

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

combinația izoturonului cu propranololul și OHB au normalizat reciproc modificările indicilor metabolismului lipidic, în unele – agenții farmacologici acționează similar, manifestând tendință de acumulare a efectelor.

Actualitatea

Este cunoscut, că remediul curativ în oxigenobaroterapie este oxigenul hiperbaric (OHB) care, ca și orice medicament, are doză pentru o dată, nictimerală și pentru cură. Actualmente lipsește o concepție unică despre dozele curative ale oxigenului hiperbaric, deși ultimul are o aplicare largă în tratamentul complex al diferitelor boli și intoxicații [11, 20, 5, 7, 36, 14, 22, 33, 28, 21, 30, 31, 34], însă posibilitatea evoluției efectelor adverse, chiar până la intoxicație cu oxigen, limitează aplicarea vastă a acestei metode [30, 34, 15, 3, 2, 27, 6, 1]. 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 [32]. Analiza detaliată a mecanismelor acțiunii OHB asupra animalelor intacte și cu diverse patologii, efectuată pe parcursul a mai multor ani, a servit drept temelie [24] în fundamentarea concepției metabolice a acțiunii OHB, care ulterior a fost desfășurată [25, 26, 31, 34]. Multe probleme ce țin de studiul acțiunii OHB asupra organismului sunt elucidate în ample și valoroase cercetări de specialitate [2, 3, 6, 11, 15, 31, 14, 34], 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 [29, 15, 2, 34, 12, 8, 19]. În literatura de specialitate sunt comunicări despre schimbări esențiale ale metabolismului lipidic, cauzate de OHB în regim toxic [9, 13, 16, 17]. Totodată, reieșind din aceste considerente, diagnosticul și profilaxia acțiunii toxice a OHB și medicamentelor pot fi bazate pe aprecierea modificărilor indicilor metabolismului respectiv. În comunicările anterioare s-a demonstrat, că asocierea izoturonului cu propranololul previne sindromul convulsiv și edemul pulmonar, cauzate de OHB. Prezintă interes investigarea interacțiunii combinației izoturon și propranolol cu oxigenul hiperbaric la nivelul metabolismului lipidic.

Obiectivele

S-a propus realizarea unui studiu vis-a-vis de interacțiunea asocierii izoturon 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 180-250 g, ce s-au 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. Următorul lot (martorul 3) a cuprins animalele cărora li s-a injectat intraperitoneal izoturon 20 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, deasemenea, intraperitoneal izoturon și propranolol într-aceleași doze cu 10-15 min înaintea ședinței de hiperoxibarie. Șobolanii din ultimul lot 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 (α + γ -LP, β -LP), colesterolului (CS) LP totale și fracțiunilor lor (CS α + γ -LP, CS β -LP) după metoda [4]. Nivelul fosfolipidelor totale (FL) a fost dozat după conținutul în ele a fosforului [18], colesterolului

esterificat prin metoda cu digitonină [18], trigliceridelor prin reacția de culoare cu acidul cromotropic [18]. 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 esterificat (+55,3%) și practic n-a influențat nivelul de TG. Despre acțiunea hiperlipidemică și hipercolesterolemică a OHB în regim toxic au comunicat [10, 13, 16, 17]. 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 de CS al LP totale (+38,5%) și al fracțiunilor lui în lipoproteinele respective. Astfel, concentrația de CS al $\alpha+\gamma$ -LP a crescut cu 31,9%, de CS al β -LP cu 47,8%.

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, 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 poate fi rezultatul eliberării 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 ce, posibil, indică la modificările interacțiunilor lipid-lipidice în membranele biologice și, prin urmare, microviscozității bistratului lipidic.

Biosinteza sporită, deasemenea, 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 duce la creșterea nivelului acestora. Pe de altă parte, probabil, OHB provoacă modificări calitative ale apo-B, care pierd capacitatea de a interacționa cu B-receptorii. Sporirea concentrației de CS esterificat se poate lămuri 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. Păstrarea conținutului de TG la nivelul valorilor respective la animalele intacte pe fondal de lipoliză sporită, probabil, este legată de activarea trigliceridlipazei (TGL). 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 duce 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 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 colesterolului din membranele celulare – alfa-lipoproteinele. Toate lipoproteinele realizează transportul TG și esterilor CS. După pătrunderea în patul vascular, transformarea ulterioară a LP (până la interacțiunea lor cu receptorii de 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).

