

ПРЕПАРАТЫ ЭНТОМОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

И.А.Гуцу, Н.Г.Бачинский, И.Н.Погоня, В.И.Гикавий

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану,
г. Кишинев, Республика Молдова

Представлены обобщенные данные о фармакологических эффектах биологически активных веществ, полученных из тканей насекомых на различных этапах их развития. Препараты, полученные оригинальным методом, обладают разнообразными эффектами – антибактериальным, противогрибковым, противовирусным, противоопухолевым, иммуномодулирующим, антиоксидантным. Отечественные препараты энтогептин, имугептин и имупурин в экспериментальных и клинических исследованиях проявили иммуномодулирующее и гепатопротекторное действие.

Человечество во все времена использовало природу не только как источник существования, но и для исцеления от всяких недугов. С этой целью накапливались знания и наблюдения о целебных свойствах растений, которые рассматривались как основной источник лекарственных препаратов. В то же время использование препаратов животного происхождения, в том числе насекомых, еще и сейчас расценивается как знахарство или мистика. Однако достижения науки последних десятилетий позволили смотреть на насекомых как на настоящее сокровище для биологов, химиков, фармакологов, фармацевтов и врачей. Благодаря своей способности приспосабливаться и выживать в сложных условиях внешнего мира, насекомые побудили исследователей к изучению состава, механизмов и закономерностей их метаморфоза, развития и сохранения видовых характеристик. Проведенные различными авторами исследования позволяют утверждать, что многие насекомые демонстрируют чудеса метаболизма, производя огромное количество белков, ферментов, липидов, гормонов и других биологически активных веществ, которые обеспечивают переход из одной стадии развития в другую (яйца, личинки, куколки, взрослая особь), способны бороться с инфекциями, вырабатывать иммунитет. На основании получаемых данных исследователи пытаются найти объяснения, почему дождевые черви использовались для лечения заболеваний глаз, настойка из муравьев – при артритах, бронхитах, вши – для исцеления больных вирусным гепатитом А, личинки насекомых – для очищения ран, продукты жизнедеятельности пчел – для повышения резистентности организма к различным заболеваниям, большая восковая моль – для лечения туберкулеза и мужского бесплодия. Успехи современной науки позволяют выявить многие тай-

ны биологии, физиологии, биохимии и иммунологии насекомых, что открывает неисчерпаемые возможности их использования в медицине, в частности, в области создания противомикробных, противовирусных, иммуностроительных, гепатопротекторных, цитопротекторных и других средств.

Следует отметить, что исследования химического состава насекомых на различных стадиях их развития методами тонкослойной хроматографии, ультрафиолетовой и люминесцентной спектроскопии, диск-электрофореза, а также аминокислотного и элементного состава их организма показывают, что там содержится сложный комплекс белков, липидов, аминокислот и биологически активных веществ (олигопептидов, гормонов, феромонов, антиоксидантов и др.), которые обеспечивают жизнеспособность этих живых существ. На основе полученных данных в медицинскую практику внедрены пищевые добавки или энтомологические препараты с противовирусной, антибактериальной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и гепатопротекторной активностью [2, 7].

Цель настоящей работы заключалась в анализе данных литературы о фармакологических эффектах биологически активных веществ, полученных из тканей насекомых, и обобщение данных по экспериментальному и клиническому изучению энтомологических препаратов энтогептин, имугептин и имупурин.

Проведенные сотрудниками кафедры фармакологии и клинической фармакологии исследования стали основой для развития нового направления в научной фармакологии – фармакологии энтомологических средств, которое рассматривается как одно из перспективных направлений современной медицины.

Экспериментальные и клинические исследования ряда веществ, полученных в Научном Центре „Insect-Farm” из тканей насекомых рода

Lepidoptera, семейства *Lemantria*, которые до этого использовались с различными целями в качестве пищевых добавок, показали, что они обладают гепатопротекторными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами.

Гепатопротекторное действие. Проведенные исследования показали, что предварительное введение энтогептина, имугептина и имупурина практически нормализовало активность АЛТ, уровень некротических веществ и препятствовало развитию морфологических изменений в печени при введении парацетамола. Энтмологические препараты достоверно снижали активность АЛТ и уровень некротических веществ, но не оказывали существенного влияния на морфологическую картину печени при токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом (CCl_4). Энтмологические препараты способны предупреждать гепатотоксичность парацетамола, возможно, за счет повышения синтеза эндогенных субстратов (глутатиона, адеметионина и др.), улучшать метаболическую и энергетическую функции печени, а также поддерживать антиоксидантную систему (наличие водорастворимых антиоксидантов). Отмеченные положительные сдвиги при применении энтогептина, имупурина и, особенно, имугептина в отношении гепатотоксичности CCl_4 обусловлены, по-видимому, их способностью снижать формирование активных метаболитов и улучшать метаболическую, энергетическую и антиоксидантную функцию печени [5].

