

UNELE EFECTE ALE INTERACȚIUNII ASOCIERII IZOTURONULUI, DIAZEPAMULUI, PROPRANOLOLULUI CU OXIGENUL HIPERBARIC LA NIVELUL METABOLISMULUI LIPIDIC

Eduard Cheptea, Veaceslav Gonciar

Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

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

In the experiments on rats the effects of the izoturone, diazepam 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), diazepam (5 mg/kg) and propranolol (1,5 mg/kg) in normobaric conditions provoked the increase of the concentration of total lipids, triglycerides, esterified cholesterol, β -lipoproteins, cholesterol of β -lipoproteins and the decrease of the content of total lipoproteins, $\alpha+\gamma$ -lipoproteins and cholesterol of $\alpha+\gamma$ -lipoproteins. A complex metabolic interaction at the level of lipidic and lipoproteic metabolism on the simultaneous prescription of izoturone, diazepam and propranolol combination and HBO was revealed. In majority of cases the association of izoturone, diazepam and propranolol and HBO reciprocally corrected the modifications 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 izoturonului, diazepamului și propranololului 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 de colesterol al lipoproteinelor totale și al fracțiilor lor. Asocierea izoturonului (20 mg/kg), diazepamului (5 mg/kg) și propranololului (1,5 mg/kg) în condiții normobarice a crescut concentrația de lipide totale, trigliceride, colesterol esterificat, β -lipoproteine, colesterol al β -lipoproteinelor și a diminuat conținutul de lipoproteine totale, $\alpha+\gamma$ -lipoproteine, colesterol al $\alpha+\gamma$ -lipoproteinelor. La administrarea concomitentă a asocierii izoturonului, diazepamului și a propranololului cu OHB s-a observat o interacțiune complexă la nivelul metabolismului lipidic și lipoproteic. În majoritatea cazurilor combinația izoturonului, diazepamului și a propranololului și a OHB au corectat reciproc modificările indicilor metabolismului lipidic, în altele – agenții farmacologici au acționat similar, manifestând o tendință de acumulare a efectelor.

Actualitate

Se cunoaște, că principiul activ curativ în hiperbarooxigenoterapie este oxigenul hiperbaric (OHB), care, ca orice alt medicament, se administrează într-o priza, nictemiral și pentru o cură. Actualmente nu există o concepție unică despre dozele curative ale OHB, deși ultimul are o aplicare largă în tratamentul complex al diferitelor maladii și intoxicații (12, 21, 6, 8, 15, 37, 34, 23, 29, 22, 24, 31, 32, 35, 44), însă posibilitatea evoluției efectelor adverse, chiar până la intoxicație cu oxigen, limitează apelarea frecventă la această metodă (31, 35, 16, 3, 4, 2, 1, 7, 28). 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 schimba efectul farmacologic al medicamentelor (33, 35). Analiza detaliată a mecanismelor acțiunii OHB asupra animalelor intacte și cu diferite patologii, efectuată pe parcursul a mai multor ani, a servit drept bază (25) în stabilirea concepției metabolice a acțiunii OHB, care ulterior a fost desfășurată (26, 27, 32, 35). Multe probleme ce țin de studiul acțiunii OHB asupra organismului sunt elucidate în

ample și valoroase cercetări de specialitate (2, 3, 7, 12, 16, 32, 15, 35, 4), însă aspectul metabolic al interacțiunii medicamentelor cu OHB, profilaxia efectelor toxice ale OHB în aceste lucrări sunt elucidate insuficient. Conform concepției sus-numite, evoluția intoxicației cu oxigen este legată, în temei, de modificările proceselor metabolice ca urmare a activării peroxidării lipidelor de către radicalii liberi care se formează în exces (30, 16, 2, 35, 13, 9, 20, 4). În literatura de specialitate există comunicări despre modificări considerabile ale metabolismului lipidic cauzate de OHB în regim toxic (10, 14, 17, 18). Totodată, reieșind din aceste considerente, diagnosticul și profilaxia acțiunii nedorite (toxice) a OHB și a medicamentelor pot fi stabilite pe analiza modificărilor indicilor metabolismului respectiv. În comunicările anterioare s-a demonstrat că asocierea izoturonului cu diazepamul și cu propranololul, ca și în preparatele solitare previn sindromul convulsiv și edemul pulmonar cauzate de OHB. În acest timp, este cunoscut faptul că preparatele sus-numite posedă acțiune antioxidantă. Prezintă interes investigarea interacțiunii dintre combinația izoturon, diazepam și propranolol și oxigenul hiperbaric la nivelul metabolismului lipidic.