Tabelul 1

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

Nr. ord.	Condițiile experimentului	Indicii ($M \pm m$)			
		Lipidele totale, g/l	Fosfolipidele totale, g/l	Trigliceridele, g/l	Colesterolul esterificat, 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.	O ₂ +apă purificată	4,23±0,25* (20)	1,68±0,08* (16)	0,32±0,03 (26)	1,46±0,12* (21)
3.	CAO+izoturon+propranolol	2,37±0,13* (10)	1,65±0,1* (10)	0,43±0,03* (10)	1,08±0,11 (10)
4.	O ₂ +izoturon+ propranolol	2,56±0,12* (10) **	1,22±0,05** (10)	0,27±0,03 (10)	0,54±0,04* (10) **

Tabelul 2

Indicii metabolismului lipidic 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	CS LP totale, mmol/l	CS $\alpha + \gamma$ -LP, mmol/l	CS β -LP, mmol/l
1.	CAO+apă purificată	2,6±0,08 (53)	1,94±0,08 (53)	0,66±0,059 (53)	1,69±0,049 (53)	1,004±0,041 (53)	0,69±0,03 (53)
2.	O ₂ +apă purificată	3,52±0,25* (18)	2,55±0,21* (18)	0,975±0,087* (18)	2,34±0,16* (18)	1,324±0,109* (18)	1,02±0,09* (18)
3.	CAO+izoturon+propranolol	2,71±0,17 (10)	1,77±0,14 (10)	0,931±0,076* (10)	1,89±0,12 (10)	0,92±0,07 (10)	0,97±0,08* (10)
4.	O ₂ +izoturon+propranolol	2,15±0,1* ** (10) ***	1,34±0,09* ** (10) ***	0,813±0,014* (10)	1,54±0,05* (10) **	0,69±0,05* ** (10) ***	0,84±0,01 (10)*

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

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

*** - $P < 0,05$ în comparație cu indicii respectivi la administrarea preparatelor în condiții normobarice;

CAO - condiții atmosferice obișnuite; - în paranteze este indicat numărul animalelor.

Excesul de substrat este inductorul sintezei apo-lipoproteinei, iar nivelul acestor proteine în sânge programează toate etapele metabolismului lipoproteic 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 substraturi 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) 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 în asociere cu propranololul, pe fondalul oxigenului hiperbaric a diminuat semnificativ nivelul de lipide totale (-39,5%), fosfolipide totale (-27,4%), colesterol esterificat (-63%) și neesențial – a trigliceridelor (-15,6%), modificând astfel efectele OHB în direcție opusă. Studiul influenței combinației asupra modificărilor lipoproteinogramei, provocate de oxigenul comprimat, denotă o scădere veridică a nivelului de lipoproteine totale (-39%), alfa+gama-lipoproteine (-47,5%), colesterolului lipoproteinelor totale (-34,2%), colesterolului alfa+gama-lipoproteinelor. Asocierea, de asemenea a redus concentrația beta-lipoproteinelor (-16,6%) și colesterolului beta-lipoproteinelor (-17,7%), însă diferența a fost statistic neveridică. Astfel, combinația modifică efectele oxigenului comprimat în direcție opusă. Comparând eficacitatea asocierii preparatelor cu fiecare în parte (comunicări anterioare), se poate menționa, că s-a observat o acțiune antilipolitică și antilipoproteinemică mai pronunțată atât față de izoturon, cât și față de propranolol.

Combinația izoturonului cu propranololul în condiții atmosferice obișnuite a produs o scădere considerabilă a nivelului de lipide totale (-26,8%) și o creștere – a fosfolipidelor totale (+25%) și trigliceridelor (+30,3%). Totodată, s-a observat sporirea concentrației de colesterol esterificat (+14,9%), dar diferența nu a fost veridică. Confruntarea efectelor asocierii cu efectele preparatelor separat (comunicare anterioară) a demonstrat că combinația păstrează direcția acțiunii izoturonului în privința lipidelor totale și colesterolului esterificat, iar a fosfolipidelor totale și trigliceridelor – dimpotrivă – majorează nivelul lor. Combinația acționează contrar propranololului față de toți indicii (majorează fosfolipidele, trigliceridele, și reduce colesterolul esterificat), cu excepția lipidelor totale, care se schimbă într-aceeași direcție, adică le scade.