Изучение влияния энтогептина, имугептина и имупурина на течение экспериментального поражения печени, вызванного парацетамолом, показало, что энтмологические препараты оказывали положительное влияние на течение токсического поражения печени, которое выражалось в снижении активности трансаминаз, особенно после двухнедельного применения, с нормализацией активности гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. В то же время исследуемые вещества нормализовали содержание ферментов в печени [1, 5].

Применение энтмологических препаратов в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом способствовало более эффективному устранению астено-вегетативного, болевого и диспептического синдрома, значительному уменьшению активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и уровня общего билирубина. Также отмечались снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов, повышение синтетической функции печени и модуляция иммунного статуса [1].

Продукты пчеловодства издавна применяются как профилактические и лечебные средства при различных заболеваниях. При изучении гомогената и лиофилизата из личинок пчел было установлено, что они содержат 20 аминокислот (в том числе 10 незаменимых), 30 высших жирных кислот (в том числе 3 ненасыщенные), дикарбоновые кислоты, эфиры жирных кислот, глицериды, фосфоглицериды, стерины, жирные и водорастворимые витамины, микроэлементы [3].

Гомогенат из личинок пчел (50 и 200 мг/кг) у крыс с экспериментальным поражением печени четыреххлористым углеродом (CCl_4) и изониазидом способствовал нормализации показателей неспецифического иммунитета (лизоцим, бета-лизин, фагоцитоз, бактерицидная активность плазмы) и биохимических параметров функции печени (АЛТ, АСТ, гликоген, холестерин, триглицериды, общий белок и нуклеиновые кислоты в печени) [3].

Леофилизат из личинок пчел у крыс с токсическим гепатитом, вызванный CCl_4 , нормализовал параметры фагоцитоза, уровень лизоцима и общего билирубина, снижал активность АЛТ и щелочной фосфатазы, а в печени уменьшал содержание холестерина и триглицеридов и повышал уровень гликогена. Апилак и Лив-52 в этих условиях оказались менее эффективными [4].

Очищенный белок из *Bombyx mori* проявлял гепатопротекторное действие при токсическом гепатите, вызванном CCl_4 , с уменьшением активности трансаминаз, обусловленное антиоксидантным эффектом, подтвержденным *in vitro*, за счет связывания свободных радикалов [10].

Экстракт прополиса предохранял печень (снижение активности трансаминаз) от токсического действия парацетамола (2 г/кг) благодаря антиоксидантному действию фенольных соединений [8].

Имуномодулирующее действие. Энтмологические препараты имупурин, имугептин и энтогептин повышали неспецифическую резистентность, увеличивали количество фагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов, число фагоцитированных стафилококков одним нейтрофилом и макрофагом и индекс фагоцитоза. Полученные данные позволяют констатировать, что энтмологические препараты, особенно имупурин, обладают достаточно широким спектром иммуотропного действия, оказывая влияние на систему моноцитарно-макрофагальных клеток, клеточный и гуморальный иммунитет. По-видимому, иммуотропные свойства препаратов обусловлены входящими в их состав полисахаридами, липопротеиновыми комплексами и аминокислотами (лизин, аргинин, цистеин и др.). Возможно, что для проявления данного эффекта необходимо воздействие биологически активных веществ (олиго-

пептидов и др.) на иммунокомпетентные клетки макроорганизма (лейкоциты, лимфоциты, НК-клетки). Данное предположение подтверждается исследованиями С.И.Черных и соавт. (2002), которые установили, что олигопептиды из насекомых или их синтетические аналоги путем воздействия на рецепторы лейкоцитов стимулируют распознавание вирусных агентов или повышают активность натуральных киллеров (НК-клетки). Полученные данные позволили высказать предположение, что стимулирование иммунокомпетентных клеток организма ответственно за противомикробное, противовирусное и даже противоопухолевое действие [1, 4].

