativ: 19 tabele și 17 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 10 lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** Medicas E, cărbune medicinal, oxigenobaroterapie, tetraclorură de carbon, hepatită toxică acută, peroxidarea lipidelor, hidroperoxizi lipidici, enzime antioxidante.

**Domeniul de studiu:** farmacologie, farmacologie clinică, 14.00.25.

**Scopul lucrării:** determinarea unor proprietăți farmacologice ale sorbantului nou Medicas E și aprecierea posibilităților de optimizare și utilizare rațională a enterosorbției în asociere cu oxigenarea hiperbarică în tratamentul complex al hepatitei toxice acute.

**Obiectivele studiului:** determinarea inofensivității și eficacității cărbunelui Medicas E; aprecierea eficacității enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor în hepatita toxică acută după modificările indicilor biochimici, proceselor de peroxidare lipidică și statusului antioxidant în organele de importanță vitală.

**Noutatea și originalitatea studiului.** S-a constatat capacitatea adsorbantului nou Medicas E de a ameliora evoluția intoxicațiilor acute cu amitriptilină, propranolol, isoniazidă și digoxină. Cărbunii activi n-au determinat modificări esențiale ale tabloului sângelui periferic și parametrilor biochimici, fapt ce denotă inofensivitatea utilizării lor.

**Semnificația teoretică.** Cărbunele nou Medicas E poate fi utilizat în tratamentul intoxicațiilor cu amitriptilină, propranolol, isoniazidă și digoxină. Adsorbantul Medicas E s-a dovedit inofensiv la animalele intacte la utilizarea de durată. În hepatita toxică acută s-a elucidat influența benefică a enterosorbției cu Medicas E asupra sindromului de citoliză, colestazei și dereglărilor metabolice. Adsorbantul Medicas E, OBT și asocierea lor nu modifică esențial evoluția POL în organele de importanță vitală, dar intensifică activitatea enzimelor antioxidante.

**Valoarea aplicativă.** Adsorbantul Medicas E poate fi recomandat în tratamentul complex al diferitor maladii, stări patologice și intoxicații ținând cont de mecanismele patogenetice ale acestora și de proprietățile adsorbanților.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la catedrele Farmacologie și farmacologie clinică, Farmacologie și farmacie clinică și Medicină internă nr. 3, precum și în practica medicală a secțiilor de gastroenterologie, boli interne și pneumologie ale IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”.

## АННОТАЦИЯ

Диссертация степени доктора медицины „**Фармакологические особенности сорбента Медикас Е и его сочетания с оксигенобаротерапией**” выполнена Бодруг Еленой на кафедре Фармакологии и клинической фармации КГУМФ им. Николая Тестемицану, Кишинев, 2011. Работа печатана на 176 страниц и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, 3 глав, выводы, практические рекомендации, список литературы (329 источников), приложения, 19 таблиц и 17 фигур. Результаты работы опубликованы в 10 работах.

**Ключевые слова:** Медикас Е, активированный уголь, оксигенобаротерапия, четыреххлористый углерод, острый токсический гепатит, процессы перекисного окисления липидов, гидроперекиси липидов, антиоксидантные ферменты.

**Область исследования:** фармакология, клиническая фармакология, 14.00.25.

**Цель работы:** определение некоторых фармакологических свойств нового адсорбирующего вещества Медикас Е и возможности оптимизации и рационального применения энтеросорбции в ассоциации с гипербарической оксигенацией в комплексном лечении острого токсического гепатита.

**Задачи исследования:** определение безопасности и эффективности угля Медикас Е; оценка эффективности энтеросорбции, оксигенобаротерапии и их сочетания при остром токсическом гепатите по изменениям биохимических показателей, параметров процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса в жизненно-важных органах.

**Научная новизна и оригинальность:** установлена способность нового сорбента Медикас Е улучшать течение острых отравлений амитриптилином, пропранололом, изониазидом и дигоксином. Активированные угли не оказывали значительные влияния на картину периферической крови и биохимические параметры, что говорит о их безопасности.

