

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: [615.322.07:582.682.4+615.24](043.2)

PEREDELUCU RODICA

**PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE ȘI
TOXICOLOGICE ALE COPTIZINEI**

314.01 - FARMACOLOGIE, FARMACOLOGIE CLINICĂ

Rezumat al tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2021

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de farmacologie și farmacie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător științific:

Gonciar Veaceslav, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Referenți oficiali:

Bacinschi Nicolae, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar, șef Catedră de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu” (314.01), Republica Moldova.

Gavriluța Vadim, dr. șt. med., conferențiar universitar, prorector pentru activitate științifică, USPEE (314.01), Republica Moldova.

Membri ai consiliului științific specializat:

Ghicavii Victor, **președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, membru-corespondent AȘM, Om Emerit în Științe

Stratu Ecaterina, **secretar științific**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Dubcenco Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Todiraș Mihai, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Stratulat Silvia, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

David Ludmila, doctor în științe medicale.

Susținerea va avea loc la 17 februarie 2021, ora 14.00 în ședința Consiliului științific specializat *DH 314.01. Farmacologie și farmacologie clinică* din cadrul *Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.*

Teza de doctor în științe medicale în baza căreia se susține teza și rezumatul pot fi consultate la biblioteca *Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova* și pe pagina web a ANACEC.

Rezumatul a fost expediat la _____ 2021

Secretar științific al consiliului științific specializat,

dr. șt. med., conf. univ. _____ **Stratu Ecaterina**

Conducător științific,

dr. hab. șt. med., prof. univ. _____ **Gonciar Veaceslav**

Autor Peredelcu Rodica _____

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Rostopasca (*Chelidonium majus L.*) este o plantă erbacee din familia Papaveraceae, ordinul Papaverales bine cunoscută pentru multiplele efecte benefice asupra organismului [17, 25].

Extractele și compușii izolați din rostopască și *Rhizoma Coptidis* acoperă un spectru farmacologic larg, incluzând diverse efecte benefice: antimicrobial [4, 7, 8]; antiinflamator [1, 12]; antioxidant [2, 6, 17, 23]; hepatoprotector [3, 14, 15, 18, 22]; antidiareic [2]; antihipertensiv [2, 11, 23]; cardioprotector [10, 17]; antitumoral [8, 10, 26]; hipoglicemiant [2, 9, 13]; hipolipemiant și antiaterosclerotic [9, 19, 21].

Conform datelor prezentate de mai mulți cercetători, în *Chelidonium majus L.* s-au izolat circa 70 de compuși și 24 de macro- și microelemente (alcaloizi, flavonoizi, saponine, vitamine, minerale, acizi aromatici și alifatici, fitosteroli, alcooli etc.). O atenție separată se acordă alcaloizilor izochinolinici, importanți din punct de vedere farmacologic: berberina, protoberberina, cheliritrina, chelidonina, coptizina, dihidrocoptizina, 8-oxicoptizina, stilopina, sanguinarina, oxisangvinarina, corisamina, chelirubina, canadina etc. [4, 7, 10, 23, 25].

Descrierea situației în domeniul de studiu și identificarea problemelor de cercetare.

În sursele din literatură, față de rostopască, sunt date controversate ce țin de siguranța, calitatea alcaloizilor și rolul potențial al lor în farmacologie și fitoterapie. A fost demonstrată acțiunea hepatoprotectoare a extractului din *Chelidonium majus L.* pentru chelidonină, berberină, protopină; un rol important se atribuie efectului antioxidant, în patologia hepatică fiind demonstrată acțiunea negativă a stresului oxidativ asupra hepatocitelor. S-a demonstrat că extractul din rostopască nu alterează în normă funcțiile ficatului, ba chiar poate preveni leziunile hepatice induse de CCl₄, paracetamol prin diminuarea activității enzimelor (AlAT, AsAT, FA) și nivelului bilirubinei [11, 22, 26]. De rând cu acțiunea hepatoprotectoare, s-au constatat și cazuri de hepatotoxicitate ale preparatelor din această plantă, din care cauză se menționează că extractul integru și componentii puri ai ei pot avea o pondere diferită în efectele benefice sau nefaste asupra funcțiilor ficatului [4, 14, 20]. Astfel, am inițiat un studiu referitor la influența coptizinei, component important al rostopascăi, asupra unor parametri ai funcției hepatice. În sursele bibliografice în majoritatea cazurilor sunt studiate efectele toxicologice și farmacologice ale extractelor din rostopască și mai puțin - acțiunile alcaloizilor puri. Din aceste considerente am inițiat un studiu experimental cu alcaloidul coptizina bisulfat pentru elucidarea ponderii lui în realizarea efectelor farmacodinamice, ale unor aspecte de biodisponibilitate, pentru a determina influența coptizinei bisulfat asupra parametrilor funcției ficatului la utilizarea timp de 30 zile în vederea excluderii posibilei acțiuni hepatotoxice, iar prin efectuarea unui studiu comparativ al

influenței coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute am determinat activitatea hepatoprotectoare a alcaloizilor; am elucidat acțiunea hepatoprotectoare a coptizinei bisulfat dependente de doză.

Scopul studiului cercetarea toxicității, evaluarea efectelor farmacologice hepatoprotectoare și gastroprotectoare ale coptizinei bisulfat, elucidarea posibilităților de utilizare a ei în afecțiunile hepato-biliare.

Obiectivele cercetării:

1. Studiul inocuității coptizinei bisulfat prin determinarea toxicității acute și cronice și stabilirea limitelor de securitate a ei.
2. Aprecierea comparativă dozodependentă a acțiunii coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute modelate experimental cu CCl₄.
3. Determinarea acțiunii hepatoprotectoare a coptizinei bisulfat în diferite doze și aprecierea influenței ei asupra parametrilor hepatici și indicilor biochimici ai sângelui.
4. Stabilirea metodelor de studiu a biodisponibilității coptizinei bisulfat și evaluarea concentrației ei la diferite căi de administrare.
5. Determinarea efectelor regenerative și gastroprotectoare ale coptizinei bisulfat în tratamentul ulcerelor gastrice modelate experimental.

Ipoteza de cercetare: Noi am presupus, că această cercetare va demara stabilirea efectului hepatoprotector dozodependent propriu și comparativ cu substanța de referință berberina bisulfat, gastroprotector și regenerativ dozodependent, va fi confirmată lipsa toxicității și vor fi stabilite aspecte ale biodisponibilității coptizinei bisulfat, fapt ce a servit drept temei pentru efectuarea studiului actual.

Sinteza metodologiei de cercetare. Studiul efectuat a fost unul preclinic (toxicologic și farmacologic). Cercetările experimentale toxicologice și ale proprietăților farmacologice au fost efectuate în conformitate cu recomandările OMS și Ghidurile experimentale pentru cercetarea substanțelor farmacologice noi. Studiul parametrilor biochimici s-a efectuat în conformitate cu recomandările contemporane, accesibile și larg utilizate în practica medicală. Suportul metodologic a fost asigurat prin lucrările de reper [5, 24].

Noutatea științifică. În premieră s-a stabilit, în studii preclinice, că coptizina bisulfat nu posedă toxicitate; manifestă acțiuni: hepatoprotectoare avantajoase în corelație cu doza, durata administrării și substanța de referință berberina bisulfat și gastroprotectoare dozodependentă.

Problema științifică importantă soluționată: s-au demonstrat preclinic proprietățile farmacologice și toxicologice ale coptizinei bisulfat, fapt care va contribui la inițierea cercetărilor clinice ulterioare și lărgirea arsenalului de medicamente cu efecte hepatoprotectoare și citoprotectoare; de asemenea va permite extinderea cunoștințelor și posibilităților în domeniul

tratamentului afecțiunilor hepatice și căilor biliare, datorită unei biodisponibilități mai mare și menținerii unor concentrații mai stabile în ficat, va elucida unele aspecte ale terapiei regenerative în afecțiunile tractului gastrointestinal.

Semnificația teoretică: în premieră a fost efectuată o cercetare complexă a unei noi substanțe medicamentoase autohtone, coptizina bisulfat, care a servit drept suport fundamental în explicarea proprietăților toxicologice și farmacologice specifice și va permite elaborarea dosarului cercetărilor preclinice pentru petrecerea studiilor clinice ulterioare.

Valoarea aplicativă a lucrării: lărgirea arsenalului de preparate autohtone, utilizate în tratamentul afecțiunilor hepatice și căilor biliare, ulcerului gastric și duodenal și elaborarea monografiei pentru formele farmaceutice ulterioare.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.

1. Coptizina bisulfat s-a dovedit lipsită de toxicitate sistemică la administrarea enterală și parenterală: la administrarea unimomentană și repetată în diferite doze nu a manifestat acțiune toxică asupra ficatului și nu a modificat parametrii biochimici sanguini cercetați.
2. Administrarea intraperitoneală a coptizinei bisulfat a demonstrat o scădere proporțională în timp a dozei și a cantității substanței cercetate în sânge, iar la administrarea intragastrală a demonstrat o creștere proporțională în timp a dozei și a cantității substanței cercetate în ficat și bilă; studiile de biodisponibilitate au demonstrat, că coptizina bisulfat se concentrează în ficat, se elimină prin bilă, ulterior prin scaun și ne relevă despre prezența ciclului enterohepatic de circulație a ei.
3. Coptizina bisulfat în doza de 1 mg/kg în diferite termene a manifestat efecte benefice asupra sindromului moderat de citoliză și sindromului ușor de colestază prin micșorarea activității enzimelor citolitice, majorate sub acțiunea hepatotoxicului.
4. Tratamentul cu coptizină bisulfat în doza de 5 mg/kg în diverse termene a determinat restabilirea proceselor energetice și sintetice, influențând nesemnificativ sindromul de citoliză și colestază în afecțiunea hepatică toxică.
5. Substanța de referință berberina bisulfat, în dozele cercetate, practic nu a influențat evoluția sindromului de citoliză și colestază în hepatita modelată experimental, fiind inferioară coptizinei bisulfat.
6. În afecțiunea hepatică indusă cu tetraclorură de carbon, coptizina bisulfat în doze mari (10 și 20 mg/kg) a manifestat proprietăți hepatoprotectoare vădite, caracterizate prin ameliorarea sindromului de citoliză (diminuarea activității enzimelor citolitice), normalizarea sindromului ușor de colestază și modularea proceselor metabolice (corecția glicemiei, normalizarea metabolismului proteic și ameliorarea funcției de sinteză a ficatului), în funcție de evoluția maladiei și termenele de administrare.

7. Utilizarea coptizinei bisulfat în dozele de 1 mg/kg și 5 mg/kg în tratamentul ulcerelor modelate experimental a demonstrat accelerarea dozodependentă a regenerării ulcerelor, mai eficace fiind dozele în creștere (5 mg/kg).

