

sa de hepatoprotecție, evidențiată prin ameliorarea capacității funcționale hepatice (îmbunătățirea indicilor citolitici), precum și reducerea nivelului de hipertensiune portală.

4. Rezultatele administrării preparatului medicamentos combinat Neamon-hepa cu terapia standard este superioară administrării numai a tratamentului de bază. Acest fapt este benefic atât din punct de vedere clinic (doze mai mici și numărul redus de substanțe medicamentoase administrate, lipsa efectelor adverse, efect sinergic al substanțelor active) cât și economic.

Bibliografie

1. Spînu C, Iarvoi P, Vrânceanu-Beneș AM, ș.a. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova. Akademos. 2009;1(12):76-80.
2. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
3. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006 Oct;55 Suppl 6:vi1-12.
4. Parii B., Valica V., Rusnac L., Parii S. Some directions of pharmaceutical industry development in Republic of Moldova. Cruierul medical. Nr 1.-2009. P.61-66.
5. Runyon B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004;39:841-56.
6. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, 1157 p
7. Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, et al. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. Hepatology. 1995;22(5):1430-5.
8. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. Hepatology. 1998;27(2):377-82.
9. Rudic V. Bio R: Studii biomedicale si clinice. Chisinau.2007. 375 p.
10. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003;39:187-92.

UNELE PARTICULARITĂȚI FARMACOLOGICE ALE ACIDULUI HIALURONIC

**Veaceslav Gonciar¹, Corina Scutari¹, Rodica Peredelcu¹, Vasile Cazacu¹,
Cristina Popa¹, Oleg Scutari²**

Catedra Farmacologie și farmacie clinică¹, Dispensarul Dermatovenerologic Municipal²

Summary

Some pharmacological aspects of hyaluronic acid

Hyaluronic acid can be recommended as a drug for external and parenteral use as a rheological, inflammatory, protective, proliferative, immunomodulatory remedy, for stimulating the synthesis of hemoglobin and as an auxiliary pharmaceutical substance for topical use. Ever-growing needs of AH for pharmaceutical and cosmetic properties require pharmacological investigations and new clinical studies of the AH as auxiliary pharmaceutical substance for the elaboration of medicinal forms in association with other active substances.

Rezumat

Acidul hialuronic (AH) este recomandat ca remediu medicamentos cu proprietăți reologice, antiinflamatoare, protective, proliferative, imunomodulatoare, pentru stimularea sintezei hemoglobinei și în calitate de excipient pentru uz topic. Necesitățile mereu crescânde de AH pentru farmaceutică și cosmetică impun investigații în scopul cercetărilor proprietăților

farmacologice noi, testării clinice a AH în calitate de substanță farmaceutică auxiliară pentru elaborarea formelor medicamentoase în asociație cu alte substanțe active.

Acidul hialuronic (AH) este un compus ubicvitar în țesuturile organismelor animale, constituind substanța de baza a țesutului conjunctiv, matricea extracelulară și citoscheletul. Structura chimică și stereometrică a moleculei, masa moleculară mare, viscozitatea mare a soluției, elasticitatea, hidrofilia, prezența pe membrana celulară a receptorilor specifici determină și calitățile biologice ale acidului hialuronic. Grație acestor calități 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 [3].

Prima comunicare despre capacitatea extractului din testicule bovine de a majora permeabilitatea țesuturilor a fost făcută de F. Duran-Reynals în 1928, pe care l-a numit factorul de răspândire (engl. spreading factor), datorită capacității de a accelera distribuția vaccinilor virale de la locul administrării. În 1931 un factor similar a fost obținut din spermatozoizi, iar în 1936-1937 Karl Meier și colaboratorii au demonstrat capacitatea acestui factor (factor de difuzie) de a degrada polizaharidele obținute din corpul vitros și bacterii (streptococi). Autorii respectivi în 1940 introduc termenul de hialuronidază pentru a denumi grupa de enzime, capabile să scindeze mucopolizaharidele acide. Proprietățile unice ale AH au centrat 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 [2]. Ulterior AH a fost utilizat cu succes pentru substituirea corpului vitros al ochiului. În calitate de bioprotector mecanic AH se utilizează cu succes în oftalmo-chirurgie, artrochirurgie și artroplastică, la implantarea protezelor mecanice și grefarea țesuturilor, protecția plăgilor și tratamentul combustiilor pielii [3, 8]. În chirurgia abdominală și pelvio-abdominală AH se folosește pentru a inhiba creșterea țesutului conjunctiv și formarea aderențelor peritoneale, pleurale și pericardice [6]. În dermatologie AH se mai folosește pentru protecția pielii, formarea barierelor semipermeabile în tratamentul eczemei, ulcerelor 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.