**Теоретическая значимость.** Активированный уголь Медикас Е может быть использован в лечении отравлений амитриптилином, пропранололом, изониазидом и дигоксином. Сорбент Медикас Е безопасен при длительном использовании высоких доз. При остром токсическом гепатите Медикас Е снижал синдром цитолиза, холестаза и метаболические нарушения. Сорбент Медикас Е, ГБО и их сочетание существенно не влияло на эволюцию ПОЛ в жизненно-важных органах, но усиливало активность антиоксидантных ферментов.

**Практическая значимость:** Сорбент Медикас Е может быть рекомендован в комплексном лечении различных заболеваний, патологических состояний и отравлений.

**Внедрение научных результатов.** Результаты исследования были внедрены в учебный процесс кафедр: Фармакология и клиническая фармакология, Фармакология и клиническая фармация, Внутренние болезни № 3, а также в лечебный процесс отделений 2-ой Городской Клинической больницы.

## ANNOTATION

The thesis of doctor in medicine “The pharmacological properties of the sorbent Medicas E and of its association with hyperbaric oxygenation” was effectuated by Bodrug Elena in the Department of Pharmacology and clinical Pharmacy of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”, Chisinau, 2011. The thesis contains 176 types pages and includes: introduction, back literature, materials and methods, 3 chapters with own research, conclusions, recommendations, bibliography citing 329 literary sources, annexes. Illustrative material: 19 tables and 17 figures. The results are published in 10 scientific articles.

**Key words:** Medicas E, carboactivatus, hyperbaricoxygenation (HBO), carbon tetrachloride, acute toxic hepatitis, lipid peroxidation proceses, lipid hydroperoxides, antioxidant enzymes.

**Field of study:** pharmacology, clinical pharmacology, 14.00.25.

**Scope of work:** determination of some pharmacological properties of new sorbent Medicas E and appreciation of the opportunities for optimization and rational use of enterosorbition in association with hyperbaric oxygenation in the complex treatment of acute toxic hepatitis.

**Study objectives:** determination of the safety and efficiency of active coul Medicas E, the study of effectiveness of enterosorbition, hyperbaric oxygenation and their association in acute toxic hepatitis after changes in biochemical indices, changes in parameters of lipid peroxidation processes of vital organs.

**Novelty and originality of the study:** It was found that the sorbent Medicas E may improve the development of acute poisoning with amitriptyline, propranolol, isoniazid and digoxin. At the long administration of activated coals significant changes of biochemical parameters and peripheral blood picture were not determined, which shows us about the safety of their use.

**Theoretical significance:** The new activated coal Madicas E can be used in the treatment of intoxication with amitriptyline, propranolol, isoniazid and digoxin. It was determined the safety of Medicas E used for long duration in intact animals. In case of acute toxic hepatitis was demonstrated the benefic influence of Medicas E on the cytolysis syndrome, cholestais and metabolic disturbances. The sorbent Medicas E and HBO do not influence the lipid peroxidation processes in vital organs, but their association enhances of antioxidant enzymes.

**Practical value:** The administration of sorbent Medicas E is recommended in the complex treatment of different diseases, pathological conditions and poisoning, due to their pathogenetic mechanisms and adsorbent properties of activated coals.

**Implementation of scientific results:** The study results were implemented in the teaching process of the departments of Pharmacology and clinical Pharmacology, Pharmacology and clinical Pharmacy and Internal Medicine no.3 also in the medical practice of therapeutical, gastroenterological and pneumological of the municipal Clinical Hospital „Sf. Arhanghel Mihail”.

**BODRUG ELENA**

**PARTICULARITĂȚI FARMACOLOGICE  
ALE SORBANTULUI MEDICAMENTOS ȘI ASOCIERII LUI  
CU OXIGENOTERAPIA**

**14.00.25 – FARMACOLOGIE, FARMACOLOGIE CLINICĂ**

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

---