Obiective

S-a propus realizarea unui studiu vis-a-vis de interacțiunea asocierii izoturon, diazepam și propranolol 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 șobolani albi, masculi cu masa corporală de 180-250 g, care au fost întreținuți 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. Următorul lot (martorul 3) l-a reprezentat animalele cărora li s-a injectat intraperitoneal izoturon (20 mg/kg), diazepam (5 mg/kg) și propranolol (1,5 mg/kg). Șobolanii din acest lot s-au întreținut în condiții atmosferice obișnuite. Animalelor din lotul 4 li s-a injectat, de asemenea, intraperitoneal izoturon, diazepam și propranolol în doze similare, cu 10-15 min înainte de ședința în hiperoxibaric. Șobolanii din loturile 2 și 4 au fost expuși exercițiului cu oxigen în barocamera S-203, cu volumul de 0,45 m³, în regimul 6 ata/50 min. Compresiunea de decompresiune a durat câte 10 min. După decompresiune șobolanii erau decapitați, iar sângele a fost colectat. În sânge s-a determinat conținutul lipidelor totale cu utilizarea setului de reactive „Lahema” (Cehia), a lipoproteinelor (LP) totale și a fracțiunilor lor (α + γ -LP, β -LP), colesterolului (CS) LP totale și a fracțiunilor lor (CS α + γ LP, CS β -LP), după metoda [4]. Nivelul fosfolipidelor (FL) totale a fost dozat după conținutul în ele a fosforului (19), al colesterolului esterificat-prin metoda cu digitonină (19), al trigliceridelor-prin reacția de culoare cu acidul cromotropic (19). Conținutul pre- β -lipoproteinelor, α -lipoproteinelor și β -lipoproteinelor s-a stabilit, de asemenea, și prin metoda electroforeză în gel de agaroză (19). Rezultatele de investigație au fost supuse analizei statistice, folosind criteriul „t” Student.

Rezultate și discuții

După cum au relevat rezultatele investigațiilor (tab.1), OHB a majorat considerabil conținutul de lipide totale (+30,6%), FL (+27,3%), CS esterificat (+55,3%) și practic, n-a influențat nivelul de TG. Despre acțiunea hiperlipidemică și hipercolesterolemică a OHB în regim toxic au comunicat și alți cercetători (10, 14, 17, 18). OHB a cauzat o creștere veridică a concentrației de LP totale (+35,4%) și a fracțiunilor lor (tab. 2). Astfel, nivelul de α + γ -LP sporește cu 31,4%, β -LP cu 47,7%. În aceste condiții s-a majorat considerabil conținutul de CS al LP totale (+38,5%) și al fracțiunilor lor în LP respective. Asadar, concentrația de CS al α + γ -LP a crescut cu 31,9% și de CS al β -LP cu 47,8%.

Tabelul 1

Indicii metabolismului lipidic la interacțiunea medicamentelor cu OHB (6 ata 50 min)

Nr. ord.	Condițiile experimentului	Indicii ($M \pm m$)			
		Lipide totale, g/l	Fosfolipide totale, g/l	Trigliceride, g/l	Colesterol esterificat, mmol/l
1.	Condiții atmosferice obișnuite (CAO) + apă purificată	3,24±0,14 (31)	1,32±0,05 (25)	0,33±0,02 (29)	0,94±0,06 (37)
2.	OHB 6 ata/50 min	4,23±0,25 * (20)	1,68±0,08 * (16)	0,32±0,03 * (26)	1,46±0,12 * (21)
3.	Izoturon+diazepam+ propranolol+apă purificată (CAO)	4,28±0,19 (10)	1,43±0,14 (10)	0,64±0,06 * (10)	1,29±0,05 * (20)
4.	Izoturon+diazepam+ propranolol+OHB (6 ata/50 min)	4,06±0,14 * (12)	1,49±0,04 * ** (12)	0,39±0,02 * (12)	0,64±0,06 * ** (11)

Notă: * - $P < 0,05$ în comparație cu animalele intacte;
 * * - $P < 0,05$ în comparație cu animalele neprotejate;
 - între paranteze este indicat numărul de animale.

