

7. M. Todiraş, V. Rudic, S. Parii, V.Gudumac, L. Rusnac, P. Golovin, T. Chiriac, V. Valica. Neamon-hepa on Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: Antioxidant properties. Curierul Medical. Nr 4, 2010. P.3-6.
8. В.М. Белоусов, М.Ю. Леонова. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Москва, 2002, 375 стр.
9. П.К.Энтони. Фармакология. Перевод с английского под редакцией Д.А. Харкевича. Москва, 2004, 378 стр.

**ACŢIUNEA MUSCULOTROPĂ COMPARATIVĂ A PROFETURULUI  
CU ALŢI COMPUŞI IZOTIOUREICI  
PE SEGMENTE DE INTESTIN IZOLAT DE ŞOBOLAN**

**Ecaterina Stratu, Victor Ghicavii, Ianoş Coreţchi**  
Catedra Farmacologie şi Farmacologie clinică

**Summary**

*The comparing musculotropic action of profetur with other izothioureic compounds on the rats intestine isolate segments*

As the result of pharmacology screening, profetur compounds on the smooth muscles of isolated parts of intestine have showed the increase of contractile activity. Contractile activity increases during administration of a higher concentration from  $1 \times 10^{-2}M$  to  $1 \times 10^{-4}M$ . The dose - effect curve goes down when the saturation of occupeid receptors is at a concentration of  $1 \times 10^{-4}M$ .

At the introduction of profetur compounds the contractile activity of bowels does not change at advance administration of atropine at  $3 \times 10^{-6}M$  concentration pirensepine at  $3 \times 10^{-6}M$  concentration.

Profetur and izoturon are not the concurrent agents of histaminoreceptors and cholinoreceptors.

**Rezumat**

În rezultatul screening-ului farmacologic compuşii izotioureici pe musculatura netedă pe segmente de intestin izolat a demonstrat creşterea activităţii contractile. Administrarea lor în concentraţie de la  $10^{-2}M$  la  $10^{-4}M$  activitatea contractilă creşte. Saturaţia receptorilor ocupaţi are loc la concentraţia  $10^{-4}M$  şi curba doză-efect se micşorează.

Pe fundalul administrării de atropină  $3 \times 10^{-6}M$  şi pirenzepină  $3 \times 10^{-6}M$  activitatea contractilă a intestinului nu se schimbă la administrarea compuşilor izotioureici profetur şi izoturon, ceea ce rezultă ca aceste substanţe farmacologice nu concurează cu receptorii histaminici s-au colinergici.

Conform rezultatelor obţinute de H. Rascova şi Z. Votava (1950) metilizotiuroniu în doza 10 mg/kg măreşte contractilitatea intestinului în experimentele efectuate pe câini. Mecanismul de acţiune al metilizotiuronului asupra musculaturii netede a fost studiat în experimentele pe organe izolate. După rezultatele lui F. Fastier şi C.S.W. Reid (1952) acetilcolina nu potenţiază acţiunea metilizotiuronului asupra activităţii contractile a intestinului izolat de iepure. Alt efect a fost observat la acţiunea histaminei, care pe fonul acţiunii metilizotiuronului a produs contracţii mai vădite asupra intestinului izolat de iepure şi cobai. (F. Fastier şi C.S.W.Reid, 1952).

După observaţiile lui F.Fastier /1950/ preparatul antihistaminic antizan diminuează activitatea stimulantă a metilizotiuronului asupra intestinului izolat la cobai, iar atropină în acest caz era neeficace.

Deoarece derivaţii izotioureici în ultimul timp capătă o utilizare mai largă în practica medicală, prezintă un deosebit interes de a efectua cercetări speciale în studierea acţiunii unui şir de compuşi ai lor asupra activităţii contractile.

## Materiale și metodă

Cercetările au fost efectuate pe intestin izolat a 54 șobolani masculi de linie Wistar, masa 180-200g, ținută la alimentație standardă cu foamea preventivă timp de 18 ore și acces liber la apă.

