

**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 MEDICAS E ȘI ASOCIERII LUI  
CU OXIGENOBAROTERAPIA**

**14.00.25 – Farmacologie, farmacologie clinică**

**Teză de doctor în medicină**

**Conducător științific:**

**Veaceslav Gonciar,  
d.h.m., profesor universitar**

**Consultant științific:**

**Leonid Lîșii,  
d.h.m., profesor universitar**

**Autor**

**Bodrug Elena**

**Chișinău, 2012**

© Bodrug Elena, 2012

## CUPRINS

ADNOTĂRI.....	5
LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE.....	9
1. MECANISMUL DE ACȚIUNE ȘI EFECTELE CURATIVE ALE ENTEROSORBȚIEI ȘI OXIGENOBAROTERAPIEI.....	15
1.1. Cărbunii activați – proprietățile și mecanismele de adsorbție.....	15
1.2. Efectele curative ale enterosorbției.....	22
1.3. Mecanismul acțiunii curative a oxigenobaroterapieii.....	30
1.4. Concluzii la capitolul 1.....	37
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	38
2.1. Modelarea intoxicațiilor medicamentoase.....	38
2.2. Metodele de cercetare a unor indici sanguini.....	38
2.3. Modelarea hepatitei toxice acute.....	41
2.4. Aprecierea indicilor proceselor peroxidării lipidelor.....	42
2.5. Determinarea indicilor activității sistemului antioxidant.....	42
2.6. Analiza statistică a rezultatelor.....	43
2.7. Concluzii la capitolul 2.....	44
3. PROPRIETĂȚILE ADSORBANTE ALE ENTEROSORBANTULUI MEDICAS E ȘI INFLUENȚA LUI ASUPRA HOMEOSTAZIEI ORGANISMULUI.....	45
3.1. Proprietățile specifice ale adsorbantului Medicas E.....	45
3.2. Influența enterosorbției cu Medicas E asupra tabloului sângelui periferic la animalele intacte.....	50
3.3. Influența enterosorbției cu Medicas E asupra unor parametri biochimici la animalele intacte.....	53
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	67
4. MODIFICĂRILE BIOCHIMICE ȘI ALE SISTEMELOR PRO- ȘI ANTIOXIDANT ÎN ORGANELE DE IMPORTANȚĂ VITALĂ SUB INFLUENȚA ENTEROSORBȚIEI, OXIGENOBAROTERAPIEI ȘI ASOCIERII LOR ÎN HEPATITA TOXICĂ ACUTĂ.....	68
4.1. Influența enterosorbției asupra evoluției hepatitei toxice acute.....	68
4.2. Influența enterosorbției, oxigenobaroterapieii și asocierii lor asupra intensității proceselor de peroxidare lipidică în organele de importanță vitală în hepatita	

toxică acută.....	83
4.3. Influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor asupra intensității enzimelor antioxidante în organele de importanță vitală în hepatita toxică acută....	95
4.4. Concluzii la capitolul 4.....	111
5. SINTEZA REZULTATELOR.....	113
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI .....	121
BIBLIOGRAFIE.....	123
ANEXE.....	151
Anexa 1. Modificările activității POL în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor.....	152
Anexa 2. Modificările activității sistemului antioxidant în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor.....	154
Anexa 3. Modificările activității POL în miocard la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor.....	156
Anexa 4. Modificările activității sistemului antioxidant în miocard la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor.....	158
Anexa 5. Modificările activității POL în creier la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor.....	160
Anexa 6. Modificările activității sistemului antioxidant în creier la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor.....	162
Anexa 7. Modificările activității POL în rinichi la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor.....	164
Anexa 8. Modificările activității sistemului antioxidant în rinichi la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor.....	166
Anexa 9. Acte de implementare.....	168
Anexa 10. Certificat de înregistrare.....	172
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	173
CV AL AUTORULUI.....	174

## ADNOTARE

Teza de doctor în medicină “**Particularități farmacologice ale sorbantului Medicas E și asocierii lui cu oxigenobaroterapia**” a fost elaborată de către Bodrug Elena în cadrul catedrei Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2011. Lucrarea conține 175 pagini text electronic și include: introducere, reviu literaturii, materiale și metode de cercetare, 4 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 сочетании с оксигенобаротерапией**” выполнена Бодруг Еленой на кафедре Фармакологии и клинической фармации КГУМФ им. Николая Тестемицану, Кишинев, 2011. Работа печатана на 175 страниц и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 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, гидроперокси 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 говорят 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, 2010. The thesis contains 175 types pages and includes: introduction, back literature, materials and methods, 4 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 enterosorbption 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 enterosorbption, 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 proces 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”.

## LISTA ABREVIERILOR

- AAO** - acțiune antioxidantă  
**CCl<sub>4</sub>** - tetraclorură de carbon  
**CM** - cărbune medicinal  
**DAM** - dialdehidă malonică  
**ES** - enterosorbție  
**G-6-PDH** - glucozo-6-fosfatdehidrogenază  
**FAI** - fosfatază alcalină  
**GR** - glutationreductază  
**γ - GTP** - γ-glutamiltanspeptidază  
**HTA** - hepatită toxică acută  
**LDH** - lactatdehidrogenază  
**OBT** - oxigenobaroterapie  
**POL** - procese de peroxidare a lipidelor  
**SMMMM** - substanțe cu masă moleculară mică și medie  
**UA** - unități de acțiune  
**UII** - unități internaționale/litru  
**SAO** - sistem antioxidant  
**SOD** - superoxidismutază  
**HPLi** - hidroperoxizi lipidici inițiali  
**HPLm** - hidroperoxizi lipidici intermediari  
**HPLf** - hidroperoxizi lipidici finali  
**LDL** - lipoproteine cu densitate joasă  
**VLDL** - lipoproteine cu densitate foarte scăzută



## INTRODUCERE

### 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 biologice active și medicamente, care pot fi responsabile de modificarea ecologiei mediului și sănătății populației [110]. Maladiile și stările patologice în aceste cazuri, sunt însoțite de sindromul intoxicației endo- sau exogene, pentru corectarea căruia, în ultimele decenii, se folosește pe larg metoda enterosorbției. Astfel, diferite grupe de enterosorbți s-au dovedit eficiente în tratamentul complex al intoxicațiilor și patologiilor digestive, renale, pulmonare, metabolice, endocrine, chirurgicale, ginecologice, stomatologice etc. [46, 59, 88, 92, 127, 207, 171, 246, 277, 41, 105, 57, 158, 159, 205, 206, 307, 100, 160, 202].

Studiile experimentale (*in vitro* și *in vivo*) și clinice au relevat particularitățile structurale și funcționale ale enterosorbților și au demonstrat mecanismele beneficiului enterosorbției în diferite maladii și stări patologice prin modificarea activității funcționale a diferitelor organe și sisteme, a unor parametri biochimici, hematologici, imunologici etc. [219, 150, 177, 130, 26, 196, 213, 156, 146].

Farmacoterapia afecțiunilor hepatice include o selectare argumentată a diferitelor 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 enterosorbților, inclusiv în tratamentul hepatitelor virale și toxice [119, 128, 85, 136, 208, 93, 46, 141, 14]. 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 [280, 23, 297, 239, 319]. Stresul oxidativ este un mecanism patogenetic comun, ce contribuie la inițierea și progresarea perturbărilor hepatice în variate maladii ale ficatului [254, 289, 293, 268]. 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 antihipoxică și membranostabilizatoare, capacității de corijare a dereglărilor metabolice și morfologice și de activare a sistemului antioxidant [152, 43, 185, 1, 14, 178, 84, 184]. Majoritatea datelor privind eficacitatea metodelor respective sunt bine argumentate și elucidează aspectele benefice de corijare 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 [19, 20, 283, 18, 15, 16, 10, 7, 26, 5, 14, 139].

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. Studiarea eficacității enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor în hepatita toxică acută după modificările statusului antioxidant în organele de importanță vitală.

### **Metodologia cercetării**

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: [111, 85, 220, 27, 158, 84, 101].

### **Noutatea științifică a lucrării**

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. Cercetările experimentale efectuate țin să aducă date noi referitoare la problema științifică – 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, colestază 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 adsorbantilor 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 adsorbantilor.

#### **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”.

#### **Postulatele principale înaintate pentru susținere**

1. Cărbunele nou autohton Medicas E, obținut din învelișul sâmburilor 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 colestază 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).

## **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);
- Seminarului republican științifico-metodic de profil „Farmacologie, 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.

## **Sumarul compartimentelor tezei**

Lucrarea este expusă pe 175 pagini tehnoredactate, și cuprinde: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie (329 titluri), 19 tabele și 17 figuri.

În primul capitol sunt analizate publicațiile din literatura de specialitate, care reflectă proprietățile și mecanismele de adsorbție ale cărbunilor activați, efectele curative ale enterosorbției și mecanismul acțiunii curative a oxigenobaroterapiei.

În al doilea capitol sunt descrise metodele de modelare a diferitor stări patologice, de cercetare a indicilor sanguini, POL și a sistemului antioxidant și analiza statistică a rezultatelor. În capitolul trei sunt analizate proprietățile specifice ale adsorbantului Medicas E. Al patrulea capitol este dedicat influenței enterosorbției cu Medicas E asupra unor parametri hematologici și biochimici la șobolanii intacti. Capitolul 5, unul din cele mai importante, are drept obiectiv aprecierea modificărilor indicilor biochimici și ale sistemelor pro- și antioxidant din organele de importanță vitală sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor în hepatita

toxică acută. Capitolul 6 este dedicat sintezei minuțioase a rezultatelor obținute cu date din literatura de specialitate.

Lucrarea se încheie cu concluzii generale și recomandări, ce conțin o analiză minuțioasă a datelor obținute, și bibliografie. La sfârșit sunt anexate și alte materiale, care nu au putut fi incluse în teză.

### **Volumul și structura tezei**

Teza conține 175 pagini text electronic și include: introducere, reviu literaturii, materiale și metode de cercetare, 4 capitole cu rezultatele cercetărilor proprii, 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.

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

## **1.1. Cărbunii activați – proprietățile și mecanismele de adsorbție**

Enterosorbția reprezintă o metodă eficientă a terapiei eferente, bazată pe fenomenul fiziologic de a menține stabilitatea mediului tubului digestiv pentru componentele principale (apa, electroliții, glucidele, lipidele etc.). Această stabilitate este asigurată de absorbția în sânge sau limfă și eliminarea în lumenul intestinal a diferitor ingrediente. Între sânge și intestin se menține un echilibru dinamic datorită transportului substanțelor după gradientul concentrației sau proceselor active cu consum de energie contra gradientului concentrației. Astfel, între sânge și lumenul intestinal poate avea loc recirculația componentelor, cu participarea mucoasei și glandelor tubului digestiv, ficatului, căilor biliare, pancreasului. Intensitatea transportului este destul de mare și se manifestă prin prezența în chim a unor substanțe introduse intravenos, iar în sânge apar rapid componentele hranei.

Enterosorbția reprezintă metoda de cuplare și eliminare din tractul gastrointestinal, cu scop curativ și profilactic, a substanțelor endo- și exogene, structurilor supramoleculare și celulelor. Cu acest scop sunt folosiți enterosorbantii – preparate de diferită origine și structură, ce asigură cuplarea substanțelor endo- și exogene prin adsorbție, absorbție, schimb de ioni și formarea complexelor [220, 49, 151, 178, 131, 214, 197, 157, 158].

Procesele de adsorbție se pot realiza prin următoarele căi: adsorbție, absorbție, schimb de ioni și formarea complexelor [220].

Adsorbția reprezintă interacțiunea dintre adsorbant și adsorbat la limita dintre medii (lichid și suprafața adsorbantului), de ordin fizic sau chimic. În acest caz, adsorbantii prezintă o structură de pori (macro-, mezo- și micropori) ce formează o suprafață mare la o unitate de masă a adsorbantului. Macroporii reprezintă un sistem conductibil, iar adsorbția are loc preponderent pe mezo- și, îndeosebi, pe micropori. Fixarea adsorbatului pe adsorbant este un proces dinamic limitat de volumul relativ de sorbție a adsorbantului folosit. Adsorbția este determinată de trei procese consecutive: a) transportul adsorbatului spre suprafața adsorbantului prin stratul de lichid; b) difuziunea adsorbatului în interiorul adsorbantului (prin membrană și macropori) spre micropori; c) adsorbția pe suprafața internă a cărbunelui activat. Viteza întregului proces sau cinetica adsorbției depinde de cel mai lent sau critic proces. De exemplu, în cărbunii activați, ce nu sunt acoperiți de o membrană, limitată va fi difuziunea spre suprafața adsorbantului, pe când în cei cu un înveliș polimeric – procesul de penetrare prin el [196]. Astfel, s-a constatat că cinetica adsorbției depinde de masa moleculară a substanței adsorbite. Aceasta este mai importantă pentru cărbunii activați cu membrană polimerică, când procesul de adsorbție se

reduce simțitor odată cu creșterea masei moleculare. Legitatea în cauză este caracteristică și pentru adsorbantii neacoperiți cu astfel de membrane, însă adsorbția este cu mult mai eficientă [156].

Absorbția se caracterizează prin captarea adsorbatului de către tot volumul adsorbantului. În calitate de adsorbant se prezintă lichidul, iar interacțiunea reprezintă de fapt dizolvarea substanței. În acest caz, intensitatea absorbției este limitată sau determinată de solubilitatea adsorbatului. Efectul clinic al absorbției în realizarea detoxicației gastrointestinale și corectării metabolice se va manifesta în cazul în care solventul nu se absoarbe sau, imediat după administrare, se elimină prin sondă.

Schimbul de ioni este un proces de substituție a ionilor de pe suprafața adsorbantului cu ionii adsorbatului. După tipul schimbului de ioni, se deosebesc polimeri cationici, anionici și amfoliți. Acest proces, în afară de rășinile naturale și sintetice, hidroxidul de aluminiu se poate realiza, într-o măsură sau alta, la toate grupele de enterosorbanti. Enterosorbția prin schimb de ioni poate fi importantă în reglarea nivelului acizilor biliari, fosfaților, calciului, potasiului și a altor ioni. Viteza schimbului de ioni este determinată de porozitatea substanței și numărul grupelor active care cedează și leagă ionii [220].

Formarea complexelor este un proces important pentru neutralizarea, transportul și eliminarea din organism a antigenilor, bilirubinei, xenobioticelor etc. În acest caz, se formează complexe stabile, solubile sau insolubile, cu ligandul. Acest proces este caracteristic enterosorbantilor derivați de polivinilpirolidonă.

În funcție de procesele de adsorbție, se pot distinge: adsorbanti, absorbanti, polimeri ionici, chelatori, adsorbanti cu mecanisme complexe și cu proprietăți catalitice.

După structura chimică, enterosorbantii se subdivizează în următoarele grupe [220, 49, 151, 178, 131, 197, 214, 158]:

- enterosorbanti în bază de cărbuni activați (cărbunele medicinal, Carbosem, Medicas E, carbolong, carbovit, cărbunii SCN, vaulen etc.);
- enterosorbanti în bază de rășini naturale și sintetice, polimeri sintetici și lipide nedigerabile (colestiramină, colestipol, colezivilam etc.);
- enterosorbanti în bază de oxid de siliciu (argila albă, enterogel, polisorb, diosmectită etc.);
- compuși organici naturali în bază de fibre alimentare, lignină hidrolizată, hitină, pectine și algați (celuloza microcristalină, polifepan, multisorb, algisorb, extralact, zosterin, micoton etc.);
- enterosorbanti în bază de polivinilpirolidonă (enterodez etc.);



- enterosorbanți combinați, ce conțin două sau mai multe tipuri de adsorbanți (SUMS, ultrasorb etc.).

Din punctul de vedere al medicinei practice, enterosorbanții trebuie clasificați în funcție de mecanismele biologice de acțiune [172]:

1. Enterosorbanți ce adsorb exotoxinele, xenobioticele, bacteriile și toxinele bacteriene, produsele toxice ce se formează în intestin (fenol, scatul, aminoacizi aromatici etc.), precum și alergenii, elementele epiteliale necrotizate ale intestinului. Aceste proprietăți fac posibilă utilizarea adsorbanților respectivi în tratamentul intoxicațiilor acute și cronice, maladiilor infecțioase acute și cronice ale tractului gastrointestinal, pentru preîntâmpinarea pătrunderii în organism a alergenilor alimentari, cuplarea și eliminarea colesterolului alimentar, acizilor biliari.

2. Enterosorbanți cu acțiune de tip contact cu structurile tractului gastrointestinal. Ei se caracterizează prin modificarea: saturației mucoasei cu diferite enzime; conținutului substanțelor biologice active în țesuturile intestinului și activității funcționale a tubului digestiv. Preparatele respective vor avea prioritate în dereglările digestiei de etiologie neinfecțioasă și în maladiile cronice ale tractului gastrointestinal, cu creșterea activității funcționale.

3. Enterosorbanți capabili să accelereze eliminarea în lumenul intestinal a endotoxinelor din mediile interne ale organismului, îndeosebi în stările de insuficiență a organelor de eliminare și metabolizare a endotoxinelor, caracteristice proceselor inflamatoare acute și cronice de diferită localizare.

4. Enterosorbanți ce intensifică indirect metabolismul și eliminarea endotoxinelor de către organele de detoxicare, realizate prin primul și al treilea mecanism biologic de acțiune.

Enterosorbanții se caracterizează printr-un șir de proprietăți comune, care determină capacitatea de adsorbție, indicațiile pentru utilizare și activitatea lor [156, 27, 158, 215]. Printre acestea se pot enumera: volumul de adsorbție (cantitatea de substanță care poate fi captată de adsorbant la o unitate de masă); capacitatea de adsorbție a moleculelor de diferită masă și dimensiuni și a celulelor bacteriene; suprafața activă a enterosorbantului (suprafața totală de adsorbție la o unitate de masă); raportul dintre dimensiunile porilor și ale adsorbantului; polaritatea sau încărcătura ionică a adsorbantului; legăturile chimice dintre moleculele adsorbantului și suprafața adsorbantului.

Cărbunii activați, utilizați în calitate de enterosorbanți, pot fi: în bază de cărbune activat (cărbunele medicinal sau carbolen, carbolong, carbactin, astrosorb, carbosem, Medicas E etc.); cărbuni granulați (SCN, SCT-6A, SUGS, SCAN etc.); cărbuni fibroși (vaulen, actilen etc.).

Structura și suprafața adsorbanților determină proprietățile lor fizico-chimice, mecanismele de interacțiune cu substanțele, elaborarea preparatelor cu indicații speciale. Structura

adsorbantilor este determinată de prezența porilor, diametrul și suprafața lor relativă [220, 242, 247]. În funcție de acestea, se disting: macropori (diametrul mai mare de 200 nm, cu un volum relativ de la 0 până la 0,8-1 cm<sup>3</sup>/g și o suprafață relativă de adsorbție de până la 2 m<sup>2</sup>/g); mezopori (diametrul de la 200 nm până la 1,6 nm, cu un volum relativ aproximativ de 0,15 cm<sup>3</sup>/g și o suprafață relativă de adsorbție de la 10 până la 80 m<sup>2</sup>/g) și micropori (diametrul mai mic de 1,6 nm, cu un volum relativ de 0,20 - 0,60 cm<sup>3</sup>/g și o suprafață geometrică relativă de adsorbție de la 300 la 950 m<sup>2</sup>/g). Macroporii au o activitate de adsorbție joasă și servesc, de obicei, drept canale de transport, prin care substanța adsorbantă ajunge în mezo- și micropori.

Capacitatea de adsorbție depinde de mai mulți factori. Afinitatea adsorbantului pentru o substanță concretă se determină prin metoda izotermică. În experiențele cu adsorbanti se folosesc scoruri graduale de substanțe biologice, care, în unele cazuri, servesc drept markeri ai intoxicației exogene sau endogene. Scorul include creatinina, acidul uric, hipuranul, vitamina B<sub>12</sub>, glucagonul, ribonucleaza, peroxidaza, ureea, paracetamolul, salicilații, barbituricele, insulina, albumina, endotoxina de *E. coli* [156].

Studiile preclinice indică o corelație între procesele de adsorbție a cărbunilor activați și prezența ionilor metalelor grele [242], asocierea cu oxidanți [263], factori ce diminuează capacitatea de adsorbție.

Procesul de adsorbție este influențat și de temperatură [302, 220]. Fenomenul de scădere a adsorbției la creșterea temperaturii a fost studiat detaliat la începutul anilor 20 ai secolului trecut. Esența termodinamică a acestui fenomen este evidentă, deoarece procesul de adsorbție din soluție se produce cu cedare de căldură. Căldura de adsorbție a substanțelor dizolvate este minimă și, de obicei, nu depășește 6-8 kcal/mol, însă a fost remarcat că temperatura influențează cu mult mai slab adsorbția substanțelor dizolvate decât adsorbția din faza gazoasă. Cauza e că la adsorbția macromoleculor din soluții are loc fenomenul de adsorbție activată. În cazul în care mărimea critică a moleculelor adsorbite este echivalentă cu diametrul operant al porilor, procesul de adsorbție este posibil doar în condiții de activare a moleculelor adsorbantului prin încălzire. În acest caz, activarea termică este necesară pentru a învinge forțele de nonagregare dintre norul electronic al moleculelor și pereții porilor. Această circumstanță trebuie luată în considerație la alegerea regimului termic de efectuare a sorbției [156].

Pentru a determina influența concentrației ionilor de hidrogen asupra vitezei de sorbție, trebuie să pornim de la axioma că moleculele neionizate se absorb mai bine decât cele ionizate. Modificarea pH-ului, spre mărirea gradului de disociere a moleculelor, diminuează sorbția, iar spre micșorarea gradului de disociere a moleculelor, o accelerează [251, 258]. În această privință există câteva reguli utile, confirmate prin experiențe minuțioase:

1. Bazele slabe (de exemplu, alcaloidul nicotina) sunt adsorbite mai eficient din soluțiile cu reacție alcalină.

2. Acizii slabi (fenolul, acidul salicilic) sunt adsorbiți mai bine în mediile acide.

3. Amfoliții sunt adsorbiți mai bine și mai repede în punctul izoelectric. În soluțiile diluate adsorbția decurge mai repede decât în soluțiile concentrate [156].

La fel și absorbția metalelor grele depinde de modificarea pH-ului soluției [272].

Din diversitatea materialelor de sorbție, compușilor carbonici le revine un rol primordial. Ei se disting prin rezistență chimică, termică, radiațională înaltă și au susținut probele pe parcursul anilor. După structură, ei prezintă un conglomerat de cristale foarte mici, legate între ele. Fiece cristalit e format din câteva straturi paralele de carbon, asemenea grafitului [220]. Cristalitele au dimensiuni de la 1 până la 6 nm și sunt situate neregulat în spațiu. Datorită acestui fapt, cărbunii activați se caracterizează prin structură poroasă diversă, ce asigură o interacțiune fizică între adsorbant și adsorbat. Suprafața geometrică relativă a porilor cărbunilor variază de la 400 până la 1200 m<sup>2</sup>/g. În procesul activării cărbunelui, pe suprafața lui se formează compuși ai oxigenului, hidrogenului, fosforului, halogenilor și azotului, care asigură procesele de adsorbție chimică [220]. Structura și compoziția lor chimică pot fi ușor modificate, spre a le imprima anumite proprietăți de sorbție, însă, considerați generic, ei sunt adsorbanti nespecifici. În prezent, tendința de îmbunătățire a adsorbantilor carbonici constă în obținerea cărbunilor macroporoși, care să fixeze fiabil moleculele mai mari. Însă împingerea spre excesiv a structurilor cu macropori reduce considerabil surfactanța ultramicroporilor și rezistența granulelor [156]. Tipul enterosorbantilor carbonici este foarte variat: cărbunii de tip CKH, meniți pentru hemosorbție [156], carbolen, carbolong [152], materialele carbofibroase (vaulen, uvisorb, belosorb, “Dnepr”, adsorbant de turbă CKT, CYTC) [169, 220, 223]. Pentru obținerea lor se folosesc diverse surse minerale și vegetale cu conținut înalt de carbon [315]. De regulă, proprietățile fizice ale cărbunilor activați nu depind de sursa de obținere, ci de procesul de activare. În același timp, tipul deșeurii determină structura cărbunelui activat. De exemplu, din coajă de cocos se obține un cărbune activat cu o rețea de pori înguști [196]. Cărbunele medicinal are o suprafață relativă de adsorbție (200-450 m<sup>2</sup>/g) și un volum sumar al porilor de 0,2-0,3 cm<sup>3</sup>/g. Suprafața relativă de adsorbție depinde de procesul de activare și agentul utilizat. În funcție de sursa inițială și tehnologia sintezei, pot fi obținuți cărbuni sub formă de pulbere, granule, fibre, țesut și compoziționali, iar în funcție de tipul particulelor – granulați și sferici [15156].

După volumul de sorbție și ampla utilizare, adsorbantii carbonici ocupă o poziție dominantă în terapia de detoxicare, fiind considerați enterosorbanti nespecifici [138]. Se

consideră că cărbunii activați sunt capabili să cupleze o cantitate importantă de substanțe toxice datorită legăturilor van-der-vals nespecifice. Cu o selectivitate înaltă se adsorb compușii cu masă moleculară mică și medie, prin fixarea în mezo- și micropori. Cărbunii activați, inclusiv cei din sămburi de fructe (Medicas E, CAU), datorită structurii dezvoltate de micropori, adsorb eficient substanțele cu masă moleculară mică, de tipul creatininei, acidului uric, bilirubinei etc. [138, 27].

Studierea structurii enterosorbanților, îndeosebi a prezenței grupelor funcționale, va elucidă mecanismul interacțiunii lor cu componentele lichidelor biologice și va permite elaborarea unor preparate cu acțiune selectivă față de anumite substanțe endo- și exogene, prin introducerea sau epurarea legăturilor chimice specifice [90, 220]. În acest context s-a demonstrat că prezența anumitor grupe funcționale poate fi determinată prin metoda spectrofotometriei infraroșii. Astfel, la o anumită lungime de undă se detectează: grupele hidroxil ( $\text{OH}^-$ ) ( $3500\text{-}3250\text{ cm}^{-1}$ ), apa adsorbită ( $3250\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ ), grupele aminice și derivații lor ( $1650\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ ), legăturile duble ale atomilor de carbon ( $\text{-C=C-}$ ) din inelul benzoic ( $160\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ ), grupările  $\text{-CH}_2$  și  $\text{-CH}$  ( $1500\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ ), punțile de oxigen  $\text{-C-O-C-}$  ( $1200\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ ), legăturile duble ale oxigenului de tip  $\text{-C=O}$  (sub  $500\text{ cm}^{-1}$ ) [146]. În urma studiului infraroșu s-a constatat că cei mai bogăți în grupe funcționale sunt: hidroxil-hitozanul, lignosorbul, celuloza microcristalină;  $\text{NH}_2$  și derivații lor (hitozanul și lignosorbul),  $\text{-C=C-}$  a inelului benzoic (lignosorbul și hitozanul),  $\text{-C=O-}$  hitozanul, polisorbul și celuloza microcristalină;  $\text{-C-O-C-}$  - hitozanul, celuloza microcristalină și lignosorbul. În același timp, cărbunele medicinal s-a caracterizat prin prezența celor mai puține grupe funcționale [146].

Cercetările experimentale referitoare la influența grupelor funcționale asupra sorbției substanțelor-test (proteinele, glucoza, bilirubina, colesterolul, trigliceridele, creatinina, ureea, acidul uric, ionii de sodiu, potasiu, calciu, fosfor) au demonstrat că acest proces era cel mai puternic modificat de grupele  $\text{NH}_2$  și derivații lor,  $\text{-C=C-}$  a inelului benzoic și  $\text{-C=O-}$ , și cel mai puțin de  $\text{-OH}$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CC}$ , iar legăturile  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{-C-O-C-}$  ocupau o poziție intermediară. E necesar de menționat că legăturile  $\text{NH}_2$  și  $\text{-C=C-}$  manifestau o acțiune similară prin extragerea mai amplă din soluție a ureei, glucozei și calciului, dar o creștere a concentrației în soluție a colesterolului, trigliceridelor, sodiului, proteinelor. În același timp, grupa  $\text{-C=O-}$  adsorbea mai bine potasiul, sodiul, glucoza, bilirubina și acidul uric, cu majorarea nivelului creatininei și fosforului. Am dori să remarcăm doar că grupele funcționale au contribuit, într-o măsură sau alta, la adsorbția glucozei, ureei, dar nu și a colesterolului, trigliceridelor, bilirubinei și acidului uric [146]. În baza celor relatate, autorii au evidențiat două tipuri de legături chimice: I – capabile să disocieze în mediul hidric ( $\text{NH}_2$ ,  $\text{-C=C-}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CC}$ ); a II-a – incapabile să disocieze ( $\text{C=O}$ ,  $\text{-C-OC-}$ ). Astfel, saturația adsorbanților cu legături de primul tip va limita

pătrunderea colesterolului și trigliceridelor, pe când legăturile de tipul al doilea vor crește sorbția acestor substanțe.

Datele relatate mai sus, deși relevă niște legități importante, nu permit de a elucidă proprietățile fizico-chimice caracteristice ale adsorbanților (de exemplu, după masa moleculară, sarcină, solubilitate în apă sau lipide etc.). Acest fapt denotă importanța, în modificarea concentrației substanțelor-test, nu doar a proprietăților de suprafață ale adsorbanților, ci și a interacțiunilor intermoleculare ale produselor metabolice în soluțiile policomponente la limita celor două faze. Această ipoteză coincide cu teoria sorbției în straturi, care presupune că formarea pe suprafața adsorbantului a unui strat de molecule cu proprietăți identice duce la modificarea capacității de fixare a moleculelor de la suprafață, formând o predispoziție de sorbție a unor noi molecule, cu crearea de straturi multiple, care pot conține diferite substanțe [90, 146].

Din cele expuse devine clar că în interacțiunea enterosorbanților cu mediul biologic policomponent un factor important este formarea unui strat lipidic superficial la limita celor două faze. Acest proces este universal pentru toți adsorbanții și depinde în primul rând, de interacțiunile intermoleculare din interiorul lichidului biologic. Legăturile chimice capabile să disocieze preîntâmpină acest proces, iar cele cu disociere slabă și incapabile să disocieze nu influențează fixarea lipidelor, mărind esențial hidratarea adsorbanților. Hidratarea presupune nu doar captarea apei, ci și includerea lichidului în spațiile intergranulare, care diferă, după proprietățile fizico-chimice, de soluția înconjurătoare [146].

Martînov A.K. și coaut. [147] au studiat *in vitro* capacitatea diferitor adsorbanți de a extrage substanțele cu masă moleculară medie și mică (SMMMM). Astfel, s-a constatat că CM adsoarbe în ordine descrescândă proteinele, colesterolul, trigliceridele, glucoza, calciul, sodiul, dar nu influențează sau poate să crească în soluție nivelul albuminelor, ureei, fosforului. Cărbunii activați de tip SCN în condiții similare adsorbeau mai eficient (în descreștere) colesterolul, trigliceridele, ureea, fosforul, calciul, albuminele, fără a modifica esențial conținutul glucozei, proteinelor totale, globulinelor în soluție.

E necesar de menționat că adsorbția colesterolului era mai intensă la utilizarea polisorbului, după care, în ordine descrescândă, urmau celuloza microcristalină, CM, lignosorbul, hitozanul și cărbunii SCN [147]. Trigliceridele *in vitro* erau captate mai intens de polisorb, apoi de celuloza microcristalină, lignosorb, hitozan, CM și SCN [146]. Conținutul ureei în soluție era micșorat cel mai intens de hitozan, apoi de lignosorb și cărbunii SCN, în timp ce polisorbul, celuloza microcristalină și CM chiar creșteau nivelul metabolitului azotat [147].

Martînov A.K. și coaut. [147] au constatat că *in vitro* enterosorbanții influențează nesemnificativ paramterii metabolismului proteic. Astfel, polisorbul, CM, celuloza microcristalină

și hitozanul pot reduce nivelul proteinelor totale în soluție, în timp ce CM reducemai eficient conținutul globulinelor. Tot ei au demonstrat că enterosorbantii pot avea o acțiune contradictorie asupra adsorbției glucozei. Astfel, doar hitozanul, CM și polisorbul și-au manifestat capacitatea de a extrage, într-o măsură mică, glucoza din soluție, iar celuloza microcristalină și mai puțin lignosorbul și SCN creșteau conținutul glucozei. S-a constatat că adsorbția glucozei are loc mai intens la lungimea de undă de 210-215 nm, ceea ce este caracteristic pentru SMMMM cu sarcină negativă și cu proprietăți hidrofiele marcate.

În baza celor relatate, conchidem: cărbunii activați își realizează efectul prin procesele de adsorbție, schimb de ioni și/sau formarea complexelor, care vor depinde de structura lor, volumul și suprafața adsorbției, polaritate, prezența grupelor active, capacitatea de formare a diferitor legături chimice, precum și de proprietățile adsorbatului – masa moleculară, hidro- și liposolubilitatea, structura spațială, prezența grupelor funcționale.

## **1.2. Efectele curative ale enterosorbției**

Multitudinea studiilor experimentale și clinice vizează beneficiul enterosorbantilor în diferite maladii și stări patologice prin modificarea activității funcționale a diferitor organe și sisteme, a unor parametri biochimici, hematologici, imunologici etc. [220, 49, 151, 178, 131, 214, 197, 158]. Aceștia din urmă, fiind uneori contradictorii, au fost sistematizați pentru a elucida și explica mecanismele de acțiune ale enterosorbției. Însă această abordare este destul de complicată și neunivocă. E necesar să pornim de la ideea că o particularitate a influenței enterosorbției asupra organismului constă în faptul că enterosorbantii nu trebuie să posede acțiune farmacologică propriu-zisă în organismul sănătos, iar modificările elucidate pe fondalul utilizării lor în diverse patologii sunt determinate de adsorbția metaboliților, xenobioticelor, microorganismelor, substanțelor biologice active etc., ce se formează în mediile interne ale organismului sau pătrund în organism. Fenomenele constatate în aceste situații (diminuarea concentrației substanțelor respective în mediile interne ale organismului pe fondalul enterosorbției) vor fi cu atât mai pronunțate, cu cât nivelul componentului respectiv va fi mai mare și/sau va poseda un mecanism de transport în lumenul intestinal, unde va fi adsorbit de adsorbant. În baza sugestiilor relatate, apare ipoteza: mecanismul acțiunii curative a enterosorbției, în anumite nozologii, va depinde nu doar de proprietățile adsorbante ale preparatelor, ci și de particularitățile patogenezei maladii, ce determină creșterea selectivă a conținutului uneia sau a mai multor substanțe cu proprietăți și acțiuni biologice diferite [145].

Pentru a sistematiza mecanismele de acțiune ale enterosorbției în anumite patologii, este necesar de a elucida organizarea structurală și funcțională a efectului curativ al enterosorbantilor,

care prevede fenomenele fizico-chimice și biologice ce survin în tractul gastrointestinal la utilizarea adsorbanților, precum și căile de eliminare a substanțelor biologic active și modificarea activității funcționale a organelor și sistemelor pe fondalul enterosorbției în anumite maladii și stări patologice. În acest context fenomenele ce se dezvoltă la administrarea adsorbanților pot fi sistematizate în felul următor [145]:

- modificările componenței chimului și activității funcționale a structurilor tractului gastrointestinal, ce survin la manifestarea nemijlocită a proprietăților fizico-chimice;
- modificările activității și proprietăților funcționale ale sectoarelor specializate ale digestiei, datorită condițiilor noi de activitate pe fondalul enterosorbțiilor;
- modificările activității funcționale ale unor organe și sisteme, cauzate de devierile concentrației metaboliților intermediari și finali, substanțelor biologic active în mediile organismului;
- restructurările funcționale ale corelațiilor reglatoare intersistemice la nivelul organismului.

Bineînțeles, unul din cele mai importante domenii în elaborarea și studierea enterosorbțiilor îl constituie proprietățile fizico-chimice: a) fixarea pe suprafața adsorbanților a diferitor substanțe, microorganisme și celule de origine endo- și exogenă; b) interacțiunea fizică și mecanică a particulelor adsorbantului cu chimul și structurile epiteliale ale tractului gastrointestinal [138, 220, 145]. Dacă ne referim la primul aspect al acestei probleme, sunt bine cunoscute studiile ce demonstrează adsorbția diferitor exotoxine, microorganisme patogene și condiționat-patogene și a toxinelor lor. Totodată, mai puțin studiată, dar de o importanță majoră pentru argumentarea efectului curativ al enterosorbției, este adsorbția din lumenul intestinal a substanțelor biologic active, ce se formează in situ și/sau ce se elimină din alte medii ale organismului [220, 80, 145].

Modificările componenței chimului și activității funcționale a structurilor tractului gastrointestinal sunt o componentă de bază a acțiunii curative a enterosorbției. Aceasta va fi determinată de efecte directe și indirecte. Acțiunea directă constă în adsorbția substanțelor și xenobioticelor ingerate; adsorbția toxinelor eliminate în chim cu secreția mucoasei intestinale, ficatului și pancreasului; fixarea produselor secreției și hidrolizei endogene a substanțelor biologic active (neuropeptidelor, prostaglandinelor, serotoninei, histaminei); imobilizarea bacteriilor patogene și toxinelor bacteriene; adsorbția gazelor, stimularea receptorilor din tractul gastrointestinal [83, 319, 316, 284, 313, 317, 104, 287].

Acțiunea indirectă se manifestă prin prevenirea sau atenuarea reacțiilor toxico-alergice; profilaxia fazei somatogene a exotxicozei; reducerea suprasolicitării metabolice a organelor de

excreție și detoxicare; corijarea proceselor metabolice și statusului imun; ameliorarea mediului umoral; înlăturarea dezechilibrului substanțelor biologice active; restabilirea integrității și permeabilității mucoaselor; combaterea meteorismului; ameliorarea irigației cu sânge a intestinului și stimularea motilității sale [38, 83, 104, 306, 323, 28, 310].

În cadrul proceselor de schimb, cu adsorbantul interacționează saliva, sucii gastrici, bila, sucul pancreatic, sucul intestinal, care, timp de 24 ore, se elimină respectiv 1 l; 2 l; 0,5 l; 1 l; 2 l; 0,5 l. Deja în stomac are loc distribuția uniformă a adsorbantului în faza lichidă a secreției și componentelor alimentare, cu care preparatul trece în duoden [104]. Această etapă de sorbție în mediul acid al stomacului este foarte importantă, deoarece adsorbantul nu este saturat și are capacitatea maximă de a fixa produsele toxice. În intestinul subțire are loc sorbția atât a substanțelor administrate *per os*, cât și a componentelor secreției mucoasei, ficatului și pancreasului [96]. Unui gram de preparat îi revine, în medie, 100 ml chim. Pe măsura tranzitării enterosorbantului prin intestin, proporția dintre cantitatea lui și chim crește pe conținutul intestinal și constituie în segmentele distale ale intestinului gros 1:2-1:4. Concentrația conținutului intestinal modifică condițiile de sorbție și capacitatea adsorbantivă a preparatului scade [83, 104].

Începând cu duodenul, procesul sorbției are loc în mediul alcalin și include un spectru larg de adsorbabili potențiali. Adsorbantii leagă unele enzime digestive și produse ale hidrolizei [83, 96]. În intestinul subțire e posibilă sorbția unui șir de substanțe biologice active (peptide reglatorii, prostaglandine, serotonină, histamină, etc.), ce trec în lumenul intestinal cu sucurile intestinale și bila [104, 236]. Unele studii au determinat că în peritonita acută, pe fondal de enterosorbție, are loc o creștere mai redusă a concentrației serotoninei și histaminei în sânge, țesuturi și exsudat [83, 40].

La administrarea enterosorbantilor, peristaltismul intestinal poate fi influențat de acțiunea mecanică și de volumul adsorbantilor, indiferent de proprietățile de sorbție. Deoarece enterosorbantii nu se scindează și nu se metabolizează în tubul digestiv, ei exercită acțiune asupra întregului intestin, determinată de doza și dimensiunile particulelor lor. Prin acțiunea lor mecanică, adsorbantii pot accelera descumarea și renovarea epiteliului intestinal. În afară de aceasta, enterosorbantii, prin interacțiunea cu chimul și structurile stratului parietal, pot crește viscozitatea conținutului acestora, care vor influența viteza și timpul de tranziție a chimului și adsorbantului în diferite sectoare ale tractului gastrointestinal. În acest caz, distribuția fracției parietale și luminale a chimului și adsorbantului va fi diferită, cu diminuarea tranziției celei parietale, fapt confirmat prin prezența pe sectoarele de intestin înlăturat a unui strat de adsorbant pe suprafața mucoasei intestinale după 1-2 zile de la suspendarea administrării enterosorbantilor



[50, 220, 145].

Adsorbția gazelor în fermentația de putrefacție oferă posibilitatea de a înlătura meteorismul și a ameliora irigarea sanguină a intestinului în procesul de enterosorbție. Tranzitând tubul digestiv, adsorbantii intensifică motorica intestinală și evacuarea conținutului intestinal pe contul iritării zonelor receptoare [83]. După cum se cunoaște, consumul alimentelor ameliorează perfuzia tisulară a intestinului de 1,5-2 ori, intensifică motorica și consumul oxigenului de către țesuturi în toate porțiunile tractului gastrointestinal [104]. Hiperdistensia intestinului de către gaze conduce la blocarea microcirculației și inhibiția proceselor metabolice [104, 40]. Dieta flămândă reduce motorica și evacuarea produselor de putrefacție. Mecanismul stimulator al enterosorbției este remarcat în afecțiunile acute și cronice ale tractului gastrointestinal [104, 7, 44].

Un aspect foarte important al enterosorbției, dar mai puțin elucidat, este influența adsorbantilor asupra potențialului diferitor segmente ale intestinului în realizarea transportului selectiv în lumen al produselor metabolice și substanțelor biologic active, fapt ce ar putea îmbogăți efectele curative ale enterosorbției [145].

O altă grupă de fenomene ce pot determina efectele curative ale enterosorbției sunt cele cauzate de modificările activității funcționale a componentilor chimului, datorită formării complexelor adsorbant-enzime, aglomeratelor mucusului, modificării biocenozei microorganismelor. În acest context e necesar de menționat faptul că adsorbantii adsorb în primul rând substanțele hidrofobe (fosfolipidele, acizii biliari etc.), care formează pe suprafața adsorbantilor monostraturi ce conțin grupări hidrofobe și hidrofile, care pot fi responsabile de niște efecte secundare. Acest fenomen, posibil, se realizează la adsorbția ionilor și substanțelor cu masă moleculară mică din lichidele policomponente. În monostraturi se pot fixa enzimele libere, cu creșterea sau micșorarea activității lor. Aceasta poate fi responsabilă de intensificarea proceselor metabolice specifice, cu formarea metaboliților intermediari sau finali [145, 158].

Există opinia că adsorbantii imobilizează enzimele digestive pe suprafața lor, intensificând procesele de digestie cavitara și transportând enzimele în zonele de digestie activă. Astfel, în tratamentul bolnavilor cu colită cronică, la administrarea polifepanului în asociere cu preparatele enzimaticе (panzinorm, festal, pancreatină) s-a obținut un efect mai rapid și mai exprimat, în comparație cu administrarea numai a polifepanului [96]. Unii autori susțin că doar o mică parte din preparatele enzimaticе ajung în intestin în formă activă, deoarece sunt inactivate în mediul acid al stomacului. Nu-i exclus faptul că adsorbantii, într-o oarecare măsură, preîntâmpină acest proces.

Adsorbția celulelor microbiene și a toxinelor începe din acele segmente ale tractului

gastro-intestinal, în care există colonizări bacteriene. În unele afecțiuni diferite tulpini microbiene se întâlnesc în toate segmentele tractului gastrointestinal [285, 30]. Adsorbanții contemporani leagă multiple tulpini patogene și toxinele lor [26, 318]. Efectele adsorbitive primare sunt însoțite de reacții secundare pozitive. Sorbția toxinelor și prevenirea absorbției lor micșorează sarcina metabolică asupra altor organe de detoxicare și excreție și contribuie la ameliorarea mediului umoral și a statusului imun [55, 291, 26, 104, 105].

Enterosorbanții fixează, dar nu lizează, microorganismele pe suprafața lor, astfel modificând metabolismul și multiplicarea lor, componența calitativă și cantitativă a microflorei, ce ulterior vor schimba biocenoza intestinului. La liza bacteriilor sub acțiunea factorilor mediului, moleculele membranei celulare se pot fixa pe straturile lipidice ale adsorbantului, cu formarea complexelor enzimatiche suplimentare active [220, 145].

Enterosorbanților li se atribuie un rol important în fixarea și eliminarea elementelor epiteliale descumate ale intestinului. Acest efect poate juca un rol semnificativ în preîntâmpinarea persistării infecțiilor cronice, deoarece epiteliul afectat poate conține microbi sau poate servi drept mediu de nutriție al acestora. Astfel, adsorbanții pot crește funcția de barieră a mucoasei și diminua agresivitatea asupra sistemului limfatic al intestinului, cu restabilirea protecției imunologice. În aceste condiții enterosorbția va acționa nu atât asupra focarului infecțios, cât asupra formării unui mediu ce va contribui la restabilirea microflorei normale și a unui răspuns imunitar antibacterian și antitoxic [145, 158].

La contactul particulelor adsorbanților cu chimul se pot forma miceli, care vor interacționa cu membrana apicală a enterocitelor, modificând structura și activitatea funcțională a acestora, și vor deschide posibilitatea transportului, îndeosebi a substanțelor cu masă moleculară mică, în endoteliu și sistemul limfatic regional [220, 145].

A treia grupă de fenomene ce se pot realiza la utilizarea enterosorbanților sunt cele de modificare a activității organelor și sistemelor ce nu au contact nemijlocit cu adsorbanții, dar care participă la procesele metabolice de scindare a substanțelor ce sunt prezente în sânge în normă și care corelează cu conținutul lor în chim. Rolul acestor fenomene în efectul curativ al enterosorbției, posibil, va fi determinat de: intensificarea acumulării endotoxinelor și rolul lor în patogeniza dereglărilor organelor sensibile la ele; posibilitatea formării endotoxinelor în intestin sau transportului în lumenul intestinal din mediile interne; eficacitatea mecanismelor de transformare metabolică în intestin de către enterosorbanți [145].

Scăderea nivelului unor sau altor substanțe în mediile interne ale organismului pe fondalul enterosorbției va fi o verigă de tip feed-back în reglarea activității funcționale a organelor. Aceasta poate fi relevantă, în primul rând, prin diminuarea activității organelor sau

sistemului respectiv ce participă în metabolismul și eliminarea exo- și endotoxinelor, produselor intermediare și finale ale metabolismului, substanțelor biologice active, capabile să penetreze în lumenul intestinal și să se fixeze pe adsorbanți [220, 145]. În al doilea rând, organele interne pot intensifica sinteza substanțelor endogene ce participă la menținerea parametrilor homeostaziei, dar care se pierd la utilizarea enterosorbanților (acizilor biliari etc.).

Fenomenele de modificare a activității funcționale a organelor și sistemelor vor fi mai marcate la majorarea dozelor și duratei utilizării adsorbanților, precum și în funcție de timpul efectului maxim. În acest context este cunoscută influența enterosorbției asupra eliberării neuropeptidelor intestinale, activității funcționale a ficatului, rinichilor, pancreasului, imunității specifice și nespecifice [195, 107, 177, 145].

Enterosorbția interesează funcțiile tuturor organelor și sistemelor, ceea ce vine să explice diversitatea efectelor clinice la tratarea bolnavilor cu anumite procese patologice, notamente, restabilirea indicilor ce caracterizează endotoxemia (reducerea leucocitozei, indicelui leucocitar al intoxicației, scăderea toxicității plasmei) în inflamațiile acute și maladiile oncologice [82, 19, 260, 256, 25, 273, 104, 234, 288]. A fost semnalată normalizarea nivelului de substanțe biologice active în ischemii și inflamațiile acute [59, 104, 283, 45, 202]. S-a observat scăderea concentrației metaboliților (oligopeptidelor, ureei, azotului rezidual, creatininei, bilirubinei, glucozei) [57, 82, 289, 25, 53, 301, 65], deprimarea activității enzimelor sangvine (AsAT, AlAT, amilazei, tripsinei, lipazei) [55, 99, 48, 104] în exo- și endotoxicoze, ameliorarea indicilor metabolismului lipidic (lipidelor totale, colesterolului, trigliceridelor, beta-lipoproteidelor) în hipertensiunea arterială, ateroscleroză [59, 61, 81, 48, 100, 66, 29, 329], creșterea imunității celulare și umorale, reducerea sensibilizării în maladiile alergice [102, 51, 95, 27, 32].

A patra grupă de fenomene se caracterizează prin modificarea interrelațiilor neuroumorale din sisteme și între sisteme în condițiile schimbării digestiei și intensității transportului în tubul digestiv a diferitor substanțe, cauzată de utilizarea enterosorbanților. Acest domeniu necesită studii complexe, ce ar specifica corelația dintre activitățile funcționale ale SNC, sistemelor endocrin, cardiovascular, imunitar etc. la utilizarea de durată a enterosorbției și după suspendarea ei [145].

În baza celor relatate devine cert că elucidarea efectului curativ al enterosorbției în maladia și starea patologică respectivă va fi mai adecvată în cazul examinării consecutive a fenomenelor declanșate la nivelurile respective de realizare a efectelor enterosorbției. În acest context prezintă un interes deosebit eficacitatea enterosorbției în maladiile tubului digestiv [70, 102, 103, 71, 96, 92, 62, 322, 67, 45, 202] și, în primul rând, în afecțiunile hepatice, deoarece s-a

constatat că purificarea conținutului intestinal de diferite substanțe toxice și produse intermediare contribuie la diminuarea efortului asupra ficatului. În tratamentul afecțiunilor hepatice, în calitate de enterosorbanti pot fi folosiți cărbunii: activați (SKN, carbolong, microsorb SUMS etc.), minerali (smecta, caopectat), fibroși (polifepan, entegnin, lignosorb, adsorbanti pe bază de pectine, celuloză, algiinați), sintetici (polividon, polisorb, enterogel). Majoritatea din ei sunt adsorbanti nespecifici, iar eficacitatea enterosorbției, în mare măsură, depinde de cantitatea enterosorbantului administrat, de proprietățile și durata utilizării lui [142].

În afecțiunile ficatului, ca ciroza hepatică, hepatitele virale acute și cronice enterosorbantii normalizează nivelul bilirubinei, reduc activitatea transaminazelor, nivelul gamaglobulinelor, perioada icterică și accelerează normalizarea dimensiunilor ficatului, micșorând termenele de însănătoșire clinică cu 25-30% în comparație cu lotul martor, și perioada de aflare în staționar [55, 291, 27, 100, 43, 96, 236]. În tratamentul hepatitelor la combatanții din Afganistan (aceste hepatite sunt rezistente la metodele tradiționale de tratament) în urma administrării carbolongului se restabilește imunitatea, se normalizează homeostazia și funcțiile sistemului hematopoietic, ficatului, rinichilor [43]. În afecțiunile cronice difuze ale ficatului, eficacitatea enterosorbției este determinată de legarea componentelor bilei la nimerirea lor în intestin, accelerarea transportului metaboliților din sânge în intestin pe alte căi, preîntâmpinarea sarcinii metabolice crescute asupra ficatului datorită legării componentelor chimului, intensificării transportului, disocierii și absorbției alimentelor, creșterii imunității, menținerii biocenozei normale a tractului gastrointestinal, înlăturării din organism a produselor catabolismului și xenobioticelor [313, 26, 48, 7, 71, 310]. În afectarea toxică cronică a ficatului enterosorbția contribuie la stimularea proceselor regeneratoare la nivelul mitocondriilor și lizozomilor hepatocitelor: creșterea numărului de mitocondrii, formelor „tinere” ale lor, suprafeței sumare medii a mitocondriilor în electronogramă; ameliorarea proprietăților cantitativ-informaționale ale lizozomilor [327].

La pacienții cu afecțiuni alcoolice toxice ale ficatului (steatoză hepatică, hepatocolecistită), utilizarea enterosorbantilor în baza siliciului (enterogel, polisorb, silarol) a contribuit la dispariția la a 3-a – a 4-a zi a simptomelor endotoxicozei (slăbiciune, instabilitate, anorexie, cefalee, amețeli), la a 6-a – a 8-a zi la normalizarea indicilor biochimici (bilirubinei, fracțiilor proteice), iar la a 10-a – a 12-a zi – a dimensiunilor ficatului, pruritului cutanat ceea ce denotă înlăturarea colestazei intrahepatice, confirmată și prin diminuarea enzimelor specifice – fosfatazei alcaline, gama-glutamyltranspeptidazei, precum și a beta-lipoproteinelor și colesterolului [194]. Concomitent, s-a constatat și o dinamică pozitivă a statusului imun – înlăturarea T-limfopeniei, normalizarea indicelui imunoreglator, micșorarea complexelor imune circulante și a conținutului imunoglobulinelor A.

Afecțiunile toxice medicamentoase ale ficatului sunt însoțite de sindromul intoxicației endogene, cauzat de activarea POL, eliberarea enzimelor lizozomale, dereglarea funcției metabolice a ficatului [124]. Un rol important în geneza acestui sindrom le revine produselor azotate, bilirubinei, acizilor biliari, toxinelor florei gram-negative, ce posedă activitate biologică înaltă și pătrund în limfă și vena portă din intestin. Efectul pozitiv al enterosorbției, în aceste cazuri, este determinat de fixarea componentilor bilei ce ajung în intestin, de diminuarea suprasolicității metabolice a ficatului prin legarea componentilor chimului și preîntâmpinarea pasajului toxinelor din intestin în sânge.

Includerea enterosorbanților în tratamentul complex al hepatitelor toxice și virale diminuează rapid simptomele intoxicației și ameliorează prognosticul. Adsorbanții întrerup circulația enterohepatică a endotoxinelor și produselor de distrugere a hepatocitelor, ameliorează sinteza citocromului P<sub>450</sub> și funcția antitoxică a ficatului, reduce hiperfermentemia, exercită un efect antioxidant [64].

În hepatita toxică acută, indusă prin administrarea CCl<sub>4</sub>, cărbunele fibros aulen stimulează fosforilarea oxidativă, funcțiile antitoxică și excretoare ale ficatului, stabilizează lizozomii, diminuează nivelul oligopeptidelor cu masă moleculară medie. Enterosorbanții polisorb și enterogel reduc hiperfermentemia și hiperbilirubinemia [64]. La șobolanii cu hepatită toxică acută citocromul P<sub>450</sub> transformă CCl<sub>4</sub> în radicali liberi și intermediari electrofilii, responsabili de hepatotoxicitate. În experiențe, după 2 injecții cu CCl<sub>4</sub> s-a constatat moartea a 15% din animale, infiltrație lipidică, necroza hepatocitelor în zona centrolobulară, creșterea markerilor citolizei (AsAT, AlAT, fosfatazei acide,  $\gamma$ -glutamiltranspeptidazei) și colestazei (fosfatazei alcaline, bilirubinei totale și indirecte), precum și hiperlipidemie, hipoproteinemie și hipoglicemie. Concomitent, s-au depistat și majorarea conținutului fenolilor, dialdehidei malonice, amoniacului pe fondalul reducerii ureei [64]. Parametrii respectivi au devenit mai accentuați după 4 zile de la modelarea hepatitei. Polifepanul și adsorbantul EST-1 (conține lignină, acizi guminici, polifenoli și substanțe minerale) normalizau modificările histologice; accentuau procesele de regenerare; reduceau letalitatea și nivelul transaminazelor, fosfatazelor,  $\gamma$ -GTP, hiperbilirubinemiei; restabileau conținutul proteinelor, glucozei și ureei; diminueau concentrația fenolilor, dialdehidei malonice. Enterosorbanții nu cedează hepatoprotectoarelor și se consideră remedii patogenetice în patologia ficatului, deoarece elimină produsele toxice ale metabolismului proteic (amoniac, fenoli), stabilizează membrana hepatocitelor, ameliorează sinteza ureei și excreția bilirubinei, inhibă POL. Posibil, adsorbantul EST-1 creează în intestin condiție de sorbție sporită a produselor toxice prin formarea legăturilor chimice cu grupele funcționale ale enterosorbantului [64]. La asocierea polifepanului și EST-1 cu hepatoprotectorul Eplir, ce conține fosfolipide, s-a

constatat un sinergism în vederea parametrilor enumerați mai sus, prin influențarea diferitor procese metabolice [63].