Tabelul 2

Indicii metabolismului lipoproteic la interacțiunea medicamentelor cu OHB (6 ata/50 min)

Nr. ord.	Condițiile experimentului	Indicii ($M \pm m$)					
		LP totale, g/l	$\alpha + \gamma$ -LP, g/l	β - LP, g/l	CSLP totale, mmol/l	CS $\alpha + \gamma$ - LP, mmol/l	CS β - LP, mmol/l
1.	Condiții atmosferice obișnuite (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.	OHB + 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 + diazepam + propranolol	1,84 \pm 0,1* (10)	0,94 \pm 0,09* (10)	0,903 \pm 0,043* (10)	1,51 \pm 0,0,09 (10)	0,48 \pm 0,05* (10)	0,94 \pm 0,04* (10)
4.	OHB + izoturon + diazepam + propranolol	2,9 \pm 0,12 ** *** (12)	2,06 \pm 0,12 *** (12)	0,838 \pm 0,057 * (12)	1,94 \pm 0,08 * ** (12)	1,07 \pm 0,06 *** (12)	0,87 \pm 0,06 * (12)

Notă: * - P<0,05 în comparație cu animalele intacte;
 ** - P<0,05 în comparație cu animalele neprotejate;
 *** - P<0,05 în comparație cu asocierea în condiții normobarice;
 - între paranteze este indicat numărul de animale.

Tabelul 3

Indicii conținutului lipoproteinelor sanguine la interacțiunea medicamentelor cu OHB (6 ata/50 min)

Nr. ord.	Condițiile experimentului	Indicii (M±m)		
		Pre-β-LP (%)	β-LP (%)	α-LP (%)
1.	CAO + apă purificată	33,267±1,941 (13)	40,211±3,115 (13)	26,523±3,111 (13)
2.	OHB + apă purificată	23,162±1,823 * (22)	49,916±2,661 * (23)	27,845±2,632 (23)
3.	CAO+izoturon+diazepam+ propranolol	25,429±2,767 * (13)	40,301±3,88 (13)	33,5±3,661 (13)
4.	OHB+izoturon+diazepam+ propranolol	26,503±3,4 * (10)	53,086±3,866 * ** (10)	20,408±2,437 *** (10)

Notă: * - P<0,05 în comparație cu animalele intacte;
 ** - P<0,05 în comparație cu animalele neprotejate;
 *** - P<0,05 în comparație cu asocierea în condiții normobarice;
 - între paranteze este indicat numărul de animale.

La investigarea fracțiunilor lipoproteinelor prin metoda gel electroforeză (tab. 3) s-a observat, că hiperoxia a provocat o creștere esențială a nivelului de β -LP (+24,1%), fapt ce confirmă datele obținute prin metode biochimice. Se cere menționat că OHB a cauzat descreșterea bruscă a conținutului de pre-beta-lipoproteine (-30,4%).

Acțiunea hiperlipidemică a hiperoxibariei, probabil, este rezultatul creșterii nivelului de FL totale și CS esterificat. Posibil, sporirea procesului lipolitic este legată de activarea de către stresul oxidativ a complexului neuroendocrin prin hipotalamus-hipofiză-suprarenale, glanda tiroidă și, eventual, altele. În afară de aceasta, modificările metabolismului lipidic, provocate de OHB, sunt determinate, credem, de efectul membranotrop al oxigenului, influența radicalilor liberi, intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor etc.

Majorarea conținutului plasmatic de FL și CS poate surveni în rezultatul eliberării din componentele lipoproteice respective, dar și al biosintezei *de novo*. Creșterea nivelului de FL, atestată în condițiile stresului oxidativ, precum și în alte tipuri de stres, este asociată de sporirea concomitentă a conținutului de CS, fapt ce indică posibile modificări ale interacțiunilor lipid-lipidice în membranele biologice și, prin urmare ale microviscozității bistratului lipidic.