Cu acest scop s-a folosit metoda contractiei segmentului de intestin izolat (regiunea ileonului) de șobolan cu aprecierea curbei cumulative „doza-efect” (Van Rossum-1963). În calitate de „agonist de control” s-a folosit acetilcolina. Segmentul de intestin cu lungimea de 2 cm s-a spălat cu soluție Ringer Loc (NaCl-9,0g, NaHCl-0,5g, CaCl<sub>2</sub>-0,24g, KCl-0,42g, MgSO<sub>4</sub>-0,3g, NaH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-0,2g, glucoza-2,0g, la un litru de apă distilată), încălzită până la 37 °C.

Segmentul intestinal se instala în camera termostatică la 37°C cu aerație permanentă și se unia la un traductor, care permitea măsurarea puterii contractiilor musculare a intestinului în regim izometric. Traductorul era mecanismul de interpretare în sistema automatizată "Organul izolat", instalată în laboratorul de neurofarmacologie a Institutului Științific de Medicină Experimentală a AȘM a FR din Sanct-Peterburg.

La începutul experimentului se modela scara dozată "agonistului de control". Substanța medicamentoasă se adăuga în camera termostatică în concentrații crescânde, încât creșterea să fie consecutiv de la 1; 3; 10; 30; 100; 300 ori. Concentrația se majora până la așa grad, după care următoarea concentrație nu mai produce o creștere a contractilității. Cu acest scop au fost studiate preparatele: izoturon, benzoturon (LL-49), difetur (LL-5), profetur (LL-35), LL-54, MIT-2, LL-186, apreciind curba "doză - efect" după teoria Van Rossum.

Conform acestei teorii interacțiunea dintre agentul farmacologic și caracterul receptiv se caracterizează prin activitatea agonistului către receptor "affinity", iar capacitatea de a produce efectul respectiv se caracterizează prin activitatea intrinsecă "intrinsic activity", care determină puterea capacitativă a substanței medicamentoase de a produce un stimul. Afinitatea agonistului către receptor se exprimă prin indicile  $iD_2$  - logaritmul negativ al dozei ce produce 50% efect (Van Rossum, 1963):

$$iD_2 = -\lg A_{50}$$

Activitatea intrinsecă (a) este contractilitatea maximală produsă de substanța medicamentoasă cercetată (Ea) către contracția maximală produsă de „agonistul de control” (E):

$$a = Ea/E$$

Acțiunea derivatului izotiuoreic izoturon a fost cercetat și pe fundal de blocare a structurilor colinergice (atropină  $3 \times 10^{-5}M$ , pirenzepină  $3 \times 10^{-5}M$ ), histaminergice (suprastină  $3 \times 10^{-6}M$ ), blocantelor canalelor de Ca<sup>++</sup> (nifedipină  $3 \times 10^{-6}M$ ).

Veridicitatea statistică a dozelor înregistrate s-a estimat conform criteriului t-Student.

## Rezultate

Cercetările efectuate au demonstrat că compușii izotiuoreici cu lanțul scurt de hidrocarburi cu radical etilic „izoturon” și dietilfosfatic „LL-5” măresc activitatea contractilă a intestinului izolat corespunzător cu 40% și 42% față de agonistul de control acetilcolina, totodată acești compuși posedă o afinitate și activitate intrinsecă în valori medii (tab.NI). Compușii LL-54 și LL-35 cu lanț hidrocarburi lung (radical propilic și izopropilic) măresc activitatea contractilă a intestinului cu 85% și 91% față de agonistul de control, afinitatea și activitatea intrinsecă a cărora este mult mai exprimată (tab.NI).

Compușii tiazoldinici LL-186 și MIT-2 au demonstrat o acțiune mai moderată în activitatea contractilă a intestinului comparativ cu efectele manifestate de compușii izotiuoreici, care constituia respectiv 29% și 36% față de acetilcolină, iar afinitatea și activitatea intrinsecă față de receptorii colinergici sunt sub valorile medii (tab.NI).

