

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,

aminotrozol etc.), derivații 5-nitro-8-oxichinolonei (nitroxolina etc.). Prezența grupei nitro este importantă și pentru acțiunea antibacteriană a cloramfenicolului. Pentru nitrocompuși este caracteristică o dezvoltare lentă a rezistenței, iar aceasta are un caracter încrucișat numai în interiorul clasei date de substanțe. E necesar de menționat că tulpinile de microbi rezistente la beta-lactamine, aminoglicozide, tetraciline, fluorochinolone, sulfamide sunt sensibile la substanțele ce conțin grupa nitro (1,3,4,6,7).

Derivații nitrofuranului reprezintă o grupă de remedii chimioterapice sintetice obținute prin introducerea în poziția 5 a furanului a grupei nitro cu formarea a 5-nitro-2-furfurilidenhidrazonelor (fig.1), iar activitatea antimicrobiană și particularitățile spectrului de acțiune depind de radicalii substituiți în poziția 2 a lanțului lateral (1, 3, 4,5,6).

După spectrul de acțiune nitrofuranii sunt similari antibioticelor cu spectru larg de tipul cloramfenicolului, care conține grupa nitro aromatică. Nitrofuranii sunt activi față de microorganismele care pot prezenta rezistență la alte preparate antibacteriene. Spectrul de acțiune al nitrofuranilor include: **bacteriile gram-pozitive:** *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (*S.pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*), *Corynebacterium spp.*, *Bacillus antracis*; **bacteriile gram-negative:** *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus spp.*; **protozoare:** *Trichomonas vaginalis*, *Lambliia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*; **fungi:** *Candida albicans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*. Acțiunea bacteriostatică și/sau bactericidă a nitrofuranilor este mai manifestă față de flora gram-pozitivă (CMI – 1,1-13 mkg/ml) decât față de cea gram-negativă (CMI – 5-40 mkg/ml). Astfel, față de stafilococi, inclusiv rezistenți la benzilpenicilină, eritromicină, streptomycină, cloramfenicol, tetraciline, mai active se consideră furazolidonul, furazidina. Preparatele, de rând cu diminuarea multiplicării stafilococilor, reduc producerea de ei a toxinelor agresive (1,3,4,5,6).

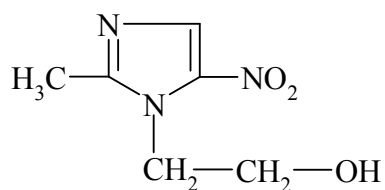
**Furazolidonul** este un derivat de nitrofuran – N-(5-nitro-furfuriliden) – 3 –amino-oxazolidon-2 cu activitate față de bacteriile gram-pozitive, dar îndeosebi gram-negative, inclusiv tulpinile rezistente la antibiotice și sulfamide. Preparatul este eficient și față de unele protozoare (trichomonade, lamblii, tripanosome) și coccidii. Din agenții infecțiilor intestinale cel mai sensibili sunt șighelele și salmonellele. Furazolidonul comparativ mai slab acționează asupra germenilor gram-pozitivi (aerobi și anaerobi), agenți ai infecțiilor purulente și anaerobe. La preparat sunt rezistenți protei și bacilul piocianic.

**Furacrilina** (1-(5-nitro-furilacrilidenamino)-1,3,4-triazol) și **furazonal** (5-nitro-2-furfuriliden-1-amino)-1,3,4-triazol) manifestă acțiune antibacteriană față de flora gram-pozitivă și gram-negativă, îndeosebi agenții dizenteriei, enteritelor, listeriozelor, datorită prezenței inelului furanic și triazolic. Preparatele sunt efective și față de tulpinile rezistente la antibiotice. Furacrilina este de circa 5-25 ori mai activă decât furazolul.

