

IMPORTANȚA PRINCIPILOR ACTIVI ALE ULEIURILOR VEGETALE ÎN REALIZAREA EFECTULUI REGENERATOR

Lilia Podgurschi, Victor Ghicavî

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

Summary

Importance of active components of vegetable oils in regenerative effect realization

Regenerative and cell-protective effect of vegetable oils is due to the rich composition of biologically active substances: tocopheroles, flavonoides, aminoacids, fats insaturateds acids, chlorophyll pigment, that present deep antioxidative action substances, which contribute to the modification of the oxidative stress, especially diminish prooxidative process and intensify the antioxidative ones. Thus, these substances participate in the synthesis of prostaglandines and fosfolipides in the cell membrane's structure. Thus, the last intensify the protective mechanisms of mucoses and the skin.

Rezumat

Efectul regenerativ și citoprotector al uleiurilor vegetale se datorează componenței bogate în substanțe biologice active: tocoferoli, flavonoizi, aminoacizi, acizi grași polinesaturați, pigmentul clorofilei, care reprezintă substanțe cu acțiune antioxidantă pronunțată, contribuie la modificarea stresului oxidativ, în special, prin diminuarea proceselor prooxidante și intensificarea celor antioxidante participă la sinteza prostaglandinelor și fosfolipidelor din structura membranelor celulare și astfel, intensifică mecanismele de protecție din mucoase și piele.

Uleiurile vegetale – componența și caracteristica generală

Produsele vinicole reprezintă o bogăție a Republicii Moldova. Din cele mai vechi timpuri se utilizează, în special, strugurii și sucurile, care se caracterizează prin calități gustative și proprietăți curative deosebite. Pe parcursul mai multor ani s-a observat că la utilizarea produselor respective se măjora pofta de mâncare, se constata un efect hepatoprotector, coleretic, diuretic, laxativ, creșterea hemoglobinei în sânge etc. În ultimii ani, o strategie a țării prezintă nu numai sucurile și strugurii, dar și obținerea altor produse vinicole.

După prelucrarea strugurilor rămân produse industriale secundare, care au demonstrat un conținut bogat de substanțe și elemente necesare pentru activitatea organismului uman. Un interes deosebit prezintă semințele și coaja de struguri prin componenții biologice activi, extragerea lor și obținerea de preparate medicamentoase noi. Interes deosebit pentru cercetătorii din republică au trezit semințele de struguri, din care se pot obține mai multe produse medicamentoase - ulei vegetal, tanine, cărbuni activi cu proprietăți adsorbante, component obligatoriu în tratamentul tuturor intoxicațiilor, alcool etilic, cât și produse industriale ca biocombustibilul etc.[11,13].

Studiul clinic a demonstrat efectul extractului din semințe de struguri la pacienții cu sindromul metabolic, manifestat prin scăderea în mediu a tensiunii arteriale diastolice cu 8 mm Hg și a tensiunii arteriale sistolice cu 12 mmHg, precum și a nivelului de colesterol în sânge. De remarcat că, cu cât a fost mai mare nivelul de LDL, colesterol cu atât a fost mai marcată diminuarea acestora. Efectul hipolipemiant, probabil se datorează conținutului înalt de acizi grași nesaturați – oleinic (13 -20 %), linoleic (73 -75 %), linoleinic (1-1,5 %).

Inițial uleiul a fost produs în Franța și Italia și utilizat pentru prepararea salatelor ulterior în scopuri tehnice- pentru a înlocui uleiurile minerale în gresarea diferitelor mecanisme și arme.

Uleiul din semințe se produce în ultimele decenii în cantități considerabile datorită perfectării progresului tehnologic. Studiarea conținutului uleiului din semințe de struguri, comparativ cu cel de hipofee, a determinat : vitamine - tocoferoli în cantități mari 90-130 mg/ % , retinol, acid ascorbic, acid folic, acid nicotinic, rutina și tiamină;

- Aminoacizi – lecitină, vanilină, metionină, triptofan, fenilalanină;
- Flavonoizi – cvercetină, proantocianidină, antociane ;
- Antioxidanți – polifenoli (ubihinone), resveratrol;
- Alte substanțe - pentozane, pigmentul clorofilei (16 mg/ %), tanine, picgenoli, flobafen, steroli (250 -320 mg/ %);
- Minerale – potasiu, calciu, fer, fosfor;
- Microelemente – aluminiu, bor, vanadiu, fluor, zinc, mangan, rubidiu [10].