Substanța LL-49 la primele concentrații  $1 \times 10^{-7}M$  și  $1 \times 10^{-5}M$ , așază curba "doză- efect" spre dreapta, având o afinitate egală cu zero și activitate intrinsecă foarte slabă, ce rezultă că LL-49 acționează ca un antagonist concurent reversibil față de compușii cercetați (tab.I).

**Valorile indicilor de apreciere comparativă a afinității agonistului către receptor ( $iD_2$ ) și activitatea intrinsecă ( $\alpha$ ) obținute la utilizarea compușilor cercetați ( $n=10; M\pm m$ )**

Nr	Compușii cercetați	$iD_2$	$iD_2(3\times 10^{-8})M$	$iD_2(3\times 10^{-6})M$	Activitatea intrinsecă ( $\alpha$ )
1	Acetilcolina (agonist de control)	6,5	0,06 $\pm$ 0,02	0,47 $\pm$ 0,05**	0,67
2.	Izoturon	4,73	0,01 $\pm$ 0,003*	0,09 $\pm$ 0,01**	0,40
3.	LL-49	0	0,030 $\pm$ 0,006*	0,12 $\pm$ 0,05**	0,12
4.	LL-5	7,37	0,24 $\pm$ 0,007*	0,13 $\pm$ 0,02**	0,42
5.	Profetur (LL-35)	6,2	0,04 $\pm$ 0,01*	0,25 $\pm$ 0,05**	0,91
6.	LL-54	5,43	0,03 $\pm$ 0,006*	0,35 $\pm$ 0,04**	0,85
7.	MIT-2	5,9	0,007 $\pm$ 0,003*	0,102 $\pm$ 0,01**	0,29
8.	LL-186	5,4	0,03 $\pm$ 0,01*	0,12 $\pm$ 0,01**	0,36

\*- $P<0.01$  \*\*- $P<0.05$  NOTĂ:

\*- veridicitate statistică comparativ cu valorile inițiale  $3\times 10^{-8}M$ .

\*\* - veridicitate statistică comparativ cu valorile înregistrate la doza  $3\times 10^{-6}M$ .

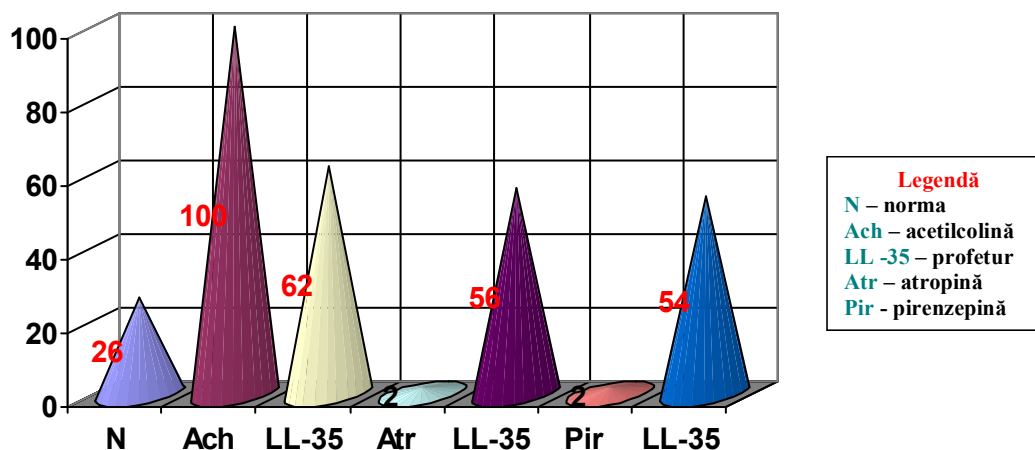


Fig. N1 Acțiunea profeturului pe fondal de blocare a structurilor colinergice

Valorile indicilor afinității agonistului către receptor ( $iD_2$ ) și activitatea intrinsecă ( $\alpha$ ), obținute la utilizarea compușilor cercetați ( $n = 10; M\pm m$ ).