Biosinteza sporită, de asemenea, poate fi o consecință a activării inervației simpatice. Majorarea concentrației de FL și CS, care contribuie la stabilizarea bistratului lipidic și astfel, împiedică activarea excesivă a POL, poate fi atribuită mecanismelor de protecție, orientate 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- β -lipoproteinele, fapt ce conduce la creșterea nivelului acestora.

Pe de altă parte, credem, OHB provoacă modificări calitative ale apo- β -lipoproteinelor, care pierd capacitatea de a interacționa cu B-receptorii. Sporirea concentrației de CS esterificat se poate explica prin intensificarea esterificării colesterolului în plasmă prin activarea enzimei lecitin-colesterol-acil-transferaza (LCAT). Această reacție se manifestă și în alte forme de stres-sindroame. Menținerea conținutului de TG la nivelul valorilor respective la animalele intacte pe fundal de lipoliză sporită, probabil, este legată de activarea trigliceridlipazei (TGL). Modificări analogice au loc și în alte tipuri de stres.

Avem supoziția că sporirea cantității de LP de densitate înaltă sub influența OHB, constituie rezultatul modificării activității funcționale a receptorilor, care determină la scăderea accepției CS de către hepatocite. În afară de aceasta, posibil, OHB modifică calitativ apo-E-lipoproteinele. 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 plasmatic de transport al CS. Sistemul indicat este reprezentat de LP, care transportă CS în celulă – beta-lipoproteine și pre-beta-lipoproteine și LP responsabile de extragerea CS din membranele celulare – alfa-lipoproteinele. Toate lipoproteinele realizează transportul TG și al esterilor CS. După pătrunderea în patul vascular, transformarea ulterioară a LP (până la interacțiunea lor cu receptorii de internalizare) este bazată 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 lipoproteic. Acțiunea a două enzime, care participă la modificarea moleculelor lipidice-lipoproteinlipaza (LPL) și LCAT se reglează de componența lipidică și apoproteică a acelor LP, ale căror lipide prezintă substrat pentru acțiunea enzimelor. La nivelul organismului în general, activitatea proceselor care catalizează LPL și LCAT, se efectuează pe calea reglării adaptive de către hormoni (insulină, glucocorticoizi, estrogeni) a sintezei apo-lipoproteinelor, care realizează funcția de activatori sau inhibitori ai enzimelor menționate. Aceste sisteme enzimatică sunt unele dintre cele mai vulnerabile locuri în metabolismul lipidelor în patul vascular.

Metabolismul lipidic este reglat primordial de SNC. Scoarța cerebrală manifestă acțiune trofică asupra țesutului adipos, fie prin 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 în asociere cu diazepamul și propranololul în condiții atmosferice obișnuite (tab. 1) a produs o creștere considerabilă a nivelului de trigliceride (+93,9%), de colesterol esterificat (+37,2%). Totodată, s-a înregistrat sporirea concentrației de lipide totale (+32,1%) și de fosfolipide (+8,3%) dar diferența nu a fost veridică. Confruntarea efectelor combinării preparatelor cu cele ale preparatelor luate separat (comunicări anterioare), a decelat că asocierea menține direcția acțiunii tuturor preparatelor în privința colesterolului esterificat, iar în cazul lipidelor totale, fosfolipidelor totale și al trigliceridelor dimpotrivă, majorează nivelul lor. În condiții normobarice izoturonul scade veridic conținutul de fosfolipide totale, diazepamul și propranololul – al trigliceridelor. Astfel, combinația studiată, în majoritatea cazurilor, acționează contrar preparatelor administrate separat.

Asocierea izoturon+diazepam+propranolol, în condiții normobarice (tab.2), a diminuat considerabil conținutul de LP totale (-29,2%), $\alpha+\gamma$ -LP (-51,6%), CS al $\alpha+\gamma$ -LP (-52,2%) și neesențial pe cel al CS LP totale (-10,7%). S-a depistat o creștere semnificativă a concentrației de β -LP (+36,8%) și CS al β -LP (+36,2%). Confruntarea cu acțiunea separată a preparatelor a relevat că asocierea a manifestat aceeași direcție cu izoturonul în privința β -LP și CS β -LP, cu diazepamul vizând LP totale, $\alpha+\gamma$ -LP și CS $\alpha+\gamma$ -LP și opusă celorlalți indici. Combinația în comparație cu propranololul a acționat contrar în privința tuturor indicilor. Asocierea a redus considerabil concentrația de pre-beta-lipoproteine (tab. 3).

