

# STAREA METABOLISMULUI PROTEIC LA INTERACȚIUNEA FENTOLAMINEI CU OXIGENUL HIPERBARIC

Eduard Cheptea

Catedra Farmacologie și Farmacie clinică, Centrul Științific în domeniul medicamentului

## Summary

### *The state of proteinic metabolism on the interaction of phentolamine and hyperbaric oxygen*

A complex metabolic interaction on the level of proteinic metabolism on the simultaneous prescription of phentolamine and hyperbaric oxygen (3 ata, 60 min) was revealed. In some cases phentolamine and hyperbaric oxygen reciprocally normalized the modification of parameters of metabolism, in others pharmacological agents act similarly manifesting a tendency of accumulation of the effects.

## Rezumat

La administrarea concomitentă a fentolaminei cu oxigenul hiperbaric (3 ata, 60 min) s-a depistat o interacțiune metabolică complexă la nivelul metabolismului proteic. În unele cazuri fentolamina și oxigenul hiperbaric reciproc normalizează modificările parametrilor metabolismului, în altele – agenții farmacologici acționează similar manifestând tendință de acumulare a efectelor.

## Actualitatea temei

Actualmente oxigenul hiperbaric (OHB) se utilizează pe scară largă în practica de reanimare și terapie intensivă, de asemenea în tratamentul multor maladii și intoxicații, un rol important în patogenia cărora îl joacă hipoxia [1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12]. În majoritatea cazurilor OHB se folosește în asociere cu alte metode, inclusiv cu substanțe medicamentoase. De aici rezultă problema interacțiunii medicamentelor cu OHB. După cum este cunoscut medicamentele, pe de o parte, cât și oxigenarea hiperbarică, pe de alta, pot cauza diferite efecte adverse, inclusiv la nivelul metabolic. Din aceasta reiese problema profilaxiei efectelor nedorite ale hiperoxiei cu ajutorul medicamentelor și, invers, profilaxia efectelor adverse ale medicamentelor cu ajutorul hiperoxibariei. În comunicările anterioare s-a demonstrat, că fentolamina eficient previne un șir de efecte toxice, inclusiv la nivelul metabolic, provocate de OHB. După cum se știe, evoluția intoxicației cu oxigen este legată în temei de modificarea proceselor metabolice, ca consecință a activării peroxidării lipidelor de radicalii liberi [11]. În literatura de specialitate sunt lucrări unice, în care se comunică despre modificările unui sau altui indice ale metabolismului proteic. Se cunoaște că proteinele îndeplinesc o multitudine de funcții variate importante. Prezintă interes efectuarea studiului interacțiunii fentolaminei cu oxigenul hiperbaric la nivelul metabolismului proteic.

## Obiectivele lucrării

Ne-am propus să realizăm un studiu vis-a-vis de interacțiunea fentolaminei cu OHB la nivelul metabolismului proteic, urmărind să evaluăm posibilitatea corecției reciproce a modificărilor metabolismului proteic provocate de acești agenți.

## Material și metode de cercetare

Programul de experimente a inclus cercetările unui lot de animale, șobolani albi masculi cu masa corporală 180-300 g, ce s-au întreținut în condiții atmosferice obișnuite (normobarice) – lotul intact. Al doilea lot l-au constituit animalele supuse oxigenării hiperbarice. Șobolanilor din aceste două loturi de referință li s-a injectat intraperitoneal apă purificată pentru injecții 0,2 ml/100 g masă corporală. Al treilea lot l-au alcătuit animalele cărora li s-a administrat intraperitoneal fentolamină (5 mg/kg) și s-a întreținut în condiții normobarice. Șobolanilor din al patrulea lot li s-a injectat fentolamină într-aceeași doză și au fost supuse oxigenării hiperbarice.

Șobolanii loturilor doi și patru au fost supuși exercițiului cu O<sub>2</sub> în barocamera S-203 cu volumul de 0,45 m<sup>3</sup> în regimul curativ 3 ata 60 min. Medicamentul și apa purificată s-au injectat cu 10-15 min înainte de ședința. Apoi animalele s-au instalat în cutii speciale de barocameră, s-a închis iluminatorul și pe parcursul a 10 min s-a efectuat purjarea barocamerei cu oxigen medicinal din butelie pentru înlăturarea aerului. Compresiunea și decompresiunea au alcătuit câte 5 min. După decompresiune șobolanii erau decapitați și li s-a colectat sângele. În serul sanguin a fost determinată cantitatea proteinei totale prin metoda unificată a biuretului [4], prin metoda de electroforeză pe membrane de acetatceluloză cu separarea fracțiunilor proteice [4]. Concentrația ureei în serul sanguin s-a dozat după reacția de culoare cu diacetil-monooxim (complexul de diagnostic firma „Lahema” Cehia). După cantitatea de uree s-a calculat azotul ureei. Rezultatele de investigații au fost supuse analizei statistice folosind criteriul t-Student.

