

10. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей М.: Литтерра 407–17.
11. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии”.2008,стр. 72-73
12. Никонов Е.Л., Рогачиков Ю.Е. Патопфизиология фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени. 2006
13. Полунина Т.Е., Маев И.В. Алкогольная болезнь печени. 2008
14. Щербинина М.Б. Возможности Симепара в лечении хронических диффузных заболеваний печени. Zdrovie Ukraini .nr.17, 2008, стр. 72-73
15. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2005, 2, с.2-11

ANALIZA COMPARATIVĂ A ACȚIUNII DERIVAȚILOR IZOTIOUREICI PROFETUR ȘI METIFERON ÎN REACTIVITATEA VASCULARĂ ADRENERGICĂ

Nadejda Todiraș¹, Ianuș Corețchi²

1- studentă , Facultatea Medicină Generală, gr.1316;

2- rezident- magistr; catedra Farmacologie și farmacologie clinică

(Coordonator științific – Ecaterina Stratu, doctor în medicină, conferențiar universitar)

(∞ în baza proiectului programului de Stat)

Summary

A comparative analysis of the effects of isothiourea derivatives profetur and metiferon on the adrenergic vascular reactivity

The purpose of this study was to investigate the effects of S-isothiourea derivatives metiferon and profetur on the noradrenalin and phenylephrine induced vasoconstriction. Using organ bath technique, were examined contractility of isolated thoracic aorta rings from the rat. We establish that pretreatment with metiferon and profetur significantly increased vasopressor effects of neselective adrenergic receptor agonist noradrenaline and α_1 selective receptor agonist phenylephrine. Further investigation is required to ensure the effects of new S-isothiourea derivatives on systemic arterial pressure hypotension.

Sumar

Au fost investigate efectele derivaților izotioureici metiferon și profetur în vasoconstricția indusă de noradrenalină și fenilefrină. Contractilitatea inelelor preparate din aorta de șobolan a fost examinată cu ajutorul băii de perfuzie a organului izolat. S-a constatat că pretratarea cu metiferon și profetur au crescut semnificativ acțiunea vasoconstrictoare a noradrenalinei, agonist neselectiv al receptorilor adrenergici și a fenilefrinei, agonist selectiv al adrenoreceptorilor α_1 . În perspectivă este utilă investigarea acțiunii noilor derivați izotioureici în cadrul stărilor patologice însoțite de hipotensiune arterială sistemică.

Actualitate

Complexitatea mecanismelor care stau la baza vasomotricității, interacțiunea și interdependența unui număr mare de factori cu acțiune locală sau diseminată vin să evidențieze oportunitatea fiziologică a reactivității vasculare în homeostazia organismului, inclusiv cea circulatorie. Descoperirile științifice din ultimele decenii au permis formularea unor concepții moderne privind reglarea neurohormonală a tonusului vascular și, prin urmare, a circulației sanguine.

Un rol important în menținerea homeostaziei circulatorii deține factorul endotelial de relaxare (EDRF) identificat ca fiind monoxidul de azot (NO), descoperirea căruia a lansat un șir

de investigații de proporții în domeniul variației tonusului vascular [1]. Evidențierea substanțelor care modifică eliberarea de NO a făcut posibilă investigarea rolului acestuia în acțiunea remediilor cu efect vasotrop. De circa un deceniu este cunoscut efectul vasoconstrictor al inhibitorilor sintezei de NO, însă realizările aplicative ale acestui fenomen, în practica medicală sunt deocamdată solitare.

Cercetările clinico-experimentale efectuate pe parcursul a mai multor decenii de către savanții autohtoni în cadrul catedrei Farmacologie, farmacologie clinica [2,5,6] au condus la elaborarea și implementarea în practica medicală a derivaților izotioureici și alchilizotioureici, remedii farmacologice cu efect antihipotensiv pronunțat. Ulterior s-a demonstrat că efectele vasoconstrictoare ale derivaților tioureei în bună parte sunt datorate inhibiției specifice a sintezei de NO. Derivații izotioureici ce posedă acțiune antihipotensivă includ compuși cu lanț scurt de hidrocarbură, cum sunt S-metilzotiuroniu (metiron), S-etilizotiuroniu (izoturon), și derivați ce conțin fosfor, așa ca dietilfostatul – S-etilizotiuroniu (difetur), izopropilfosfitul- S-izopropilzotiuroniu (**profetur**), dimetilfosfat-S-metil-zotiuroniu (**metiferon**) ș.a. Analiza structurii chimice a acestor derivați demonstrează că substanțele sunt înrudite după gruparea guanidinică sau amidinică cu L-arginina, aminoacid de bază, implicat în formarea NO.