Uleiul din semințe de struguri este unanim recunoscut în toată lumea ca unul dintre cei mai puternici produși naturali antioxidanți și este folosit de mai mulți ani ca ingredient al produselor cosmetice pentru tratarea pielii deteriorate sau îmbatrânite. Acest fapt se datorează calităților de regenerare și modelare, care permit o hidratare mai bună a pielii. Penetrează rapid în epidermă și nu lasă senzația de piele grasă. Datorită conținutului ridicat de acid linoleic, care este repede incorporat în piele, reduce pierderea de apă din epidermă și restabilește elasticitatea pielii. Acizii grași esențiali penetrează rapid în stratul cornos, ce conferă uleiului un efect ocluziv și curativ. Folosirea sistematică a acestuia determină micșorarea ridurilor (mai ales în jurul ochilor) și a petelor pielii. Proprietățile sale terapeutice se datorează: vitaminei E, vitaminei C, beta-carotenului, acizilor grași polinesaturați, care manifestă efect antioxidant marcat și de lungă durată. Uleiul din semințe de struguri se menține în organism 3 zile și este vectorul de utilizare a vitaminelor liposolubile: A,E,K,D. Acizii grași nesaturați, în special acidul linoleic este un precursor al prostaglandinei PGE₁ și determină creșterea PGI₂, concomitent diminuează conținutul de tromboxan B₂ - metabolitul stabil al tromboxanului A₂, care reprezintă un vasoconstrictor și agregant plachetar. Deoarece acidul linoleic nu poate fi sintetizat de organismul uman, sursa principală este aportul alimentar. Acest acid e un component al structurilor membranare, necesare pentru regenerarea și protecția mucoasei. Deoarece desaturarea acidului linoleic, frecvent în uleiurile grase, poate fi influențată de vârstă și inhibată de alți factori ca diabetul, colesterolemia, hepatita, hormonii medulosuprarenalelor etc., este necesară administrarea directă a lui în scopul ocularii blocadei desaturării. A fost descrisă acțiunea hipolipemiantă, antiagregantă și ameliorare a microcirculației la utilizarea extrasului din semințe de struguri în componența preparatului medicamentos „Antiox”.

Studiile au început încă în prima parte a secolului XX, când s-a observat, ca francezii au cea mai mică rată a patologiilor cardiovasculare. Acest lucru a fost inițial explicat prin consumul de vin. Studiile recente au arătat, ca de fapt cea mai mare parte a compușilor naturali antioxidanți, ce captează radicalii liberi, se găsesc în semințele de struguri.

Uleiul din semințe de struguri este bogat în substanțe cu acțiune antioxidantă: tocoferoli, cvercetină, caroten, proantocianidină, polifenoli, care contribuie la modificarea stresului oxidativ, în special, prin diminuarea proceselor prooxidante și intensificarea celor antioxidante. Proantocianidina se transformă în antocianidină, ce posedă valență liberă a oxigenului (O₂) în inelul piranic. Preparatul francez „Endotelon”, care include oligomerul de proantocianidină se utilizează în tratamentul tumorilor maligne mamare, prin ameliorarea drenajului limfatic și venos. Pigmentul clorofilei, la fel, stimulează epitelizarea țesuturilor lezate.

Uleiurile vegetale sunt folosite pe parcursul ultimilor ani cu succes în calitate de laxative emoliente în tratamentul de durată a constipațiilor cronice de diferită geneză, și este cu atât mai bine venit, deoarece utilizarea lor nu dezvoltă toleranță.

Prezența taninei, acizilor organici au demonstrat și unele proprietăți antibacteriene. Astfel, s-au dovedit a fi sensibili: *Stafilococcus aureus*, *Klebsiela*, *E. coli*, *Candida albicans*, mai puțin *Proteus mirabilis*, *M. morgani* [3].