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la Catedrele: farmacologie și farmacologie clinică, farmacologie și farmacie clinică, tehnologie a medicamentelor și procesul științific în Laboratorul de evaluare preclinică și clinică a medicamentului.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele de bază ale lucrării au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice: Conferința științifico-practică anuală a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2014, 2016, 2017); Ședințele Societății Științifice a Farmacologilor și Farmacologilor clinicieni din Republica Moldova (Chișinău, februarie 2017; decembrie 2017); VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, посвяченої 90-річчю професора О.О.Столярчука Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина. 10-11 листопада 2017 року (Вінниця, Ucraina, 2017); Expoziția internațională MoldMedizin & MoldDENT (Chișinău, 2016, 2018); Simpozionul Național Medicamentul de la idee la clinică, sub egida Zilele Medicamentului: rezumat și poster (Iași, 2018); Conferința științifică cu participare internațională ”Actualități în farmacologie și farmacologia clinică întru comemorarea celor 100 de ani de la nașterea ilustrului savant, profesor universitar, laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova Efim Muhin” (Chișinău, 2018); Conferința științifică cu participare internațională „Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic”. 31 ianuarie 2020. Chișinău, R. Moldova.

Rezultatele cercetării au fost examinate și aprobate la ședința comună a Catedrei de farmacologie și farmacie clinică și Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 1 din 03 martie 2020) și la ședința Seminarului științific de profil 314. Farmacologie și toxicologie din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 1 din 29 mai 2020).

Publicații la tema tezei. La subiectul tezei au fost publicate 11 lucrări științifice (8 articole, inclusiv 4 – de un singur autor, în reviste naționale și internaționale și 3 teze). Au fost elaborate și implementate 4 acte de implementare a rezultatelor cercetărilor științifice, obținute 2 certificate de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe și 4 certificate de inovator.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 120 de pagini dactilografiate, include 30 tabele, 19 figuri și 18 anexe. Lucrarea constă din introducere, 5 capitole cu sinteza rezultatelor

obținute, concluzii generale și recomandări practice. Studiul este fundamentat pe 175 surse bibliografice.

Cuvintele-cheie: coptizina bisulfat, *Chelidonium majus*, alcaloizi izochinolinici, toxicitate acută, toxicitate cronică, acțiune gastroprotectoare, acțiune hepatoprotectoare, indici biochimici, afecțiuni hepato-biliare, tetraclorură de carbon.

CONȚINUTUL TEZEI

1. PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE SPECIFICE ALE UNOR PRINCIPII ACTIVE DIN *CHELIDONIUM MAJUS L.*

Capitolul conține o analiză amplă a situației în domeniu, în baza unui studiu bibliografic profund al publicațiilor relevante pentru tema dată în întreaga lume. Capitolul este structurat în 4 subcapitole. Primul subcapitol este consacrat elucidării studiilor farmacotoxicității compușilor izochinolinici din aspectul nivelului actual al cunoașterii în acest domeniu. Sunt scoase în evidență cercetările toxicologice preclinice ale extractului brut de rostopască și ale alcaloizilor puri pe diferite specii de animale experimentale cu elucidarea dozelor toxice ale lor. În subcapitolul 2 sunt analizate proprietățile farmacocinetice ale derivaților izochinolinici. Astfel, studiile au demonstrat că extractele, sumele de alcaloizi și alcaloizii puri au o biodisponibilitate relativ mică, aceasta fiind influențată de activitatea glicoproteinei P în intestin, metabolizarea la nivel hepatic cu participarea izoenzimelor CYP 2D6, CYP 1A2 și formarea metaboliților. Coptizina s-a dovedit a fi un substrat pentru glicoproteina P și CYP 2D6, manifestând capacități de inhibare a izoenzimei date cu modificarea parametrilor farmacocinetici și toxici ai altor alcaloizi: contribuie la majorarea nivelului plasmatic al berberinei cu creșterea toxicității ei, iar la utilizarea extractului integru din rostopască, alcaloizii, îndeosebi coptizina, vor avea influențe benefice asupra farmacocineticii compușilor activi. Cel de-al treilea subcapitol este dedicat proprietăților farmacodinamice ale derivaților izochinolinici. Activitatea farmacologică a majorității produselor din rostopască se datorează prezenței alcaloizilor, care au activitate farmacologică diferită. Sunt descrise: acțiunea antivirală, antimicrobiană, antifungică, antitumorală, antiinflamatoare, antioxidantă, hipolipemiană, asupra sistemului imun, hipoglicemiantă, de asemenea vast sunt analizate: acțiunea hepatoprotectoare și gastroprotectoare. Subcapitolul 4 include sinteza capitolului 1 cu formularea concluziei despre necesitatea cercetării preclinice a spectrului toxicologic și farmacologic a coptizinei, sub formă de bisulfat, obținută din materie primă autohtonă, care nu a fost cercetată până în prezent și despre care nu am întâlnit date în literatura științifică analizată, având în vedere efectele farmacologice benefice vaste și importanța farmaco-economică.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Capitolul dat include procedeul de obținere a coptizinei bisulfat (mai purificată, cu un randament mai bun și solubilitate în solvenți și apă) printr-o metoda mai simplă, economă, convenabilă din punct de vedere farmacocinetic și de cercetare a unor acțiuni farmacodinamice, precum și implementarea acestei substanțe în industria farmaceutică.

De asemenea este argumentată alegerea animalelor de laborator incluse în cercetări, condițiile de întreținere, includere în experimente, monitorizare, colectare și cercetare a materialelor biologice necesare (sânge, organe etc.) în funcție de obiectivele studiilor.

2.1. Determinarea toxicității coptizinei bisulfat

Inofensivitatea preclinică a bisulfatului de coptizină a fost apreciată prin determinarea toxicității acute și cronice conform cerințelor *Ghidului experimental (preclinic) pentru cercetarea substanțelor farmacologice noi* [24]; volumul total al soluției de coptizină bisulfat a fost stabilit în funcție de cantitatea de lichid maxim admisibilă pentru administrarea enterală și intraperitoneală: per os – câte 3-5 ml pentru șobolani, până la 1-2,5 ml pentru șoareci; intraperitoneal – câte 1 ml pentru șoareci. Aprecierea gradului de toxicitate a substanței cercetate a fost evaluată conform recomandărilor OMS și clasificării după Hodge HC [5].

Toxicitatea acută a fost determinată pe 130 șoareci și 80 șobolani prin administrarea unimomentană (enterală și parenterală) a coptizinei bisulfat cu determinarea dozei letale medii și investigarea tabloului sângelui periferic (formula leucocitară) și parametrilor biochimici.

Toxicitatea cronică a fost determinată pe 60 șobolani, de ambele sexe, cu masa corporală de la 160 până la 200 g. Substanța cercetată s-a administrat intragastral în doze de 2,5 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg; 25 mg/kg și 250 mg/kg timp de 30 zile cu determinarea indicilor biochimici și hepatici.

2.2. Metodele de studiu a biodisponibilității coptizinei bisulfat

a) **Metoda determinării concentrațiilor plasmatice și hepatice ale coptizinei bisulfat la șobolani** a inclus 18 șobolani albi, cu masa corporală 170-200 g, repartizați în două loturi egale, cărora li s-a administrat intragastral și intraperitoneal câte 50 mg/kg coptizină bisulfat. În conformitate cu recomandările metodice au fost prelevate probe de sânge și ficat pentru determinarea concentrațiilor plasmatice și hepatice de substanță cercetată.

b) **Metoda determinării concentrațiilor hepatice, biliare și intestinale ale coptizinei bisulfat la șoareci** a fost înfăptuită pe 18 șoareci albi, cu masa corporală 20-30 g, repartizați în 3 loturi egale. Animalelor au fost administrate intragastral soluțiile cu coptizină bisulfat în doze unice de 0,2 mg/kg, 2 mg/kg și 20 mg/kg, apoi prelevate probe de ficat, bilă și mase fecale pentru determinarea concentrațiilor de coptizină bisulfat peste 1 oră, 2 ore și 3 ore.

2.3. Metoda de modelare a hepatitei toxice acute și aprecierea acțiunii hepatoprotectoare a coptizinei bisulfat

2.3.1. Studiul comparativ al influenței coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute modelate experimental

Pentru modelarea hepatitei toxice acute și aprecierea comparativă a influenței coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat, în experiență au fost incluși 110 de șobolani albi, repartizați în 11 loturi. Hepatita toxică acută s-a modelat prin administrarea subcutană unică a soluției uleioase sterile de 50% de tetraclorură de carbon a câte 0,4 ml/100 g timp de 4 zile, conform metodei clasice de modelare a hepatitelor toxice. Soluțiile cercetate au fost administrate intragastral în doze de 1 mg/kg și 5 mg/kg, zilnic, din prima zi a administrării tetraclorurii de carbon, timp de 7 și 14 zile. După expirarea duratelor de administrare și eutanazierea animalelor a fost colectat sângele pentru evaluarea parametrilor hematologici generali, indicilor biochimici și hepatici cu efectuarea studiului microscopic al organelor interne cu evidențierea posibilelor schimbări morfologice.

2.3.2. Metoda de modelare a hepatitei toxice acute și aprecierea influenței coptizinei bisulfat asupra evoluției ei

Pentru modelarea hepatitei toxice acute și aprecierea influenței coptizinei bisulfat, în experiență au fost incluși 70 de șobolani albi, repartizați în 7 loturi. Hepatita toxică acută a fost modelată conform metodei clasice de modelare a hepatitelor toxice. Aprecierea influenței coptizinei bisulfat asupra evoluției ei s-a îndeplinit prin administrarea intragastrală a ei în doze de 10 mg/kg și 20 mg/kg timp de 7 și 14 zile. La finele experiențelor a fost colectat sângele pentru evaluarea parametrilor hematologici generali, indicilor biochimici și hepatici.

2.4. Metodele cercetării parametrilor hematologici, biochimici și hepatici

Aprecierea modificărilor survenite în organismul animalelor s-a îndeplinit prin determinarea parametrilor hematologici generali, biochimici și hepatici în conformitate cu recomandările metodice [24]. Cercetările biochimice s-au efectuat cu reactivi standard ale firmei „Beckman” la analizatorul Spectrum a firmei „Ebbot” (SUA) în Laboratorul de biochimie a LCCȘ a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Dintre parametrii hematologici generali s-a determinat conținutul hemoglobinei, hematocritul, conținutul mediu de hemoglobină într-un eritrocit, numărul (eritrocitelor, leucocitelor, trombocitelor) și formula leucocitară (neutrofilelor segmentate și nesegmentate, limfocitelor, eozinofilelor, monocitelor, bazofilelor).

În lucrare s-au cercetat parametrii de laborator biochimici (*glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, trigliceridele, colesterolul total, beta-lipoproteine*) și hepatici (*bilirubina totală, bilirubina directă, bilirubina indirectă, AsAT, AlAT, raportul AsAT/AlAT, fosfataza*

alcalină, lactatdehidrogenaza, gamaglutamiltranspeptidaza) specifici stărilor patologice modelate, care permit aprecierea adecvată a proprietăților farmacologice și toxicologice.