Scopul lucrării constă în investigarea acțiunii derivaților izotioureici profetur și metiferon în răspunsul vasotrop al agoniștilor adrenergici.

Pentru realizarea scopului au fost trasate următoarele obiective:

1. Determinarea modului de implicare a profeturului și metiferonului în reactivitatea vasculara la aplicarea adrenomimeticului neselectiv noradrenalina.
2. Elucidarea acțiunii profeturului și metiferonului în vasoconstricția indusă de adrenomimeticul α_1 selectiv fenilefrina.

Materiale și metode

Experimentele au fost efectuate în baia de perfuzie a organului izolat folosind sistemul Data Acquisition Software Package TSE (Technical & Scientific Equipment GmbH, Germania) cu programul computerizat BMON. Acțiunea agenților vasotropi a fost evaluată folosind ca model experimental inelul izolat din aortă de șobolan.

După exanghinarea animalelor aorta toracală a fost prelevată, preparată de țesutul conjunctiv adiacent adventiceii și separată în inele cu lățimea 2-3mm care au fost montate în băițele de perfuzie termostatare (37°C) ce conțineau mediul de perfuzie Krebs-Henseleit (pH 7.4) barbotat cu carbogen. Inelele au fost menținute pentru echilibrare timp de 90-120 minute cu înlocuirea mediului de perfuzie din băițe la fiecare 15 min. Inițial a fost investigată contractibilitatea maximală a inelelor prin utilizarea KCl 140 mM, după care viabilitatea funcțională a endotelului vascular prin injectarea carbacolinei 10^{-5}M în platoul de contracție indus de fenilefrina 10^{-5}M . Toate substanțele utilizate în experimente au fost dizolvate în apă injectabilă. Datele obținute au fost apreciate conform criteriului t-Student.

Rezultate și discuții

Analiza curbelor doză-efect obținute în cadrul experimentelor indică că fenilefrina comparativ cu NA a determinat o vasoconstricție mai pronunțată în toate concentrațiile aplicate. Acest fenomen ar fi explicat prin participarea diferitor tipuri de receptori, implicați în promovarea efectelor vasotrope ale acestor agoniști adrenergici.

Fenilefrina acționează specific pe receptorii α_1 adrenergici, condiționând activarea fosfolipazei C și declanșarea turnoverului inozitol trifosfatului, determinând astfel creșterea intracelulară de Ca^{2+} .

NA, agonist adrenergic neselectiv, acționează asupra tuturor receptorilor adrenergici. În peretele vascular, receptorii adrenergici de tip α_1 sunt localizați atât pe miocitele netede, cât și pe celulele endoteliale [4].

Efectul constrictor al fenilefrinei subliniază prioritatea numerică a receptorilor α_1 situați pe miocitele netede vasculare asupra celor localizați pe endoteliocite, fapt dependent de calibrul vasului. În arterele de șobolan de calibru mediu receptorii adrenergici de tip α_1 au distribuție similară la nivelul intimei și adventiției, iar cei de tip α_2 predomină în intimă [3]. Totodată, prin activarea receptorilor β adrenergici NA determină creșterea cAMP și, prin urmare, vasorelaxare.

Tabel

Valorile vasoconstricției inelelor de aortă de șobolan la acțiunea noradrenalinei și fenilefrinei în prezență de profeturului și metiferonului

Serie experimentală		Concentrația adrenomimeticului				
		$10^{-9}M$	$10^{-8}M$	$10^{-7}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$
Noradrenalina (n=9)		0	6,78 ± 0,49	22,47 ± 1,64	35,43 ± 2,89	46,52 ± 4,06
P r e t r a t a r e	Profetur $10^{-5}M$ (n=7)	8,76 ± 0,78	21,39 ± 1,47 *	52,79 ± 4,52 *	69,48 ± 5,61 *	79,73 ± 5,64 *
	Metiferon $10^{-5}M$ (n=7)	8,69 ± 0,67	23,37 ± 1,69 *	55,62 ± 3,91 *	74,51 ± 5,39 *	82,69 ± 6,38 *
Fenilefrina (n=8)		5,31 ± 0,45	16,53 ± 1,07	36,54 ± 2,43	49,56 ± 4,15	57,78 ± 4,45
P r e t r a t a r e	Profetur $10^{-5}M$ (n=6)	8,82 ± 0,74 #	28,64 ± 1,97 #	60,33 ± 5,67 #	77,28 ± 6,05 #	83,34 ± 6,49 #
	Metiferon $10^{-5}M$ (n=6)	9,96 ± 0,71 #	30,56 ± 2,56 #	63,97 ± 5,37 #	78,34 ± 6,56 #	86,3 ± 5,98 #

