

UNELE ASPECTE METABOLICE ALE INTERACȚIUNII DERIVAȚILOR IZOTIOUREICI CU OXIGENUL HIPERBARIC

Eduard Cheptea, Veaceslav Gonciar

Catedra Farmacologie și Farmacie clinică, Centrul Științific al Medicamentului
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Some metabolic aspects of the isothioureic derivatives interaction with hyperbaric oxygen

In the experiments on rats the aspects of the isothioureic derivatives interaction with hyperbaric oxygen (HBO) on the lipid metabolism level was studied. HBO (6 ata 50 min) caused the increase of plasmatic concentration of total lipids, total phospholipids, total cholesterol, esterified cholesterol, fatty nonesterified acids, total lipoproteins, $\alpha+\gamma$ -lipoproteins, β -lipoproteins, cholesterol of lipoproteins. Izoturone (20 mg/kg) in normobaric conditions provoked the decrease of the content of total lipids, fatty nonesterified acids and the increase of total lipoproteins cholesterol and β -lipoproteins cholesterol. Diphetur (20 mg/kg) in normobaric conditions caused the increase of the level of total lipids and decrease of total lipoproteins, $\alpha+\gamma$ -lipoproteins, β -lipoproteins and their cholesterol. A complex metabolic interaction on the level of lipidic and lipoproteic metabolism on the simultaneous prescription of izoturone, diphetur and HBO was revealed. In majority of cases the izoturone, the diphetur and the HBO reciprocally normalized the modification of parameters of lipidic metabolism, in others pharmacological agents act similarly manifesting a tendency of effects accumulation.

Rezumat

În experimente pe șobolani au fost studiate aspectele metabolice ale interacțiunii derivaților izotioureici cu oxigenul hiperbaric (OHB) la nivelul metabolismului lipidic. OHB (6 ata, 50 min) a cauzat majorarea concentrației plasmatice de lipide totale, fosfolipide totale, colesterol total, colesterol esterificat, acizi grași neesterificați, lipoproteine totale, $\alpha+\gamma$ -lipoproteine, β - lipoproteine, colesterol al lipoproteinelor. Izoturonul (20 mg/kg) în condiții normobarice a provocat descreșterea concentrației de lipide totale, acizi grași neesterificați și a sporit de colesterol al lipoproteinelor totale și colesterol al β -lipoproteinelor. În condiții atmosferice obișnuite difeturul (20 mg/kg) a mărit nivelul de lipide totale și a redus de lipoproteine totale, β -lipoproteine, $\alpha+\gamma$ -lipoproteine și colesterol în ele. La administrarea concomitentă a derivaților izotioureici cu OHB s-a depistat o interacțiune complexă la nivelul metabolismului lipidic. În majoritatea cazurilor izoturonul, difeturul și OHB normalizează reciproc modificările parametrilor metabolismului lipidic, în altele – agenții farmacologici acționează similar, manifestând tendința de acumulare a efectelor.

Actualitatea temei

Oxigenul hiperbaric (OHB) actualmente are o aplicare largă în tratamentul complex al diferitelor maladii și intoxicații [20. 30. 9. 16, 47, 23, 32, 44, 37, 26, 31, 41, 42, 45], însă posibilitatea potențială a evoluției efectelor nefaste, chiar până la intoxicație cu oxigen, limitează aplicarea largă a acestei metode [41, 45, 24, 6, 5, 36, 11, 2]. În scopuri curative OHB se utilizează, de regulă, în asociere cu alte medicamente, care pot modifica acțiunea acestuia asupra organismului. OHB, la rândul său, poate modifica efectul farmacologic al medicamentelor [43]. Analiza detaliată a mecanismelor acțiunii OHB asupra animalelor intacte și animalelor cu diverse patologii, efectuată pe parcursul a mai multor ani, a servit drept temelie [33] în fundamentarea concepției metabolice a acțiunii OHB, care ulterior a fost desfășurată [34. 35, 42, 45]. Multe probleme ce țin de studiul acțiunii OHB asupra organismului sunt elucidate în ample și valoroase cercetări de specialitate [5, 6, 11, 20, 24, 42, 23, 45], însă aspectul metabolic al interacțiunii medicamentelor cu OHB, profilaxia efectelor toxice ale OHB în aceste lucrări sunt descrise insuficient. Conform concepției sus-numite, evoluția intoxicației cu oxigen este legată,

în temei, de modificările proceselor metabolice ca consecință a activării peroxidării lipidelor de către radicalii liberi care se formează în exces [39, 24, 5, 45, 46, 21, 18, 29]. În literatura de specialitate sunt comunicări despre modificări esențiale ale metabolismului lipidic, cauzate de OHB în regim toxic [19, 22, 25, 27]. Totodată, reîșind din aceste considerente, diagnosticul și profilaxia acțiunii toxice a OHB și medicamentelor pot fi bazate pe aprecierea modificărilor indicilor metabolismului respectiv. Prezintă interes investigarea interacțiunii derivaților izotioureici cu oxigenul hiperbaric la nivelul metabolismului lipidic.