Combinația izoturonului cu propranololul a mărit considerabil conținutul de beta-lipoproteine (+25,9%) și colesterol al beta-lipoproteinelor (+40,5%). S-a decalat o creștere nesemnificativă a concentrației de lipoproteine totale (+4,2%) și colesterol al lipoproteinelor totale (+11,8%), descreștere a alfa+gama-lipoproteinelor (-8,8%) și colesterolului alfa+gama-lipoproteinelor. Aceeași direcție a acțiunii s-a observat și la utilizarea izoturonului, afară de alfa+gama-lipoproteine și colesterolul alfa+gama-lipoproteinelor pe care preparatul practic nu le modifică. Combinația în comparație cu propranololul a acționat contrar în privința conținutului de alfa+gama-lipoproteine, beta-lipoproteine, colesterol al alfa+gama-lipoproteinelor și colesterol al beta-lipoproteinelor. Asocierea a atenuat acțiunea hiperlipoproteinemică a beta-adrenoliticului și acționează analogic în privința colesterolului lipoproteinelor totale.

Oxigenul hiperbaric pe fondalul combinației izoturonului cu propranololul a redus considerabil concentrația de fosfolipide totale (-26,1%), trigliceride (-37,2%) și colesterol esterificat (-50%). Nivelul de lipide totale a avut o tendință de creștere (+8%). În toate cazurile oxigenul comprimat a falsificat efectele asocierii în condiții normobarice. La compararea acțiunii hiperoxiei asupra efectelor numai a izoturonului, se poate observa că direcția acțiunii hiperoxiei pe fondalul izoturonului s-a păstrat în toate cazurile afară de trigliceride, când oxigenul a acționat într-aceeași direcție cu preparatul, măbind conținutul acestora. La confruntarea influenței

hiperoxiei asupra efectelor propranololului s-a observat aceeași direcție a acțiunii în privința lipidelor totale (tendință de sporire), iar în restul cazurilor – acțiune contrară (descreșterea conținutului de fosfolipide, trigliceride și colesterol esterificat).

Hiperoxia pe fondalul asocierii izoturonului cu propranololul a redus semnificativ nivelul de lipoproteine totale (-20,7%), alfa+gama-lipoproteine (-24,3%), colesterol al lipoproteinelor totale (-18,5%) și colesterol al alfa+gama-lipoproteinelor (-25%). Conținutul de beta-lipoproteine și colesterol al beta-lipoproteinelor a fost redus nesemnificativ (-12,7% și -13,4% respectiv). Astfel, hiperoxia a modificat efectele asocierii în direcție contrară în privința lipoproteinelor totale, colesterolului lipoproteinelor totale și colesterolului beta-lipoproteinelor, pe când în privința alfa+gama-lipoproteinelor și colesterolului alfa+gama-lipoproteinelor a acționat într-aceeași direcție. La confruntarea influenței hiperoxiei asupra efectelor asocierii cu acțiunea gazului asupra efectelor izoturonului, s-a demonstrat că direcția se păstrează, afară de beta-lipoproteine și colesterolul beta-lipoproteinelor, pe care oxigenul practic nu le modifică. Compararea influenței hiperoxiei asupra efectelor combinației cu acțiunea hiperoxiei asupra efectelor propranololului a decilat că oxigenul comprimat a acționat într-aceeași direcție cu ultimul în privința lipoproteinelor totale, alfa+gama-lipoproteinelor, colesterolului lipoproteinelor totale, colesterolului alfa+gama-lipoproteinelor și contrar în privința beta-lipoproteinelor și colesterolului beta-lipoproteinelor.