2.5. Determinarea proprietăților gastroprotectoare și regenerative ale coptizinei bisulfat

Aprecierea acțiunii gastroprotectoare și regenerative a coptizinei bisulfat a fost efectuată pe ulcere gastrice modelate experimental după metoda Derelanco (administrarea unei singure doze intragastrale a soluției de 20 mg/kg de Indometacină) pe 35 șobolani albi, cu masa corporală 180-200 g. După stabilirea leziunilor ulceroase, șobolanilor li s-a administrat intragastral soluții de coptizină bisulfat în doze de 1 mg/kg și 5 mg/kg timp de 6 zile și au fost colectate probe pentru examinarea macroscopică a stării mucoasei gastrice, prezenței ulcerelor și aprecierii comparative a acțiunii regenerative și gastroprotectoare a coptizinei bisulfat în diferite doze.

Analiza statistică a datelor obținute a fost efectuată cu ajutorul programelor compiuterizate „Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.”. S-au calculat media aritmetică și eroarea mediei ($M \pm m$). Pentru aprecierea diferenței semnificative dintre loturile comparate a indicilor studiați s-a utilizat testul de semnificație t-Student. Distribuția datelor a fost verificată prin analiza distribuției, și anume prin testul Shapiro-Wilk. În toate grupele cercetate distribuția a fost una normală.

3. ASPECTELE TOXICITĂȚII COPTIZINEI BISULFAT

3.1. Rezultatele toxicității acute ale coptizinei bisulfat

Toxicitatea acută a coptizinei bisulfat a fost cercetată pe două căi de administrare: enterală și parenterală. Calea parenterală, conform recomandărilor metodice de cercetare a substanțelor noi, a fost reprezentată de administrarea intraperitoneală a soluțiilor cu coptizină bisulfat la șoareci, fiind considerată calea asemănătoare, după parametrii farmacocinetici, cu administrarea intravenoasă. Studiul toxicității acute a alcaloidului prin administrare perorală la șobolani a fost dictat de calea de administrare a formelor farmaceutice ulterioare pentru utilizare la om.

Toxicitatea acută, la administrarea intraperitoneală a coptizinei bisulfat, a fost studiată prin administrarea de doze succesive de 25 mg/kg; 35 mg/kg; 45 mg/kg; 55 mg/kg; 65 mg/kg; 75 mg/kg; 95 mg/kg în urma cărora nu s-au constatat modificări în comportamentul animalelor și nici decesul lor. Doza de 95 mg/kg a fost diluția maximă posibilă de administrare parenterală a soluțiilor de coptizină bisulfat, majorarea concentrației soluției nu este necesară, deoarece la om nu se preconizează administrarea parenterală a ei.

În cazul administrării perorale la șoareci, soluțiile cu coptizină bisulfat au fost administrate intragastral prin sondă în doze succesive de 100 mg/kg, 150 mg/kg, 170 mg/kg, 200 mg/kg, 350 mg/kg și 400 mg/kg, în urma cărora nu au survenit semne de intoxicație sau decesul animalelor. Doze mai mari de 400 mg/kg nu au fost administrate din cauza imposibilității introducerii soluțiilor prin sonda intragastrală (suprasaturarea suspensiei).

Pentru stabilirea dozelor toxice acute la șobolani, soluția de coptizină bisulfat a fost administrată intragastral în doze succesive de 25 mg/kg, 100 mg/kg; 400 mg/kg, 800 mg/kg, 1200 mg/kg, 2000 mg/kg și 2600 mg/kg, semne de intoxicație sau decesul animalelor nu s-au constatat. Doza de 2600 mg/kg de coptizina bisulfat a fost diluția maximă posibilă, deoarece concentrațiile mai mari nu permiteau administrarea soluțiilor prin sondă.

3.2. Rezultatele toxicității cronice ale coptizinei bisulfat

Pentru efectuarea cercetărilor toxicității cronice, coptizina bisulfat a fost administrată intragastral timp de 30 zile în doze de 2,5 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg; 25 mg/kg și 250 mg/kg cu colectarea probelor de sânge. La examinarea parametrilor biochimici s-a determinat o micșorare a nivelului glucozei în sânge în toate loturile (18-30%); o tendință spre micșorare a nivelului proteinelor totale și de majorare a celui al ureei și creatininei în doza de 250 mg/kg; conținutul colesterolului total s-a majorat în dozele de 2,5 mg/kg, 10 mg/kg și 25 mg/kg; activitatea transaminazelor nu s-a modificat semnificativ; în doze mici (2,5 mg/kg) s-a constatat majorarea activității fosfatazei alcaline și creșterea activității lactatdehidrogenazei în toate loturile; a survenit micșorarea activității gamaglutamiltranspeptidazei (2,5 mg/kg). La examenul macroscopic al organelor interne ale animalelor supuse testării toxicității cronice a coptizinei bisulfat modificări vizibile nu s-au depistat.

3.3. Biodisponibilitatea coptizinei bisulfat după administrarea intragastrală și intraperitoneală

Biodisponibilitatea coptizinei bisulfat s-a cercetat pe șobolani și șoareci pe calea intragastrală și intraperitoneală de administrare și colectarea probelor de sânge, ficat, bilă și conținut intestinal pentru determinarea prezenței și aprecierea distribuției ei.

După administrarea intraperitoneală a alcaloidului în doza de 50 mg/kg în anumite intervale de timp (15 min, 30 min și 60 min) concentrație plasmatică a scăzut de la 0,539 μg/mL până la 0,218 μg/mL. După administrarea intragastrală a coptizinei bisulfat în doza de 50 mg/kg în probele de ficat peste 1, 2 și 3 ore nivelul substanței cercetate a crescut de la 0,243 μg/g până la 0,517 μg/g.

Administrarea intragastrală a coptizinei bisulfat în dozele de 0,2 mg/kg, 2 mg/kg și 20 mg/kg la șoareci a demonstrat o creștere proporțională în timp a dozei și a cantității substanței cercetate în ficat și bilă (tab. 3.3.1.).

Tabelul 3.3.1. Cantitatea coptizinei bisulfat în ficat, bila și materii fecale după administrarea intragastrală la șoareci

Doza de coptizină bisulfat	Nr. de animale, n	Cantitatea în ficat, μg/g M±m	Cantitatea în bilă, μg/g M±m	Cantitatea în materii fecale, μg/g M±m
0,2 mg/kg	6	0,109 ± 0,033	0,154 ± 0,071	-

2 mg/kg	6	0,538 ± 0,518	0,316 ± 0,281	-
20 mg/kg	6	1,42 ± 0,610*	1,17 ± 0,697*	3410,0 ± 34,0

Capitolul 3 se finalizează cu sinteza materialului și formularea concluziilor despre rezultatele obținute la cercetarea toxicității acute, cronice și biodisponibilității coptizinei bisulfat, la administrarea pe diferite căi, în diferite doze și diferite intervale de timp cu cercetarea tabloului sângelui periferic, indicilor biochimici și hepatici.

4. PARTICULARITĂȚILE ACȚIUNII HEPATOPROTECTOARE ȘI GASTROPROTECTOARE A COPTIZINEI BISULFAT

4.1. Aprecierea acțiunii hepatoprotectoare comparative a coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat, pe fondal de hepatite toxice acute modelate experimental

Pentru aprecierea acțiunii comparative hepatoprotectoare a coptizinei bisulfat s-a inițiat un studiu al ei cu berberină bisulfat, pe fondalul hepatitelor toxice acute (HTA) induse prin tetraclorura de carbon (CCl₄).

Modificarea activității transaminazelor după 7 zile de experiență. La administrarea intraperitoneală a CCl₄ s-a relevat o majorare semnificativă a activității AlAT până la 22,87±6,62 mmol/L (p<0,05), comparativ cu rezultatele obținute la șobolanii din lotul martor de 10,93±0,90 mmol/L și a activității AsAT până la 37,09±1,84 mmol/L (p>0,05), comparativ cu valoarea de 27,41±1,15 mmol/L a lotului martor. Valorile coeficientului de Ritis s-au diminuat până la 1,18 comparativ cu lotul martor de 2,5 (tab. 4.1.1).

În loturile de animale tratate cu coptizină bisulfat în doza de 1 mg/kg, pe fondalul HTA induse cu CCl₄, nivelele AlAT și AsAT s-au stabilit la valorile de 10,69±0,86 mmol/L și 28,64±2,41 mmol/L, având valori practic egale cu cele din lotul martor (10,93±0,90 mmol/L și 27,41±1,15 mmol/L respectiv); au fost stabilite valori echivalente ale coeficientului de Ritis de 2,67 în lotul cu coptizină bisulfat și de 2,5 în lotul martor. În loturile de animale tratate cu coptizină bisulfat în doza de 5 mg/kg, în condiții similare, nivelul AlAT s-a majorat până la 22,07 mmol/L comparativ cu lotul martor (10,93 mmol/L) și practic s-a echivalat cu nivelul AlAT de 22,87 mmol/L din lotul de control și s-a determinat o scădere a nivelului AsAT până la 31,53±1,85 mmol/L (p>0,05), comparativ cu valoarea de 37,09±1,84 mmol/L (lotul de control), coeficientul de Ritis constituind 1,42 în lotul tratat cu coptizină bisulfat față de 1,18, obținut la animalele din lotul de control (tab. 4.1.1.).

Tabelul 4.1.1. Modificarea activității transaminazelor, după utilizarea coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat, pe fondal de hepatite toxice induse cu CCl₄

Grupe de animale	Nr. animale, n	AlAT, mmol/L, M±m	AsAT, mmol/L, M±m	Coeficient de Ritis
1. Lotul martor	10	10,93±0,90	27,41±1,15	2,5

2. CCl ₄ după 7 zile (lotul de control)	10	22,87±6,62*	37,09±1,84*	1,18
3. CCl ₄ + coptizină bisulfat 1 mg/kg 7 zile	10	10,69±0,86	28,64±2,41	2,67
4. CCl ₄ + coptizină bisulfat 5 mg/kg 7 zile	10	22,07±1,67*	31,53±1,85	1,42
5. CCl ₄ + berberină bisulfat 1 mg/kg 7 zile	10	33,94±2,85*	25,53±1,82	0,75
6. CCl ₄ + berberină bisulfat 5 mg/kg 7 zile	10	38,94±4,20	43,82±6,21	1,12
7. Lotul martor	10	11,98±0,57	27,52±1,89	2,3
8. CCl ₄ după 14 zile (lotul de control)	10	12,71±1,24	20,53±0,92*	1,6
9. CCl ₄ + coptizină bisulfat 1 mg/kg 14zile	10	14,11±3,38	25,42±2,40	1,8
10. CCl ₄ +coptizină bisulfat 5mg/kg 14zile	10	19,17±1,1	23,78±1,77	1,2
11. CCl ₄ +berberină bisulfat 1mg/kg 14zile	10	22,77±2,67	24,23±3,60	1,06*
12. CCl ₄ +berberină bisulfat 5mg/kg 14zile	10	17,29±1,37	26,50±3,11	1,53*

Notă: * - $p < 0,05$ comparativ cu lotul martor;

La administrarea berberinei bisulfat în doza de 1 mg/kg, pe fondalul hepatitelor toxice, s-a constatat, că nivelul AsAT (25,53 mmol/L) nu s-a modificat esențial comparativ cu lotul martor (27,41 mmol/L), pe când nivelul AlAT a crescut până la 33,94 mmol/L ($p < 0,05$) față de valorile lotului martor (10,93 mmol/L) și de control (22,87 mmol/L), contribuind la micșorarea vădită a coeficientului de Ritis până la 0,75, comparativ cu lotul martor de 2,5. Iar la administrarea berberinei bisulfat în doza de 5 mg/kg nivelul transaminazelor a crescut (AlAT 38,94 mmol/L și AsAT 43,82 mmol/L) atât față de lotul martor (10,93 mmol/L și 27,41 mmol/L), cât și lotul de control (22,87 mmol/L și 37,09 mmol/L), modificările obținute fiind confirmate prin diminuarea coeficientului de Ritis până la valoarea de 1,12 (1,18 - în lotul de control) (tab. 4.1.1.).