Obiectivele lucrării

Ne-am propus să realizăm un studiu vis-a-vis de interacțiunea derivaților izotioureici (izoturon, difetur) cu OHB la nivelul metabolismului lipidic, urmărind să evaluăm rolul acestora în asemenea efecte și să investigăm experimental premisele de suport pentru protecția eficientă a organismului la aplicarea OHB.

Material și metode

Programul de experimente a inclus cercetări asupra unui lot de animale, șobolani albi masculi cu masa corporală 180-250 g, ce s-a întreținut în condiții atmosferice obișnuite – lotul intact (martorul 1). Al doilea lot l-au constituit animalele supuse oxigenării hiperbarice – lotul neprotejat (martorul 2). Șobolanilor din aceste două loturi de referință li s-a injectat intraperitoneal apă purificată pentru injecții 2 ml/kilocorp. Următoarele două loturi (martorul 3 și 4) cuprindeau animalele cărora li s-a injectat intraperitoneal respectiv izoturon și difetur câte 20 mg/kg. Șobolanii din aceste loturi s-au întreținut în condiții atmosferice obișnuite. Animalelor din loturile 5 și 6 li s-a injectat deasemeni intraperitoneal izoturon și difetur într-aceleași doze cu 10-15 min înaintea ședinței de hiperoxibarie. Șobolanii din ultimele două loturi au fost expuși exercițiului cu oxigen în barocamera S-203 cu volumul de 0,45 m³ în regimul 6 ata 50 min. Compresiunea și decompresiunea au alcătuit câte 10 min. După decompresiune șobolanii erau decapitați, iar sângele colectat. În sânge s-a dozat conținutul lipidelor totale cu utilizarea complectului de reactive „Lahema” (Cehia), a lipoproteinelor (LP) totale și fracțiunilor lor ($\alpha+\gamma$ -LP, β -LP), colesterolului (CS) LP totale și fracțiunilor lor (CS $\alpha + \gamma$ -LP, CS β -LP) după metoda [8]. Nivelul fosfolipidelor totale (FL) a fost dozat după conținutul în ele a fosforului [28], colesterolului total prin metoda bazată pe reacția Liberman-Burhard [28], colesterolului esterificat prin metoda cu digitonină [28], acizilor grași neesterificați după reacția de culoare cu cupral [4], trigliceridelor prin reacția de culoare cu acidul cromotropic [28]. Conținutul pre β -lipoproteinelor, α -lipoproteinelor și β -lipoproteinelor s-a dozat prin metoda electroforeză în gel de agaroză. Rezultatele de investigație au fost supuse analizei statistice, folosind criteriul „t” Student.

Rezultate și discuții

După cum au demonstrat rezultatele investigațiilor (tab. 1), OHB a majorat considerabil conținutul de lipide totale (+30,6%), FL totale (+27,3%), CS total (+29,5%), CS esterificat (+55,3%), acizi grași neesterificați (+67,5%) și practic n-a influențat nivelul de TG. Despre acțiunea hiperlipidemică și hipercolesterolemică a OHB în regim toxic au comunicat [19, 22, 25, 23]. OHB a cauzat o creștere veridică a concentrației de LP totale (+35,4%) și a fracțiunilor lor (tab. 2). Așa, nivelul de $\alpha+\gamma$ -LP sporește cu 31,4%, β -LP cu 47,7%. În aceste condiții s-a majorat considerabil conținutul CS LP totale (+38,5%) și a fracțiunilor lui în lipoproteinele respective. Astfel, concentrația de CS al $\alpha+\gamma$ -LP se majorează cu 31,9%, de CS al β -LP cu 47,8%.

La investigarea fracțiunilor lipoproteinelor prin metoda gel electroforeză s-a observat, că hiperoxia a provocat o creștere esențială a nivelului de β -LP, ce confirmă datele obținute prin metode biochimice. De menționat, că OHB a cauzat descreșterea bruscă a conținutului de pre-beta-lipoproteine (69,6%).