Izoturonul, în asociere cu diazepamul și propranololul, pe fundalul oxigenului hiperbaric (tab. 1) a diminuat semnificativ nivelul de fosfolipide totale (-11,3%) și de colesterol esterificat (-56,2%). Totodată, s-a observat o tendință de descreștere a conținutului de lipide totale (-4%) și de majorare a valorii respective de trigliceride (+21,9%). Se cere menționat, că asocierea modifică indicii nominalizați mai mult sau mai puțin în direcție opusă comparativ cu OHB, însă valorile lor se mențin ridicate autentic în comparație cu valorile respective, la animalele intacte. Studiul influenței combinației asupra modificărilor lipoproteinogramei (tab. 2), provocate de oxigenul comprimat, denotă o scădere veridică a conținutului de LP totale (-17,6%), și CS al LP totale (-17,1%). Asocierea, de asemenea, a redus concentrația $\alpha+\gamma$ -LP (-19,2%), β -LP (-14,1%), CS al $\alpha+\gamma$ -LP (-19,2%) și CS al β -LP (-14,7%), însă diferența a fost statistic neveridică. Este notabil că, în cazul β -LP și CS β -LP, concentrația lor rămâne veridic majorată în comparație cu valorile respective la animalele intacte. Prin metoda electroforetică s-a depistat că utilizarea concomitentă a asocierii și a OHB a majorat considerabil conținutul de beta-lipoproteine în comparație cu animalele intacte (+32,0%) și neesențial cele neprotejate (+6,3%) (tab.3). Prin urmare, combinația modifică efectele oxigenului comprimat în direcție opusă. Comparând eficacitatea asocierii preparatelor cu fiecare în parte (comunicări anterioare), se poate afirma că s-a înregistrat o acțiune antilipolitică mai puțin pronunțată față de izoturon și propranolol în privința lipidelor totale, față de propranolol în privința fosfolipidelor totale, față de trigliceride în privința tuturor preparatelor și față de propranolol în privința colesterolului esterificat.

Acțiunea antilipoproteinemică a combinației o corectează pe cea a propranololului în privința lipoproteinele totale, $\alpha+\gamma$ -lipoproteinele, colesterolul LP totale și $\alpha+\gamma$ LP, pe a izoturonului în privința β -lipoproteinelor. Astfel, se poate concluziona că această asociere prezintă un șir de priorități în raport cu fiecare preparat administrat separat.

Oxigenul hiperbaric pe fondalul combinației izoturonului cu propranololul și diazepamul, (tab. 1) a redus concentrația de lipide totale (-5,2%), de trigliceride (-39,1%), de colesterol esterificat (-50,4%) și a majorat-o pe cea fosfolipidelor totale (+4,2%), însă diferența dintre valori a fost neveridică. În toate cazurile, afară de FL totale, combinația a falsificat efectele asocierii în condiții normobarice. Comparând acțiunea hiperoxiei asupra efectelor, se poate

observa că direcția acțiunii hiperoxiei pe fundalul izoturonului, diazepamului și a propranololului s-a menținut, în general, în toate cazurile.