Modificarea activității transaminazelor după 14 zile de experiență. La animalele din lotul cu HTA s-a constatat restabilirea activității AlAT până la 12,71 mmol/L egală practic cu lotul martor (11,98 mmol/L), iar nivelul AsAT de 20,53 mmol/L a scăzut comparativ cu lotul martor (27,52 mmol/L), coeficientul de Ritis fiind de 1,6 față de 2,3 din lotul martor (tab. 4.1.1.). La administrarea coptizinei bisulfat în doza de 1 mg/kg, activitatea enzimei AsAT (25,42 mmol/L) s-a menținut în limitele lotului martor (27,52 mmol/L), iar nivelul AlAT s-a majorat până la 14,11 mmol/L comparativ cu 11,98 mmol/L (lotul martor) și 12,71 mmol/L (lotul de control), astfel coeficientul de Ritis majorându-se până la 1,8 (1,6 în lotul de control). Coptizină bisulfat în doza de 5 mg/kg a majorat activitatea AlAT până la 19,17 mmol/L ($p > 0,05$) față de 12,71 mmol/L din lotul de control și AsAT până la 23,78 mmol/L față de 20,53 mmol/L (lotul de control), coeficientul de Ritis diminuându-se până la 1,2 comparativ cu 1,6 din lotul de control (tab. 4.1.1.). În loturile de animale tratate cu berberină bisulfat activitatea AsAT s-a majorat la doza de 1 mg/kg până la 24,23 mmol/L și la doza 5 mg/kg până la 26,50 mmol/L comparativ cu valoarea de 20,53 mmol/L (lotul de control), fiind mai apropiate de valoarea 27,52 mmol/L (lotul martor); valorile AlAT s-au majorat la doza 1 mg/kg până la 22,77 mmol/L și la doza de 5 mg/kg până la 17,29 mmol/L față de 12,71 mmol/L (lotul de control) și 11,98 mmol/L (lotul martor), modificările date contribuind la diminuarea coeficientului de Ritis, la doza de 1 mg/kg până la

1,06 și la doza de 5 mg/kg până la 1,53, fiind sub nivelul coeficientului de Ritis din lotul martor (2,3) (tab. 4.1.1.).

Modificarea activității fosfatazei alcaline (FA) după 7 zile de experiență. La administrarea CCl_4 s-a constatat o creștere nesemnificativă a ei până la 110,96 UI/L ($p > 0,05$) comparativ cu valoarea de 100,74 UI/L (lotul martor). În loturile tratate cu coptizină bisulfat nivelele FA s-au micșorat până la 97,60 UI/L la doză de 1 mg/kg și până la 70,73 UI/L la doza de 5 mg/kg, comparativ cu nivelul de 100,74 UI/L (lotul martor). În lotul tratat cu berberină bisulfat în doza de 1 mg/kg nivelul FA a crescut până la 144,54 UI/L ($p > 0,05$) comparativ cu 100,74 UI/L (lotul martor), iar în doza de 5 mg/kg nivelul ei s-a micșorat semnificativ până la 65,45 UI/L comparativ cu lotul martor.

Modificarea activității FA după 14 zile de experiență. La animalele cu HTA s-a constatat majorarea nivelului FA până la 134,06 UI/L ($p > 0,05$) comparativ cu 94,14 UI/L (lotul martor). La șobolanii tratați cu coptizină bisulfat, nivelul FA s-a micșorat neesențial (doza de 1 mg/kg) până la 93,81 UI/L și s-a diminuat semnificativ până la 61,33 UI/L (doza de 5 mg/kg) comparativ cu 94,14 UI/L (lotul martor). Nivelele FA în loturile tratate cu BB în dozele de 1 mg/kg și 5 mg/kg s-au diminuat nesemnificativ până la valorile de 80,63 UI/L și 83,66 UI/L respectiv.

Analiza raportul FA/AlAT pentru aprecierea gradului de afectare hepatică a stabilit că la a 8-a zi la animalele din lotul de control s-a redus valoarea lui până la 4,9 comparativ cu 9,21 (specifică lotului martor), fapt ce ne dovedește despre predominarea în acești termeni a sindromului de citoliză. La animalele tratate cu coptizină bisulfat în doza de 1 mg/kg indicele practic nu s-a modificat fiind de 9,13 comparativ cu 9,21 la șobolanii din lotul martor, iar în doza de 5 mg/kg valoarea raportului FA/AlAT s-a diminuat până la 3,2 datorită diminuării semnificative a nivelului FA. Astfel, coptizina bisulfat în doză mică (1 mg/kg), în termenii precoci ai leziunii hepatice a influențat benefic fenomenele de citoliză și colestază, iar în doză de 5 mg/kg a reglat sindromul de colestază. În aceleași condiții, la administrarea BB în doza de 1 mg/kg raportul FA/AlATa fost de 4,26 față de 4,9 (lotul de control), cauzat de creșterea activității FA și AlAT, pe când în doza de 5 mg/kg s-a constatat o micșorare esențială a lui până la 1,7, datorită scăderii nivelului FA și majorării celui al AlAT (38,94 mmol/L), influențând dereglările colestatice fără a le modifica pe cele de citoliză.

După 14 zile de experiență analiza raportului FA/AlAT a demonstrat majorarea lui în lotul de control până la 10,54 comparativ cu 7,68 (lotul martor), ce ne indică predominarea fenomenelor de colestază. În loturile tratate cu coptizină bisulfat în doza de 1 mg/kg nivelul FA a fost de 93,81 UI/L, determinând revenirea nivelului raportului la valoarea de 6,64 (sub limitele lotului martor-7,68). La adiministrarea coptizinei bisulfat în doza de 5 mg/kg a scăzut semnificativ valoarea FA (61,33 UI/L), dar nu a crescut nivelul AlAT (19,17 mmol/L), diminuând esențial

rapotul până la 3,25. Iar la administrarea BB, în ambele doze (1 mg/kg și 5 mg/kg), activitatea FA s-a ameliorat (80,63 UI/L și 83,66 UI/L respectiv), dar au crescut valorile AlAT (22,77 mmol/L și 17,29 mmol/L), ce a determinat o micșorare a raportului FA/AlAT până la 3,54 și 4,83 respectiv).

Modificarea activității bilirubinei totale și fracțiilor ei după 7 zile de experiență. La animalele din lotul de control, s-a constatat o majorare a nivelului bilirubinei totale (5,26 mmol/L), directe (3,34 mmol/L) și indirecte (1,92 mmol/L comparativ cu lotul martor (3,95 mmol/L; 2,57 mmol/L și 1,38 mmol/L) (tab. 4.1.2.).

Tabelul 4.1.2. Modificarea nivelului bilirubinei totale, directe și indirecte, după utilizarea coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat, pe fondal de hepatite toxice induse cu CCl₄

Grupele de animale	Nr. animale, n	Bilirubina totală, mmol/L M±m	Bilirubina directă, mmol/L M±m	Bilirubina indirectă, mmol/L M±m
1. Lotul martor	10	3,95±0,36	2,57±0,22	1,38±0,17
2. CCl ₄ după 7 zile (lotul de control)	10	5,26±0,51	3,34±0,27	1,92±0,35
3. CCl ₄ + coptizină bisulfat 1 mg/kg 7 zile	10	6,15±0,78	3,75±0,46	2,40±0,37
4. CCl ₄ + coptizină bisulfat 5 mg/kg 7 zile	10	8,23±1,09	5,24±0,76	2,99±0,44
5. CCl ₄ + berberină bisulfat 1 mg/kg 7 zile	10	7,31±0,92	4,78±0,73	2,53±0,22
6. CCl ₄ + berberină bisulfat 5 mg/kg 7 zile	10	6,26±0,49	3,88±0,33	2,38±0,25
7. Lotul martor	10	4,86±0,54	3,26±0,33	1,60±0,26
8. CCl ₄ după 14 zile (lotul de control)	10	4,27±0,49	2,92±0,32*	1,35±0,21*
9. CCl ₄ + coptizină bisulfat 1 mg/kg 14 zile	10	3,87±0,38*	2,57±0,18*	1,30±0,28*
10. CCl ₄ +coptizină bisulfat 5 mg/kg 14 zile	10	5,28±0,25	3,37±0,25	1,91±0,14
11. CCl ₄ +berberină bisulfat 1 mg/kg 14 zile	10	5,22±0,57	3,39±0,33	1,83±0,26
12. CCl ₄ +berberină bisulfat 5 mg/kg 14 zile	10	3,50±0,18*	2,39±0,24*	1,11±0,14*

Notă: * - p<0,05 - veridicitate cu lotul martor.

La analiza fracțiilor bilirubinei directe și indirecte, în lotul de animale cu HTA s-a relevat o deviere nesemnificativă a lor, fiind de 63% (directă) și de 37% (indirectă), comparativ cu valorile lotului martor: 65% (directă) și 35% (indirectă). În loturile tratate cu coptizină bisulfat în doza de 1 mg/kg s-a determinat creșterea bilirubinei totale până la 6,15 mmol/L, bilirubinei directe până la 3,75 mmol/L și indirecte până la 2,40 mmol/L, iar în doza de 5 mg/kg bilirubina totală a constituit 8,23 mmol/L, bilirubina directă - 5,24 mmol/L și indirectă - 2,99 mmol/L (tab. 4.1.2.), raporturile dintre fracțiile bilirubinei s-au micșorat neesențial fiind de 61% (bilirubina directă - 1 mg/kg) și 63% (bilirubina directă - 5 mg/kg); fracțiile bilirubinei indirecte fiind de 39% (1 mg/kg) și 37% (5 mg/kg). În loturile tratate cu berberină bisulfat, în condiții similare, s-a determinat creșterea conținutului bilirubinei totale până la 7,31 mmol/L (1 mg/kg) și 6,26 mmol/L (5 mg/kg) (tab. 4.1.2.); de asemenea s-a determinat creșterea valorilor bilirubinei directe și indirecte, în dozele respective, fără modificări semnificative a raportului dintre ele (65% vs 35% pentru doza de 1 mg/kg și 62% vs 38% pentru doza de 5 mg/kg).