Acțiunea hiperlipidemică a hiperoxibariei, probabil, este rezultanta creșterii nivelului de FL totale, CS esterificat, CS total și acizi grași neesterificați. Posibil, sporirea procesului

Tabelul 1

Indicii metabolismului lipidic la interacțiunea derivaților izotioureici cu OHB

Nr. ord.	Condițiile experimentului	Indicii					
		Lipidele totale, g/l	Fosfolipidele totale, g/l	Trigliceride, g/l	Colesterolul esterificat, mmol/l	Colesterolul total, mmol/l	Acizi grași neesterificați, mmol/l
1.	CAO+apă purificată	3,24±0,14 (31)	1,32±0,05 (25)	0,33±0,02 (29)	0,94±0,06 (37)	2,0±0,06 (24)	0,4±0,05 (17)
2.	O ₂ +apă purificată	4,23±0,25* (20)	1,68±0,08* (16)	0,32±0,03 (26)	1,46±0,12* (21)	2,59±0,17* (20)	0,67±0,076* (18)
3.	CAO+izoturon	2,47±0,25* (14)	1,21±0,11 (10)	0,31±0,04 (14)	1,19±0,12 (18)	2,12±0,09 (12)	0,22±0,028* (10)
4.	O ₂ +izoturon	3,35±0,25** (13) ***	1,34±0,12** (13)	0,21±0,01* (13) ** ***	0,63±0,12* (13) ** ***	1,83±0,09 (14)	0,77±0,08* (12) ***
5.	CAO+difetur	3,67±0,018* (8)	-	-	-	-	-
6.	O ₂ +difetur	3,13±0,158** (21) ***	-	-	-	-	-

Tabelul 2

Indicii metabolismului lipoproteic la interacțiunea derivaților izotioureici cu OHB

Nr. ord.	Condițiile experimentului	Indicii					
		LP totale, g/l	$\alpha+\gamma$ -LP, g/l	β -LP, g/l	CS LP totale, mmol/l	CS $\alpha+\gamma$ -LP, mmol/l	CS β -LP, mmol/l
1.	CAO+apă purificată	2,6 \pm 0,08 (53)	1,94 \pm 0,08 (53)	0,66 \pm 0,059 (53)	1,69 \pm 0,049 (53)	1,004 \pm 0,041 (53)	0,69 \pm 0,03 (53)
2.	O ₂ +apă purificată	3,52 \pm 0,25* (18)	2,55 \pm 0,21* (18)	0,975 \pm 0,087* (18)	2,34 \pm 0,16* (18)	1,324 \pm 0,109* (18)	1,02 \pm 0,09* (18)
3.	CAO+izoturon	2,84 \pm 0,12 (24)	1,94 \pm 0,1 (24)	0,857 \pm 0,294 (24)	1,94 \pm 0,08* (24)	1,0 \pm 0,05 (25)	0,93 \pm 0,06* (24)
4.	O ₂ +izoturon	2,76 \pm 0,15** (27)	1,82 \pm 0,15** (25)	0,905 \pm 0,062* (27)	1,91 \pm 0,09* (27) **	0,98 \pm 0,07** (28)	0,94 \pm 0,06* (27)
5.	CAO+difetur	1,57 \pm 0,115* (8)	0,62 \pm 0,152* (8)	0,94 \pm 0,111* (8)	1,31 \pm 0,087 (8)	0,32 \pm 0,782* (8)	0,98 \pm 0,115* (8)
6.	O ₂ +difetur	1,68 \pm 0,145* (16) **	0,87 \pm 0,126* (16) **	0,81 \pm 0,064 (16)	1,32 \pm 0,085* (16) **	0,46 \pm 0,064* (16) **	0,87 \pm 0,055* (16)

Notă: * - P < 0,05 în comparație cu animalele intacte;

** - P < 0,05 în comparație cu animalele neprotejate;

*** - P < 0,05 în comparație cu animalele cărora li s-a administrat preparatul în condiții atmosferice obișnuite (CAO)

lipolitic este legată de activarea de către stresul oxidativ a complexului neuroendocrin prin hipotalamus-hipofiză-suprarenale, glanda tiroidă și, probabil, altele. Afară de aceasta, modificările metabolismului lipidic, provocate de OHB, sunt legate, posibil, de efectul membranotrop al oxigenului, influența radicalilor liberi, intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor etc.

Majorarea conținutului plasmatic de FL și CS total poate fi rezultatul eliberării lor din componentele lipoproteice respective, dar și a biosintezei de novo. Creșterea nivelului de FL, observată în condițiile stresului hiperoxic, ca și în alte tipuri de stres, este însoțită de sporirea concomitentă a conținutului de CS total ce, posibil, indică la modificările interacțiunilor lipid-lipidice în membranele biologice și, prin urmare, microvâscozității bistratului lipidic. Biosinteza sporită, deasemeni, poate fi rezultatul activării inervației simpatice. Majorarea concentrației de FL și CS, care contribuie la stabilizarea bistratului lipidic și, astfel, împiedică activarea excesivă a POL, se poate atribui la mecanismele de protecție, îndreptate spre reducerea oxidabilității lipidelor membranare. Probabil, hiperbetalipoproteinemia și hipercolesterolemia sunt rezultatul dereglării funcției B-receptorilor. Posibil, OHB dereglează funcția B-receptorilor cu care interacționează apo-B lipoproteinele, ce conduce la creșterea nivelului acestora. Pe de altă parte, probabil, OHB provoacă modificări calitative ale apo-B, care pierde capacitatea de a interacționa cu B-receptorii. Sporirea concentrației de CS esterificat se poate lămurii cu intensificarea esterificării colesterolului în plasmă prin activarea enzimei LCAT. Această reacție se manifestă și în alte forme de stres-sindroame. Păstrarea conținutului de TG la nivelul valorilor respective la animalele intacte pe fondal de lipoliză sporită, probabil, este legată de activarea trigliceridlipazei (TGL). Ca confirmare a acesteia este majorarea concentrației de acizi grași neesterificați. Posibil, sporirea conținutului acestora poartă un caracter de transportare și este consecința măririi tonusului sistemului simpatoadrenal, care conduce la mobilizarea resurselor de lipide cu ajutorul hidrolizei TG din depozitele adipoase și ieșirea acizilor grași liberi în plasma sanguină. Modificări analogice au loc și în alte tipuri de stres.