Substrate ale hialuronidazei sunt mucopolizaharidele: acidul hialuronic, condroitina, condroitina sulfat, dermatanul sulfat, precum și derivații oligozaharidici. Dermatanulfatul mai puțin se supune hidrolizei de către hialuronidază, deoarece este ca substrat și inhibitor al acestei enzime.

Inhibitori ai hialuronidazei pot fi unii polianioni, asemănători cu substratele (heparina, keratanulfatul), precum și metalele grele (îndeosebi Cu și Fe).

Hialuronidazele tip I hidrolizează legăturile beta-N-acetilhexozaminice cu formarea produselor finale — tetrazaharide cu aminozaharida terminală. Hialuronidaza testiculară și lizozomală sunt capabile să manifeste activitate transglicozilatică, manifestată prin transferul fragmentelor dizaharidice în moleculele substratelor. Hialuronidaza testiculară este activă la un pH 4-7 (este mai termostabilă în comparație cu celelalte), iar cea lizozomală și submandibulară la pH-3,5-4,5.

Hialuronidaza tip II hidrolizează legăturile beta-glucuronidice exclusiv în acidul hialuronic cu formarea de tetrazaharide ce conțin acid glucuronic la capătul redus al moleculei. Este activă la un pH-6.

Hialuronidaza tip III hidrolizează legăturile beta-N-acetilhexozaminice cu dehidratarea concomitentă a rezidului de acid uronic.

Hialuronidaza are și funcție de enzimă digestivă (bacterii, saliva vertebratelor). Activitate majorată a hialuronidazei s-a constatat și în multe linii de celule ale tumorilor maligne, fapt ce deschide perspective de a obține preparate cu activitate antihialuronidazică în calitate de remedii antitumorale.

În calitate de preparate în medicină se folosește preponderent hialuronidaza testiculară, obținută din testiculele de bovine. Hialuronidaza streptococică se folosește pentru diagnosticul infecțiilor streptococice. Concentrații majore de hialuronidază în urină servește în calitate de test diagnostic în cancerul vezicii urinare.

Se disting următoarele preparate ale hialuronidazei:

- monocomponente-hialuronidaza (lidaza, hidaza-imBio, ronidaza, actinoghial, hyason etc.);
- imobilizate - hialuronidaza imobilizată;
- combinate - longhidaza (hialuronidaza+polioxidoniu), lasonil (hialuronidaza+heparinoid);
- recombinat - hialuronidaza umană recombinată.

Hialuronidaza, este prezentă în matricea interstițială a țesutului conjunctiv și în lichidele biologice, îndeosebi în testicule, splină, plasmă, lichidul sinovial, rinichi, ficat, macrofage, corp ciliar și iris. Ea se conține în complexe celulare și secretele spermatozoizilor, agenților patogeni, veninul șerpilor și insectelor, secretul lipitorilor.