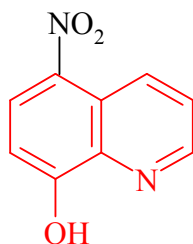
**Furazidina** (furagina) reprezintă un derivat de nitrofuran (N-(5-nitro-2-furil)-aliliden-aminohidantoina) polienic ce conține în lanțul lateral grupe vinilnive conjugate, care îi determină o activitate antimicrobiană înaltă față de microorganismele gram-pozitive (inclusiv ce formează spori) și gram-negative, rezistente la antibiotice. După influența asupra florei gram-pozitive ce provoacă infecții purulente este de 5-10 ori mai activă ca furazolidonul, însă cedează acestuia după acțiunea asupra bacteriilor gram-negative. Printre ultimele furazidina manifestă o activitate mai mare față de agenții dizenteriei.

**Nitrofurantoina** (furadonina) reprezintă N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-aminohidantoină, derivat de nitrofuran cu acțiune bactericidă și bacteriostatică față de flora gram-pozitivă și gram-negativă. O sensibilitate înaltă la preparat manifestă streptococul hemolitic, colibacilul și protei. Nitrofurantoina nu este activă față de trichomonade.

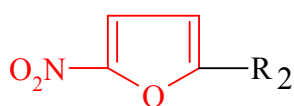
**Nitrofuralul** (furacilina) este un derivat de nitrofuran (5-nitro-2-furfuriliden)-semicarbazon) cu activitate antimicrobiană față de flora gram-pozitivă, gram-negativă și anaerobă. În afecțiunile purulente ale pielii, conjunctivei și cavităților preparatul, utilizat în calitate de antiseptic este mai eficient ca albastru de metilen și verdele de briliant.

**Derivații de nitroimidazol**

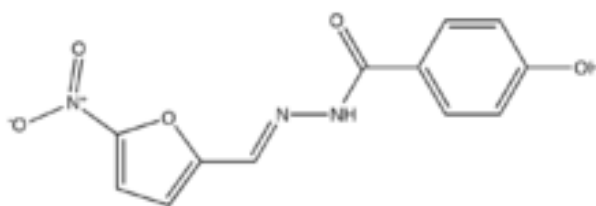
Metronidazol

**Derivații de 5-nitro-8-oxichinolină**

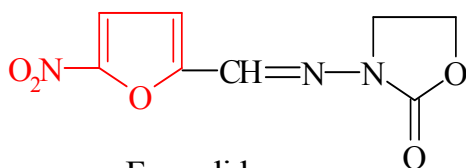
Nitroxolina

**Derivații de nitrofuran**

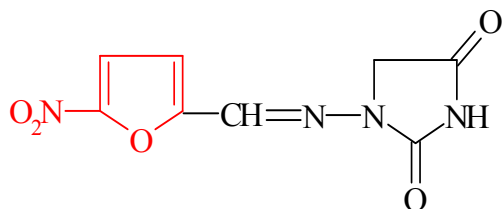
Inelul nitrofuranic



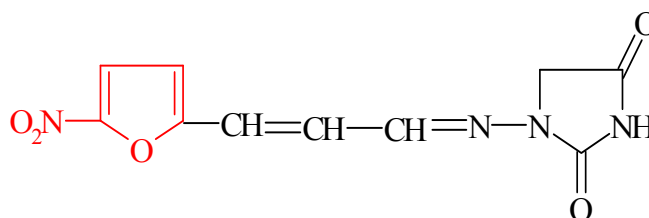
Nifuroxazida



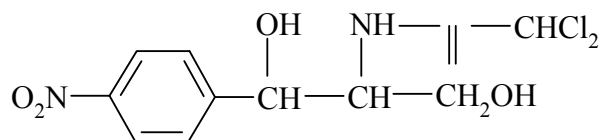
Furazolidon



Nitrofurantoina



Furazidina



Cloramfenicol

Fig.1. Structurile chimice ale unor derivați de nitrofuran, nitroimidazol, 8-oxichinolină

**Nifuroxazida** (enterofuril) reprezintă un derivat al nitrofuranului (5-nitro-2-fural) – metilen)-hidrazină) și acidului hidroxibenzoic ce manifestă activitate față de *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus pyogenes*, *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter*, *Helicobacter pylori*, *Edwarsiella*, *Citrobacter*, *Yersinia*. Preparatul este utilizat preponderent în tratamentul infecțiilor tubului digestiv fără a influența asupra florei normale a intestinului. Nifuroxazida activează

fagocitoza, crește titrul complementului, preîntâmpină dezvoltarea suprainfecțiilor bacteriene în infecțiile digestive cauzate de virusurile enterotrope.