Se poate presupune, că creșterea cantității de LP de densitate înaltă sub influența OHB, este rezultatul modificării activității funcționale a receptorilor, care conduce la scăderea accepției CS de către hepatocite. Afară de aceasta, posibil, OHB modifică calitativ apo-E. Micșorarea cantității de LP de densitate foarte mică poate fi legată de diminuarea sintezei lor sau de transformarea sporită în alfa-lipoproteine.

Homeostazia CS membranelor celulare în stare normală se menține cu ajutorul funcționării adecvate a sistemului de transport al CS în plasmă. Sistemul indicat este reprezentat de LP, care transportă CS în celulă beta-lipoproteine și pre-beta-lipoproteine și LP responsabile de extragerea colesterolului din membranele celulare –alfa-lipoproteinele. Toate lipoproteinele înfăptuiesc transportul TG și esterilor CS. După pătrunderea în patul vascular, transformarea ulterioară a LP (până la interacțiunea lor cu receptorii și internalizare) este fondată pe relația concretă a apo-lipoproteinei în particulele LP de diversă componență lipidică și mărime. Reglatorul principal al sistemului de metabolism al lipoproteinelor este inducția de substrat (exogenă sau endogenă). Excesul de substrat este inductorul sintezei apo-lipoproteinei, iar nivelul acestor proteine în sânge programează toate etapele metabolismului lipoproteinelor de mai departe. Acțiunea a două enzime, care participă la modificarea moleculelor lipidice – lipoproteinlipaza (LPL) și LCAT se reglează de componența lipidică și apoproteică a acelor LP, lipidele cărora sunt substrate pentru acțiunea enzimelor. La nivelul organismului integru, activitatea proceselor care catalizează LPL și LCAT, se efectuează pe calea reglării adaptive de către hormoni (insulină, glucocorticoizi, estrogeni, androgeni) a sintezei apo-lipoproteinelor, care înfăptuiesc funcția de activatori sau inhibitori ai enzimelor sus-numite. Aceste sisteme enzimatice sunt unele din cele mai vulnerabile locuri în metabolismul lipidelor în patul vascular.

Metabolismul lipidic, mai întâi de toate, se reglează de SNC. Scoarța cerebrală manifestă acțiune trofică asupra țesutului adipos fie prin segmentele subiacente ale SNC – sistemele simpatic și parasimpatic, fie prin glandele endocrine. Probabil, hiperoxia intervine în

metabolismul lipoproteic printr-un mecanism complex direct (formarea radicalilor liberi) și indirect (prin sistemul neuroendocrin) asupra organismului.

Izoturonul pe fondalul OHB a diminuat considerabil conținutul de lipide totale (-20,8%), FL totale (-20,2%), TG (-34,4%) și CS esterificat (-56,8%) (tab. 1). Deși preparatul a redus concentrația de CS total cu 29,3%, diferența valorilor n-a fost veridică. Izoturonul n-a influențat nivelul crescut al acizilor grași liberi, provocat de OHB, cu toate că a avut loc o tendință de creștere. Diminuarea concentrației lipidelor totale, depistată la administrarea concomitentă a izoturonului cu OHB, are loc pe contul scăderii conținutului de FL totale, TG, CS esterificat și CS total. Astfel, în aceste condiții, izoturonul inversează efectele OHB. În studiul biochimic al spectrului de lipoproteine, s-a constatat (tab. 2), că izoturonul pe fondalul OHB a redus considerabil conținutul de LP totale (-21,6%), $\alpha+\gamma$ -LP (-28,7%), CS al LP totale (-18,4%), și de CS al $\alpha+\gamma$ -LP (-25,9%). Concentrația de β -LP și CS β -LP a suferit o diminuare ne semnificativă (-7,2% și -7,3% respectiv). Studiul prin gel electroforeză al spectrului de lipoproteine, la administrarea izoturonului în asociere cu OHB, a demonstrat o tendință de majorare a concentrației de alfa-LP (+15,5%), pre-beta-LP (+18,7%) și o acțiune hipobetalipoproteinemică considerabilă (-19,8%) a preparatului. Astfel, are loc o oarecare normalizare a nivelului de pre-beta-lipoproteine și pe deplin a beta-lipoproteinelor. Comparând datele obținute a spectrului de lipoproteine cu ajutorul a două metode, se poate releva, că în majoritatea cazurilor izoturonul acționează contrar hiperoxiei. Preparatul, probabil, contribuie la interacțiunea beta-LP cu B-receptorii, diminuând în ele nivelul de colesterol și, într-o măsură oarecare, previne degradarea pre-beta-lipoproteinelor. Raportul LP în sânge se instalează într-o anumită măsură în folosul alfa-lipoproteinelor și pre-beta-lipoproteinelor. Astfel, izoturonul pe fondalul OHB în majoritatea cazurilor previne efectul lipolitic al oxigenului comprimat și normalizează raportul lipoproteinelor în sânge.