Modificarea activității bilirubinei totale și fracțiilor ei după 14 zile de experiență. La animalele din lotul cu HTA experimentale (lotul de control), s-a constatat o micșorare neesențială a nivelului bilirubinei totale (4,27 mmol/L), bilirubinei directe (2,92 mmol/L) și indirecte (1,35 mmol/L), comparativ cu lotul martor (4,86 mmol/L, 3,26 mmol/L și 1,60 mmol/L) (tab. 4.1.2.). Raportul dintre fracția directă și indirectă a bilirubinei a constituit 68% vs 32% pentru lotul cu hepatitele toxice, comparativ cu 67% vs 33% pentru lotul martor. La administrarea coptizinei bisulfat în doza de 1 mg/kg, s-a determinat o micșorare a nivelului bilirubinei totale (3,87 mmol/L), directe (2,57 mmol/L) și indirecte (1,30 mmol/L) față de valorile din lotul martor și cel de control (tab. 4.1.2.). Raportul fracției bilirubinei directe față de cea indirectă practic nu s-a modificat fiind de 66% vs 34%. La administrarea coptizinei bisulfat în doza de 5 mg/kg s-a relevat o majorare a conținutului bilirubinei totale până la 5,28 mmol/L, bilirubinei directe până la 3,37 mmol/L și celei indirecte până la 1,91 mmol/L, comparativ cu rezultatele din lotul martor și cel de control (tab. 4.1.2.). Raportul fracției bilirubinei directe față de cea indirectă s-a majorat cu o prevalare a fracției indirecte (64% vs 36%). La administrarea berberinei bisulfat (1 mg/kg) s-a constatat o majorare a nivelului bilirubinei totale (5,22 mmol/L), bilirubinei directe (3,39 mmol/L) și indirecte (1,83 mmol/L), raportul fracțiilor bilirubinei directe față de indirectă fiind de 65% vs 35%. În doza de 5 mg/kg s-a determinat o micșorare a conținutului bilirubinei totale până la 3,50 mmol/L, directe până la 2,39 mmol/L și indirecte până la 1,11 mmol/L, cu menținerea raportului dintre fracțiile ei în limitele lotului martor (68% vs 32%) (tab. 4.1.2.)

4.2. Influența coptizinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute modelate experimental

Studiul efectului hepatoprotector s-a desfășurat prin administrarea coptizinei bisulfat în doze de 10 mg/kg și 20 mg/kg și aprecierea influenței ei asupra evoluției leziunii hepatice acute în diferite perioade de timp.

La modelarea HTA s-a constatat o majorare a conținutului AlAT de la $56,8 \pm 2,4$ mmol/L până la $190,6 \pm 8,2$ mmol/L ($p < 0,05$) și AsAT – de la $140,2 \pm 5,0$ mmol/L până la $260,2 \pm 20,5$ mmol/L ($p < 0,05$) și o micșorare a coeficientului de Ritis de la $2,46 \pm 0,21$ până la $1,36 \pm 0,25$, fapt ce indică despre dezvoltarea HTA cauzate de acțiunea toxică a tetraclorurii de carbon. Administrarea coptizinei bisulfat în dozele de 10 mg/kg și 20 mg/kg timp de 7 și 14 zile, a contribuit la menținerea nivelului AlAT, AsAT și coeficientului de Ritis practic la nivelul lotului martor, indice ce denotă despre acțiunea hepatoprotectoare a alcaloidului (fig. 4.2.1.).

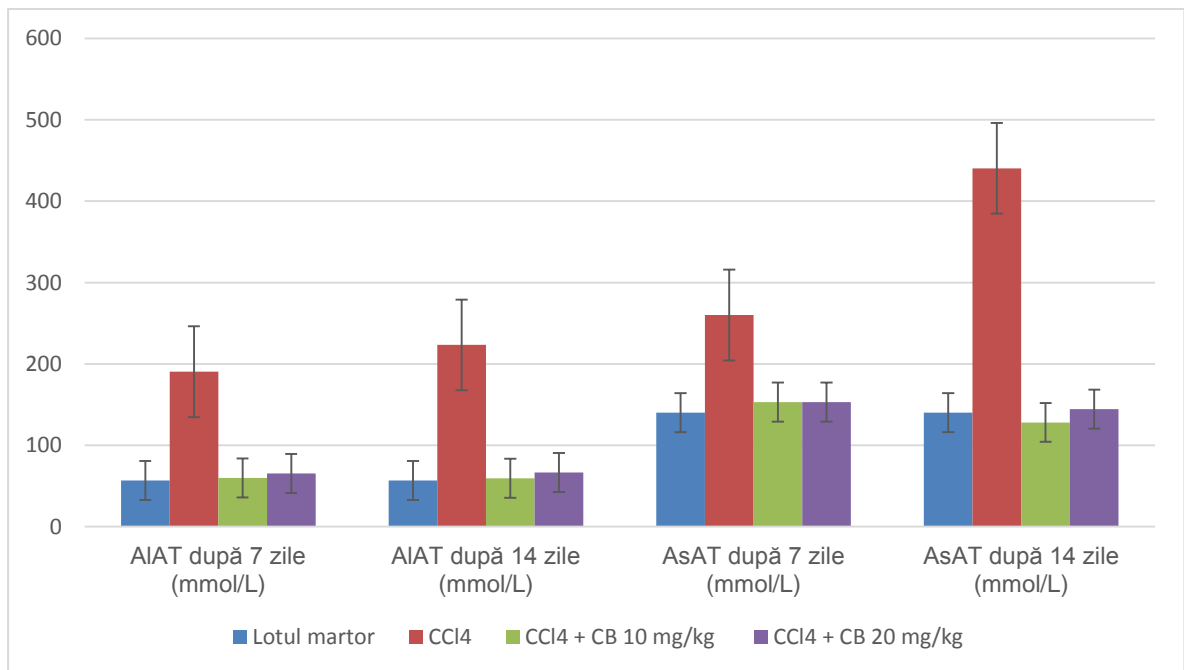


Figura 4.2.1. Modificarea activității ALAT și AsAT în HTA la utilizarea coptizinei bisulfat

La a 8-a zi după modelarea HTA s-a determinat o majorare a activității fosfatazei alcaline ($1063,7 \pm 57,5$ UI/L, $p < 0,05$) comparativ cu lotul martor ($510,2 \pm 23,3$ UI/L), ce ne atestă prezența sindromului citolitic. Coptizina bisulfat în ambele doze deja după 7 zile a micșorat nivelul fosfatazei alcaline comparativ cu lotul de control, ce adevărește acțiunea hepatoprotectoare a ei (fig. 4.2.2.).

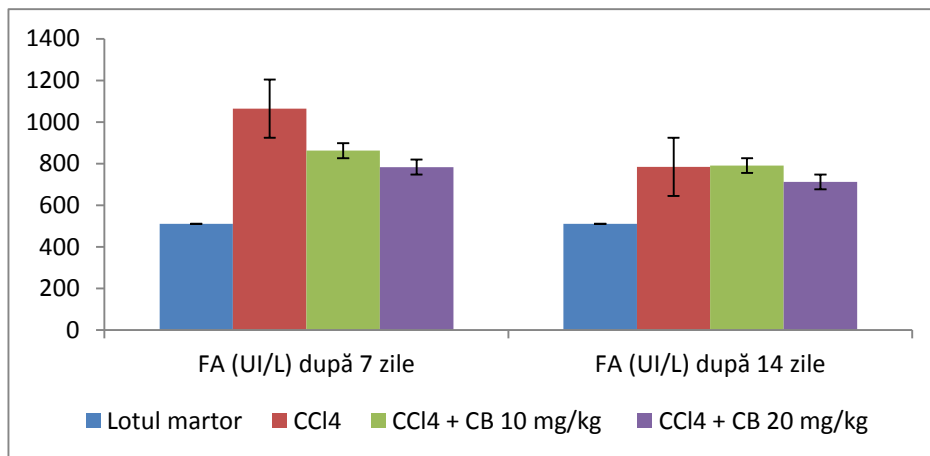


Figura 4.2.2. Modificarea activității fosfatazei alcaline în HTA la utilizarea coptizinei bisulfat

Studiile experimentale au relevat, că la modelarea afecțiunii hepatice cu CCl_4 la a 8-a zi s-a constatat o tendință de majorare a nivelului bilirubinei totale de la $40,1 \pm 2,6$ mmol/L până la $44,2 \pm 3,6$ mmol/L ($p > 0,05$), bilirubinei directe de la $23,0 \pm 1,4$ mmol/L până la $26,3 \pm 2,7$ mmol/L ($p > 0,05$) și bilirubinei indirecte - de la $17,1 \pm 1,3$ mmol/L până la $17,9 \pm 1,6$ mmol/L ($p > 0,05$), care a scăzut la nivelul lotului martor după a 14-a zi. La administrarea coptizinei bisulfat în ambele

dozele la diferite intervale de timp, pe fondal de HTA modelate, valorile conținutului bilirubinei totale și fracțiilor ei au scăzut la nivelul lotului martor (fig. 4.2.3.).

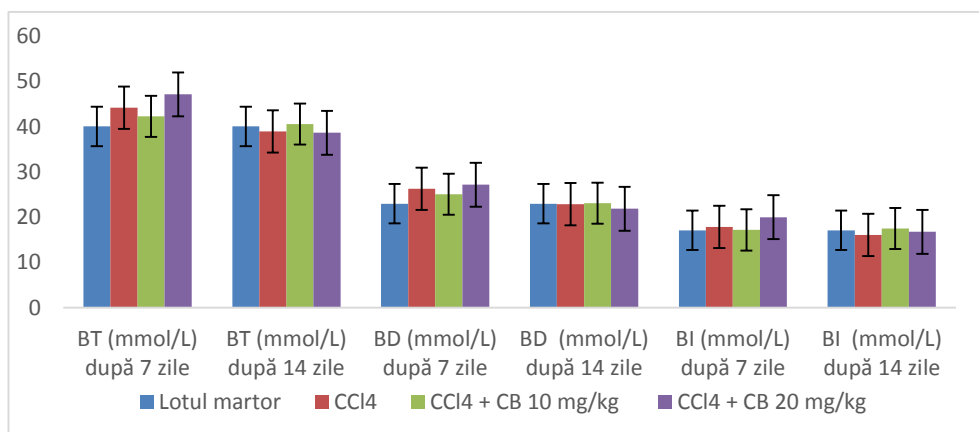


Figura 4.2.3. Modificarea nivelului bilirubinei totale, directe și indirecte în hepatita toxică acută la utilizarea coptizinei bisulfat

Coptizina bisulfat și-a demonstrat acțiunea hepatoprotectoare prin diminuarea manifestărilor sindromului de colestază și restabilirea funcțiilor hepatice, fapt confirmat de indicii hepatici (restabilirea nivelelor transaminazelor, fosfatazei alcaline și a bilirubinei și fracțiilor ei).