Hiperoxibaria pe fundalul asocierii izoturonului cu diazepamul și cu propranololul (tab. 2) a majorat semnificativ conținutul de lipoproteine totale (+57,6%), alfa+gama-lipoproteine (+119,1%), colesterol al alfa+gama-lipoproteinelor (+122,9%) și neveridic pe cel de colesterol al lipoproteinelor totale (+26%). Totodată, s-a depistat o descreștere neînsemnată a conținutului de beta-lipoproteine (-7,2%), colesterol al acestor lipoproteine (-7,5), dar valorile date rămân veridic majorate în comparație cu valorile respective la animalele intacte (+27% și 26%). Studiul efectuat prin metoda electroforetică a demonstrat că OHB pe fundalul asocierii a majorat semnificativ conținutul de beta-lipoproteine (+31,7%). Astfel, hiperoxibaria a modificat, într-o măsură sau alta, efectele asocierii în direcție contrară în privința tuturor indicilor. La compararea influenței hiperbarooxiei asupra efectelor asocierii cu acțiunea gazului asupra efectelor izoturonului, s-a relevat că direcția nu s-a păstrat decât în cazul colesterolului alfa+gama-lipoproteinelor, pe care asocierea îl modifică semnificativ în direcție opusă. Compararea influenței hiperbarooxiei asupra efectelor combinației cu acțiunea OHB asupra efectelor diazepamului a decelat că oxigenul comprimat a acționat în aceeași direcție cu ultimul în privința lipoproteinelor totale, alfa+gama-lipoproteinelor, colesterolului lipoproteinelor totale și colesterolului alfa+gamma-lipoproteinelor și contrar în privința beta-lipoproteinelor și a colesterolului beta-lipoproteinelor. Compararea influenței hiperoxiei asupra efectelor asocierii cu acțiunea hiperoxiei asupra efectelor propranololului a demonstrat că oxigenul a acționat în aceeași direcție cu ultimul vizând beta-lipoproteinele, colesterolul beta-lipoproteinelor și contrar în privința lipoproteinelor totale, alfa+gama-lipoproteinelor, colesterolului lipoproteinelor totale și colesterolului alfa+gamma-lipoproteinelor.

Analizând datele obținute, se poate constata că a fost demonstrată o interacțiune complexă a asocierii izoturon+diazepam+propranolol cu oxigenul hiperbaric în regim toxic, la nivelul metabolismului lipidic și lipoproteic. Oxigenul comprimat în majoritatea cazurilor a provocat modificări esențiale atât cantitative, cât și calitative ale indicilor metabolismului lipidic și lipoproteic. În același, combinația studiată, la rândul său, influențează într-o măsură sau alta parametrii respectivi. Se cere menționat că la administrarea concomitentă a combinației, în majoritatea cazurilor, s-a atestat corecția modificărilor metabolice, provocate de OHB cu ajutorul asocierii, care a acționat contrar hiperoxiei, în alte cazuri agenții acționau în aceeași direcție sau nu s-au înregistrat modificări. Comparând interacțiunea izoturonului, diazepamului și a propranololului, administrate separat, cu oxigenul hiperbaric, în majoritatea cazurilor s-a acționat contrar efectelor produse de oxigenul comprimat, însă comparând asocierea după efectul antilipolitic, antilipoproteinemic și anticonvulsivant, putem constata că ea prezintă avantaje față de izoturon, diazepam și propranolol administrate separat.

Concluzii

1. Oxigenul hiperbaric (6 ata/50 min) a cauzat majorarea concentrației plasmatice de lipide totale, fosfolipide totale, colesterol esterificat, lipoproteine totale, alfa+gama-lipoproteine, beta-lipoproteine și de colesterol al lipoproteinelor totale și al fracțiunilor lor și a redus concentrația pre-beta-lipoproteinelor.
2. Asocierea izoturonului cu diazepamul și propranololul în condiții normobarice a produs majorarea conținutului de lipide totale, trigliceride, colesterol esterificat, beta-lipoproteine, colesterol al beta-lipoproteinelor și l-a diminuat pe cel al lipoproteinelor totale, pre-beta-lipoproteinelor, alfa+gama-lipoproteinelor, colesterolului beta-lipoproteinelor.
3. La administrarea concomitentă a asocierii izoturonului, diazepamului și a propranololului cu oxigenul hiperbaric s-a produs o interacțiune complexă la nivelul metabolismului lipidic și lipoproteic. În majoritatea cazurilor combinația și oxigenul comprimat corectează reciproc modificările indicilor metabolismului lipidic, în altele – agenții farmacologici acționează similar, manifestând tendință de acumulare a efectelor.