Alt derivat al izoturierei difeturul a redus considerabil (-26%) nivelul de lipide totale, acționând contrar hiperoxiei (tab. 1). În studiul influenței preparatului asupra spectrului de lipoproteine (tab. 2) s-a observat micșorarea esențială a concentrației de LP totale (-52,3%), $\alpha+\gamma$ -LP (-65,9%), CS al LP totale (-43,6%) și CS al $\alpha+\gamma$ -LP (-65%) și tendință de diminuare a conținutului de β -LP (-16,9%) și CS al β -LP (-14,7%). Aceste fapte demonstrează că preparatul falsifică efectele hiperoxiei în privința tuturor indicilor metabolismului lipoproteic. Comparând efectele a doi derivați izoturierei, se poate menționa, că difeturul manifestă o acțiune mai pronunțată decât izoturonul.

Izoturonul în condiții atmosferice obișnuite (tab. 1) a diminuat veridic nivelul lipidelor totale (-23,8%) și acizilor grași neesterificați (-45%). În aceste condiții preparatul a redus ne semnificativ concentrația FL totale (-8,3%) și TG (-6,1%) și a crescut a CS total (+6%). Deși s-a observat o creștere a concentrației de CS esterificat cu 26,6%), diferența fiind statistic neesențială. Acțiunea hipolipemică a preparatului, probabil, este legată de inhibarea funcției sistemelor hipotalamus-hipofiză-suprarenale, tiroidian etc. Nu se exclude posibilitatea acțiunii izoturonului asupra biomembranelor celulare și funcției hepatice. Probabil, de aceasta și este legată majorarea concentrației de CS total și CS esterificat. Izoturonul în condiții normobarice a crescut veridic nivelul de CS al LP totale (+14,8%), CS al β -LP (+34,8%) și practic n-a influențat conținutul de CS al $\alpha+\gamma$ -LP și de $\alpha+\gamma$ -LP (tab. 2). Ce se referă la LP totale, atunci s-a observat numai o majorare neesențială. Deși concentrația β -LP a crescut cu 35,9%, diferența este statistic neveridică. Cercetarea prin gel electroforeză a LP a demonstrat, că izoturonul nu influențează conținutul de pre-beta-lipoproteine, ne semnificativ reduce alfa-lipoproteinele (-14,7%) și sporește al beta-lipoproteinelor (+9,8%). Creșterea cantității de CS al LP totale, probabil, are loc pe contul creșterii lui în β -LP. Se cunoaște, că funcția β -LP constă în transportul CS în celulele periferice. În comunicările anterioare s-a demonstrat, că izoturonul sporește oxidarea cu radicali liberi, ce, incontestabil, se reflectă asupra metabolismului lipoproteic, provocând dereglarea interacțiunii apo-B cu B-receptorii celulari, acceptori ai colesterolului.

OHB pe fondalul acțiunii izoturonului (tab. 1) a majorat veridic conținutul de lipide totale (+35,6%) și acizi grași neesterificați (+250%). Hiperoxia semnificativ a redus concentrația

de TG (-32,3%) și CS esterificat (-47,1%). În aceste condiții s-a depistat o scădere neveridică a cantității de CS total și o creștere neesențială a FL totale. Astfel, OHB modifică efectele izoturonului în direcție contrară în privința tuturor indicilor, în afară de TG, conținutul cărora se modifică într-aceeași direcție. Creșterea nivelului lipidelor totale, probabil are loc, în temei, pe contul acizilor grași neesterificați. Mărirea concentrației ultimilor, posibil, este legată de hidroliza sporită a TG, provocată de activarea bruscă de către hiperoxie a sistemelor neuroendocrine. Hiperoxia pe fondalul izoturonului practic n-a influențat conținutul indicilor investigați ai metabolismului lipoproteic. Studiul electroforetic al spectrului de lipoproteine a demonstrat, că hiperoxia pe fondalul izoturonului a majorat veridic concentrația de α -LP (+42,2%) și neesențial a redus cantitatea de pre-beta-lipoproteine (-17,2%) și β -lipoproteine (-9,3%).