În baza celor relatate putem concluziona că enterosorbția e capabilă să rezolve un șir de situații cauzate de normalizarea funcției digestive, funcției metabolice a intestinului, microbiocenozei intestinale, care nu sunt posibile în cazul hemosorbției. Metodele actuale și adsorbantii selectivi din diferite clase permit nu doar de a completa metodele de detoxicare extracorporală și potența acțiunii lor, dar și de a rezolva problema de sine stătător în vederea reducerii sarcinii toxice și metabolice asupra ficatului și de a jugula insuficiența hepatică [142].

Atât efectele directe, cât și cele indirecte ale enterosorbției, într-o măsură sau alta, sunt bazate pe capacitatea de adsorbție a diferitor substanțe. Acțiunea detoxicantă față de substanțele toxice, enterotoxinele bacteriilor, substraturile ce pătrund în tubul digestiv din mediul extern sunt cauzate de mecanismele directe. Sorbția substabțelor endogene toxice este determinată de recirculația entero-endogenă a acestora. În decurs de 24 de ore, o cantitate mare de diferiți compuși endogeni și metaboliți este secretată sau excretată de glandele digestive și mucoasa intestinală în tubul digestiv (circa 15-20 l pe zi), apoi mulți din ei se reabsorb în mediul intern al organismului. Enterosorbantii, fixând substanțele toxice și metaboliții în lumenul intestinal, preîntâmpină recirculația lor în tractul gastrointestinal. Acest fapt diminuează sarcina metabolică și toxică asupra ficatului, accelerând procesele reparatorii ale țesutului hepatic [142].

Alte mecanisme importante în efectele clinice ale enterosorbției în bolile ficatului sunt normalizarea și stabilizarea funcției digestive a tractului gastrointestinal. În plus, adsorbantii (îndeosebi fibrele alimentare) sunt capabili să mențină microbiocenoza intestinului, ce reduce conținutul enterotoxinelor. Toate acestea contribuie la menținerea nu doar a activității digestive înalte a intestinului subțire, ci și a enterocitelor, deoarece intestinul subțire este un organ important ce asigură biosinteza, metabolismul și detoxicarea substraturilor endo- și exogene. Mucoasa intestinală, ca și ficatul, este unul din cele mai importante organe în detoxicarea xenobioticelor, toxinelor și metaboliților. Funcția detoxicantă îi revine, în principal, epiteliului, deoarece prin el trece fluxul principal al substanțelor absorbite. Doar o cantitate mică poate penetra prin celulele epiteliale lezate și defectele plastului epitelial. Enterocitele, după capacitatea sistemelor enzimatică de detoxicare și biotransformare a substratelor nu numai că nu cedează, ci, după unii factori, chiar întrec ficatul, organ ce reprezintă a doua barieră în calea substanțelor străine și toxice din intestin în mediul intern al organismului [142].

### **1.3 Mecanismul acțiunii curative a oxigenobaroterapiei**

Oxigenul este inclus în îndrumările și ghidurile farmacoterapeutice ca medicament

deoarece corespunde noțiunii de medicament, înaintată de OMS: *orice substanță ce poate fi folosită pentru tratamentul, ameliorarea stării, profilaxia sau diagnosticarea bolii la om sau animale, pentru restabilirea, corecția sau modificarea funcțiilor la om și animale*. Ca și orice preparat, oxigenul se caracterizează prin efecte farmacodinamice, indicații, contraindicații și efecte adverse. Menirea principală a oxigenului este firesc că prevede înlăturarea insuficienței de oxigen – hipoxiei. În anii 60-90 ai secolului XX, o abordare multilaterală a căpătat utilizarea oxigenului sub presiune – oxigenul hiperbaric în practica medicală. În această perioadă au fost elaborate bazele teoretice și practice ale metodei de oxigenare hiperbarică prin elucidarea aspectelor fiziologice, patofiziologice și farmacologice de interacțiune dintre organism și oxigenul hiperbaric [111, 112, 153, 167, 154, 74, 179, 84].

Efectele oxigenului, ca și ale oricărui agent farmacologic, vor fi determinate de doză și durata utilizării. În cazul oxigenului, doza este determinată de concentrația lui în compusul gazos și de presiunea la care va fi supus organismul. Aceasta din urmă determină o particularitate importantă a presiunii, care se reduce la creșterea proporțională a cantității de oxigen dizolvată în plasmă sau a fracției libere, capabilă să difuzeze în țesuturi și să lichideze deficitul de oxigen [153, 179, 84, 76, 77, 78].

Problemele majore ale oxigenobaroterapiei (OBT) sunt: efectele curative ale oxigenului hiperbaric și criteriile de diferențiere a acestora de efectele toxice. Unii autori consideră că oxigenul hiperbaric influențează asupra organismului prin două mecanisme: direct și indirect [153, 167]. Aceste sugestii sunt bazate pe rezultatele experimentale și clinice obținute la utilizarea OBT în tratamentul diferitor maladii și stări patologice [112, 153, 168, 79, 155, 73, 179, 84]. Analizând mecanismele de acțiune ale OBT, devine cert că are loc o intercalare a acestora. Din aceste considerente, vom examina proprietățile efectelor curative ale oxigenului hiperbaric prin prisma mecanismelor direct și indirect. Astfel, mecanismul direct poate fi condiționat de acțiunea mediului hiperbaric, antihipoxică și hiperoxică, iar cel indirect – de modificarea neurohormonală de reglare a funcțiilor, proceselor biologice și metabolice ale organelor și sistemelor organismului.

E bine cunoscut faptul că mediul hiperbaric este un factor stresant intens, care implică diferite mecanisme de apărare, deoarece organismul uman funcționează normal dacă diferențele dintre presiunea din interiorul organismului și forțele din afară sunt foarte mici. În afară de aceasta, sunt importante și consecințele acțiunii gazelor sub presiune (oxigenul, azotul etc.) [1]. Studiile efectuate de autoare au relevat că însăși menținerea în barocameră produce un șir de modificări, deși nesemnificative, ale parametrilor hematologici, biochimici și ai sistemului antioxidant. Acestea devin însă mai marcate la expunerea la aerul sub presiune, îndeosebi, a

amestecului, cu creșterea presiunii parțiale a oxigenului.

Acțiunea antihipoxică a oxigenului hiperbaric constituie esența principală a metodei ce argumentează raționalitatea OBT în tratamentul diferitor maladii și stări patologice. Acestea din urmă se caracterizează prin dezvoltarea diferitor tipuri de hipoxii, care pot fi corectate prin aportul adecvat al oxigenului, bazat pe dozarea hiperoxiei (presiunea oxigenului, durata expunerii și numărul ședințelor).

Studiile experimentale și clinice au demonstrat beneficiul acțiunii antihipoxice a OBT în tratamentul maladiilor cardiovasculare [167], diabetului zaharat [108], afecțiunilor hepatice [153, 154, 14], stărilor extreme [74, 76, 77, 78] și infecțiilor anaerobe [46, 167].

Efectul antihipoxic al OBT presupune nu numai corectarea deficitului de oxigen în țesuturi, ci și ameliorarea nemijlocită a utilizării acestuia. În cazul diminuării presiunii parțiale a oxigenului în țesuturi, efectul oxigenului hiperbaric se realizează prin creșterea cantității oxigenului dizolvat în plasmă și în mediile lichide ale organismului, care este capabil să difuzeze prin membranele celulare. În aceste cazuri, prioritățile OBT față de oxigenoterapie se explică prin: compensarea tuturor formelor de hipoxie, în primul rând a celei anemice, cauzate de micșorarea (hemoragie) sau inactivarea unei părți considerabile a hemoglobinei; creșterea difuziei efective a oxigenului în țesuturi; asigurarea necesității metabolice a țesuturilor la reducerea vitezei circulației; formarea unei rezerve de oxigen în organism. În final, acest efect se poate manifesta prin: intensificarea proceselor energetice; activarea proceselor biosintetice regeneratoare; stimularea proceselor de detoxicare; inhibarea proceselor de peroxidare a lipidelor; modularea activității sistemului imunitar etc. E necesar de menționat că realizarea acestora va depinde în mare măsură, de patologie (cardiovasculară, cerebrală, hepatică, renală, endocrină etc.).

În cazul afecțiunilor hepatice de diferită geneză, s-a constatat efectul benefic al OBT, inclusiv cel determinat de acțiunea antihipoxică [167, 183, 184, 44, 14, 185]. În aceste condiții, în hepatitele experimentale toxice, oxigenul hiperbaric contribuie la ameliorarea proceselor sintetice, cu reducerea nivelului, în ficat și sânge, al unor produse toxice sau cu creșterea unor substraturi endogene ce reflectă ameliorarea funcției organului. Astfel, s-a constatat că după 3 ședințe OBT contribuie la restabilirea deficitului glutaminei și glutamatului în ficat, cu reducerea nivelului amoniacului (metabolit toxic) la animalele cu hepatită toxică cronică [183, 185]. În condiții similare, autorul a stabilit că are loc o restabilirea nivelului ureei, datorită creșterii activității arginazei [183].

Oxigenobaroterapia influențează procesele bioenergetice prin activarea fosforilării oxidative și creșterea formării energiei în țesuturi. Majorarea presiunii parțiale a oxigenului în



țesuturi intensifică transportul electronilor pe lanțurile redox ale mitocondriilor și microzomilor. Hiperoxia moderată, în acest caz, crește raportul ATP/ADP, ce atinge un nivel maxim în stările de hipoxie.

Studiile experimentale au demonstrat capacitatea OBT în hepatitele toxice experimentale de a activa procesele biosintetice regeneratoare [154, 44, 185]. În hepatocite, modificările necrobiotice sunt neînsemnate, cu menținerea structurii hepatocitelor; se reduce gradul distrofiei, crește nivelul glicogenului etc.

Hepatita toxică indusă prin administrarea tetraclorurii de carbon este determinată, în mare parte, de formarea metaboliților activi triclorometil ( $\text{CCl}_3^-$ ) și peroxitriclorometil ( $\text{OOCCL}_3^-$ ), care atacă structurile lipidice ale membranelor celulare, inducând peroxidarea lipidică [24, 292]. Metabolizarea  $\text{CCl}_4$  depinde de prezența sau absența oxigenului. La micșorarea concentrației sau absența oxigenului (hipoxie, inclusiv cea indusă de hepatotoxic), enzimele citocromului  $\text{P}_{450}$  metabolizează întreaga cantitate de  $\text{CCl}_4$ , cu formarea de  $\text{CCl}_3$ , care, atunci când depășește capacitatea antioxidantă a ficatului, atacă structurile lipidice. În condiții anaerobe,  $\text{CCl}_4$  se poate metaboliza pe o cale alternativă de reducere, formându-se produși de tip carbine, care se leagă de proteine și acizii nucleici. În cazul cantităților suficiente de oxigen molecular, acesta inhibă citocromul  $\text{P}_{450}$ , cu formarea  $\text{CCl}_3$ , iar pe de altă parte, reacționează cu radicalul activ, cu producerea de  $\text{OOCCL}_3$ , care poate fi epurat de sistemul antioxidant al glutationului [24]. S-a constatat că eficacitatea OBT în astfel de afecțiuni se datorează preîntâmpinării sau micșorării formării metaboliților toxici și/sau creșterii inactivării lor prin activarea funcției antitoxice a ficatului.

În hepatita toxică acută indusă de substanțe hepatotoxice, inclusiv de tetraclorura de carbon, se constată activarea proceselor POL și de formare a speciilor active ale oxigenului [281, 24, 298, 240, 320]. Studiile experimentale au demonstrat posibilitatea inhibării acestor procese sub acțiunea oxigenului hiperbaric, cu creșterea concomitentă a activității sistemului antioxidant [14].

Acțiunea hiperoxică a oxigenului sub presiune este o problemă controversată privind raționalitatea manifestării ei. În acest caz e necesar de elucidat unde va exercita ea o acțiune benefică și când excesul de oxigen va provoca efecte nedorite, toxice.

Rezolvarea acestei probleme necesită o abordare conceptuală a corelațiilor dintre mecanismele de transport și utilizare a oxigenului, dintre mecanismele fiziologice și biochimice ale sistemului antioxidant și starea lor în condiții de patologie. Aceasta din urmă presupune capacitatea mecanismelor de a înlătura dereglările survenite și de a îndrepta acțiunea hiperoxiei spre restabilirea structurii și funcțiilor organelor implicate în procesul patologic [76]. Este clar că

acțiunea hiperoxică a oxigenului sub presiune va fi diferită în cazul unui organism sănătos și al unui bolnav, iar la ultimul eficacitatea va depinde de gravitatea maladiei și starea mecanismelor de apărare și funcționare a sistemelor. Însă, și la unul, și la altul, manifestarea efectelor benefice sau a celor nedorite va fi determinată de menținerea homeostaziei oxigenului. Astfel, la analiza mecanismelor de asigurare a homeostaziei oxigenului, un rol primordial se acordă sistemelor ce limitează procesele de peroxidare a lipidelor [113, 153, 149, 84]. Acestea din urmă au căpătat o abordare mai complexă prin prisma fiziologiei clasice, și anume a teoriei adaptației și sistemelor funcționale [76]. Autorul consideră că sistemul homeostaziei oxigenului reprezintă o structură ierarhică care funcționează după principiul corelației inverse. Aceasta presupune că toate componentele sistemului de apărare antihiperoxică (antioxidant) este un complex cu interrelații morfofuncționale.

Sistemul antioxidant reprezintă un sistem de apărare, ce constă din mecanismele reglatorii și compensatorii. Mecanismele reglatorii vor fi îndreptate spre asigurarea unui transport adecvat al oxigenului, care va fi asigurat de sistemele respirator (frecvența și volumul respirațiilor, raportul dintre ventilare și perfuzie) și cardiovascular (frecvența contracțiilor cardiace, volumul sistolic, tonusul vascular). Unii autori au demonstrat că monitorizarea acestor parametri în timpul ședinței în barocameră va permite de a aprecia beneficiul OBT și de a determina dozele oxigenului sub presiune (valoarea presiunii și durata expunerii), cu argumentarea posibilității de utilizare a oxigenului hiperbaric în tratamentul maladiei sau stării patologice respective [72, 73, 133, 75, 34, 134]. În cazul în care aceste mecanisme (micșorarea frecvenței respirațiilor și contracțiilor cardiace, a volumului sistolic și a volumului respirator) vor înlătura deficitul de oxigen, va surveni efectul pozitiv al OBT. În aceste situații, oxigenul va fi folosit preponderent pe calea oxidazică, cu formarea energiei (ATP) și a produselor netoxice pentru organism (apă și dioxid de carbon). Odată cu corectarea deficitului oxigenului, excesul acestuia se poate folosi pe calea oxigenazică prin reducerea oxigenului, cu apariția unui electron impar care duce la formarea speciilor reactive ale oxigenului (SRO – anionul superoxid ( $O_2^-$ ), radicalul hidroxil ( $OH^\cdot$ ), peroxil, aloxil etc.). E necesar de menționat că SRO în concentrații mici, prezente în normă, au efecte benefice și sunt implicate în multe procese fiziologice (fagocitoză, apoptoză etc.). În cazul hiperoxiei, creșterea presiunii parțiale a oxigenului, inclusiv a unor SRO, poate fi responsabilă de un șir de efecte fiziologice: activarea oxidării microzomiale; intensificarea producerii enzimelor antioxidante; modificarea biomembranelor. Acestea din urmă reprezintă o modalitate de adaptare a organismului, care, prin mecanismul feed-back negativ, va limita transportul oxigenului; deci, mecanismele de autoreglare a homeostaziei oxigenului vor fi eficiente și vor avea efectele benefice ale oxigenului hiperbaric. În cazul în care formarea SRO

va fi în exces, se vor declanșa procesele de POL, cu dezvoltarea efectelor toxice ale oxigenului sub presiune. Sarcina cercetătorilor, în aceste situații, se reduce la elaborarea unor criterii ce vor permite de a aprecia limita în care va persista efectul curativ al hiperoxiei în maladiile și stările patologice respective. În acest context se consideră că diferența dintre efectele curative și cele toxice ale oxigenului hiperbaric se reduce la unele modificări cantitative și/sau la trecerea lor în cele calitative [216]. Totodată, s-au elaborat și unele teste ce ar permite monitorizarea SRO și a produselor POL.

Activitatea peroxidazică sumară a sângelui și salivei reprezintă o metodă accesibilă de apreciere a stării organismului în mediul hiperbaric. S-a constatat că, la expunerea pacienților oxigenului sub presiunea de 1,2-2 ata, activitatea peroxidazică sumară crește după o ședință, se micșorează de 2 ori după a treia și se normalizează după a opta ședință [36, 140]. Această metodă permite de a aprecia starea membranelor componentelor sângelui.

Indiscutabil că una dintre cele mai eficiente metode de apreciere a reacției organismului la hiperoxie este determinarea intensității POL în lichidele biologice, inclusiv în salivă, prin cuantificarea produselor inițiale, intermediare și finale ale acestora pe de o parte, și a markerilor sistemului antioxidant pe de altă parte [140, 222, 1].

Studiile experimentale pe animale sănătoase au demonstrat corelația dintre intensitatea formării SRO și produselor POL cu presiunea oxigenului hiperbaric și durata expunerii [112, 153, 119]. S-au constatat și modificări ale statusului antioxidant, care depind, în mare parte, de termenele expunerii și determinarea parametrilor respectivi. Din aceste considerente, s-au inițiat studii care ar permite stabilirea momentelor critice, când mecanismele de apărare antioxidante cedează și se dezvoltă acțiunea toxică a hiperoxiei. Printre primele reacționează la intensificarea proceselor POL componentele sistemului antioxidant non-enzimatic (antioxidanții liposolubili și hidrosolubili, ionii metalelor, grupele tiolice, ureea, acidul uric etc.), apoi se include și sistemul enzimatic (SOD, catalaza, GPx, GR, sistemul glutatationului). Studiile recente au demonstrat că la animalele sănătoase expuse în mediul hiperbaric (aer sau amestec de gaze cu creșterea presiunii parțiale a oxigenului) se dezvoltă o reacție de apărare, relevată prin activarea sistemului antioxidant enzimatic [1]. Astfel, s-a constatat o intensificare a activității SOD, GPx, GR, a conținutului glutatationului total, redus și oxidat, precum și o majorare a statusului total antioxidant, care erau mai relevante la animalele supuse mediului hiperbaric (6 ata, 30 minute) cu o presiune parțială a oxigenului mai mare (32%). Aceste date ne-au permis să concluzionăm că creșterea activității sistemului antioxidant este un răspuns adaptiv la creșterea producerii SRO, cu includerea diverselor mecanisme antiradicalice de neutralizare a acestora.

Odată cu determinarea indicilor-cheie ai sistemelor pro- și antioxidant, s-au făcut și

tentative de elucidare a sensibilității organismului la hiperoxie prin intermediul unor parametri biochimici [153, 43, 120, 119, 1]. În acest context, un interes deosebit prezintă markerii sistemului energetic și, în primul rând, ai metabolismelor glucidic și lipidic, precum și ai spectrului lipidic. Studiile experimentale au demonstrat că glucoza ar fi unul din principalii metaboliți, care ar asigura necesitățile energetice în cazul expunerii stresului hiperbaric [153, 43, 120, 119, 1]. Autorii au constatat dependența nivelului glicemiei de valorile presionale ale oxigenului hiperbaric și durata expunerii. În aceste condiții are loc creșterea atât a formării glucozei, datorită eliberării catecolaminelor, glucocorticoizilor etc., cât și a utilizării ei, datorită intensificării mecanismelor transportatoare. S-a constatat, de asemenea, că în cazul regimurilor curative ale OBT în ficat crește conținutul glicogenului, fapt ce denotă intensificarea proceselor de sinteză. Un efect contrariu s-a observat la folosirea regimurilor toxice ale oxigenului sau la expunerea mai durabilă la hiperoxie [153, 154].

Un interes deosebit prezintă studierea parametrilor metabolismului lipidic, în primul rând al trigliceridelor ca sursă de energie prin hidroliză până la glicerol și acizi grași liberi. Studiile experimentale au demonstrat că la acțiunea stresului hiperbaric (6 ata, 30 minute) are loc reducerea conținutului trigliceridelor în plasmă, îndeosebi la animalele expuse unui amestec gazos cu o presiune parțială mai mare a oxigenului [1]. În aceste condiții s-a stabilit și o intensificare a activității lipoprotein-lipazei, cu scindarea trigliceridelor din complexe lipoproteice (kilomicroni și VLDL).

În baza celor relatate, putem concluziona că acțiunea hiperoxică a oxigenului sub presiune poate avea consecințe pozitive și/sau negative asupra organismului, în funcție de starea lui – sănătos sau bolnav. În cazul unor maladii sau stări patologice, manifestarea acestora va depinde de: mecanismele patogenetice, gradul de manifestare a procesului patologic și perioada de evoluție a acestora. Însă, în orice situație, factorul decisiv în realizarea efectelor curative și/sau nedorite ale oxigenului hiperbaric va fi starea sistemului reglator de adaptare la hiperoxie. Astfel, eficacitatea OBT va depinde de starea mecanismelor antihiperoxice de apărare a organismului: reglator (sistemele respirator și cardiovascular, reglarea neuroendocrină) și compensator (eficiența antioxidantilor enzimatici și non-enzimatici). Efectele curative ale OBT se vor releva prin corijarea hipoxiei, creșterea transportului oxigenului până la nivelul necesității, cu asigurarea proceselor metabolice și energetice cu condiția integrității mecanismelor adecvate de reglare a aportului oxigenului. Dacă va avea loc suprasolicitarea celulelor cu oxigen, se va afecta reglarea aportului acestuia, cu dezechilibrarea sistemului fiziologic de protecție (funcțiile respirației și sistemului cardiovascular). Acest fenomen va conduce la epuizarea mecanismelor compensatorii antioxidante, fapt ce va contribui la prevalarea efectelor toxice ale hiperoxiei.

Aceste mecanisme fundamentale ale efectelor curative ale OBT, precum și particularitățile patogenetice și de evoluție ale maladiilor și stărilor patologice, vor determina eficacitatea metodei de tratament.

#### **1.4. Concluzii la capitolul 1:**

1. În baza analizei literaturii s-au estimat mecanismele de acțiune ale enterosorbantilor (adsorbție, absorbție, schimb de ioni, formarea de complexe) cu subdivizarea acestora în grupele respective după proveniență și mecanismele biologice de acțiune, care prin proprietățile farmacologice comune (volumul și capacitatea de adsorbție, suprafața totală și activă, raportul dintre dimensiunile porilor, polaritatea sau încărcătura ionică, legăturile chimice) determină capacitatea de adsorbție, activitatea lor și indicațiile pentru utilizare.

2. Efectele curative ale enterosorbției sunt cauzate nu numai de acțiunea nemijlocită (directă) la nivelul tubului digestiv, ci și de consecințele modificării activității funcționale ale diferitor segmente ale intestinului, ale unor organe și sisteme (acțiune indirectă) cu restructurarea relațiilor reglatoare intersistemice la nivelul organismului.

3. Elucidarea aprofundată a mecanismelor efectelor curative ale enterosorbției au menirea de a analiza și explica eficacitatea enterosorbantilor, inclusiv cărbunilor activi, în tratamentul diferitor maladii și stări patologice, ce a permis de a considera enterosorbția ca o metodă patogenetică de tratament.

4. Prin analiza minuțioasă a efectelor OBT se relevă argumente în privința acțiunii antihipoxice (de corecție a deficitului de oxigen), energetice și metabolice, menite să contribuie la întreruperea unor verigi patogenetice, responsabile de evoluția maladiilor și stărilor patologice. Caracterizarea efectului hiperoxic al oxigenului sub presiune, în contextul acțiunilor benefice și nedorite, ține să atenționeze asupra necesității elucidării în studiile experimentale a valorilor presiunii oxigenului, duratei expoziției și a numărului de ședințe de OBT, precum și raționalitatea asocierii cu alte metode de tratament.

5. În contextul scopului și sarcinilor studiului s-a efectuat o analiză critică a efectelor oxigenului sub presiune asupra proceselor POL și sistemului antioxidant cu elucidarea căii oxidazice (formarea de energie, produse netoxice, corecția deficitului de oxigen) și oxigenazice (reducerea oxigenului cu apariția SRO) de utilizare a oxigenului de raportul cărora va depinde obținerea efectelor curative ale OBT.

## 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 între 180-220 g, care se aflau în aceleași condiții de întreținere și de alimentare, conform regulilor sanitaro-igienice de vivariu. S-a studiat influența enterosorbanților asupra letalității și a sindromului convulsiv la animalele intoxicate cu anumite medicamente. Ca substanță de cercetare s-a folosit Medicas E, iar pentru comparație – cărbunele medicinal. Hrana a fost suspendată cu 12 ore înainte de administrarea preparatelor. Enterosorbanții se introduceau animalelor intragastral, prin sondă, în doză de 700 mg/kg. Peste 15 minute, intern sau parenteral, se administrau medicamentele în doze letale [8]. În calitate de exotoxine s-au folosit: soluție de amitriptilină (120 mg/kg), pulbere de propranolol (2000 mg/kg), soluție de isoniazidă (1706 mg/kg) și soluție de digoxină 5 (mg/kg). Pe parcursul a 48 ore s-a urmărit starea și comportamentul animalelor. Rezultatele obținute au fost comparate cu cele din lotul-martor, cărora li s-au administrat exotoxine în doze letale fără utilizarea preventivă a adsorbanților.

### 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 afectate în stările patologice și evaluarea consecințelor funcționale asupra organismului. Cu acest scop, au fost efectuate experiențe pe 30 șobolani albi, cu masa corporală de 180-220 g, repartizați în trei loturi a câte 10 șobolani. Animalelor din lotul 1 (martor) li s-a administrat intragastral soluție fiziologică; celor din loturile 2 și 3 li s-au administrat intragastral câte 500 mg/kg masă corporală de cărbune medicinal (CM) și Medicas E, timp de 10 zile. În sângele recoltat după 10 zile de administrare a enterosorbanților s-au determinat următorii indici ai hemogramei:

- RBC - numărul de eritrocite ( $\times 10^9/L$ );
- HGB - conținutul hemoglobinei (g/L);
- HCT - hematocritul (l/l);
- RDW - amplitudinea distribuției eritrocitelor în fl (femtolitri);
- MCV - volumul mediu al eritrocitului în fl;
- MCH - conținutul mediu de hemoglobina într-un eritrocit (pg-picograme);
- 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  $\varnothing$  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 (%).

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”.

#### **Metoda determinării hemoglobinei**

Metoda este bazată pe capacitatea ferocianurii de potasiu de a transforma hemoglobina în methemoglobină, care formează cu acetoncianhidrina hemoglobincianidă colorată. Intensitatea colorației este direct proporțională cu cantitatea de hemoglobină din probă. Concentrația s-a exprimat în g/L.

#### **Metoda determinării glucozei**

Concentrația glucozei s-a determinat prin metoda enzimatică, conform tehnicii descrise în instrucțiunile din setul standard al firmei „Dia Sys” (Germania). Concentrația s-a exprimat în mmol/L.

#### **Determinarea transaminazelor în serul sanguin**

În reacțiile de transaminare, catalizate de ALAT și AsAT, se formează acizii piruvic și oxalacetic. Acidul oxalacetic se transformă în acid piruvic. La adăugarea a 2,4-dinitrofenilhidrazinei, procesul enzimatic se stopează și se obține hidrazonul acidului piruvic. În mediul alcalin acesta se colorează, intensitatea culorii fiind proporțională cu cantitatea acidului piruvic format în urma reacției enzimatice și activității enzimei respective. Concentrația s-a exprimat în nmol/s.L.

#### **Determinarea fosfatazei alcaline în serul sanguin**

Substratul p-nitrofenilfosfatul de sodiu se hidrolizează de către enzimă cu formarea p-nitrofenolului, care în mediul alcalin se colorează în galben. Intensitatea culorii este proporțională cu activitatea enzimei. Concentrația s-a exprimat în IU/L.

#### **Determinarea bilirubinei în serul sanguin**

La interacțiunea acidului sulfanilic cu nitritul de sodiu se formează acidul diazofenilsulfonic, care, reacționând cu bilirubina conjugată a serului sanguin, produce o culoare roz-violetă. După intensitatea culorii se apreciază concentrația bilirubinei conjugate, care

interacționează direct cu diazoreactivul. La suplimentarea serului sanguin cu reactivul cofeinic, bilirubina neconjugată trece în stare disociată solubilă și reacționează cu diazoreactivul Erlih, formând o culoare roz-violetă. După intensitatea acestei culori se determină fotocolorimetric concentrația bilirubinei totale. După diferența dintre bilirubina totală și bilirubina conjugată se determină conținutul bilirubinei neconjugate, care produce reacția indirectă. Concentrația s-a exprimat în  $\mu\text{mol/L}$ .

#### **Metoda determinării creatininei în lichidele biologice**

A fost folosită metoda propusă de Jaffe (1972) în modificarea lui Beckman (1986). Principiul metodei constă în proprietatea creatininei de a reacționa în mediu alcalin cu picratul, formând un complex color. Intensitatea culorii este direct proporțională cu concentrația creatininei în ser, plasmă sau urină și se determină prin spectrofotometrie la 520 nm. Concentrația s-a exprimat în  $\text{mmol/L}$ .

#### **Metoda determinării proteinelor totale în serul sanguin**

S-a folosit metoda biuretică, ce se bazează pe proprietatea legăturilor peptidice ale proteinelor de a reacționa în mediu alcalin cu sulfatul de cupru ( $\text{CuSO}_4$ ), formând produși complecși colorați în roz-violet. Concentrația s-a exprimat în  $\text{g/L}$ .

#### **Metoda determinării trigliceridelor în serul sanguin**

Metoda a fost propusă de Carlson (1963). Trigliceridele, sub acțiunea lipazei pancreatice, se hidrolizează, eliberând glicerol și acizi grași liberi. Cantitatea de glicerol liber obținut se determină enzimatic conform reacțiilor succesive prezentate mai jos.

lipaza

Trigliceride----->glicerol + acizi grași liberi

glicerolkinaza

Glicerină + ATP----->glicerol-1-fosfat + ADP

piruvatkinaza

ADP + fosfoenpiruvat----->ATP + piruvat

lactatdehidrogenaza

Piruvat + NADH +  $\text{H}^+$ ----->lactat +  $\text{NAD}^+$

Cantitatea  $\text{NAD}^+$  redus se determină la 340 nm și este proporțională cu concentrația trigliceridelor în probă. Concentrația s-a exprimat în  $\text{mmol/L}$ .



### **Determinarea colesterolului în serul sanguin**

Concentrația colesterolului s-a determinat prin metoda enzimatică conform tehnicii descrise în instrucțiunile din setul standard al firmei „Dia Sys” (Germania). Concentrația s-a exprimat în mmol/L.

### **Metoda determinării ureei în plasma sanguină**

Principiul metodei enzimatică, propusă de Schulbert (1963), se bazează pe faptul că ureaza hidrolizează specific ureea în amoniac și bioxid de carbon. Amoniacul se fixează la  $\alpha$ -ceto-glutarat în prezența glutamatdehidrogenazei și coenzimei NADH, obținându-se glutamat și  $\text{NAD}^+$ . Transformarea NADH în  $\text{NAD}^+$  corespunde, cantitativ, amoniacului produs, deci, concentrației ureei prezente în proba de cercetat.

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

Hepatita toxică acută s-a produs prin administrarea parenterală a tetraclorurii de carbon sub formă de soluție 50% în uleiul de măsline – câte 0,4 ml/100 g timp de 4 zile. Acest model este considerat drept metodă clasică de studiu și adecvată pentru cercetarea problemelor ce țin de patologia și terapia hepatitelor toxice și epidemice în practica experimentală [132]. Intoxicația cu tetraclorură de carbon poate servi drept model în cercetarea mecanismelor de peroxidare a lipidelor și aprecierea eficacității remediilor hepatoprotectoare [64, 63, 95, 241].

În această serie de experiențe, animalele au fost repartizate în 13 loturi. Șobolanilor din lotul 1 li se administra intramuscular, o dată în zi, ulei de măsline din calculul 0,4 ml/100 g masă corporală. Tetraclorura de carbon (soluție 50% în uleiul de măsline) se injecta subcutanat, în doză de 4 ml/kg, o dată/zi, timp de 4 zile, animalelor din loturile 2-13. În afară de tetraclorură de carbon, șobolanilor din loturile 3 și 6 chiar din prima zi li se administra cărbune medicinal 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 tetraclorură de carbon, din prima zi li se injera prin sondă în stomac adsorbantul nou 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 hepatitei toxice acute șobolanii erau supuși oxigenobaroterapiei (presiunea 2026 gPa) timp de 60 min. [153]; pe parcursul a 7 zile – loturile 5, 6, 7; a 10 zile – loturile 11, 12, 13. Presiunea înaltă a oxigenului se instala într-o barocameră cu volumul de 0,45 m<sup>3</sup>, înzestrată cu 3 iluminatoare prin care se urmărea comportarea animalelor. În scopul diminuării acumulării în barocameră a vaporilor, bioxidului de carbon și a altor produse gazoase, șobolanii s-au aflat în barocameră în condiții de oxigen curgător cu viteza de 9-10 l/min. Experiențele se efectuau la temperatura de 20-23°C, cu umiditatea absolută de 60-

70%. După administrarea tetraclorurii de carbon, adsorbantului nou Medicas E sau cărbunelui medicinal, 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 de inducere a patologiei și care se supuneau enterosorbției și oxigenobaroterapiei. Animalelor din loturile 8-13, după 10 ședințe de OBT, încă 4 zile li se injerău enterosorbantii, apoi erau sacrificate sub anestezie de eter. După decapitare, se colectau sângele și ficatul pentru cercetările ulterioare.

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

Studiul biochimic complex a inclus aprecierea conținutului produșilor *peroxidării lipidelor*:

- hidroperoxizii lipidici inițiali (HPLi);
- hidroperoxizii lipidici intermediari (HPLm);
- hidroperoxizii lipidici finali (HPLf);
- dialdehida malonică (DAM).

Intensitatea proceselor de peroxidare a lipidelor (POL) a fost apreciată în corespundere cu acumularea în țesuturi a hidroperoxizilor lipidici inițiali (HPLi), intermediari – compușii carbonilici (HPLm), finali, de tipul bazelor Schiff (HPLf), și a dialdehidei malonice (DAM) după procedeele descrise de Львовская ș. a. (1991) și H. Ohkawa et al. [299, 143].

Principiul metodei de determinare a hidroperoxizilor lipidici (HPL) se bazează pe extracția lor cu amestecul hexan+izopropanol după prelucrarea bioprobei cu NaCl și soluție-tampon KCl-HCl 0,1 M, pH 1,4. Conținutul hidroperoxizilor lipidici în stratul de hexan a fost estimat prin spectrofotometrie la spectrofotometrul CФ-46 (JIOMO). Cantitatea de HPL s-a exprimat în unități convenționale/g țesut umed.

Procedeele de apreciere a concentrației DAM constă în capacitatea ei de a interacționa cu acidul tiobarbituric (la o temperatură înaltă în mediul acid), cu formarea complexului trimetinic colorat, cantitatea căruia s-a determinat prin spectrofotometrie la CФ-46 (JIOMO) la 532 nm. Conținutul DAM s-a exprimat în  $\mu\text{mol/g}$  țesut umed.

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

Studiul a inclus aprecierea activității următoarelor enzime ale sistemului antioxidant:

- superoxid-dismutazei (SOD);
- catalazei (CAT);
- glutat-ion-reductazei (GR);

- $\gamma$ -glutamiltranspeptidazei ( $\gamma$ -GTP).

Activitatea SOD s-a apreciat conform metodei descrise de Kostiuc V.A. ș. a. [130] și s-a exprimat în procente convenționale de inhibiție la 1 gram de proteină. Principiul metodei constă în determinarea vitezei de reducere a sării nitrotetrazol blue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și  $\text{NADH}_2$  sub acțiunea SOD. În urma reducerii sării NBT se formează nitroformazanul de culoare albastră, intensitatea căreia este proporțională cu cantitatea de NBT redus. Gradul de inhibiție al acestui proces depinde de activitatea enzimei.

Activității catalazei s-a determinat după metoda elaborată de Koroliuk M.A. și coaut. [128], care se bazează pe proprietatea enzimei de a cataliza reacția de scindare a peroxidului de hidrogen ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), cu formarea oxigenului molecular ( $\text{O}_2$ ) și  $\text{H}_2\text{O}$ . Cantitatea peroxidului de hidrogen, rămasă în probă, este invers proporțională cu activitatea enzimatică și se determină prin metoda colorimetrică în reacția cu molibdat de amoniu. Activitatea enzimatică s-a exprimat în  $\mu\text{mol/s.g}$ .

GR catalizează reacția de reducere a glutatationului oxidat în prezența NADPH. Viteza oxidării coenzimei  $\text{NADPH}_2$  a fost determinată spectrofotometric la 340 nm. Activitatea enzimei a fost exprimată în nmol de  $\text{NADPH}_2$ , oxidat timp de 1 sec. la 1 gram de țesut (nmol/s.g) [70].

Activitatea  $\gamma$ -GTP a fost determinată după procedeul descris de Kolb V.G. [121], și modificat de V. Gudumac [23], care se bazează pe capacitatea enzimei de a transfera radicalul glutamilic al  $\gamma$ -L-glutamil-p-nitroanilinei la acceptorul glicil-glicină. În urma acestei reacții, se eliberează p-nitroanilina, concentrația căreia este direct proporțională cu activitatea enzimei. Activitatea enzimei s-a exprimat în nmol/sec. la 1 gram de țesut (nmol/s.g).

## 2.6. Metodele de prelucrare statistică a rezultatelor

Rezultatele studiului au fost prelucrate statistic conform metodei de analiză varițională [189, 118, 218], care a permis determinarea valorilor medii și erorilor acestora, aplicând următoarele formule:

$$M = \frac{\sum X_n}{n} \quad (2.1)$$

M – media aritmetică;

$\sum X_n$  – suma fenomenelor studiate;

n – numărul total de cazuri studiate.

Deviația medie patrat a fost calculată după formula:

$$\sigma = \frac{\sum (X - M)^2}{n - 2} \quad (2.2)$$

Pentru determinarea erorii medii s-a aplicat formula:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}} \quad (2.3)$$

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

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.4)$$

$M_1$  și  $M_2$  – mediile aritmetice comparate;

$m_1$  și  $m_2$  – erorile medii.

## 2.7. Concluzii la capitolul 2:

1. Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului s-au utilizat metode adecvate și/sau clasice de modelare a stărilor patologice (intoxicațiilor acute, hepatitei toxice acute) cu folosirea indicilor fiziologici și biochimici ce au permis aprecierea adecvată a eficacității și/sau inofensivității noului adsorbant Medicas E, OBT și asocierii lor.

2. În lucrare s-au utilizat metode biochimice clasice, acceptabile pentru practica medicală, și cu caracter științific (indicii POL, enzimele antioxidante) ce vor permite extrapolarea cercetărilor experimentale în studiile clinice cu o analiză succesivă și consecventă.

3. În premieră s-a recurs la studiul sistemului pro- și antioxidant în organele de importanță vitală (ficat, creier, cord, rinichi) cu aprecierea influenței adsorbantului nou Medicas E, OBT și asocierii lor asupra evoluției hepatitei toxice acute.

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

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

Intoxicațiile acute cu medicamente au o incidență înaltă în structura patologiei toxicologiei clinice, constituind 10-15% din stările comatoase, iar 1-3% au sfârșit letal [68]. Tratamentul intoxicațiilor medicamentoase acute necesită o abordare complexă la diferite etape ale asistenței medicale. Enterosorbția, în acest aspect, este o metodă de perspectivă în vederea profilaxiei și tratamentului intoxicațiilor acute.

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

De multe ori, antidepresivele, utilizate în diferite scopuri, sunt cauza intoxicațiilor acute (22,4%). Enterosorbantii, în primul rând cărbunele medicinal, și-au demonstrat efectul pozitiv în intoxicațiile cu diferite antidepresive [237, 277, 266]. Efectul pozitiv al enterosorbției s-a depistat și în intoxicațiile cu fluoxetină [318], exprimându-se prin micșorarea concentrației maxime (Cmax) și ariei de sub curba concentrației, în funcție de timp (ASC), cu 98% și 96% respectiv la utilizarea adsorbantului în primele 2 ore după supradozare. Însă, eficacitatea enterosorbantului era mai redusă, dacă se administra la un interval de 2-4 ore. Adsorbția fluoxetinei avea loc atât în stomac (pH – 1,2), cât și în intestin (pH – 7,2).

Intoxicația acută cu amitriptilină s-a modelat prin administrarea intraperitoneală a antidepresivului în doza de 120 mg/kg. Enterosorbantii CM și Medicas E s-au utilizat cu 15 minute înainte de toxic. S-au monitorizat perioada latentă a convulsiilor și a decesului și supraviețuirea animalelor. La șobolanii supuși acțiunii dozelor toxice de amitriptilină s-au dezvoltat convulsii cu o latență de  $11,0 \pm 1,63$  minute (tab. 3.1.1).

Administrarea intraperitoneală a amitriptilinei în doza de 120 mg/kg a provocat decesul a 100% șobolani cu o latență de  $324,0 \pm 5,33$  minute. În cazul utilizării interne a CM și adsorbantului Medicas E în doze de 700 mg/kg cu 15 minute înainte de injectarea amitriptilinei intraperitoneal nu s-au constatat convulsii și nici decesul animalelor (tab. 3.1.1). Un șir de studii au demonstrat eficacitatea enterosorbției și în intoxicațiile cu antidepresive [237, 266, 68, 212].

Administrarea adsorbanților (polisorb MP, polifepan, cărbunele medicinal, enterogel, enterodez, SUMS-1) în doze de 1000 mg/kg în priză unică în intoxicațiile acute cu amitriptilină a contribuit la reducerea toxicității antidepresivului cu un coeficient de protecție de la 1,2 la 4,6

[68]. În acest aspect, studiile clinice au demonstrat prioritatea includerii enterosorbantului (polisorb MP) la etapele prespitalicească și spitalicească, relevată prin diminuarea gravității intoxicației, reducerea duratei tratamentului în staționar, a numărului de pneumonii toxice și cardiomiopatii.

În cazul intoxicațiilor acute cu medicamente, inclusiv cu amitriptilină, se dezvoltă sindromul endotoxemiei, manifestat prin creșterea nivelului metaboliților intermediari și finali, ce exercită o acțiune toxică suplimentară asupra organelor interne și a întregului organism [212]. Dintre acestea fac parte substanțele cu masă moleculară mică și medie (MMMM), care, în normă, participă la metabolism; în țesuturile și lichidele biologice ele apar în concentrații mari doar în situațiile patologice. În cazul intoxicațiilor acute cu amitriptilină (2,5; 12,5 și 62,5 mg/kg), administrată intraperitoneal, se constată o creștere dozodependentă a conținutului MMMM în eritrocite, iar în plasmă majorarea era veridică doar la doza toxică maximă [212]. Astfel, eritrocitele, capabile să adsorbă și să elibereze de pe membrană MMMM, pot influența evoluția endotoxemiei. Totodată, s-a remarcat că în cazul intoxicației acute cu amitriptilină timp de o oră după pătrunderea preparatului se dezvoltă faza latentă a intoxicației acute, ce poate fi folosită pentru acordarea asistenței medicale [212].

Tabelul 3.1.1. Influența adsorbanților asupra perioadei latente a convulsiilor și a letalității provocate de amitriptilină

Nr. lot.	Condițiile experienței	Numărul șobolanilor, n	Perioada latentă a convulsiilor, M ± m (min.)	L e t a l i t a t e a		
				Numărul, n	%	Perioada latentă, M ± m (min.)
.1.	Amitriptilină 120 mg/kg (lotul-martor)	10	11,0 ± 1,63	10	100	324 ± 5,33
2.	Amitriptilină 120 mg/kg + CM 700 mg/kg	10		-	-	-
3.	Amitriptilină 120 mg/kg + Medicas E 700 mg/kg	10		-	-	-

E necesar de reținut unele particularități farmacocinetice ale amitriptilinei: lipofilitatea înaltă; volumul mare de distribuție; cuplarea intensă cu proteinele plasmatic; metabolizarea la primul pasaj hepatic, cu formarea metaboliților activi; eliminarea (circa 30%) prin bilă. Analiza rezultatelor obținute ne permite să conchidem că CM și adsorbantul Medicas E, prin accelerarea

eliminării (adsorbția preparatului eliminat prin bilă și/sau difuzat din patul vascular după gradientul concentrației) și diminuarea endotoxemiei induse de preparat, ameliorează evoluția intoxicațiilor induse de antidepresive. Latența de circa 5 ore a decesului animalelor în lotul-martor ne confirmă faptul că în cazul intoxicației cu amitriptilină există o fază latentă ce permite a obține o eficiență mai înaltă la utilizarea metodelor de detoxicare, inclusiv a enterosorbției.

Utilizarea pe larg a  $\beta$ -adrenoblocantelor, efectele adverse în cazul folosirii incorecte, situațiile de stres, ce conduc la intenții suicidale, precum și alți factori sunt cauzele intoxicațiilor acute cu blocantele beta-adrenergice, care se manifestă în primul rând prin cardiotoxicitate [225].

Tabelul 3.1.2. Influența adsorbanților asupra perioadei latente a convulsiilor și a letalității provocate de propranolol

Nr. lot.	Condițiile experienței	Numărul șobolanilor, n	Perioada latentă a convulsiilor, M $\pm$ m (min.)	L e t a l i t a t e a		
				Numărul, n	%	Perioada latentă, M $\pm$ m (min.)
1.	Propranolol 2000 mg/kg (lotul-martor)	10	6,8 $\pm$ 0,84	10	100	25,9 $\pm$ 4,21
2.	Propranolol 2000 mg/kg + CM 700 mg/kg	10	7,25 $\pm$ 0,56 P(1,2)>0,05	8	80	39,0 $\pm$ 2,08 P(1,2)<0,05
3.	Propranolol 2000 mg/kg + Medicas E 700 mg/kg	10	15,2 $\pm$ 0,75 P(1,3)<0,05 P(2,3)<0,05	6	60	42,5 $\pm$ 4,69 P(1,3)<0,05 P(2,3)>0,05

Studiile experimentale ne-au demonstrat că propranololul, administrat intern în doza de 2000 mg/kg, provoca convulsii deja peste 6-8 minute și moartea animalelor cu o latență de 25,9  $\pm$  4,21 minute (tab.3.1.2). 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 (tab. 3.1.2). În acest caz, s-a majorat esențial și latența 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. Date similare privind eficacitatea enterosorbanților în supradozarea  $\beta$ -adrenoblocantelor a obținut și Wax P.M. și coaut. [328].

Rezultatele experiențelor relevă că influența negativă asupra respirației și cardiotoxicitatea propranololului sunt cauzele decesului rapid al animalelor. Deși  $\beta$ -adrenoblocantul neselectiv are unele proprietăți farmacocinetice similare cu ale amitriptilinei (lipofilitate, volum mare de distribuție, cuplarea intensă cu proteinele plasmatiche, metabolizarea la primul pasaj hepatic, cu formarea metaboliților activi), el are o importanță mai mică în evoluția intoxicațiilor acute, deoarece acțiunea cardiotoxică se poate dezvolta până la realizarea modificărilor farmacocinetice. Posibil că și efectele CM și ale adsorbantului Medicas E sunt mai puțin benefice decât ale amitriptilinei.

Tabelul 3.1.3. Influența adsorbanților asupra perioadei latente a convulsiilor și a letalității provocate de isoniazidă

Nr. lot.	Condițiile experienței	Numărul șobolanilor, n	Perioada latentă a convulsiilor, $M \pm m$ (min.)	L e t a l i t a t e a		
				Numărul, n	%	Perioada latentă, $M \pm m$ (min.)
1.	Isoniazidă 1706 mg/kg (lotul-martor)	10	$13,2 \pm 1,0$	10	100	$76,7 \pm 7,2$
2.	Isoniazidă 1706 mg/kg + CM 700 mg/kg	10	$15,2 \pm 1,5$	6	60	$120,3 \pm 16,2$ $P(1,2) < 0,05$
3.	Isoniazidă 1706 mg/kg + Medicas E 700 mg/kg	10	$56,0 \pm 17,0$	3	30	$229,7 \pm 14,7$ $P(1,3) < 0,001$ $P(2,3) < 0,01$

E bine cunoscut faptul că majoritatea preparatelor antituberculoase se caracterizează printr-o toxicitate înaltă (hepato-, oto- și nefrotoxicitate). Administrarea intraperitoneală a isoniazidei în doza de 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 (tab. 3.1.3). Utilizarea prealabilă, cu 15 minute înainte de preparatul antituberculos, a CM 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 (tab. 3.1.3). 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 (tab. 3.1.3).

Vișnevețki M.K și coaut. [68] au constatat reducerea toxicității isoniazidei la utilizarea



enterosorbanților polisorb MP, polifepan, CM, enterogel, enterodez, SUMS-1.

Glicozidele cardiace reprezintă o grupă de medicamente cu toxicitate înaltă și diapazon terapeutic mic. 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 (tab. 3.1.4). Introducerea intragastrală a CM în doza de 700 mg/kg cu 15 minute înainte de toxic a redus semnificativ letalitatea și a crescut perioada latentă a decesului (tab. 3.1.4). În condiții similare, adsorbantul Medicas E a contribuit la supraviețuirea a 90% din animale și la creșterea cu circa 100 minute a latenței decesului.

Tabelul 3.1.4. Influența adsorbanților asupra letalității provocate de digoxină

Nr. lot.	Condițiile experienței	Numărul șobolanilor, n	Perioada latentă a convulsiilor, M ± m (min.)	L e t a l i t a t e a		
				Numărul, n	%	Perioada latentă, M ± m (min.)
1.	Digoxină 5 mg/kg (lotul-martor)	10	-	9	90	379,8 ± 9,25
2.	Digoxină 5 mg/kg + CM 700 mg/kg	10	-	2	20	469,0 ± 19,0 P(1,2)<0,01
3.	Digoxină 5 mg/kg + Medicas E 700 mg/kg	10	-	1	10	478,0 ± 0 P(1,3)<0,01 P(2,3)>0,05

Eficacitatea enterosorbanților în tratamentul intoxicațiilor cu digoxină a fost relatată de Chyka P.A. și coaut. [244], Ibanez C. și coaut. [265], Fee W.N. [250], Montoya-Cabrera M.A. și coaut. [293]. Studiile experimentale au constatat o micșorare a concentrației digoxinei după 36 ore de la injectarea intravenoasă și utilizarea repetată a adsorbantului la 2, 4, 6, 12, 18, 24 și 30 ore [244]. Date similare s-au înregistrat și în caz de intoxicație acută la copii, când cărbunii activați, cu o suprafață de 950 m<sup>2</sup>/g, în doze repetate, reduceau concentrația toxicului cu 78,6% [293]. Utilizarea enterosorbanților s-a dovedit eficace și în caz de intoxicație cronică cu digoxină [265]. În această situație s-a constatat micșorarea T<sub>0,5</sub> de la 68 la 36 ore, iar eliminarea a crescut cu 78%.

### **3.2. Influența enterosorbției cu Medicas E asupra tabloului sângelui periferic la animalele intacte**

Cercetarea noilor adsorbanți, obținuți din deșeurile industriei de prelucrare, cu proprietăți adsorbante pronunțate are o semnificație mare pentru optimizarea utilizării enterosorbției și sporirea 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, din coji de nuci și din deșeurile industriei vinicole (CAU-5, Carbosem și Medicas E). Studiul experimental al enterosorbanților, inclusiv al cărbunilor noi obținuți din materie primă autohtonă – Medicas E și Carbosem, se efectuează printr-o conlucrare a chimiștilor și farmacologilor, pentru a realiza o cercetare amplă, conform cerințelor și recomandărilor naționale și internaționale. În acest context, în capitolul de față vom elucida influența cărbunelui activat Medicas E, în comparație cu cărbunele medicinal (CM), asupra parametrilor hematologici și biochimici la utilizarea repetată (10 zile) la animalele intacte. În calitate de suport metodologic ne servesc cercetările anterioare *in vitro* și *in vivo* referitoare la capacitatea de adsorbție a cărbunilor noi a substanțelor endo- și exogene [6, 27, 5, 14].

În procesul de elaborare a unor noi enterosorbanți, sunt cercetate nu doar proprietățile lor caracteristice, ci și inofensivitatea lor, pentru ca ei să corespundă unor cerințe stricte [156, 220, 131, 197, 157, 158]. În conformitate cu acestea, deși enterosorbantii nu au contact nemijlocit cu sângele, programul de cercetare a cărbunilor activați include și studierea influenței lor asupra tabloului sângelui periferic.

Utilizarea cărbunilor activați, CM și Medicas E, timp de 10 zile, în doza de 500 mg/kg, nu s-a soldat cu modificări esențiale ale tabloului sângelui periferic. Studiul compartimentului eritrocitar ne-a demonstrat că cărbunii studiați, îndeosebi Medicas E, manifestau o tendință de micșorare a numărului eritrocitelor (tab. 3.2.1). În aceste condiții, conținutul hemoglobinei și hematocritului era la același nivel ca și la animalele intacte și la cele cărora li s-au administrat cărbuni activați (tab. 3.2.1). Studiul morfometric al eritrocitelor ne-a relevat o majorare nesemnificativă a volumului mediu al eritrocitului (MCV) la utilizarea enterosorbantilor, îndeosebi a Medicasului E (tab. 3.2.1). Ultimul nu a crescut concentrația medie de hemoglobină într-un eritrocit (MCHC), dar a crescut esențial conținutul mediu de hemoglobină într-un eritrocit (MCH) – de la  $18,68 \pm 0,36$  până la  $22,5 \pm 2,84$  pg ( $p < 0,05$ ). Datele relatate ne dovedesc că cărbunii activați utilizați timp de 10 zile în doze mari (500 mg/kg), inclusiv adsorbantul nou Medicas E, nu vor provoca dereglări patologice ale eritrocitelor. Mai mult decât atât, cărbunele Medicas E va menține nivelul hemoglobinei, la reducerea nesemnificativă a numărului eritrocitelor, prin majorarea conținutului de hemoglobină într-un eritrocit și o tendință de creștere

a volumului lui.

Tabelul 3.2.1. Modificările indicilor eritrocitelor la administrarea enterosorbantului Medicas E și cărbunelui medicinal timp de 10 zile (M ± m)

<b>Indicii eritrocitari</b>	<b>Lotul-martor</b>	<b>Cărbune medicinal</b>	<b>Medicas E</b>
<b>RBC</b> ( $\times 10^{12}/l$ )	8,15 ± 0,12	8,09 ± 0,19	7,84 ± 0,18
<b>HGB</b> (g/L)	152,5 ± 3,19	152,8 ± 4,51	153,0 ± 5,43
<b>HCT</b> (l/l)	0,543 ± 0,007	0,544 ± 0,01	0,537 ± 0,01
<b>MCH</b> (pg)	18,7 ± 0,36	18,9 ± 0,47	22,5 ± 2,84*
<b>MCV</b> (fl)	66,7 ± 0,97	67,9 ± 0,89	69,8 ± 0,93
<b>MCHC</b> (g/L)	280,1 ± 2,42	278,9 ± 4,59	280,3 ± 7,69

Notă: \* - modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,05$ ).

