

CERCETĂRI PRECLINICE ȘI CLINICE

PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE ALE ACIDULUI HIALURONIC

Scutari Corina¹, Peredelcu Rodica¹, Zadorojnâi Larisa², Scutari Oleg³, Dubcenco Valeriu¹

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",

²Universitatea Tehnică din Moldova, ³Dispensarul Dermatovenerologic Municipal

Rezumat

Acidul hialuronic obținut din cordoane ombilicale umane, creste de cocoș și corp vitros bovin poate fi recomandat în calitate de substanță medicamentoasă pentru uz medical extern și parenteral ca remediu reologic, antiinflamator, protectiv, proliferativ, imunomodulator, pentru stimularea sintezei hemoglobinei și în calitate de substanță farmaceutică auxiliară pentru uz topic.

Cuvinte cheie: acidul hialuronic, cordoane ombilicale, creste de cocoș, corp vitros bovin.

Abstract

Pharmacological properties of hyaluronic acid

Hyaluronic acid obtained from human umbilical cords, bovine vitreous body and ridge cock can be recommended as a drug for medical external and parenteral use as a rheological, protective, anti-inflammatory, immunomodulatory, proliferative substance, to stimulate hemoglobin synthesis and as a pharmaceutical auxiliary substance for topical use.

Keywords: hyaluronic acid, umbilical cords, ridge cock, bovine vitreous body.

Acidul hialuronic (AH) este un compus ubicvitar în țesuturile organismelor animale, constituind substanța de baza a țesutului conjunctiv, matricea extracelulară și cito-scheletul. Structura chimică și stereometrică a moleculei, masa moleculară și viscozitatea mare a soluției, elasticitatea, hidrofilia, prezența pe membrana celulară a receptorilor specifici determină calitățile curative ale acidului hialuronic [1, 8]. Grație acestor proprietăți AH are diverse funcții biologice: participarea în procesele de embriogeneză și morfogeneză, relațiile și comunicarea intercelulară, rezistența mecanică a țesuturilor, retenția apei, transportul și metabolismul substanțelor, micșorarea forței de frecare în sistemele biomecanice, formarea și menținerea structurilor transparente ale ochiului, formarea și funcția cartilajelor, permeabilitatea membranelor biologice, inclusiv și a pereților vasculari [2, 4].

Proprietățile unice ale AH au atras atenția medicilor și farmaciștilor, care îl utilizează în calitate de substanță medicamentoasă. Primele tentative de utilizare practică a AH a fost încercarea de a substitui matricea intercelulară în bolile cu distrucția acesteia, și anume în osteoartroze [5]. Ulterior AH a fost utilizat cu succes pentru substituirea corpului vitros al ochiului. În calitate de bioprotector mecanic, AH se utilizează cu succes în oftalmochirurgie, artrochirurgie și artroplastică, la implantarea protezelor mecanice și grefarea țesuturilor, protecția plăgilor și tratamentul combustiiilor pielii. În chirurgia abdominală și pelvioabdominală AH se folosește pentru a inhiba creșterea țesutului conjunctiv și formarea aderențelor peritoneale, pleurale și pericardice [6, 7]. În dermatologie AH se mai folosește pentru protecția pielii, formarea barierelor semipermeabile în tratamentul eczemei, ulcerilor trofice.

AH este pe larg utilizat în cosmetologie în calitate de emolient în compoziția cremelor, loțiunilor, gelurilor, iar în calitate de protector - în compoziția măștilor. Proprietatea AH de a restabili turgorul pielii și de a lichida ridurile este cu succes folosită pentru «întinerirea» pielii [11].

Scopul lucrării constă în studiul comparativ al proprietăților farmacologice al AH obținut din diverse surse. Pentru realizarea acestuia am efectuat analiza cercetărilor efectuate asupra indicilor tabloului sanguin, acțiunii cardiotrope, hepatotrope și metabolice a acidului hialuronic.

Experimentele au demonstrat, că acidul hialuronic obținut din trei surse naturale – cordoane ombilicale umane, creste de cocoș și corp vitros bovin nu influențează esențial conținutul de eritrocite în sângele periferic, însă mărește veridic valoarea indicelui hematocritic și stimulează sinteza de hemoglobină și cantitatea medie de hemoglobină în fiecare eritrocit în cazul conținutului ei subnormal [2, 3]. Aceasta dovedește, că acidul hialuronic nu influențează nociv eritropoeza și sângele roșu periferic și are proprietatea de a stimula sinteza hemoglobinei, contribuind la normalizarea conținutului de hemoglobină în fiecare eritrocit. Mărirea valorii indicelui hematocritic ar indica modificarea volumului și proprietăților reologice ale eritrocitelor.