Acțiunea profeturului asupra contracțiilor intestinului a fost studiată pe fondal de blocare a structurilor colinergice, histaminergice și canalelor de  $Ca^{2+}$ . Rezultatele experimentelor cu blocajul structurilor colinergice au demonstrat că la pretratarea cu atropină sulfat ( $3\cdot 10^{-5}M$ ), cât și cu pirenzepina ( $3\cdot 10^{-5}M$ ) profeturul își păstrează acțiunea contractilă asupra intestinului (fig.1).

Aceste rezultate demonstrează că profeturul posedă activitate contractilă pe fondal de blocare a colinoreceptorilor.

La administrarea preparatului antihistaminic suprastina ( $3\times 10^{-6}M$ ) activitatea contractilă a intestinului la folosirea profeturului cât și a izoturonului ( $3\times 10^{-6}$ ) la fel se păstrează (fig.2).

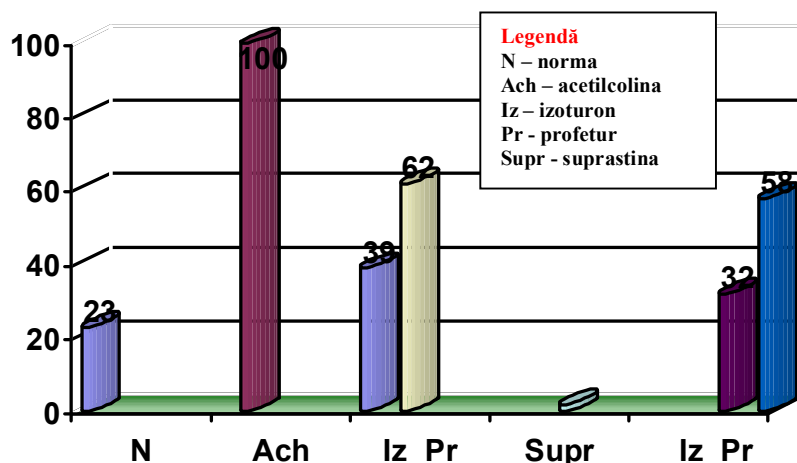


Fig.2 Acțiunea derivaților izotioureici (profetur și izoturon) pe fondal de blocare a histaminoreceptorilor H<sub>1</sub> cu suprastină.

În așa mod acțiunea profeturului și izoturonului nu depinde de acțiunea directă a sa asupra receptorilor histaminici și colinergici.

Activitatea contractilă a intestinului sub influența profeturului și izoturonului la pretratarea organului izolat cu verapamil în concentrație  $3 \times 10^{-6} \text{M}$ , se micșorează vădit (fig.3).

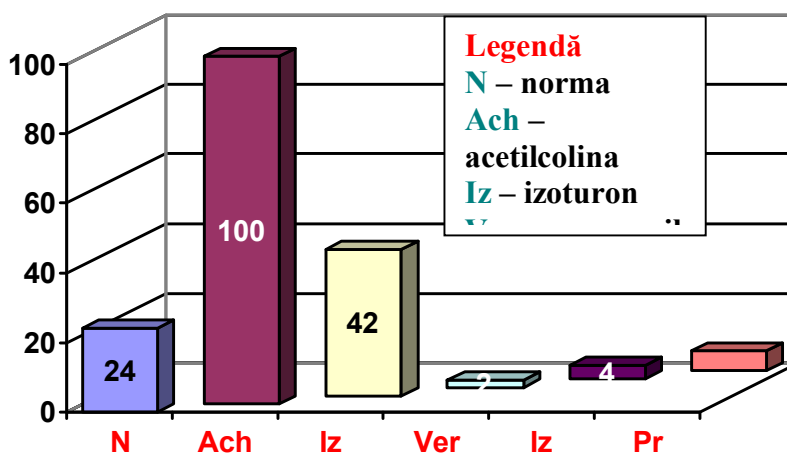


Fig. 3 Acțiunea izoturonului și profeturului pe fondal de blocare al canalelor lente de Ca<sup>2+</sup> cu verapamil.