Studiul componentului trombocitar al sângelui periferic ne-a demonstrat că la administrarea timp de 10 zile a cărbunilor activați, în doza de 500 mg/kg, s-a micșorat numărul trombocitelor (PLT). Astfel, CM a redus acest indice cu 23%, iar enterosorbantul Medicas E - cu 20% față de lotul-martor ( $p < 0,05$ ). E necesar de menționat că în toate loturile numărul trombocitelor era în limitele fiziologice (tab. 3.2.2). Examinarea parametrilor morfometrice ai trombocitelor ne-a relevat o diminuare nesemnificativă a valorilor indicilor respectivi în loturile cu utilizarea cărbunilor activați (tab. 3.2.2). Astfel, volumul mediu al trombocitelor (MPV) se micșora doar cu 5-6%, iar amplitudinea distribuției trombocitelor (PDW) manifesta o tendință de scădere moderată cu 14% la administrarea enterosorbantului Medicas E și cu 11% în cazul cărbunelui medicinal (tab. 3.2.2). Raportul dintre numărul trombocitelor mari (formele tinere) și numărul total al plachetelor sangvine (P-LCR) avea o tendință de scădere: cu 12% la administrarea CM și cu 16% - a adsorbantului Medicas E (tab. 3.2.2).

Tabelul 3.2.2. Modificările indicilor trombocitelor (PLT, MPV, P-LCR) la administrarea enterosorbantului Medicas E și cărbunelui medicinal timp de 10 zile (M ± m)

<b>Parametrii cercetați</b>	<b>Lotul-martor</b>	<b>Cărbune medicinal</b>	<b>Medicas E</b>
<b>PLT</b> ( $\times 10^9/l$ )	684,0 ± 60,6	525,0 ± 32,9*	548,4 ± 51,6*
<b>MPV</b> (fl)	11,1 ± 0,21	10,6 ± 0,09	10,4 ± 0,19
<b>P – LCR</b>	0,36 ± 0,014	0,32 ± 0,008	0,30 ± 0,014
<b>PDW</b>	16,9 ± 0,55	14,6 ± 0,26	14,9 ± 0,56

Notă: \* - modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,05$ ).

În baza rezultatelor obținute, putem conchide că administrarea enterosorbantului Medicas E nu va provoca alterări esențiale ale verigii trombocitare a hematopoiezei, deși contribuie la scăderea numărului de trombocite și modificarea ușoară a parametrilor morfometrici ai acestora. De regulă, devierile constatate sunt în limitele fiziologice și nu vor prezenta restricții la utilizarea timp de 10 zile a cărbunilor activați studiați în scopuri curative.

Examinarea compartimentului leucocitar al hemopoiezei nu a depistat modificări esențiale ale acestuia. Rezultatele experimentale au relevat o creștere nesemnificativă a numărului leucocitelor (WBC) la administrarea cărbunelui medicinal și enterosorbantului Medicas E față de lotul-martor – respectiv, cu 8% și cu 6% (tab. 3.2.3). Și numărul absolut al limfocitelor (LYM) a crescut la administrarea enterosorbanților: cu 14% în cazul CM și cu 12% în cazul Medicas E. În același timp, raportul dintre numărul limfocitelor și numărul total de leucocite (LYM%) crește la același nivel constant în ambele loturi – cu 6-7% (tab. 3.2.3). E necesar de menționat că devierile constatate, o ușoară leucocitoză și limfocitoză, nu depășesc limitele fiziologice.

Tabelul 3.2.3. Modificările indicilor leucocitelor (WBC, LYM%, LYM) la administrarea enterosorbantului Medicas E și cărbunelui medicinal timp de 10 zile (M ± m)

<b>Parametrii cercetați</b>	<b>Lotul-martor</b>	<b>Cărbune medicinal</b>	<b>Medicas E</b>
<b>WBC (x10<sup>9</sup>/L)</b>	4,96 ± 0,74	5,34 ± 0,43	5,26 ± 0,48
<b>LYM %</b>	0,606 ± 0,041	0,642 ± 0,02	0,65 ± 0,037
<b>LYM(x10<sup>9</sup>/L)</b>	2,93 ± 0,46	3,40 ± 0,25	3,31 ± 0,31

Notă: \* – modificări statistic veridice comparativ cu lotul martor (p<0,05).

Și alte studii experimentale similare au demonstrat că un șir de enterosorbanți, inclusiv cărbunii activați sau adsorbanții combinați în baza acestora, nu au modificat esențial indicii hematologici. Astfel, la administrarea timp de 10 și 14 zile a adsorbantului Ultrasorb nu s-a modificat esențial numărul eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor, nici conținutul de hemoglobină și viteza de sedimentare a eritrocitelor [198]. În aceste condiții se poate menționa o tendință de scădere a numărului trombocitelor și de creștere a numărului leucocitelor și limfocitelor. La utilizarea enterosorbantului combinat Carboxicam la animalele intacte s-a constatat o tendință de diminuare a numărului eritrocitelor și de creștere a numărului leucocitelor și trombocitelor, cu o majorare semnificativă a nivelului Hb [198].

Utilizarea enterosorbanților la voluntari timp de 10 zile nu s-a soldat cu modificări esențiale ale tabloului sângelui periferic [220, 14].

Analizând rezultatele experiențelor proprii și din literatura de specialitate, referitor la modificările nesemnificative ale parametrilor hematologici la animalele sănătoase pe fondalul utilizării repetate a CM și adsorbantului Medicas E, putem confirma: cărbunii respectivi, administrați în calitate de enterosorbanți, nu influențează negativ asupra indicilor hemogramei.

### 3.3. Influența enterosorbției cu Medicas E asupra unor parametri biochimici la animalele intacte

Studiul proprietăților adsorbante ale cărbunilor activați include obligatoriu testarea capacității de adsorbție a metaboliților endogeni (glucoza, colesterolul, trigliceridele, proteinele, albuminele, globulinele, ureea, creatinina, acidul uric etc.) în condiții *in vitro* (soluții mono- și policomponente) și *in vivo* (la animalele sănătoase și în caz de patologie). Cu acest scop, s-au efectuat experimente pe 30 șobolani sănătoși, la care, după 10 zile de administrare a CM și adsorbantului Medicas E în doza de 500 mg/kg, s-au determinat modificări ale nivelului glucozei, proteinelor totale, albuminelor, colesterolului, trigliceridelor, ureei, creatininei, acidului uric, bilirubinei totale și directe și ale activității ALAT, AsAT, FAI, LDH.

Glucoza este unul din metaboliții energetici esențiali, ce se poate adsorbi pe suprafața enterosorbanților. Administrarea șobolanilor intacti, timp de 10 zile, a CM și Medicas E a indus o micșorare neesențială a concentrației glucozei în sânge: de la  $7,82 \pm 0,25$  (la animalele din lotul-martor) până la  $7,46 \pm 0,18$  și respectiv  $7,72 \pm 0,3$  mmol/L ( $p > 0,05$ ) (tab. 3.3.1). E necesar de menționat că studiile anterioare au demonstrat că, fiind utilizați timp de 2 și 7 zile, cărbunii nominalizați micșorau semnificativ, într-o manieră dozodependentă, nivelul glucozei în sânge, însă după o săptămână de utilizare nu s-a remarcat o accentuare a hipoglicemiei [14].

Tabelul 3.3.1. Modificările concentrației glucozei (mmol/L) în sânge la șobolani sub influența enterosorbției timp de 10 zile cu cărbunele medicinal și Medicas E ( $M \pm m$ )

Nr. lot.	Condițiile experienței	$M \pm m$	P
1.	Lotul-martor	$7,82 \pm 0,25$	
2.	CM	$7,46 \pm 0,18$	$P(1,2) > 0,05$
3.	Medicas E	$7,72 \pm 0,3$	$P(1,3) > 0,05$ $P(2,3) > 0,05$

Glucoza, fiind un metabolit cu masa moleculară de 180 g/mol, poate fi eliminată prin procesul de adsorbție și apoi de absorbție de către enterosorbanți. Datele experimentale (*in vitro*

și *in vivo*) și clinice deseori sunt contradictorii și depind de condițiile respective. În aceste cazuri, devierile concentrației glucozei pot avea sau nu semnificație clinică. În experiențele *in vitro* se constată o capacitate de adsorbție a glucozei pentru un șir de cărbuni activi – SKN, IGI, SKT, AR-3, BAU, polifepan, NCAU-350 [27, 182, 363]. Majoritatea autorilor relevă că efectul adsorbant se manifestă în primele 60-120 minute, ca apoi să se stabilizeze la un nivel constant. Astfel, *in vitro* s-a dovedit că adsorb bine glucoza din soluțiile standard doar adsorbantii IGI și SKN [182]. Ambii manifestau aceeași acțiune adsorbantă în primele 60 minute, ca după 120 minute aceasta să se păstreze doar la cărbunii SKN.

Studiul unor cărbuni industriali (SKT-6A, AR-3, BAU) și experimentali (SKT, IGI-40, AR-A) a demonstrat că *in vitro* toți posedă o capacitate marcantă de adsorbție a glucozei din soluțiile standard timp de 2 ore [202]. Studiul comparativ *in vitro* al diferitor cărbuni activi a demonstrat că cei mai activi în adsorbția glucozei s-au dovedit a fi adsorbantii SKN-4M și SKN-P2 (27-28%), după care urmează preparatul Medicas E (21-22%), cărbunele medicinal (17-18%), CAU-5 și aktilenul (16,5%) [7]. Deci, cărbunele medicinal și NCAU-350 *in vitro* au demonstrat capacități moderate de adsorbție a glucozei din soluțiile monocomponente, dar au cedat adsorbantilor de tip SKN [7]. În aceste condiții, cărbunele NCAU-350 acționează mai rapid decât cel medicinal, adsorbind glucoza în primele 4 ore. Din soluțiile tricomponente, fixarea acesteia este redusă cu circa 5% [7]. Datele relatate le permit autorilor să conchidă că are loc adsorbția directă a glucozei pe suprafața cărbunilor activi. Totodată, nu s-a constatat desorbția metabolitului, deoarece după 4 ore și până la 24 ore, concentrația glucozei în soluțiile standard rămânea constantă [7]. Aceasta ne sugerează ideea că, pentru o adsorbție mai eficientă și îndelungată, cărbunii activi trebuie administrați la fiecare 4 ore, cu evacuarea ulterioară din tubul digestiv.

S-a constatat că *in vitro* cărbunii activi, după 8 ore de perfuzie a dializatului, cel mai activ adsorb sorbitolul, apoi xilolul, glucoza și xiloza [196]. În aceleași condiții s-a stabilit că polifepanul îngloba circa 10 % glucoză în prima oră, ca apoi să aibă loc desorbția [52].

Analizând capacitatea mai multor cărbuni, folosiți ca hemosorbantii, de a fixa diferite substanțe din sânge, *in vitro* s-a dovedit că enterosorbantii SKN-2K practic nu influențau adsorbția glucozei [35]. *In vivo* s-a evidențiat o creștere a extragerii glucozei, dar, consideră autorii, aceasta nu are importanță clinică.

Studiile pe voluntari au relevat că adsorbantul polifepan reduce evident nivelul glucozei în ser peste o zi, rămânând sub cifrele normale și peste o lună după 10 zile de utilizare a enterosorbantului [52, 220].

Paralel cu datele experimentale (*in vitro* și *in vivo*), și unele studii clinice, în primul rând la

bolnavii cu diabet zaharat, au atestat că enterosorbantii, inclusiv cărbunii activi de tip SKN, contribuiau la micșorarea nivelului glucozei atât pe nemâncate, cât și după administrarea hranei [56, 201, 55, 37, 162]. Efectul hipoglicemiant al enterosorbției se asocia cu ameliorarea simptomelor clinice, precum și cu micșorarea dozelor insulinei și antidiabeticelor orale.

Diminuarea concentrației glucozei cu 15-20% s-a constatat la indivizii intoxicați cu clordiazepoxid deja peste 30 minute de hemocarboperfuzie [114]. O acțiune similară a enterosorbției a fost relevată și la bolnavii cu artrită reumatoidă și lupus eritematos [223]. În același timp, la pacienții cu traumă mecanică gravă și cu o hiperglicemie compensatorie, enterosorbantii contribuiau la menținerea mai durabilă a acestei reacții compensatorii [220]. Deci, în majoritatea cazurilor, cărbunii activi reduceau nivelul glucozei, manifestând capacități adsorbante diferite, care depind de masa moleculară a substratului. Deoarece masa moleculară a glucozei este de 180 g/mol, devine clar că metabolitul se include în grupul substanțelor cu masă moleculară mică. Respectiv, aceasta are dimensiuni ce corespund radiusului microporilor. Analizând proprietățile fizico-chimice ale cărbunilor enumerați mai sus, putem conchide că au un efect hipoglicemiant mai marcat cei cu o rețea mai bogată de micro- și mezopori (5:3:2). Adsorbantul nou Medicas E are astfel de calități [141, 27]. Conform afirmațiilor lui N.A. Beleakov [220], pentru adsorbția substanțelor cu masă moleculară mică e necesar ca la cărbunii activați, în raportul volumului micro-, mezo- și macroporilor, să predomine cel al micro- și mezoporilor (5:3:2). Drept confirmare ne servesc datele conform cărora adsorbantii CAU [88] și SKN-2K [35] practic nu influențau adsorbția glucozei. Cărbunii enumerați se caracterizează printr-un volum mai mare al macroporilor (circa 50 %). Posibil, anume structura și raportul porilor vor fi mai importante în adsorbția glucozei. În acest caz, suprafața relativă de adsorbție nu joacă un rol important. Aceasta se constată prin faptul că *in vitro* activitatea de adsorbție a cărbunilor SKN este ceva mai înaltă decât a preparatului Medicas E, pe când suprafețele de adsorbție constituie respectiv 1000-1200 și 1870 m<sup>2</sup>/g. În același aspect putem constata că cărbunii activi CAU și aktilen cu parametrii respectivi de 1200 m<sup>2</sup>/g *in vitro* adsorb ceva mai slab glucoza decât cărbunele medicinal, care are o suprafață de adsorbție de 200-450 m<sup>2</sup>/g [158, 220].

În concordanță cu suprafața de adsorbție, posibil că nici dimensiunile particulelor nu joacă un rol important în sorbția glucozei. Aceasta se confirmă prin faptul că, deși cărbunii IGI sau AR-3 au practic cea mai mare dimensiune a particulelor (1-3 mm și 1-5,5 mm) față de polifepan (0,1-0,5 mm) și SKN-2K (0,5-1 mm), ei adsorb glucoza mai eficient decât ultimii [202, 35].

Astfel, se poate conchide că enterosorbantii pot normaliza nivelul glucozei în funcție de situația concretă, fie prin diminuarea sau creșterea lui. De asemenea, se poate presupune că

efectul hipoglicemiant este mai marcat la utilizarea de scurtă durată și mai manifest în primele ore, urmând ca apoi să diminueze. Nu este exclus ca influența asupra metabolismului glucidic să fie și indirectă – prin ameliorarea funcției organelor detoxicante (tubul digestiv, ficatul) și atenuarea simptomelor intoxicației, cu fixarea produselor intermediare ale metabolismului (ureea, creatinina, proteinele cu masă moleculară mică, amoniacul etc.).

În condiții de laborator, eficacitatea și inofensivitatea cărbunilor activați se studiază prin evaluarea adsorbției diferitor substanțe ce reprezintă markeri ai homeostaziei organismului în condiții normale și de patologie. Printre aceștia se enumeră și parametrii metabolismului proteic: proteinele totale și fracțiile lor, ureea, creatinina, acidul uric etc.

Tabelul 3.3.2. Modificările conținutului proteinei totale (g/L) și albuminei (mmol/L) în ser la șobolani sub influența enterosorbției timp de 10 zile cu cărbunele medicinal și Medicas

E (M ± m)

<b>Nr. lot.</b>	<b>Condițiile experienței</b>	<b>Proteina totală</b>	<b>Albumina</b>
1.	Lotul-martor	101,5 ± 3,78	45,1 ± 0,7
2.	CM	86,2 ± 1,80*	42,6 ± 0,56*
3.	Medicas E	87,2 ± 1,91*	42,7 ± 0,73*

Notă: \* – modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor (p<0,05).

Studiind influența cărbunilor activați la utilizarea repetată (10 zile), asupra metabolismului proteic, am relevat un șir de modificări ale indicilor studiați. Folosirea CM a contribuit la micșorarea nivelului proteinelor totale (tab. 3.3.2). În condiții similare, adsorbantul Medicas E diminuează conținutul proteinelor totale de la 101,5 ± 3,78 până la 87,2 ± 1,91 g/L (p<0,05). Efectul cărbunilor activați asupra parametrului respectiv se solda și cu reducerea concentrației albuminelor de la 45,1 ± 0,7 până la 42,6 ± 0,56 mmol/L sub influența CM și 42,7 ± 0,73 mmol/L a adsorbantului Medicas E (p<0,05).

Datele referitoare la influența enterosorbției asupra proteinelor totale și a fracțiilor lor sunt contradictorii. Astfel, adsorbantul Medicas E la animalele intacte, la o utilizare timp de 2 zile, provoacă o hipoproteinemie cu o hipoalbuminemie ușoară în doză de 10 mg/100 g, cu cifre în limitele fiziologice, ca apoi, după o administrare de 7 zile, să revină la nivelul lotului-martor [14]. Frajeciile globulinice nu sufereau modificări esențiale la ingerarea cărbunelui Medicas E timp de 2 zile, iar după 7 zile se manifestau prin hipogamaglobulinemie, cu o tendință de majorare a numărului α- și β-globulinelor. Efectul cărbunelui nou de a induce hipoproteinemie, cu hipoalbuminemie și hipergamaglobulinemie ușoară (în doza de 10 mg/100 g), în termene precece, poate fi explicat prin înglobarea acestora la nivelul macroporilor, care, la o utilizare mai



îndelungată, nu se manifestă, probabil, datorită concurenței în procesul de adsorbție a unor produse azotate cu masă moleculară mai mică (creatinina, ureea, acidul uric) cu proteinele și fracțiile ei. Nu este exclus faptul că are loc eliminarea unei cantități neînsemnate de proteine, dar care, posibil, este compensată prin intensificarea sintezei lor, determinată de ameliorarea funcției ficatului prin accelerarea eliminării produselor intermediare toxice din organism, ce se confirmă prin reducerea activității transaminazelor, îndeosebi a AlAT.

La utilizarea Carboxicamului la animalele intacte s-a depistat o reducere a nivelului albuminei, fără modificări esențiale ale proteinelor totale [198].

Putem conchide că cărbunii activii pot exercita un efect variabil asupra nivelului proteinelor totale și fracțiilor lor, în funcție de condițiile experimentale sau clinice. Astfel, cărbunii activați de tip SKN (SKNP-1 și SKNP-2) influențau mai puțin nivelul proteinelor totale la animalele cu icter mecanic, cu menținerea nivelului albuminelor [97]. Totodată, autorii au constatat că acești adsorbanți manifestau o tendință de creștere a proteinelor totale și albuminelor la pacienții cu obturarea căilor biliare, supuși intervenției chirurgicale. Tiutikov V.V. et al. [204] au constatat că includerea enterosorbției (polifepan) în tratamentul complex al pacienților cu sindromul insuficienței poliorganice în cadrul endo- și exotoxicozelor nu s-a soldat cu modificări esențiale ale nivelului proteinelor totale. Cărbunele fibros aktilen-1 practic nu adsoarbe albumina [137].

Petuhov A.B. et al. [168], la utilizarea enterosgelului timp de 21 zile la pacienții cu patologie gastrointestinală (sindromul postrezețional al stomacului, sindromul de malabsorbție, sindromul colonului iritabil), au demonstrat că enterosorbantul manifesta o tendință de creștere a proteinelor totale, probabil, pe baza fracției globulinice (cu 12%), deoarece nivelul albuminelor practic nu se schimba.

Maev I.V. et al. [144] nu au depistat modificări esențiale ale nivelului proteinelor totale la bolnavii cu sindrom diareic cronic.

În intoxicațiile profesionale cu solvenți organici, utilizarea cărbunelui SUMS s-a soldat cu ameliorarea funcției de sinteză a proteinelor, prin creșterea nivelului  $\alpha$ - și  $\beta$ -globulinelor [219].

La bolnavii cu cardiopatie ischemică, enterosgelul contribuia la normalizarea indicilor metabolismului azotat (creatininei, ureei), proteinelor totale și albuminelor [213].

Prin urmare, studiile experimentale și clinice confirmă ipoteza că cărbunii noi Medicas E și Carbosem nu influențează vădit nivelul proteinelor și fracțiilor lor, deoarece predomină volumul mezo- și microporilor, manifestând un efect modulator asupra homeostaziei organismului. Iar rezultatele obținute ne permit să conchidem că administrarea enterosorbanților CM și Medicas E în doze de 500 mg/kg contribuie la scăderea concentrației proteinelor totale și a albuminei în

serul sangvin. În baza celor expuse mai sus putem afirma că enterosorbantii, în dozele folosite, provoacă o hipoproteinemie și albuminemie statistic veridice cu lotul-martor.

La determinarea nivelului ureei s-a constatat o tendință de scădere a acestuia la utilizarea cărbunilor activați timp de 10 zile (tab. 3.3.3). În aceste condiții, adsorbantul Medicas E manifesta o acțiune mai intensă decât CM, micșorând concentrația ureei de la  $7,04 \pm 0,4$  până la  $6,06 \pm 0,4$  mmol/L ( $p > 0,05$ ). Datele privind influența enterosorbantilor asupra conținutului ureei sunt contradictorii. Astfel, Stavițkaia S.S și coaut. [198] au relevat diminuarea ureei și creatininei la animalele intacte la utilizarea Carboxicamului timp de 10 zile.

Tabelul 3.3.3. Modificările conținutului ureei (mmol/L), creatininei (mmol/L) și acidului uric (mg/dL) în ser la șobolani sub influența enterosorbției timp de 10 zile cu cărbunele medicinal și Medicas E ( $M \pm m$ )

Nr. lot.	Condițiile experienței	Ureea	Creatinina	Acidul uric
1.	Lotul-martor	$7,04 \pm 0,4$	$79,6 \pm 4,1$	$157,6 \pm 2,35$
2.	CM	$6,90 \pm 0,44$	$76,6 \pm 4,3$	$167,7 \pm 5,52$
3.	Medicas E	$6,06 \pm 0,4$	$75,5 \pm 4,1$	$169,8 \pm 4,3^*$

Notă: \* – modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,05$ ).

Ureea, indiscutabil, constituie un indice important, ce reflectă gravitatea sindromului de endotoxicoză și capacitatea de eliminare a acesteia din organism. Studiile experimentale au demonstrat că adsorbantul nou Medicas E manifesta o capacitate de diminuare a nivelului ureei în sânge la o utilizare de scurtă durată și în doze de 20 mg/100 g, fără a influența acest parametru la administrarea timp de o săptămână. O tendință similară manifesta și Carbosemul [14]. Dici putem conchide: cărbunii cercetați pot fi eficienți în eliminarea ureei la folosirea în doze comparativ mari și într-un termen scurt. Deși ureea are o masă moleculară mai mică decât creatinina, adsorbția ei este mai puțin evidentă, posibil, prin faptul că predomină procesele de fixare mecanică a metabolitului, pe când la creatinină se pot forma unele tipuri de legături, cu scindarea ulterioară a produsului azotat.

Studiile *in vitro* au demonstrat că adsorbantul NCAU-350 manifesta o capacitate slabă de adsorbție a ureei (22%) din soluțiile monocomponente [7]. Proprietăți similare față de uree manifestau și cărbunii medicinali de tipul SKN-4M, SKN-P2. Din soluțiile tricomponente ureea era extrasă ceva mai slab (cu 5%). Acest fenomen poate fi explicat prin proprietățile tensioactive ale produselor azotate [7].

Petuhov A.B. et al. [168] au depistat la pacienții cu patologie gastrointestinală (sindromul

postrezețional al stomacului, sindromul de malabsorbție, sindromul colonului iritabil) micșorarea conținutului ureei sub influența enterosgelului.

Maev I.V. et al. [144] au stabilit la bolnavii cu sindrom diareic cronic o tendință de diminuare a ureei.

Studiile experimentale și clinice au remarcat capacități diferite de adsorbție a ureei de către cărbunii activați, inclusiv de Medicas E și Carbosem, cauzate, posibil, de condițiile inițiale (*in vitro*, *in vivo*, procese patologice). Eficacitatea redusă de adsorbție a ureei față de creatinina este determinată, probabil, de masa moleculară mai mică a ureei, care, în acest caz, va fi înglobată preponderent de micropori, cu un volum mai mic decât al cărbunelui. Nu poate fi exclus faptul că în cazul sorbției concurente, creatinina și alți metaboliți prezenți în mediu pot ocupa mezo- și microporii, cu diminuarea fixării ureei.

Un alt parametru caracteristic metabolismului azotat este creatinina – metabolit endogen, care se determină pentru a aprecia funcția detoxicantă a ficatului și funcția de eliminare a rinichilor. La utilizarea cărbunilor activați timp de 10 zile, s-a determinat o scădere nesemnificativă a nivelului creatininei în sânge (tab. 3.3.3). Astfel, CM micșora conținutul metabolitului azotat de la  $79,6 \pm 4,1$  până la  $76,6 \pm 4,3$ , iar adsorbantul Medicas E – de la  $79,6 \pm 4,1$  până la  $75,5 \pm 4,1$  mmol/L ( $p > 0,05$ ). Studiile anterioare au demonstrat că administrarea CM și Medicas E timp de 2 și 7 zile nu modifică esențial creatinina în ser [14].

În studiile *in vitro*, adsorbantul NCAU-350 manifesta o capacitate maximă de adsorbție a creatininei (100%) din soluțiile monocomponente [7]. Cărbunele medicinal și cei de tipul SKN-4M, SKN-P2 au manifestat o capacitate ceva mai mică de adsorbție a creatininei decât adsorbantul NCAU-350. Din soluțiile tricomponente creatinina se fixa în același volum și cu aceeași viteză, în timp ce ureea era extrasă ceva mai slab (cu 5%). Fenomenul poate fi explicat prin proprietățile tensioactive ale produselor azotate [7].

L. Cigrin [7], în studiile *in vivo*, a constatat că cărbunele NCAU-350, în doză unică de 400 mg/kg, reducea nivelul creatininei, în timp ce cărbunele medicinal nu modifica acest indice. În aceleași condiții, conținutul ureei a crescut sub influența ambilor adsorbanți. Date similare au obținut și Beleakov N.A. [50], Iariomenko O.V. [223] la șobolani și la bolnavi. Autorii presupun că cărbunii ar activa procesele catalizatoare de biotransformare a substanțelor toxice în mai puțin toxice [7]. În cazul salmonelozei experimentale, cărbunele medicinal și NCAU-350 reduceau nivelul creatininei și-l creșteau pe cel al ureei [7].

Tiutikov V.V. et al. [204] au constatat că includerea enterosorbției (polifepan) în tratamentul complex al pacienților cu sindromul infecției poliorganice în cadrul endo- și exotoxicozelor s-a soldat cu micșorarea nivelului creatininei. Enterosorbantii de tip SKN,

îndeosebi cu proprietăți fizico-chimice înalte față de toxinele uremice, manifestau un efect pozitiv la pacienții cu insuficiență renală cronică [139]. Mai mult decât atât, a fost demonstrată capacitatea cărbunilor de a manifesta activitate catalitică față de creatinină, reflectată prin posibilitatea scindării compusului pe suprafața sa până la produse intermediare, cu adsorbția ulterioară în porii de alt nivel decât cei ce au fixat creatinina. Autorii consideră că mecanismul enterosorbției se reduce, de obicei la fixarea toxinelor uremice pe suprafața cărbunelui în intestinul subțire, ce exclude posibilitatea reabsorbției în sânge din intestinul gros.

Enterosorbantul AST-120 micșora conținutul creatininei la pacienții cu insuficiență renală cronică, precum și nivelul indoxilsulfatului în sânge și urină, care se consideră de asemenea o toxină uremică [139].

La pacienții cu boli alergice, cărbunii activați SKN și SKN<sub>o</sub> (oxidat), folosiți ca hemosorbanți, contribuiau la micșorarea nivelului creatininei în sânge [115]. Autorul a demonstrat de asemenea că acești enterosorbanți extrăgeau complet aminoacizii – histidina, tirozina, fenilalanina și marcat leucina, izoleucina, metionina – din serul de bovine, indiferent de pH, iar la un mediu neutru sau alcalin – a alaninei și argininei. Adsorbantul SKN<sub>o</sub> în mediu acid (pH – 4,2) fixa totalmente arginina și lizina. Ambii adsorbanți mai puțin adsorbeau așa aminoacizi ca serina, prolina, glicina, valina, treonina.

Petuhov A.B. et al. [168], la utilizarea enterosgelului timp de 21 zile la pacienții cu patologie gastrointestinală (sindromul postrezețional al stomacului, sindromul de malabsorbție, sindromul colonului iritabil), au relevat că sub influența enterosorbantului se reducea conținutul creatininei.

Maev I.V. et al. [144], la bolnavii cu sindromul diareic cronic, au constatat că nivelul creatininei manifesta tendință de majorare.

Astfel, studiile experimentale (*in vitro* și *in vivo*) și cele clinice demonstrează că enterosorbantii, inclusiv cărbunii activi, în majoritatea cazurilor extrăgeau eficient creatinina din soluțiile mono- și policomponente sau din mediile organismului, precum și diminuau nivelul creatininemiei la pacienții cu patologii hepatice și renale. Efectul enterosorbției este determinat de adsorbția nemijlocită a metabolitului azotat de către rețeaua de mezo- și micropori, inclusiv a cărbunelui studiat, precum și de ameliorarea funcției organelor de detoxicare a organismului (ficatului, rinichilor).

Acidul uric, un produs azotat final, este utilizat ca test al capacității adsorbante a enterosorbantilor. La utilizarea enterosorbantilor timp de 10 zile s-a constatat o majorare a concentrației acidului uric în sânge (tab. 3.3.3). În acest caz adsorbantul Medicas E provoca o

creștere mai semnificativă a parametrului studiat de la  $157,6 \pm 2,35$  până la  $169,8 \pm 4,3$  mg/dL ( $p < 0,05$ ), în comparație cu CM.

Cercetările *in vivo* pe animale intacte ne-au relevat că cărbunele Medicas E la utilizarea timp de 2 și 7 zile, micșora semnificativ concentrația acidului uric [14]. Efectul era dependent de doza adsorbantului (mai marcat la cea de 20 mg/100 g) și de durata utilizării lui (o săptămână). Astfel, cărbunele nou din sâmburi de fructe și coji de nuci, paralel cu acidul uric, manifestă un efect similar la extragerea creatininei. Posibil, acest efect va fi mai pronunțat în condiții de hiperuricemie. Astfel, Petuhov A.B. et al. [168] au depistat la pacienții cu patologie gastrointestinală (sindromul postrezețional al stomacului, sindromul de malabsorbție, sindromul colonului iritabil) micșorarea concentrației acidului uric sub influența enterosgelului.

Cercetările efectuate au remarcat că cărbunele nou Medicas E nu provoca devieri importante ale parametrilor metabolismului proteic la animalele intacte; ei rămâneau în limitele fiziologice. Deci, putem conchide că homeostazia organismului se va menține prin purificarea mediilor interne și amplificarea epurării sau metabolizării unor produse intermediare, cu ameliorarea efortului asupra organelor de detoxicare a organismului.

Tabelul 3.3.4. Modificările concentrației bilirubinei ( $\mu\text{mol/L}$ ) în ser la șobolani sub influența enterosorbției timp de 10 zile cu cărbunele medicinal și Medicas E ( $M \pm m$ )

Nr. lot.	Condițiile experienței	Bilirubina	
		totală	directă
1.	Lotul-martor	$6,96 \pm 0,52$	$0,85 \pm 0,10$
2.	CM	$8,04 \pm 0,26$	$0,85 \pm 0,13$
3.	Medicas E	$7,63 \pm 0,28$	$0,55 \pm 0,06^*$

Notă: \* - modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,05$ ).

Nivelul bilirubinei totale în sânge, la utilizarea cărbunilor activi avea o tendință de creștere. În același timp, conținutul bilirubinei directe nu se modifica sub influența CM (tab. 3.3.4), dar se micșora esențial la folosirea timp de 10 zile a adsorbantului Medicas E – de la  $0,85 \pm 0,10$  până la  $0,55 \pm 0,06$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,05$ ).

Adsorbantii combinați Ultrasorb și Carboxicam, utilizați timp de 10 zile, nu au influențat nivelul bilirubinei totale la animalele intacte [198].

În prezent, studierea parametrilor metabolismului lipidic (lipidelor totale, colesterolului total și fracțiilor lui, trigliceridelor) reprezintă o investigație de rutină, datorită datelor epidemiologice, experimentale și clinice, ce confirmă corelațiile dintre dereglările lor și dezvoltarea aterosclerozei. S-a stabilit rolul intestinului în procesele de absorbție, reabsorbție,

sinteză și metabolism al lipidelor, colesterolului și lipoproteinelor. Din aceste considerente, utilizarea enterosorbției, ca metodă de corectare a dislipidemiilor primare și/sau secundare, are o importanță medicală și socială. S-a demonstrat că utilizarea cărbunilor activați se soldează cu efect hipolipemiant [117, 175, 164, 174, 176, 170]. Din aceste considerente s-a studiat influența cărbunelui nou Medicas E asupra trigliceridelor, lipidelor și colesterolului total la utilizarea de scurtă și de lungă durată la animalele intacte.

Administrarea cărbunilor activați în doza de 500 mg/kg timp de 10 zile contribuia la diminuarea nesemnificativă a nivelului colesterolului în sânge (tab. 3.3.5). La folosirea CM s-a constatat o scădere a concentrației trigliceridelor de la  $0,50 \pm 0,04$  până la  $0,38 \pm 0,01$  mmol/L ( $p < 0,05$ ). În același timp, utilizarea adsorbantului Medicas E nu a influențat semnificativ nivelul trigliceridelor în sânge (tab. 3.3.5). Posibil, în aceste condiții, CM contribuie la o adsorbție preponderentă a lipoproteidelor de densitate foarte mică (VLDL), bogate în trigliceride, în timp ce adsorbția celor de densitate mică (LDL), cu un conținut mai înalt de colesterol, este mai puțin influențată de ambii cărbuni activați.

Tabelul 3.3.5. Modificările concentrației colesterolului și trigliceridelor (mmol/L) în ser la șobolani sub influența enterosorbției timp de 10 zile cu cărbunele medicinal și Medicas E ( $M \pm m$ )

<b>Nr. lot.</b>	<b>Condițiile experienței</b>	<b>Colesterolul total</b>	<b>Trigliceridele</b>
1.	Lotul-martor	$1,86 \pm 0,17$	$0,50 \pm 0,04$
2.	CM	$1,79 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,01^*$
3.	Medicas E	$1,78 \pm 0,04$	$0,53 \pm 0,06$

Notă: \* - modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,05$ ).

Datele literaturii, în acest aspect, sunt contradictorii. Astfel, Paramonova G.I. et al. [163], Lopatkin I.P., Lopuhin Iu.M. [138], Remezova O.V. et al. [174] au constatat în condiții experimentale diminuarea nivelului lipidelor totale în ser, în timp ce, Beleakov N.A. [220] în studiile pe voluntari, a remarcat o creștere a lipidelor totale la o utilizare timp de 10 zile.

La animalele intacte, administrarea unei singure doze de 400 mg/kg de cărbune medicinal și adsorbant NCAU-350 a contribuit la creșterea concentrației trigliceridelor în sânge [7]. În același timp, adsorbantul Medicas E, administrat în doza de 10 mg/100 g timp de 2 zile, nu influența semnificativ nivelul trigliceridelor, lipidelor și colesterolului total, iar în doza de 20 mg/100 g manifesta un efect hipocolesteremiant. La utilizarea timp de 7 zile, cărbunele nou reducea nivelul parametrilor studiați într-o manieră dozodependentă. Cărbunele activ Carbosem,

în condiții similare, provoca o hipocolesterolemie, fără a modifica conținutul trigliceridelor [14].

Studierea influenței Carboxicamului asupra metabolismului lipidic la animalele intacte timp de 10 zile a demonstrat o scădere a conținutului lipidelor totale, colesterolului și trigliceridelor [198]. În același timp, adsorbantul Ultrasorb nu a provocat, în condiții similare, modificări esențiale ale parametrilor respectivi.

Cărbunele fibros aktilen-1 adsorbea eficient acizii biliari, trigliceridele și parțial colesterolul din plasmă [137].

Cărbunii activați de tipul SKN, utilizați ca hemosorbanți, micșorau conținutul lipidelor totale, colesterolului și trigliceridelor în sângele pacienților cu maladii alergice [115].

Davâdov V.I. et al. [97] au constatat că cărbunii activați de tipul SKN (SKNP-1 și SKNP-2) extrăgeau mai activ acizii biliari (cholic și glicocholic) din soluțiile apoase standard decât carbolenul. Autorii menționează că aceștia se deosebesc de cărbunele medicinal prin faptul că ei sunt lipsiți de macropori, dar conțin mezopori cu un diametru de 35 nm, îndeosebi SKNP-2, ce îndeplinesc funcție transportatoare, mezopori înguști (1,5-3 nm) și supermicropori (mai ales SKNP-2 – 0,5-0,8 nm). În același timp, suprafața relativă a mezopozilor (după benzol) constituie 130 m<sup>2</sup>/g și 90 m<sup>2</sup>/g pentru SKNP-2 și SKNP-1 și doar 1,38 m<sup>2</sup>/g pentru cărbunele activ. Anume datorită acestor proprietăți și, îndeosebi, a conținutului mai mare de micropori de tranziție (supermicropori), adsorbantul SKNP-2 adsorbea mai activ acizii cholic și glicocholic. Un tablou similar s-a observat și la extragerea acizilor biliari și colesterolului din bilă. În afară de particularitățile structurale enumerate mai sus, s-a depistat că adsorbția acizilor biliari și colesterolului depinde și de natura chimică a suprafeței [97]. Astfel, cărbunii oxidați SKNPo fixau mai slab acizii biliari și colesterolul decât cei activați. Adsorbantul SKNP-2 adsorbea acizii biliari de 2 ori mai activ decât carbolenul.

Cărbunii SKNP-1 și SKNP-2 contribuiau la o eliminare mai intensă (prin scaun) a acizilor biliari, fără a influența spectrul acestora la animalele cu icter mecanic [97]. Adsorbanții respectivi influențau pozitiv spectrul lipidic la bolnavii cu obstrucție a căilor biliare supuși intervenției chirurgicale [97]. Astfel, s-a constatat o scădere a nivelului colesterolului, trigliceridelor și o creștere a nivelului HDL.

Cantități considerabile de colesterol și produsele lui de degradare, precum și de acizi biliari se determină în intestin. Din aceste considerente, diferiți adsorbanți (fibrele alimentare etc.), adsorbind colesterolul și acizii biliari, pot exercita o acțiune hipolipemiantă și antiaterosclerotică [174]. În studiu au fost folosiți enterosorbanți naturali (celuloză microcristalină, polifepan), sintetici (vaulen – cărbune fibros), SKNP-1 și SKNP-2 (cărbuni sferici) și sechestranții acizilor biliari (colestiramină, vazozan II – colestiramina granulată îmbogățită cu pectină). După

adsorbția cholatului de sodiu, enterosorbanții au format următorul șir (în ordine descrescândă): vazozan II (86,1%)>colestiramină (70%)>pectine(45,6%)>celuloză (40,8%)>polifepan (34,4%)>vaulen (18,1%)>SKNP-2 (9,7%)>SKNP-1 (5,8%) [174]. Studiul extragerii colesterolului din soluția alcoolică a demonstrat că enterosorbanții sintetici (vaulen, SKNP-2, SKNP-1) manifestau un efect mai marcat decât cei naturali (vazozan II, pectină, celuloză, polifepan – 0,5-1,1 %). La animalele cu dietă hipercolesterinemică (șobolani, cobai) se constata o creștere considerabilă a lipidelor în sânge și ficat. Colesteramina micșora nivelul colesterolului total și al trigliceridelor în sânge și ficat, cu creșterea HDL [174]. Un efect mai mare aveau vazozan II, celuloza, polifepanul, în timp ce enterosorbanții sintetici cedau sechestrantului acizilor biliari (vaulen>SKNP-2>SKNP-1). Astfel, autorii au concluzionat că *in vitro* enterosorbanții naturali cuplau mai activ sărurile acizilor biliari, iar cei sintetici (sferici și fibroși) – colesterolul din soluția alcoolică, ceea ce permite de a recomanda celuloza, polifepanul, fibrele alimentare în dieta persoanelor cu tendință de creștere a lipidelor în sânge.

Mecanismul acțiunii hipolipemiante a polifepanului se datorează cuplării acizilor biliari în intestin și limitării accesului lor în ficat. Sinteza lor din colesterol crește datorită prezenței unui număr considerabil de grupe funcționale [136].

Petuhov A.B. et al. [168] au constatat diminuarea nivelului colesterolului total cu 16% fără modificări esențiale ale trigliceridelor la pacienții cu patologii ale tubului digestiv (sindromul de malabsorbție, sindromul postrezețional al stomacului, sindromul colonului iritabil) după utilizarea enterogelului timp de 21 zile.

Maev I.V. et al. [144] nu au depistat modificări ale conținutului lipidelor totale, trigliceridelor cu o tendință de reducere a concentrației colesterolului total după 14 zile de folosire a enterogelului la bolnavii cu diaree cronică.

La pacienții cu cardiopatie ischemică, enterogelul contribuia la diminuarea nivelului colesterolului total, colesterolului lipoproteinelor cu densitate mică și indicelui aterogenității fără modificări esențiale ale conținutului colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare și trigliceridelor [213]. Eficacitatea adsorbantului era mai marcată și mai stabilă la bolnavii cu hipercolesterolemie și cu o micșorare mai vădită a colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare (creștea mai evident).

În baza datelor obținute și a celor din literatură, putem concluziona: cărbunii activi vor exercita o influență benefică asupra metabolismului lipidic, îndeosebi la o utilizare de durată, datorită structurii bine dezvoltate de mezo- și micropori. În acest caz are loc adsorbția nemijlocită a compușilor lipidici, precum și a acizilor biliari, necesari pentru emulgarea, hidroliza și absorbția lipidelor. Astfel, efectul hipolipemiant se datorează mecanismelor directe



(epurarea sucurilor digestive de produsele metabolismului lipidic) și indirecte (sechestrarea acizilor biliari, accelerarea eliminării lipidelor din sânge și ficat în intestin).

Activitatea transaminazelor, îndeosebi a AlAT, ce reflectă starea funcțională și structurală a ficatului, poate servi drept indice biochimic al eficacității enterosorbției, utilizată în tratamentul diferitor maladii ale tubului digestiv, inclusiv și hepatice. La utilizarea cărbunilor activați în doza de 500 mg/kg timp de 10 zile s-au constatat un șir de modificări în spectrul enzimelor. În aceste condiții, CM induce majorarea veridică a activității transaminazelor (tab. 3.3.6). Folosirea adsorbantului 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 ( $p > 0,05$ )). Analiza datelor din literatură ne relevă modificări contradictorii ale activității transaminazelor, care sunt dependente de tipul enterosorbantilor, doza lor și durata utilizării.

Tabelul 3.3.6. Modificările activității aminotransferazelor (nmol/s-L) și fosfatazei alcaline (IU/L) în ser la șobolani sub influența enterosorbției timp de 10 zile cu cărbunele medicinal și Medicas E ( $M \pm m$ )

Nr. lot.	Condițiile experienței	AsAT	AlAT	FAI
1.	Lotul-martor	$224,7 \pm 12,1$	$77,9 \pm 4,36$	$261,4 \pm 20,6$
2.	CM	$260,5 \pm 13,7$	$133,8 \pm 8,92^*$	$349,9 \pm 14,2^*$
3.	Medicas E	$225,8 \pm 6,3$	$92,1 \pm 6,00$	$228,2 \pm 32,7$

Notă: \* - Modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,05$ ).

Studiile *in vivo* pe șobolani intacti au remarcat că activitatea AsAT nu suferea modificări esențiale la administrarea cărbunelui medicinal și, îndeosebi, a adsorbantului Medicas E după 2 zile de ingerare. Totodată, ultimul reducea activitatea acesteia după 7 zile în doza de 10 mg/100g.

Modificarea activității AlAT avea un caracter stabil și dozodependent pentru Medicas E, manifestat prin diminuarea ei mai accentuată după 7 zile.

La utilizarea Carbosemului timp de 14 zile s-a evidențiat o micșorare neveridică a activității AsAT și AlAT [5]. Practic, aceeași dinamică a activității transaminazelor se constata și la voluntari după 10 zile de utilizare a preparatului Medicas E [14]. Posibil că efectul este cauzat de acțiunea detoxicantă a adsorbantului, relevată prin reducerea concentrației peptidelor cu masa moleculară medie, ce servește drept indice tipic al sindromului de exo- și endointoxicație. Date similare a obținut și Beleakov N.A. [220] după administrarea polifepanului, când activitatea transaminazelor nu suferea modificări esențiale nici după o zi, nici peste o lună, deși persista o

tendință ușoară de majorare. În așa fel, studiile pe animale intacte și voluntari nu s-au soldat cu devieri esențiale în activitatea transaminazelor, ele fiind determinate de starea indivizilor practic sănătoși. Drept confirmare sunt unele cercetări *in vitro*, când cărbunii activați, folosiți ca hemosorbanti, practic nu adsorbeau din plasma pacienților cu diferite maladii substanțele cu masa moleculară mare, inclusiv unele enzime ca AsAT și AlAT [35]. Și dimpotrivă, se constata o creștere a activității AlAT după perfuzia prin coloana cu hemosorbant, datorită intensificării proceselor de adsorbție a produselor intermediare, cu detoxicarea organismului.

Fosfataza alcalină, prezentă în plasmă, reprezintă o enzimă membranară, de regulă, de origine hepatică și osoasă. Rolul ei se reduce la reglarea activității secretorii a epiteliului biliar, detoxifierea endotoxinelor și participarea în absorbția și transportul lipidelor. La subiecții sănătoși, fosfataza alcalină poate avea variații largi, iar activitatea ei este determinată, în cea mai mare parte, de inducerea sintezei prin concentrația crescută a acizilor biliari și mai puțin – prin epurarea sau excreția din circulație. Determinarea activității FAI în serul șobolanilor intacti a evidențiat o creștere a ei 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 adsorbantului 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.

Analiza rezultatelor obținute și celor din literatură denotă că utilizarea cărbunilor activați studiați timp de 10 zile, la animalele intacte nu s-a soldat cu modificări esențiale ale parametrilor metabolismelor glucidic, proteic și lipidic; nici activitatea markerilor enzimatici, ce determină homeostazia organismului, nu a suferit schimbări. Devierile elucidate sunt în limitele fiziologice și depind de particularitățile individuale ale proceselor metabolice. Rezultatele obținute confirmă postulatul că enterosorbantii vor manifesta efectele scontate (hipoglicemic, hipolipemiant, detoxicant etc.) în cazul maladiilor și stărilor patologice, când parametrii biochimici respectivi vor prezenta o concentrație sporită, reflectând aspectele etiologice și patogenice ale acestora.

### **3.4. Concluzii la capitolul 3**

1. Adsorbantul Medicas E a preîntâmpinat dezvoltarea convulsiilor și decesul șobolanilor în intoxicația acută cu amitriptilină.
2. Medicas E, în comparație cu cărbunele medicinal, a avut efecte benefice mai marcate în intoxicația cu propranolol, isoniazidă și digoxină, manifestate prin creșterea semnificativă a perioadei latente a convulsiilor și a decesului, precum și prin reducerea cu 40-90% a letalității animalelor.

3. Enterosorbantul Medicas E, la utilizarea timp de 10 zile în doza de 500 mg/kg, a determinat o scădere neesențială a numărului eritrocitelor, cu o creștere a conținutului mediu de hemoglobină într-o hematie, precum și o trombocitopenie, leucocitoză și limfocitoză ușoară, ce oscilau în limitele valorilor de referință.
4. Cărbunii activați nu modificau semnificativ nivelul glucozei, colesterolului, trigliceridelor, ureei, creatininei, bilirubinei la animalele sănătoase, dar determinau o hipoproteinemie, hipoalbuminemie și hiperuricemie ușoară.
5. Utilizarea adsorbantului Medicas E în doza de 500 mg/kg timp de 10 zile nu a influențat semnificativ activitatea transaminazelor și fosfatazei alcaline la animalele sănătoase.
6. Cărbunele nou Medicas E, în dozele recomandate ca adsorbant și antidot nespecific, nu a modificat esențial parametrii metabolismelor glucidic, proteic, lipidic și activitatea enzimelor, fapt ce denotă inofensivitatea adsorbantului la utilizarea de durată (10 zile).

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

Stresul oxidativ reprezintă perturbările oxidative produse de radicalii liberi ai oxigenului atât la nivel celular, cât și al întregului organism. El se manifestă printr-un dezechilibru în sistemele pro- și antioxidant, prin formarea excesivă a radicalilor liberi sau epuizarea capacității antioxidante a organismului. Majoritatea proceselor biologice și patologice se caracterizează prin implicarea sistemelor pro- și antioxidant, iar studierea activității acestora este justificată atât pentru elucidarea aspectelor patogenice ale proceselor patologice, cât și pentru implicațiile terapeutice ale unor remedii cu proprietăți antioxidante. 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 o deteriorare marcată a funcțiilor lui [54, 162, 175].

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

Patologia hepatitei acute și/sau cronice de origine virală, toxică sau de altă genă se caracterizează printr-un complex de sindroame (citotoxic, colestatic, hepatopriv, inflamator), care, în final, se vor complica cu cel de endointoxicație, cauzat de acumularea, intensificarea formării sau dereglarea eliminării unui șir de metaboliți intermediari și finali. În tratamentul complex, un rol important le revine metodelor de detoxicare, inclusiv enterosorbției, care, fiind accesibilă și inofensivă, poate fi utilizată atât în condiții de ambulatoriu, cât și de staționar [64, 63, 124, 94, 95, 39, 91].

În condiții experimentale, pentru modelarea afecțiunilor hepatice se folosesc un șir de substanțe toxice și medicamente: tetraclorura de carbon, paracetamolul, tetraciclina, D-galactozamina, brombenzolul, alcoolul etc. Conform recomandărilor metodice, modelarea hepatitei toxice acute cu tetraclorură de carbon ( $\text{CCl}_4$ ) se consideră o metodă clasică de studiere a eficacității preparatelor cu presupusă acțiune hepatoprotectoare sau a unor metode de tratament, inclusiv a enterosorbției, ce pot ameliora dezvoltarea și evoluția leziunilor hepatice.

În baza celor relatate, putem afirma că s-au efectuat cercetări experimentale în vederea elucidării eficacității adsorbantului nou Medicas E (în doze de 500 mg/kg) în hepatita toxică acută (HTA).

Rezultatele experiențelor au demonstrat că tetraclorura de carbon la a 8-a zi provoca modificări esențiale ale parametrilor biochimici. Sub influența toxicului, în serul șobolanilor a

crescut evident activitatea transaminazelor. Astfel, activitatea aspartataminotransferazei (AsAT) s-a majorat de la  $234,1 \pm 13,5$  până la  $441,4 \pm 40,8$  nmol/s.L ( $p < 0,05$ ), fiind în reducere după 14 zile de proces patologic (tab. 4.1). Efecte similare în hepatita toxică acută au constatat un șir de autori [83, 154, 3, 129, 230, 4, 63, 95, 314, 122, 267, 304, 324, 310, 172, 233, 241, 280, 288, 193, 211, 226, 227, 262, 286, 295, 303, 311]. O stare de hipertransaminazemie s-a relevat și în alte afecțiuni toxice ale ficatului, precum intoxicația cu alcool etilic [109], paracetamol [12, 30, 28, 31, 29, 311], fenilefrină [11].

Administrarea cărbunelui medicinal s-a soldat cu o tendință de diminuare a activității AsAT la șobolanii cu hepatită toxică acută după 7 zile, cu normalizarea fermentemiei după 14 zile de utilizare (tab. 4.1). Tratamentul animalelor cu afecțiune hepatică cu adsorbantul Medicas E timp de o săptămână nu a modificat esențial activitatea AsAT, dar după 2 săptămâni de utilizare o normaliza (tab. 4.1).

Studiul modificărilor activității alaninaminotransferazei (AlAT) în serul șobolanilor cu hepatită toxică acută ne-a relevat o majorare de circa 4 ori a activității enzimei la a 8-a zi a procesului patologic, cu normalizarea ei la a 15-a zi (tab. 4.1). Enterosorbția cu cărbunele medicinal reducea semnificativ activitatea AlAT după 7 zile, în timp ce adsorbantul Medicas E provoca o diminuare mai puțin semnificativă. Utilizarea cărbunilor activați timp de 14 zile la animalele cu HTA a contribuit la normalizarea activității transaminazei (tab. 4.1).

Colestaza este un sindrom caracteristic pentru HTA indusă prin  $\text{CCl}_4$ , ce se manifestă prin creșterea activității fosfatazei alcaline (FAI), 5-nucleotidazei, gama-glutamyltranspeptidazei ( $\gamma$ -GGP), bilirubinei și fracțiilor ei.

Analiza activității fosfatazei alcaline (FAI) în serul șobolanilor cu hepatită toxică acută ne-a demonstrat o tendință de creștere a ei de la  $208,8 \pm 24,5$  IU/L până la  $316,6 \pm 20,3$  IU/L ( $p < 0,05$ ) după a 7-a zi. Date similare conțin și studiile experimentale ale unor autori: Ubeeva I.P. și coaut. [205], Vengherovski A.I. și coaut. [63, 64], Grek O.R. și coaut. [91], Khan S.A. și coaut. [271], Yemitan O.K. și coaut. [324], Jayakumar T. și coaut. [267], Rao G.M. și coaut. [304], Chandan B.K. și coaut. [241], precum și unele studii clinice: Scalăga I.M. și coaut. [194], Kolpakov M.A. și coaut. [123], Karteli N.T. și coaut. [116], Lineva M.T. [137], Paturina N.G. și coaut. [165]. Колотилова М.Л. [122], Ратникова Л.И., Пермитин М.И. [172], Ситников И.Г. и др. [193], Nada S.A. et al. [295], Raghavendra R. et al. [303], Sindhu E.R. et al. [311], Ahmed F., Urooj A. [266], Mahesch A. et al. [286], Hsu Y.W. et al. [262], Akindele A.J. et al. [227]. Utilizarea CM timp de 7 zile a contribuit la diminuarea activității fosfatazei alcaline față de lotul de control, în care șobolanii au fost pretratați cu  $\text{CCl}_4$  (tab. 5.1). Enterosorbantul Medicas E

reducea activitatea enzimei respective de la  $316,6 \pm 20,3$  până la  $281,3 \pm 13,2$  IU/L ( $p > 0,05$ ).