### **Rezultate obținute, discuții**

La fracționarea proteinelor plasmatică prin metoda de electroforeză s-a observat că OHB a cauzat creșterea veridică a coeficienților albumine/gama-globuline (+32,6%), albumine/globuline (+10,99%) și diminuarea nivelului de gama-globuline (-21,4%). În aceste condiții s-a depistat numai tendința de scădere a concentrației de proteină totală (-5,6%), beta-globuline (-6%), globuline totale (-5%) și spre sporire a concentrației albuminelor (+5,5%), alfa<sub>1</sub> și alfa<sub>2</sub>-globulinelor (+15,1% și 7,7% respectiv). OHB scade considerabil cantitatea de uree în serul sanguin cu 26,6% și azotului ureei cu 37,9%. În comunicările anterioare s-a demonstrat că OHB a provocat creșterea veridică a cantității de proteină totală în miocard și o descreștere autentică în ficat, rinichi și creier, ce mărturisește despre o anumită redistribuire a proteinei totale între organe. Despre acțiunea hipoproteinemică și scăderea nivelului de uree, de azot al ureei în serul sanguin al șobolanilor la acțiunea OHB în regimuri curative (2 și 3 ata) au comunicat [3, 10]. Rezultatele obținute mărturisesc despre modificările calitative și cantitative ale fracțiunilor proteice. Hipoproteinemia, probabil, este legată de micșorarea conținutului de gama-globuline. Pe de altă parte, OHB conduce la „deschiderea” barierelor histo-hematice la șobolani pe contul schimbărilor metabolice în endoteliul vaselor și capilarelor (А.А.Синичкин, 1989). Probabil, redistribuirea proteinei totale în organe, de asemeni dintre sânge și organe este consecința acestor modificări a permeabilității barierelor histo-hematice sub influența hiperoxiei. Hiperalbuminemia ce are loc sub influența OHB, probabil, este condiționată de sporirea funcției proteinsintetice a ficatului. И.М.Тартышников (1989) leagă creșterea activității proteinsintetice cu eficiența superioară a majorării activității anabolizante a genelor sub influența OHB. Despre acțiunea anabolică a OHB, probabil, mărturisesc și datele obținute referitor la scăderea conținutului de uree și azot al ureei în serul sanguin al șobolanilor. Hiperalbuminemia joacă un rol anumit la dezvoltarea tulburărilor permeabilității barierelor histo-hematice. Aceste efecte predetermină acțiunea patochimică a OHB, de asemeni dereglarea funcțiilor fiziologice și statusul imunologic al organismului (А.А.Синичкин, 1989). Despre ultimul mărturisește hipogamaglobulinemia observată în experimentele efectuate. Este cunoscut că masa principală de gama-globuline o alcătuiesc proteinele care posedă proprietățile funcționale ale imunoglobulinelor, iar modificarea conținutului lor în serul sanguin reflectă procesele imunobiologice. Probabil tulburările metabolismului proteic la acțiunea regimului curativ al OHB este o manifestare de adaptare a organismului la factorul stresant cum este hiperoxia.

La administrarea prealabilă a fentolamnei înainte de instalarea șobolanilor în mediul hiperoxibaric nu s-au observat modificări esențiale în conținutul majorității indicilor investigați ai metabolismului proteic. S-a depistat numai o tendință de scădere a nivelului de proteină totală (-6,4%), albuminelor (-6,8%), alfa<sub>1</sub>-globulinelor (-7,3%), coeficienților albumine/gama-globuline (-19,8%) și albumine/globuline (11,9%) și o majorare nesemnificativă a concentrației de alfa<sub>2</sub>-globuline (+8,3%), beta-globuline (+19,9%), gamaglobuline (+11,4%) și globuline totale (+5,8%). Fentolamina pe fondalul OHB a majorat esențial concentrația de uree (+64,8%) și a azotului ureei (+64,03%). De menționat, că s-a observat numai o tendință de acțiune a preparatului într-aceeași direcție cu OHB în privința proteinei totale, alfa<sub>2</sub>-globulinelor și efect