Prezentă interes studierea acțiunii profeturului și izoturonului la micșorarea concentrației de Ca<sup>2+</sup> în perfuzat. Pentru aceasta soluția Ringer a fost înlocuită cu o soluție preparată din aceeași componenți, micșorând doar la jumătate conținutul de Ca<sup>2+</sup> în ea. În aceste experimente profeturului și izoturonul a demonstrat o activitate analogică ca și pe fondal cu verapamil.

### Concluzii

Analiza mecanismelor posibile de interacțiune cu structurile receptorale a demonstrat că toți compușii izotioureici cercetați, cu excepția substanței LL-49, stimulează activitatea motorie a intestinului. O stimulare mai pronunțată a contractilității intestinului izolat de șobolan au demonstrat compușii cu lanțul hidrocarbonic lung (Profeturul (LL-35), LL-54).

Cele mai apropiate preparate după activitatea intrinsecă și afinitatea față de receptorii colinergici constituie substanțele Profetur (LL-35) și LL-54, ce permite de a concluziona că aceste substanțe în mod vădit exercită acțiune contractilă similară influențelor parasimpatice, însă

acțiunea de stimulare motorie ele o manifestă, probabil, prin alte mecanisme, deoarece efectul stimulant al lor în experimentele în situ și pe segment izolat de intestin se păstrează după pretratarea cu atropină și pirenzepină.

Acțiunea profeturului și izoturonului asupra musculaturii netede a intestinului nu este legată de influența lor asupra receptorilor histaminergici și colinergici.

În rezultatul blocării canalelor de  $Ca^{2+}$  cu verapamil și micșorării conținutului de  $Ca^{2+}$  din perfuzat, derivații izotioureici nu manifestă activitate contractilă asupra intestinului.

Rezultatele obținute mărturisesc despre importanța calciului în aceste procese de stimulare a contractilității musculaturii netede și permit de a presupune, că derivații izotioureici contribuie la influxul  $Ca^{2+}$  în celula musculară.

### **Bibliografie**

1. Hanin I și al. Choline and acetylcholine: handbook of chemical assay methods/Ed..N.V.: Raven Press, 1974.
2. Rossum J.M.Van. Cumulative dose-response curvee II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs. Arch. int. Pharmacodyn.,1963, 143, 3-4, 299-331.
3. Мухин Е.А. и соавторы. Гипертензивные средства//- Кишинев, 1974.
4. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии// - Москва, 1996.

## **UTILIZAREA PROFETURULUI ÎN HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ**

**Ianoș Corețchi, Ecaterina Stratu, Victor Ghicavî**

Catedra „Farmacologie și farmacologie clinică” USMF „N. Testemițanu”

Chișinău, Republica Moldova

### **Summary**

#### ***Use of profetur in arterial hypotension***

Profetur, used in ganglionic blockade, stabilizes blood pressure and does not affect the inhibitory action of the hexamethonium on cardiovascular pathological reflexes.

### **Rezumat**

Profeturul, utilizat în blocarea ganglionară, stabilizează presiunea arterială și nu influențează acțiunea inhibitoare a hexametonului asupra reflexelor patologice cardiovasculare.

### **Actualitatea**

Derivații izotioureici reprezintă un grup nou de substanțe farmacologic active. Printre ele există preparate care posedă proprietăți antihipotensive și hipertensive ca metiferonul, difeturul (raviten), izoturonul etc.

În multe stări patologice și intervenții chirurgicale, se pot produce reflexe patologice cardiovasculare. Pentru profilaxia sau înlăturarea lor ar fi binevenite ganglioplegicele. Concomitent, ele determină micșorarea pronunțată a valorilor presiunii arteriale, situație care uneori necesită intervenție promptă. Profeturul, derivat alchilizotioureic, ar putea fi utilizat pentru stabilizarea nivelului presiunii arteriale și ar lărgi posibilitățile de utilizare a ganglioblocantelor.

### **Obiectivele**

Prezenta cercetare are ca scop estimarea posibilității de utilizare a profeturului în hipotensiunea arterială indusă de hexametoniu.