Studiul uleiului din semințe de struguri (Regesan), efectuat în laboratorul catedrei farmacologie și farmacologie clinică a USMF „ Nicolae Testemițanu” a demonstrat accelerarea

regenerării și epitelizarea focarelor afectate ale pielii fără fenomene de inflamație, cu formarea cicatricelor netede, fine și cosmetic favorabile [3]. Aceste date au fost confirmate clinic la utilizarea regesanului în tratamentul arsurilor și a erizipelului. Datele experimentale și clinice obținute, cât și ale literaturii despre utilizarea uleiurilor vegetale și componența asemănătoare a uleiului din semințe de struguri cu hipofee etc., au inițiat studierea efectului regenerator și citoprotector în tratamentul ulcerului duodenal [6,7].

Principiile de acțiune ale uleiurilor vegetale .

Stresul oxidativ reprezintă totalitatea deteriorărilor produse de speciile reactive ale oxigenului (SRO) la nivelul celulei sau al întregului organism. El include perturbarea balanței prooxidant / antioxidant, în favoarea primului component. Formarea SRO este caracteristică vieții normale aerobe. Existența și dezvoltarea celulelor în mediul de viață aerob, nu este posibilă fără prezența sistemelor de apărare antioxidative, care cuprind componentele enzimatic și neenzimatic. Viața aerobă se caracterizează prin stabilitatea echilibrului între prooxidanți și consumul de antioxidanți. Pentru menținerea homeostazei, este necesară regenerarea continuă a capacității antioxidante, pentru că acumularea de oxidanți determină tulburări antioxidative fiziopatologice. Radicalii liberi (RL) prezintă o gamă largă de prooxidanți, implicați în numeroase procese fiziologice ca: efortul fizic, graviditatea, bătrânețea, hiperbarismul etc. și patologice ca: inflamația, ischemia, hipoxia, cancerigenitatea, acțiunea medicamentelor și toxicitatea acestora, protecția contra protozoarelor etc.

Radicalii liberi exercită două categorii de efecte în organism: nocive și benefice. Efectele nocive se manifestă prin deteriorarea structurilor celulare, transformarea malignă a celulelor, apoptoza celulară, iar cele benefice prin efectul bactericid în cursul fagocitozei, stimularea activării limfocitelor, controlul tonusului vascular normal, stimularea creșterii și a proliferării celulare, învățarea și memoria etc.

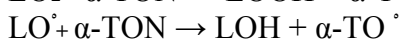
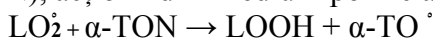
Speciile reactive ale oxigenului în organism crează condiții de apariție a așa numitor „boli prin radicali liberi”, care se manifestă în final prin leziunea sau moartea celulară. SRO, deși au o durată de viață foarte scurtă, acționează practic asupra tuturor compușilor biologici activi: proteine și aminoacizi, acizi grași polinesaturați, acizi nucleici și glucide. Nici o substanță biologică nu este scutită de atacul oxidativ. În mod obișnuit aproximativ 2 % din SRO părăsesc celulele și pătrund în circulație. În prezent se consideră, că acestea au un rol important în faza acută a ulcerului peptic, comotiei cerebrale, diabetului zaharat, bolilor autoimune, bolii de iradiere, inflamației, aterosclerozei etc.

Exemplele sus descrise exprimă modelul în care oxigenul molecular, indispensabil vieții după cum a descris Cumutte în 1974 și Salin în 1975, demonstrează, că activitatea bactericidă a neutrofilelor depinde de producerea de oxigen activat, care servește un arsenal antibiotic, după ce își pierde virtuțile sale benefice și adoptă caracteristici malefice. În acest context se înscrie și producerea de către fagocite a unei mari cantități de superoxid, pentru a învinge în luptă cu „invadatorul”, pe care îl distruge. În inflamațiile cronice, acest mecanism de protecție, datorită supraproducției radicalilor liberi, contribuie la agresiune contra propriilor structuri ale organismului gazdă.