Alt derivat al izotiouricii difeturul, în condiții atmosferice obișnuite, a mărit considerabil conținutul de lipide totale (+13,3%) (tab. 1). Hiperoxia modifică acest indice în direcție opusă, reducând nivelul cu 14,7%. Difeturul în condiții normobarice (tab. 2) a redus esențial cantitatea de LP totale (-39,6%), $\alpha+\gamma$ -LP (-68%), CS al $\alpha+\gamma$ (-31,9%). Conținutul de β -LP și CS al β -LP s-a majorat semnificativ cu 42,4% și 42% respectiv. Hiperoxia practic n-a modificat veridic nici un indice al metabolismului lipoproteic. Însă, s-a observat tendință de creștere a LP totale (+7%), $\alpha+\gamma$ -LP (+40,3%), CS $\alpha+\gamma$ -LP (+43,8%) și spre diminuare a β -LP (-13,8%) și CS β -LP (-11,2%), iar a CS LP totale practic nu s-a modificat. Astfel, oxigenul comprimat manifestă numai tendință de schimbare a efectelor difeturului în direcție contrară.

Analizând datele obținute, se poate conchide, că a fost demonstrată o interacțiune complexă a derivaților izotiouricii – izoturonului și difeturului cu oxigenul hiperbaric în regim toxic la nivelul metabolismului lipidic. OHB în multe cazuri a provocat modificări esențiale atât cantitative, cât și calitative ale indicilor metabolismului lipidic și lipoproteic. Totodată, și medicamentele studiate influențează parametrii respectivi. De menționat, că la administrarea concomitentă a agenților farmacologici în majoritatea cazurilor s-a observat corecția modificărilor metabolice, provocate de OHB cu ajutorul izoturonului și difeturului, care au acționat contrar hiperoxiei, în alte cazuri agenții acționau într-aceiași direcție sau nu le-au modificat. Preparatele s-au dovedit a fi eficiente în profilaxia manifestărilor toxice ale OHB la nivelul metabolismului lipidic. Mecanismul protector al derivaților izotiouricii, probabil, este legat de diminuarea activității sistemului simpatoadrenergic [24, 40], a glandei tiroide [38, 39, 24] și, posibil, de intervenția în procesele peroxidării lipidelor de radicalii liberi. Ultima se confirmă de investigațiile [1, 10, 12, 15, 7], care au demonstrat că izoturonul și alți derivați izotiouricii inhibă nitroxidsintetaza inducibilă și, respectiv, formarea NO radicalilor. De menționat că cercetările [15, 17] dovedesc participarea nitroxidului (NO) în evoluția neurotoxicității provocate de OHB. Conform [14, 15, 17], NO contribuie la saturarea țesuturilor cu radicali liberi și participă la evoluția patologiei pulmonare în intoxicația cu OHB [3]. Este demonstrat, că NO și H_2O_2 sunt mediatorii citotoxicității [3]. Interacționând între ei, acești radicali duc la formarea oxigenului singlet. Probabil, mecanismul acțiunii protectoare a izotiouriceilor, deopotrivă cu scăderea tonusului sistemului neuroendocrin, este condiționat și de inhibarea activității NO-sintetazei cu întreruperea ulterioară a lanțului de formare a anion radicalului NO și oxigenului singlet. Afară de aceasta, după datele [13] derivații izotiouricii sunt captatori de radicali liberi. E necesar de subliniat că rezultatele obținute despre modificările metabolismului lipidic pot fi utilizate în scop de diagnostic a acțiunii toxice a OHB.

Concluzii

1. Oxigenul hiperbaric (6 ata, 50 min) a cauzat majorarea concentrației plasmatice de lipide totale, fosfolipide totale, colesterol total, colesterol esterificat, acizi grași neesterificați, lipoproteine totale, $\alpha+\gamma$ -lipoproteine, β -lipoproteine și colesterol al lipoproteinelor totale și fracțiunilor lor.

2. Izoturonul în condiții normobarice a provocat descreșterea nivelului plasmatic de lipide totale, acizi grași neesterificați, colesterol al lipoproteinelor totale și colesterol al β -lipoproteinelor.
3. Difeturul în condiții atmosferice obișnuite a majorat concentrația de lipide totale și a redus de lipoproteine totale, α + γ -lipoproteine, β -lipoproteine și colesterol în ele.
4. La administrarea concomitentă a derivaților izotioureici cu OHB s-a observat o interacțiune complexă la nivelul metabolismului lipidic și lipoproteic. În majoritatea cazurilor izoturonul, difeturul și OHB normalizează reciproc modificările parametrilor metabolismului lipidic, în altele – agenții farmacologici acționează similar manifestând tendință de acumulare a efectelor.