Tabelul 4.1. Modificările activității aminotransferazelor (nmol/s·L) și fosfatazei alcaline (IU/L) în ser la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției ( $M \pm m$ )

Nr. lot.	Condițiile experienței	AsAT	AIAT	FAI
<b>7 z i l e</b>				
1.	Lotul-martor	$234,1 \pm 13,5$	$87,7 \pm 6,8$	$208,8 \pm 24,5$
2.	CCL <sub>4</sub> (lotul de control)	$441,4 \pm 40,8$ P(1,2)<0,05	$345,5 \pm 58,9$ P(1,2)<0,05	$316,6 \pm 20,3$ P(1,2)<0,05
3.	CCL <sub>4</sub> + CM	$366,0 \pm 27,2$ P(1,3)<0,05 P(2,3)>0,05	$239,78 \pm 55,4$ P(1,3)<0,05 P(2,3)>0,05	$245,56 \pm 26,6$ P(1,3)>0,05 P(2,3)<0,05
4.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	$469,5 \pm 36,7$ P(1,4)<0,05 P(2,4)>0,05 P(3,4)<0,05	$272,5 \pm 42,7$ P(1,4)<0,05 P(2,4)>0,05 P(3,4)>0,05	$281,3 \pm 13,2$ P(1,4)<0,05 P(2,4)>0,05 P(3,4)>0,05
<b>14 z i l e</b>				
5.	CCL <sub>4</sub>	$198,0 \pm 9,2$ P(1,5)>0,05	$79,0 \pm 4,5$ P(1,5)>0,05	$239,6 \pm 26,2$ P(1,5)>0,05
6.	CCL <sub>4</sub> + CM	$207,9 \pm 7,3$ P(1,6)>0,05 P(5,6)>0,05	$61,1 \pm 2,6$ P(1,6)<0,05 P(5,6)<0,05	$287,6 \pm 18,4$ P(1,6)<0,05 P(5,6)>0,05
7.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	$213,3 \pm 12,5$ P(1,7)>0,05 P(5,7)>0,05 P(6,7)>0,05	$59,1 \pm 2,2$ P(1,7)<0,05 P(5,7)<0,05 P(6,7)>0,05	$206,4 \pm 35,9$ P(1,7)>0,05 P(5,7)>0,05 P(6,7)>0,05

La șobolanii cu HTA, la a 15-a zi se observa o scădere a activității fosfatazei alcaline (tab. 5.1). Astfel, în lotul de control activitatea FAI în ser a diminuat la a 15-a zi de la  $316,6 \pm 20,3$  IU/L la  $239,6 \pm 26,2$  IU/L ( $p > 0,05$ ). La animalele cu hepatită toxică acută, tratate cu CM, activitatea FAI depășea valorile lotului-martor, în timp ce adsorbantul Medicas E contribuia la normalizarea activității enzimei respective (tab. 4.1).

Studiul concentrației bilirubinei totale, directe și indirecte în serul șobolanilor cu hepatită toxică acută după 7 zile de la dezvoltarea procesului a remarcat majorarea indicelui total din contul fracției directe (tab. 4.2). Date similare au obținut și unii autori în cercetări experimentale [189, 64, 124, 91, 122, 241, 288, 305, 211, 226, 286, 295, 303], și investigațiile clinice [190, 137, 203, 173, 209, 116, 142]. Nivelul bilirubinei totale avea o tendință de creștere, îndeosebi pe contul fracției directe, pe fondalul injectării tetraclorurii de carbon timp de 7 zile și a cărbunelui medicinal (CM), iar în cazul adsorbantului Medicas E – pe contul fracțiilor directe și indirecte.

Tabelul 4.2. Modificările concentrației bilirubinei ( $\mu\text{mol/L}$ ) în ser la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției ( $M \pm m$ )

Nr. lot.	Condițiile experienței	Bilirubina		
		totală	directă	indirectă
<b>7 zile</b>				
1.	Lotul-martor	$6,84 \pm 0,41$	$1,14 \pm 0,1$	$5,70 \pm 0,31$
2.	CCL <sub>4</sub> (lotul de control)	$7,46 \pm 0,49$ P(1,2)>0,05	$1,62 \pm 0,16$ P(1,2)>0,05	$5,84 \pm 0,32$ P(1,2)>0,05
3.	CCL <sub>4</sub> + CM	$8,09 \pm 0,39$ P(1,3)>0,05 P(2,3)>0,05	$2,27 \pm 0,25$ P(1,3) <0,05 P(2,3)<0,05	$5,82 \pm 0,14$ P(1,3)>0,05 P(2,3)>0,05
4.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	$8,96 \pm 0,51$ P(1,4)>0,05 P(2,4)<0,05 P(3,4)>0,05	$2,04 \pm 0,32$ P(1,4)>0,05 P(2,4)>0,05 P(3,4)>0,05	$6,82 \pm 0,19$ P(1,4)>0,05 P(2,4)<0,05 P(3,4)>0,05
<b>14 zile</b>				
5.	CCL <sub>4</sub>	$6,8 \pm 0,25$ P(1,5)>0,05	$0,72 \pm 0,11$ P(1,5)>0,05	$6,08 \pm 0,14$ P(1,5)>0,05
6.	CCL <sub>4</sub> + CM	$3,66 \pm 0,21$ P(1,6)<0,05 P(5,6)<0,05	$1,49 \pm 0,10$ P(1,6)<0,05 P(5,6)<0,05	$2,15 \pm 0,11$ P(1,6)<0,05 P(5,6)<0,05
7.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	$2,91 \pm 0,22$ P(1,7)<0,05 P(5,7)<0,05 P(6,7)<0,05	$0,84 \pm 0,13$ P(1,7)>0,05 P(5,7)>0,05 P(6,7)<0,05	$2,07 \pm 0,09$ P(1,7)<0,05 P(5,7)<0,05 P(6,7)<0,05

După 14 zile, conținutul bilirubinei totale și fracțiilor ei la animalele din lotul cu hepatită toxică acută atinge valorile lotului-martor. Cărbunele medicinal și adsorbantul Medicas E reduceau semnificativ nivelul bilirubinei totale și al fracțiilor ei după 2 săptămâni de administrare (tab. 4.2). Modificările bilirubinei totale în termenele studiate denotă că hiperbilirubinemia se constată în primele 7 zile după modelarea hepatitei toxice, urmând ca în a 2-a săptămână să se normalizeze. Enterosorbantii folosiți, nu influențează deloc hiperbilirubinemia indusă de CCL<sub>4</sub>, dar modifică raportul dintre fracțiile ei, cu predominarea, în termenele precoce ale studiului, a celei directe, ce se elimină ușor pe cale biliară.

La modelarea hepatitei toxice acute, la a 8-a zi se determină o tendință de hipoglicemie, iar după 2 săptămâni – de hiperglicemie (tab. 4.3). Utilizarea CM și adsorbantului Medicas E s-a soldat cu o accentuare a hipoglicemiei induse de hepatotoxic. În termene tardive, utilizarea cărbunilor activați a condus la creșterea nivelului glucozei în sânge, în comparație cu lotul-martor și cel de control (tab. 4.3).

Tabelul 4.3. Modificările concentrației glucozei (mmol/L) în sânge la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției (M ± m)

Nr. lot.	Condițiile experienței	M ± m	P
<b>7 z i l e</b>			
1.	Lotul-martor	7,61± 0,2	
2.	CCL <sub>4</sub> (lotul de control)	7,19± 0,14	P(1,2)>0,05
3.	CCL <sub>4</sub> + CM	6,40± 0,21	P(1,3)<0,05 P(2,3)<0,05
4.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	6,44± 0,25	P(1,4)<0,05 P(2,4)<0,05 P(3,4)>0,05
<b>14 z i l e</b>			
5.	CCL <sub>4</sub>	8,38 ± 0,25	P(1,5)>0,05
6.	CCL <sub>4</sub> + CM	9,30 ± 0,19	P(1,6)<0,05 P(5,6)<0,05
7.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	9,47 ± 0,12	P(1,7)<0,05 P(5,7)<0,05 P(6,7)>0,05



Tetraclorura de carbon, injectată timp de 4 zile, a provocat o diminuare neesențială a nivelului proteinelor totale și albuminei la a 8-a zi, cu normalizarea indicilor la a 15-a zi (tab. 4.4). Cărbunii activați (CM și Medicas E), utilizați în tratamentul afecțiunii hepatice, au manifestat un efect de normalizare a conținutului proteinelor totale și albuminei în termene precoce și tardive (tab. 4.4).

Tabelul 4.4. Modificările conținutului proteinelor totale (g/L) și albuminei (mmol/L) în ser la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției ( $M \pm m$ )

Nr. lot.	Condițiile experienței	Proteinele totale	Albumina
<b>7 z i l e</b>			
1.	Lotul-martor	75,6 ± 1,15	40,2 ± 0,69
2.	CCL <sub>4</sub> (lotul de control)	72,5 ± 1,03 P(1,2) >0,05	35,6 ± 0,97 P(1,2) >0,05
3.	CCL <sub>4</sub> + CM	76,3 ± 1,03 P(1,3) <0,001 P(2,3) >0,05	53,4 ± 9,31 P(1,3) >0,05 P(2,3) >0,05
4.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	73,1 ± 0,76 P(1,4) <0,001 P(2,4) >0,05 P(3,4) <0,05	38,6 ± 1,07 P(1,4) >0,05 P(2,4) >0,05 P(3,4) >0,05
<b>14 z i l e</b>			
5.	CCL <sub>4</sub>	80,3 ± 1,48 P(1,5) >0,05	40,7 ± 0,86 P(1,5) <0,05
6.	CCL <sub>4</sub> + CM	78,5 ± 1,82 P(1,6) >0,05 P(5,6) >0,05	39,8 ± 0,64 P(1,6) <0,05 P(5,6) >0,05
7.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	77,7 ± 2,22 P(1,7) >0,05 P(5,7) >0,05 P(6,7) >0,05	40,1 ± 0,98 P(1,7) <0,05 P(5,7) >0,05 P(6,7) >0,05

Tetraclorura de carbon provoca hepatotoxicitate cu o creștere ne semnificativă a nivelului

ureei la a 8-a și a 15-a zi (tab. 4.5). Enterosorbanții utilizați (CM și Medicas E) în termene precoce ale afecțiunii hepatice produceau o hiperuricemie, care mai târziu, scădea semnificativ (tab. 4.5).

Tabelul 4.5. Modificările activității ureei (mmol/L), creatininei (mmol/L) și acidului uric (mmol/L) în ser la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției ( $M \pm m$ )

Nr. lot.	Condițiile experienței	Ureea	Creatinina	Acidul uric
<b>7 z i l e</b>				
1.	Lotul-martor	5,31 ± 0,33	80,1 ± 3,64	148,9 ± 2,27
2.	CCL <sub>4</sub> (lotul de control)	5,63 ± 0,29 P(1,2)>0,05	65,7 ± 1,30 P(1,2)<0,05	153,1 ± 2,20 P(1,2)<0,05
3.	CCL <sub>4</sub> + CM	7,52 ± 0,25 P(1,3)<0,05 P(2,3)<0,05	59,6 ± 4,02 P(1,3)<0,05 P(2,3)>0,05	143,8 ± 2,44 P(1,3)>0,05 P(2,3)<0,05
4.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	7,27 ± 0,3 P(1,4)<0,05 P(2,4)<0,05 P(3,4)>0,05	75,8 ± 2,62 P(1,4)>0,05 P(2,4)<0,05 P(3,4)<0,05	150,8 ± 3,62 P(1,4)>0,05 P(2,4)>0,05 P(3,4)>0,05
<b>14 z i l e</b>				
5.	CCL <sub>4</sub>	6,45 ± 0,43 P(1,5)>0,05	79,1 ± 4,087 P(1,5)>0,05	146,1 ± 2,41 P(1,5)<0,05
6.	CCL <sub>4</sub> + CM	3,97 ± 0,231 P(1,6)<0,05 P(5,6)<0,05	69,9 ± 2,71 P(1,6)>0,05 P(5,6)>0,05	145,4 ± 1,32 P(1,6)<0,05 P(5,6)<0,05
7.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	4,86 ± 0,558 P(1,7)>0,05 P(5,7)<0,05 P(6,7)>0,05	72,9 ± 2,90 P(1,7)>0,05 P(5,7)>0,05 P(6,7)>0,05	146,6 ± 2,94 P(1,7)<0,05 P(5,7)<0,05 P(6,7)>0,05

La animalele cu afecțiune hepatică experimentală s-a depistat o scădere a nivelului creatininei de la 80,1 ± 3,64 în lotul-martor până la 65,72 ± 1,30 mmol/L ( $p < 0,05$ ) la a 8-a zi, urmând să se normalizeze la a 15-a zi (tab. 4.5). Tratamentul șobolanilor cu hepatită toxică acută cu CM timp de 1 și 2 săptămâni a contribuit la reducerea concentrației creatininei în ser (tab. 4.5).

Adsorbantul Medicas E a manifestat un efect opus hepatotoxicului, contribuind la menținerea indicelui în limitele specifice lotului-martor în termene precoce, iar în cele tardive diminuează conținutul creatininei în comparație cu lotul de control. Posibil, în termene tardive cărbunii activați reduceau creatininemia prin accelerarea eliminării ei prin tubul digestiv.

La modelarea hepatitei toxice acute s-a depistat o creștere nesemnificativă a nivelului acidului uric în ser la a 8-a zi cu normalizarea lui la a 15-a zi (tab. 4.5). Folosirea CM și adsorbantului Medicas E timp de 1 și 2 săptămâni a contribuit la normalizarea conținutului acidului uric în serul șobolanilor cu afecțiune hepatică (tab. 4.5).

Tabelul 4.6. Modificările concentrației a colesterolului total (mmol/L) și trigliceridelor (mmol/L) în ser la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției ( $M \pm m$ )

Nr. lot.	Condițiile experienței	Colesterolul total	Trigliceridele
<b>7 z i l e</b>			
1.	Lotul-martor	1,69 ± 0,1	0,53 ± 0,06
2.	CCL <sub>4</sub> (lotul de control)	1,51 ± 0,06 P(1,2)>0,05	0,43 ± 0,03 P(1,2)>0,05
3.	CCL <sub>4</sub> + CM	1,83 ± 0,12 P(1,3)>0,05 P(2,3)<0,05	0,45 ± 0,03 P(1,3)>0,05 P(2,3)>0,05
4.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	1,62 ± 0,05 P(1,4)>0,05 P(2,4)>0,05 P(3,4)>0,05	0,43 ± 0,02 P(1,4)>0,05 P(2,4)>0,05 P(3,4)>0,05
<b>14 z i l e</b>			
5.	CCL <sub>4</sub>	1,89 ± 0,17 P(1,5)<0,05	0,45 ± 0,02 P(1,5)>0,05
6.	CCL <sub>4</sub> + CM	2,10 ± 0,08 P(1,6)<0,05 P(5,6)>0,05	0,63 ± 0,04 P(1,6)>0,05 P(5,6)<0,05
7.	CCL <sub>4</sub> + Medicas E	2,12 ± 0,11 P(1,7)<0,05 P(5,7)>0,05 P(6,7)>0,05	0,71 ± 0,06 P(1,7)<0,05 P(5,7)<0,05 P(6,7)>0,05

Studiul concentrației colesterolului în serul șobolanilor cu HTA a constatat 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 sporită la a 15-a zi. Administrarea CM în doze de 500 mg/kg la animalele cu afecțiune hepatică s-a soldat cu o creștere a colesterolemiei în termene precoce și tardive, în comparație cu lotul martor și cel de control (tab. 4.6). Cărbunele nou Medicas E manifesta un efect opus hepatotoxicului la utilizarea timp de o săptămână, dar îl intensifica pe cel constatat după 14 zile (tab. 4.6).

Hepatotoxicitatea  $\text{CCl}_4$  s-a manifestat printr-o tendință de hipotrigliceridemie atât la a 8-a zi, cât și la a 15-a zi. Cărbunele medicinal și adsorbantul Medicas E în termenele precoce nu modificau efectul hepatotoxicului, iar în cele tardive majorau esențial nivelul trigliceridelor în ser (tab. 4.6).

$\text{CCl}_4$  posedă o lipofilitate înaltă, datorită cărui fapt pătrunde și se distribuie ușor în organism, cu formarea de depouri în țesutul adipos, precum și în organele parenchimatose, eritrocite. Hepatotoxicul neschimbat se elimină preponderent prin pulmoni, iar la administrarea internă – și prin tubul digestiv. Din sânge dispare mai rapid, pe când eliminarea din depouri are loc mai lent.

$\text{CCl}_4$  își poate realiza efectul hepatotoxic prin molecula integrală (acțiune nespecifică sau neelectrolitică) și/sau prin produsele biotransformării (acțiune specifică). Acțiunea nespecifică este cauzată de proprietățile fizico-chimice, lipofilitatea înaltă și se manifestă prin efect anestezic general, inhibarea activității enzimelor intracelulare și activității contractile a miocardului. Acțiunea specifică se realizează prin interacțiunea  $\text{CCl}_4$  cu citocromul P-450 (izomerele 3A4, 2E1 etc.), cu formarea produselor intermediare, ca  $\text{CCl}_3^-$  și  $\text{Cl}^-$ , a altor radicali liberi, care ulterior interacționează cu lipidele membranare, cu amplificarea proceselor POL [190, 135]. Ultimele completează acțiunea nespecifică printr-o cascadă de modificări: dereglarea proprietăților membranei, cu modificări ale echilibrului electrolitic, ceea ce duce la dereglări ale proceselor bioenergetice, cu perturbări ale funcțiilor celulare, și, ca urmare, la apariția modificărilor morfologice. S-a constatat că  $\text{CCl}_3^-$  lezează membranele, cu dereglarea permeabilității organelor intracelulare (microzomi, mitocondrii, lizozomi), și acumularea  $\text{Ca}^{++}$  în ele. La afectarea lizozomilor, în citoplasmă se eliberează enzimele lizozomale. Se constată, de asemenea, un șir de tulburări grave ale metabolismului proteinelor, glucidelor și lipidelor [135].

Creșterea activității transaminazelor, îndeosebi a AlAT, în cadrul hepatitei experimentale se consideră o manifestare a sindromului de citoliză. Hiperfermentemia poate fi cauzată inițial de creșterea permeabilității membranelor celulare și eliberarea în ser a enzimelor citoplasmatică (mai mult AlAT și mai puțin AsAT), apoi de necroza și/sau apoptoza hepatocitelor, cu ieșirea în sânge a enzimelor mitocondriale (inclusiv AsAT). Se consideră că dereglările menționate sunt

maxime în primele 24 ore de la injectarea CCl<sub>4</sub> [190, 323, 31, 271, 322, 234], cu menținerea la acest nivel pe parcursul a 3-7 zile, după care urmează o diminuare, ce relevă inițierea proceselor de revenire la normal în termene tardive (14-21 zile) [150, 190, 166].

Studiile experimentale și clinice au remarcat eficacitatea enterosorbției în tratamentul complex al afecțiunilor hepatice. În cadrul hepatitei toxice acute, induse prin CCl<sub>4</sub>, utilizarea enterosorbantului natural trepel (de tip ceolit), cu proprietăți adsorbante și activitate prin schimb de ioni, a contribuit la micșorarea activității transaminazelor [123].

În hepatita toxică acută, indusă prin administrarea CCl<sub>4</sub>, căbunele fibros vaulen stimula fosforilarea oxidativă, funcția antitoxică și excretorie a ficatului, stabilizează lizozomii, diminuează nivelul oligopeptidelor cu masă moleculară medie. Enterosorbantii polisorb și enterosgel, în experiențe similare, reduceau hiperfermentemia [64]. La șobolanii cu hepatită toxică acută citocromul P 450 participă la metabolizarea CCl<sub>4</sub>, cu formarea radicalilor liberi și intermediarilor electrofilii responsabili de hepatotoxicitate. În experiențe, după 2 injecții cu CCl<sub>4</sub> s-a constatat moartea a 15% din animale, infiltrație lipidică, necroza hepatocitelor în zona centrolobulară, creșterea markerilor citolizei (AsAT, AlAT, fosfatazei acide,  $\gamma$ -glutamiltranspeptidazei). Concomitent, s-a depistat și o majorare a conținutului fenolilor, dialdehidei malonice, amoniacului pe fondalul reducerii ureei [64]. Modificările respective deveneau mai accentuate după 4 zile de la modelarea hepatitei. Polifepanul și adsorbantul EST-1 (conține lignină, acizi guminici, polifenoli și substanțe minerale) normalizau modificările histologice, accentuau procesele de regenerare, reduceau letalitatea și activitatea transaminazelor, restabileau conținutul proteinelor și ureei, diminueau concentrația fenolilor, dialdehidei malonice. Enterosorbantii nu cedează hepatoprotectoarelor și se consideră remedii patogenice în patologia ficatului, deoarece elimină produsele toxice ale metabolismului proteic (amoniac, fenoli), stabilizează membrana hepatocitelor, ameliorează sinteza ureei și excreția bilirubinei, inhibă POL. Posibil, adsorbantul EST-1 creează în intestin condiții de adsorbție sporită a produselor toxice prin formarea legăturilor chimice cu grupele funcționale ale enterosorbantului [64]. La asocierea polifepanului și EST-1 cu hepatoprotectorul Eplir, ce conține fosfolipide, s-a constatat un synergism în acțiunea asupra parametrilor enumerați mai sus prin influențarea asupra diferitor procese metabolice [64].

Din cele relatate rezultă: căbunele nou Medicas E s-a dovedit eficace în tratamentul HTA, diminuând activitatea transaminazelor în ser. Efectul pozitiv poate fi explicat prin următoarele mecanisme. În primul rând, nu este exclus că adsorbantul poate adsorbi tetraclorura de carbon, care, probabil, difuzează sau se secretă în lumenul tubului digestiv. În favoarea acestui mecanism ne mărturisesc datele conform cărora căbunele medicinal și vaulenul cresc doza letală LD<sub>50</sub> a tetraclorurii de carbon cu 30-50% la șobolani [220]. În al doilea rând, cărbunii

activați reduc simptomele toxemiei – fie prin adsorbția produselor intermediare și finale ale metabolismului cu epurarea sucului intestinal, fie prin modificarea spectrului lipidic al conținutului intestinal cu adsorbția acizilor grași liberi, ce se poate manifesta prin diminuarea intensității proceselor de peroxidare a lipidelor. Ultimele sunt influențate pozitiv de cărbunii activați atât în hepatita toxică experimentală [127], cât și în patologia hepatică [187, 117].

În hepatita toxică acută s-a relevat o hiperbilirubinemie preponderent pe baza fracției indirecte (neconjugată), care revenea la nivelul animalelor intacte peste 14 zile, când bilirubina neconjugată era semnificativ mai scăzută. Posibil, în acest caz are loc afectarea funcției de detoxicare a ficatului cu dereglarea conjugării bilirubinei și eliminării ei, precum și o producere mai intensă a pigmentului (fracție indirectă), probabil, prin distrugerea hemului de către  $\text{CCl}_4$ . Date similare au fost menționate într-un șir de studii experimentale [189, 205, 4, 64, 63, 91, 267, 271, 304, 324, 241] și clinice [137, 194, 116, 123, 165]. Probabil, acest efect este cauzat de afectarea hepatocitelor, dilatarea sinusoidelor, edemul spațiilor perisinusoidale și micșorarea vitezei formării și eliberării bilei [189].

Analiza datelor literaturii și a rezultatelor proprii ne-a permis să conchidem că enterosorbantii pot influența benefic simptomele colestazei. Posibil, în termene precoce (7 zile) cărbunele nou ameliorează funcția ficatului, iar în cele tardive (14 zile) înlătură și staza intrahepatică.

Afecțiunile toxice medicamentoase sunt însoțite de sindromul intoxicației endogene, în geneza căruia un rol important le revine bilirubinei, acizilor biliari, produselor azotate, toxinelor, cu afectarea funcțiilor ficatului [124]. Efectul pozitiv al enterosorbției este determinat de fixarea componentilor bilei, ce ajung în intestin, și de diminuarea suprasolicității metabolice a ficatului.

În baza datelor obținute și a celor din literatură conchidem: cărbunele nou Medicas E poate fi recomandat în tratamentul afecțiunilor hepatice toxice și virale manifestate prin sindromul de colestază. Cărbunele activ, datorită suprafeței de adsorbție și volumului mare de mezo- și micropori, este capabil să fixeze în intestin acizii biliari, cu reducerea circulației lor enterohepatice, ce va scădea colestaza intrahepatică și activitatea FAI. În afară de aceasta, se va ameliora funcția metabolică a ficatului, manifestată prin majorarea capacității de conjugare a bilirubinei indirecte, liposolubile. Posibil că în acest caz, odată cu ameliorarea mai precoce a funcției metabolice a ficatului, se ameliorează și eliminarea bilei, cu înlăturarea stazei intrahepatice.

Acțiunea hepatotoxică a  $\text{CCl}_4$  se manifestă printr-un șir de dereglări ale proceselor metabolice, inclusiv ale metabolismului: glucidic (scăderea nivelului glucozei în sânge și al glicogenului în ficat); energetic (reducerea nivelului ATP, creatinfosfatului și majorarea celui al

ADP); proceselor de oxido-reducere (micșorarea activității succinatdehidrogenazei, citrocromoxidazei cu instalarea unei hipoxii tisulare acute); proceselor sintetice (diminuarea proteinelor totale, albuminelor, colesterolului) [181]. În acest context s-a analizat influența enterosorbanților CM și Medicas E asupra evoluției proceselor metabolice în hepatita toxică acută. Rezultatele experiențelor au demonstrat că CCl<sub>4</sub> produce o hipoproteinemie și hipoalbuminemie ușoară. Datele literaturii sunt contradictorii. Astfel, unii autori au relevat scăderea nivelului proteinelor totale în ser [122, 181, 193, 226, 227], alții - o creștere [211]. Se consideră că nivelul proteinelor, care reflectă funcția sintetică a ficatului, poate suferi modificări esențiale în cadrul afecțiunilor hepatice cronice, când hepatocitele vor fi substituite cu colagen. În acest context Danilova I.G. și coaut. [98] au relatat menținerea nivelului proteinelor în limitele normale în prima, a 2-a, a 3-a și a 7-a zi în hepatita toxică acută, indusă de CCl<sub>4</sub>.

Cărbunii SKN (SKNP-1 și SKNP-2) influențau mai puțin nivelul proteinelor totale la animalele cu icter mecanic, cu menținerea producției albuminelor [97]. Totodată, autorii au constatat că acești adsorbanți manifestau o tendință de creștere a nivelului proteinelor totale și albuminelor la pacienții cu obturarea căilor biliare, supuși intervenției chirurgicale. S-a depistat și o micșorare a concentrației ureei, creatininei și bilirubinei.

În studiile *in vitro*, adsorbantul NCAU-350 manifesta o capacitate slabă de adsorbție a ureei (22%) și maximă de adsorbție a creatininei (100%) din soluțiile monocomponente [6]. Proprietăți similare față de uree manifesta și cărbunele medicinal de tip SKN-4M, SKN-P2, iar față de creatinină acestea erau ceva mai mici decât ale adsorbantului NCAU-350. Din soluțiile tricomponente creatinina se fixa în același volum și cu aceeași viteză, în timp ce ureea era extrasă ceva mai slab (cu 5%). Acest fenomen poate fi explicat prin proprietățile tensioactive ale produselor azotate [6].

L. Cigrin [6] a constatat în studiile *in vivo* că cărbunele NCAU-350 în doză unică de 400 mg/kg reducea nivelul creatininei, în timp ce cărbunele medicinal nu modifica acest indice. În aceleași condiții, conținutul ureei a crescut sub influența ambilor adsorbanți. Date similare au raportat și Beleakov N.A. [52], Iaremenko O.B. [223], la șobolani și la bolnavi. Autorii presupun că cărbunii ar activa procesele catalizatoare de biotransformare a substanțelor toxice în mai puțin toxice [6]. În cazul salmonelozei experimentale, cărbunele medicinal și NCAU-350 reduceau nivelul creatininei și-l creșteau pe cel al ureei [6].

În intoxicațiile profesionale cu solvenți organici, utilizarea cărbunelui SUMS s-a soldat cu creșterea funcției de sinteză a proteinelor prin majorarea nivelului  $\alpha$ - și  $\beta$ -globulinelor [219].

În cazul afecțiunilor hepatice toxice și virale se constată o dereglare importantă a proceselor energetice și plastice în hepatocite, cauzată de perturbarea utilizării și/sau sintezei

substraturilor metabolice, inclusiv a glucozei. Astfel, la modelarea hepatitei toxice acute, studiile experimentale au constatat după 7 zile o tendință de hipoglicemie, iar peste două săptămâni – de hiperglicemie. Datele literaturii sunt contradictorii. Unii autori estimează că în hepatita toxică, indusă prin CCl<sub>4</sub>, se instalează o hipoglicemie [189, 62, 64, 191], iar alții – o hiperglicemie variabilă [4].

În același timp, se menționează o diminuare a conținutului glicogenului în ficat peste 3 și 7 zile, cu normalizarea lui peste 14 zile, când se constată instalarea proceselor reparatorii în ficat [192, 189]. Micșorarea nivelului glicogenului în hepatocite se asociază, în termenele respective, cu o creștere a lactatului și o reducere a piruvatului. Ultimul se normalizează la a 14-a zi, cu menținerea lactacidemiei, ce ne sugerează despre prevalarea proceselor anaerobe ale glicolizei.

Studiile experimentale în cazul hepatitei toxice (cu tetraclorură de carbon) au stabilit un șir de dereglări ale metabolismului glucidic. S-a constatat că CCl<sub>4</sub> în ficat modifică oxidarea glucozei prin dereglarea raportului dintre calea glicolică și pentozo-fosfat [129]. Astfel, se determină o tendință de diminuare a activității LDH totale cu majorarea celei a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (G-6-PDH). Mai important este faptul că modificări mai esențiale au loc în spectrul izoenzimelor LDH cu creșterea LDH<sub>5</sub> și reducerea LDH<sub>1</sub> și de 5 ori a LDH<sub>2</sub>, ceea ce înseamnă că predomină procesele anaerobe de scindare a glucozei. Aceasta se datorează hipoxiei tisulare induse de hepatotoxic. G-6-PDH, enzima-cheie a ciclului pentozo-fosfat, asigură oxidarea glucozei cu formarea de NADPH și ribozo-5-fosfat. NADPH participă în procesele de biosinteză prin reducerea substraturilor, iar ribozo-5-fosfat este predecesorul nucleotidelor. Astfel, se asigură sinteza acizilor nucleici, proteinelor sau lipidelor.

În hepatita toxică survin dereglări acute distrofice și necrotice. Așadar, din cauza proceselor necrotice, au loc modificări esențiale ale proceselor energetice, manifestate prin dezmembrarea fosforilării oxidative și reducerea formării ATP [129]. În același timp, activarea enzimelor ciclului pentozo-fosfat poate fi importantă în asigurarea cu condiții anaerobe a proceselor plastice și energetice ale celulelor prin suplimentarea gliceraldehid-3-fosfatului. Concomitent, în hepatita toxică are loc și o hipersecreție de glucocorticoizi, care se consideră un mecanism compensator-adaptiv, deoarece hormonii stimulează gluconeogeneza cu utilizarea aminoacizilor. La șobolani cu hepatită toxică tratați cu enterosorbanți, activitatea LDH totale practic nu diferă de cea a lotului intact, iar în spectrul izoenzimelor se determină o diminuare a LDH<sub>5</sub> și o creștere de 2,8 ori a LDH<sub>2</sub>, ceea ce relevă o restabilire a proceselor aerobe de oxidare a glucozei [129]. Totodată, activitatea G-6-PDH continua să crească, în comparație cu animalele netratate și intacte. Astfel, se presupune că enterosorbanții pot intensifica mecanismele de asigurare a proceselor energetice prin modularea și adaptarea activității glicolizei și ciclului



pentozo-fosfat la necesitățile organismului [129].

În cazul HTA induse prin CCl<sub>4</sub> nu s-au constatat devieri importante ale nivelului colesterolului total. Am menționa doar o tendință de hipocolesterolemie mai relevantă la a 8-a zi. Date similare au relatat și Bacinschi N. et al. [4], Ubeeva I.P. et al. [205]. În același timp, Gaskina T.K. et al. [82] menționează că CCl<sub>4</sub> provoacă o hipercolesterolemie la a 3-a zi, care se menține pe parcursul a 28 zile, cu punctul maxim în a 14-a zi. Mai esențiale sunt modificările fracțiilor lor. Astfel, se remarcă o creștere a colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) și a reacției de esterificare [82]. Aceste date relevă afectarea hepatocitelor cu diminuarea sintezei și secreției în sânge a lecitincolesterolaciltransferazei, enzimă ce catalizează transferul acizilor grași de la lecitină la colesterolul neesterificat al HDL.

Cărbunii activați studiați practic nu modificau tendința de diminuare a nivelului colesterolului produs de hepatotoxic. Posibil că enterosorbanții nu vor influența perturbările conținutului colesterolului total, îndeosebi al fracțiilor lui la nivelul ficatului. Capacitatea cărbunilor activați de a fixa colesterolul și acizii biliari din intestin, constatat în condiții normale sau de hipercolesterolemie, nu se realizează datorită diminuării lui în sânge și eliminării în suc intestinal.

Cărbunii SKNP-1 și SKNP-2 contribuiau la o eliminare mai intensă prin scaun a acizilor biliari, fără a influența asupra spectrului acestora la animalele cu icter mecanic [97]. Adsorbanții respectivi influențau pozitiv spectrul lipidic la bolnavii cu obstrucția căilor biliare supuși intervenției chirurgicale [97]. Astfel, s-a constatat o scădere a nivelului colesterolului, bilirubinei, trigliceridelor și o creștere a nivelului  $\alpha$ -lipoproteidelor.

Cantități considerabile de colesterol și acizi biliari se determină în intestine. Din aceste considerente, diferiți adsorbanți (fibrele alimentare etc.), adsorbând colesterolul și acizii biliari, pot exercita acțiune hipolipemiantă și antiaterosclerotică [174]. În studiu au fost folosiți enterosorbanți naturali (celuloză microcristalină, polifepan), sintetici (vaulen – cărbune fibros), SKNP-1 și SKNP-2 (cărbuni sferici) și sechestranți ai acizilor biliari (colesteramină, vazozan II – colesteramină granulată îmbogățită cu pectină). După adsorbția chelatului de sodiu, enterosorbanții au format următorul șir (în ordine descrescândă): vazozan II (86,1%)>colesteramina (70%)>pectine (45,6%)>celuloza (40,8%)>polifepan (34,4%)>vaulen (18,1%)>SKNP-2 (9,7%)>SKNP-1 (5,8%) [174]. Studiul extragerii colesterolului din soluția alcoolică a demonstrat că enterosorbanții sintetici (vaulen, SKNP-2, SKNP-1) manifestau un efect mai marcat față de cei naturali (vazozan II, pectină, celuloză, polifepan – 0,5-1,1%). La animalele (șobolani, cobai) cu dietă hipercolesterolemică se constata o creștere considerabilă a concentrației lipidelor în sânge și ficat. Colesteramina micșora nivelul colesterolului total și al

trigliceridelor în sânge și ficat cu creșterea HDL [174]. Un efect mai superior colesteraminei aveau vazozan II, celuloza, polifepanul, în timp ce enterosorbanții sintetici cedau sechestrantului acizilor biliari (vaulen>SKNP-2>SKNP-1). Astfel, autorii au concluzionat că *in vitro* enterosorbanții naturali cuplau mai eficient sărurile acizilor biliari, iar cei sintetici (sferici și fibroși) – colesterolul din soluția alcoolică, ceea ce permite de a recomanda celuloza, polifepanul, fibrele alimentare în dieta persoanelor cu tendință de creștere a lipidelor în sânge.

La animalele intacte, administrarea unei singure doze de 400 mg/kg de cărbune medicinal și adsorbant NCAU-350 a contribuit la creșterea concentrației trigliceridelor în sânge [6]. În același timp, ambii adsorbanți diminuau nivelul acestora la animalele cu salmoneloză experimentală.

În condiții experimentale s-a constatat o diminuare a nivelului lipidelor și colesterolului total, trigliceridelor în țesutul hepatic și membranele plasmatice ale hepatocitelor și cardiomiocitelor, iar în ser – a lipidelor și colesterolului total, precum și a indicelui aterogenității [163, 138, 176]. Un factor destul de important este reducerea concentrației colesterolului în ficat. Deși există o corelație între nivelul colesterolului în ser și hepatocite, extragerea lui din depo este o manifestare a eficacității acțiunii adsorbantului [138].

Enterosorbanții sintetici (SKNP-1, SKNP-2) s-au dovedit mai puțin eficienți, iar vaulenul ocupă o poziție intermediară în vederea micșorării concentrației colesterolului total în sânge și ficat, a trigliceridelor în ficat, majorării  $\alpha$ -proteinelor și reducerii indicelui aterogenității [175]. O acțiune mai marcată manifestau adsorbanții naturali polifepanul și celuloza microcristalină [175, 176].

Cercetările experimentale au dovedit că cărbunii activi sub formă de fibre sunt mai activi decât cei granulați în privința corectării dereglărilor metabolismului lipidic, posibil, printr-o structură mai omogenă și o cinetică unicală de adsorbție [38]. S-a mai constatat că anumite modificări ale cărbunilor activați pot duce la o selectivitate deosebită față de colesterol și fracțiile lui aterogene [38]. Astfel, s-a remarcat că introducerea grupelor amino- și carbolice în cărbunii activați fibroși creștea afinitatea față de colesterol și complexe aterogene (LDL și VLDL) [38]. În afară de îmbogățirea adsorbanților cu diferite grupe active, se încearcă introducerea diferitor liganzi exogeni (glicozide steroide, aminoacizi, antibiotice poliene) pe suprafața acestora, ce manifestă ulterior o selectivitate față de lipoproteinele aterogene [38].

În baza rezultatelor proprii și a celor din literatură, putem concluziona că hepatita toxică acută, indusă de CCl<sub>4</sub>, se manifestă prin sindromul de citoliză, colestază și dereglările metabolice responsabile de necroza și/sau apoptoza hepatocitelor, cu dezvoltarea perturbărilor structurale caracteristice hepatitelor toxice și cirozei. Considerăm că includerea enterosorbanților, inclusiv a

cărbunilor activați (CM și Medicas E), este argumentată din punct de vedere patogenic și simptomatic. Prin varietatea efectelor curative (directe și indirecte), ei vor ameliora evoluția hepatitelor toxice. În acest context, este important să se determine doza enterosorbantului și durata lui de utilizare, precum și proprietățile și caracteristicile adsorbantului, ținând cont de dereglările elucidate și mecanismele patogenetice.

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

Hidroperoxizii lipidici (HPLi, HPLm și HPLf), produși intermediari ai oxidării lipidelor, reprezintă substraturi labile capabile de a se scinda spontan și a se transforma în produse moleculare mai stabile, cu grupe carbonilice, precum este DAM. Cantitatea hidroperoxizilor depinde de viteza formării și eliberării lor din membranele biologice.

La injectarea dozelor toxice de CCl<sub>4</sub>, la a 8-a zi în ficat s-a constatat o tendință de majorare a conținutului hidroperoxizilor lipidici inițiali (HPLi), intermediari (HPLm) și finali (HPLf) (Anexa 1). După 2 săptămâni, la animalele cu hepatită toxică s-a relevat o scădere esențială a tuturor hidroperoxizilor lipidici, în comparație cu șobolanii din lotul de control la a 8-a zi (Figura 4.1). Acest fenomen denotă o adaptare a proceselor metabolice hepatice, ce au drept scop de a compensa producerea excesivă a radicalilor liberi în catabolismul noxei.

La utilizarea timp de 7 zile a CM pe fondalul hepatotoxicului s-a depistat o creștere considerabilă a HPLi – de la  $1,73 \pm 0,13$  (lotul-martor) și  $1,81 \pm 0,25$  (lotul de control) până la  $2,55 \pm 0,16$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ). În condiții similare s-au determinat majorarea nivelului HPLm și tendința de diminuare a HPLf (Figura 4.1). Administrarea CM pe parcursul a 14 zile a contribuit la creșterea nivelului HPLi și HPLm față de animalele netratate și aproape același ca și în lotul martor. În acest caz, cărbunele activat manifesta efecte opuse hepatotoxicului. 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 echilibrare a conținutului hidroperoxizilor lipidici, apropiindu-i de indicii animalelor din lotul-martor (Anexa 1).

La expunerea șobolanilor cu hepatită toxică la 7 și 10 ședințe de OBT s-a constatat o creștere a nivelului HPLm, cu menținerea celui al HPLi și HPLf în limitele animalelor lotului-martor (Figura 4.1).

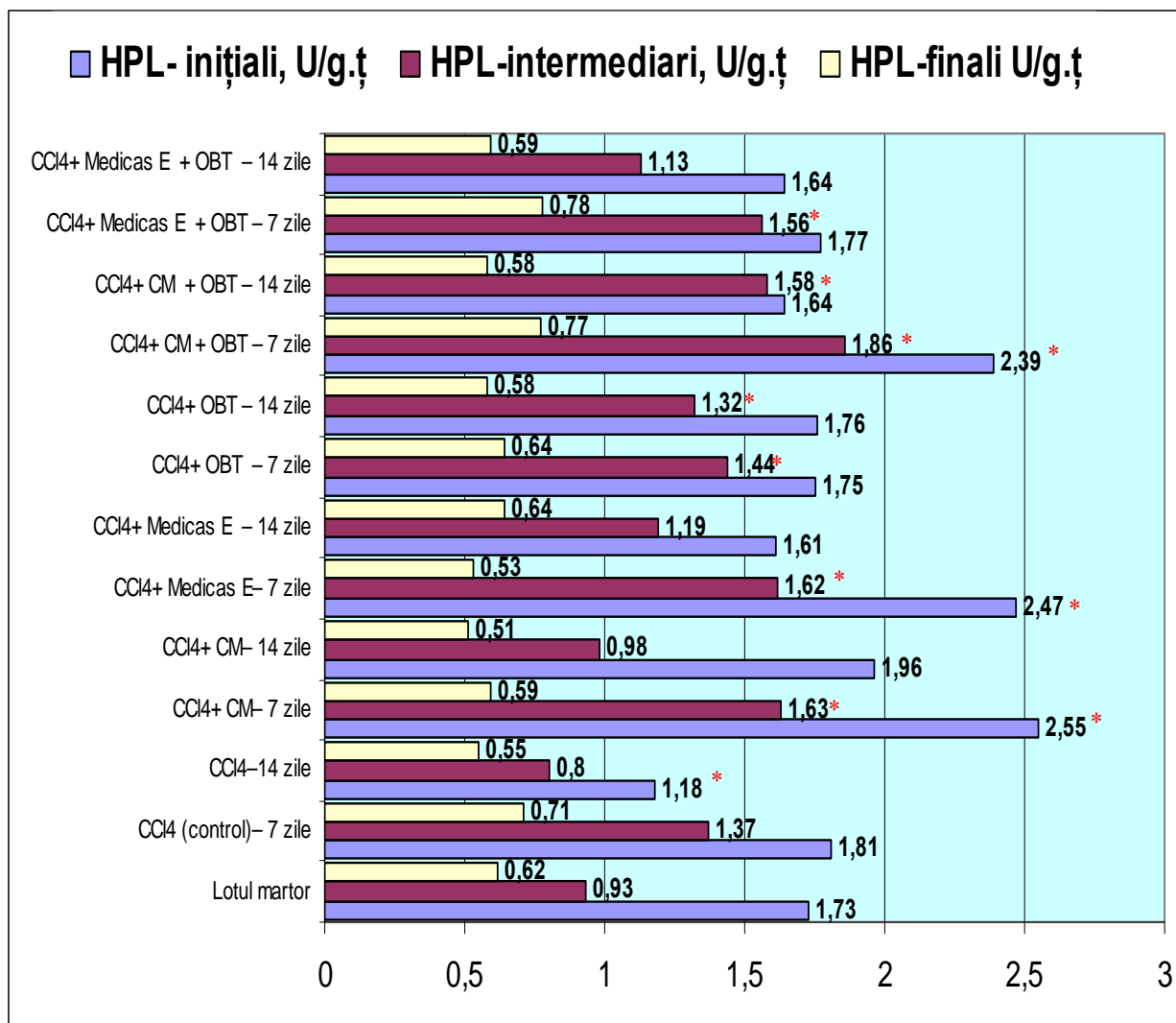


Fig. 4.1. Modificările activității HPL în ficat la șobolani cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBt) și asocierii lor

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

La asocierea CM și OBt timp de 7 zile în tratamentul afecțiunii hepatice s-a determinat creșterea conținutului hidroperoxizilor în ficat, îndeosebi al HPLi și HPLm (Figura 4.1), ceea ce denotă o amplificare reciprocă a efectului cărbunelui activat și oxigenului hiperbaric. O legitate 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 ( $p < 0,05$ ), iar al HPLm – de la  $0,80 \pm 0,04$  (lotul de control) până la  $1,58 \pm 0,12$  U/g.ț ( $p < 0,001$ ). În același timp conținutul HPLf era în limitele specifice animalelor lotului martor (Figura 4.1).

La șobolani cu hepatită experimentală acută, supuși tratamentului concomitent cu enterosorbantul nou Medicas E și OBt timp de 7 zile, s-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 ( $p < 0,05$ ), în comparație cu animalele tratate doar cu cărbune activat. În același timp, această majorare era mai puțin semnificativă față de lotul martor, de control și cel tratat doar cu OBТ (Figura 4.1). 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 OBТ cu Medicas E în comparație cu lotul tratat doar cu adsorbantul nou (Figura 4.1). La asocierea cărbunelui Medicas E timp de 2 săptămâni cu 10 ședințe de OBТ s-a depistat o normalizare a conținutului hidroperoxidilor lipidici în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută.

Rezultatele obținute ne permit să menționăm că, în termenele precoce ale afecțiunii hepatice, în ficat s-a constatat o activare a POL, exprimată prin creșterea nivelului HPL. Intensitatea acestor procese se reduce semnificativ în termene tardive. CM și Medicas E, la utilizarea timp de 7 zile, scad doar nivelul HPLf, iar la cea de 14 zile produc o evoluție a intensității proceselor POL, similară cu cea la animalele lotului-martor. Oxigenul sub presiune influențează mai eficient asupra conținutului HPLi și HPLf, atât în termene precoce, cât și tardive ale leziunii hepatice. La asocierea enterosorbției cu OBТ s-a depistat o normalizare a proceselor POL în ficat în termenele tardive ale hepatitei experimentale.

Tetraclorura de carbon a provocat, la a 8-a zi, o majorare a conținutului DAM în ficat de la  $118,3 \pm 5,18$  până la  $239,7 \pm 24,5$  nmol/g.ț ( $p < 0,001$ ). După 14 zile de la modelarea hepatitei toxice cu  $CCl_4$ , nivelul dialdehidei malonice revenea la nivelul șobolanilor din lotul martor (Anexa 1). Mai mulți autori au demonstrat că  $CCl_4$  afectează ficatul prin creșterea nivelului DAM și al peroxidilor lipidici [321, 307, 312, 325, 264, 281, 24, 298, 240, 320].

Utilizarea CM și adsorbantului Medicas E timp de 7 zile nu a influențat nivelul dialdehidei malonice în ficat față de animalele supuse acțiunii hepatotoxicului (lotul de control) (Figura 4.2). La utilizarea cărbunilor activați (CM și Medicas E), timp de 2 săptămâni, s-a constatat o scădere a nivelului DAM de la  $117,2 \pm 10,4$  în lotul cu  $CCl_4$  până la  $108,9 \pm 6,2$  și  $106,7 \pm 4,6$  nmol/g.ț ( $p > 0,05$ ) respectiv. Astfel, enterosorbții utilizați nu preîntâmpină acțiunea prooxidantă a  $CCl_4$  asupra ficatului, exprimată prin majorarea semnificativă a DAM, dar posibil că intensifică într-o oarecare măsură procesele reparatorii ale ficatului, prin diminuarea endotoxemiei și normalizarea proceselor POL.

La animalele cu hepatită toxică acută expuse la 7 ședințe de OBТ nu s-au depistat modificări esențiale ale nivelului DAM în ficat, în comparație cu lotul de control ( $CCl_4$  – 7 zile) (Figura 4.2). În cazul utilizării oxigenului sub presiune timp de 10 zile s-a constatat o diminuare a parametrului studiat, în comparație cu efectuarea a 7 ședințe, dar acest parametru era mai mare

decât în lotul martor și cel de control (CCl<sub>4</sub> – 14 zile) (Figura 4.2). 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 4.2).

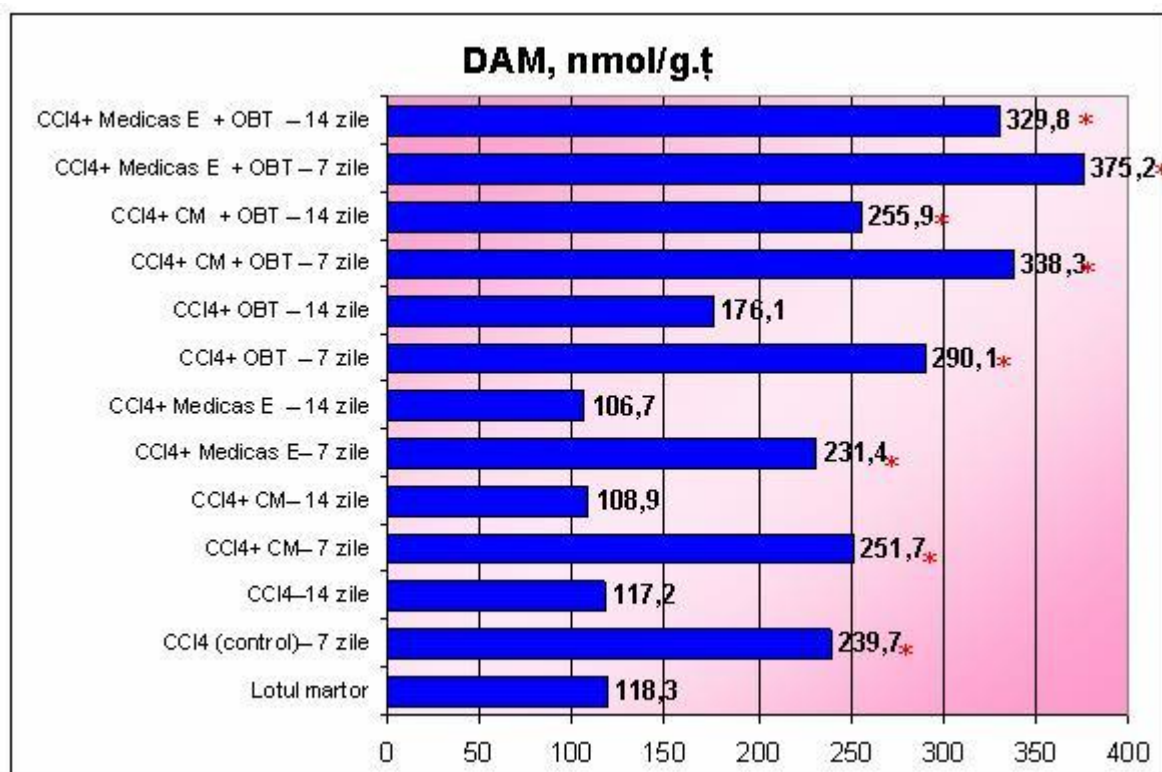


Fig. 4.2. Modificările activității DAM în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBТ) și asocierii lor

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

Rezultatele obținute denotă că în hepatita toxică acută indusă de CCl<sub>4</sub> survin dereglări importante ale peroxidării lipidelor în ficat, ce se manifestă prin majorarea nivelului DAM și al hidroperoxidilor lipidici. Cărbunele medicinal și enterosorbantul Medicas E nu preîntâmpină activarea proceselor POL, dar pot contribui la restabilirea perturbărilor depistate, îndeosebi la utilizarea timp de 14 zile. Oxigenul sub presiune și asocierea lui cu cărbunii activați contribuie, posibil, la metabolizarea hidroperoxidilor (diminuarea HPLi și HPLf), cu intensificarea formării produselor POL stabile, precum DAM.

Analizând rezultatele obținute și ale unor autori, putem să presupunem că CCl<sub>4</sub> exercită efect hepatotoxic prin mai multe mecanisme. Unul din cele mai probabile mecanisme constă în intensificarea peroxidării lipidelor. Astfel, s-a depistat o corelare între creșterea transaminazelor în ser și a produselor peroxidării lipidelor în miocard [239, 248, 253, 297, 309], în primul rând a dialdehidei malonice [239]. Hepatotoxicitatea CCl<sub>4</sub> se manifestă prin formarea radicalilor liberi alchil (CCl<sub>3</sub>), care acționează asupra lipidelor membranare, cu declanșarea peroxidării lipidelor

(POL) responsabile de dereglarea proprietăților de barieră a membranelor, proceselor bioenergetice și funcțiilor celulare, cu creșterea efluxului enzimelor hidrolitice, lizozomale și survenirea dereglărilor morfologice [135].

Analiza literaturii referitoare la acțiunea toxică a tetraclorurii de carbon ne demonstrează că, în afară de modificările tipice ce survin în ficat, ca organ-țintă al acțiunii hepatotoxicului, datorită stresului oxidativ declanșat, se pot produce un șir de perturbări și în alte organe și țesuturi, inclusiv în miocard.

La administrarea tetraclorurii de carbon (CCl<sub>4</sub>) timp de 4 zile la a 8-a zi s-a constatat o tendință de majorare a nivelului hidroperoxizilor inițiali (HPLi), hidroperoxizilor intermediari (HPLm) și hidroperoxizilor finali (HPLf) în cord (Anexa 3). La a 15-a zi după pretratarea cu hepatotoxic s-a depistat o normalizare a nivelului HPLi și HPLf, în timp ce nivelul HPLm avea aceeași tendință de creștere (Figura 4.3).