Acidul hialuronic nu influențează esențial numărul total de leucocite, însă analiza leucogramei demonstrează micșorarea conținutului procentual și a numărului absolut de neutrofile cu creșterea concomitentă a procentului și a numărului absolut de limfocite [2]. Întrucât conținutul de neutrofile nesegmentate în sângele periferic se mărește, reducerea neutrofilelor segmentate nu este consecință a supresiei granulocitopoezei, ci doar a inhibiției migrării

leucocitelor neutrofile din măduva roșie a oaselor în sângele periferic. Sporirea conținutului de limfocite poate fi consecința stimulării limfocitopoezei. Doar administrarea AH din creste de cocoș și corp vitros bovin scade numărul de trombocite, în timp ce indicele protrombinic diminuează în toate seriile de experimente, iar timpul de coagulare rămâne la nivelul inițial.

În urma studiului acțiunii cardiotope și cardiotoxicității care au fost evaluate prin determinarea activității aspartataminotransferazei în sânge - enzimei prezente în miocardiocite s-a constatat, că doar la administrarea dozelor mari de acid hialuronic are loc o mărire a activității aspartataminotransferazei în sânge, însă nu depășește limitele normei fiziologice în exprimare absolută. Aceasta dovedește lipsa acțiunii cardiotoxice a AH obținut din toate trei surse. Datorită proprietăților sale antiadezive, s-a demonstrat eficiența AH în sporirea compatibilității sanguine a implanților cardiovasculari, precum grefe și stenduri vasculare. Spre exemplu, la aplicarea prin conexiune a AH pe suprafețele biomaterialelor a scăzut agregarea plachetară și trombogeneza [9, 10].

Acțiunea hepatotoxică a fost studiată prin determinarea activității alaninaminotransferazei (enzima prezentă în hepatocite), a concentrației de bilirubină în sânge și a indicelui protrombinic. La administrarea AH valoarea transaminazei în sânge a crescut relativ față de nivelul inițial, însă în exprimare absolută valorile enzimiei în toate loturile experimentale rămân în limitele diapazonului fiziologic. Totodată, administrarea acidului hialuronic este însoțită de micșorarea concentrației de bilirubină în sânge. Acest fenomen poate fi în relație cu stabilizarea membranei eritrocitelor, care devin mai rezistente la hemoliză. Indicele protrombinic nu fluctuează considerabil la administrarea acidului hialuronic [2].

A fost investigat efectul hepatoprotector al acidului hialuronic în hepatita acută indusă de acetaminofen. În urma experimentelor efectuate s-a constatat reducerea activității gama interferonului (IFN-gamma) și ALAT-ului, fapt ce argumentează acțiunea hepatoprotectoare a AH. Aceasta a fost demonstrat și la examenul morfologic al ficatului [10].

Acțiunea acidului hialuronic asupra metabolismului mineral a fost testată pe trei loturi de iepuri, cărora li s-a administrat intramuscular acid hialuronic din fiecare eșantion conform schemei unice cu evaluarea concentrației de calciu și fosfor anorganic în sânge. După cum mărturisesc datele obținute, acidul hialuronic din toate trei surse naturale nu afectează metabolismul calciului și fosforului [3].

Rezultatele investigațiilor au demonstrat biocompatibilitatea și tolerabilitatea dozelor mari de AH obținut prin metoda elaborată din trei surse biologice, dovedită prin lipsa acțiunii nocive asupra sistemelor eritropoetic, leucopoetic, trombocitopoetic și hemocoagulant, cord și ficat, metabolismul calciului și fosforului. Doza de o sin-

gură dată tolerată de șoarecii de laborator a fost de 500 mg/kg, iar pentru iepuri - de 25 mg/kg; doza de curs (3 săptămâni) a fost de 70 mg/kg pentru iepuri. Extrapolarea pentru om (masa de 70 kg) indică doza de o singură dată echivalentă cu 1750 mg, iar cea de curs cu 4900 mg, ceea ce depășește cu mult dozele terapeutice [2]. Testarea acidului hialuronic a dezvăluit proprietăți farmacologice necunoscute ale acestei substanțe: proprietăți reologice fără modificarea coagulabilității sângelui, atenuarea procesului de hemoliză fiziologică în sistemul macrofagal, stabilizarea membranei citoplasmice a eritrocitelor, stimularea sintezei de hemoglobină cu mărirea conținutului mediu de hemoglobină în eritrocite, inhibarea migrării leucocitelor neutrofile din măduva oaselor în sângele periferic concomitent cu intensificarea regenerării leucocitelor neutrofile, stimularea proliferării țesutului limfoid și mărirea numărului de limfocite în sângele periferic [1, 7].