Hialuronidaza reprezintă enzima care catalizează depolimerizarea și hidroliza acidului hialuronic și altor polizaharide (condroitina, condroitina-4 sulfat, condroitina-6 sulfat) ce conțin grupele amino-, aceto-, sulfatate și carboxilice, prezente în țesutul interstițial și membranele celulare. Glucozaminglicanele, depolimerizate sub acțiunea hialuronidazei, își pierd proprietățile: viscozitatea, capacitatea de a cupla apa, ionii metalelor, formarea de proteine colagenice în fibre. Ca rezultat se mărește permeabilitatea membranelor și barierele biologice cu trecerea lichidului în spațiile interstițiale, crește elasticitatea țesutului conjunctiv, amplituda mișcărilor în articulații, precum și se reduce formarea și progresarea contracturilor, proceselor adezive. Enzima, prin acțiunea sa de scădere a viscozității mediilor bogate în acid hialuronic, intervine în numeroase procese biologice și fiziologice din organism, inclusiv în modificările determinate în lizozomi și matricea extracelulară în timpul multiplicării normale și tumorale a celulelor. Ea facilitează migrarea celulară, iar cea eliberată de spermatozoizi este un factor esențial în fecundarea ovulului. De asemenea, hialuronidaza reprezintă unul din factorii activi din venin, iar secretată de unele bacterii, favorizează propagarea în organism a unor germeni patogeni.

Hialuronidaza, cunoscută și sub denumirile de Lidaza, Ronidaza etc., este greu solubilă în apă și posedă o activitate mică (64 UA), se supune denaturării, acțiunii inhibitorilor enzimelor și conține un șir de impurități, ce limitează utilizarea clinică. Întru rezolvarea acestor dezavantaje s-a obținut un derivat ce conține hialuronidaza pe bază de manitol sau obținerea enzimei din bacterii. Ultimele însă sunt mai toxice ca cele obținute din țesuturile animalelor, scindează doar acidul hialuronic, dar nu influențează asupra condroitinei, condroitinei sulfat și glucozaminglicanilor țesutului conjunctiv, ce limitează eficacitatea.

Longhidaza reprezintă un conjugat dintre hialuronidază și polioxidoniu. Ultimul reprezintă o matrice cu masă moleculară mare, care posedă și activitate biologică - acțiune imunomodulatoare, detoxicantă, antioxidantă. În preparat s-a folosit hialuronidaza obținută din testiculele de bovine. Enzima reprezintă un polipeptid cu masa moleculară 63000-90000 și cu o activitate de 1000-2500 UI/mg [4].

Longhidaza, prin prezența polioxidoniului, micșorează faza acută a inflamației, reglează sinteza (crește sau micșorează) mediatorilor inflamației (interleikina-1, factorul de necroză tumorală etc.), manifestă efect imunomodulator (crește rezistența la infecții, intensifică răspunsul imun celular).

Lasonilul reprezintă o combinație dintre heparinoid și hialuronidaza utilizată în leziunile nedeschise cauzate de accidente sau activități sportive, precum: entorse, contuzii, hematoame, edeme ale articulațiilor, cicatrice, hemoroizi, flebite sau/și tromboflebite, tromboze superficiale,

varice sau ulcer varicos. Hialuronidaza contribuie la creșterea permeabilității dermei cu difuziunea heparinoidului prin piele cu penetrarea în țesuturile adiacente și sânge cu manifestarea proprietăților anticoagulante [4, 9].

Hialuronidaza imobilizată, obținută printr-o metodă de nanotehnologie, a manifestat un efect hepatoprotector important la animalele cu hepatită toxică, indusă prin tetraclorură de carbon. Preparatul a determinat un efect anticoalestatic, antiinflamator și antisclerotic. Efectul a fost însoțit de stimularea precursorilor măduvii osoase, mobilizarea lor în sângele periferic și migrarea acestor celule în organele-țintă cu creșterea numărului celulelor progenitoare parenchimotoase în ficat [9].

Hialuronidaza umană recombinată, obținută prin ingineria genetică, a fost aprobată în SUA în calitate de adjuvant ce crește absorbția și distribuția altor remedii injectabile (insulina, morfina, anestezicele locale etc.).

Studiile experimentale și clinice au demonstrat că preparatul a contribuit la accelerarea absorbției insulinelor umane și analogilor lor cu ameliorarea profilului glicemic (nivelului glucozei în sânge și hemoglobinei glicozilate) la bolnavii cu diabet zaharat tip 1 și 2. Coadministrarea hialuronidazei cu insulinele umane și analogii lor a crescut picul concentrației plasmatice a insulinei și a redus timpul atingerii concentrației maxime cu micșorarea variabilităților individuale ale farmacocineticii insulinei. La pacienți s-a constatat echilibrarea glicemiei postprandiale și s-a micșorat riscul hipoglicemiilor [5, 7].