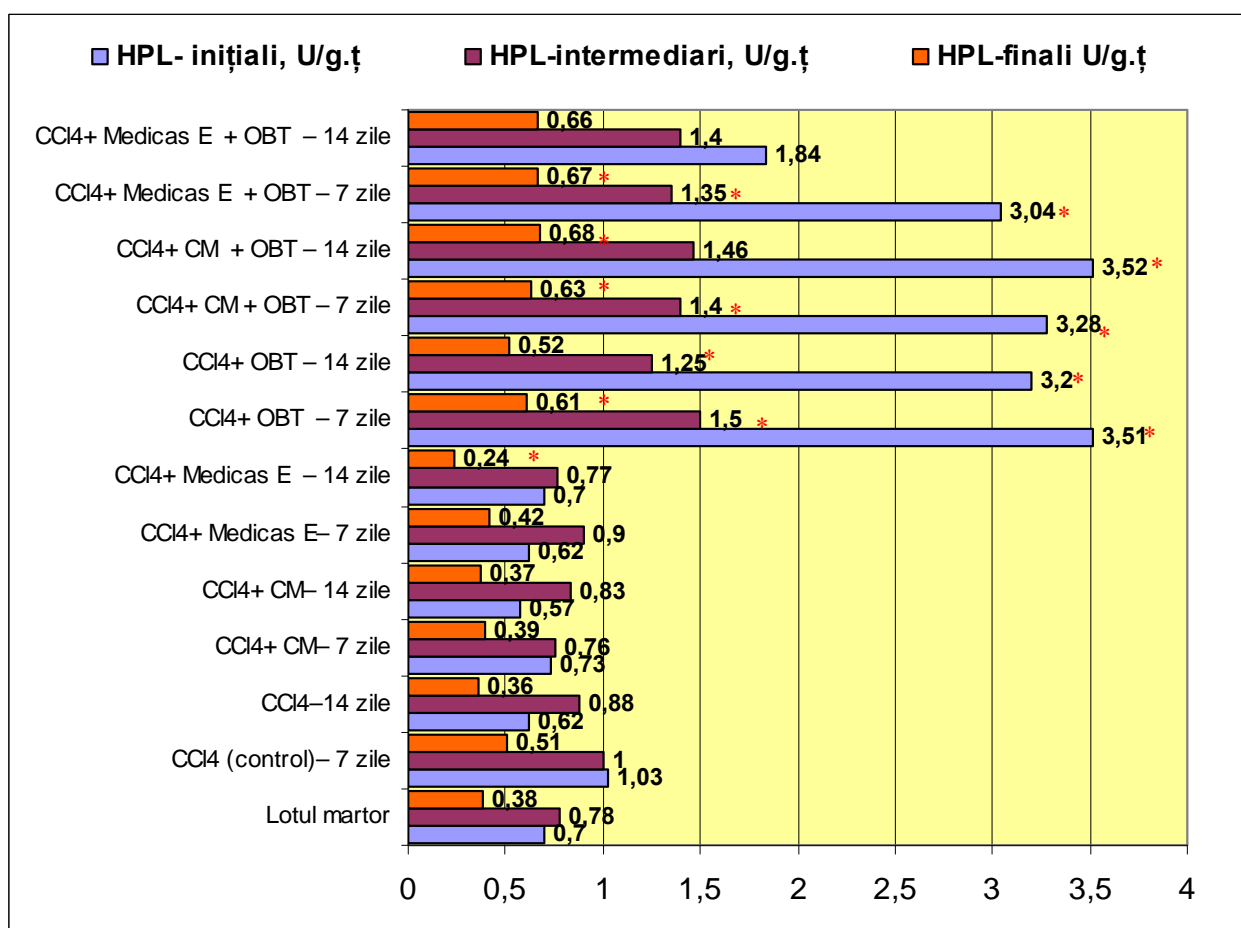


Fig. 4.3. Modificările activității HPL în miocard la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBt) și asocierii lor

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

La administrarea cărbunelui medicinal (CM) în doza de 500 mg/kg timp de 7 zile,

concentrația hidroperoxizilor s-a menținut la nivelul animalelor lotului martor, diminuând acțiunea negativă a  $\text{CCl}_4$  (Figura 4.3). Un efect similar s-a constatat și la utilizarea CM timp de 14 zile. În acest caz, conținutul HPLi s-a micșorat în comparație cu lotul de control ( $\text{CCl}_4$ ) de la  $1,03 \pm 0,21$  până la  $0,57 \pm 0,05$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ), iar cel al HPLm – de la  $1,0 \pm 0,12$  până la  $0,83 \pm 0,06$  U/g.ț ( $p > 0,05$ ). Cărbunele activat Medicas E, administrat în doza de 500 mg/kg timp de 7 zile, pe fondalul dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$ , a manifestat un efect protector prin tendința de normalizare a nivelului HPLi, HPLm și HPLf (Figura 4.3). O acțiune similară, dar mai marcată, s-a depistat la utilizarea enterosorbantului Medicas E timp de 2 săptămâni. În acest caz s-a constatat normalizarea nivelului HPLi și HPLm și diminuarea mai accentuată a HPLf – de la  $0,51 \pm 0,06$  până la  $0,24 \pm 0,04$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ). Astfel, rezultatele obținute denotă că la administrarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$  are loc o intensificare a proceselor de peroxidare a lipidelor (POL), care, conform datelor literaturii, sunt de o intensitate maximă în primele 24-48 ore, urmând ca apoi să scadă lent la a 7-a zi și să se normalizeze după 2 săptămâni. Efectele hepatotoxicului au fost preîntâmpinate de CM și Medicas E, îndeosebi după 14 zile de utilizare.

În cazul expunerii zilnice, timp de 7 zile, a șobolanilor cu hepatită toxică acută acțiunii oxigenului hiperbaric, s-a depistat o creștere semnificativă a nivelului hidroperoxizilor în miocard, îndeosebi al HPLi de la  $1,03 \pm 0,21$  în lotul pretratat cu  $\text{CCl}_4$  până la  $3,51 \pm 0,1$  U/g.ț ( $p < 0,001$ ) în cel supus oxigenobaroterapiei (OBT). O legitate similară s-a constatat și la animalele cu afecțiunea toxică a ficatului care urmau 10 ședințe de OBT (Figura 4.3). În acest caz am menționa totuși o tendință de diminuare a conținutului HPLi, HPLm și HPLf. Efectul oxigenului hiperbaric nu era influențat de utilizarea concomitentă a CM timp de 7 și 14 zile (Figura 4.3). Administrarea enterosorbantului Medicas E și expunerea la ședințe de OBT timp de o săptămână au pus în evidență o reducere nesemnificativă a conținutului HPLi la animalele supuse doar oxigenului hiperbaric de la  $3,51 \pm 0,1$  până la  $3,04 \pm 0,04$  U/g.ț ( $p > 0,05$ ). Utilizarea enterosorbantului Medicas E timp de 14 zile în asociere cu 10 ședințe de OBT a contribuit la o scădere și mai importantă a nivelului HPLi – de la  $3,2 \pm 0,07$  (în lotul de referință – OBT 10 zile) până la  $1,84 \pm 0,19$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ). În baza rezultatelor obținute, putem să constatăm că la utilizarea hepatotoxicului sub acțiunea oxigenului hiperbaric are loc o activare mai intensă a formării HPLi (de circa 3,5 ori față de lotul cu  $\text{CCl}_4$ ) și mai redusă a formării HPLm și HPLf (de circa 1,5-2 ori). Aceste efecte ale OBT nu sunt modifică la utilizarea concomitentă a CM, dar diminuează la administrarea cărbunelui activat Medicas E, îndeosebi după 2 săptămâni cu expunere la 10 ședințe de OBT.



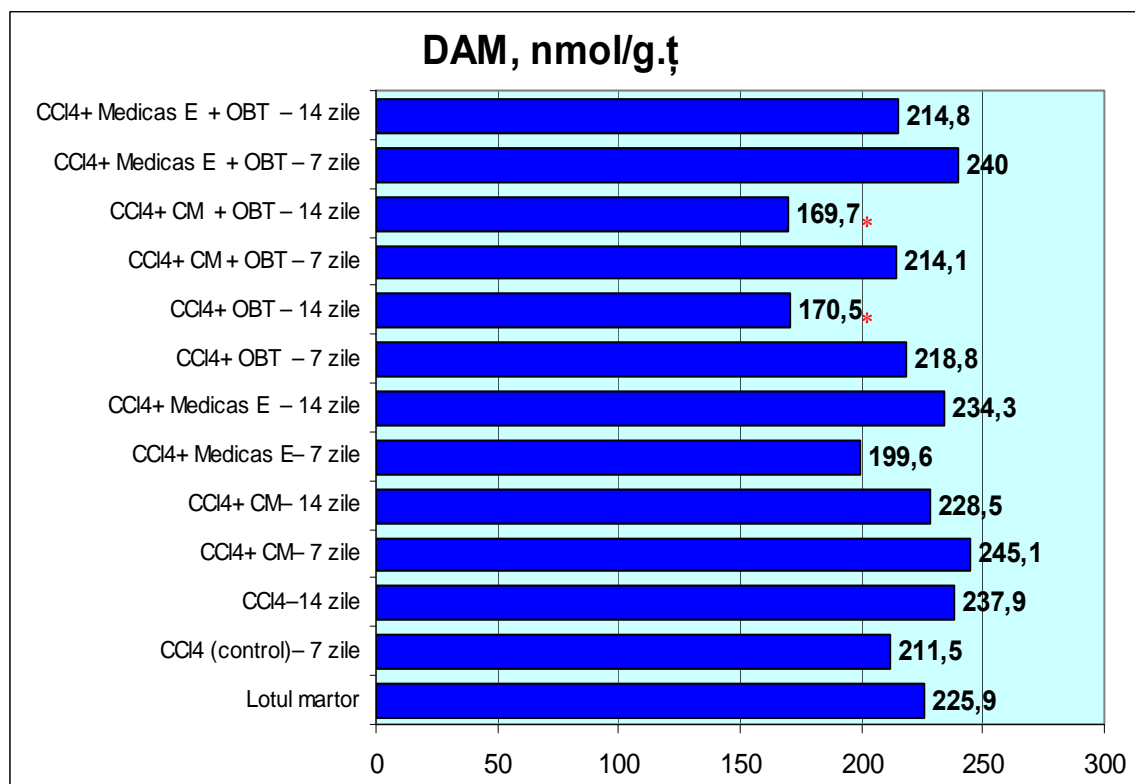


Fig. 4.4. Modificările activității DAM în miocard la șobolani cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

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

La animalele cu hepatită toxică acută la a 8-a zi s-a constatat o tendință de diminuare a conținutului DAM, iar la a 14-a zi – o majorare ne semnificativă (Anexa 3). La administrarea CM timp de 7 zile, efectul noxei s-a anihilat, iar la utilizarea timp de 2 săptămâni nivelul DAM se menținea la nivelul animalelor din lotul martor (Figura 4.4). Adsorbantul nou Medicas E, fiind administrat timp de o săptămână, diminuează concentrația DAM în comparație cu lotul de control (CCl<sub>4</sub>) de la 211,5 ± 9,3 până la 199,6 ± 11,1 nmol/g.ț (p<0,05), iar la tratarea timp de 14 zile era similară cu cel din lotul de control (Figura 4.4).

La animalele cu hepatită toxică acută, expuse acțiunii oxigenului sub presiune, s-a depistat o micșorare a concentrației DAM în funcție de numărul ședințelor OBT. Astfel, dacă după 7 ședințe concentrația DAM diminuează de la 225,9 ± 16,2 până la 218,8 ± 12,6 nmol/g.ț (p>0,05), atunci după 10 ședințe de OBT – de la 225,9 ± 16,2 până la 170,5 ± 7,4 nmol/g.ț (p<0,01). La asocierea CM cu oxigenul hiperbaric s-a constatat o reducere a nivelului DAM în funcție de durata tratamentului, fiind semnificativă după 14 zile (Figura 4.4). În cazul tratamentului combinat (Medicas E + OBT) timp de 7 și 14 zile nu s-au constatat modificări esențiale ale conținutului DAM în cord, dar avea tendințe opuse acțiunii hepatotoxicului. Rezultatele obținute

denotă că nivelul DAM în hepatita toxică acută nu suferă modificări esențiale. Oxigenul sub presiune, îndeosebi la o utilizare timp de 10 zile consecutive, micșora concentrația DAM, efect păstrat și la asocierea lui cu enterosorbția.

La modelarea hepatitei toxice acute prin CCl<sub>4</sub>, la a 8-a zi în creier s-a constatat o tendință de micșorare a conținutului HPLi și HPLm și de majorare a HPLf (Anexa 5). La animalele cu afecțiune hepatică experimentală, 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 ( $p < 0,05$ ). În același timp, nivelul 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 ( $p < 0,05$ ). Rezultatele obținute denotă că în creier, în termenele precoce ale leziunii hepatice, procesul de formare a HPLf crește, iar al celor inițiali și intermediari scade; în termenele tardive (a 15-a zi), formarea celor inițiali și finali scade, iar a celor intermediari revine la nivelul animalelor lotului martor.

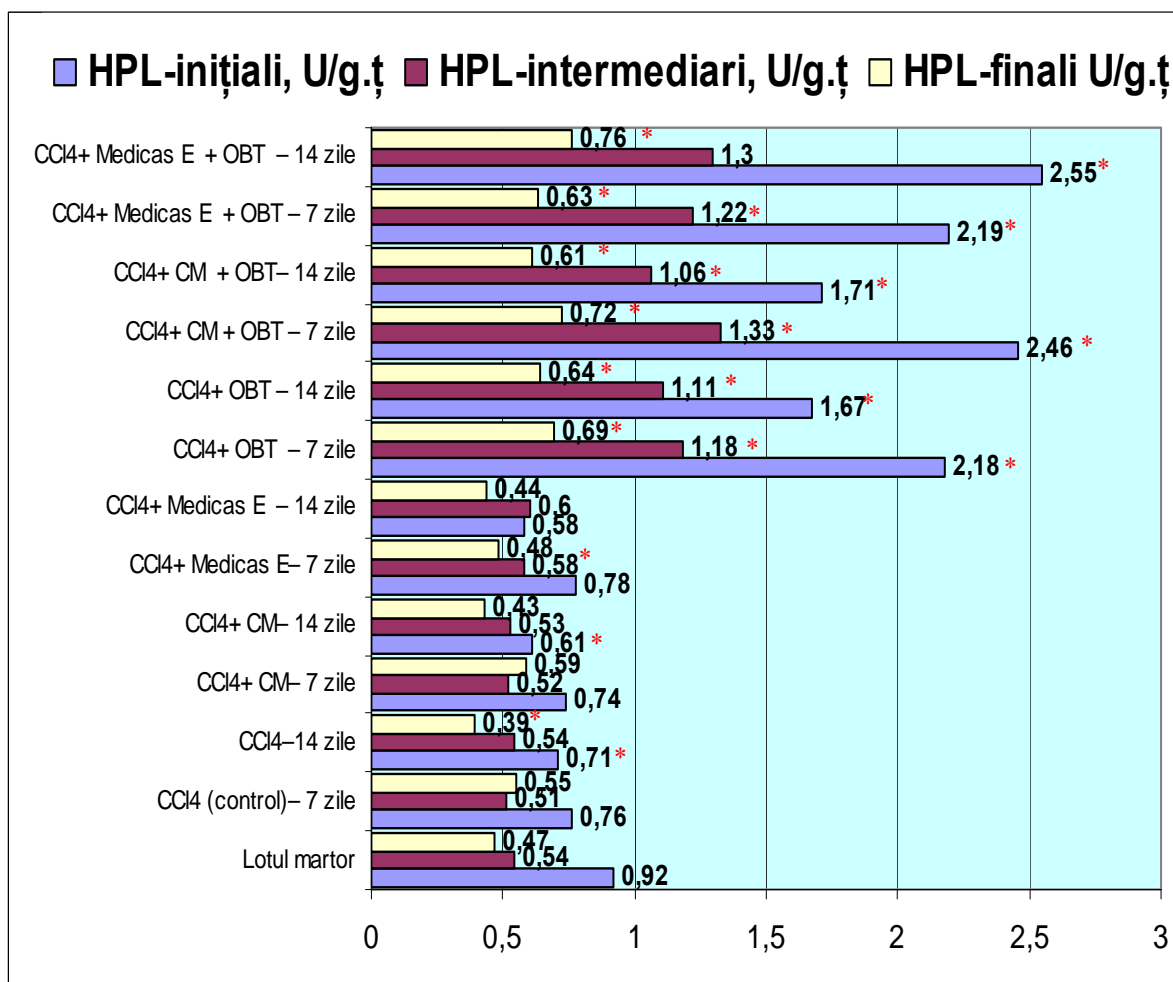


Fig. 4.5. Modificările activității HPL în creier la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

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

La utilizarea CM timp de o săptămână în tratamentul hepatitei toxice s-a relevat persistența tendințelor constatate la animalele intoxicate cu  $\text{CCl}_4$  (Figura 4.5). Administrarea timp de 14 zile a enterosorbantului s-a soldat cu o diminuare a nivelului HPLi față de lotul-martor de la  $0,92 \pm 0,09$  până la  $0,61 \pm 0,03$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ) și cel de control – de la  $0,71 \pm 0,05$  până la  $0,61 \pm 0,03$  U/g.ț ( $p > 0,05$ ). În același timp, conținutul HPLm și HPLf revenea practic la nivelul șobolanilor din lotul martor (Figura 4.5). La tratarea animalelor cu hepatită toxică cu cărbunele nou Medicas E timp de 7 zile s-a constatat: menținerea nivelului HPLf, tendința de creștere a nivelului HPLm și de scădere a nivelului HPLi (Figura 4.5). Aceste efecte se mențin și la utilizarea enterosorbantului timp de 2 săptămâni. În acest caz se poate menționa o diminuare mai veridică a nivelului 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 ( $p < 0,05$ ). Analiza rezultatelor obținute denotă că cărbunele nou Medicas E diminuează mai esențial nivelul HPLi în termenele tardive ale afecțiunii hepatice și manifesta efecte opuse hepatotoxicului față de nivelul HPLm și HPLf.

La animalele cu hepatită toxică experimentală, expuse la 7 și 10 ședințe de OBТ, s-a constatat o creștere semnificativă a HPLi, HPLm și HPLf în creier (Figura 4.5). Efecte similare s-au relevat și în cazul tratamentului combinat al hepatitei toxice cu OBТ și enterosorbanti. În aceste condiții, majorarea nivelului hidroperoxidilor era mai accentuată în termenele precoce 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 (Anexa 5). Utilizarea CM timp de o săptămână nu influența conținutul DAM în creier, iar pe parcursul a 14 zile contribuia la scăderea nivelului parametrului cercetat de la  $270,5 \pm 13,4$  la animalele din lotul de control până la  $228,3 \pm 15,4$  nmol/g.ț ( $p > 0,05$ ) în cel tratat cu cărbunele activat. Aceeași legitate s-a observat și la utilizarea adsorbantului Medicas E. Astfel, dacă în termenele precoce ale afecțiunii hepatice se constata o tendință de creștere a nivelului DAM față de lotul de control, atunci în cele tardive el se normaliza (Figura 4.6). Rezultatele relatate ne permit să concluzionăm că cărbunii activați fiind folosiți timp de 14 zile, contribuie la normalizarea conținutului DAM în creier, ceea ce corelează cu restabilirea nivelului HPLf și parțial al HPLm.

La expunerea animalelor cu hepatită toxică acțiunii oxigenului sub presiune 2026 kPa 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 ( $p < 0,001$ ) în ambele cazuri. În tratamentul hepatitei toxice prin asocierea OBТ și enterosorbției predominau efectele oxigenului

hiperbaric (Figura 4.6). Doar la asocierea OBТ și CM timp de 14 zile s-a relevat o normalizare a conținutului DAM în creier. Rezultatele obținute denotă că oxigenul sub presiune în regim curativ reduce concentrația DAM în creier la animalele cu leziune hepatică experimentală, ceea ce confirmă efectul benefic al OBТ.

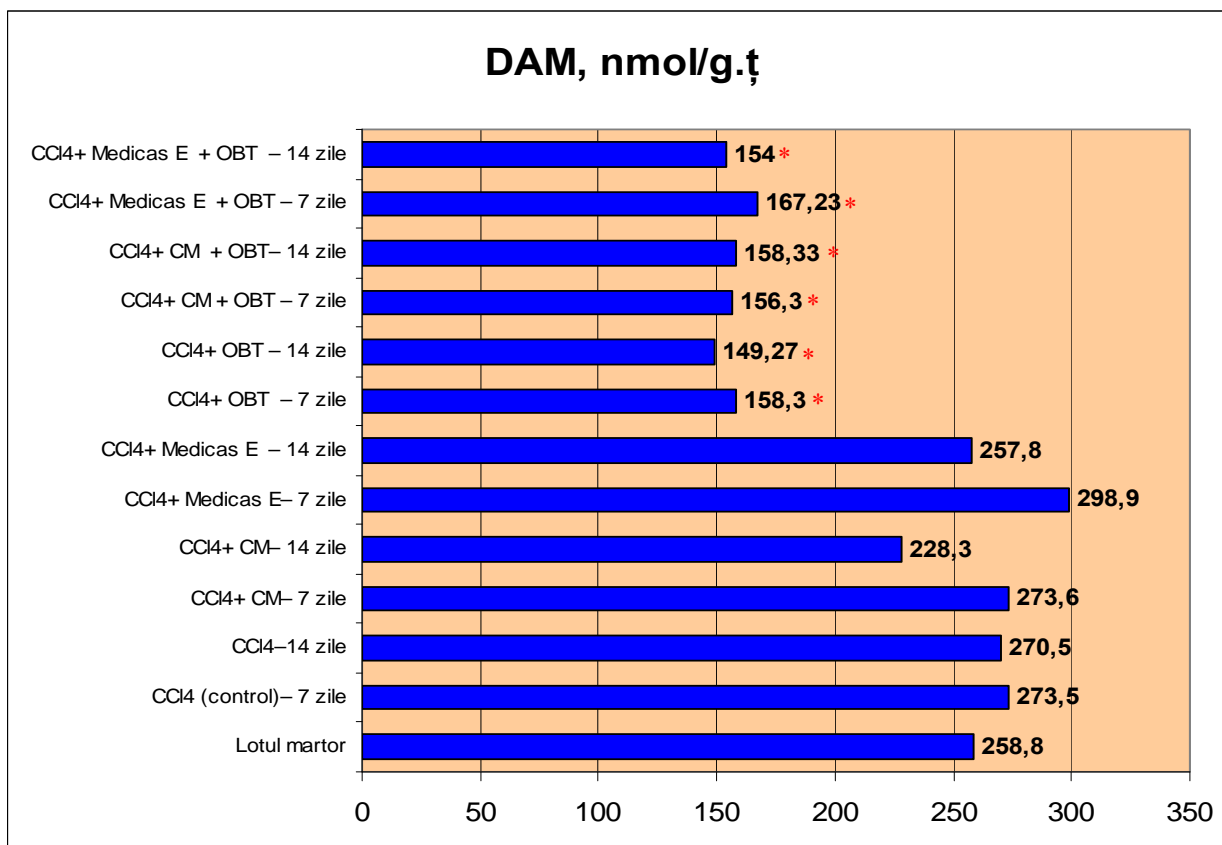


Fig. 4.6. Modificările activității DAM în creier la șobolani cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBТ) și asocierii lor

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

La modelarea hepatitei toxice acute prin CCl<sub>4</sub>, la a 8-a zi, în rinichi s-a constatat o tendință de micșorare a conținutului HPLi și de majorare a HPLm și HPLf (Anexa 7). La animalele cu afecțiune hepatică experimentală, la a 15-a zi, nivelul HPLi în rinichi se majora față de lotul martor de la  $2,56 \pm 0,09$  până la  $2,88 \pm 0,07$  U/g.ț ( $p < 0,05$ ) și față de lotul de control, la a 8-a zi, de la  $2,26 \pm 0,09$  până la  $2,88 \pm 0,07$  U/g.ț ( $p < 0,001$ ). În același timp, nivelul HPLm și HPLf avea aceeași tendință ca și după o săptămână de intoxicație (Figura 4.7).

Utilizarea CM timp de o săptămână în tratamentul hepatitei toxice a evidențiat o majorare nesemnificativă față de lotul martor a nivelului HPLi și HPLm, dar esențială a nivelului HPLf. În comparație cu CCl<sub>4</sub>, CM manifesta un efect invers față de HPLi și similar cu hepatotoxicul față de HPLm și HPLf (Figura 4.7). Administrarea timp de 14 zile a enterosorbantului s-a soldat cu

o diminuare a nivelului HPLi, HPLm și HPLf față de lotul martor și cel de control (Figura 4.7). La tratarea animalelor cu hepatita toxică cu cărbunele nou Medicas E timp de 7 zile s-a constatat o menținere a conținutului HPLi și o tendință de majorare a nivelului HPLm și HPLf (Figura 4.7). 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 ( $p < 0,05$ ). La a 15-a zi de tratament cu Medicas E, nivelul HPLf atinge valorile nivelului stabilit la animalele lotului-martor (Figura 4.7). Analiza rezultatelor obținute denotă că cărbunele nou Medicas E diminuează mai esențial nivelul HPLf și HPLi în termenele tardive ale afecțiunii hepatice și manifesta efecte opuse hepatotoxicului.

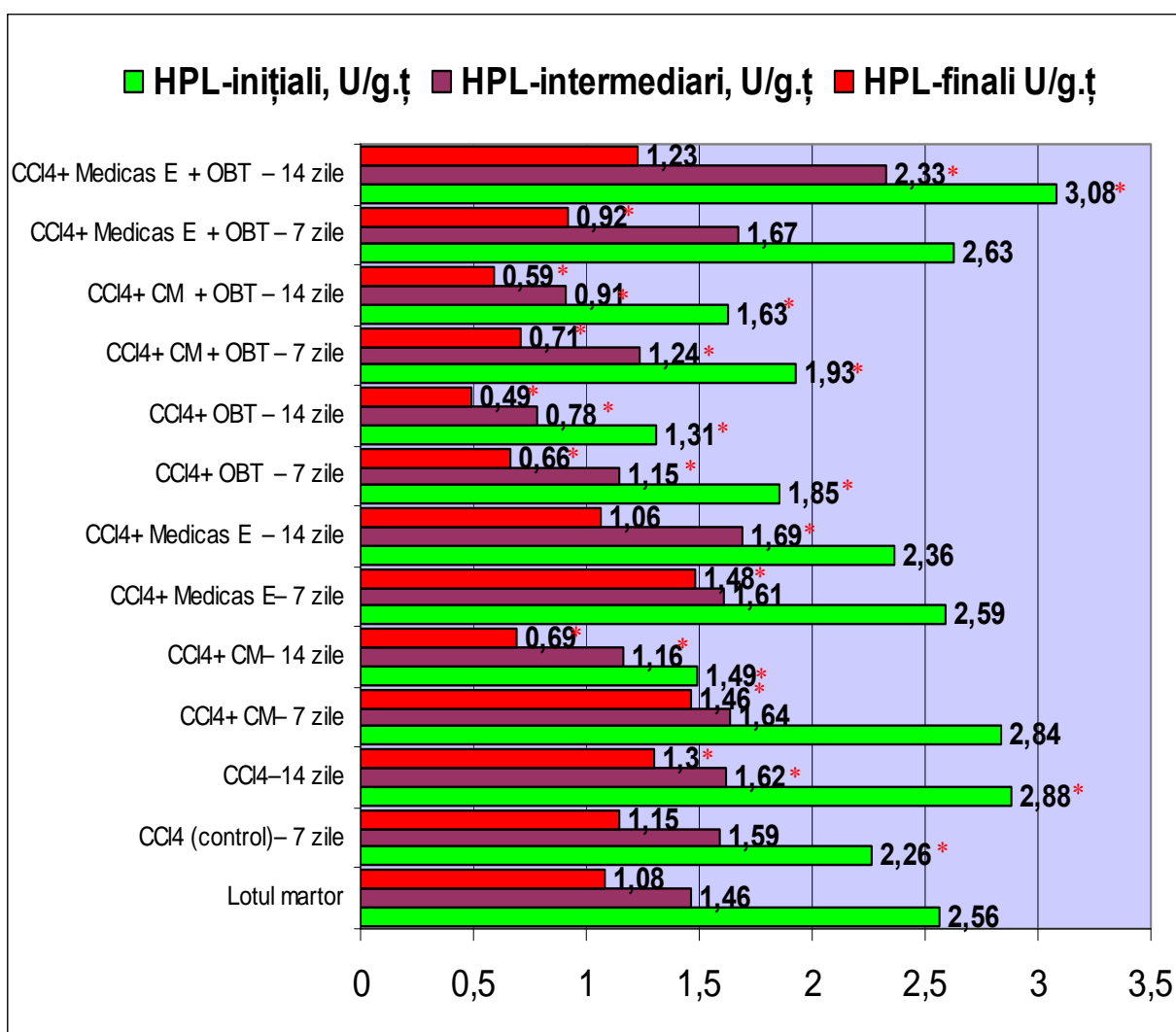


Fig. 4.7. Modificările activității POL în rinichi la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBt) și asocierii lor

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

La animalele cu hepatită toxică experimentală, expuse la 7 și 10 ședințe de OBt, s-a

constatat o diminuare semnificativă a HPLi, HPLm și HPLf în rinichi (Figura 4.7). Efecte similare s-au relevat și în cazul tratamentului combinat al hepatitei toxice cu OBТ și CM (Figura 4.7). În același timp, 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 șobolani cu hepatită toxică acută la a 8-a zi, revenind la nivelul animalelor lotului-martor la a 15-a zi (Anexa 7). Includerea CM în tratamentul hepatitei toxice a contribuit la o diminuare a conținutului DAM în rinichi atât față de lotul-martor, cât și de cel de control (Figura 4.8). La utilizarea CM timp de 2 săptămâni, nivelul DAM se majora semnificativ în comparație cu lotul martor. E necesar de menționat că în aceste condiții în rinichi se reducea concentrația hidroperoxidilor cu accelerarea formării produsului mai stabil, DAM, în timp ce la animalele din lotul de control creșterea DAM era însoțită și de creșterea HPL. Folosirea adsorbantului Medicas E timp de 7 zile la animalele cu afecțiune hepatică s-a soldat cu reducerea de 2 ori a nivelului DAM în rinichi pe fondalul intensificării ne semnificative a formării HPLm și HPLf (Figura 4.8). În tratamentul hepatitei toxice acute cu cărbunele dat timp de 14 zile, conținutul DAM era sub nivelul valorilor ei la animalele lotului-martor pe fondalul normalizării nivelului HPL.

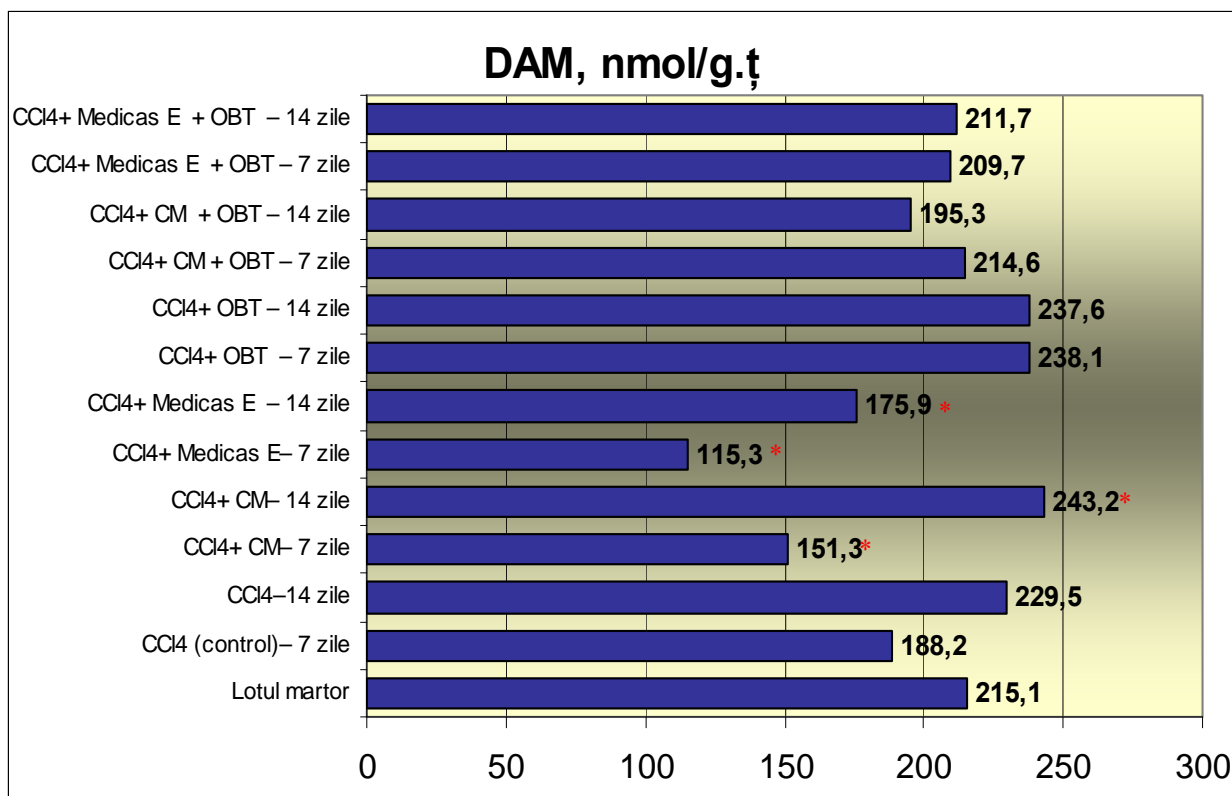


Fig. 4.8. Modificările activității DAM în rinichi la șobolani cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBТ) și asocierii lor

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

La expunerea șobolanilor cu hepatită experimentală acțiunii OBT (7 și 10 ședințe) s-a depistat o majorare nesemnificativă a nivelului DAM pe fondalul concentrațiilor reduse ale hidroperoxidizilor. Tratamentul asociat al animalelor cu patologie experimentală prin OBT și enterosorbanți a contribuit la menținerea concentrației DAM în rinichi la nivelul șobolanilor lotului martor.

În baza datelor obținute putem conchide că rinichii sunt afectați mai tardiv de acțiunea toxică a CCl<sub>4</sub> exprimată prin creșterea HPL și DAM. Enterosorbția, OBT și asocierea lor exercită un efect protector asupra rinichilor, relevat prin normalizarea nivelului HPL și DAM și corelarea conținutului lor în organ.

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

Tetraclorura de carbon produce modificări esențiale ale sistemului antioxidant în ficat. Studiarea activității sistemului antioxidant a avut drept scop determinarea activității superoxid-dismutazei (SOD), catalazei (CT), gama-glutamyltranspeptidazei ( $\gamma$ -GTP) și glutathion reductazei (GR) în ficat. După injectarea CCl<sub>4</sub> timp de 4 zile, la a 8-a zi s-a constatat o micșorare a conținutului 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 ( $p < 0,05$ ) (Anexa 2). Date similare despre reducerea activității SOD în ficat au fost raportate de Havarasan R. et al. [259]; Jung S.H. et al. [268]; Shahjahan M. et al. [307]; Zeashan H. et al. [325]; Lee M.K. et al. [281]; Sindhu E.R. et al. [311]; Akindele A.J. et al. [227].

La utilizarea timp de o săptămână a CM la animalele cu hepatită toxică nu s-au depistat modificări esențiale ale activității SOD în comparație cu lotul de control, în timp ce folosirea timp de 14 zile a cărbunelui activat a contribuit la restabilirea enzimei respective la nivelul șobolanilor din lotul martor (Figura 4.9). 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 14-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 hepatită toxică acută s-a relevat o intensificare de 3,5-5 ori a activității SOD (Figura 4.9). La asocierea OBT cu CM și Medicas E s-a constatat o creștere a activității enzimei respective atât în termenele precoce, cât și în cele tardive ale afecțiunii hepatice (Figura 4.9). Posibil, oxigenul hiperbaric în regim curativ

contribuie la sporirea activității sistemului antioxidant enzimatic, pentru anihilarea radicalilor superoxid, produși la acțiunea noxei, efect care, probabil, este suplimentat de cărbunii activați prin accelerarea captării și eliminării acestora.

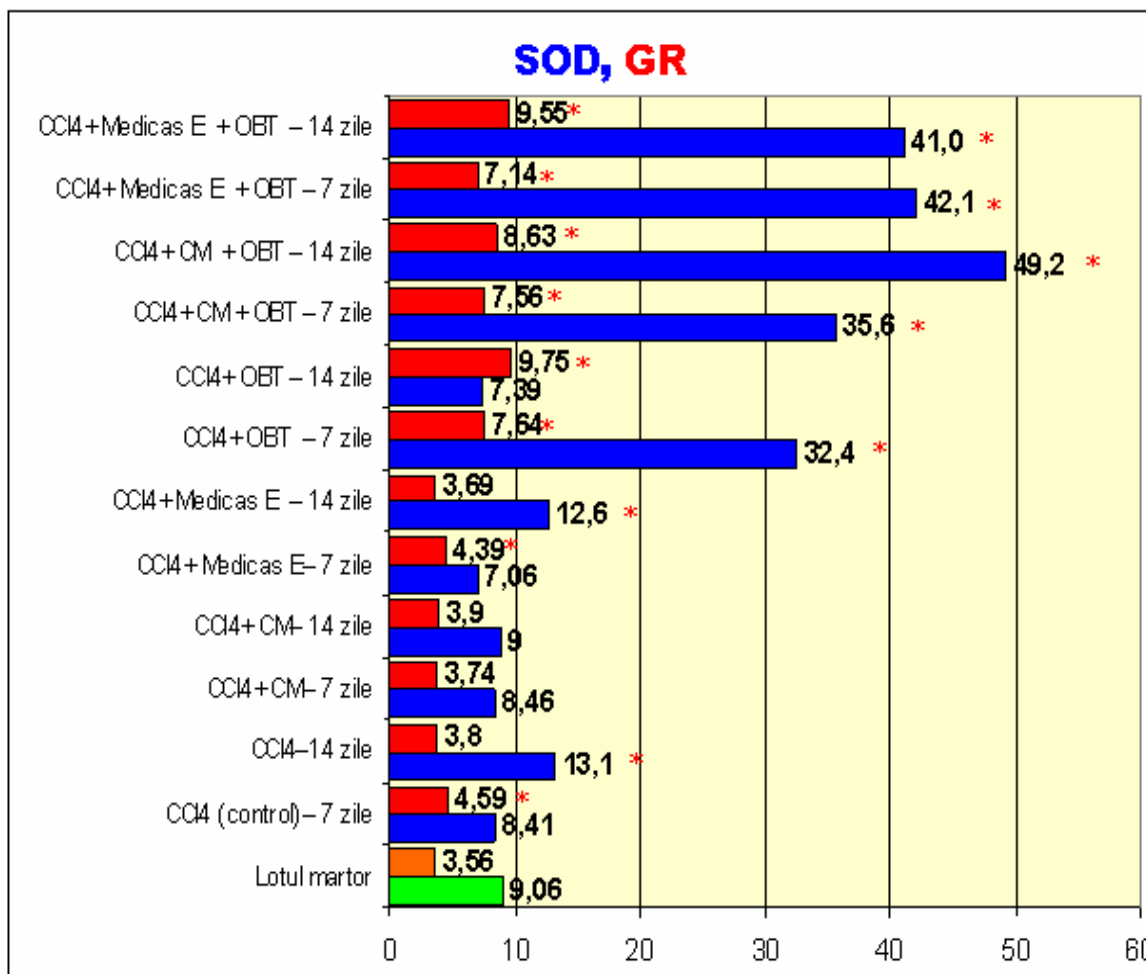


Fig. 4.9. Modificările activității SOD (u/g.prot) și GR (μmol/s.g.prot) în ficat la șobolani cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

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

La șobolani cu hepatită experimentală s-a constatat o micșorare a activității catalazei în ficat de la  $0,81 \pm 0,05$  până la  $0,71 \pm 0,1$  μmol/s.g.prot ( $p > 0,05$ ) la a 8-a zi și până la  $0,79 \pm 0,05$  μmol/s.g.prot ( $p > 0,05$ ) la a 15-a zi. Date similare au constatat și Havarasan R. et al. [259]; Jung S.H. et al. [268]; Shahjahan M. et al. [307]; Zeashan H. et al. [325]; Lee M.K. et al. [281]; Login C. [24]; Sindhu E.R. et al. [311]; Akindele A.J. et al. [227]. 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 (Figura 4.10).



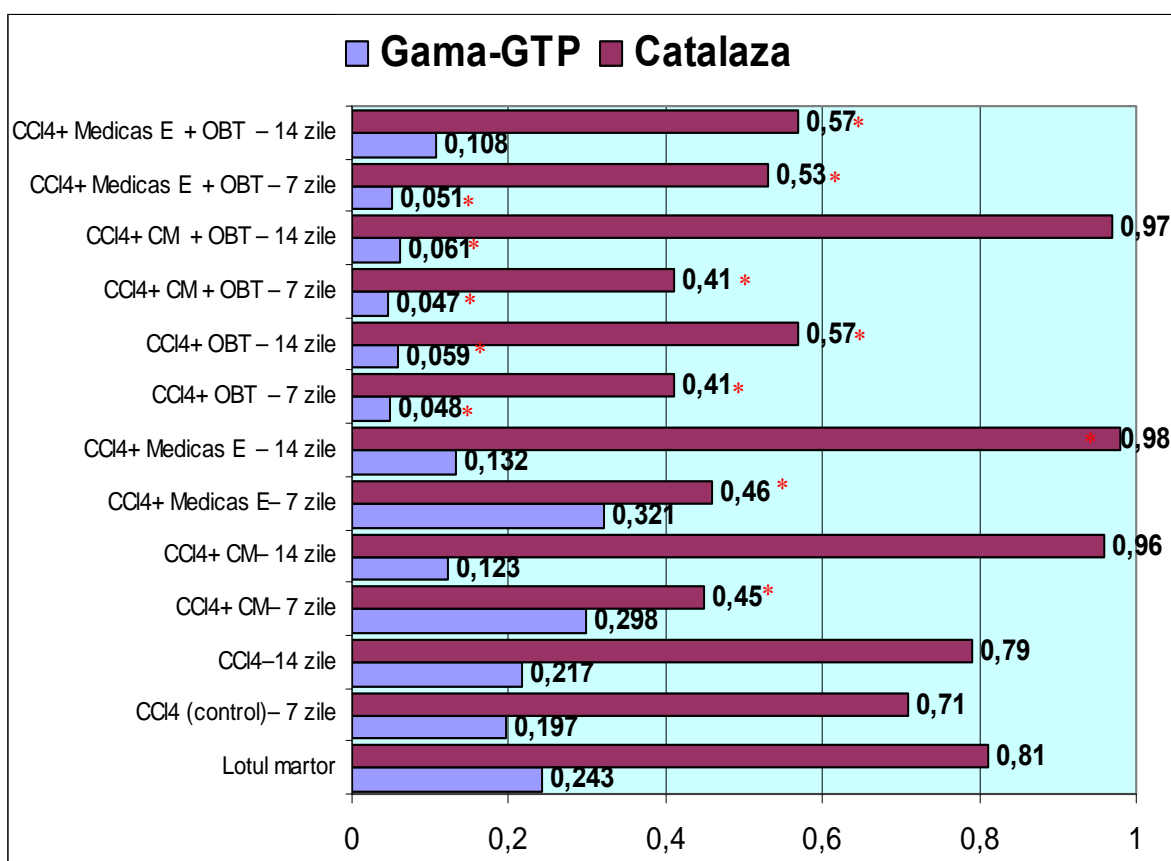


Fig. 4.10. Modificările activității  $\gamma$ -GTP (u/g.prot) și catalazei ( $\mu\text{mol/s.g.prot}$ ) în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBt) și asocierii lor

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

La expunerea șobolanilor cu afecțiune hepatică acțiunii oxigenului hiperbaric în regim curativ (7 și 10 ședințe) s-a constatat că activitatea catalazei în ficat scade (Figura 4.10). 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 combinat cu CM și OBt în 10 ședințe a contribuit la creșterea activității catalazei, în comparație cu lotul supus doar acțiunii oxigenului sub presiune (Figura 4.10). La utilizarea concomitentă a adsorbantului Medicas E cu oxigenul hiperbaric timp de 7 și 14 zile activitatea catalazei era la nivelul lotului tratat cu OBt.

La modelarea hepatitei toxice acute 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. La administrarea CM timp de o săptămână s-a determinat o majorare semnificativă a enzimei respective în ficat în comparație cu lotul de control ( $\text{CCl}_4$ ) și

neesențială față de cel martor (Figura 4.10). În același timp, 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 (Figura 4.10).

Ședințele de OBT (7 și 10) la șobolanii cu hepatită toxică acută s-au soldat cu o reducere marcată a activității  $\gamma$ -GTP în ficat (Figura 4.10). La utilizarea concomitentă a oxigenului hiperbaric și cărbunilor activați (CM și Medicas E), activitatea enzimei respective era de 2-5 ori mai mică decât în lotul-martor și cel de control (Figura 4.10). Astfel, cărbunii activați și oxigenul sub presiune manifestau un efect opus hepatotoxicului în termene precoce și tardive, iar la asocierea agenților terapeutici predomina cel al oxigenului hiperbaric.

La administrarea  $\text{CCl}_4$ , la a 8-a zi s-a constatat o intensificare a activității GR în ficat de la  $3,56 \pm 0,15$  până la  $4,59 \pm 0,34$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,05$ ), iar ca la a 15-a zi revenea la nivelul lotului-martor (Anexa 2). Datele obținute sunt în concordanță cu cele din literatură [259, 281].

Cărbunele medicinal, utilizat în tratamentul șobolanilor cu hepatită experimentală 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 (Figura 4.9). În aceste condiții, 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  $4,39 \pm 0,17$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ). La folosirea cărbunelui dat timp de 14 zile, enzima respectivă a revenit a la nivelul animalelor din lotul-martor (Figura 4.9).

Expunerea șobolanilor cu afecțiune hepatică 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 hepatitei toxice acute cu CM și Medicas E timp de 1 și 2 săptămâni a contribuit la creșterea marcată a activității GR în ficat (Figura 4.9). Astfel, dacă în termenele precoce atât cărbunii activați, cât și oxigenul hiperbaric intensificau activitatea enzimei, atunci în termenele tardive, oxigenul sub presiune modifica efectul adsorbantilor în sens opus.

Prin urmare, modificările activității enzimelor sistemului antioxidant sunt dependente de evoluția afecțiunii hepatice. Probabil, în fazele precoce are loc o activare a proceselor de peroxidare a lipidelor (creșterea nivelului DAM și HPL), cu o utilizare excesivă a enzimelor sistemului antioxidant. În fazele tardive, la animalele netratate, se constata o inițiere a proceselor

de corectare a stresului oxidativ, remarcată prin diminuarea produselor POL și majorarea activității enzimelor antioxidante. Cărbunii activați (CM și Medicas E) nu preîntâmpinau dezvoltarea stresului oxidativ în ficat, dar, posibil prin mecanisme indirecte (adsorbția  $\text{CCl}_4$  și a produșilor metabolismului lui, epurarea sucurilor digestive de produse intermediare ale hidroperoxidilor, acizii grași nesaturați, acizii biliari etc.), contribuiau la atenuarea proceselor POL în termenele precoce, cu accelerarea acestora în termenele tardive, cu restabilirea mai rapidă a dereglărilor metabolice și structurale în ficat, provocate de  $\text{CCl}_4$ .

Tetraclorura de carbon ( $\text{CCl}_4$ ) este o substanță lipofilă care poate penetra membrana hepatocitelor.  $\text{CCl}_4$  este o moleculă relativ nonreactivă, dar după activare enzimatică la nivelul reticulului endoplasmatic neted prin sistemul de oxidare cu funcții mixte, ea devine mai toxică pentru organism. În microzomi,  $\text{CCl}_4$  este metabolizată pe cale reductivă, cu participarea citocromului P450, prin formarea radicalilor liberi: triclorometil ( $\text{CCl}_3$ ) și peroxitriclorometil ( $\text{OOCCL}_3$ ), care atacă structurile lipidice ale membranelor celulare, inducând peroxidarea lipidică [24, 292]. Metabolizarea  $\text{CCl}_4$  depinde de prezența sau lipsa oxigenului. La micșorarea concentrației oxigenului sau în lipsa lui (hipoxie, inclusiv și cea indusă de hepatotoxic) enzimele microzomiale metabolizează întreaga cantitate de  $\text{CCl}_4$ , cu formarea de  $\text{CCl}_3$ , care, atunci când depășește capacitatea antioxidantă a ficatului, atacă structurile lipidice. În condiții anaerobe  $\text{CCl}_4$  se poate metaboliza pe o cale alternativă de reducere, formându-se produși de tip carbine, care se leagă de proteine și acizii nucleici. În cazul cantităților suficiente de oxigen molecular, acesta inhibă citocromul P450 și, respectiv, formarea  $\text{CCl}_3$ , iar pe de altă parte, reacționează cu radicalul activ, producând  $\text{OOCCL}_3$ , care poate fi epurat de sistemul antioxidant al glutatationului [24].

Rezultatele obținute și cele din literatura de specialitate ne permit să presupunem că  $\text{CCl}_4$  exercită efect hepatotoxic prin mai multe mecanisme, cel mai probabil fiind intensificarea peroxidării lipidelor. Astfel, s-a depistat o corelare între creșterea transaminazelor în ser și a produselor peroxidării lipidelor în ficat, în primul rând, a dialdehidei malonice. Hepatotoxicitatea  $\text{CCl}_4$  se manifestă prin formarea radicalilor liberi –  $\text{CCl}_3^{\cdot}$ ,  $\text{OOCCL}_3^{\cdot}$  și  $\text{Cl}^{\cdot}$  –, care acționează asupra lipidelor membranare, cu declanșarea peroxidării lipidelor (POL) responsabile de dereglarea proprietăților de barieră ale membranelor, proceselor bioenergetice și funcțiilor celulare, creșterea efluxului enzimelor hidrolitice, lizozomale și survenirea dereglărilor morfologice.

Suportul terapeutic al enterosorbției, inclusiv al cărbunilor activați (CM și Medicas E), în ameliorarea evoluției hepatitei toxice acute, indusă prin  $\text{CCl}_4$ , poate fi determinat de adsorbția acizilor grași nesaturați (sursa pentru lipoperoxidare), acizilor biliari, toxinelor și produselor lor

intermediare eliminate prin bilă în intestin ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CCl}_3$  etc.), precum și a produselor POL.

Oxigenul hiperbaric, prin creșterea presiunii parțiale a oxigenului și prin inhibarea enzimelor dependente de citocromul P450 (îndeosebi a izoformelor 3A4 și 2E1) contribuie la reducerea formării  $\text{CCl}_3$ , cu transformarea lui în  $\text{OOCCL}_3$  mai puțin reactivă, iar, prin reducerea hipoxiei tisulare induse de hepatotoxic, probabil, diminuează calea alternativă de metabolizare a  $\text{CCl}_4$ , cu formarea de carbine. Astfel, se poate reduce lezarea proteinelor și a acizilor nucleici. În același timp, oxigenul sub presiune în regim curativ intensifică semnificativ activitatea SOD în ficat, intensificând neutralizarea enzimatică a superoxidanion radicalului. Acest efect al OBТ se intensifică la asocierea ei cu enterosorbția. Posibil, în acest caz are loc potențierea efectelor benefice ale agenților terapeutici, cu accelerarea proceselor de remodelare a structurii hepatocitelor și funcțiilor lor.

La administrarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$ , la a 8-a zi s-a depistat o majorare neesențială a activității SOD în miocard (Figura 4.11). La a 14-a zi după utilizarea hepatotoxicului, activitatea SOD a scăzut în lotul-martor de la  $11,5 \pm 0,78$  până la  $9,8 \pm 0,34$  U/g.prot ( $p < 0,01$ ).

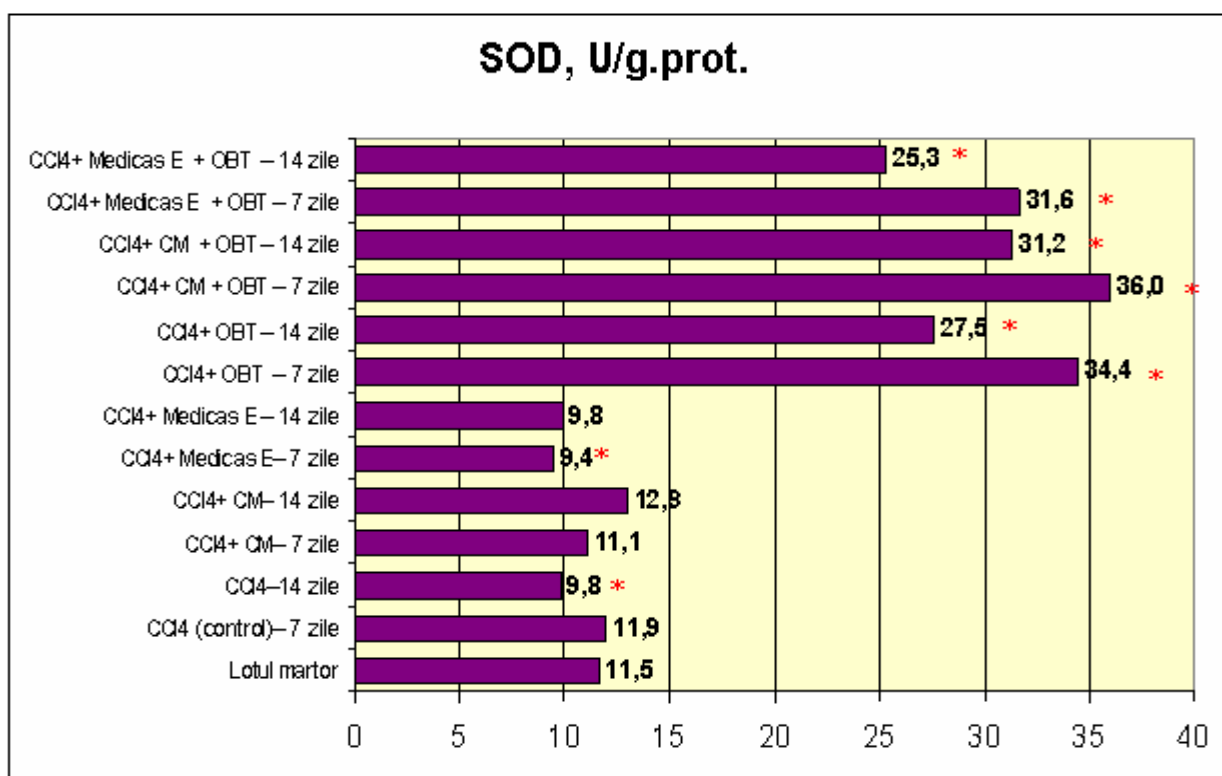


Fig. 4.11. Modificările activității SOD în miocard la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBТ) și asocierii lor

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

La utilizarea CM timp de 7 zile pe fondalul dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$ , activitatea SOD nu se

modifica. Posibil că aceasta corela cu nivelul normal al HPLi, HPLm și HPLf (Anexa 4). În același timp, după 2 săptămâni de tratament al animalelor cu hepatită toxică acută cu CM s-a depistat majorarea activității SOD de la  $9,8 \pm 0,34$  (în lotul intoxicat cu  $\text{CCl}_4$ ) până la  $12,9 \pm 0,59$  U/g.prot ( $p < 0,001$ ), ceea ce corelează cu reducerea semnificativă a nivelului HPLi. Adsorbantul nou 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 (Figura 4.11). Rezultatele relatate denotă că în termenele precoce ale afecțiunii hepatice toxice are loc o intensificare nesemnificativă a formării hidroperoxidilor, care este contracarată de creșterea relativă a activității SOD. Această corelație nu se manifestă în termenele tardive, deoarece, odată cu normalizarea nivelului hidroperoxidilor, se reduce activitatea enzimei antioxidante. Cărbunii activați modifică activitatea SOD în corelație cu conținutul hidroperoxidilor, îndeosebi al HPLi.

La expunerea zilnică a șobolanilor cu hepatită toxică acută acțiunii oxigenului sub presiune 2026 kPa timp de 60 min. pe parcursul a 7 zile consecutive, 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 (Figura 4.11). În cazul tratamentului complex cu cărbuni activați (CM și Medicas E) și oxigen hiperbaric se releva o majorare a activității SOD caracteristice oxigenului sub presiune (Figura 4.11). E necesar de menționat că la acțiunea oxigenului hiperbaric se constată o corelație între numărul de expuneri, în aspectul creșterii nivelului d hidroperoxidilor, îndeosebi al HPLi, și activitatea SOD, fapt ce denotă intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor și a sistemului enzimatic antioxidant.

La modelarea hepatitei toxice acute nu s-au constatat devieri semnificative ale activității  $\gamma$ -GTP la a 8-a și a 15-a zi (Anexa 4). La utilizarea CM la animalele cu afecțiune hepatică toxică timp de 7 zile, activitatea  $\gamma$ -GTP s-a micșorat, în comparație cu lotul intoxicat cu  $\text{CCl}_4$ , de la  $0,106 \pm 0,004$  până la  $0,091 \pm 0,005$  U/g.prot ( $p > 0,05$ ). La administrarea enterosorbantului timp de 2 săptămâni la șobolanii cu hepatita toxică acută s-a relevat o normalizare a enzimei studiate. Folosirea adsorbantului nou 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 (Figura 4.12).

La expunerea zilnică a șobolanilor cu leziune hepatică oxigenului hiperbaric timp de 7 zile s-a constatat o micșorare a activității  $\gamma$ -GTP în comparație cu lotul martor, de la  $0,108 \pm 0,01$  până la  $0,056 \pm 0,005$  U/g.prot ( $p < 0,001$ ). Un efect similar s-a depistat și la animalele ce urmau 10 ședințe de OBT (Figura 4.12). În tratamentul combinat al hepatitei toxice acute cu enterosorbanti (CM și Medicas E) și oxigen hiperbaric, activitatea  $\gamma$ -GTP era la nivelul celor tratați doar cu oxigen sub presiune, ceea ce ne denotă prevalarea efectului oxihiperbariei.