Bibliografie

1. Beehler C.J., Simchuk M.L., Mc Cord J.M., Kepine J.E. Effect of dimethylthiourea in hiperoxic toxicity. //Journal of Laboratory & Clinical Medicine.- 1992.- 119 (5), 508-13.
2. Clark J.W., Lambertsen C.J. Pulmonary oxygen toxicity: a review. //Pharmacological Reviews, v.23, N2, 1971, p.37-133.
3. Di Mascio P., Bechara E.J., Medeiros M.H. et al. Singlet molecular oxygen production in the reaction of peroxynitrite with hydrogen peroxide. FEBS Letters. 355 (3): 287-9, 1994, Dec.5.
4. Duncnhe N.G. The colorimetric microdetermination of non-esterified fatty acid in plasma. //Clin. Chim acta, 1964, 8, 2, p.122-125.
5. Frank L. Developmental aspects of experimental pulmonary oxygen toxicity (Review) //Free radical Biology and medicine.- 1991.- vol. 11.- N.5.- p.463-494.
6. Jenkinson S.G. Oxygen toxicity (Review). //New Horizons.- 1993.- Vol. 1, N.4.- p.504-511.
7. Muraki T., Fujii E., Okada M. et al. Effect of S-ethylisothiurea a putative inhibitor of inducible nitric oxide synthase on mouse skin vascular permeability. //Japanese Journal of Pharmacology, 1996, 70 (3), p.269-71.
8. Reisz Gh. Dozarea concomitentă a colesterolului beta-lipoproteic și total și a lipoproteinelor fracționate și totale printr-o micrometodă rapidă. //Viața Medicală, 1967, vol. XIV, nr. 32, p. 1551-1556.
9. Santamaria J.P., Williams E.T., Desautels D.A. Hyperbaric oxygen therapy in pediatrics. //Advances in Pediatrics.- 1995.- nr. 42.- p. 335-366.
10. Seo H.G., Fujivara N., Kaneto H. et al. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor, S-ethylisothiurea, on cultured cells and cardiovascular functions of normal and lipopolysaccharide-treated rabbits. //J. of Biochemistry.- 1996.- V.119.-N.3.- P. 553-558.
11. Stogner S.W., Payne D.K. Oxygen toxicity. //Annals of Pharmacotherapy.- 1992.- V.26.- N.12.- P.1554-1562.
12. Stratu E. //Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotioureici. Autoref. tezei doct. șt. medicale. Chișinău.- 2001.- 23 p.
13. Touati D., Jacques M., Tardat B et al. Lethal oxidative damage and mutagenesis are generated by iron in delta fur mutants of Escherichia coli: protective role of superoxide dismutase. //J.of Bacteriology.- 1995.- V.177.- N.9.- P.2305-2314.
14. Vacchiano C.A., Tempel G.E. Role of nonenzymatically generated prostanoid. 8-ISO-PGF₂ alpha, in pulmonary oxygen toxicity. //J. of Applied Physiology.- 1994.- V.77.- N.6.- P.2912-2917.
15. Wei L.H., Arabolos N., Ignarro L.J. Certain S-substituted isothioureas not only inhibit NO synthase catalytic activity but also decrease translation and stability of inducible NO synthase protein. //Nitric Oxide.- 1998.- V.2.- N.3.- P.155-164.