Astfel, acidul hialuronic obținut din cordoane ombilicale umane, creste de cocos 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.

AH și-a găsit utilizare și în calitate de substanță farmaceutică auxiliară. Masa moleculară mare, proprietățile hidrofile 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 [1, 4].

În prezent producția și utilizarea acidului hialuronic în toată lumea este în continuă creștere [2, 3]. Intre timp, în Republica Moldova nu există preparat autohton cu conținut de AH, obținut din creste de cocos și corp vitros bovin. Din preparatele farmaceutice internaționale a fost înregistrată Curiozina (Ungaria), iar din produsele cosmetice pe piață sunt prezente câteva articole de import, prețul cărora este destul de costisitor pentru piața farmaceutică autohtonă. Nici medicii de profil respectiv (traumatologii, reumatologii, oftalmologii, combustiologii, dermatologii și al.) nu dispun de o gamă variată de preparate cu conținut de acid hialuronic.

Necesitățile mereu crescânde de AH pentru farmaceutică și cosmetică impun investigații în scopul cercetărilor proprietăților farmacologice noi, căutarea surselor locale de AH, cercetarea inofensivității și biocompatibilității AH la diferite moduri de administrare, elaborarea metodelor de obținere și producție a acidului hialuronic autohton, a derivaților chimici și a preparatelor medicamentoase în baza acestei substanțe.

Toate cele expuse determină necesitatea testării clinice a proprietăților biologice ale acidului hialuronic în calitate de substanță farmaceutică auxiliară pentru elaborarea formelor medicamentoase în asociere cu alte substanțe active.

Bibliografie

1. Bezdrîghin 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. Bezdrîghin 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. Bezdrîghin 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. 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.

UNELE EFECTE ALE INTERACȚIUNII ASOCIERII IZOTURON-PROPRANOLOL CU OXIGENUL HIPERBARIC LA NIVELUL METABOLISMULUI LIPIDIC

Eduard Cheptea, Veaceslav Gonciar

Catedra Farmacologie și farmacie clinică, Centrul Științific al Medicamentului

Summary

Some effects of the izoturone and propranolol association interaction with hyperbaric oxygen on the lipidic metabolism level

In the experiments on rats the effects of the izoturone and propranolol association 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, esterified cholesterol, total lipoproteins, $\alpha+\gamma$ -lipoproteins, β -lipoproteins and cholesterol of total lipoproteins and of their fractions. Association of the izoturone (20 mg/kg) and propranolol (1,5 mg/kg) in normobaric conditions provoked the decrease of the content of total lipids and the increase of concentration of total phospholipids, triglycerids, β -lipoproteins and cholesterol of β -lipoproteins. A complex metabolic interaction of the level of lipidic and lipoproteinic metabolism on the simultaneous prescription of izoturone and propranolol combination and HBO was revealed. In majority of cases the association of izoturone and propranolol and HBO reciprocally normalized the modification of parameters of lipidic metabolism, in some - pharmacological agents act similarly manifesting a tendency of effects accumulation.

Rezumat

În experimente pe șobolani au fost studiate efectele interacțiunii asocierii izoturon și propranolol cu oxigenul hiperbaric (OHB) la nivelul metabolismului lipidic. OHB (6 ata 50 min) a cauzat majorarea concentrației plasmatice de lipide totale, fosfolipide totale, colesterol esterificat, lipoproteine totale, $\alpha+\gamma$ -lipoproteine, β -lipoproteine și colesterol al lipoproteinelor totale și fracțiilor lor. Asocierea izoturonului (20 mg/kg) și propranololului (1,5 mg/kg) în condiții normobarice a micșorat conținutul plasmatic de lipide totale și majorarea concentrației de fosfolipide totale, trigliceride, β -lipoproteine și colesterol al β -lipoproteinelor. La administrarea concomitentă a asocierii izoturonului și propranololului cu OHB s-a observat o interacțiune complexă la nivelul metabolismului lipidic și lipoproteic. În majoritatea cazurilor