4.3. Activitatea regenerativă și gastroprotectoare a coptizinei bisulfat

Subcapitolul dat relevă despre aprecierea acțiunii regenerative a alcaloidului în diferite doze prin administrarea unei singure doze intragastrale a soluției de 20 mg/kg de Indometacină șobolanilor și tratarea lor timp de 6 zile cu soluții cu coptizină bisulfat de 1 mg/kg și 5 mg/kg cu examinarea macroscopică a stării mucoasei gastrice, evidențierea prezenței ulcerelor și evaluarea comparativa a modificărilor stabilite la dozele cercetate. După 24 ore de la administrarea indometacinei, au fost determinate ulcere și eroziuni neregulate, brun-întunecate în toate regiunile stomacului, dimensiunile variind de la 0,4x0,6 mm până la 1,2x1,7 mm. După administrarea coptizinei bisulfat în doza de 1mg/kg și 5 mg/kg, leziunile examinate au fost în număr mai mic, slab evidențiate, de culoare roză accentuată, mucoasa adiacentă fără modificări, fapt ce indică despre accelerarea dozodependentă a regenerării ulcerelor, mai eficace fiind doza de 5 mg/kg [16].

La finele capitolului 4 se înfăptuiește sinteza rezultatelor obținute despre cercetarea acțiunii hepatoprotectoare a coptizinei bisulfat în diferite doze și la diferite termene, de asemenea și acțiunea hepatoprotectoare comparativă cu substanța de referință berberina bisulfat, pe fondal de hepatite toxice acute modelate experimental; de asemenea este expusă și acțiunea regenerativă dozodependentă a coptizinei bisulfat în diferite intervale de timp.

5. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În acest capitol au fost analizate și interpretate rezultatele obținute la cercetarea toxicității, biodisponibilității, acțiunii hepatoprotectoare în diferite doze și intervale de timp a coptizinei bisulfat, de asemenea și acțiunea hepatoprotectoare comparativă cu substanța de referință berberina bisulfat pe fondal de hepatite toxice modelate experimental; acțiunea gastroprotectoare și regenerativă a ei pe fondal de ulcere gastrice modelate experimental.

Studiile de toxicitate acută au permis să apreciem coptizina bisulfat drept substanță biologic activă relativ inofensivă (LD_{50} fiind >1500 mg/kg), fapt confirmat și de modificările nesemnificative în tabloul sângelui periferic, parametrilor metabolismului glucidic, lipidic și proteic și a indicilor hepatici. Cercetarea toxicității coptizinei bisulfat autohtone a demonstrat, că substanța cercetată nu alterează funcțiile ficatului, fapt confirmat de rezultatele descrise în sursele din literatura științifică despre acțiunea benefică a ei asupra funcțiilor ficatului [10, 15], un rol important revenindu-i acțiunii antioxidante (previne efectele citolitice ale stresului oxidativ) [3, 8, 15, 18, 23].

Cercetarea biodisponibilității coptizinei bisulfat la șoareci a relevat o corelație dintre doza și concentrația substanței în ficat și bilă după administrarea intragastrală, cantitatea majorată de alcaloid în materii fecale ne-a argumentat prezența ciclului enterohepatic de circulație a ei. În opinia noastră, coptizina purificată sub formă de bisulfat s-a dovedit a fi un produs cu o biodisponibilitate mai înaltă comparativ cu soluțiile cu conținut sumar de alcaloizi.

Administrarea dozelor toxice de CCl_4 a dezvoltat (în termeni precoci) un sindrom moderat de citoliză relevat prin majorarea activității transaminazelor (în deosebi a AlAT), micșorarea raportului de Ritis, precum și a unui sindrom de colestază și afectare toxică a ficatului (creșterea activității FA și a bilirubinei totale, directe și indirecte). În termenii mai tardivi (14 zile) s-a constatat o regresie a sindromului de citoliză (normalizarea activității transaminazelor) cu accentuare a celui de colestază (majorarea activității FA și a raportului FA/AlAT, diminuarea nivelului bilirubinei).

Administrarea coptizinei bisulfat în doza de 1 mg/kg a avut efecte benefice asupra hepatitei toxice la utilizarea timp de 7 zile (micșorarea activității transaminazelor și FA), iar în termene tardive (14 zile) a diminuat manifestările sindromului de colestază (a diminuat activitatea FA și nivelul bilirubinei totale și fracțiilor ei, a restabilit raportul FA/AlAT). Berberina bisulfat practic nu a influențat evoluția hepatitei experimentale în dozele cercetate, fiind inferioară coptizinei bisulfat în doza de 1 mg/kg.

La determinarea activității LDH s-a constatat că leziunea hepatică a diminuat nivelul enzimei în ambele termene. Utilizarea coptizinei bisulfat în doza de 1 mg/kg a preîntâmpinat micșorarea activității enzimei, iar în doza de 5 mg/kg nu a influențat acțiunea hepatotoxicului.

Deosebirile evidente ale valorilor LDH la utilizarea coptizinei bisulfat în diferite doze denotă efectul dozodependent și posibilitatea ajustării lor corespunzător situației clinice. La administrarea berberinei bisulfat în ambele doze nivelul LDH a coborât sub cel al animalelor din lotul cu afecțiune hepatică.

Pentru stabilirea posibilei corelații între doza de coptizină bisulfat și gradul de manifestare a acțiunii hepatoprotectoare s-a recurs la studierea influenței alcaloidului în dozele de 10 mg/kg și 20 mg/kg asupra evoluției hepatitei toxice acute. La administrarea coptizinei bisulfat în dozele de 10 mg/kg și 20 mg/kg în diferite intervale de timp s-au restabilit nivelele enzimelor alaninaminotransferazei, aspartataminotransferazei, coeficientului de Ritis, fosfatazei alcaline, gamaglutamiltranspeptidazei, bilirubinei totale și fracțiilor ei la nivelul lotului martor, fapt ce confirmă acțiunea hepatoprotectoare a alcaloidului cercetat pe modele de hepatite toxice modelate experimental.

Tendința de majorare a nivelului colesterolului total la animalele cu HTA este argumentată de afectarea hepatocitelor și inițierea procesului de impregnare lipidică a lui și de scăderea nivelului de albumine care sunt transportorii lipidelor spre țintele de metabolizare și depozitare a lor. Studiile experimentale au relevat despre îmbunătățirea parametrilor metabolismului proteic dereglat, sub acțiunea coptizinei bisulfat în dozele de 10 mg/kg și 20 mg/kg în diferite intervale de timp: a prevenit majorarea nivelelor colesterolului total, a ameliorat la a 15-a zi de experiență nivelele scăzute ale albuminei, confirmând îmbunătățirea funcției de sinteză proteică a ficatului și justificarea acțiunii hepatoprotectoare a ei și de menținere a metabolismului proteic. O altă ipoteză de acțiune a coptizinei bisulfat asupra metabolismului lipidic este demonstrată în cazul studiului toxicității cronice în care a fost stabilită acțiunea ei hipolipemiantă. De asemenea, alcaloidul a restabilit valorile glucozei, argumentând acțiunea hepatoprotectoare și hipoglicemiantă a substanței cercetate în ambele doze.

La nivelul formulei hematiilor sângelui periferic, sub acțiunea coptizinei bisulfat, are loc corecția parțială a eritropeniei, majorarea conținutului hemoglobinei, prevenirea leucopeniei, normalizarea numărului trombocitelor, concluzionând că substanța cercetată a contribuit la înlăturarea efectelor nedorite ale hepatotoxicului asupra conținutului hematiilor.

Utilizarea coptizinei bisulfat în dozele de 1 mg/kg și 5 mg/kg în tratamentul ulcerelor modelate experimental a contribuit la accelerarea dozodependentă a regenerării ulcerelor la animalele experimentale, mai eficace fiind doza de 5 mg/kg [16].

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii generale

1. La administrarea dozei maxime (2600 mg/kg) de coptizină bisulfat nu s-au stabilit modificări esențiale asupra conținutului parametrilor hematologici, biochimici și metabolici, nu a fost

influențată activitatea enzimelor hepatice și poate fi apreciată ca substanță cu nivel minim de toxicitate: gradul 6 (Hodge HC. et al., recomandări OMS).

2. Coptizina bisulfat (1 mg/kg) a demonstrat efect hepatoprotector, comparativ cu berberina bisulfat, exprimat prin normalizarea activității transaminazelor până la nivelul lotului martor, micșorarea activității FA (97,6 UI/L) în termeni precoci, iar în termeni tardivi, în doză similară, reducerea sindromului de colestază prin diminuarea activității FA (93,81 UI/L), nivelului bilirubinei totale (3,87 mmol/L) și fracțiilor ei (2,57 mmol/L și 1,3 mmol/L respectiv), restabilirea raportului FA/AlAT (6,64).
3. Corelația între doza de coptizină bisulfat și gradul de manifestare a acțiunii hepatoprotectoare a fost demonstrată în ambele doze (10 și 20 mg/kg) prin restabilirea activității transaminazelor, coeficientului de Ritis și LDH la nivelul lotului martor; diminuarea precoce a activității fosfatazei alcaline, iar în termeni tardivi - a nivelelor bilirubinei totale și fracțiilor ei, reducerea activității GGTP comparativ cu lotul de control și restabilirea raportului FA/AlAT.
4. Coptizina bisulfat a demonstrat o biodisponibilitate mai superioară la administrarea intragastrală, cu acumulare maximă în ficat în doză de 20 mg/kg, cu creșterea proporțională în timp, atingând concentrația maximă peste 3 ore în ficat și bilă și cu eliminarea pe cale intestinală (conținutul fiind de 3410 μg/g).
5. Coptizina bisulfat în doza de 5 mg/kg a contribuit la accelerarea dozodependentă a regenerării ulcerelor în tratamentul ulcerelor modelate experimental.