Проведенные исследования показали, что в нагрузочных пробах розеткообразования энтогептин, имугептин и имупурин снижали содержание В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, теofilлинрезистентных Т-лимфоцитов (хелперы) и повышали количество теofilлинчувствительных Т-лимфоцитов (супрессоры). При изучении функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте *in vitro* установили, что препараты оказывали иммуностимулирующее действие, причем наиболее выражено оно было при исходно более низком значении индекса модуляции (ниже 0,25) [1].

Секрет из личинок *Hypoderma* содержит различные компоненты (гиподермины), которые проявляют иммуномодулирующий эффект, обусловленный влиянием на секрецию цитокинов (повышение уровня гамма-интерферона, снижение интерлейкина 10 и др.) [9].

На базе иммунной системы насекомых изучаются так называемые энтовироны – группа противовирусных веществ, образуемых в ответ на инфекцию. Энтовироны, в отличие от аллоферонов, проявляют прямую противовирусную активность. Разнообразие энтовиронов намного превосходит существующий в медицине арсенал противовирусных препаратов, а уточнение спектра противовирусной активности расценивается как одно из перспективных направлений исследований в поиске новых лекарственных средств для улучшения методов лечения вирусных инфекций [6].

Эффективность и безопасность изученных препаратов позволили оптимизировать лечение хронических заболеваний печени и патологических состояний, сопровождающихся иммунодефицитом. Результаты, полученные в ходе исследований и разработок лекарственных средств из тканей насекомых на различных этапах развития, позволили предложить новую концепцию и весьма ценный источник получения энтомологических препаратов, а также новую стратегию лечения ими – энтомотерапию.

Литература

1. Bacinschi, N. Farmacologia preparatelor entomologice si utilizarea lor rationala. Autoreferatul tezei de doctor habilitat in stiinte medicale. – Chisinau, 2013. – 49 p.
2. Ciuhrii, M. Terapii complementare noi bazate pe subsante biologic active extrase din insecte // Prioritati in dezvoltarea biotehnologiei romanesti. Lucrarile simpozionului. – Targoviste, 2002. – P.96-103.
3. Василенко, Ю.К. Изменение неспецифической иммунной резистентности и функционального состояния печени при введении трутневого расплода в условиях химической интоксикации / Ю.К.Василенко, Д.С.Лазарян, И.И.Клишина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2004. – №2. – С.17–20.
4. Василенко, Ю.К. Сравнительное изучение иммуно- и гепатотропного действия продуктов пчеловодства у крыс при химической интоксикации / Ю.К.Василенко, Д.С.Лазарян, И.И.Клишина // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – №6. – С.36–38.
5. Гикавый, В.И. Изучение гепатопротекторных свойств энтомологических препаратов / В.И.Гикавый, Н.Г.Бачинский, И.Н.Погоня // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – №6. – С.254–257.
6. Ершов, Ф.И. Применение аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций / Ф.И.Ершов [и др.]. – Москва-Санкт-Петербург, 2008. – 115 с.
7. Cernysh, S.I. Cytotoxic activity of blow fly *Calliphora vicina* hemocytes / S.I.Cernysh, N.A.Filatova, N.S.Cernysh // Journal of Insect Physiology, 2004; 50: 777–781.
8. Nirala, S.K. Propolis reverses acetaminophen induced acute hepatorenal alterations: a biochemical and histopathological approach / S.K.Nirala, M.Bhadauria // Arch Pharm Res., 2008 Apr; 31(4): 451–461.
9. Panadero, R. [et al.] Immunomodulatory effect of *Hypoderma lineatum* antigens: in vitro effect on bovine lymphocyte proliferation and cytokine production // Parasite Immunol., 2009 Feb; 31(2): 72–77.
10. 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 // Pharm Biol., 2010 Dec; 48(12): 1426–1431.

PREPARATIONS OF ENTOMOLOGICAL ORIGIN AND OPPORTUNITIES OF THEIR CLINICAL USE

I.Gutu, N.Bacinschi, I.Pogonya, V.Gikavy

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Results of the analysis were presented and data on pharmacological effects of biologically active substances derived from insect tissues at various stages of their development were summarized. Preparations obtained by the original technique had the following various effects: antibacterial, antifungal, antiviral, antitumor, immunomodulatory, and antioxidant. In the experimental and clinical studies the immunomodulatory and hepatoprotective effect was revealed in the domestic products entoheptin, imuheptin, and imupurin.