Legendă: datele reprezintă % în comparație cu contractia maximă indusă prin depolarizare cu KCl 140 mM; * statistic semnificativ ($p < 0.001$) comparativ cu seria de referință Noradrenalina, iar # semnificativ în raport cu seria Fenilefrina.

Atât metiferonul, cât și profeturul nu au modificat valorile tonusului bazal al vasului izolat, fapt ce indică că substanțele date nu acționează în calitate de agoniști asupra structurilor vasculare implicate în promovarea acțiunii contractile a musculaturii netede vasculare. Efecte asemănătoare au fost obținute anterior în cadrul investigării acțiunii vasotrope ale derivaților izotioureici izoturon și difetur [2].

Rezultatele obținute în cazul aplicării NA pe fundal de pretratare a mediului de perfuzie cu profetur și metiferon au stabilit o potențare semnificativă a valorilor vasoconstrictoare. Astfel, NA în concentrația $10^{-9}M$ a indus efect vasoconstrictor, fapt ce nu a fost observat în lipsa derivaților izotioureici. Tendința de potențare a efectelor vasoconstrictoare a NA a fost în descreștere odată cu aplicarea concentrațiilor majore. Metiferonul și profeturul au triplat platoul constrictor al NA $10^{-8}M$ și cu circa 74% în cazul aplicării adrenomimeticului în doza $10^{-5}M$.

Profeturul și metiferonul au potențat semnificativ nivelul constrictor și în cazul stimulării vasului cu fenilefrina, dar mai puțin decât în experimentele cu NA. S-a constatat că derivații izotioureici au stimulat contractibilitatea vasculară la aplicarea fenilefrinei în toate concentrațiile. Răspunsul decelat la aplicarea fenilefrinei în dozele cumulative $10^{-9}M$ - $10^{-5}M$ a crescut cu circa 70-75% indiferent de doza adrenomimeticului.

Așadar, în cadrul experimentelor noastre, s-a constatat că substanțele metiferon și profetur de sine stătător nu induc acțiune vasoconstrictoare asupra vasului izolat, dar sporesc considerabil

acțiunea vasopresoare a agoniștilor adrenergici NA și fenilefrina. Ambele substanțe cercetate au indus acțiune de stimulare a reactivității adrenergice aproximativ în manieră similară.

Noul grup de compuși izotioureici cu acțiune non-adrenergică deschide o largă perspectivă de aplicare în practică, fiind utilizați în tratamentul diferitor boli și stări patologice, însoțite de hipotensiunea arterială acută, precum și în profilaxia și corecția dereglărilor hemodinamice și metabolice în supradozarea diverselor remedii vasodilatatoare, inclusiv ganglioblocantelor și adrenoblocantelor.

Concluzie

Derivații izotioureici metiferon și profetur potențiază semnificativ acțiunea vasoconstrictoare a noradrenalinei, adrenomimetic neselectiv și al fenilefrinei, agonist α_1 selectiv al receptorilor adrenergici.

Bibliografie

1. Furchgott, R.F.; Zawadzky, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, 288, p.373-6.
2. Stratu, E. Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotioureici. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2001.
3. Rajanayagam, M.A.; Rand, M.J. Differential activation of adrenoceptor subtypes by noradrenaline applied from the intimal or adventitial surfaces of rat isolated tail artery. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1993, 20(12), p.793-9.
4. Zschauer, A.O.; Sielczak, M.W.; Smith, D.A.; Wanner, A. Norepinephrine-induced contraction of isolated rabbit bronchial artery: role of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor activation. *J. Appl. Physiol.*, 1997, 82(6), p.1918-25.
5. Гикавый, В.И.; Мухин, Е.А.; Ершова, И.Н. Влияние изотурона и его комбинации с ганглиоблокаторами на системную гемодинамику при травматическом шоке. *Фармакология и токсикология*, 1986, 5, с.76-80.
6. Парий, Б.И. Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адrenomиметиков и их комбинаций. Автореферат дисс. канд. мед. наук, Кишинев, 1973, 22 с.