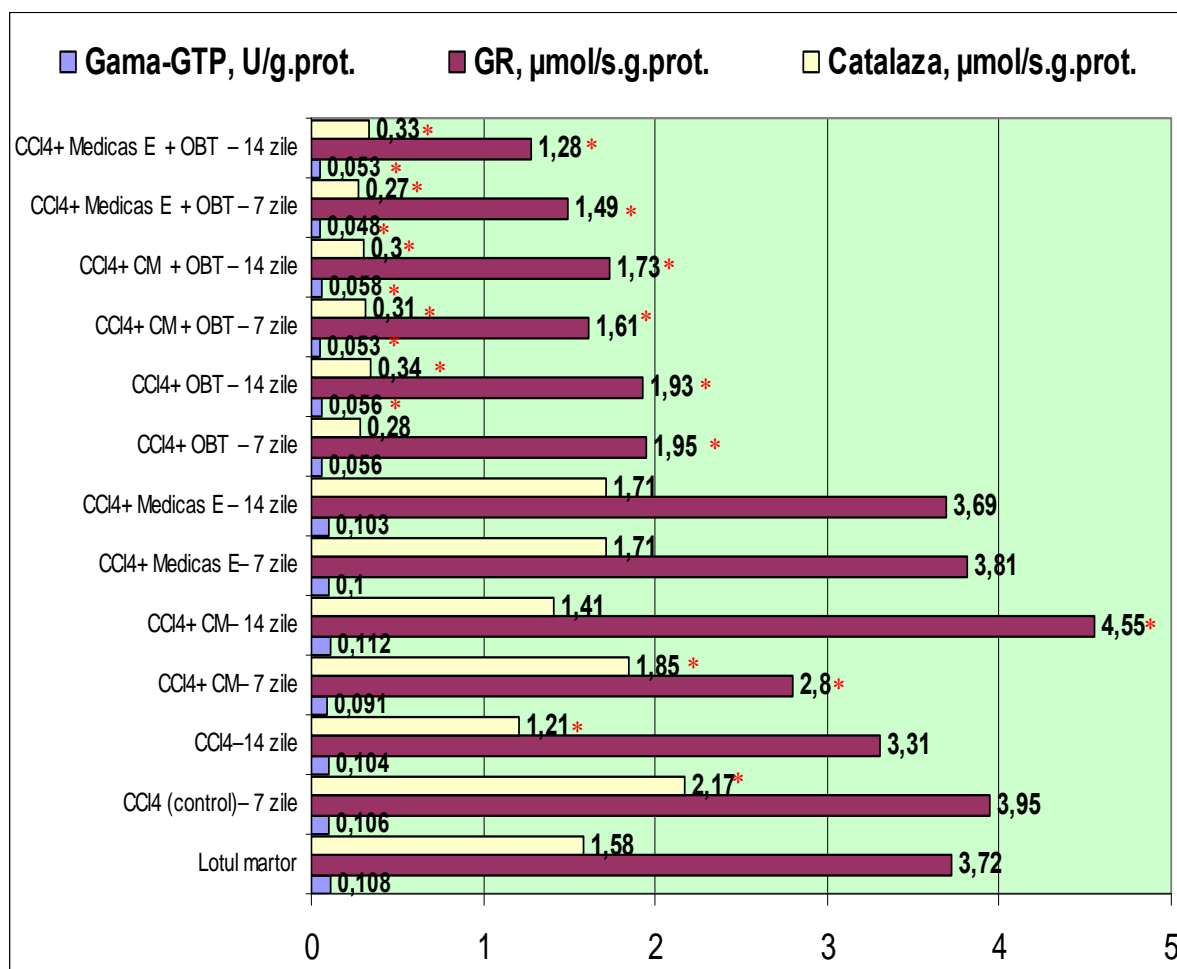


Fig. 4.12. Modificările activității  $\gamma$ -GTP, GR și catalazei în miocard la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

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

Rezultatele obținute ne permit să constatăm că hepatotoxicul nu modifică esențial activitatea  $\gamma$ -GTP, în timp ce oxigenul hiperbaric o scade semnificativ. Enterosorbția manifestă unele tendințe de reechilibrare a activității enzimei, îndeosebi în termenele tardive ale afecțiunii hepatice, iar asocierea ei cu OBT nu influențează asupra efectului oxihiperbariei.

La acțiunea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$ , la a 8-a zi s-a constatat o majorare a conținutului GR de la  $3,72 \pm 0,22$  până la  $3,95 \pm 0,32 \mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ), iar la a 15-a zi – o micșorare de la  $3,72 \pm 0,22$  până la  $3,31 \pm 0,2 \mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ). La administrarea timp de o săptămână a CM animalelor cu hepatită toxică acută, s-a depistat o diminuare a activității GR, în comparație cu lotul-martor și cel intoxicat cu  $\text{CCl}_4$  (Figura 4.12). În același timp, administrarea CM pe durata de 14 zile s-a soldat cu majorarea activității enzimei date de la  $3,31 \pm 0,2$  (lotul cu  $\text{CCl}_4$  – 14 zile)

până la  $4,55 \pm 0,16 \mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,05$ ). Enterosorbantul nou Medicas E, în condiții similare (utilizat timp de 7 și 14 zile), a menținut activitatea GR în limitele animalelor din lotul-martor (Figura 4.12). Rezultatele obținute denotă că, dacă CM manifesta efecte opuse hepatotoxicului, atunci cărbunele activat Medicas E normaliza activitatea GR la șobolanii cu afecțiune hepatică toxică.

Utilizarea oxigenului sub presiune, ca agent farmacologic, în tratamentul hepatitei toxice acute s-a soldat cu micșorarea esențială a activității GR atât după 7, cât și după 10 ședințe (Anexa 4). Asocierea CM cu OBT timp de 7 și 10 zile a determinat o diminuare mai marcată a activității acestei enzime ( $p > 0,05$ ). Un efect similar s-a constatat și la utilizarea enterosorbantului Medicas E cu oxigenul hiperbaric timp de una și două săptămâni (Figura 4.12). Astfel, în condițiile tratamentului asociat al enterosorbției cu OBT predomină efectele oxigenului sub presiune.

La modelarea afecțiunii hepatice toxice s-au remarcat modificări semnificative ale activității catalazei în miocard. Astfel, în fazele precoce ale hepatitei toxice acute activitatea enzimei 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 în fazele tardive 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 leziunii hepatice cu CM timp de 7 zile s-a constatat o activitate scăzută a catalazei față de lotul cu  $\text{CCl}_4$ , dar care era încă majorată față de lotul-martor (Anexa 4). Tratamentul, timp de 2 săptămâni, cu CM al animalelor cu hepatită toxică a contribuit la normalizarea nivelului catalazei. 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, ea a crescut de la  $1,21 \pm 0,02$  până la  $1,71 \pm 0,09 \mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ). Deci, enterosorbția manifestă efecte opuse hepatotoxicului asupra activității catalazei.

Oxigenul sub presiune și tratamentul concomitent cu enterosorbanți exercita o influență semnificativă asupra activității catalazei la animalele cu hepatită toxică acută. Astfel, 7 și 10 expuneri ale OBT au contribuit la diminuarea activității catalazei față de lotul de control ( $\text{CCl}_4$ ) 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 oxigenului hiperbaric cu CM și Medicas E, activitatea catalazei era la nivelul animalelor tratate numai cu OBT (Figura 4.12). Rezultatele obținute confirmă că enterosorbții, oxigenul sub presiune și asocierea lor înlătură efectele hepatotoxicului.

Cercetările experimentale efectuate demonstrează că în miocard survin modificări importante, determinate de intensificarea POL cu implicarea sistemului antioxidant enzimatic. Aceste perturbări sunt mai semnificative în termenele precoce ale acțiunii hepatotoxicului, iar în

termenele tardive sunt parțial anihilate prin includerea mecanismelor de protecție. Enterosorbanții contribuie, în mare parte, la corectarea manifestărilor stresului oxidativ, îndeosebi la utilizarea pe parcursul a 2 săptămâni. Oxigenul sub presiune induce formarea hidroperoxidilor și crește activitatea unor enzime antioxidante, iar în asociere cu enterosorbția predomină efectele lui.

Analizând activitatea sistemului antioxidant în creier la șobolanii cu hepatită toxică, am constatat că în stadiile precoce tetraclorura de carbon provoca o diminuare semnificativă a nivelului SOD, care se normaliza în cele tardive (Anexa 6). Administrarea CM timp de 7 zile contribuia 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 contribuia la 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 două săptămâni o scădea de la  $12,7 \pm 0,79$  până la  $11,1 \pm 0,69$  U/g.prot ( $p > 0,05$ ).

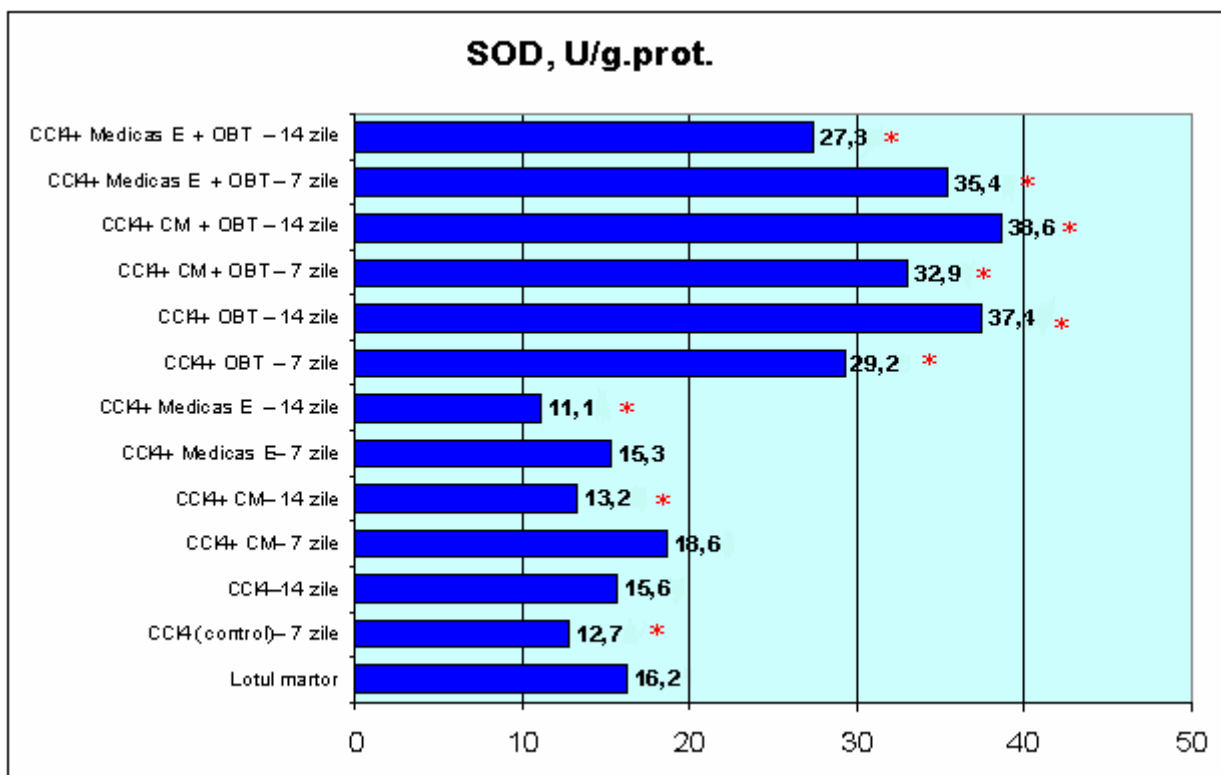


Fig. 4.13. Modificările activității SOD în creier la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

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

Astfel, dacă la animalele cu afecțiune hepatică experimentală în creier se constata o creștere a nivelului DAM și HPLf, cu diminuarea activității SOD, îndeosebi în termenele



precoce, atunci la utilizarea cărbunilor activați putem releva că, în afară de menținerea nivelului crescut al produselor POL, se depista și intensificarea activității enzimei antioxidante, fapt ce, posibil, contribuia, în termenele tardive, la normalizarea conținutului DAM și HPLf în creier.

Tratamentul animalelor cu hepatită toxică cu 7 și 10 ședințe de OBT s-a soldat cu majorarea semnificativă a activității SOD în creier, respectiv, de la  $12,7 \pm 0,79$  până la  $29,2 \pm 2,13$  U/g.prot ( $p < 0,001$ ) și de la  $15,6 \pm 0,93$  până la  $37,4 \pm 2,5$  U/g.prot ( $p < 0,001$ ), fapt ce demonstrează intensificarea activității sistemului antioxidant, cu reducerea formării DAM. La asocierea OBT cu CM și adsorbantul 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 (Figura 4.13). E necesar de menționat manifestarea acestui efect în termenele tardive. Astfel, dacă la animalele tratate doar cu CM la a 15-a zi activitatea SOD constituia  $13,2 \pm 0,74$ , atunci în lotul tratat cu OBT+CM era de  $38,6 \pm 2,37$  U/g.prot ( $p < 0,001$ ). O legitate similară s-a depistat și la folosirea adsorbantului Medicas E – activitatea enzimei respective se majora de la  $11,1 \pm 0,69$  până la  $27,3 \pm 2,47$  U/g.prot ( $p < 0,001$ ). Rezultatele obținute demonstrează că asocierea OBT cu cărbunii activați în evoluția afecțiunii hepatice areun efect benefic mai înalt.

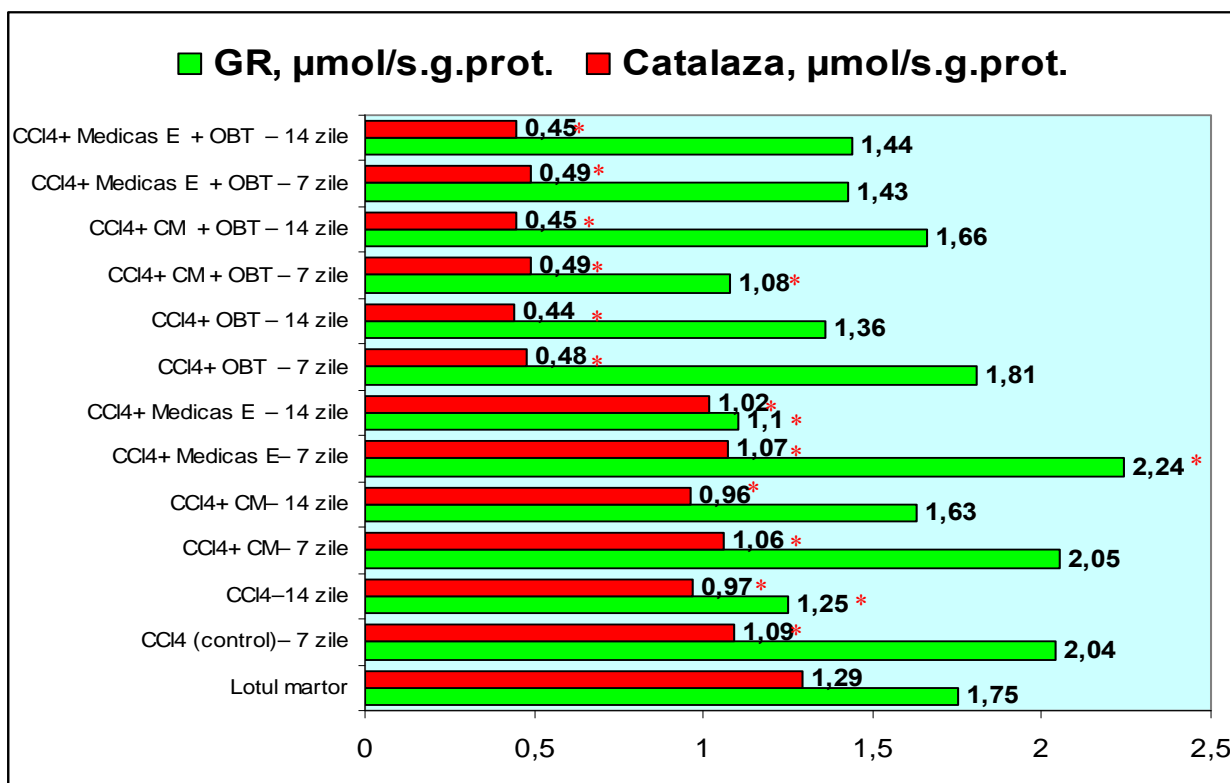


Fig. 4.14. Modificările activității GR și catalazei în creier la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

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

La modelarea hepatitei toxice acute s-a depistat o diminuare a activității catalazei în creier după 7 și 14 zile, respectiv: de la  $1,29 \pm 0,07$  până la  $1,09 \pm 0,07$  și  $0,97 \pm 0,05$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,05$ ). La utilizarea CM și adsorbantului Medicas E timp de 1 și 2 săptămâni, nivelul catalazei în creier nu s-a modificat (Anexa 6). 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 (Figura 4.14). La asocierea OBТ cu enterosorbanți, nivelul catalazei în creier, atât în termenele precoce, cât și în cele tardive, era similar cu cel depistat la utilizarea doar a oxigenului hiperbaric.

La modelarea hepatitei toxice acute nu s-au constatat devieri semnificative ale activității  $\gamma$ -GTP în creier la a 8-a și a 15-a zi (Anexa 6). La utilizarea CM la animalele cu afecțiune hepatică toxică 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 ( $p > 0,05$ ). La administrarea enterosorbantului timp de 2 săptămâni la șobolanii cu hepatită toxică acută s-a relevat o normalizare a enzimei studiate (Figura 4.15). În același timp, folosirea adsorbantului nou Medicas E în tratamentul leziunii hepatice experimentale 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 (Figura 4.15).

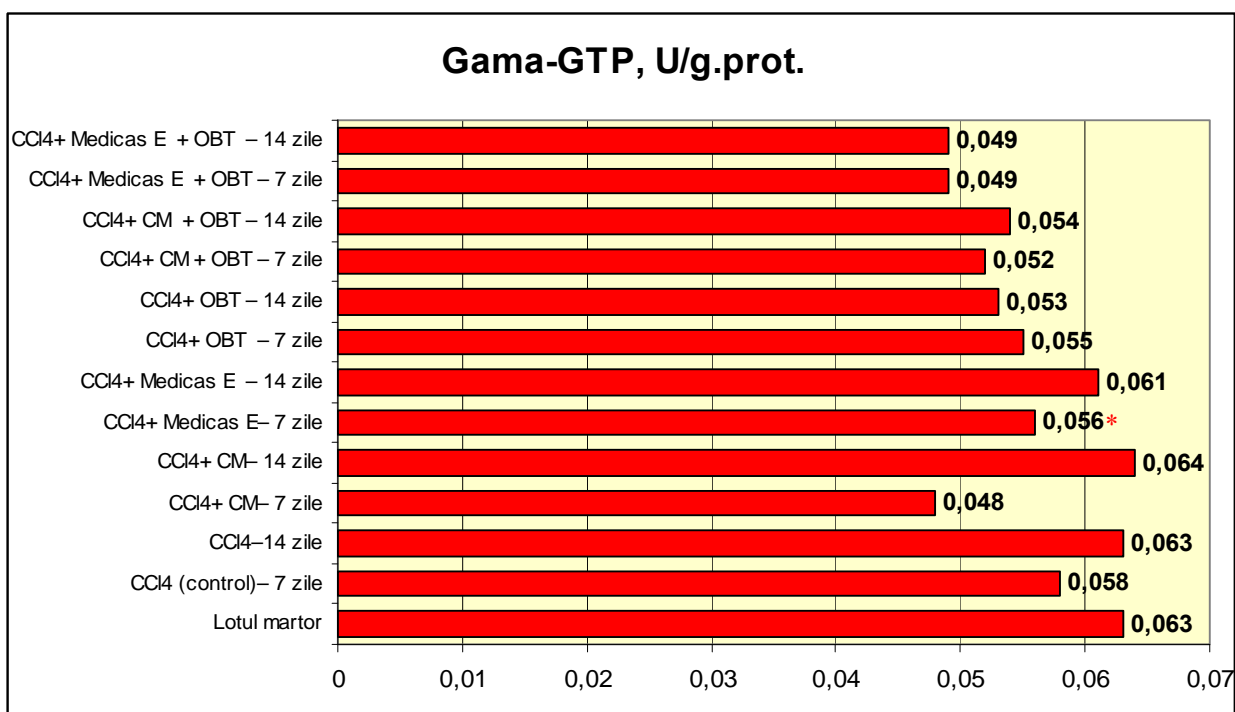


Fig. 4.15. Modificările activității  $\gamma$ -GTP în creier la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBТ) și asocierii lor

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

La expunerea zilnică a șobolanilor cu leziune hepatică oxigenului hiperbaric timp de 7 și 14 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 și la animalele ce urmau tratamentul concomitent al hepatitei toxice acute cu enterosorbanti (CM și Medicas E) și oxigen hiperbaric, când activitatea  $\gamma$ -GTP era la nivelul celor tratate doar cu oxigenul sub presiune, ceea ce denotă despre prevalarea efectului oxihiperbariei (Figura 4.15).

În baza rezultatelor obținute, putem să constatăm că hepatotoxicul nu modifică esențial activitatea  $\gamma$ -GTP în creier, în timp ce oxigenul hiperbaric o scade semnificativ. Enterosorbția manifestă unele tendințe de normalizare a activității enzimei, îndeosebi în termenele tardive ale afecțiunii hepatice, iar la asocierea ei cu OBT nu influențează asupra efectului oxihiperbariei.

La utilizarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$  la a 8-a zi s-a constatat creșterea activității GR în creier de la  $1,75 \pm 0,17$  până la  $2,04 \pm 0,09$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ), iar la a 15-a zi – scăderea ei de la  $1,75 \pm 0,17$  până la  $1,25 \pm 0,11$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) față de lotul-martor și de la  $2,04 \pm 0,09$  până la  $1,25 \pm 0,11$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p > 0,05$ ) față de lotul de control. La administrarea timp de o săptămână a CM animalelor cu hepatită toxică acută s-a depistat o majorare a activității GR în comparație cu lotul-martor, dar care era similar cu cel din lotul de control ( $\text{CCl}_4$ ) (Figura 4.14). În același timp, 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 supus hepatotoxicului timp de 14 zile). Enterosorbantul nou 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 (Figura 4.14). Spre deosebire de CM în termenele tardive, cărbunele Medicas E 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). Rezultatele obținute denotă: în termenele precoce cărbunii activați nu influențau efectul hepatotoxicului asupra activității GR, iar în cele tardive ei manifestau un efect opus  $\text{CCl}_4$ , cu tendința de a normaliza conținutul GR în creier la șobolanii cu afecțiune hepatică toxică.

Utilizarea oxigenului hiperbaric în tratamentul hepatitei toxice acute s-a soldat cu normalizarea activității GR în creier după 7 ședințe, față de majorarea ei indusă de hepatotoxic. La expunerea șobolanilor cu afecțiune hepatică experimentală timp de 10 zile consecutive oxigenului sub presiune s-a relevat o tendință de majorare a activității GR în creier față de lotul de control (Figura 4.14). 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 una și două săptămâni s-au depistat efecte similare cu cele ale CM față de activitatea GR în creier (Figura 4.14). Astfel, în condițiile tratamentului asociat al enterosorbției cu OBT are loc o inversare mai semnificativă a efectului hepatotoxicului asupra activității GR în creier: în termenele precoce – cu predominarea efectelor oxigenului sub presiune, iar în cele tardive – cu ale enterosorbantilor.

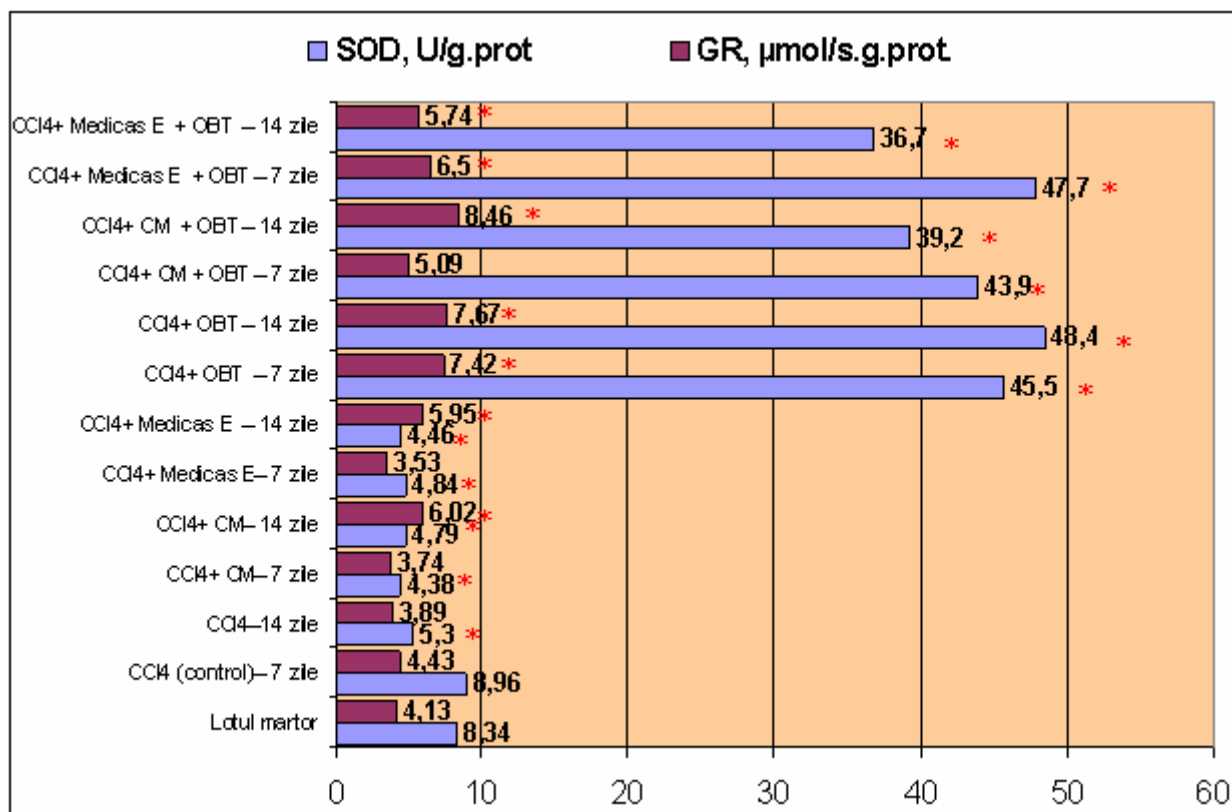


Fig. 4.16. Modificările activității SOD și GR în rinichi la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

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

La administrarea dozelor toxice de  $CCl_4$ , 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 (Anexa 8). Utilizarea CM timp de o săptămână în tratamentul afecțiunii hepatice nu s-a soldat cu modificări esențiale ale activității enzimei respective, iar fiind administrat timp de 2 săptămâni, el a contribuit la intensificarea activității SOD, îndeosebi față de lotul netratat (Figura 4.16). Adsorbantul Medicas E, fiind folosit timp de 7 zile, a determinat o micșorare a activității SOD în rinichi față de lotul-martor și cel cu afecțiune hepatică (Figura 4.16). După 2 săptămâni de tratament cu cărbunele Medicas E s-a constatat că activitatea enzimei cercetate era la nivelul animalelor netratate.

Expunerea zilnică a șobolanilor cu hepatită toxică experimentală 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 (Figura 4.16). În cadrul tratamentului asociat cu CM și oxigen hiperbaric timp de 7 și 14 zile s-a depistat o intensificare semnificativă a activității enzimei respective. Efecte similare s-au constatat și la administrarea concomitentă a adsorbantului Medicas E cu OBT timp de 1 și 2 săptămâni (Figura 4.16).

În baza rezultatelor obținute, putem conchide că, dacă în termenele precoce ale hepatitei toxice experimentale activitatea SOD în rinichi nu suferă modificări esențiale, atunci în cele tardive se constată o scădere semnificativă a acesteia pe fondalul menținerii unui nivel mai înalt al hidroperoxizilor și DAM. Aceste date relevă că dozele toxice de  $\text{CCl}_4$  afectează rinichii. Oxigenul sub presiune intensifică semnificativ activitatea SOD, reducând esențial nivelul hidroperoxizilor și DAM în rinichi. Acest efect al oxigenului hiperbaric predomină și în cazul asocierii lui cu cărbunii activați.

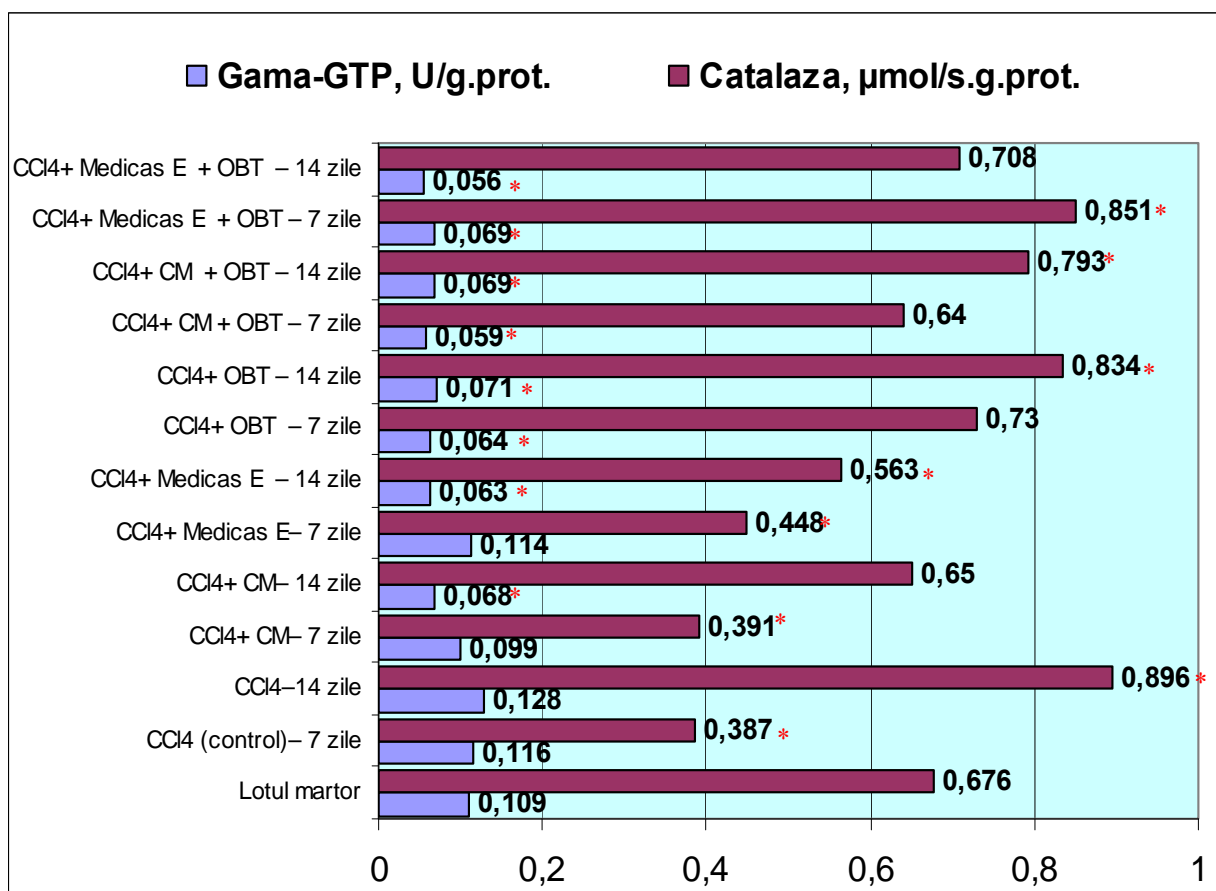
La modelarea hepatitei toxice acute s-a depistat diminuarea activității catalazei în rinichi după a 7-a zi, cu majorarea acesteia după a 14-a zi, atât față de lotul martor, cât și de cel de control în termenele precoce (Anexa 8). Utilizarea CM și adsorbantului Medicas E timp de 1 săptămână nu a modificat efectul hepatotoxicului asupra activității catalazei în rinichi. Fiind administrați timp de 2 săptămâni, cărbunii cercetați au contribuit la normalizarea activității enzimei respective în organ (Figura 4.17).

La expunerea animalelor cu afecțiune hepatică acțiunii oxigenului sub presiune s-a constatat menținerea activității catalazei la nivelul lotului-martor (Figura 4.17). La asocierea OBT enterosorbantii, atât în termenele precoce, cât și cele tardive, se constata un efect opus acțiunii hepatotoxicului asupra activității catalazei în rinichi (Figura 4.17).

La modelarea hepatitei toxice acute nu s-au constatat devieri semnificative ale activității  $\gamma$ -GTP în rinichi la a 8-a și a 15-a zi (Figura 4.17). La utilizarea CM la animalele cu afecțiune hepatică toxică 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, la șobolanii cu hepatită toxică acută s-a relevat o diminuare mai accentuată a enzimei studiate (Figura 4.17). Cu toate acestea folosirea adsorbantului nou Medicas E în tratamentul leziunii hepatice experimentale 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 (Figura 4.17).

La expunerea zilnică a șobolanilor cu leziune hepatică oxigenului hiperbaric (7 și 10 ședințe) s-a constatat o scăderea activității  $\gamma$ -GTP în rinichi, în comparație cu lotul-martor și cel de control (Figura 4.17). Efect similar s-a depistat și la animalele ce urmau tratamentul

concomitent al hepatitei toxice acute cu enterosorbanti (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 (Figura 4.17).



.Fig. 4.17. Modificările activității  $\gamma$ -GTP și catalazei în rinichi la șobolani cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

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

Rezultatele obținute ne permit să constatăm că hepatotoxicul nu modifică esențial activitatea  $\gamma$ -GTP în rinichi. Cărbunii activați, oxigenul sub presiune și asocierea lor diminuează semnificativ activitatea enzimei, îndeosebi în termenele tardive ale afecțiunii hepatice.

La utilizarea dozelor toxice de CCl<sub>4</sub>, la a 8-a zi s-a constatat o majorare a activității GR în rinichi de la  $4,13 \pm 0,17$  până la  $4,43 \pm 0,11$   $\mu$ mol/s.g.prot ( $p > 0,05$ ), iar la a 15-a zi – o micșorare de la  $4,13 \pm 0,17$  până la  $3,89 \pm 0,19$   $\mu$ mol/s.g.prot ( $p > 0,05$ ) față de lotul-martor și de la  $4,43 \pm 0,11$  până la  $3,89 \pm 0,19$   $\mu$ 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 animalelor cu hepatită toxică acută s-a depistat o micșorare a activității GR în comparație cu lotul martor și cel de control (CCl<sub>4</sub>) (Anexa 8). În același timp, folosirea adsorbantului pe durata de 14 zile s-a soldat cu majorarea activității GR de

la  $3,89 \pm 0,19$  (lotul cu  $\text{CCl}_4$  – 14 zile) până la  $6,02 \pm 0,27$   $\mu\text{mol/s.g.prot}$  ( $p < 0,001$ ). Enterosorbantul nou Medicas E, utilizat timp de 7 și 14 zile, a manifestat aceleași efecte ca și CM (Figura 4.16). Rezultatele obținute denotă că, în termenele precoce și tardive ale afecțiunii hepatice, cărbunii activați manifestau efecte opuse hepatotoxicului asupra activității GR.

Utilizarea oxigenului hiperbaric în tratamentul hepatitei toxice acute s-a soldat cu creșterea activității GR în rinichi după 7 și 10 ședințe (Figura 4.16). 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 (Figura 4.16). Utilizarea concomitentă a agenților terapeutici timp de 14 zile a avut drept rezultat creșterea activității enzimei respective față de loturile de comparație (Figura 4.16). Efecte similare cu cele ale CM s-au depistat și la folosirea enterosorbantului Medicas E cu oxigenul hiperbaric timp de o săptămână față de activitatea GR în rinichi (Figura 4.16). În termenele tardive ale afecțiunii hepatice asocierea OBT cu Medicas E s-a soldat cu predominarea efectului cărbunelui activat. Astfel, în condițiile tratamentului asociat al enterosorbției cu OBT are loc o inversare mai semnificativă a efectului hepatotoxicului asupra activității GR în rinichi, îndeosebi în termenele precoce, cu predominarea efectelor oxigenului sub presiune, iar în cele tardive – cu ale enterosorbanților.

#### 4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Utilizarea adsorbantului Medicas E timp de 7 zile în hepatita toxică acută contribuie la scăderea activității ALAT și FAI, cu normalizarea activității enzimelor hepatice după 2 săptămâni.
2. În hepatita experimentală, cărbunele nou Medicas E manifestă proprietăți de corijare a dereglărilor metabolice (nivelului bilirubinei, glucozei, proteinelor totale, albuminei, ureei, creatininei, acidului uric, colesterolului, trigliceridelor), în funcție de fazele evoluției afecțiunii hepatice.
3. Enterosorbția cu Medicas E, oxigenul sub presiune și asocierea lor în termenele precoce (7 zile) diminuează preponderent nivelul HPLf, iar în termenele tardive (14 zile) normalizau conținutul HPLi și HPLf în ficat.
4. Adsorbantul nou Medicas E contribuie la corijarea nivelului hidroperoxidilor în cord, îndeosebi după 14 zile de utilizare, efect ce predomină și la asocierea lui cu OBT.
5. OBT și asocierea ei cu cărbunii activați reduc semnificativ nivelul DAM în creier pe fondalul creșterii conținutului hidroperoxidilor lipidici, cauzată de acțiunea hiperoxidică a oxigenului sub presiune.

6. Enterosorbția și asocierea ei cu oxigenul sub presiune micșorează nivelul hidroperoxizilor cu normalizarea conținutului DAM în rinichi, îndeosebi în termenele tardive ale hepatitei toxice.
7. În afecțiunea hepatică experimentală, asocierea CM și Medicas E cu OBT contribuie la restabilirea activității SOD, catalazei și GR în ficat.
8. OBT și asocierea ei cu Medicas E intensifică activitatea SOD și o reduc pe cea a catalazei și GT în miocard, la modelarea hepatitei toxice.
9. Cărbunii activați contribuie la restabilirea activității SOD în creier în termenele precoce ale afecțiunii hepatice, efect ce se potențează la asocierea lor cu OBT și în termenele tardive.
10. Oxigenul sub presiune și asocierea lui cu Medicas E intensifică activitatea SOD, GR și o normalizează pe cea a catalazei în rinichi la animalele cu hepatită toxică acută.



## 5. SINTEZA REZULTATELOR

Tratamentul intoxicațiilor acute prin enterosorbție se practica încă în antichitate. În prezent însă, situația s-a complicat din cauza producerii industriale masive a substanțelor sintetice, capabile să provoace intoxicații grave la copii și adulți. Astfel, conform datelor Centrului American de Control al Intoxicațiilor, 40% din copiii cu vârsta sub 5 ani sunt internați cu diagnostic de supradozare medicamentoasă [17]. La adulți, pe locul trei (după alcoolism și narcomanie) se plasează intoxicațiile cu tranchilizante, hipnotice, antidepresive și alte remedii cu efect neurotrop central [33]. Enterosorbții pot să reducă semnificativ procesul și gradul de absorbție din intestin a substanțelor toxice [238, 18, 235, 231, 323, 11]. Deseori, aportul enterosorbției, ca metodă de detoxicare, este mai vădit decât spălăturile gastrice sau voma indusă [261, 15, 274, 33, 104]. Cărbunii activați au demonstrat o afinitate marcată pentru majoritatea medicamentelor, notamente: antidepresive [232, 252, 41], benzodiazepine [18, 15, 13], barbiturice [6, 22], diverse antibiotice [228, 270, 233], beta-blocante [277], difenhidramină [10], paracetamol [282, 4, 231, 266, 241], teofilină [265, 21], digoxină [243], ibuprofen [13], verapamil [15], clonidină [249, 267], metotrexat [245] și multe altele. De aceea, ei au fost incluși în toate recomandările de acordare a primului ajutor în caz de intoxicații medicamentoase atât la adulți [261, 2, 3, 244, 230, 275, 33, 276, 246], cât și la copii [279, 257, 237, 5]. Cărbunii activați sunt utilizați și în intoxicațiile cu pesticide și alți compuși organofosforici [314]. Factorul de bază, care determină eficacitatea enterosorbției în intoxicațiile perorale, este intervalul de timp de la momentul nimeririi toxicului în stomac până la administrarea adsorbantului [229, 9, 271]. Însă, expunerea prelungită nu este o contraindicație pentru enterosorbție, deoarece un șir de preparate în doze toxice produc o scădere bruscă a tonusului TGI și o cantitate esențială de toxic poate să se afle în stomac timp nedeterminat. Mai mult decât atât, enterosorbția scade pasajul prin intestin [104, 105, 266].

Eficacitatea enterosorbției și, în particular, a cărbunilor activați în cazul intoxicațiilor acute, inclusiv cu medicamente, poate fi determinată de procesele de adsorbție și mecanismele biologice de acțiune a enterosorbților. Astfel, procesele de adsorbție se pot realiza prin: adsorbție, absorbție, schimb de ioni și formare de complexe [171]. Pentru cărbunii activați adsorbția este unul din principalele procese ce asigură interacțiunea dintre adsorbant și adsorbat prin mecanisme fizice sau chimice. Adsorbția se realizează pe baza macro-, mezo- și microporilor, care formează o structură bine dezvoltată, ce determină principalele proprietăți: volumul adsorbției (cantitatea de substanță ce poate fi adsorbită pe o unitate de masă), suprafața activă a enterosorbantului (suprafața totală de adsorbție pe o unitate de masă) și capacitatea de

adsorbție a moleculelor de diferite dimensiuni.

O importanță mai mică pentru cărbunii activați au schimbul de ioni și formarea complexelor, dar care pot fi de perspectivă în elaborarea unor enterosorbanti selectivi.

Mecanismele biologice de acțiune a enterosorbantilor determină, în mare parte, utilizarea practică a acestora [171]. În cazul cărbunilor activați, unul din principalele mecanisme este înglobarea în intestin a exotoxinelor, xenobioticelor, bacteriilor și toxinelor lor, produselor toxice ce se formează în intestin (fenol, scatol, indol, aminoacizi aromatici etc.), alergenilor potențiali, elementelor epiteliale necrotizate ale intestinului. Acest mecanism este important în tratamentul intoxicațiilor acute și cronice, infecțiilor acute și cronice ale tubului digestiv, alergiilor alimentare, hipercolesterolemiilor etc.

Un alt mecanism biologic prin care enterosorbantii pot intensifica eliminarea toxinelor – accelerarea eliminării în lumenul intestinal prin pasajul lor din mediile interne ale organismului [171]. Intensitatea transportului este destul de importantă, deoarece deja după câteva minute de la administrarea nemijlocită în sânge a substanțelor acestea se determină în chim, iar în primele minute în sânge se apreciază componentele hranei.

Nu mai puțin importante pentru neutralizarea eficientă a toxicului sunt doza și capacitatea sau suprafața de adsorbție. Este cert faptul că, cu cât sunt mai mari doza și capacitatea de adsorbție, cu atât e mai înaltă eficacitatea [113, 220, 158]. Se estimează că cantitatea de adsorbant trebuie să fie de 10 ori mai mare decât a toxicului. Astfel, dozele de cărbune activ oscilează între 30 și 100 g, doze ce se pot repeta, mai ales când pentru substanțele nocive este caracteristică circulația enterohepatică. De exemplu, doze repetate de cărbune medicinal sunt indicate la circa 4 ore în caz de intoxicații cu cloralhidrat, izoniazidă, fenotiazine, fenitoină, salicilații, antidepresive triciclice, digitoxină, hidrocarburi halogenate. De regulă, acestea sunt mai mici și se repetă timp de 12-18 ore. Trebuie menționat că dozele mari de cărbuni activați pot micșora pasajul intestinal, ducând la obstrucție.

Dozele de cărbuni sunt într-o corelație proporțională cu suprafața de adsorbție, iar aceasta este dependentă de structura cărbunilor, adică de prezența macro-, mezo- și microporilor. Acest aspect constituie și una din direcțiile prioritare de obținere a unor cărbuni noi, inclusiv din surse naturale și deșeuri ale industriei locale (sâmburi de fructe, coji de nuci etc.). De exemplu, adsorbantii noi, obținuți din sâmburi de caise, piersici, prune, coji de nuci (Medicas E), au o suprafață de adsorbție de 2 ori mai mare decât a cărbunelui medicinal, cu o structură mai dezvoltată a porilor [284]. Aceste date confirmă eficacitatea mai mare a preparatului Medicas E față de unele exotoxine (atropină, pentetrazol, stricnină etc.), precum și față de metaboliții endogeni (glucoză, uree, creatinină etc.) [20, 284, 18].

Deoarece majoritatea medicamentelor, inclusiv amitriptilina, propranololul, isoniazida și digoxina, au o masă moleculară mică (320, 259, 781 și 137 respectiv), iar diametrul lor corespunde, de regulă, microporilor, devine: cărbunii cu predominarea mezo- și microporilor vor fi eficienți în intoxicația cu aceste preparate [201]. Astfel, adsorbantul Medicas E posedă cea mai mare suprafață de adsorbție față de actilen, SKN-4M, SKN-P2 și cărbunele medicinal (1872, 1200, 1000-1200, 1060 și 200-450 respectiv) [201, 220, 141, 284, 27]. De aceea, și cărbunele nou Medicas E, folosit în aceleași doze ca și adsorbantii studiați, manifestă o capacitate de adsorbție înaltă. E destul de important și raportul dintre macro-, mezo- și micropori. Dacă predomină cel al mezo- și microporilor (și/sau supermicroporilor), se adsorb mai bine substanțele cu masă moleculară mică. Aceasta este caracteristic pentru adsorbantii Medicas E, CAU-5 și Carbosem (VCAU-7) și mai puțin caracteristic pentru SKN-4M și SKN-P2. Prezența mare a mezo- și supermicroporilor este destul de importantă, îndeosebi pentru realizarea difuziei substanței în structura adsorbantului. În același timp, prezența microporilor în cazul atropinei, stricninei și pentetrazolului este determinantă pentru cea de-a doua etapă – fixarea moleculei adsorbatului [182, 199].

Analiza literaturii și rezultatele proprii demonstrează eficacitatea enterosorbției în tratamentul complex al intoxicațiilor cu diverse medicamente și toxine. Metoda dată prezintă o verigă patogenică în farmacoterapia acestora. Beneficiul enterosorbției depinde atât de proveniența, structura porilor și capacitatea de adsorbție a cărbunilor activați, cât și, probabil, de proprietățile fizico-chimice, farmacocinetice, modul de administrare și dozele toxicelor, precum și de starea funcțională a tubului digestiv.

Enterosorbția, datorită mecanismelor variate de acțiune directe și indirecte, își găsește o utilizare tot mai largă în practica medicală, inclusiv în hepatologie, în tratamentul complex al maladiilor hepatice. Afecțiunile toxice ale ficatului, provocate de xenobiotice (toxice industriale, medicamente etc.), constituie o pondere considerabilă în maladiile hepatice. Tetraclorura de carbon ( $\text{CCl}_4$ ) reprezintă una dintre cele mai răspândite substanțe nocive întâlnite în diferite domenii ale industriei, ce pot provoca leziuni hepatice la personalul implicat în procesul de producere. În hepatitele toxice, prin administrarea tetraclorurii de carbon, s-a constatat că enterosorbția contribuie la micșorarea considerabilă a produselor intermediare și finale ale peroxidării lipidelor (conjugatilor dienici și dialdehidei malonice), precum și la corijarea activității superoxidismutazei, catalazei, glutatationperoxidazei, glutatationreductazei, concentrației fosfolipidelor, alfa-tocoferolului, ceruloplasminei, acidului ascorbic și retinolului [127, 64, 63, 94, 95].

Enterosorbantii, inclusiv cărbunii activați și-au demonstrat eficacitatea în tratamentul

complex al hepatitelor experimentale și al hepatitelor de diferită origine la pacienți [5, 14].

Hepatita toxică acută indusă de  $\text{CCl}_4$  se caracterizează prin sindromul de citoliză (creșterea activității AsAT, AlAT, LDH etc.), colestază (majorarea activității FA,  $\gamma$ -GTP, nivelului bilirubinei și fracțiilor ei), inflamație mezenchimală (inducerea formării prostaglandinelor, interleukinelor, factorul necrozei tumorale etc.), diminuarea funcției sintetice (micșorarea sintezei proteinelor, enzimelor etc.) și detoxicante (scăderea metabolizării xenobioticelor, produselor intermediare etc.), inducerea stresului oxidativ (intensificarea formării speciilor reactive ale oxigenului, inducerea POL și diminuarea activității sistemului antioxidant al organismului). Respectiv, markerii acestor sindroame deseori se folosesc pentru aprecierea efectului hepatoprotector al preparatelor studiate.

În tratamentul afecțiunilor hepatice, în calitate de enterosorbanți pot fi folosiți cărbunii activați (SKN, carbolong, microsorb, SUMS etc.), minerali (smecta, caopectat), fibroși (polifepan, entegnin, lignosorb, adsorbanți pe bază de pectine, celuloză, algi-nați), sintetici (polividon, polisorb, enterosgel). Majoritatea din ei sunt adsorbanți nespecifici, iar eficacitatea enterosorbției, în mare măsură, depinde de cantitatea, proprietățile și durata utilizării lor [142].

Analiza rezultatelor obținute denotă că  $\text{CCl}_4$  produce un șir de modificări ale POL, de diferit grad, nu doar în ficat, ci și în alte organe de importanță vitală, cu manifestări variate, în funcție de termenele acțiunii toxicului. După gradul de implicare în procesele de peroxidare a lipidelor, putem afirma că cel mai prompt reacționează la dozele toxice ale  $\text{CCl}_4$  ficatul, apoi cordul, rinichii și creierul. Din datele literaturii de specialitate se cunoaște că  $\text{CCl}_4$  produce hepatotoxicitate manifestată prin intensificarea POL și scăderea activității sistemului antioxidant [122, 217, 193, 211, 226, 227, 240, 262, 286, 295, 320].  $\text{CCl}_4$  poate afecta și pancreasul [98] și alte organe. Autorii consideră că aceasta se explică prin creșterea concomitentă a AsAT, prezentă și în alte organe, în primul rând în miocard, a amilazei în sânge (acțiune toxică asupra pancreasului) și ureei (procesele de reabsorbție în tubii renali).

E necesar de menționat că evoluția proceselor POL a relevat unele particularități în organele de importanță vitală. Astfel, în termene precoce (7 zile), în ficat se determină o majorare nesemnificativă a tuturor HPL, dar semnificativă a DAM, iar după 2 săptămâni s-a constatat o normalizare a nivelului HPL și DAM în ficat. Rezultatele obținute sunt în concordanță cu datele literaturii. Astfel, se consideră că deja peste 24 ore se determină acumularea în ficat și sânge a compușilor peroxidării lipidelor, cu restabilirea parțială a lor după 7 și 14 zile [224].

Un șir de autori menționează că deja la a 7-a zi după modelarea hepatitei toxice acute cu  $\text{CCl}_4$  în ficat se determină semne de intensificare a proceselor de regenerare celulară [249].

Analiza activității enzimelor antioxidante în ficat la a 7-a zi ne-a demonstrat o diminuare a activității SOD și catalazei, cu intensificarea GR, iar la finele săptămânii a doua s-a constatat o creștere a activității SOD și catalazei, cu micșorarea celei a GR. Datele obținute ne permit să conchidem că în termene precocel are loc intensificarea POL, cu epuizarea activității enzimelor sistemului antioxidant.

În termenele precocel s-a constatat o intensificare ușoară a proceselor POL, manifestată prin creșterea nivelului HPL, fără modificări esențiale ale DAM. În termenele tardive conținutul HPL în miocard se normaliza, cu o tendință de majorare a DAM. Posibil mai întâi are loc o afectare a fosfolipidelor membranare, cu inițierea formării unor produse intermediare, urmând ca în termenele tardive să se reducă procesele POL, cu formarea compușilor mai stabili. Legitățile în vederea produselor POL sunt în corelație cu activitatea enzimelor antioxidante. Astfel, în termenele precocel intensificarea formării HPL era urmată de creșterea activității enzimelor studiate, îndeosebi a catalazei. În termenele tardive, odată cu normalizarea nivelului produselor POL, s-a redus și activitatea enzimelor antioxidante.

O situație inversă s-a depistat în rinichi. Astfel, la finele primei săptămâni de la modelarea hepatitei toxice acute în țesutul renal, procesele POL nu sufereau modificări esențiale, urmând să se intensifice la a 14-a zi. Posibil că afectarea toxică a rinichilor survine mai târziu, când radicalii reactivi ai  $\text{CCl}_4$  ( $\text{CCl}_3^\cdot$ ,  $\text{OOCCL}_3^\cdot$  sau  $\text{Cl}^\cdot$ ), formați în ficat, vor crea concentrații importante și în rinichi. Totodată, s-a determinat și o corelare cu starea enzimelor antioxidante: SOD, catalazei și GR. În termenele precocel se constată scăderea activității HPL și DAM în rinichi, cu creșterea activității SOD și GR, în timp ce activitatea catalazei diminuează esențial. În termenele tardive se constată o corelație inversă – creșterea activității HPL și DAM cu reducerea activității SOD, GR și creșterea activității catalazei.

La administrarea dozelor toxice de  $\text{CCl}_4$  nu s-au constatat modificări esențiale ale proceselor POL în creier în termenele studiate. Putem relata doar o creștere nesemnificativă a nivelului DAM, corelată cu micșorarea activității SOD și catalazei, compensate printr-o intensificare ușoară a GR în termenele precocel, urmând ca în cele tardive să constatăm o modificare inversă a activității enzimelor antioxidante. Astfel, în creier, enzimele antioxidante sunt capabile să preîntâmpine acțiunea neurotoxică a  $\text{CCl}_4$ .

Utilizarea enterosorbanților CM și Medicas E în tratamentul hepatitei toxice acute n-a influențat semnificativ asupra evoluției proceselor POL în afecțiunea hepatică, având legități similare ca la animalele netratate. S-ar putea menționa doar faptul că enterosorbția menținea HPL în ficat la un nivel similar cu lotul martor. E necesar de menționat că și activitatea enzimelor antioxidante, la animalele cu hepatită toxică acută tratate cu cărbunii activi cercetați, era aproape

similară cu cea constatată la șobolanii netratați. Am putea remarca doar că în termenele tardive enterosorbantii creșteau mai esențial activitatea catalazei.

Expunerea animalelor cu afecțiune hepatică oxigenului sub presiune (7 ședințe) contribuia la menținerea unui nivel normal al HPLi și HPLf, dar cu o majorare a HPLm și DAM, iar utilizarea OBt timp de 10 zile a contribuit la reducerea semnificativă a DAM, comparativ cu 7 ședințe. Concomitent, în aceste condiții s-a relevat o creștere marcată a activității SOD și GR, cu scăderea celei a catalazei în termenele precece și tardive. Astfel, OBt exercită un efect pozitiv la animalele cu afecțiune hepatică prin suprimarea proceselor POL și creșterea potențialului antioxidant, îndeosebi după 10 ședințe.

La utilizarea concomitentă a enterosorbției și OBt în tratamentul hepatitei toxice acute s-a constatat o intensificare a formării HPLm și DAM, îndeosebi în termenele precece, cu menținerea HPLi și HPLf la nivelul animalelor intacte. Aceste procese aveau o intensitate mai mică în temenele tardive, îndeosebi la asocierea OBt (10 ședințe) cu Medicas E. Datele relatate mai sus țin să coreleze cu o majorare a activității SOD și GR. Astfel, putem concluziona că asocierea OBt cu cărbunii activați contribuie la intensificarea activității sistemului antioxidant (efect cauzat de oxigenul sub presiune) și formarea DAM, un produs mai stabil.

La animalele cu hepatită toxică acută, enterosorbantii contribuiau la normalizarea nivelului HPL în miocard după 7 și 14 zile de tratament pe fondalul unei activități normale a enzimelor antioxidante, îndeosebi la utilizarea adsorbantului Medicas E. În acest caz, probabil, enterosorbția diminuează acțiunea indirectă nedorită a metaboliților agresivi ai  $\text{CCl}_4$  ( $\text{CCl}_3^-$ ,  $\text{OOCCL}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ) asupra cordului prin epurarea din lumenul intestinal la eliminarea lor prin bilă.