Analizând datele obținute, se poate conchide, că a fost demonstrată o interacțiune complexă a asocierii izoturon+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. Totodată, și combinația studiată influențează într-o măsură sau alta parametrii respectivi. De menționat, că la administrarea concomitentă a combinației în majoritatea cazurilor s-a observat corecția modificărilor metabolice, provocate de OHB cu ajutorul asocierii, care a acționat contrar hiperoxiei, în alte cazuri agenții acționau într-aceeași direcție sau nu le-au modificat. Comparând interacțiunea izoturonului și propranololului administrate separat cu oxigenul hiperbaric, în majoritatea cazurilor ele au acționat contrar efectelor produse de oxigenul comprimat, însă confruntând asocierea după efectul antilipolitic și antilipoproteinemic, se poate constata, că ea are prioritate atât față de izoturon, cât și față de propranolol.

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 colesterol al lipoproteinelor totale și fracțiunilor lor.
2. Combinația izoturonului cu propranololul în condiții normobarice a produs descreșterea conținutului de lipide totale și majorarea fosfolipidelor totale, trigliceridelor, beta-lipoproteinelor și colesterolului beta-lipoproteinelor.
3. La administrarea concomitentă a asocierii izoturonului și 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 unele – 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, v.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. 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.
5. Santamaria J.P., Williams E.T., Desautels D.A. Hyperbaric oxygen therapy in pediatrics. //Advances in Pediatrics.- 1995.- nr. 42.- p. 335-366.
 6. Stogner S.W., Payne D.K. Oxygen toxicity. //Annals of Pharmacotherapy.- 1992.- V.26.- N.12.- P.1554-1562.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Гипербарическая оксигенация в сердечно-сосудистой хирургии.- М.: «Медицина», 1974.- 336 с.
 12. Воробьев К.П. Концепция механизмов лечебного и патогенного действия ГБО. //Вопросы гипербарической медицины.- М.- 2007.- №1-2.- с. 18-19.
 13. Гаснаш В.Б. //Фармакологическое исследование нероболила в условиях кислорода под повышенным давлением: Автореф.дисс.канд.мед.наук.- Ярославль.- 1988.- 25 с.
 14. Гипербарическая медицина. //Под ред. Д. Матьё. М. Бином. Лаборатория знаний.- 2009.- 720 с.
 15. Гипербарическая фармакология: фармакология гипероксических состояний. /Мухин Е.А., Кептя Э.Б., Николай С.Л. и др.- Кишинев: «Штиинца», 1985.- 120 с.
 16. Гончар В.И. //Фармакологическое исследование преднизолона в условиях гипербарической оксигенации: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Ярославль.- 1985.- 28 с.
 17. Дубченко В.В. //Фармакология инсулина при гипербарической оксигенации: Автореф.дисс.канд.мед.наук.- Ярославль.- 1984.- 22 с.
 18. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: «Беларусь».- 1982.- 366 с.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Кулешов В.И., Тюрин В.И. Оксигенобаротерапия В кн.: Восстановительное лечение.- Санкт-Петербург.-1997.-с. 108-138.
 22. 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.
23. 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.
 24. Леонов А.Н. Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж.- 1980.- с. 161-168.
 25. Леонов А.Н. Естественнонаучные элементы теории гипербарической медицины. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза. //Гипербарическая физиология и медицина.- 1997.-№1.- с. 14-21.
 26. Леонов А.Н. Эволюционная стратегия адаптации биологических систем к гипероксии. //Вопросы гипербарической медицины.- 2007.- №1-2.- с. 24-25.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Очерки гипербарической фармакологии //Мухин Е.А., Кептя Э.Б., Матковский К.Л. и др. Кишинев: «Штиинца», 1978.- 124 с.
 30. Петровский Б.В., Ефуни С.Н. Основы гипербарической оксигенации. .- М.: «Медицина», 1976.- 344 с.
 31. Петровский Б.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система.- М.: «Наука», 1987.- 328 с.
 32. Резников К.М. Влияние гипербарической оксигенации на действие фармакологических средств. В кн.: Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж.- 1980.- с. 28-34.
 33. 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.
 34. Руководство по гипербарической оксигенации. /Под ред. С. Н. Ефуни. - М.: «Медицина», 1986.- 416 с.
 35. 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.
 36. 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.