Bibliografie

1. Clark J.W., Lambertsen C.J. Pulmonary oxygen toxicity: a review. //Pharmacological Reviews, vol. 23, N2, 1971, p. 37-133.
2. Frank L. Developmental aspects of experimental pulmonary oxygen toxicity (Review) //Free radical Biology and medicine. – 1991. – vol. 11. – N.5. – p. 463-494.
3. Jenkinson S.G. Oxygen toxicity (Review). //New Horizons. – 1993. – vol. 1, N.4. – p. 504-511.
4. Latham, Emi; Hare, Marc; Neumeister, Michael. Hyperbaric Oxygen Therapy, Available at URL. <http://emedicine.medscape.com/article/1464149-overview>. Feb. 19, 2013.
5. 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.
6. Santamaria J.P., Williams E.T., Desautels D.A. Hyperbaric oxygen therapy in pediatrics. //Advances in Pediatrics. – 1995. – nr. 42. – p. 335-336.
7. Stogner S.W., Payne D.K. Oxygen toxicity. //Annals of Pharmacotherapy. – 1992. – V. 26. – N. 12. – P. 1554-1562.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Бобров Ю.М., Кулешов В.И., Мясников А.А. Итоги деятельности кафедры физиологии подводного плавания с 1952 по 2012 год. Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных (VIII-я Всеармейская научно-практическая конференция 15-16 марта 2012 года). Санкт-Петербург, – 2012, – с. 5-16.
12. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Гипербарическая оксигенация в сердечно-сосудистой хирургии. – М.: «Медицина», – 1974. – 336 с.
13. Воробьев К.П. Концепция механизмов лечебного и патогенного действия ГБО. //Вопросы гипербарической медицины. – М. – 2007. – №1-2. – с. 18-19.
14. Гаснаш В.Б. //Фармакологическое исследование нероболила в условиях кислорода под повышенным давлением: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Ярославль. – 1988. 25 с.
15. Гипербарическая медицина. //Под ред. Д. Матьё. М. Бином. Лаборатория знаний. – 2009. – 720 с.
16. Гипербарическая фармакология: фармакология гипероксических состояний. //Мухин Е.А., Кептя Э.Б., Николай С.Л. и др. – Кишинев: «Штиинца», – 1985. – 120 с.
17. Гончар В.И. //Фармакологическое исследование преднизолона в условиях гипербарической оксигенации: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Ярославль. – 1985. – 28 с.
18. Дубченко В.В. //Фармакология инсулина при гипербарической оксигенации: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Ярославль. – 1984. – 22 с.
19. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: «Беларусь». – 1982. – 366 с.
20. 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.

21. 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.
22. Кулешов В.И., Тюрин В.И. Оксигенотерапия. В кн.: Восстановительное лечение. Санкт-Петербург, – 1997. – с. 108-138.
23. 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.
24. Леоненко Е.В., Костенко Н.С., Бондарчук Ч.И. Гипербарическая оксигенация в комплексе интенсивной терапии. Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных (VIII-я Всеармейская научно-практическая конференция 15-16 марта 2012 года). Санкт-Петербург, – 2012, – с. 52-53.
25. Леонов А.Н. Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж. – 1980. – с. 161-168.
26. Леонов А.Н. Естественнонаучные элементы теории гипербарической медицины. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза. // Гипербарическая физиология и медицина. – 1997. – №1. – с. 14-21.
27. Леонов А.Н. Эволюционная стратегия адаптации биологических систем к гипероксии. //Вопросы гипербарической медицины. – 2007. – №1-2. – с. 24-25.
28. 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.
29. 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.
30. Очерки гипербарической фармакологии //Мухин Е.А., Кептя Э.Б., Матковский К.Л. и др. – Кишинев: «Штиинца», – 1978. – 124 с.
31. Петровский Б.В., Ефуни С.Н. Основы гипербарической оксигенации. – М.: «Медицина», – 1976. – 344 с.
32. Петровский Б.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система. – М.: «Наука», – 1987. – с. 328.
33. Резников К.М. Влияние гипербарической оксигенации на действие фармакологических средств. В кн.: Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж. – 1980. – с. 28-34.
34. 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.
35. Руководство по гипербарической оксигенации. /Под ред. С.Н. Ефуни. – М.: «Медицина», – 1986. – с. 416.
36. 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.
37. 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.