16. Weiss L.D., Van Meter K.W. The applications of hyperbaric oxygen therapy in emergency medicine. //American Journal of Emergency Medicine.- 1992.- 10 (6).- P. 558-568.
17. Zang J., Sam A.D., Klitzman B., Piantadosi C.A. Inhibition of nitric oxide synthase on brain oxygenation in anesthetized rats exposed to hyperbaric oxygen. //Undersea and Hyperbaric Medicine.- 1995.- V.22.- N.4.- P.377-382.
18. Альвьев В.А., Столяр В.П., Яковлев Н.В. Окислительный стресс в здоровых легких при терапевтических режимах ГБО. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. Санкт-Петербург.- 2009.- с. 9-10.
19. Бачинский Н.Г. //Фармакология нитроглицерина, обзидана и изоптина при сочетанном применении с кислородом под повышенным давлением. Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Ярославль.- 1986.- 20 с.
20. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Гипербарическая оксигенация в сердечно-сосудистой хирургии.- М.: «Медицина», 1974.- 336 с.
21. Воробьев К.П. Концепция механизмов лечебного и патогенного действия ГБО. //Вопросы гипербарической медицины.- М.- 2007.- №1-2.- с. 18-19.
22. Гаснаш В.Б. //Фармакологическое исследование нероболила в условиях кислорода под повышенным давлением: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Ярославль.- 1988.- 25 с.
23. Гипербарическая медицина. //Под ред. Д. Матьё. М. Бином. Лаборатория знаний.- 2009.- 720 с.
24. Гипербарическая фармакология: фармакология гипероксических состояний. /Мухин Е.А., Кептя Э.Б., Николай С.Л. и др.- Кишинев: «Штиинца», 1985.- 120 с.
25. Гончар В.И. //Фармакологическое исследование преднизолона в условиях гипербарической оксигенации: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Ярославль.- 1985.- 28 с.
26. Дзахова С.Д., Михайлов Ю.В., Селезнева Л.М., Чернобай В.Г. Гипербарическая оксигенация в практической деятельности врача. //Вопросы гипербарической медицины. М.- 2007.- №1-2.- с.64.
27. Дубченко В.В. //Фармакология инсулина при гипербарической оксигенации: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Ярославль.- 1984.- 22 с.
28. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: «Беларусь».- 1982.- 366 с.
29. Колесниченко И.В., Левин Г.Я., Боровков Н.Н. Влияние оксигенобаротерапии на гемореологию и перекисное окисление липидов у больных ишемической болезнью сердца. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. Санкт-Петербург.- 2009.- с. 22.
30. Колосюк-Выхрова Т.В., Трихлеб В.И., Ляшенко В.Г. Место ГБО при интенсивной терапии инфекционных заболеваний. //Вопросы гипербарической медицины.- 2007.- №1-2.- с. 37-38.
31. Кулешов В.И., Тюрин В.И. Оксигенобаротерапия В кн.: Восстановительное лечение.- Санкт-Петербург.-1997.-с. 108-138.
32. Левина О.А., Ромасенко М.В., Крылов В.В. и др. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении острых заболеваний и повреждений головного мозга. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. Санкт-Петербург.- 2009.- с. 25-26.
33. Леонов А.Н. Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж.- 1980.- с. 161-168.
34. Леонов А.Н. Естественнонаучные элементы теории гипербарической медицины. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза. //Гипербарическая физиология и медицина.- 1997.-№1.- с. 14-21.
35. Леонов А.Н. Эволюционная стратегия адаптации биологических систем к гипероксии. //Вопросы гипербарической медицины.- 2007.- №1-2.- с. 24-25.

36. Лисовская Н.А. Случай кислородной интоксикации (судорожная форма) у больного А., 44 лет. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. Санкт-Петербург.- 2009.- с. 28-29.
37. Лягин С.В., Лукич В.Л., Ломакин В.В. Использование гипербарической оксигенации при ишемической болезни сердца. //Вопросы гипербарической медицины.- 2007.- №1-2.- с. 28-29.
38. Она Е.С. //Особенности реакции тиреоидной и адреналовой систем на циркуляторном и тканевом уровнях при гипербарооксигенации: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Кишинев.- 1984.- 16 с.
39. Очерки гипербарической фармакологии //Мухин Е.А., Кептя Э.Б., Матковский К.Л. и др. Кишинев: «Штиинца», 1978.- 124 с.
40. Парий Б.И. //Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адреномиметиков и их комбинаций: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Кишинев.- 1973.- 20 с.
41. Петровский Б.В., Ефуни С.Н. Основы гипербарической оксигенации. .- М.: «Медицина», 1976.- 344 с.
42. Петровский Б.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система.- М.: «Наука», 1987.- 328 с.
43. Резников К.М. Влияние гипербарической оксигенации на действие фармакологических средств. В кн.: Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж.- 1980.- с. 28-34.
44. Ромасенко М.В., Левина О.А., Крылов В.В. и др. Гипербарическая оксигенация (ГБО) при неотложных хирургических заболеваниях. //Вопросы гипербарической медицины.- 2007.- №1-2.- с. 41-43.
45. Руководство по гипербарической оксигенации. /Под ред. С.Н.Ефуни .- М.: «Медицина», 1986.- 416 с.
46. Савилов П.Н., Яковлев В.Н. Свободно-радикальные процессы и гипероксический саногенез. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении раненых, больных и пораженных.- Санкт-Петербург.- 2006.- с.53.
47. Сосюкин А.Е., Щербак С.Г., Дорошенко В.А. и др. Клиническая эффективность гипербарической оксигенации в лечении различных заболеваний и отравлений. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. Санкт-Петербург.- 2000.- с. 27-28.

TENDINȚE MODERNE ÎN MEDICAȚIA MIGRENEI

Sofia Dolghier

(Conducător științific - Sergiu Cerlat, asistent universitar)

Catedra Farmacologie și farmacie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Modern trends in migraine medication

A review of preclinical and clinical data of a new migraine management was made, which still remains a problem. Migraine treatment has evaluated in the last decade, several new approaches to the treatment of migraine have been substantially advanced, including selective 5-hydroxytryptamine (or serotonin) 1B/1D (5-HT_{1B/1D}) receptor agonists such as sumatriptan, developments of second generation triptans (zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan) and a new class of drugs 5-HT_{1F} receptor agonists such as LY344864.