contrar la determinarea concentrației albuminelor, alfa<sub>1</sub>-globulinelor, beta-globulinelor, gama-globulinelor, globulinelor totale, coeficienților albumine/gama-globuline și albumine/globuline, totodată considerabil în privința ureei și azotului ureei. Astfel, blocantul neselectiv al alfa-adrenoreceptorilor joacă un rol neunivoc în efectele antioxidative referitor la indicii metabolismului proteic.

Fentolamina în condiții atmosferice obișnuite a cauzat diminuarea veridică a conținutului de proteină totală (-10,8%), gama-globuline (-34,1%), globuline totale (-13,1%) și a majorat considerabil nivelul de albumine (14,6%), coeficienții albumine/ gama-globuline (+69,7%) și albumine/globuline (+33%). Preparatul a manifestat tendință de scădere a nivelului de alfa<sub>1</sub>-globuline (-6,9%) și de creștere a beta-globulinelor (+4,5%), practic ne influențând la aceasta cantitatea de alfa<sub>2</sub>-globuline. Fentolamina esențial a ridicat nivelul de uree în serul sanguin (+80,8%) și de azot al ureei (+52,7%).

Hiperoxibaria pe fondalul fentolaminei a redus esențial conținutul sanguin al albuminelor (-14,1%), coeficienții albumine/ gama-globuline (-37,2%) și albumine/globuline (-26,4%). Hiperoxia în aceste condiții a majorat veridic concentrația de gama-globuline (+32,8%) și a globulinelor totale (+15,7%). OHB a manifestat tendință spre creștere a nivelului de alfa<sub>1</sub>-globuline (+2,2%), alfa<sub>2</sub>-globuline (+22,8%), beta-globuline (+7,95%) și practic n-a schimbat acesta al proteinei totale. Astfel, comparând rezultatele obținute referitor la influența hiperoxibariei asupra efectelor provocate de fentolamină, se poate constata că oxigenul a acționat într-aceeași direcție cu preparatul în privința conținutului de beta-globuline și contrar medicamentului asupra nivelului de albumine, alfa<sub>1</sub>-globuline, alfa<sub>2</sub>-globuline, gama-globuline, globuline totale și coeficienților albumine/ gama-globuline, albumine/globuline. Hiperoxia modifică contrar esențial efectele fentolaminei în ceea ce se referă la conținutul de uree (-33,1%) și de azot al ureei (-33,3%). Fentolamina după datele [13] posedă capacitate de a inhiba peroxidarea lipidelor. Afară de aceasta, după datele [14] fentolamina micșorează concentrația sanguină de TTG, T<sub>4</sub> și T<sub>3</sub> care, după cum se știe, agravează efectele toxice ale hiperoxiei. Se presupune, că numai blocada alfa-adrenoreceptorilor este insuficientă pentru înlăturarea efectelor metabolice, deoarece în aceste condiții crește activitatea beta-adrenoreceptorilor sub influența catecolaminelor circulante sporite de stresul oxidativ.

Reieșind din cele expuse, se poate conchide că la administrarea concomitentă a alfa-adrenoliticului neselectiv fentolamina și OHB s-a depistat o interacțiune metabolică complexă la nivelul metabolismului proteic. În unele cazuri fentolamina și oxigenul hiperbaric reciproc normalizează modificările parametrilor metabolismului proteic, în altele – agenții farmacologici acționează similar manifestând o tendință de acumulare a efectelor.

### **Concluzii**

1. Oxigenul hiperbaric în regim curativ a cauzat majorarea coeficienților albumine/ gama-globuline, albumine/globuline. În aceste condiții s-a depistat descreșterea nivelului plasmatic de gama-globuline, uree și azotului ureei.
2. Fentolamina în condiții normobarice a provocat scăderea considerabilă a conținutului de proteină totală, gama-globuline, globuline totale și a majorat esențial nivelul de albumine, coeficienții albumine/ gama-globuline și albumine/globuline, de uree și azot al ureei.
3. La administrarea concomitentă a fentolaminei cu OHB s-a depistat o interacțiune complexă la nivelul metabolismului proteic. În unele cazuri agenții farmacologici reciproc normalizează modificările parametrilor, în altele – acționează similar manifestând o tendință de acumulare a efectelor.