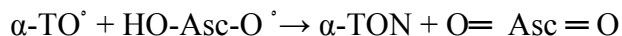
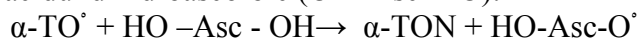
Acizii grași nesaturați (PUFA) din uleiuri vegetale sunt necesari pentru: diminuarea conținutului de trigliceride în sânge, pot fi cauza exacerării bolii coronariene acute și insuficienței cerebrale. Posedă afinitate înaltă față de colagen – component al țesutului conjunctiv, ce permite uleiului să se fixeze de porțiunile lezate, să majoreze elasticitatea pielii și să stabilizeze peretele capilarelor. Oligomerul proantocianidina reprezintă un antioxidant ce preîntâmpină malignizarea celulelor, deoarece în anumite condiții se transformă în antocianidină cu valența liberă a oxigenului în inelul piranic. Tocopherolii din componența sa manifestă efect ionizant asupra membranei fosfolipidelor, inhibă activitatea acizilor grași nesaturați în procesele de lipoperoxidare. Pigmentul clorofilei manifestă efect tonizant asupra metabolismului bazal, stimulează granularitatea și epitelizarea țesuturilor lezate.

S-a constatat că uleiul din semințe de struguri conține aceeași compoziție ca și cel de hipofee, dar în cantități mai mari și cu un mai mare randament de obținere a uleiului -circa 172 ml dintr-un kilogram de produs vegetal. Deoarece uleiul din semințe de struguri este bogat în substanțe antioxidante: tocoferoli, acizi grași polinesaturați, flavonoizi, ce participă la sinteza prostaglandinelor și fosfolipidelor din structura membranelor celulare și astfel, intensifică mecanismele de protecție din mucoase și piele [12]. Rezultate benefice, ce dovedesc proprietățile regeneratoare și citoprotectoare ale regesanului s-au obținut la aplicarea acestuia pe plăgile combustionale produse experimental. Aceste cicatrice s-au dovedit a fi fine, cosmetic favorabile. Ulterior au fost obținute rezultatele benefice ale uleiului vegetal în tratamentul ulcerului gastric experimental la șobolani [8,9,17]. Aceste date au inițiat efectuarea studiului clinic de administrare a uleiului din semințe de struguri în tratamentul ulcerului peptic.

Dar dacă totuși s-a format HO° și a indus oxidarea lipidelor se include a doua linie de protecție cu inactivarea radicalilor activi prin intermediul antioxidantilor naturali - α -tocoferoli (α -TON), acționând în mediul lipofilic al membranei [1,2,5].

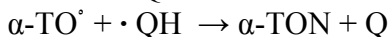
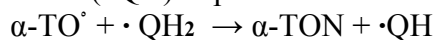


α -TON funcționează ca o „capcană de radicali”. O parte din radicali α -TON pot interacționa între ei. Importanța acestor reacții a fost descrisă de către Gadenas în 1989, care constă în aceea, că se formează radicali puțin activi. Însă acești radicali pot juca rolul de promotori de inducere a proceselor de formare a RL. Dar evoluția a prevăzut și acest lucru prin prezența sistemului de bioregenerare a α -TON-ului. Astfel, $\alpha\text{-TO}^\circ$ interacționează cu acidul ascorbic (HO-Asc-OH), care de altfel se află în componența uleiului vegetal și, prin urmare, se formează radicalul vitaminei C – acidul semidehidroascorbic (HO-Asc-O°), care împreună cu $\alpha\text{-TO}^\circ$ formează acidul dihidroascorbic (O=Asc=O):

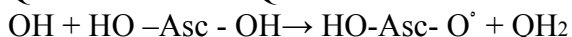
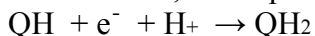


Trebuie de menționat, că datorită anumitor legături fizico-chimice aceste reacții se pot petrece și în lipsa fermentilor. Este știut că în prezența ionilor de metal modificarea valenței vitaminei C poate servi în calitate de prooxidant, contribuind la restabilirea ionilor de metal și astfel, participă la descompunerea lipoproteinelor.

Există și alt mecanism, ce contribuie la menținerea statutului antioxidant al celulei, participând la regenerarea radicalului $\alpha\text{-TO}^\circ$ prin intermediul ubichinonei Q10, numit și chinon universal [1,2,5]. Ubichinona poate fi sintetizată de țesuturile mamiferelor, forma redusă a cărei poartă denumirea de ubifenol (QH_2), care prezintă un antioxidant activ și interacționează cu $\alpha\text{-TO}^\circ$, transformându-l în $\alpha\text{-TON}$ prin formarea compușilor intermediari ai ubichinonei așa ca ubisemichinonei ($\cdot\text{QH}$) după următoarea schemă :



Reducerea ubisemichinonei ($\cdot\text{QH}$) până la ubifenol (QH_2) se petrece fie în mitocondrii prin transportul de electroni, fie cu participarea vitaminei C.