Expunerea șobolanilor cu afecțiune hepatică la 7 și 10 ședințe de OBt s-a soldat cu intensificarea formării HPL, cu diminuarea DAM în miocard. Posibil că oxigenul sub presiune exercită o acțiune hiperoxică, relevată și prin intensificarea activității SOD, cu reducerea catalazei și GR. Legitatea constatată se menține și la asocierea enterosorbanților cu OBt, fapt ce denotă că modificările în miocard sunt cauzate de acțiunea hiperoxiei.

La includerea în tratamentul hepatitei toxice acute a CM și Medicas E s-a depistat o scădere mai esențială a nivelului HPLi și DAM în creier, îndeosebi în termenele tardive, ce corela cu scăderea activității SOD, GR și catalazei. În cazul expunerii animalelor cu afecțiune hepatică la 7 și 10 ședințe de OBt s-au determinat intensificarea formării HPL și reducerea semnificativă a nivelului DAM. Concomitent, s-au constatat creșterea activității SOD și scăderea activității catalazei, iar în termenele tardive – și a GR. Posibil că în acest caz, la nivelul creierului, se manifestă acțiunea hiperoxică a oxigenului hiperbaric, și nu cea antihipoxică, deoarece  $\text{CCl}_4$  nu exercită acțiune toxică directă. La asocierea OBt cu cărbunii activați (CM și Medicas E)

predomină efectele oxigenului sub presiune, fapt ce confirmă acțiunea hiperoxică a OBT.

După cum s-a constatat, rinichii reacționează la acțiunea toxică a  $\text{CCl}_4$  în termene mai tardive. Administrarea adsorbanților, îndeosebi a Medicas E, s-a soldat cu preîntâmpinarea intensificării formării HPL și DAM la a 15-a zi, fapt confirmat și printr-o activitate redusă a SOD și catalazei, cu refacerea celei a GR. Oxigenul sub presiune, utilizat timp de 7 și 10 ședințe, a diminuat semnificativ nivelul HPL cu menținerea unui conținut stabil al DAM. În aceste condiții s-a remarcat o creștere înaltă a activității SOD, catalazei și GR. Posibil că acțiunea hiperoxică a oxigenului hiperbaric are efect pozitiv în termenele tardive ale afecțiunii hepatice, cu preîntâmpinarea acțiunii nefavorabile a  $\text{CCl}_4$  asupra rinichilor. Efecte similare s-au constatat și la asocierea OBT cu enterosorbanții în tratamentul hepatitei toxice acute.

În baza rezultatelor obținute, putem concluziona că  $\text{CCl}_4$  exercită o acțiune toxică asupra întregului organism, cu o reacție variată ca intensitate și în diferite termene a organelor de importanță vitală. Astfel, ficatul este primul care reacționează în termenele precoce la agresivitatea  $\text{CCl}_4$ , manifestându-se hepatotoxicitatea selectivă (intensificarea POL și micșorarea activității sistemului antioxidant) a acestuia. În termenele tardive se dezvoltă mecanisme compensatoare, cu intensificarea proceselor de regenerare în ficat. Cordul reacționează și el în termenele precoce la acțiunea toxică a  $\text{CCl}_4$ , prin intensificarea formării HPL, urmată de includerea sistemului antioxidant, procese ce scad, ca și în ficat, în termenele tardive. În același timp, hepatotoxicul manifestă o reacție nocivă mai tardivă asupra rinichilor, probabil, datorită faptului că mecanismele de apărare sunt capabile mai întâi să corecteze formarea HPL. Nici creierul, datorită aceluiași mecanisme de apărare, nu este afectat de acțiunea hepatotoxicului. Enterosorbția, prin efectele sale directe și/sau indirecte, contribuie la corijarea intensității POL și activității enzimelor antioxidante, îndeosebi la utilizarea timp de 14 zile. Această acțiune benefică a enterosorbanților se manifestă prin atenuarea efectelor toxice asupra cordului și rinichilor, relevată prin normalizarea nivelului HPL și activității enzimelor antioxidante.

Oxigenul sub presiune în afecțiunea hepatică manifestă preponderent o acțiune antihipoxică în ficat, relevată prin echilibrarea proceselor POL (nivelului HPL, DAM) și activarea SOD, GR. În același timp, în cord și rinichi, oxigenul hiperbaric manifestă, probabil, acțiune hiperoxică, relevată prin intensificarea formării HPL și a activității enzimelor antioxidante, îndeosebi a SOD, și mai puțin antihipoxică. Această ipoteză poate fi confirmată prin faptul că  $\text{CCl}_4$  nu afectează creierul, iar OBT produce o creștere a activității SOD, ce menține un nivel adecvat al HPL în termenele precoce și tardive. Enterosorbția, inclusiv cu CM și Medicas E, manifestă efecte benefice în hepatita toxică acută, îndeosebi în termenele tardive, prin corijarea nivelului HPL și a activității enzimelor antioxidante în ficat, în cord și în rinichi. Oxigenul sub presiune, în funcție

de patogeneza dereglărilor, manifestă acțiune antihipoxică și/sau hiperoxică. Așadar, prin acțiunea sa directă asupra hepatocitelor,  $\text{CCl}_4$  intensifică POL și produce o hipoxie tisulară, iar OBT corijează mecanismele de declanșare, activând procesele reparatorii. În același timp, în cord și rinichi, unde hipoxia tisulară este mai puțin manifestă, oxigenul hiperbaric în termenele precoce va realiza un efect antihipoxic, iar în cele tardive – și un efect hiperoxic. Acțiunea hiperoxică a OBT este dominantă la nivelul creierului, unde are loc activarea sistemului antioxidant, cu menținerea stabilă a celui prooxidant. Asocierea enterosorbției cu OBT contribuie la corectarea mai amplă a hepatotoxicității  $\text{CCl}_4$  și la reducerea nivelului endotoxemiei, datorită proprietăților cărbunilor activați și acțiunii antihipoxice și/sau hiperoxice a oxigenului hiperbaric.



## CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

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 coleastăză (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.

Soluționarea problemei științifice a condus la înaintarea următoarelor recomandări:

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 sunt inofensivi, deoarece la folosirea repetată și în doze mari, exercită o acțiune modulatorie asupra homeostaziei (parametrii biochimici erau în

limitele fiziologice) organismului sănătos.

3. În hepatita toxică acută enterosorbția, OBT și asocierea lor pot fi recomandate ca metode patogenetice de tratament, eficacitatea fiind datorată potențierii efectelor curative ale ambelor metode de tratament.
4. Oxigenobaroterapia și asocierea ei cu enterosorbția pot fi recomandate pentru corecția activității enzimelor sistemului antioxidant și parametrilor POL în ficat și organele de importanță vitală în afecțiunile 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. Bacinschi N., Ghicavâi V., Cigrin L. Modificările glicemiei în hepatita toxică acută sub influența OBT și amniocenului. În: Materialele I conferinței internaționale de științe medicobiologice “Mecanismele morfofuncționale de adaptare și corecția dereglărilor patologice”. Chișinău, 1995, p. 80.
3. Bacinschi N., Ghicavâi V., Gasnaș V. Influența OBT, amniocenului și asocierii lor asupra transaminazelor în hepatita toxică acută. În: Materialele I conferinței internaționale de științe medicobiologice “Mecanismele morfofuncționale de adaptare și corecția dereglărilor patologice”. Chișinău, 1995, p. 79-80.
4. Bacinschi N., Ghicavâi V., Muhin E., Gonciar V. et al. Aspectele patogenetice ale utilizării oxihiperbariei în tratamentul hepatitei toxice acute. În: Realizări științifice în farmacologie. Materialele conferinței științifice dedicate jubileului de 80 ani de la nașterea ilustrului savant, om emerit în științe, Laureat al Premiului de Stat din Republica Moldova, doctor habilitat în științe medicale, profesorului E.A. Muhin. 15 ianuarie 1999. Chișinău, 1999, p. 57-62.
5. Baxan L. Particularități farmacologice ale enterosorbentului carbosem. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2006, 145 p.
6. Cigrin L., Galețchi P., Gonciar V. Influența enteroabsorbției asupra toxicoinfecției provocată de endotoxina Salmonellei Typhi murium. În: Centenar “Acad.prof.dr. Iulius Nițulescu”. Prima reuniune națională de Fiziopatologie cu participare internațională. Volumul lucrărilor. Iași, 18-19 mai 1995, p. 148.
7. Cigrin L. Aspecte farmacologice ale sorbentului NCAU-350. Autoreferat tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2000, 24 p.
8. Dănilă G. H., Cotrău M., Nechifor M. Ghid de date toxicologice. București, Editura Medicală, 1984, 238 p.
9. Djugostran V. Chimioterapia endolimfatică indirectă și enterosorbția în tuberculoză pulmonară. Ch.: S.n., 2001, 96 p.
10. Djugostran V. et al. Detoxicarea mediului intern al bolnavilor de tuberculoză. În: A XXIV-a Sesiune Națională de comunicări științifice. 7-9 octombrie 1998, Căciulata-Vâlcea, 1998, p. 137.

11. Ghicavii V., Bacinschi N. Preparatele entomologice – o nouă direcție de cercetare și elaborare a medicamentelor. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale. 2006, N 3 (7), p. 221-226.
12. Ghicavii V., Bacinschi N., Spinei R. Influența entoheptinului asupra hepatotoxicității paracetamolului. În: Al VI-lea Congres Național de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie clinică. Cluj-Napoca. 8-11 iunie 2005, p.552-555.
13. Ghicavii V., Baxan L., Gonciar V. Noi medicamente adsorbante. În: Al V-lea Congres Național de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie clinică cu participare internațională. Călimănești-Căciulata. 9-12 iunie 2004. Volum de rezumate. Editura Sitech. Craioava, 2004, p. 48.
14. Gonciar V. Optimizarea farmacologică și utilizarea rațională a enterosorbției. Teză de doctor habilitat în medicină. Chișinău 2008, 260 p.
15. Gonciar V., Bacinschi N., Ghicavii V. Modificările conținutului citocromului P-450 și citocromoxidazei în hepatita toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor. În: Materialele conferinței științifice anuale a colaboratorilor și studenților (16 octombrie 1997), Chișinău, 1997, p. 63.
16. Gonciar V. et al. Unele efecte metabolice ale oxihiperbariei, enterosorbției și asocierii lor în hepatita toxică acută. Zilele Universității de medicină și farmacie “N. Testemițanu”. 21-22 octombrie 1998. În: Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților, Chișinău, 1998, p. 74.
17. Gonciar V. et al. Medicas E și Carbosem – cărbunii activi autohtoni din materie primă vegetală. Conferința științifică „Farmacologia Națională la 35 ani” a Societății științifice a farmacologilor din Republica Moldova cu participare internațională. În: Revista Farmaceutică a Moldovei. 2006, ediție specială. p. 20-23.
18. Gonciar V. et al. Eficacitatea adsorbantă comparativă a carbasanului. În: Revista Farmaceutică a Moldovei, 1995, N 2, p. 14-16.
19. Gonciar V. et al. NCAU-350 în sorbția atropinei. În: Tezele conferinței științifice anuale (25-27 mai 1993), Chișinău, 1993, p. 31.
20. Gonciar V. et al. Proprietățile antitoxice ale cărbunilor activi din deșeurile industriale. În: Revista farmaceutică a Moldovei, 1994, N. 3, p. 13-17.
21. Grigorescu M. Tratat de hepatologie. București, 2004, 1258 p.
22. Grosu V. et al. Acțiunea „Carbasanului” în calitate de enterosorbent asupra indivizilor sănătoși. În: Materialele celui de al IV Congres Național al societății de anestezie și terapie intensivă Republica Moldova. 20-22 Octombrie 1995. Chișinău, 1995, p. 34-36.

23. Gudumac V., Baci E. Procedeu de determinare a gamma-glutamyltransferazei. Certificat de inovator, nr. 3099 din 28.10.1996.
24. Login C.C., Implicațiile stresului oxidativ în mecanismele patogenetice ale hepatopatiilor toxice experimentale. 2009.
25. Lupașcu T. et al. Procedeu de obținere a cărbunilor activi. Brevet de invenție N 660 (MD). Data publicării hotărârii de acordare a brevetului 31.01.1997. BOPI, N 1, p. 19-20.
26. Lupașcu T. et al. Sorbția metalelor grele pe cărbuni activi. În: Conferința de chimie și inginerie chimică. Lucrările conferinței. Vol. 5. 16-18 octombrie, București, 1997, p. 87-91.
27. Lupașcu T. Cărbuni activi din materii prime vegetale. Chișinău : «Știința», 2004, 223 p.
28. Pogonea I. et al. Utilizarea imupurinelor pentru prevenirea modificărilor citolitice în afecțiunile hepatice experimentale. În: Analele științifice: Zilele Universității consacrate celor 15 ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova. Vol. 1: Probleme medico-biologice și farmaceutice.- Ch.: USMF (CEP Medicina), 2006, p. 218-222.
29. Spinei R. Influența entoheptinului asupra funcției antitoxice a ficatului. În: Anale științifice. Ediția VIII-a vol.2. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Zilele Universității consacrate anului „Nicolae Testemițanu” cu prilejul aniversării a 80 ani de la naștere. Chișinău 16-19 octombrie 2007. p.152-156.
30. Spinei R. et al. Unele aspecte patogenetice ale afecțiunii hepatice induse de paracetamol. În: Analele științifice: Zilele Universității consacrate jubileului 60 de ani ai învățământului medical superior din Republica Moldova, 3-7 octombrie 2005: Vol. I: Probleme medico-biologice și farmaceutice. Ed. A VI-a. Chișinău: Medicina, 2005, p. 371-374.
31. Spinei R. et al. Modificarea nivelului transaminazelor în leziunile hepatice medicamentoase după pretratarea cu entoheptină. În: Analele științifice: Zilele Universității consacrate celor 15 ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova. Vol. 1: Probleme medico-biologice și farmaceutice. Ch.: USMF (CEP Medicina), 2006, p. 222-225.
32. Taucci L., Spinei L. Problema invalidității prin ciroze hepatice. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, 2007, v. 17, N 2, p. 12- 14.
33. Аксенов В.А. Научная обоснованность применения эфферентных методов. В: Терапевтический архив, 1998, т. 70, № 12, с. 66-70.
34. Алекперов И.М., Лотовин А.П. К проблеме оценки влияния физиологических эффектов гипербарической оксигенации на функциональное состояние организма. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и

- пораженных. VII Всеармейская научно-практическая конференция. 12-13 марта 2009. Санкт-Петербург, 2009, с. 8-9.
35. Амон Е.П. и др. Клиренсовые характеристики углеродных гемосорбентов. В: Клиническая лабораторная диагностика. 1998, № 3, с. 41-43.
  36. Ананян А.А. и др. Сумарная пероксидазная активность крови и слюны при оксигенобаротерапии. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VI Всеармейская научно-практическая конференция. 28-29 мая 2003. Санкт-Петербург, 2003, с. 31
  37. Андрейчин М.А. и др. Энтеросорбция: достижения, проблемы, перспективы. В: Врачебное дело, 1991, № 9, с. 12-19.
  38. Андрианова И.П. и др. Специфическое связывание холестерина энтеросорбентами. В: Вопр. мед. химии. 1986. Вып. 2. с. 80-82.
  39. Асташова Т.А., Юрова Е.Г., Морозов С.В. Роль лимфатической системы в механизме окислительного гомеостаза при экспериментальном хроническом гепатите и его коррекции. В: Эфферентная терапия, 2005, т. 1, № 4, с. 33-38.
  40. Бакалинская О.Н., Коваль Н.М., Картель Н.Т. Синтез и исследование биоспецифических углеродных гемосорбентов на основе углей СКН, СКС и КАУ. В: Эфферентная терапия, 2005, т. 11, № 1, с. 33-39.
  41. Баженов Л.Г. и др. Влияние некоторых сорбентов на содержание лизоцима и *Helicobacter Pylori* у больных с гастродуоденальной патологией. В: Эфферентная терапия, 2002, т. 8, № 3, с. 38-40.
  42. Бардахивская К.И. Сорбционные методы в онкологии. Провизор 2008, стр.13
  43. Бачинский Н.Г. и др. Гипербарический кислород как антигипоксический агент. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. IV Всеармейская научно-практическая конференция. 24-25 мая 2000. Санкт-Петербург, 2000, с. 18-19.
  44. Бачинский Н.Г., Гикавый В.И., Гончар В.И. Патогенетические аспекты применения гипербарической оксигенации при токсическом гепатите. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. 5-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием 28-29 мая 2003. СПб., 2003, с.34.
  45. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Захаренко С.М. Применение Энтерозеда при инфекционных заболеваниях. В: Фарматека, 2012, N 7, с. 40-45.

46. Белокуров Ю.Н. и др. Гипербарическая оксигенация при общей гнойной инфекции. В: Гипербарическая медицина. (под редакцией Ефуни С.Н.). Материалы 7-го Международного конгресса. Москва, 1983, т.1 с.231-233.
47. Беляева О.А., Семенов В.Г. Энтеросорбция в комплексной терапии заболеваний печени. В: Мистецтво лікування, 2005, № 2 (18), с. 45-47.
48. Беляков Н.А. Эндогенные интоксикации и лимфатическая система. В: Эфферентная терапия, 1998, т. 4, № 2, с. 11-16.
49. Беляков Н.А., Королькова С.В. *Адсорбенты*. Спб., 1997, 80 с.
50. Беляков Н.А. и др. Энтеросорбция при подготовке к операциям на толстой кишке. В: Вестник хирургии им. И.И.Грекова, 1989, т. 142, № 2, с. 30-33.
51. Беляков Н.А. и др. Энтеросорбция как метод коррекции уровня биогенных аминов при экспериментальном бронхоспазме. В: Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1993, т. 115, № 1, с. 35-36.
52. Беляков Н.А. и др. Динамика биохимических показателей крови при проведении энтеросорбции. В: Физиология человека, 1989, т. 15, № 1, с. 143-147.
53. Беляков Н.А., Шевкунов С.В., Папп М.О. Влияние различных методов эфферентной терапии на уровень кортизола в сыворотке крови больных бронхиальной астмой. В: Эфферентная терапия, 1995, т. 1, № 4, с. 41-43.
54. Блюгер А.Ф. и др. Применение гипербарической оксигенации у больных с патологией печени. Гипербарическая медицина. В: Материалы международного конгресса. М., 2-6 сентября 1981. М., «Наука», 1983, с. 214-216.
55. Боднар П.Н. и др. Терапевтический эффект энтеросорбции при сахарном диабете. В: Клиническая медицина, 1988, т. 64, № 7, с. 62-64.
56. Боднар П.Н., Приступюк А.М. Клиническая оценка энтеросорбции в лечении больных сахарным диабетом. В: Проблемы эндокринологии, 1986, т. 32, № 5, с. 7-10.
57. Боднар П.Н. и др. Антиатерогенный эффект энтеросорбции у больных сахарным диабетом. В: Терапевтический архив, 1987, т. 59, № 11, 26-29.
58. Бондарев Е. В., Штрыголь С. Ю., Дырявый С. Б., Применение энтеросорбентов в медицинской практике. В: Медицина неотложных состояний. 2009. № 3-4 (22-23). с. 36 -39.
59. Бонитенко Ю.Ю. Применение активированного угля и вазелинового масла при острых пероральных отравлениях дихлорэтаном. В: Военно-медицинский журнал, 1982, № 10, с. 55-56.

60. Брискин Б.С., Демидов Д.А. Энтеросорбция пектинсодержащим препаратом в лечении перитонита. В: Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2005, № 4, с. 14-19.
61. Бутвин С.Н. Энтеросорбция в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук, Киев, 1989, 20 с.
62. Венгеровский И.В. и др. Влияние легалона и лохеина на эффекты преднизолона при экспериментальном токсическом гепатите. В: Химико-фармацевтический журнал, 1998, N.9, с.12-14.
63. Венгеровский А.И. и др. Энтеросорбенты усиливают гепатозащитное действие эплира при экспериментальном токсическом гепатите. В: Экспериментальная и клиническая фармакология, 2001, т. 64, № 1, с. 46-48.
64. Венгеровский А.И. и др. Терапевтическая эффективность энтеросорбентов при экспериментальном токсическом гепатите. В: Эфферентная терапия, 2000, т. 6, № 1, с. 47-50.
65. Ветров В.В. Влияние проведения эфферентной терапии беременных с гестозом на состояние новорожденных. В: Эфферентная терапия, 2000, т. 6, № 3, с. 46-51.
66. Ветров В.В. Этиология гестоза с позиции учения о синдроме эндогенной интоксикации. В: Эфферентная терапия, 2004, т. 10, № 2, с. 5-10.
67. Висоцький І.Ю. Токсикодинаміка та терапія гострих інгаляційних отруень епоксидними смолами (експериментальне дослідження). Автореф. дис. ...докт. мед. наук, Київ, 2007, 44 с.
68. Вишневецкий М.К., Терёхин Г.А., Елизаров Д.П. Влияние энтеросорбционной терапии на эффективность комплексного лечения больных с острыми отравлениями медикаментами. В: Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тезисы Российской научной конференции 25-26 сентября 2008 г., г. Екатеринбург / научный редактор Сенцов В.Г. – Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008, с.131-132.
69. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. В: Вестник российской АМН. 1998, №7, с.43-51.
70. Власова С.Н., Шабунина Е. И., Переслегина И. А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. В: Лаб. Дело. 1990, № 8, с. 2-19.



71. Волков Д.Е. Влияние энтеросорбции на напряженность гуморального иммунитета при комплексном лечении механической желтухи. В: Казанский медицинский журнал, 2002, т. 83, № 1, с. 35-37.
72. Воробьев К.П. Факторы изменения реактивности к гипербарической оксигенации. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. V Всеармейская научно-практическая конференция. 28-29 мая 2003, Санкт-Петербург, 2003, с. 36-37
73. Воробьев К.П. Вариабельность сердечного ритма как инструмент клинических исследований в области гипербарической медицины. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VI Всеармейская научно-практическая конференция. 31 мая-1 июня 2006. Санкт-Петербург, 2006, с. 37.
74. Воробьев К.П. Современные европейские стандарты клинического использования гипербарической оксигенации. В: Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2006, №3., с. 57-64
75. Воробьев К.П. Проблемы мониторинга функционального состояния организма во время гбо по данным вариабельности сердечного ритма. В: Гипербарическая физиология и медицина. 2008, №4, с. 7-18.
76. Воробьев К.П. Механизмы лечебных и патогенных эффектов гипероксии. Часть 1. Актуальность проблемы. В: Загальна патологія та патологічна фізіологія, 2010, Т. 5, №1, с. 5-11.
77. Воробьев К.П. Механизмы лечебных и патогенных эффектов гипероксии. Часть 2. Изучение в экспериментах на животных. В: Загальна патологія та патологічна фізіологія, 2010, Т. 5, №2(Д), с. 5-27.
78. Воробьев К.П. Механизмы лечебных и патогенных эффектов гипероксии. Часть 3. Изучение в клинических исследованиях. В: Загальна патологія та патологічна фізіологія, 2011, Т. 6.- №1. с. 7-20.
79. Габибов М.М. Биохимические механизмы токсического действия кислорода под повышенным давлением в острый и отдаленный периоды: Автор. дисс. ...д.б.н., 03.00.04.- Л., 1988, 46 с.
80. Гаев П.А., Калев О.Ф., Коробкин А.В. Энтеросорбция как метод эфферентной терапии. Челябинск, 2001, 56 с.
81. Гайдук И.Б. Дифференцированная энтеросорбционная терапия острых кишечных инфекций у детей. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук, Львов, 1991, 24 с.

82. Гаскина Т.К., Курилович С.А., Горчаков В.Н. Изменение скорости лецитинхолестеролацилтрансферазной реакции и липидных показателей сыворотки крови под влиянием катергена в условиях острого экспериментального повреждения печени. В: Вопросы медицинской химии, 1989, N. 4, с. 24-28.
83. Гаснаш В.Б. Фармакологическое исследование нероболила в условиях кислорода под повышенным давлением. Автореф. дисс.канд. мед. наук, Ярославль, 1988, 25 с.
84. Гипербарическая медицина (Практическое руководство под редакцией Д.Матье), 2009, 720 с.
85. Гипербарическая медицина. (под редакцией Ефуни С.Н.)// Материалы 7-го Международного конгресса. Москва, 1983, т.1,2.
86. Глинская Т.Н. Влияние энтеросорбции на состояние лизосомальной системы печени при остром и хроническом поражении органа (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. канд. мед. наук, Минск, 1992, 18 с.
87. Гончаров, И.Б. Энтеросорбция в клинике внутренних болезней /И.Б. Гончаров, А.П. Иванов, Э.В. Честноков // Новые средства и сферы клинического применения сорбционной детоксикации организма: Тез. докл. - Днепропетровск, 1985. - 165.
88. Гончаров И.Б. и др. Сравнительная оценка углеродных сорбентов с целью их отбора для применения в специальных условиях. В: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: тез. Докл. Первой Всесоюзной конференции (28-30 июня 1982 г.). Х., 1982, с. 287-288.
89. Гордеева Е.Л. и др. Применение энтеросорбента Энте-росгель у детей с дисметаболическими нефропатиями. В: Педиатрия, 2005, № 4, с. 27-32.
90. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И. Селективные гемосорбенты. М.: Медицина, 1989, с.139-147.
91. Грек О.Р. и др. Использование энтеросгеля для коррекции нарушения функции печени при экспериментальном хроническом токсическом гепатите. В: Сборник работ по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Второе издание. Часть II: 3. Гастроэнтерология. 4. Гепатология. 5. Кишечные инфекции. М, 2005, с. 35-38.
92. Гринько И.А., Кривчик А.А., Иванкова О.В. Механизмы положительного влияния энтеросорбции при внепеченочном холестазае. В: Патол. физиология и экспериментальная терапия, 1993, № 4, с. 52-54.

93. Гриценко Е.Н., Шевченко Ю.Н., Семенов В.Г. Применение детоксиканта «Энтеросгель» в комплексном лечении заболеваний органов ЖКТ. В: Провизор, 2005, № 16, с. 10-14.
94. Гутникова А.Р. и др. Эффективность энтеросорбционной и антиоксидантной терапии при экспериментальном токсическом гепатите. В: Эфферентная терапия, 2002, т. 8, № 3, с. 61-65.
95. Гутникова А.Р. и др. Пути восстановления детоксикационной функции печени при токсическом гепатите. В: Эфферентная терапия, 2003, т. 9, № 4, с. 42-45.
96. Давыдов А.Т. и др. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии органических психических расстройств радиационного генеза. В: Эфферентная терапия, 2002, т. 8, № 2, с. 36-43.
97. Давыдов В.И. и др. О возможности использования углеродных энтеросорбентов для нормализации холестерина обмена. Биохимия, 1994, т. 59, вып. 2, с. 304-312.
98. Данилова И.Г. и др. Влияние полигексаметилгуанидина гидрохлорида и четыреххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>) на биохимические показатели крови в процессе формирования токсического гепатита у крыс. В: Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тезисы Российской научной конференции 25-26 сентября 2008 г., г. Екатеринбург, научный редактор Сенцов В.Г. – Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008, с.108-110.
99. Деденко И.К. Эффективность энтеросорбции при интенсивном заражении радионуклидами. В: Врачебное дело, 1996, № 1-2, с. 11-15.
100. Деденко И.К., Литвинюк В.А., Торбин В.Ф. Эфферентные методы лечения пищевых токсикоинфекций. Киев, 1998, 358 с.
101. Демидова Т.И. и др. Энтеросорбция и энтеросорбенты в лечении хирургического эндотоксикоза. В: Вестник АМТН, №1(4), 2010г, с. 29-35.
102. Джугостран В.Я. и др. Энтеросорбция в фтизиатрии и пульмонологии. В: Эпидемиология, диагностика, клиника и лечение туберкулеза и неспецифических заболеваний легких. II съезд фтизиатров и пульмонологов ССР Молдова, Кишинев, 1991, с. 167-169.
103. Джугостран В.Я. и др. Влияние сочетанного применения разгрузочно-диетической терапии и энтеросорбции на функцию внешнего дыхания у больных обструктивными заболеваниями легких. В: Новое в организации и методике борьбы

- с туберкулезом и другими легочными заболеваниями. Кишинев: Штиинца, 1992, с. 62-65.
104. Длин В.В. и др. Эффективность энтеросорбентов при лечении нефропатий у детей из региона, загрязненного солями тяжелых металлов. Педиатрия, 1998, № 2, с. 63-66.
  105. Долгушин И.И., Огошкова И.А., Русанова Н.Н. Микробиоценоз кишечника и иммунный статус у детей раннего возраста, больных тяжелыми формами острой пневмонии, после применения различных схем терапии. В: Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1998, № 3, с. 69-73.
  106. Дорофеева Н.Г., Чалая Т.А., Ямченко М. Применение сорбентов в комплексной терапии обострения хронических периодонтитов. В: Український медичний альманах, 2008, Том 11, № 6, с. 65-66.
  107. Дубовая Е.Г. и др. Комплексная терапия сахарного диабета с применением энтеросорбции. В: Эфферентная терапия, 1996, т. 2, № 2, с. 42-47.
  108. Дубченко В.В. Влияние кислорода под повышенным давлением, лекарственных средств и их сочетаний на алкогольную интоксикацию. Автореф. дис. ...канд. мед. наук, Ярославль 1984, 19 с.
  109. Дубченко В.В. Влияние кислорода под повышенным давлением, лекарственных средств и их сочетаний на алкогольную интоксикацию. Автореф. дис. ...докт. мед. наук, Москва, 1991, 39 с.
  110. Ецко Л., Стратулат П., Василос Л., Арамэ М. Состояние здоровья детей – потомков участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. В: Sănătate publică, economie și management în medicină, 2007, v. 17, N 2, p. 8-11.
  111. Жиронкин А.Г. Кислород. Физиологическое и токсическое действие. Л., Наука, 1972, 171 с.
  112. Зальцман Г.Л., Кучук Г.А., Гургенидзе А.Г. Основы гипербарической физиологии. М.: Медицина, 1979. 320 с.
  113. Земсков В.С., Шор-Чудновский М.Е., Картель Н.Т. О возможном механизме лечебного эффекта энтеросорбции. В: Клиническая хирургия, 1988, № 3, с. 61-62.
  114. Исаков Ю.Ф. и др. Первый опыт применения экстракорпоральной гемоперфузии через активированный уголь у детей. В: Экспериментальная хирургия и анестезиология, 1975, № 4, с. 52-54.
  115. Картель Н.Т. Возможности терапевтического действия медицинских сорбентов на основе активированных углей. В: Эфферентная терапия, 1995, т.1, № 4, с.11-18.

116. Картель Н.Т. и др. Оценка эффективности и переносимости препарата «Ультрасорб» в комплексной терапии при интоксикации различного генеза. В: Эфферентная терапия, 2005, т. 11, № 2, с. 27-35.
117. Каюк И.Г. Клинико-патогенетическое значение сорбционной детоксикации организма при вирусных гепатитах у детей. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук, Киев, 1991, 20 с.
118. Кендал М., Стьюарт А. Статистические выводы и связи. " Наука", Москва, 1973, 899 с.
119. Кептя Э.Б. Влияние пропранолола на изменение активности некоторых ферментов, вызываемых гипербарическим кислородом. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. V Всеармейская научно-практическая конференция. 28-29 мая 2003. Санкт-Петербург, 2003, с. 48.
120. Кептя Э.Б., Цыгуля С.Ф. Взаимодействие фентоламина и пропранолола с кислородом под повышенным давлением на уровне углеводного обмена. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VI Всеармейская научно-практическая конференция. 31 мая-1 июня 2000. Санкт-Петербург, 2000, с.19-20.
121. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск 1982, с.116-120.
122. Колотилова М.Л. Механизмы терапевтической эффективности цеолитсодержащего трепела на моделях острого токсического гепатита, острого гиперацидного гастрита и язвы желудка 2005, 166 с.
123. Колпаков М.А. и др. Сравнительная активность сорбентов СУМС-1 и Энтеросгель при экспериментальном хроническом токсическом гепатите. В: Сборник работ по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Второе издание/Часть II/ Сб. науч. работ. Москва, 2005, с. 38.
124. Колпакова Т.А. и др. Влияние энтеросорбента СУМС-1 на фармакокинетику изониазида и перекисное окисление липидов у больных туберкулезом легких с лекарственным поражением печени. В: Проблемы туберкулеза, 2001, № 3, с. 34-36.
125. Комаров П.Г. и др. Оценка эффективности действия химических соединений на ферментативное перекисное окисление липидов. В: Вопросы мед.химии. 1985, т.31 №2, с.40-44.
126. Комаров Ф.И., Вермель А.Е. Лечение острой диареи: применение энтеросорбентов. В: Клиническая медицина, 2005, Т. 83, № 1, с. 77-78.

127. Корда М.М. Антиоксидантный статус организма при остром токсическом поражении печени и его коррекция энтеросорбцией и антиоксидантами. Автореф. дисс. канд. мед. наук, Львов, 1991, 19 с.
128. Королюк М. А. и др. Метод определения активности каталазы. В: Лабор. Дело, 1988, №1-2, с.16-19.
129. Косникова И.В. и др. Влияние энтеросорбции на ферментный спектр печени при экспериментальном токсическом гепатите. В: Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1997, № 4, с. 20-22.
130. Костюк В.А., Потапович А.И. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы основанный на реакции окисления кверцетина. В: Вопросы медицинской химии. 1990, №2, с. 88-91.
131. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Беляков Н.А. Повышение активности защитных механизмов детоксикации при эндотоксикозе. Сообщение 2. Тактика активной интракорпоральной детоксикации. В: Эфферентная терапия, 2002, т. 8, № 4, с. 3-13.
132. Кудрин А.Н., Левшин Б.И., Мехтиев М.А. Фармакотерапия препаратами селена экспериментального гепатита. Баку: Изд-во «ЭЛМ», 1982, 222 с.
133. Кулешов В.И. Общефизиологическое действие гипербарического кислорода. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VI Всеармейская научно-практическая конференция. 31 мая-1 июня 2006. Санкт-Петербург, 2006, с. 37-38.
134. Кулешов В.И., Чернов В.И. Индивидуальная оптимальная доза кислорода при одном сеансе ГБО (одноразовая доза). В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VII Всеармейская научно-практическая конференция. 12-13 марта 2009. Санкт-Петербург, 2009, с. 24-25
135. Куценко С.А. Основы токсикологии. Спб., 2002, 256 с.
136. Леванова В.П. и др. Применение энтеросорбента лигносорб в комплексной терапии различных патологических состояний. Обзор. В: Эфферентная терапия, 2006, т. 12, № 3, с. 12-18.
137. Линева М.Ц. Патогенетическое обоснование применения энтеросорбции при вирусном гепатите В с синдромом холестаза. Автореф. дисс. канд. мед. наук, С.-Петербург, 1994, 21 с.
138. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине (теоретические и клинические аспекты экстракорпоральных методов лечения). М.: Медицина, 1989, 352 с.

139. Лужников Е.А. и др. Сочетанное применение энтеросорбции и кишечного лаважа при острых пероральных отравлениях психофармакологическими средствами. В: Токсикологический вестник, 2011, N 2, с.24-26.
140. Лукаш А.И. и др. К вопросу о оценке состояния и прогнозирования индивидуальной чувствительности человека к гипероксической среде. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VI Всеармейская научно-практическая конференция. 28-29 мая 2003. Санкт-Петербург, 2003, с.57-58.
141. Лупашку Ф.Г., Монахова Л.И., Гончар В.И. Адсорбционные свойства активных углей, полученных из фруктовых косточек. В: Известия Академии наук Республики Молдова, Биологические и химические науки, 1992, №1, с. 71-72.
142. Лысиков Ю.А. Технологии энтеросорбции при заболеваниях печени. В: Сборник работ по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Второе издание/Часть II: 3. Гастроэнтерология. 4. Гепатология. 5. Кишечные инфекции. – М, 2005, с. 31-34.
143. Львовская Е.И. и др. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. В: Вопр. Мед. Химии.1991, № 4, с.92-93
144. Маев И.В. и др. Клиническое и лечебно-профилактическое использование препарата энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения. В: Сборник работ по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Второе издание/Часть II: 3. Гастроэнтерология. 4. Гепатология. 5. Кишечные инфекции. – М, 2005, с. 5-11.
145. Мартынов А.К. Структурно-функциональная организация реализации лечебных свойств энтеросорбентов. В: Эфферентная терапия, 2006 г., том 12, № 2 с.11-17.
146. 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.
147. Мартынов А.К. и др. Оценка динамики поглощения сорбентами веществ в средней и низкомолекулярной массы, фиксируемых на разных длинах волн. В: Эфферентная терапия, 2007 г., том 13, № 3.с. 26-32.
148. Медведева С.Ю. и др. Динамика структурных нарушений печени крыс в условиях экспериментальной модели токсического гепатита. В: Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тезисы Российской научной конференции 25-26 сентября 2008г., Екатеринбург: Изд. ГОУ УГМА Росздрава, 2008. с. 104-108.

149. Медицинские проблемы подводных погружений. (Ред. Беннета П.Б., Эллиотта Д.Г.) М.: Медицина, 1988. 672 с.
150. Мещишен И.Ф. Влияние этония на состояние глутатионовой системы печени при токсическом гепатите. В: Фармакология и токсикология, 1989, т.52, № 3, с. 80-82.
151. Михайлов И.В. Энтеросорбция. В: Медицинская помощь, 1999, № 5, с. 47-51.
152. Михайловская А.Ю., Лоранская Т.Н., Василевская Л.С. Желчевыделительная функция печени у больных хроническим алкоголизмом и пути коррекции её нарушений. В: Вопросы питания, 1995, № 5, с. 34-36.
153. Мухин Е.А. и др. Гипербарическая фармакология: фармакология гипероксических состояний. Кишинев: «Штиинца», 1985, 120 с.
154. Мухин Е.А. и др. Гормоны и кислород под повышенным давлением (гормональные препараты и гипероксические состояния). Кишинев: «Штиинца», 1988, 136 с.
155. Мясников В.Г. Отчет о результатах клинического испытания препарата Энтеросгель в Киевском Государственном институте усовершенствования врачей. 2. Больные с вирусными гепатитами. В: Сборник работ по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Второе издание/Часть II: 3. Гастроэнтерология. 4. Гепатология. 5. Кишечные инфекции. – М, 2005, с. 45-46.
156. Николаев В.Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. Киев: Наукова Думка, 1984, 306 с.
157. Николаев В.Г., и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // Вестник проблем биологии и медицины. 2007, № 4, с. 7-17.
158. Николаев В.Г., Гурина Н.И. Сорбционные материалы и механизмы действия. В: Клиническая эфферонтология 2010, N.4.
159. Новокшонов А.А., Соколова Н.В. Клиническая эффективность этиопатогенетической терапии энтеросорбентами острых кишечных инфекций у детей. В: Педиатрия №1, 2009, 24 с.
160. Новокшонов А.А., Соколова Н.В. Энтеросорбция — эффективный метод эфферентной этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. В: Лечащий врач, 2011, N 3, с. 65-70.
161. Осадчая О.И., Боярская А.М. Клиническая эффективность применения энтеросорбции для купирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с неспецифическим язвенным колитом. Ліки України. 2009, № 6, с. 87-89.
162. Осама Мансур. Клиническая оценка эффективности энтеросорбции у больных сахарным диабетом.. Автореф. дисс. канд.мед.наук. Киев, 1992, 21 с.



163. Парамонова Г.И., Сабко В.Е., Щербицкая Е.В. Влияние геропротекторного режима энтеросорбции на некоторые биохимические показатели у крыс. VII Международный симпозиум по гемосорбции. В: Тезисы докладов, Киев, 1986, с. 103.
164. Пархоменко А.Н., Попов Е.Р. Применение энтеросорбции при ИБС и нарушениях липидного обмена. В: Терапевтический архив, 1994, т. 66, № 8, с. 88-90.
165. Патурина Н.Г. и др. Опыт применения энтеросгеля в терапии вирусных гепатитов. В: Сборник работ по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Второе издание/Часть II: 3. Гастроэнтерология. 4. Гепатология. 5. Кишечные инфекции. – М, 2005, с. 46-47.
166. Печенюк И.В., Мещишен И.Ф., Григорьева Н.Ф. Экспериментальное изучение экстракта пчелиной пыльцы при токсическом гепатите. В: Химико-фармацевтический журнал, 1994, N.7, с.27-29.
167. Петровский Б.В. и др. Гипербарическая оксигенация и сердечнососудистая система. М: Наука, 1987, 326с.
168. Петухов А.Б., Лысиков Ю.А., Мальцев Г.Ю. Результаты использования энтеросгеля для лечения заболеваний органов пищеварения, связанных с нарушением пищеварения и всасывания. В: Сборник работ по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Второе издание/Часть II: 3. Гастроэнтерология. 4. Гепатология. 5. Кишечные инфекции. М, 2005, с. 12-18.
169. Пимоненко Н.Ю. и др. Применения энтеросорбции для спортсменов в комплексе детоксикационных и тренировочно-реабилитационных мероприятий. В: Сучасні проблемні токсикології, № 2, 2002, с. 45-48.
170. Пискун Р.П. и др. Энтеросорбенты в лечении атеросклероза. В: Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, т. 61, № 2, с. 69-74.
171. Ратникова Л.И., Пермитина М.И. Применение энтеросорбента Полисорб МП в гастроэнтерологии. В: Consilium Medicum, т.10, №8, 2008, с. 19-24.
172. Ратникова Л., Пермитина М., Попилов А. Эффективность энтеросорбентов при острых кишечных инфекциях. В: Врач. № 7, 2007.
173. Рейзис А.Р. и др. Энтеросорбция в лечении вирусных гепатитов у детей. В: Эпидемиология и инфекционные болезни, 1997, № 2, с. 33-37.
174. Ремезова О.В., Беляков Н.А. Энтеросорбция при экспериментальной гиперлипидемии. В: Эфферентная терапия, 1995, т. 1, № 2, с. 38-41.

175. Ремезова О.В. и др. Сравнительная активность некоторых природных и синтетических энтеросорбентов при экспериментальной гиперлипидемии. В: Вопросы питания, 1992, № 5-6, с. 52-55.
176. Ремезова О.В. и др. Эффективность некрахмального полисахарида крилана при экспериментальной гиперлипидемии. В: Вопросы питания, 1995, № 2, с. 14-16.
177. Ремезова О.В. Патогенетическая направленная фармакологическая коррекция атерогенных дислипидемий: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996, 42 с.
178. Римарчук Г.В. и др. Перспективы применения энтеросорбентов в педиатрии. В: Российский педиатрический журнал, 1999, № 1, с. 16-21.
179. Руководство по гипербарической медицине (под редакцией С.А.Байдина, А.Б.Граменицкого, Б.А.Рубинчика). М., 2008, 560с.
180. Руководство по гипербарической оксигенации. (Ред. Ефуни С.Н.) М.: Медицина, 1986. 412с.
181. Рыжкина А.В. и др. Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической патологии. В: Материалы 7-ой Международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке» 23-26 ноября 2006. М. 2006 с.429.
182. Рябова В.Л., Горчаков В.Д. Связь пористой структуры активных углей с сорбционными характеристиками. В: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: тез. Докл. Первой Всесоюзной конференции (28-30 июня 1982 г.). Харьков, 1982, с. 316-317.
183. Савилов П.Н. Образование мочевины в печени при хроническом гепатите, частичной гепатэктомии и гипербарической оксигенации. В: Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии 2002, N 4, с. 34-38.
184. Савилов П.Н. Образование глутамин в гепатоцитах при хроническом гепатите, резекции печени и гипербарической оксигенации. В: Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии 2001, N 3, с.41-44.
185. Савилов П.Н. Коррекция гипербарическим кислородом нарушения метаболизма глутамин в печени оперированной на фоне хронического гепатита. В: Биомедицинская химия 2009, N 4, с.500-509.
186. Савилов П.Н., Яковлев В.Н. Свободно-радикальные процессы и гипероксический саногенез. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VI Всеармейская научно-практическая конференция. 31 мая-1 июня 2006. Санкт-Петербург 2006, с. 53.

187. Саун Ю.М., Бутылин Ю.П., Зимбалева И.М. Энтеросорбция при хроническом гепатохолецистите в клинике и эксперименте. В кн.: VII Международный симпозиум по гемосорбции. Тезисы докладов. Киев, 1986, с. 89.
188. Саратиков А.С. и др. Влияние эплира на токсическое повреждение печени в эксперименте. В: Фармакология и токсикология, 1990, т. 53, № 5, с. 42-45.
189. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. "Медицина", Москва, 1968, 414 с.
190. Силаева С.А. и др. Влияние карнозина и 4-метилурацила на развитие экспериментального гепатита у крыс. В: Биохимия, 1992, № 9, с. 1366-1372.
191. Ситников И.Г. Результаты апробации препарата «Лактофилтрум» у больных с острыми вирусными гепатитами. Применение метода энтеросорбции в практической медицине. В: Сборник клинических исследований препаратов «Фильтрум-СТИ» и «Лактофилтрум». Ч. 2. Инфекционные заболевания. Москва, 2006, с. 29-31.
192. Ситников В.А., Пушкарев В.П., Толстолуцкий В.Ю. Сорбционная детоксикация при циррозах печени. В: Сов. медицина, 1988, № 5, с. 108-112.
193. Ситников И.Г., Рыжкина А.В., Бохонов М.С. Особенности нарушений липидного обмена и их коррекция препаратом фосфоглив при хроническом гепатите С. В: Современные технологии в медицине, 2009, т.1, с.54-56.
194. Скалыга И.М., Жигаренко Н.И. Эффективность энтеросорбентов и антиоксидантов в лечении хронических заболеваний печени алкогольной этиологии. В: Врачебное дело, 1998, № 5, с. 93-95.
195. Соломенников А.В. Механизмы энтеросорбции. Автореф. дисс. докт. мед. наук, С.-Петербург, 1994, 39 с.
196. Сорбенты и их клиническое применение: Пер. с англ./Под ред. К.Джордано.-К.: Выща шк.. Головное изд-во, 1989, 400 с.
197. Сосюкин А.Е. и др. Современная эфферентная терапия в клинической токсикологии. В: Эфферентная терапия, 2004, т. 10, № 3, с. 69-75.
198. Ставицкая С.С. и др. Разработка, свойства и применение композиционных лечебных перпаратов различного состава и соотношения составляющих углеродных и природных неорганических сорбентов. В: Эфферентная терапия, 2010, т.16, №3, с. 3-15.
199. Стрелко В.В. и др. ЭПР-спектроскопия крови как метод оценки состояния организма и эффективности терапевтического действия энтеросорбентов. В: Эфферентная терапия, 2003, т. 9, № 3, с. 19-25.

200. Терновой К.С., Бутылин Ю.П., Сакун Ю.М. Энтеросорбция в лечении заболеваний внутренних органов. В: Врачебное дело, 1987, № 9, с. 27-31.
201. Терновой К.С. и др. Сорбционная детоксикация в хирургической клинике. Кишинев: «Штиинца», 1985, 280 с.
202. А. К. Токмалаев. Применение энтеросорбентов в лечении острых кишечных инфекций. В: Лечащий врач, 2011, № 5, с. 1–6.
203. Топузов Э.Г. и др. Экспериментально-клиническое обоснование применения энтеросорбции при механической желтухе. В: Вестник хирургии им. И.И.Грекова, 1995, т. 154, № 3, с. 100-103.
204. Тютиков В.В., Нагорный М.М., Перязева Е.В. Сочетанная деконтаминация желудочно-кишечного тракта в комплексном лечении больных с острыми токсикозами. В: Эфферентная терапия, 1995, т. 1, № 3, с. 77-79.
205. Убеева И.П. и др. Особенности действия полифитохола на течение экспериментального гепатита и холецистита. В: Фармакология и токсикология, 1990, т.53, № 2, с. 43-45.
206. Учайкин В.Ф. и др. Энтеросорбция. Роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии. Пособие для врачей. М., 2008.
207. Учайкин В.Ф. и др. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. В: Український медичний альманах , 2008 , Том 11 , № 6, 64-66.
208. Фархутдинов У.Р. Энтеросорбция в комплексной терапии больных бронхиальной астмой. В: Клиническая медицина, 2005, Т. 83 (4), с. 31-34.
209. Фролькис А.В. Энтеросорбент полифепан в лечении заболеваний органов пищеварительной системы. В: Терапевтический архив, 1997, т. 69, № 2, с. 76-80.
210. Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов и системы, регулирующие его интенсивность. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М., Наука. 1981, с.147-155.
211. Цыбулько Е.И. и др. Гепатопротекторное действие соропов на основе дальневосточного растительного сырья. In: Pacific Medical Journal, 2009, nr.1, p.37-39.
212. Чекмарев Г.В., Долгих В.Т. Формирование синдрома эндотоксемии при остром отравлении различными дозами амитриптилина. В: Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической

токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тезисы Российской научной конференции 25-26 сентября 2008 г., г. Екатеринбург / научный редактор Сенцов В.Г. – Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008, с.63-65.

213. Шанин В.Ю. и др. Влияние энтеросгеля на состояние аутоиммунитета при ишемической болезни сердца. В: Эфферентная терапия, 2001, т. 7, № 2, с. 23-26.
214. Шевченко Ю.Н. Кремнийорганические сорбенты. Свойства и области применения. Энтеросгель и комплексные препараты на его основе. В: Сборник работ по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Второе издание/Часть I: 1. Обоснование применения энтеросорбции в медицине./Сб. науч. работ. Москва, 2004, с. 3-12.
215. Шекина М.И. Энтеросорбент «Белый уголь» - оптимальная терапия интоксикации. В: Гастроэнтерология, 2010, №1.
216. Шимкевич Л.Л. Общие закономерности и некоторые механизмы действия на организм кислорода под повышенным давлением. В: Гипербарическая медицина. (под редакцией Ефуни С.Н.). Материалы 7-го Международного конгресса. Москва, 1983, т.2 , с.45-47.
217. Ширяева А.П. Функциональное состояние дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов крыс при экспериментальном токсическом гепатите. Автореферат дисс на соис.уч.степи канд.биол.наук. Санкт-Петербург. 2008, 25 с.
218. Шляхов Э. Н. Практическая эпидемиология. " Штиинца", Кишинев, 1986, с. 87- 89.
219. Шпагина Л.А. и др. Сравнительная оценка эффективности использования энтеросорбентов в терапии хронических профессиональных интоксикаций. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии. В: Методические рекомендации для врачей/Под ред. проф. Маева И.А., проф. Шевченко Ю.Н., доц. Петухова А.Б. Москва, 2000, С. 54-55.
220. Энтеросорбция. Под ред. Н.А.Белякова. Л., 1991, 336 с.
221. Эфферентная терапия. Под ред. А.Л. Костюченко. С.П., 2000, 432 с.
222. Яковлев Н.В., Гулов В.П.. Влияние одно- и многократных режимов гипербарической оксигенации на содержание малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и каталазы в легких здорового организма. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VI Всеармейская научно-практическая конференция. 28-29 мая 2003. Санкт-Петербург, 2003, с.86.

223. Яременко О.В. и др. Изменение биохимических параметров крови в условиях лечения энтеросорбентами вауленом и полисорбом. В: Украинский биохимический журнал, 1994, т. 66, № 3, с. 110-113.
224. Яремий И.Н. Оксидантно-антиоксидантное состояние организма крыс в условиях оксидантного стресса и действия настойки арники горной. Автореферат дисс на соис. уч. степи канд. биол. наук. Черновцы. 1999. 20с.
225. Яцинюк Б.Б., Долгих В.Т., Сенцов В.Г. Экспериментальные исследования изолированного сердца после острого отравления обзиданом (сократимость и метаболизм). В: Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тезисы Российской научной конференции 25-26 сентября 2008 г., г. Екатеринбург / научный редактор Сенцов В.Г. – Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008, с.65-71.
226. Ahmed F, Urooj A., Hepatoprotective effects of Ficus racemosa stem bark against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in albino rats. In: Pharm Biol. 2010 Feb; 48(2):210-6.
227. Akindele A.J. et al., Hepatoprotective and in vivo antioxidant effects of Byrsocarpus coccineus Schum. and Thonn. (Connaraceae). In: J Ethnopharmacol. 2010 May 4; 129(1):46-52. Epub 2010 Feb 26.
228. Allison T.B. et al. Potential time savings by prehospital administration of activated charcoal. In: Prehospital Emergency Care, 1997, Vol. 1, N. 2, p. 73-75.
229. Al-Shareef A. et al. The effect of repeated-dose activated charcoal on the pharmacokinetics of sodium valproate in healthy volunteers. In: British Journal of Clinical Pharmacology, 1997, Vol. 43, N. 1, p. 109-111.
230. Anand K.K. et al. 3,4,5-Trihydroxy benzoic acid (galic acid), the hepatoprotective principle in the fruits of Terminalia belerica – bioassay guided activity. In: Pharmacol. Res., 1997, oct.; Vol. 36, N 4, p. 315-321.
231. Anderson B.J. et al. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. In: J. Pediatr., 1999, Vol. 135, N 3, p. 290-295.
232. Ardagh M., Balasingam A. Trends in gastrointestinal decontamination for deliberate self poisoning in christchurch. In: New Zealand Medical Journal, 1996, Vol. 109, 1035, p. 462-463.

233. Bal X. et al. Antioxidant and protective effect of an oleanolic acid-enriched extract of *A. deliciosa* root on carbon tetrachloride induced rat liver injury. In: *Asia Pac J. Clin. Nutr.*, 2007; Vol. 16. Suppl. 1, p. 169-173.
234. Bhadauria M., Nirala S.K., Shukla S. Propolis protects CYP 2E1 enzymatic activity and oxidative stress induced by carbon tetrachloride. In: *Mol. Cell. Biochem.* 2007 Apr.5.
235. Bhattacharya M., Kumar P.G., Sahni T.K. Hyperbaric oxygen therapy in parenchymal liver disease. In: *J.Assoc. Physicians India*, 1996 Feb., Vol. 44 (2), p. 106-118.
236. Bosco G. et al. Effects of hyperbaric oxygen on glucose, lactate, glycerol and antioxidant enzymes in the skeletal muscle of rats during ischemia and reperfusion. In: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2007 Jan-Feb, Vol. 34 (1-2), p. 70-76.
237. Bosse G.M. et al. Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose. In: *J. Emerg. Med.*, 1995, Vol. 13, p. 203-209.
238. Brockstedt M., Hoffmann-Walbeck P. Rolle der Medizinischen Kohle in der Primärversorgung von Vergiftungsfallen. In: *Kinderärztliche Praxis*, 1993, Vol. 61: 10, p. 378-381.
239. Campo G.M. et al. *Free Radic Res.*, 2001; apr; 34 (4); p. 379-393.
240. 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]
241. Chandan B.K. et al. Hepatoprotective potential of *Aloe barbadensis* Mill. Against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. In: *J.Ethnopharmacol.* 2007 May 22; Vol. 111 (3), p. 560-566.
242. Chen J, Zhu D, Sun C. Effect of heavy metals on the sorption of hydrophobic organic compounds to wood charcoal. In: *Environ Sci Technol.* 2007 Apr 1;41(7): p. 2536-41.
243. Chiossi M. et al. L'avvelenamento da teofillina in eta pediatrica: Terapia depurativa con associazione di carbone vegetale attivato e catartico salino. In: *Minerva pediatr.*, 1989, Vol. 4: 10, p. 535-537.
244. Chyka P.A. et al. Correlation of drug pharmacokinetics and effectiveness of multiple-dose activated charcoal therapy. In: *Annals of Emergency Medicine*, 1995, Vol. 25: 3, p. 356-362.
245. Dasgupta A., Crossey M.J. Elevated free fatty acid concentrations in lipemic sera reduce protein binding of valproic acid significant ly more than phenytoin. In: *American Journal of the Medical Sciences*, 1997, Vol. 313: 2, p. 75-79.