### **Bibliografie**

1. Воробьев К.П. //Гипербарическая физиология и медицина. - 2002.-№1.- с. 39.
2. Воробьев К.П. //Вопросы гипербарической медицины.- М.- 2007.- №1-2.- с.18-19.
3. Гаснаш В.Б. Фармакологическое исследование нероболила в условиях кислорода под повышенным давлением: Автореф. дис. канд. мед. наук. Ярославль.-1988.-25 с.

4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: «Беларусь».- 1982.- с.31-33, 43-45.
5. Колчина Е.Я. // Гипербарическая физиология и медицина.- 2005.-№2.- с. 22-24.
6. Кулешов В.И., Тюрин В.И. Оксигенобаротерапия. //В кн.: Восстановительное лечение.- Санкт-Петербург.- 1997.- с.108-138.
7. Кулешов В.И., Охотников С.В., Шевченко С.Б. //Баротерапия в комплексном лечении раненных, больных и пораженных.- Санкт-Петербург.- 2003.- с. 24-28.
8. Осташков К.В., Исраилова Д.М., Карпов Л.И., Тюрин В.И. // Баротерапия в комплексном лечении раненных, больных и пораженных.- Санкт-Петербург.- 2009.- с. 34.
9. Патарая С.А. // Вопросы гипербарической медицины.- М.- 2006.- №1.- с. 28-31.
10. Петровский Б.В., Ефуни С.Н. Основы гипербарической оксигенации.- М.: «Медицина».- 1978.- 344 с.
11. Петровский Б.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система.- М.: «Наука».- 1987.- 328 с.
12. Шабанова Т.В., Кондырева А.Ю. // Баротерапия в комплексном лечении раненных, больных и пораженных.- Санкт-Петербург.- 2009.- с. 47.
13. Яснецов В.С., Евсеев А.В., Гукасов В.М., Матюшин А.И. //Фармакология и токсикология.- 1990.- т.53.- №5.- с. 45-47.
14. Lewinski A., Ryzewska M., Pawlikowski M., Owczarczyk I. //Endokrinologie.- 1981.- vol.78, N2-3/- p. 216-266.

## CORELAȚIA DINTRE STRUCTURA CHIMICĂ ȘI ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A NITROCOMPUȘILOR SINTETICI

Nicolae Bacinschi<sup>1</sup>, Victor Ghicavii<sup>1</sup>, Vasile Bortă<sup>2</sup>, Iacob Guțu<sup>3</sup>,  
Nicolae Pușcaș<sup>2</sup>, Sergiu Calancea<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Catedra farmacologie și farmacologie clinică

<sup>2</sup>Catedra microbiologie, virusologie și imunologie

<sup>3</sup> Catedra Chimia Analitică și Organică, Universitatea de Stat din Moldova

(□ - în baza proiectului programei de stat)

### Summary

#### *Correlation between chemical structure and antimicrobial activity of synthetic nitrocompounds*

Antimicrobial activity of nitrofuran derivatives nitroimidazols, 5-nitro-8-oxychinolones, cloramfenicol and synthetic hydrozones is determined by the obligatory presence of nitro group, and particularities of spectrum of action are correlated with the radicals included in the lateral structures. The researches in this domain will allow the obtaining of the new synthetics compounds with antibacterian, antiprotozoic, and antifungic concomitant actions.

### Rezumat

Activitatea antimicrobiană a derivaților nitrofuranului, nitroimidazolului, 5-nitro-8-oxichinolonei, cloramfenicolului și bis-hidrazonelor acidului tartaric este determinată de prezența obligatorie a grupei nitro, iar particularitățile spectrului de acțiune sunt corelate cu radicalii incluși în catenele laterale. Cercetările în acest domeniu vor permite de a obține compuși sintetici noi cu acțiune antibacteriană, antiprotozoică și antifungică.

În calitate de preparate antimicrobiene timp de mai multe decenii se utilizează chimioterapicele sintetice ce conțin grupa nitro – derivații nitrofuranului (nitrofurantoina, furazidina, nifuratel, nitrofur, nifurtoinol, nifuroxazida, furazolidona etc.), derivații nitroimidazolului (metronidazol, nimorazol, tinidazol, ornidazol, secnidazol, tenonitrazol,