Acțiune antioxidantă posedă polifenolii de origine naturală - flavonoizii, picnogenolul, care pot inactiva mai mulți radicali: LO_2° , LO° , O_2°

După cum a fost menționat la detoxicarea radicalilor hidroperoxizi activi LO_2° cu participarea antioxidantilor fenolici se formează hidroperoxizi (LOOH), compuși foarte nestabili, care pot să se descompună cu formarea radicalilor secundari LO° , care inițiază un lanț de reacții. Ca un obstacol în formarea acestor radicali secundari servește a treia linie de protecție cu implicarea enzimelor glutathiondependente [2,5].

Sisteme prooxidante și antioxidante naturale [1,2,4,5,12]

Prooxidanți	Antioxidanți
Lipoxygenaze, cicloxygenaze, Prostaglandine sintetice, Compuși heminici, Ioni metalici: Fe, Co, Vitamine: C, Bc, B6, D2, D3, Adrenalina, chinone, nitril, Compuși aromatici	Glutation peroxidaze, Compuși heminici: hemoglobina, mioglobina, Vitamine: C, E, A, Aminoacizi: metionina, fenilalanina, triptofanul, Flavonoide (cvercitrina, carotenul) Proantocianidina, Ubihinone (compuși fenolici naturali), Albumina, serotonină, tiroxina, acidul uric, Chelatori de fier (desferoxamina)

Radicali liberi pot ataca antioxidanții, generând noi radicali liberi mai puțin activi de tip tocoferoli tioli, care însă nu au rol în inițierea peroxidării (după Gadenas, 1989). Modificările lipidelor, în urma oxidării au fost mult studiate și par a avea consecințele cele mai evidente. Cele mai profunde modificări produse de SRO asupra metabolismului lipidic se datoresc peroxidării lipidelor celulare și extracelulare în peroxizii lipidici. Este cazul lipidelor, lipoproteinelor și, în special, acelor care conțin PUFA (abundenți în esterii colesterolului, în lecitină, fosfolipidele eritrocitelor). PUFA, preponderent linoleic și arahidonic în structura fosfatidelor membranare pot fi oxidați în două modalități prin:

- oxidarea enzimatică specifică, care duce la formarea unor compuși biologic importanți:
- prostaglandine, tromboxani A2, prostacicline, leucotriene, izoprostane.
- oxidarea enzimatică nespecifică, de fapt o peroxidare, care duce la produși de degradare stabili cu efect lezant.

Bibliografie

1. Dejiță Doru // „Antioxidanți și terapie antioxidantă” // Cluj – Napoca, 2001.
2. Dejiță D. Stresul oxidativ în bolile digestive. Ulcerul gastric și duodenal. În: Gluhovschi Gh., Actualități în medicina internă, Helicon, Timișoara, 1993, p.209-211.
3. Ghicavii V., Gavriluța V. Ulei de viță de vie - substanță cu proprietăți regenerative și citoprotectoare. // Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților „Zilele Universității de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”. 21-22 octombrie 1998, Chișinău, 1998, p. 72.
4. Krol W., Czuba Z.P., Threadgill M.D. et al. Inhibition of nitric oxide production murine macrophages by flavones. // Biochem. Pharmacol.-1995 -Vol.50 -№7.-p.1031 -1035.
5. Pacrer L., Rimbach G., Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of procyanidin-rich extract from pine bark, pycnogenol // Free radicals Biol. Med., 1999, N 27, p.704-724
6. Podgurschi L.. Influența uleiului din semințe de struguri asupra dinamicii sistemului oxidativ în mucoasa duodenală.// Anale științifice, Volumul I, Chișinău, 2004, p. 261
7. Podgurschi L., Ghicavii V., V-T. Dumbrava, L. Serbeniuc. Modificările POL și a sistemului antioxidant la utilizarea uleiului din semințe de struguri în tratamentul complex al ulcerului duodenal.//Anale științifice. Ediția VI. Volumul I, Chișinău, 2005, p. 362-367
8. Serbeniuc L., Gavriluța V. Utilizarea uleiului din semințe de struguri în combustii experimentale. Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice. Rezumate.// Editura Medicală Universitară “Juliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2002, p.79-80.
9. Serbeniuc L. Uleiul din semințe de struguri – remediu nou cu proprietăți gastroprotectoare.// Info-med revista științifico - practică N1, 2003, pag. 37-39. Буданцева С.И., Калинин Н. И. Сравнительная эффективность стимуляторов репаративных процессов животного и растительного происхождения. Физиологически активные вещества в медицине.// Тез. докл.5 Всесоюзного съезда фармакологов, Ереван, 1992, с.53
10. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н. и др. Полная энциклопедия практической фитотерапии, Москва: Олма-Пресс; Санкт-Петербург: Валерии СПД. -1998-640 стр.