Recomandări practice

1. Coptizina bisulfat poate fi recomandată în cercetările clinice ulterioare pentru confirmarea acțiunii hepatoprotectoare la bolnavii cu afecțiuni hepatice asociate cu sindromul de citoliză și colestază moderată.
2. În baza rezultatelor preclinice obținute pot fi cercetate clinic efectele metabolice ale coptizinei bisulfat de tipul hipercolesterolemiei și hipoproteinemiei.
3. Datorită biodisponibilității specifice de creare a unor concentrații suficiente în ficat și bilă, coptizina bisulfat, poate fi recomandată pentru obținerea formelor farmaceutice enterosolubile.
4. Coptizina bisulfat poate fi recomandată în studii clinice ulterioare pentru confirmarea acțiunii gastroprotectoare la pacienții cu ulcere gastro-duodenale și afecțiuni ale tubului digestiv.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CHEN, HB., LUO, CD., LIANG, JL. et al. Anti-inflammatory activity of coptizine free base in mice through inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathways. In: *Eur J Pharmacol*. 2017, nr. 811, pp. 222-231. ISSN: 1879-0712.
2. CUI, HM., ZHANG, QY., WANG, JL. et al. Poor permeability and absorption affect the activity of four alkaloids from Coptis. In: *Mol Med Rep*. 2015, nr. 12(5), pp. 7160-8. ISSN: 1791-3004.
3. FAN, H., CHEN, YY., BEI, WJ. et al. *In vitro* Screening for Antihepatic Steatosis Active Components within *Coptidis Rhizoma* Alkaloids Extract Using Liver Cell Extraction with HPLC Analysis and a Free Fatty Acid-Induced Hepatic Steatosis HepG2 Cell Assay. In: *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013, nr. 2013, pp. 459390. ISSN: 1741-4288.
4. GILCA, M., GAMAN, L., PANAIT, E. et al. *Chelidonium majus* - an integrative review: traditional know-ledge versus modern findings. In: *Forsch Komplementmed*. 2010, nr. 17(5), pp. 241-8. ISSN: 1661-4127.
5. HODGE, HC., STERNER, JH. Tabulation of Toxicity Classes. In: *American Industrial Hygiene Association Quarterly*. 1949, Volume 10, Issue 4, pp. 93-96. Published online – 2008. ISSN: 0096-820X.
6. HU, YR., MA, H., ZOU, ZY. et al. Activation of Akt and JNK/Nrf2/NQO1 pathway contributes to the protective effect of coptizine against AAPH-induced oxidative stress. In: *Biomed Pharmacother*. 2017, nr. 85, pp. 313-322. ISSN: 1950-6007.
7. KEDZIA, B., ŁOZYKOWSKA, K., GRYSZCZYNSKA, A. Chemical composition and contents of biological active substances in *Chelidonium majus L.* In: *Post. Fitoter*. 2013, nr. 3, pp. 174–181. ISSN: 1731-2477.
8. KWON, OJ., KIM, MY., SHIN, SH. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Rhei Rhizoma* and *Coptidis Rhizoma* Mixture on Reflux Esophagitis in Rats. In: *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016, nr. 2016, pp. 2052180. ISSN: 1741-4288.
9. LIU, S., ZHANG, X., QIU F. et al. Metabolic Interaction of the Active Constituents of *Coptis chinensis* in Human Liver Microsomes. In: *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015, nr. 2015, pp. 802903. ISSN: 1741-4288.
10. MAJI, AK., PRATIM, B. *Chelidonium majus L. (Greater celandine)* – A Review on its Phytochemical and therapeutic Proprieties. In: *International journal of Herbal medicine*. 2015, nr. 3(1), pp. 10-27. ISSN: 2321-2187.
11. MAZZANTI, G., MARIANI, P., FRANCHITTO, A. et al. *Chelidonium majus* is not hepatotoxic in Wistar rats, in a 4 weeks feeding experiment. In: *J. Ethnopharmacol*. 2009, nr. 126, pp. 518–524. ISSN: 0378-8741.

12. MIKOŁAJCZAK, PL., KĘDZIA, B., OŻAROWSKI, M. et al. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of extracts from herb of *Chelidonium majus* L. In: *Cent Eur J Immunol*. 2015, nr. 40(4), pp. 400–410. ISSN: 1644-4124.
13. PANG, B., YU, XT., ZHOUE T Q. al. Effect of *Rhizoma Coptidis* (Huang Lian) on Treating Diabetes Mellitus. In: *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015, nr. 2015, pp. 921416. ISSN: 1741-4288.
14. PANTANO, F., MANNOCCI, G., MARINELLI, E. et al. Hepatotoxicity induced by greater celandine (*Chelidonium majus* L.): a review of the literature. In: *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2017, nr. 21, pp. 46–52. ISSN: 2284-0729.
15. PEREDEL CU, Rodica. Influența comparativă a coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute. În: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2019, vol. 19, nr.2, pp. 14-25. ISSN 2345-1467.
16. PEREDEL CU, R., GONCIAR, V., SCUTARI, C. Gastroprotective action of coptizine bisulfate on experimental gastric ulcer. В: *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 15 – 16 жовтня 2019 р. / за ред. О. М. Біловола та ін., – Харків., 2019. – с. 162-163. repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/24209.
17. PEREDEL CU, R., GONCIAR, V., SCUTARI, C., CAZACU, V. Proprietățile farmacologice ale alcaloizilor din rostopască. În: *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*. 2018, nr. 4 (78), pp. 100-105. ISSN 1729-8687.
18. PEREDEL CU, R., GONCIAR, V., SCUTARI, C., CAZACU, V. The influence of coptisine bisulfate on the evolution of acute toxic hepatitis. In: *World Science*. 2018, No 8(36) Vol.2, pp. 42-46. ISSN: 2413-1032. doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30082018/6065.
19. PEREDEL CU, R., GONCIAR, V., SCUTARI, C., CAZACU, V. și al. Unele particularități farmacologice ale coptizinei. În: *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Zilele universității. 19-21 octombrie 2011. Ediția a XII-a. 2011, vol.1, pp. 351-355. ISSN 1857-1719.
20. TESCHKE, R., GLASS, X., SCHULZE, J. Herbal hepatotoxicity by Greater Celandine (*Chelidonium majus*): causality assessment of 22 spontaneous reports. In: *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011, nr. 61(3), pp. 282-91. ISSN: 1096-0295.
21. YAN, Y., ZHANG, H., ZHANG, Z. Pharmacokinetics and tissue distribution of coptizine in rats after oral administration by liquid chromatography-mass spectrometry. In: *Biomed Chromatogr*. 2017, nr. 31(7). ISSN: 1099-0801.
22. YE, X., FENG, Y., TONG, Y. et al. Hepatoprotective effects of *Coptidis rhizoma* aqueous

- extract on carbon tetrachloride-induced acute liver hepatotoxicity in rats. In: *J Ethnopharmacol.* 2009, nr. 124(1), pp. 130-6. ISSN: 1872-7573.
23. ZIELIŃSKA, S., JEZIEŃSKA-DOMARADZKA, A., WÓJCIAK-KOSIOR, M. et al. Greater Celandine's Ups and Downs-21 Centuries of Medicinal Uses of *Chelidonium majus* From the Viewpoint of Today's Pharmacology. In: *Front Pharmacol.* 2018, nr. 9, p.299. ISSN: 1663-9812.
24. МИРОНОВ, А.Н., БУНАТЯН, Н.Д. и др. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Часть первая. Москва, Гриф и К, 2013, 944 с.
25. *Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (НИГ).* Всемирная Организация Здравоохранения, 2010, с.75-92. ISBN: 978- 92-4-459-772-9.
26. ПРОНЧЕНКО, Г.Е., ВАНДЫШЕВ, В.В. *Растения - источники лекарств и БАД: учеб. пособие.* Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2016, 224 с. ISBN: 978-5-9704-3938-8.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din străinătate recunoscute

- 1.1.1. PEREDELUCU, R., GONCIAR, V., SCUTARI, C., CAZACU, V. The influence of coptisine bisulfate on the evolution of acute toxic hepatitis. In: *World Science.* Warsaw, Poland, 2018, No 8(36), Vol. 2, pp. 42-46. ISSN: 2413-1032.

1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei - categoria B

- 1.2.1. PEREDELUCU, Rodica. Influența comparativă a coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute. In: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.* Chișinău, 2019, vol. 13, nr. 3, pp. 53-58. ISSN: 2345-1467.
- 1.2.2. PEREDELUCU, R., GONCIAR, V., SCUTARI, C., CAZACU, V. Proprietățile farmacologice ale alcaloizilor din rostopască. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău, 2018, nr. 4 (78), pp. 100-105. ISSN: 1729-8687.
- 1.2.3. PEREDELUCU, R., GONCIAR, V., SCUTARI, C. Influența coptizinei asupra parametrilor hepatici. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău, 2018, nr. 1-2(75-76), pp. 76-79. ISSN: 1729-8687.

- categoria C

- 1.2.4. PEREDELUCU, R. ș.a. Unele particularități farmacologice ale coptizinei. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”.* Probleme medico-biologice și

farmaceutice. Ediția a XII-a. Chișinău, 2011, v.1, pp. 351-355. ISSN: 1857-1719.

- **Articole în culegeri științifice**

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

2.1.1. PEREDELUCU, R.A. Acute toxicity of coptisine. In: *IX Ukrainian International Scientific Conference. Current Aspects of Clinical Pharmacology According to Evidence-based Medicine Achievements*. Vinnytsia, Ukraina, 2017, pp. 83-90. ISBN: 978-966-924-657-8.

2.1.2. PEREDELUCU, Rodica. Studiul toxicității acute și cronice a bisulfatului de coptizină pe șobolani albi. În: *Simpozionul Internațional "Disponibilități creative în lume"*. Ediția a VI-a. Iași, România, 2015, pp. 281-284. ISSN: 2284-6700.

2.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

2.2.1. PEREDELUCU, R. Studii de biodisponibilitate a coptizinei bisulfat. În: *Farmacia etică: istorie, realități și perspective. Conferința științifică cu participare internațională, dedicată memoriei Vasile Procopișin – Patriarhul farmaciei Moldave, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar și Nadejda Ciobanu, doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar*. Chișinău, 2018, pp. 204-209. ISBN: 978-9975-3159-5-1.

- **Teze în culegeri științifice**

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

3.1.1. PEREDELUCU, R.A., GONCIAR, V.I., SCUTARI, C.D. Acute toxicity research of coptizine. In: *Proceedings of VII International scientific conference "New achievements of world science"*. Morrisville, Lulu Press, 2017, p. 90. ISBN: 978-1-387-08722-8.

3.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

3.2.1. PEREDELUCU, R., GONCIAR, V., SCUTARI, C. Gastroprotective action of coptizine bisulfate on experimental gastric ulcer. В: *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої*. Харків, Ukraina, 2019, с. 162-163. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/24209>.

3.2.2. PEREDELUCU, R. ș.a. Biodisponibilitatea coptizinei bisulfat în cadrul cercetărilor preclinice. În: *Zilele Medicamentului "Medicamentul de la idee la clinică"*. Ediția a XXVI-a. Iași, România, 2018, pp. 140-142. ISSN-L: 1843-1038.

- **Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții**

4.1. PEREDELUCU, Rodica, GONCIAR, Veaceslav, SCUTARI, Corina. Particularitățile acțiunii hepatoprotectoare, hepatotrope și gastroprotectoare a coptizinei bisulfat. Aprecierea acțiunii comparative hepatoprotectoare a coptizinei bisulfat și berberinei. Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe. Seria O Nr 6527 din 14.01.2020, eliberat de către Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova, Chișinău, R. Moldova.

4.2. PEREDELUCU, Rodica, GONCIAR, Veaceslav, SCUTARI, Corina. Aspectele inofensivității coptizinei bisulfat. Rezultatele toxicității acute și cronice. Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe. Seria O Nr 6526 din 14.01.2020, eliberat de către Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova, Chișinău, R. Moldova.