**Nitrofurilenul** (5-nitro-2-furil)- nitroetilen) reprezintă un derivat de nitrofuran cu activitate antimicotică înaltă față de epidermofitii, trichofitii, microspori, aspergile și candida, care este mai superioară ca la nistatină și grizeofulvină. Concomitent preparatul manifestă și acțiune antibacteriană față de agenții infecțiilor purulente, care frecvent însoțesc afecțiunile micotice ale pielii.

Astfel, derivații nitrofuranului pentru activitatea antimicrobiană necesită prezență obligatorie a inelului 5-nitrofuranic, iar în funcție de radicalul din poziția 2 poate manifesta o acțiune mai intensă față de flora gram-pozitivă (semicarbazonele, aminohidantoinenele), gram-negativă (aminoxazolidonele, aminohidantoinenele, esterii cu acidul hidroxibenzoic), protozoare (aminohidantoinenele) și fungi (nitroetilenenele).

Derivații de 8-oxichinolină cu includerea în poziția a 5-a a grupei nitro (nitroxolina) spre deosebire de compușii ce conțin halogeni (chinioform (enteroseptol), clorchinaldol etc.) manifestă un spectru mai larg ce include flora gram-pozitivă și gram-negativă, precum și unii fungi (candida etc.). Nitroxolina spre deosebire de compușii halogenați exercită o acțiune sistemică datorită unei absorbții bune cu eliminarea sub formă neschimbată prin rinichi, din care considerente este de elecție în infecțiile urinare, inclusiv de etiologie mixtă (1,4, 6).

Derivații nitroimidazolului se caracterizează printr-un spectru specific de acțiune ce include: **protozoare** (Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia (Lambliia) intestinalis, Balantidium coli, Gardenerella vaginalis); **bacteriile anaerobe**: gram-pozitive (Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium (Cl.dificile), Eubacterium spp.); gram-negative (Bacteroides spp. (в т.ч. Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus), Fusobacterium spp., Veillonella spp., Prevotella spp. (Prevotella bivia, Prevotella buccae, Prevotella disiens), H. Pylori, (Campilobacter pylori). Metronidazolul este activ față de agenții anaerobi ai cavității bucale : Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Fusobacterium fusiformis, Wolinella reche, Eikenella corrodens, Borrelia vincenti, Bacteroides melaninogenicus, selenomonas spp.(1,3,4,6,7)

În ultimii ani un interes deosebit prezintă nitrocompușii derivați de bis-hidrazone prin condensarea tartraților și esterilor acidului 1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilic (2). Studiile experimentale ale acestor compuși au demonstrat că o activitate mai mare bactericidă și fungicidă au manifestat derivații ce conțin grupa nitro, inclusiv și inelul 5-nitrofuranic. Ulterior au fost sintetizați un șir de compuși ce conțin 2-3 grupe nitro, care urmează a fi studiați ca preparate cu proprietăți antibacteriene și antifungice concomitente.

Analiza datelor prezentate deschid perspective în obținerea unor compuși noi sintetici cu activitate antibacteriană, antiprotozoică și antimicotică concomitentă, care vor fi binevenite în tratamentul infecțiilor mixte de diferită localizare. Studiul comparativ al toxicității preparatelor chimioterapice sintetice (doza letală medie este cuprinsă între 100 și 300 mg/kg) utilizate deja în practica medicală ne permit să pronosticăm și o inofensivitate importantă a compușilor noi.

### **Bibliografia**

1. Stroescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale. Voi.1,2 București, 1999.
2. Guțu Ia. și coaut., Activitatea biologică a unor bis-hidrazone ale acidului (4R,5R)-2-aril-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilic. Internațional Conference of Young Researchers, VI edition, 2008, p.81
3. Гудман Г., Гильман Г. Клиническая фармакология. X-е издание, М.: 2006.
4. Клиническая фармакология. Под редакцией проф. В.Г.Кукеса, Москва, 2004
5. Падейская Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики. Инфекции и антимикробная терапия 2004, Том 06, nr. 1.
6. Страчунский Л.С., Балаусов Ю.Б., Козлов С.Н. Руководство по рациональной антибактериальной терапии. Москва, 2007.