246. Dwiwedi S. et al. The course of CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity is altered in mGSTA4-4 null (-/-) mice. In: *Toxicology*. 2006 Jan. 20, Vol. 218 (1), p. 59-66.
247. Eldridge DL, Van Eyk J, Kornegay C. Pediatric toxicology. In: *Emerg Med Clin North Am*. 2007 May; 25(2): p. 283-308.
248. El-Khatib A.S. et al., Res. Commun. In: *Mol. Pathol. Pharmacol.*, 2001; jul-aug.; 110 (1-2); p. 3-16.
249. Fagan E., Wannan G. Reducing paracetamol overdoses. In: *BMJ*, 1996, Vol. 313, p. 1417-1418.
250. Fee W.N. Activated charcoal safe and effective for digoxin toxicity. In: *Am. J. Med.*, 2004, Mar., Vol. 15; N 116 (6), p. 430.
251. Fitzmorris K.B. et al. Anion and cation leaching or desorption from activated carbons from municipal sludge and poultry manure as affected by pH. In: *Water Environ Res*. 2006 Nov; 78 (12): p. 2324-9.
252. Frenia M.L. et al. Multiple-dose activated charcoal compared to urinary alkalinization for the enhancement of phenobarbital elimination. In: *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 1996, Vol. 34:2, p.169-175.
253. Germano M.P. et al. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2001; nov; 53 (11); p. 1569-1574.
254. Gleitz J., Peters M. Influence of extracellular K<sup>+</sup> concentration on the time-course of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibition by cardiac glycosides with fast and low binding kinetics. In: *European Journal of Pharmacology*. 1997, V.335, nr.1, p.89-97.
255. 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.
256. Guven H. et al. In vitro adsorption of dichlorvos and parathion by activated charcoal. In: *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 1994, Vol. 32: 2, p. 157-63.
257. Hall A.K., Curry C. Changing epidemiology and management of deliberate self poisoning in Christchurch. In: *New Zealand Medical Journal*, 1994, Vol.107: 987, p. 396-399.
258. Harry I.D., Saha B, Cumming I.W. Effect of electrochemical oxidation of activated carbon fiber on competitive and noncompetitive sorption of trace toxic metal ions from aqueous solution. In: *J Colloid Interface Sci*. 2006 Dec 1; 304(1): p. 9-20.
259. Havarasan R. et al. Antioxidant activity of *Thespesia populnea* bark extracts against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. In: *J Ethnopharmacol*. 2003 Aug; 87 (2-3), p. 227-30.



260. Herren T. et al. Die Therapie der akuten Salizylatintoxikation. In: Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medicine, 1993, Vol. 123: 38, p. 1775-1783.
261. Howard C.E. et al. Use of multiple-dose activated charcoal in phenytoin toxicity. In: Annals of Pharmacotherapy, 1994, Vol. 28: 2, p. 201-203.
262. Hsu Y.W. et al., Protective effects of silica hydride against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. In: Food Chem Toxicol. 2010 Jun; 48(6):1644-53. Epub 2010 Mar 27
263. Hu C.X. et al. Effect of oxidation treatment on the adsorption and the stability of mercury on activated carbon. In: J Environ Sci (China). 2006; 18(6): p. 1161-6.
264. Hwang Y.P., Choi J.H., Jeong H.G. Protective effect of the *Aralia continentalis* root extract against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. In: Food Chem. Toxicol. 2009 Jan; 47 (1): 75-81.
265. Ibanez C. et al. Activated charcoal increases digoxin elimination in patients. In: International Journal of Cardiology, 1995, Vol. 48: 1, p. 27-30.
266. Jain V., Swartz C.M. Charcoal enhancement of treatment for tricyclic-induced mania. In: Pharmacopsychiatry, 2002, Sep.; Vol 35, N 5, p. 197-199.
267. Jayakumar T., Ramesh F., Geraldine P. Antioxidant activity of the oystermushroom, *Pleurotus ostreatus*, on CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats. In: Food Chem. Toxicol. 2006 Dec, Vol. 44 (12), p. 1989-1996.
268. Jung S.H. et al. Antioxidant activities of isoflavones from the rhizomes of *Belamcanda chinensis* on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. In: Arch.Pharm.Res. 2005 J Feb. 27 (2), p. 184-188.
269. Kalhan S. et al. Methionine and protein metabolism in non alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. In: Clin Sci (Lond). 2011 Mar 30.
270. Kaur G. et al. Evaluation of antioxidant activity of *Cassia siamea* flowers. In: J. Ethnopharmacol. 2006 Dec 6; Vol. 108 (3), p. 340-348.
271. Khan S.A., Ahmad B., Alam T. Synthesis and antihepatotoxic activity of some new chalcones containing 1,4-dioxane ring system. In: Pak J.Pharm. Sci., 2006 Oct., Vol. 19 (4), p. 290-294.
272. Kobya M. et al. Adsorption of heavy metal ions from aqueous solutions by activated carbon prepared from apricot stone. In: Bioresour. Technol., 2005, Sep; Vol. 96 (13), p. 1518-1521.

273. Kurta D.L., Myers L.B., Krenzelo E.P. Zolpidem (Ambien): a pediatric case series [see comments]. In: *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 1997, Vol. 35: 5, p. 453-457.
274. Laine K. et al. Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration. In: *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, Vol. 43: 1, p. 29-33.
275. Laine K., Kivisto K.T., Neuvonen P.J. Effect of delayed administration of activated charcoal on the adsorption of conventional and slow-release verapamil. In: *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 1997, Vol. 35: 3, p. 263-268.
276. Lapatto-Reiniluoto O., Kivisto K.T.; Neuvonen P.J. Effect of activated charcoal alone or given after gastric lavage in reducing the absorption of diazepam, ibuprofen, and citalopram. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, Vol. 48, N 2, p. 148-153.
277. Lapatto-Reiniluoto O., Kivisto K.T.; Neuvonen P.J. Gastric decontamination performed 5 min after the ingestion of temazepam, verapamil, and maclobemide: Charcoal is superior to lavage. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, Vol. 49, p. 274-278.
278. Lopus R.M. Activated charcoal for pediatric poisonings: the universal antidote? In: *Curr Opin Pediatr.* 2007 Apr; 19 (2): p. 216-22.
279. Laufen H., Leitold M. The effect of activated charcoal on the bioavailability of piroxicam in man In: *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. and Toxicol.*, 1986, Vol. 24: 1, p. 48-52.
280. Lee K.J., Choi J.H., Jeong H.G. Hepatoprotective and antioxidant effects of the coffee diterpenes and cafestol on carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. In: *Food Chem. Toxicol.*, 2007. May 24.
281. 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.
282. Lin J.L., Lim P.S., Lai B.C., Lin W.L. Continuous arteriovenous hemoperfusion in meprobamate poisoning. In: *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 1993, Vol. 31: 4, p. 645-652.
283. Liu W., Zhao W., Lu X. et al. Clinical pathological study of treatment of chronic hepatitis with hyperbaric oxygenation. In: *Clin. Med. J. (engl.)*, 2002 Aug., Vol. 115 (8), p. 1153-1157.
284. Lupashku T., Monahova L., Gonchar V. Adsorption properties of active carbons obtained from food industry by-products. In: *Revue Roumaine de chimie*, 1994, Vol. 39: 8, p. 909-16.

285. Lynch A., Tobias J.D. Acute valproate ingestion induces symptomatic methemoglobinemia. In: *Pediatric Emergency Care*, 1998, Vol. 14: 3, p. 205-207.
286. Mahesh A. et al., Hepatocurative potential of sesquiterpene lactones of *Taraxacum officinale* on carbon tetrachloride induced liver toxicity in mice. In: *Acta Biol Hung.* 2010 Jun; 61(2), p. 175-90.
287. Malgorn G. et al. Benzodiazepine poisoning in a neonate: clinical and toxicokinetic evaluation following enterodialysis with activated charcoal. In: *Arch. Pediatr.*, 2004, Jul; Vol 11, N 7, p. 819-821.
288. Maksimchik Y.Z. et al. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine against acute carbon tetrachloride hepatotoxicity in rats. In: *Cell. Biochem. Func.*, 2007 Jan. 3; [Epub ahead of print].
289. McKinney P.E. et al. Methamphetamine toxicity prevented by activated charcoal in a mouse model. In: *Annals of Emergency Medicine*, 1994, Vol. 24: 2, p. 220-223.
290. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs.* 2005; 65 (17):2445-61.
291. Minton N.A., Henry J.A. Prevention of drug absorption in simulated theophylline overdose. In: *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 1995, Vol. 33: 1, p. 43-49.
292. Mochizuki M. et al. Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in pregnant and lactating rats. In: *J. Toxicol. Sci.* 2009 Apr; 34(2), p. 175-81.
293. Montoya-Cabrera M.A. et al. El tratamiento de las intoxicaciones agudas causadas por carbamazepina, digoxina y ácido acetilsalicílico, mediante la administración de dosis repetidas de carbono activado. In: *Gaceta Médica de México*, 1995, Vol. 131: 3, p. 349-354.
294. 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.
295. Nada S.A. et al. Mushroom- insoluble polysaccharides prevent carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rat. In: *Food Chem Toxicol.* 2010 Aug 20. [Epub ahead of print]
296. Naik S.R., Panda V.S. Antioxidant and hepatoprotective effects of Ginkgo biloba phytosomes in carbon tetrachloride-induced liver injury in rodents. In: *Liver Int.*, 2007 Apr., 2007, Vol 27, N 3, p. 393-399.
297. Noa M. et al. *Drugs Exp. In: Clin. Res.*, 2002; 28 (5); p. 177-183.
298. 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.

299. Ohkawa H. et al. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. In: *Anal. Biochem.* 1979, V.95, p. 351-358.
300. Paradis V. et al. In situ detection of lipid peroxidation by-products in chronic liver diseases. In: *Hepatology.* 1997, V.26, nr.1, p.135-142.
301. Pronk M.J., Versteegh F.G. Actieve kool als eerstekeustherapie bij intoxicaties. In: *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1997, Vol. 141: 14, p. 675-677.
302. Qadeer R. Adsorption of ruthenium ions on activated charcoal: influence of temperature on the kinetics of the adsorption process. In: *J. Zhejiang Univ. SciB.*, 2005, May; Vol. 6 (5), p. 353-356.
303. Raghavendra R. et al. Protective effect of partially purified 35 kDa protein from silk worm (*Bombyx mori*) fecal matter against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity and in vitro anti-viral properties. In: *Pharm Biol.* 2010 Aug 25. [Epub ahead of print]
304. Rao G.M. et al. Hepatoprotective effects of rubiandin, a major constituent of *Fubia cordifolia* Linn. In: *J.Ethnopharmacol.* 2006 Feb.20; Vol. 103 (3), p. 484-490.
305. Reyes-Gordillo K. et al. Curcumin protects against acute liver damage in the rat by inhibiting NF-kappa B, proinflammatory cytokines production and oxidative stress. In: *Biochim. Biophys. Acta*, 2007 Jun; Vol. 1770, N 6, p. 989-996.
306. Romano E., Auci A. Adsorbimento di anestetico volatile su carboni attivi. Efficienza di un filtro sperimentale durante ventilazione in circuito a basso flusso. In: *Minerva Anestesiologica*, 1995, Vol. 61: 10, p. 437-440.
307. Shahjahan M., Vani G., Shyamaladevi C.S. Effect of *Solanum trilobatum* on the antioxidant status during diethyl nitrosamine induced and phenobarbital promoted hepatocarcinogenesis in rat. 25. In: *Chem Biol Interact.* 2005 Oct 20;156 (2-3), p. 113-23. Epub 2005 Sep 26.
308. Shcherbakov PL. Use of enterosorbent in the treatment of intestinal dysbiosis. In: *Eksp Klin Gastroenterol.* 2009, (3), p. 88-92.
309. Shukla S. et al., *Indian J. Exp. Biol.*, 2004; oct; 42 (10); p. 993-997.
310. Shyamal S. et al. Hepatoprotective effects of *Pittosporum neelgherrense* Wight @ Arn., a popular Indian ethnomedicine. In: *J. Ethnopharmacol.*, 2006 Aug 11, Vol 107, N 1, p. 151-155.
311. Sindhu E.R. et al. Carotenoid lutein protects rats from paracetamol-, carbon tetrachloride- and ethanol-induced hepatic damage. In: *J Pharm Pharmacol.* 2010 Aug;62(8), p. 1054-60.

312. Singub A.N. et al. Hepatoprotective effect of flavonol glycosides rich fraction from Egyptian *Vicia calcarata* Desf. Against CCl<sub>4</sub>-induced liver damage in rats. In: Arch.Pharm.Res. 2005 Jul. 28 (7), p. 791-798.
313. Spiller H.A. et al. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose [see comments]. In: Annals of Emergency Medicine, 1994, Vol. 23: 3, p. 519-523.
314. Suja S.R. et al. Evaluation of hepatoprotective effects of *Helmithostachys zeylamica* (L.) Hook against carbon tetrachloride-induced liver damage in Wistar rats. In: J. Ethnopharmacol., 2004, May; Vol. 92, N 1, p. 61-66.
315. Suzuki R.M. et al. Preparation and characterization of activated carbon from rice bran. In: Bioresour Technol. 2007 Jul; 98(10): p. 1985-91.
316. Tomaszewski C. et al. Prevention of toxicity from oral cocaine by activated charcoal in mice. In: Annals of Emergency Medicine, 1993, Vol. 22: 12, p. 1804-1806.
317. Tomimaru A. et al. Effect of activated charcoal and atropine on absorption and/or exsorption of organophosphorus compounds in rats. In: Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1996, Vol. 48: 4, p. 351-356.
318. Tsitoura A., Atta-Politou J., Koupparis M.A. In vitro adsorption study of fluoxetine onto activated charcoal at gastric and intestinal pH using high performance liquid chromatography with fluorescence detector. In: Journal of Toxicology-Clinical Toxicology, 1997, Vol. 35: 3, p. 269-276.
319. Underhill T.J., Greene M.K., Dove A.F. A comparison of the efficacy of gastric lavage, ipecacuanha and activated charcoal in the emergency management of paracetamol overdose. In: Arch. Emerg. Med., 1990, Vol. 7, p. 148-154.
320. 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]
321. Valcheva-Kuzmanova S. et al. Hepatoprotective effect of the natural fruit juice from *Aronia malanocarpa* on carbon tetrachloride-induced acute liver damage in rats. In: Exp. Toxicol. Pathol. 2004 Dec; 56 (1), p. 195-201.
322. Yan Y. et al. Protective effects of chitosan oligosaccharide and its derivatives against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. In: Hepatol. Res. 2006 Jul. 35 (3), p. 178-184.
323. Yeates P.G., Thomas S.H. Effectiveness of delayed activated charcoal administration in stimulated paracetamol (acetaminophen) overdose. In: Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, Jan; Vol. 49, N 1, p. 11-14.

324. Yemitan O.K., Izebu M.C. Protective effects of *Zingiber officinale* (Zingiberaceae) against carbon tetrachloride and acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. In: *Phytother. Res.* 2006 Nov., Vol. 20 (11), p. 997-1102.
325. Zeashan H. et al. Hepatoprotective activity of *Amaranthus spinosus* in experimental animals. In: *Food Chem Toxicol.* 2008 Nov; 46(11), p. 3417-21. Epub 2008 Aug 22.
326. Zuinen R. et al. Early induced, high-level interleukin-6 expression in the rat peritoneal cavity into which a hepatotoxicant carbon tetrachloride was administered. In: *Toxicol. Lett.* 2007 Apr 5; Vol. 170 (1), p. 42-48.
327. Wakabayashi Y. et al. Activated charcoal interrupts enteroenteric circulation of phenobarbital. In: *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 1994, Vol. 32: 4, p. 419-424.
328. Wax P.M. et al. Beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. In: *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2005, Vol. 43, N 3, p. 131-146.
329. Wu Z. et al. Protective effects of echinacoside on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. In: *Toxicology*, 2007 Mar. 22; Vol. 232 (1-2), p. 50-56.

## ANEXE

Modificările activității POL în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

<i>Nr. gr.</i>	<i>Condițiile experienței</i>	<i>HPL-inițiali, M±m, U/g.ț</i>	<i>HPL- intermediari, M±m, U/g.ț</i>	<i>HPL-finali M±m, U/g.ț</i>	<i>DAM, M±m nmol/g.ț</i>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
1.	Lotul martor	1,73±0,13	0,93±0,11	0,62±0,09	118,3±4,6
2.	Tetraclorura de carbon (control) (4 ml/kg) – 7 zile P (1, 2)	1,81±0,25 >0,05	1,37±0,22 >0,05	0,71±0,04 >0,05	239,7±24,5 <0,001
3.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 14 zile P (1, 3) P (2, 3)	1,18±0,13 <0,01 <0,05	0,80±0,04 >0,05 <0,05	0,55±0,04 >0,05 <0,01	117,2±10,4 >0,05 <0,001
4.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 4) P (2, 4)	2,55±0,16 <0,001 <0,05	1,63±0,11 <0,001 >0,05	0,59±0,07 >0,05 >0,05	251,7±21,7 <0,001 >0,05
5.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 5) P (3, 5) P (4, 5)	1,96±0,26 >0,05 >0,05 >0,05	0,98±0,1 >0,05 <0,05 <0,001	0,51±0,02 >0,05 >0,05 >0,05	108,9±6,2 >0,05 >0,05 <0,001
6.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 6) P (2, 6) P (4, 6)	2,47±0,11 <0,001 <0,05 >0,05	1,62±0,14 <0,001 >0,05 >0,05	0,53±0,04 >0,05 <0,01 >0,05	231,4±17,7 <0,001 >0,05 >0,05
7.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 7) P (3, 7) P (5, 7) P (6, 7)	1,61±0,21 >0,05 >0,05 >0,05 <0,01	1,19±0,23 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	0,64±0,09 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	106,7±4,6 >0,05 >0,05 >0,05 <0,001
8.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + OBT – 7 zile P (1, 8) P (2, 8)	1,75±0,16 >0,05 >0,05	1,44±0,15 <0,01 >0,05	0,64±0,09 >0,05 >0,05	290,1±9,6 <0,001 >0,05
9.	Tetraclorura de carbon				



	(4 ml /kg) + OBT (10 şedințe) – 14 zile P (1, 9) P (3, 9) P (8, 9)	1,76±0,11 >0,05 <0,001 >0,05	1,32±0,09 <0,01 <0,001 >0,05	0,58±0,05 >0,05 >0,05 >0,05	176,1±10,9 >0,05 <0,001 <0,001
10.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 10) P (2, 10) P (4, 10)	2,39±0,21 <0,01 >0,05 >0,05	1,86±0,12 <0,001 >0,05 >0,05	0,77±0,05 >0,05 >0,05 <0,01	338,3±11,8 <0,001 <0,001 <0,001
11.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT (10 şedințe) – 14 zile P (1, 11) P (3, 11) P (5, 11) P (10, 11)	1,64±0,16 >0,05 <0,05 >0,05 <0,01	1,58±0,12 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,58±0,06 >0,05 >0,05 >0,05 <0,05	255,9±13,9 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001
12.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/ 100 g) + OBT – 7 zile P (1, 12) P (2, 12) P (6, 12) P (10, 12)	1,77±0,09 >0,05 >0,05 <0,001 <0,01	1,56±0,08 <0,001 >0,05 >0,05 <0,05	0,78±0,07 >0,05 >0,05 <0,01 >0,05	375,2±16,9 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05
13.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/ 100 g) + OBT (10 şedințe) – 14 zile P (1, 13) P (3, 13) P (7, 13) P (11, 13) P (12, 13)	1,64±0,09 >0,05 <0,01 >0,05 >0,05 >0,05	1,13±0,12 >0,05 <0,05 >0,05 <0,05 <0,01	0,59±0,06 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 <0,05	329,8±23,3 <0,001 <0,001 <0,001 <0,01 >0,05

Modificările activității sistemului antioxidant în ficat la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

<b>Nr. gr.</b>	<b>Condițiile experienței</b>	<b>SOD, M±m, U/g.prot.</b>	<b>Gama-GTP, M±m U/g.prot.</b>	<b>GR, M±m μmol/s.g.prot.</b>	<b>Catalaza, M±m μmol/s.g.prot.</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
1.	Lotul martor	9,06±0,53	0,243±0,07	3,56±0,15	0,81±0,05
2.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 7 zile (control) P (1, 2)	8,41±3,78 >0,05	0,197±0,003 >0,05	4,59±0,34 <0,01	0,71±0,1 >0,05
3.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 14 zile P (1, 3) P (2, 3)	13,1±1,02 <0,001 >0,05	0,217±0,01 >0,05 >0,05	3,8±0,22 >0,05 >0,05	0,79±0,05 >0,05 >0,05
4.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 4) P (2, 4)	8,46±1,1 >0,05 >0,05	0,298±0,025 >0,05 <0,001	3,74±0,23 >0,05 >0,05	0,45±0,02 <0,001 <0,05
5.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 5) P (3, 5) P (4, 5)	9,0±0,94 >0,05 <0,01 >0,05	0,123±0,02 >0,05 >0,05 <0,001	3,9±0,26 >0,05 >0,05 >0,05	0,96±0,08 >0,05 >0,05 <0,001
6.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 6) P (2, 6) P (4, 6)	7,06±1,02 >0,05 >0,05 >0,05	0,321±0,006 >0,05 <0,001 >0,05	4,39±0,17 <0,001 >0,05 <0,05	0,46±0,03 <0,001 <0,05 >0,05
7.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 7) P (3, 7) P (5, 7) P (6, 7)	12,6±0,96 <0,01 >0,05 <0,05 <0,001	0,132±0,013 >0,05 >0,05 >0,05 <0,001	3,69±0,27 >0,05 >0,05 >0,05 <0,01	0,98±0,05 <0,05 <0,05 >0,05 <0,001
8.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) +				

	OBT – 7 zile P (1, 8) P (2, 8)	32,4±2,55 <0,001 <0,001	0,048±0,009 <0,001 <0,001	7,64±0,77 <0,001 <0,001	0,41±0,03 <0,001 <0,01
9.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 9) P (3, 9) P (8, 9)	47,3±3,29 <0,001 <0,001 <0,001	0,059±0,005 <0,001 <0,001 >0,05	9,75±0,77 <0,001 <0,001 >0,05	0,57±0,05 <0,01 <0,01 <0,01
10.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 10) P (2, 10) P (4, 10)	35,6±1,24 <0,001 <0,001 <0,001	0,047±0,002 <0,001 <0,001 <0,001	7,56±0,47 <0,001 <0,001 <0,001	0,41±0,03 <0,001 <0,01 >0,05
11.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 11) P (3, 11) P (5, 11) P (10, 11)	49,2±2,68 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001	0,061±0,002 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001	8,63±0,3 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,97±0,17 >0,05 >0,05 >0,05 <0,001
12.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 12) P (2, 12) P (6, 12) P (10, 12)	42,1±3,76 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,051±0,004 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	7,14±0,55 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,53±0,05 <0,001 >0,05 >0,05 <0,05
13.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 13) P (3, 13) P (7, 13) P (11, 13) P (12, 13)	41,0±2,77 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05	0,108±0,055 >0,05 <0,05 >0,05 >0,05 >0,05	9,55±1,23 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05	0,57±0,07 <0,01 <0,01 <0,001 <0,05 >0,05

Modificările activității POL în miocard la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

<i>Nr. gr.</i>	<i>Condițiile experienței</i>	<i>HPL-inițiali, M±m, U/g.ț</i>	<i>HPL-intermediari, M±m, U/g.ț</i>	<i>HPL-finali M±m, U/g.ț</i>	<i>DAM, M±m nmol/g.ț</i>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
1.	Lotul martor	0,70±0,05	0,78±0,14	0,38±0,03	225,9±16,2
2.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 7 zile (control) P (1, 2)	1,03±0,21 >0,05	1,0±0,12 >0,05	0,51±0,06 >0,05	211,5±9,3 >0,05
3.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 14 zile P (1, 3) P (2, 3)	0,62±0,07 >0,05 >0,05	0,88±0,03 >0,05 >0,05	0,36±0,04 >0,05 >0,05	237,9±15,6 >0,05 >0,05
4.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 4) P (2, 4)	0,73±0,08 >0,05 >0,05	0,76±0,12 >0,05 >0,05	0,39±0,04 >0,05 >0,05	245,1±25,3 >0,05 >0,05
5.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 5) P (3, 5) P (4, 5)	0,57±0,05 >0,05 >0,05 >0,05	0,83±0,06 >0,05 >0,05 >0,05	0,37±0,04 >0,05 >0,05 >0,05	228,5±6,6 >0,05 >0,05 >0,05
6.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 6) P (2, 6) P (4, 6)	0,62±0,06 >0,05 >0,05 >0,05	0,90±0,13 >0,05 >0,05 >0,05	0,42±0,06 >0,05 >0,05 >0,05	199,6±11,1 >0,05 >0,05 >0,05
7.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 7) P (3, 7) P (5, 7) P (6, 7)	0,70±0,04 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	0,77±0,11 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	0,24±0,04 <0,01 <0,05 <0,05 <0,05	234,3±15,4 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05
8.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) +				

	OBT – 7 zile P (1, 8) P (2, 8)	3,51±0,1 <0,001 <0,001	1,5±0,08 <0,001 <0,01	0,61±0,03 <0,001 <0,01	218,8±12,6 >0,05 >0,05
9.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 9) P (3, 9) P (8, 9)	3,2±0,07 <0,001 <0,001 >0,05	1,25±0,12 <0,05 <0,01 >0,05	0,52±0,02 >0,05 <0,01 <0,05	170,5±7,4 <0,01 <0,001 <0,01
10.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 10) P (2, 10) P (4, 10)	3,28±0,11 <0,001 <0,001 <0,001	1,40±0,08 <0,001 <0,05 <0,001	0,63±0,04 <0,001 >0,05 <0,001	214,1±9,6 >0,05 >0,05 >0,05
11.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 11) P (3, 11) P (5, 11) P (10, 11)	3,52±0,94 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	1,46±0,09 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,68±0,07 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	169,7±17,5 <0,05 <0,01 <0,01 <0,05
12.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 12) P (2, 12) P (6, 12) P (10, 12)	3,04±0,04 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	1,35±0,11 <0,01 <0,05 <0,05 >0,05	0,67±0,13 <0,05 >0,05 >0,05 >0,05	240,0±9,4 >0,05 <0,05 <0,01 <0,001
13.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 13) P (3, 13) P (7, 13) P (11, 13) P (12, 13)	1,84±0,19 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	1,4±0,12 >0,05 <0,05 <0,05 <0,05 >0,05	0,66±0,06 >0,05 <0,05 <0,05 >0,05 >0,05	214,8±5,2 >0,05 >0,05 <0,05 <0,05 <0,05

Modificările activității sistemului antioxidant în miocard la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

<b>Nr. gr.</b>	<b>Condițiile experienței</b>	<b>SOD, M±m U/g.prot.</b>	<b>Gama-GTP, M±m U/g.prot.</b>	<b>GR, M±m μmol/s.g.prot.</b>	<b>Catalaza, M±m μmol/s.g.prot.</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
1.	Lotul martor	11,57±0,78	0,108±0,01	3,72±0,22	1,58±0,07
2.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 7 zile (control) P (1, 2)	11,99±1,61 >0,05	0,106±0,004 >0,05	3,95±0,32 >0,05	2,17±0,07 <0,001
3.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 14 zile P (1, 3) P (2, 3)	9,8±0,34 <0,01 >0,05	0,104±0,007 >0,05 >0,05	3,31±0,2 >0,05 >0,05	1,21±0,02 <0,001 <0,001
4.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 4) P (2, 4)	11,1±0,78 >0,05 >0,05	0,091±0,005 >0,05 >0,05	2,8±0,17 <0,001 <0,01	1,85±0,04 <0,001 <0,001
5.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 5) P (3, 5) P (4, 5)	12,95±0,59 >0,05 <0,001 >0,05	0,112±0,004 >0,05 >0,05 <0,001	4,55±0,16 <0,01 <0,001 <0,001	1,41±0,07 >0,05 <0,01 <0,001
6.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 6) P (2, 6) P (4, 6)	9,4±0,67 <0,05 >0,05 >0,05	0,1±0,003 >0,05 >0,05 >0,05	3,81±0,28 >0,05 >0,05 <0,01	1,71±0,07 >0,05 <0,001 >0,05
7.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 7) P (3, 7) P (5, 7) P (6, 7)	9,85±0,87 >0,05 >0,05 <0,01 >0,05	0,103±0,005 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	3,69±0,27 >0,05 >0,05 <0,01 >0,05	1,71±0,09 >0,05 <0,001 <0,01 >0,05
8.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) +				

	OBT – 7 zile P (1, 8) P (2, 8)	34,4±2,1 <0,001 <0,001	0,056±0,005 <0,001 <0,001	1,95±0,14 <0,001 <0,001	0,28±0,03 <0,001 <0,001
9.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 9) P (3, 9) P (8, 9)	27,5±2,52 <0,001 <0,001 <0,05	0,056±0,004 <0,001 <0,001 >0,05	1,93±0,18 <0,001 <0,001 >0,05	0,34±0,02 <0,001 <0,001 >0,05
10.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 10) P (2, 10) P (4, 10)	36,0±3,37 <0,001 <0,001 <0,001	0,053±0,003 <0,001 <0,001 <0,001	1,61±0,11 <0,001 <0,001 <0,001	0,31±0,02 <0,001 <0,001 <0,001
11.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 11) P (3, 11) P (5, 11) P (10, 11)	31,2±2,11 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,058±0,004 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	1,73±0,45 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,30±0,02 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05
12.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 12) P (2, 12) P (6, 12) P (10, 12)	31,6±2,14 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,048±0,004 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	1,49±0,17 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,27±0,02 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05
13.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 13) P (3, 13) P (7, 13) P (11, 13) P (12, 13)	25,3±1,35 <0,001 <0,001 <0,001 <0,05 <0,001	0,053±0,005 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05	1,28±0,08 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05	0,33±0,03 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05

Modificările activității POL în creier la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

<i>Nr. gr.</i>	<i>Condițiile experienței</i>	<i>HPL-inițiali, M±m, U/g.ț</i>	<i>HPL-intermediari, M±m, U/g.ț</i>	<i>HPL-finali M±m, U/g.ț</i>	<i>DAM, M±m nmol/g.ț</i>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
1.	Lotul martor	0,92±0,09	0,54±0,02	0,47±0,03	258,8±12,2
2.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 7 zile (control) P (1, 2)	0,76±0,04 >0,05	0,51±0,03 >0,05	0,55±0,04 >0,05	273,5±16,3 >0,05
3.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 14 zile P (1, 3) P (2, 3)	0,71±0,05 <0,05 >0,05	0,54±0,02 >0,05 >0,05	0,39±0,02 <0,01 <0,001	270,5±13,4 >0,05 >0,05
4.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 4) P (2, 4)	0,74±0,05 >0,05 >0,05	0,52±0,02 >0,05 >0,05	0,59±0,06 >0,05 >0,05	273,6±15,4 >0,05 >0,05
5.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 5) P (3, 5) P (4, 5)	0,61±0,03 <0,01 >0,05 <0,05	0,53±0,06 >0,05 >0,05 >0,05	0,43±0,04 >0,05 >0,05 <0,05	228,3±15,4 >0,05 <0,05 <0,05
6.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 6) P (2, 6) P (4, 6)	0,78±0,08 >0,05 >0,05 >0,05	0,58±0,05 >0,05 >0,05 >0,05	0,48±0,03 >0,05 >0,05 >0,05	298,9±17,8 >0,05 >0,05 >0,05
7.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 7) P (3, 7) P (5, 7) P (6, 7)	0,58±0,04 <0,001 >0,05 >0,05 <0,05	0,6±0,06 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	0,44±0,04 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	257,8±14,1 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05
8.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + OBT – 7 zile	2,18±0,15	1,18±0,08	0,69±0,04	158,3±7,6



	P (1, 8) P (2, 8)	<0,001 <0,001	<0,001 <0,001	<0,001 <0,05	<0,001 <0,001
9.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 9) P (3, 9) P (8, 9)	1,67±0,07 <0,001 <0,001 <0,001	1,11±0,03 <0,001 <0,001 >0,05	0,64±0,04 <0,01 <0,001 >0,05	149.27±6.5 <0,001 <0,001 >0,05
10.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 10) P (2, 10) P (4, 10)	2,46±0,09 <0,001 <0,001 <0,001	1,33±0,23 <0,001 <0,001 <0,001	0,72±0,11 <0,001 >0,05 >0,05	156,3±13,7 <0,001 <0,001 <0,001
11.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 11) P (3, 11) P (5, 11) P (10, 11)	1,71±0,06 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001	1,06±0,06 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,61±0,04 <0,05 <0,001 <0,01 >0,05	158.33±8,9 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05
12.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 12) P (2, 12) P (6, 12) P (10, 12)	2,19±0,09 <0,01 <0,001 <0,001 <0,01	1,22±0,14 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001	0,63±0,12 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	167,23±7,7 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05
13.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 13) P (3, 13) P (7, 13) P (11, 13) P (12, 13)	2,55±0,15 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,01	1,3±0,17 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05	0,76±0,11 <0,05 <0,001 <0,01 >0,05 >0,05	154,0±5,3 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05

Modificările activității sistemului antioxidant în creier la șobolanii cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

<b>Nr. gr.</b>	<b>Condițiile experienței</b>	<b>SOD, M±m U/g.prot.</b>	<b>Gama-GTP, M±m U/g.prot.</b>	<b>GR, M±m μmol/s.g.prot.</b>	<b>Catalaza, M±m μmol/s.g.prot.</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
1.	Lotul martor	16,2±0,72	0,063±0,001	1,75±0,17	1,29±0,07
2.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 7 zile (control) P (1, 2)	12,7±0,79 <0,01	0,058±0,002 >0,05	2,04±0,09 >0,05	1,09±0,07 <0,05
3.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 14 zile P (1, 3) P (2, 3)	15,6±0,93 >0,05 <0,01	0,063±0,003 >0,05 >0,05	1,25±0,11 <0,05 <0,001	0,97±0,05 <0,001 >0,05
4.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 4) P (2, 4)	18,6±1,53 >0,05 <0,001	0,048±0,002 >0,05 <0,001	2,05±0,11 >0,05 >0,05	1,06±0,05 <0,01 >0,05
5.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 5) P (3, 5) P (4, 5)	13,2±0,74 <0,01 <0,05 <0,01	0,064±0,002 >0,05 >0,05 <0,001	1,63±0,23 >0,05 >0,05 >0,05	0,96±0,05 <0,001 >0,05 <0,05
6.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 6) P (2, 6) P (4, 6)	15,3±1,81 >0,05 >0,05 >0,05	0,056±0,002 <0,001 >0,05 <0,01	2,24±0,14 <0,01 >0,05 >0,05	1,07±0,06 <0,05 >0,05 >0,05
7.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 7) P (3, 7) P (5, 7) P (6, 7)	11,1±0,69 <0,001 >0,05 <0,05 <0,05	0,061±0,002 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	1,1±0,07 <0,001 >0,05 <0,05 <0,001	1,02±0,05 <0,01 >0,05 >0,05 >0,05
8.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) +				

	OBT – 7 zile P (1, 8) P (2, 8)	29,2±2,13 <0,001 <0,001	0,055±0,003 >0,05 >0,05	1,81±0,19 >0,05 >0,05	0,48±0,02 <0,001 <0,001
9.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 9) P (3, 9) P (8, 9)	37,4±2,5 <0,001 <0,001 <0,05	0,053±0,003 >0,05 >0,05 >0,05	1,36±0,14 >0,05 >0,05 >0,05	0,44±0,03 <0,001 <0,001 >0,05
10.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 10) P (2, 10) P (4, 10)	32,9±3,34 <0,001 <0,001 <0,001	0,052±0,003 >0,05 >0,05 >0,05	1,08±0,13 <0,001 <0,001 <0,001	0,49±0,03 <0,001 <0,001 <0,001
11.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 11) P (3, 11) P (5, 11) P (10, 11)	38,6±2,37 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,054±0,004 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	1,66±0,25 >0,05 >0,05 >0,05 <0,05	0,45±0,02 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05
12.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 12) P (2, 12) P (6, 12) P (10, 12)	35,4±2,83 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,049±0,004 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	1,43±0,21 >0,05 <0,01 <0,01 >0,05	0,49±0,04 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05
13.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 13) P (3, 13) P (7, 13) P (11, 13) P (12, 13)	27,3±2,47 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,05	0,049±0,004 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	1,44±0,26 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05	0,45±0,04 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05

Modificările activității POL în rinichi la șobolani cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

<i>Nr. gr.</i>	<i>Condițiile experienței</i>	<i>HPL-inițiali, M±m, U/g.ț</i>	<i>HPL-intermediari, M±m, U/g.ț</i>	<i>HPL-finali M±m, U/g.ț</i>	<i>DAM, M±m nmol/g.ț</i>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
1.	Lotul martor	2,56±0,09	1,46±0,07	1,08±0,03	215,1±11,42
2.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 7 zile (control) P (1, 2)	2,26±0,09 <0,05	1,59±0,09 >0,05	1,15±0,03 >0,05	188,2±8,9 >0,05
3.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 14 zile P (1, 3) P (2, 3)	2,88±0,07 <0,01 <0,001	1,62±0,04 <0,05 >0,05	1,3±0,03 <0,001 <0,01	229,5±9,9 >0,05 <0,01
4.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 4) P (2, 4)	2,84±0,22 >0,05 <0,05	1,64±0,1 >0,05 >0,05	1,46±0,08 <0,001 <0,01	151,3±9,8 <0,001 <0,05
5.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 5) P (3, 5) P (4, 5)	1,49±0,09 <0,001 <0,001 <0,001	1,16±0,07 <0,01 <0,001 <0,001	0,69±0,03 <0,001 <0,001 <0,001	243,2±8,6 <0,05 >0,05 <0,001
6.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 6) P (2, 6) P (4, 6)	2,59±0,22 >0,05 >0,05 >0,05	1,61±0,17 >0,05 >0,05 >0,05	1,48±0,14 <0,01 <0,05 >0,05	115,3±7,7 <0,001 <0,001 <0,01
7.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 7) P (3, 7) P (5, 7) P (6, 7)	2,36±0,16 >0,05 <0,01 <0,001 >0,05	1,69±0,08 <0,05 >0,05 <0,001 >0,05	1,06±0,07 >0,05 <0,01 <0,001 <0,05	175,9±8,7 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001
8.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + OBT – 7 zile P (1, 8)	1,85±0,12 <0,001	1,15±0,1 <0,01	0,66±0,04	238,1±10,5

	P (2, 8)	<0,05	<0,01	<0,001 <0,001	>0,05 <0,01
9.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 9) P (3, 9) P (8, 9)	1,31±0,09 <0,001 <0,001 <0,01	0,78±0,09 <0,001 <0,001 <0,001	0,49±0,04 <0,001 <0,001 <0,01	237,6±8,1 >0,05 >0,05 >0,05
10.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 10) P (2, 10) P (4, 10)	1,93±0,1 <0,001 <0,05 <0,001	1,24±0,06 <0,05 <0,01 <0,01	0,71±0,04 <0,001 <0,001 <0,001	214,6±17,8 >0,05 >0,05 <0,01
11.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 11) P (3, 11) P (5, 11) P (10, 11)	1,63±0,13 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05	0,91±0,21 <0,05 <0,05 >0,05 >0,05	0,59±0,05 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05	195,3±11,4 >0,05 <0,01 <0,01 >0,05
12.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 12) P (2, 12) P (6, 12) P (10, 12)	2,63±0,21 >0,05 <0,05 >0,05 <0,001	1,67±0,08 >0,05 >0,05 >0,05 <0,001	0,92±0,06 <0,05 <0,001 <0,01 <0,05	209,7±6,1 >0,05 >0,05 <0,001 >0,05
13.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 13) P (3, 13) P (7, 13) P (11, 13) P (12, 13)	3,08±0,15 <0,01 <0,001 <0,01 <0,001 <0,05	2,33±0,3 <0,01 <0,05 >0,05 <0,001 <0,05	1,23±0,11 >0,05 >0,05 >0,05 <0,001 <0,05	211,7±13,4 >0,05 >0,05 <0,001 >0,05 >0,05

Modificările activității sistemului antioxidant în rinichi la șobolani cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

<b>Nr. gr.</b>	<b>Condițiile experienței</b>	<b>SOD, M±m U/g.prot.</b>	<b>Gama-GTP, M±m U/g.prot.</b>	<b>GR, M±m μmol/s.g.prot.</b>	<b>Catalaza, M±m μmol/s.g.prot.</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
1.	Lotul martor	8,34±0,64	0,109±0,007	4,13±0,17	0,676±0,038
2.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 7 zile (control) P (1, 2)	8,96±0,42 >0,05	0,116±0,009 >0,05	4,43±0,11 >0,05	0,387±0,012 <0,001
3.	Tetraclorura de carbon (4 ml/kg) – 14 zile P (1, 3) P (2, 3)	5,3±0,46 <0,001 <0,001	0,128±0,012 >0,05 >0,05	3,89±0,19 >0,05 <0,05	0,896±0,037 <0,001 <0,01
4.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 4) P (2, 4)	4,38±0,51 <0,001 <0,001	0,099±0,008 >0,05 >0,05	3,74±0,14 >0,05 <0,01	0,391±0,018 <0,001 <0,001
5.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 5) P (3, 5) P (4, 5)	4,79±0,75 <0,001 >0,05 >0,05	0,068±0,002 <0,001 <0,001 <0,01	6,02±0,27 <0,001 <0,001 <0,001	0,65±0,03 >0,05 <0,001 <0,001
6.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 7 zile P (1, 6) P (2, 6) P (4, 6)	4,84±0,47 <0,001 <0,001 >0,05	0,114±0,017 >0,05 >0,05 >0,05	3,53±0,1 >0,05 >0,05 <0,01	0,448±0,036 <0,001 >0,05 >0,05
7.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + Medicas E (50 mg / 100 g) – 14 zile P (1, 7) P (3, 7) P (5, 7) P (6, 7)	4,46±0,7 <0,001 >0,05 >0,05 >0,05	0,063±0,002 <0,001 <0,001 >0,05 <0,01	5,95±0,27 <0,001 <0,001 >0,05 <0,001	0,563±0,028 <0,05 <0,001 <0,05 <0,05
8.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) +				

	OBT – 7 zile P (1, 8) P (2, 8)	45,5±2,72 <0,001 <0,001	0,064±0,004 <0,001 <0,001	7,42±0,62 <0,001 <0,001	0,73±0,04 >0,05 <0,001
9.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 9) P (3, 9) P (8, 9)	48,4±1,97 <0,001 <0,001 >0,05	0,071±0,02 <0,001 <0,05 >0,05	7,67±0,52 <0,001 <0,001 >0,05	0,834±0,034 <0,01 >0,05 >0,05
10.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 10) P (2, 10) P (4, 10)	43,9±3,56 <0,001 <0,001 <0,001	0,059±0,004 <0,001 <0,001 <0,001	5,09±0,47 >0,05 >0,05 <0,05	0,64±0,036 >0,05 <0,001 <0,001
11.	Tetraclorura de carbon (4 ml / kg) + CM (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 11) P (3, 11) P (5, 11) P (10, 11)	39,2±3,71 <0,001 <0,001 <0,05 >0,05	0,069±0,002 <0,001 <0,001 >0,05 >0,05	8,46±0,34 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001	0,793±0,019 <0,01 <0,05 <0,001 <0,05
12.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT – 7 zile P (1, 12) P (2, 12) P (6, 12) P (10, 12)	47,7±2,3 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	0,069±0,004 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05	6,5±0,42 <0,001 <0,001 <0,001 <0,05	0,851±0,053 <0,001 <0,001 <0,001 <0,01
13.	Tetraclorura de carbon (4 ml /kg) + Medicas E (50 mg/100 g) + OBT (10 ședințe) – 14 zile P (1, 13) P (3, 13) P (7, 13) P (11, 13) P (12, 13)	36,7±2,6 <0,001 <0,001 <0,001 >0,05 <0,001	0,056±0,003 <0,001 <0,001 >0,05 <0,01 <0,01	5,74±0,58 <0,01 <0,01 >0,05 <0,001 >0,05	0,708±0,046 >0,05 <0,01 <0,001 >0,05 <0,05

## Acte de implementare

### ACT DE IMPLEMENTARE a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandei Elena Bodrug în practica medicală a IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”

7. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Particularități farmacologice ale sorbantului Medias E și asocierii lui cu oxigenobaroterapia.
8. *Autorul ofertei:* doctoranda Elena Bodrug.
9. *Sursa de informație:* Acțiunea enterosorbantului Medicas E asupra stării sistemelor pro- și antioxidant; Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău 1 (24) 2010 p. 77-82.
10. *Locul și timpul implementării:* secțiile gastroenterologie, boli interne și pneumologie a IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”.
11. *Rezultatele implementării:* Enterosorbantul Medicas E a fost administrat sub formă de capsule a câte 0,2 g pacienților cu ciroză hepatică. Administrarea preparatului Medicas E, inclus în tratamentul complex, a condus la o ameliorare evidentă a stării pacienților și reducerea zilelor-pat. În urma tratamentului reacții adverse nu s-au observat. Proprietățile farmacologice ale enterosorbantului nou deschide posibilități de optimizare și utilizare rațională a cărbunilor activi în tratamentul complex al diferitor maladii și stări patologice.
12. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Directorul IMSP SCM  
„Sf. Arhanghel Mihail”  
d.m., conferențiar universitar



Mihail Ciobanu



„APROB”  
Rector USMF „Nicolae Testemițanu”  
Profesor universitar,  
academician al AȘM  
Ion Ababii  
2011



**ACT DE IMPLEMENTARE**  
**În procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandei**  
**Elena Bodrug**

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Particularități farmacologice ale sorbantului Medias E și asocierii lui cu oxigenobaroterapia.
2. *Autorul ofertei:* doctoranda Elena Bodrug.
3. *Sursa de informație:* Acțiunea enterosorbantului Medicas E asupra stării sistemelor pro- și antioxidant; Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău 1 (24) 2010 p. 77-82.
4. *Locul și timpul implementării:* la catedra Farmacologie și Farmacologie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri, lucrări de laborator și lucrări practice la temele „Preparate adsorbante”, „Preparate cu influență asupra funcțiilor tubului digestiv”, „Principiile tratamentului intoxicațiilor acute” pentru studenții anului III și V medicină generală.
5. *Rezultatele implementării:* Comisia în componența șefului de catedră Farmacologie și Farmacologie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, d.h.m., profesor universitar, om emerit în știință Victor Ghicavii și conferențiarul universitar Ecaterina Stratu confirmă, că datele despre proprietățile adsorbante și eficacitatea în intoxicații exo- și endogene, afecțiuni hepatice a enterosorbantului nou autohton Medicas E sunt incluse în cursurile, lucrările practice și de laborator la temele: „Preparate adsorbante”, „Preparate cu influență asupra funcțiilor tubului digestiv”, „Principiile tratamentului intoxicațiilor acute”. Informația implementată în procesul didactic completează și suplimentează date noi despre preparatele adsorbante, antiflatulente, antidiareice și antidoturi nespecifice care sunt pe larg utilizate în practica medicală. Proprietățile farmacologice ale enterosorbantului nou deschide posibilități de optimizare și utilizare rațională a cărbunilor activi în tratamentul complex al diferitor maladii și stări patologice.
6. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Șeful catedrei Farmacologie  
și Farmacologie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”,  
d.h.m., profesor universitar, om emerit în știință

Victor Ghicavii

Conferențiarul universitar, doctor în medicină

Ecaterina Stratu

„APROB”

Rector USMF „Nicolae Testemițanu”

Profesor universitar,  
academician AȘM

Ion Ababii

2011



### ACT DE IMPLEMENTARE

#### În procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandei Elena Bodrug

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Particularități farmacologice ale sorbantului Medias E și asocierii lui cu oxigenobaroterapia.
2. *Autorul ofertei:* doctoranda Elena Bodrug.
3. *Sursa de informație:* Acțiunea enterosorbantului Medicas E asupra stării sistemelor pro- și antioxidant; Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău 1 (24) 2010 p. 77-82.
4. *Locul și timpul implementării:* la catedra Farmacologie și Farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri, lucrări de laborator și lucrări practice la teme „Medicația adsorbantă”, „Medicația funcțiilor tubului digestiv”, „Principiile tratamentului intoxicațiilor acute”, „Farmaco- și fitoterapia afecțiunilor infecțioase” pentru studenții anului III, IV și V facultatea farmacie și pentru studenții anului III facultatea sănătate publică.
5. *Rezultatele implementării:* Comisia în componența șefului catedrei Farmacologie și Farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, d.h.m., profesor universitar Veaceslav Gonciar și conferențiarul universitar Corina Scutari confirmă, că datele despre proprietățile adsorbante și eficacitatea în intoxicații exo- și endogene, afecțiuni hepatice a enterosorbantului nou autohton Medicas E sunt incluse în cursurile, lucrările practice și de laborator la teme: „Medicația adsorbantă”, „Preparate cu influență asupra funcțiilor tubului digestiv”, „Principiile tratamentului intoxicațiilor acute”. Informația implementată în procesul didactic completează și suplimentează date noi despre preparatele adsorbante, antiflatulente, antidiareice și antidoturi nespecifice care sunt pe larg utilizate în practica medicală. Proprietățile farmacologice ale enterosorbantului nou deschide posibilități de optimizare și utilizare rațională a cărbunilor activi în tratamentul complex al diferitor maladii și stări patologice.
6. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Șeful catedrei Farmacologie  
și Farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”,  
d.h.m., profesor universitar

Veaceslav Gonciar

Conferențiarul universitar, doctor în medicină

Corina Scutari

„APROB”  
Rector USMF „Nicolae Testemițanu”



**ACT DE IMPLEMENTARE**  
**În procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandei**  
**Elena Bodrug**

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Particularități farmacologice ale sorbantului Medias E și asocierii lui cu oxigenobaroterapia.
2. *Autorul ofertei:* doctoranda Elenă Bodrug.
3. *Sursa de informație:* Acțiunea enterosorbantului Medicas E asupra stării sistemelor pro- și antioxidant; Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău 1 (24) 2010 p. 77-82.
4. *Locul și timpul implementării:* la catedra medicină internă nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri și lucrări practice la temele „Preparate adsorbante”, „Preparate cu influență asupra funcțiilor tubului digestiv”, „Principiile tratamentului intoxicațiilor acute”, pentru studenții anului III și V medicină generală.
5. *Rezultatele implementării:* Comisia în componența șefului catedrei medicină internă nr. 3 a USMF „Nicolae Testemițanu”, d.h.m., profesor universitar Ion Țîbîrnă și conferențiarul universitar Ghenadie Bezu confirmă, că datele despre proprietățile adsorbante și eficacitatea în intoxicații exo- și endogene, afecțiuni hepatice a enterosorbantului Medicas E sunt incluse în cursurile și lucrările practice la temele: „Preparate adsorbante”, „Preparate cu influență asupra funcțiilor tubului digestiv”, „Principiile tratamentului intoxicațiilor acute”. Informația implementată în procesul didactic completează și suplimentează date noi despre preparatele adsorbante, antiflatulente, antidiareice și antidoturi nespecifice care sunt pe larg utilizate în practica medicală. Proprietățile farmacologice ale enterosorbantului nou deschide posibilități de optimizare și utilizare rațională a cărbunilor activi în tratamentul complex al diferitor maladii și stări patologice.
6. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Șeful catedrei medicină internă nr. 3  
d.h.m., profesor universitar



Ion Țîbîrnă

Conferențiarul universitar, doctor în medicină

Ghenadie Bezu



**CERTIFICAT DE ÎNREGISTRARE  
AL PRODUSULUI MEDICAMENTOS**  
REGISTRATION CERTIFICATE OF MEDICINAL PRODUCT

În baza avizului Comisiei Medicamentului din cadrul Agenției Medicamentului  
In accordance with the decision of Medical Commission of the Medicines Agency

(nr. 29 din 9 iulie 2008 )  
și ordinului MS (nr. 307 din 30 iulie 2008) se decide înregistrarea  
and the order of MH the registration of product  
produsului:  
has been decided:

**Denumire comercială, formă farmaceutică, doză:** Medicas E  
Name, dosage form, strength: capsule 200 mg

**Deținător al certificatului de înregistrare:** Î.M. Farmaco S.A.,  
Registration Certificate Holder: Republica Moldova

**Producător:** Î.M. Farmaco S.A., Republica Moldova  
Manufacturer:

**Număr de înregistrare:** 13108  
Registration number:

**Clasificare ATC:** A07BA01  
ATC classification:

**Mărimea ambalajului:** N10  
Package size:

**Termen de valabilitate:** 24 luni  
Shelf life:

**Data acordării Certificatului de Înregistrare:** 30.07.2008  
Date of granting the Registration Certificate:

Parametrii de calitate ai produsului sunt cei prevăzuți în documentația, care a stat la baza  
The quality of the product is that which is stipulated by the documentations which were the basis for giving this  
eliberării prezentului certificat.  
particular certificate.

Orice modificare a datelor specificate în Certificatul de Înregistrare sau în documentația de  
Any modification of the data stipulated by the Registration Certificate or documentation must be reported to the  
autorizare trebuie raportată și aprobată de Agenția Medicamentului.  
Medicines Agency and have its approval.

Prezentul certificat are o valabilitate de 5 ani de la data emiterii și nu condiționează importul.  
The registration certificate is valid for 5 years after emission and doesn't guarantee the import of the  
medicinal product.

**Director General**



**Verdes Vladimir**

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnata Bodrug Elana, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat, se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Bodrug Elena

/

/

Data

## CV AL AUTORULUI

**Nume:** Bodrug

**Pronume:** Elena

**Data nașterii:** 30.01.1982

**Locul nașterii:** or. Sângerei, Republica Moldova.

**Studii:**

- 1988-1999 - Școala medie, s. Drăgănești, r-ul Sângerei.
- 1999-2005 - Studii universitare la facultatea Medicină Generală a USMF „N. Testemițanu”, or. Chișinău.
- 2005-2007 - Studii postuniversitare în rezidențiat, catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „N. Testemițanu”, or. Chișinău.
- 2007- 2010 - Studii postuniversitare în doctorat, catedra Farmacologie și farmacie clinică, secția de zi, USMF „N. Testemițanu”, or. Chișinău.



**Activitate personală:**

- 10.12.2010 - Asistent universitar Farmacologie și farmacie clinică a USMF „N. Testemițanu”.

**Stagiu de muncă adăugător:**

- 2007-2010 - Asistent universitar Farmacologie și farmacie clinică prin cumul a USMF „N. Testemițanu”.

**Participare la conferințe științifice naționale:**

- Congresul VI-a al Farmacistilor din Republica Moldova, Chisinau, (2009);

**Participare la conferințe științifice internaționale:**

- The XXX-th Balcan Medical Week (2008);
- VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, прсвяченої 90-річчю професора О.О.Столярчука. Віниця (2010);

**Lucrări științifice publicate:** la tema tezei au fost publicate 10 articole în reviste recenzate naționale și internaționale.

**Premii și mențiuni:** 2010, 13-15 octombrie – premiul I printre colaboratori, secțiunea Probleme medico-biologice și farmaceutice la Conferința Științifică anuală consacrată aniversării a 65-a a învățământului medical superior din Republica Moldova.

**Starea civilă:** căsătorită, un copil.

**Limbi străine:** rusa, franceza – fluent, engleza (mediu).

**Date de contact:** tel.: (+373) 22 736461 (dm), 069236534 (gsm), e-mail:  
[bodrugelena@mail.md](mailto:bodrugelena@mail.md).