Concluzii

Acidul hialuronic obținut din cordoane ombilicale umane, creste de cocoș și corp vitros bovin poate fi recomandat în calitate de substanță medicamentoasă pentru uz medical extern și parenteral ca remediu reologic, antiinflamator, protectiv, proliferativ, imunomodulator, pentru stimularea sintezei hemoglobinei și în calitate de substanță farmaceutică auxiliară pentru uz topic.

Acidul hialuronic și-a găsit utilizare și în calitate de substanță farmaceutică auxiliară. Masa moleculară mare, proprietățile hidrofiele fac din AH un vehicul de medicamente, care reține absorbția acestora la aplicarea topică (de ex., în cavitatea articulară). În asociație cu alte medicamente AH formează un depozit cu absorbția lentă și dirijată a acestora.

În prezent producția și utilizarea acidului hialuronic în toată lumea este în continuă creștere (Ignatova, Gurov, 1990). Între timp, în Republica Moldova practic nu este cunoscut AH ca substanță farmaceutică și cosmetică. Din preparatele farmaceutice a fost înregistrată Curiozina (Ungaria), iar din produsele cosmetice pe piața sunt prezente câteva articole de import. Nici medicii de profil respectiv (traumatologii, reumatologii, oftalmologii, combustiologii, dermatologii și a.) nu sunt informați despre preparatele cu AH. Necesitățile mereu crescânde de AH pentru farmaceutică și cosmetică impun investigații în scopul cercetărilor proprietăților biologice noi ale AH, căutarea surselor locale de AH, cercetarea inofensivității și biocompatibilității acestuia la diferite moduri de administrare, elaborarea metodelor de obținere și producție a produsului autohton, a derivaților chimici și a prepartelor medicamentoase în baza acestei substanțe. Toate cele expuse determină necesitatea testării clinice a proprietăților farmacologice ale acidului hialuronic în calitate de substanță farmaceutică auxiliară pentru elaborarea formelor medicamentoase în asociere cu alte substanțe active.

Bibliografie:

1. Bezdrighin M., Lutan V., Parii B. Studiul preclinic al biocompatibilității și inofensivității acidului hialuronic din cordoane ombilicale umane. // Zilele USMF «Nicolae Testemitanu», Chișinău, 1998, p.84.
2. Bezdrighin M., Lutan V., Valica V. Studiul experimental al acțiunii acidului hialuronic din cordoane ombilicale umane asupra indicilor hematologici. //Zilele USMF «Nicolae Testemitanu», Chisinau,1998, p.56.
3. Bezdrighin M., Lutan V., Valica V. Acțiunea biologică, biocompatibilitatea și inofensivitatea acidului hialuronic obținut din diferite surse naturale. Realizări științifice în farmacologie. Chisinau, 1999, p.171–177.
4. Canning D.A. Re: endoscopic application of dextranomer/hyaluronic Acid copolymer in the treatment of vesico-ureteric reflux after renal transplantation.J Urol. 2012, nr. 188(1), p. 267-8.
5. Choi K.Y., Jeon E.J., Yoon H.Y., Lee B.S. Theranostic nanoparticles based on PEGylated hyaluronic acid for the diagnosis, therapy and monitoring of colon cancer.Biomaterials. 2012.
6. Lee S.J., Ghosh S.C., Han H.D., Stone R.L. Metronomic Activity of CD44-Targeted Hyaluronic Acid-Paclitaxel in Ovarian Carcinoma.Clin Cancer Res., 2012, p.35-66.
7. Loureiro Borghetti R., de Vargas K.F., Pozatti Moure S. Clinical and histologic evaluation of effects of hyaluronic acid in rat tongue.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012 nr. 113(4), p. 488-94.
8. Pacha O., Hebert A. Treating atopic dermatitis: safety, efficacy, and patient acceptability of a ceramide hyaluronic acid emollient foam. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2012, nr. 5, p. 39-42.
9. Pires A., Eguchi S., Santana M.. The influence of mineral ions on the microbial production and molecular weight of hyaluronic acid. 2010, nr. 162(8):2 p.125-135.
10. Kim JK, Sung NY, Srinivasan P, Choi JI, Effect of gamma irradiated hyaluronic acid on acetaminophen induced acute hepatotoxicity. 2008, nr. 172(2), p. 141-53.
11. Zhao J.Y., Chai J.K., Song H.F. Influence of hyaluronic acid on wound healing using composite porcine acellular dermal matrix grafts and autologous skin in rabbits.Int Wound J. 2012 p.1742-1781.

Depus în redacție – 18 septembrie 2013
Acceptat pentru publicație – 08 decembrie 2013