11. Гончар В., Бачинский Н., Лупашку Ф. Перспективы применения Медикас Е при острых отравлениях лекарствами. // Материалы научной конф. "Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии". С.-Петербург, 1999, с. 49.
12. Зуева Е.А. Разработка малоотходной технологии переработки семян винограда и получение на их основе лекарственных и косметических средств, // Десс., Махачкала, 2004.
13. Курнигина В. Т. Антибактериальная активность хлорофилла // Сов. По проблеме фитонцидов. Тез. докл., Киев, 1979, с.55
14. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Концентрационная инверсия антиоксидантного и прооксидантного действия β – каротина в тканях *in vivo*. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1999, №128,(9), с. 314-316
15. Макаров В.А., Хаджан Я.И. О противовосполительной и Р- витаминной активности флавоноидов терновника // Фармакология и токсикология, 1989, т. 32, №4, с.438-441
16. Мамедов С.Ш., Гигиенова Э.И., Умаров А.У. и др. Липиды масла плодов и листьев *Nurrhphae rhamnoides* // Химия природных соединений, 1981, №6, с. 710-716
17. Сербенюк Л.С. Изучение гастропротекторного действия масла из косточек винограда на моделях индуцированного гастрита. XII Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство» // Тезисы докладов 18-22 апреля 2005, Москва стр. 651-652.
18. Подгурский Л., Л. Павлов. Цитопротекторное и антиоксидантное действие регесана. XIII Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство» // Тезисы докладов 3-7 апреля 2006. Москва стр.510.

MODIFICAREA DURATEI SOMNULUI HEXOBARBITURIC SUB INFLUENȚA PREPARATELOR ENTOMOLOGICE

N.Bacinschi, V.Ghicavîi, I.Pogonea, R. Spinei
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

Summary

Modification of duration of hexobarbiturin sleeps upon the influence of entomologic drugs

At previous utilization, entomologic drugs increase duration of hexobarbituric sleep in hepatic injury induced by CCl_4 and practically don't act with those produced by paracetamol. Perhaps, in CCl_4 case, the administration of entoheptin, imuheptin and imupurin with preventive purpose will make a benefic effect through diminishing of toxic metabolites formation (Cl and CCl_4) because of inhibition of cytocrom p-450 CYP 3 A4 activation. In case of toxic doses of paracetamol, perhaps, only entoheptin will manifest as an effect. Those can be because acetaminophen at toxic doses is transformed in toxic metabolites (N-acetyl- benzochinonimine) almost upon the influence of CYP 2 E1, 1 A2 and less of CYP 3A4.

Rezumat

Preparatele entomologice la utilizarea preventivă cresc durata somnului hexobarbituric în afecțiunea hepatică indusă prin tetraclorura de carbon și practic nu o influențează în cea provocată de paracetamol. Posibil, în cazul CCl_4 administrarea cu scop profilactic a entoheptinului, imuheptinului și imupurinului va exercita un efect benefic prin diminuarea formării metaboliților toxici (Cl și CCl_3) datorită inhibării activității citocromului P-450 CYP 3A4. În cazul dozelor toxice de paracetamol entoheptinul posibil manifestă un astfel de efect. Aceasta poate fi datorată faptului că acetaminofenul la toze toxice se transformă în metaboliți toxici (N-acetil-benzochinonimină) preponderent sub influența CYP 2E1, 1A2 și mai puțin a CYP 3A4.