• **Note de curs**

5.1. GONCIAR, V., SCUTARI, C., BODRUG, E., CERLAT, S., PEREDELUCU, R., ANGHEL, L., DUBCENCO, V., CAZACU, V. *Medicația afecțiunilor specifice și nespecifice*. Chișinău: „Tipografia Centrală”, 2015. 224 p. ISBN: 978-9975-53-516-8.

• **Indicații /recomandări metodice**

6.1. GONCIAR, V., SCUTARI, C., BODRUG, E., CAZACU, V., PEREDELUCU, R., ANGHEL, L. *Recomandări metodice pentru lucrări practice la Farmacologie (Facultatea de Farmacie)*. Chișinău: CEP Medicina, 2020. 170 p. ISBN: 978-9975-82-159-9.

6.2. GONCIAR, V., SCUTARI, C., CAZACU, V., BODRUG, E., CERLAT, S., ANGHEL, L., PEREDELUCU, R. *Indicații metodice pentru lucrări practice la farmacia clinică*. Chișinău: CEP Medicina, 2017. 126 p. ISBN: 978-9975-82-024-0.

6.3. GONCIAR, V., SCUTARI, C., CAZACU, V., BODRUG, E., ANGHEL, L., CERLAT, S., PEREDELUCU, R. *Medicația afecțiunilor specifice și nespecifice: Recomandări metodice pentru lucrări practice la cursul opțional*. Chișinău: CEP Medicina, 2015. 54 p. ISBN: 978-9975-118-88-0.

6.4. GONCIAR, V., CHEPTEA, E., SCUTARI, C., CAZACU, V., ANGHEL, L., PEREDELUCU, R. *Indicații metodice pentru lucrări practice la farmacologie (fac. Sănătate publică)*. Chișinău: CEP Medicina, 2011. 58 p. ISBN: 978-9975-913-35-5.

ADNOTARE

Peredelcu Rodica „Proprietățile farmacologice și toxicologice ale coptizinei”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2021

Structura tezei: introducere, 5 capitole cu sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 175 de titluri, 18 anexe, 120 de pagini de text de bază, 19 figuri, 30 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 11 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: coptizina bisulfat, *Chelidonium majus*, alcaloizii izochinolinici, toxicitatea acută, toxicitatea cronică, acțiunea gastroprotectoare, acțiunea hepatoprotectoare, indicii biochimici, afecțiunile hepato-biliare, tetraclorura de carbon.

Scopul studiului: cercetarea toxicității, evaluarea efectelor hepatoprotectoare și gastroprotectoare ale coptizinei bisulfat, elucidarea posibilităților de utilizare a ei în afecțiunile hepato-biliare.

Obiectivele tezei: studiul toxicității coptizinei bisulfat cu stabilirea limitelor de securitate a ei; determinarea acțiunii hepatoprotectoare cu evaluarea indicilor hepatici, hematologici și biochimici la administrarea ei în diferite doze; aprecierea comparativă a evoluției hepatitei toxice acute la administrarea coptizinei bisulfat și a substanței de referință berberina bisulfat în diferite doze; elucidarea aspectelor regenerative și gastroprotectoare a ei, în dependență de doze, în terapia ulcerelor gastrice experimentale, elucidarea aspectelor de aplicare clinică a ei în tratamentul pacienților cu afecțiuni hepato-biliare.

Noutatea și originalitatea științifică: efectuarea în premieră a studiilor preclinice ale coptizinei bisulfat cu stabilirea toxicității ei; evidențierea metodelor de studiu a biodisponibilității; efectuarea studiului comparativ al coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat și constatarea influenței benefice a ei asupra HTA experimentale cu elucidarea acțiunii hepatoprotectoare avantajoase în corelație cu doza, durata administrării și substanța de referință; demonstrarea accelerării dozodependente a regenerării ulcerelor gastrice sub acțiunea coptizinei bisulfat.

Problema științifică importantă soluționată: s-au demonstrat proprietățile farmacologice și toxicologice ale coptizinei bisulfat, fapt care va contribui la lărgirea arsenalului de medicamente cu efecte hepatoprotectoare și citoprotectoare; de asemenea va permite extinderea cunoștințelor și posibilităților în domeniul tratamentului afecțiunilor hepatice și căilor biliare și va elucidă unele aspecte ale terapiei regenerative în afecțiunile tractului gartrointestinal.

Semnificația teoretică: în premieră a fost efectuată o cercetare complexă a unei noi substanțe medicamentoase autohtone, coptizina bisulfat, care a servit drept suport fundamental în explicarea proprietăților specifice și va permite elaborarea dosarului cercetărilor preclinice pentru petrecerea studiilor clinice ulterioare.

Valoarea aplicativă a lucrării: lărgirea arsenalului de preparate autohtone, utilizate în tratamentul afecțiunilor hepatice și căilor biliare, ulcerului gastric și elaborarea monografiei pentru formele farmaceutice ulterioare.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la Catedrele: farmacologie și farmacologie clinică, farmacologie și farmacie clinică, tehnologie a medicamentelor și procesul științific în Laboratorul de evaluare preclinică și clinică a medicamentului.

АННОТАЦИЯ

Переделку Родика «Фармакологические и токсикологические свойства коптизина», диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Кишинёв, 2021

Структура диссертации: введение, 5 глав с обобщением полученных результатов, общие выводы и практические рекомендации, библиография (175 наименований), 18 приложений, 120 страниц основного текста, 19 рисунков, 30 таблиц. Полученные результаты были опубликованы в 11 научных работах.

Ключевые слова: коптизин бисульфат (КБ), *Chelidonium majus*, изохинолиновые алкалоиды, острая токсичность, хроническая токсичность, гепатотропное действие, гепатопротекторное действие, биохимические показатели, гепато-билиарные нарушения, четыреххлористый углерод.

Цель работы: исследование токсичности, оценка гастропротекторного, гепатотропного и гепатопротекторного действий КБ и выяснение возможностей его применения при гепато-билиарных расстройствах.

Задачи исследования: изучение: безвредности КБ с установлением границ безопасности; гепатопротекторного действия с оценкой печёночных, гематологических и биохимических показателей в различных дозах; сравнительной оценки эволюции острого токсического гепатита при введении в различных дозах КБ и контрольного вещества ББ; его дозозависимых регенеративных и гастропротекторных свойств в лечении экспериментальной язвенной болезни желудка; аспектов клинического применения при гепато-билиарных нарушениях.

Научная новизна и оригинальность: впервые были: проведены доклинические исследования КБ с определением безвредности; определены методы его биодоступности; осуществлено сравнительное изучение КБ и ББ и подтверждено наиболее выраженное его действие в зависимости от дозы, длительности применения и контрольного вещества; установлено дозозависимое усиление регенерации желудочных язв под действием КБ.

Решённая научная проблема: были продемонстрированы фармакологические и токсикологические свойства КБ, способствующие расширению арсенала лекарств с гепатопротекторным и цитопротекторным действиями; что позволит расширить знания и возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей и уточнит некоторые аспекты регенеративной терапии при поражении пищеварительного тракта.

Теоретическая значимость: впервые было проведено комплексное исследование нового отечественного лекарственного вещества, КБ, что послужило фундаментальной основой для объяснения специфических свойств, позволяющих разработать протокол доклинических исследований для проведения последующих клинических исследований.

Практическое применение результатов: расширение арсенала отечественных препаратов, применяемых при лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей, язвы желудка и создание монографии для последующих лекарственных форм.

Внедрение научных результатов: результаты исследования были внедрены в учебный процесс на Кафедрах: фармакологии и клинической фармакологии, фармакологии и клинической фармации, технологии лекарств и в научный процесс в Лаборатории доклинического и клинического исследования лекарственного препарата.

ABSTRACT

**Peredelcu Rodica „The pharmacological and toxicological properties of coptizine”,
doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2021**

Thesis structure: introduction, 5 chapters with the synthesis of the obtained results, general conclusions and practical recommendations, list of references of 175 titles, 18 appendices, 120 pages of basic text, 19 figures, 30 tables. The obtained results are published in 11 scientific papers.

Key words: coptizine bisulfate (CB), *Chelidonium majus*, isoquinoline alkaloids, acute toxicity, chronic toxicity, gastroprotective effect, hepatoprotective effect, biochemical parameters, hepatobiliary disorders, carbon tetrachloride.

Aim: Innocuity research, evaluation of the hepatoprotective and gastroprotective effects of coptizine bisulfate, elucidation of the possibilities of its use for hepato-biliary diseases.

Thesis objectives: study of the innocuity of the CB to determine its safety limits; determination of the hepatoprotective action with the evaluation of the hepatic, hematological and biochemical indices at its administration in different doses; comparative assessment of the evolution of acute toxic hepatitis when administrated coptizine bisulphate and the reference substance berberine bisulphate in different doses; elucidation of its regenerative and gastroprotective aspects, depending on doses, in the therapy of experimental gastric ulcers, elucidation of aspects of its clinical application for the treatment of patients with hepato-biliary diseases.

Scientific novelty and originality: performing for the first time preclinical studies of coptizine bisulphate, establishing its innocuity; highlighting bioavailability study methods; performing the comparative study of coptizine bisulfate and berberine bisulfate and finding its beneficial influence on experimental acute toxic hepatitis with elucidation of the beneficial hepatoprotective action in correlation with dose, duration of administration and reference substance; demonstration of dose-dependent acceleration of regeneration of gastric ulcer under the action of coptizine bisulfate.

Solved scientific problem: the pharmacological and toxicological properties of CB have been investigated, that permits to expand and successfully find application in the hepatoprotective and cytoprotective drugs; it also allows to expand the knowledge and possibilities in the field of treatment of the liver and biliary tract disorders and it makes it possible to investigate some aspects of the regenerative therapy in the gastrointestinal tract disorders.

Theoretical significance: the complex research of a new indigenous drug substance – CB was performed for the first time. It has been served as a fundamental support in order to explain the specific properties that will allow the elaboration of the preclinical research dossier for the evaluation of the subsequent clinical studies.

Applicative value: expansion of the arsenal of indigenous drugs, used in the treatment of the liver and biliary tract disorders, gastric and duodenal ulcers and the elaboration of the monograph for the subsequent pharmaceutical forms.

Implementation of scientific results: the results of the study were implemented in the teaching process at the Departments of: pharmacology and clinical pharmacology, pharmacology and clinical pharmacy, drug technology and in the scientific process at the Laboratory of preclinical and clinical evaluation of the drug.

PEREDELUCU RODICA

**PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE
ȘI TOXICOLOGICE ALE COPTIZINEI**

314.01 – FARMACOLOGIE, FARMACOLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 12.02.2021

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 60 ex.

Coli de tipar: 1,9

Comanda nr. 45796

Rezumatul a fost tipărit la FPC „PRIMEX-Com” SRL,

Md-2005, mun. Chișinău, bd. Grigore Vieru, 26

Tel. 022 22 72 88, 022 22 60 85