7. Ермохин В.А. и др. Синтез и антибактериальная активность N-(нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамидов и адамантилсодержащих йодидов N – метилпиридиния. Химия. Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия, 2007, nr. 6 (56), с.378-387.

**EFICACITATEA ULEIULUI DIN SEMINȚE DE STRUGURI, ASOCIAT  
LA SCHEMA DE TRATAMENT ANTIULCEROS STANDARD  
OMEPRAZOL-CLARITROMICINĂ-METRONIDAZOL**

**Lilia Podgurschi<sup>1</sup>, Victor Ghicavii<sup>1</sup>, Doina Barba<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Catedra farmacologie și farmacologie clinică, <sup>2</sup>Boli interne №6

**Summary**

Efficacy of the grapes seed oil associated with standard anti-ulcer treatment omeprazole-claritromycine-metronidazole.

Grapes seed oil in association with the standard triple therapy (omeprazole-claritromycine-metranidazole) evolves a benefic influence on the course of the duodenal ulcer by dyspepsia and algic syndrome reduction, full ulcerative defect cicatrization with the formation of a thin scar, more rapid decrease of the inflammatory process in mucosa and a higher degree of H. pylori infection eradication in comparison with the patients who were treated after with standard scheme.

**Rezumat**

Uleiul din semințe de struguri în asociere cu terapia triplă standard omeprazol-claritromicină-metronidazol exercită influență benefică asupra evoluției ulcerului duodenal prin diminuarea mai precoce a sindromului algic și dispeptic, cicatrizarea completă a leziunilor ulceroase cu formarea de cicatrice fine, diminuare mai rapidă a procesului inflamator în mucoasă, gradul înalt de eradicare a infecției H. pylori în comparație cu pacienții, tratați doar conform schemei clasice.

Ulcerul duodenal se plasează printre primele locuri în structura maladiilor tractului digestiv și rămâne în continuare o problemă majoră atât din punct de vedere medical, cât și socio-economic. Conform datelor literaturii ulcerul peptic afectează circa 10 % din populație și acest indice este în creștere permanentă în ultimii ani. Datele epidemiologice ale Centrului științifico-practic sănătate publică și menagement sanitar al RM ne denotă că în Republica Moldova incidența acestei patologii în anul 2008 a constituit 10,2 la 10 000 populație, iar recidivele și complicațiile duc la invalidizare și înrăutățirea calității vieții.

Gama variată de scheme de tratament ale ulcerului gastric și duodenal, actualmente, nu rezolvă totuși problema recidivelor și complicațiilor. Deaceea, cercetările în acest domeniu continuie în diverse direcții, ce țin de elaborarea și utilizarea medicamentelor noi eficiente, inofensive și puțin costisitoare. Una din direcțiile farmacoterapiei ulcerului peptic, pe lângă tratamentul antisecretor și antimicrobian, prevede administrarea preparatelor medicamentoase gastro- și citoprotectoare, ce accelerează capacitatea de regenerare a defectelor ulceroase ale mucoasei. Datele științifice de ultima oră, relevă, că utilizarea produselor vegetale biologic active asigură efectul farmacologic maxim, contribuind la normalizarea și stimularea proceselor metabolice, majorarea capacităților adaptive ale organismului. Una din grupele de preparate, ce posedă acțiune citoprotectoare și regeneratoare constituie uleiurile vegetale, așa ca uleiul de cătină albă, uleiul de măceș etc., care de mai mulți ani se folosesc în tratamentul complex la pacienții cu ulcer gastroduodenal.

Obținerea medicamentelor din surse naturale, inclusiv vegetale, rămâne o direcție foarte importantă în sinteza noilor compuși, în deosebi, prin tehnologiile contemporane avansate. Un