

DATE EXPERIMENTALE ASUPRA MODIFICĂRILOR BIOCHIMICE LA ȘOBOLANII ALBI SUB INFLUENȚA TETRAMETILTURAMINDISULFIDEI (TIRADINEI)

Éva Balogh, Iozefa Szöcs, Ildikó Fülöp

Disulfura de tetrametiluram (TMTD) este utilizată sub diferite denumiri (Tiradină, Tiuram, etc.) atît în industria cauciucului ca antioxidant, cît și în agricultură ca fungicid.

Substanța este de o toxicitate redusă, însă cumulara ei moderată în organism poate provoca intoxicații cronice. Cercetările efectuate pe șobolani cu substanța marcată cu S³⁵, arată că aceasta sau metabolizii ei se acumulează mai ales în ficat, splină și glandele suprarenale (*Eldjarm*). Substanța este degradată mai întîi prin reducerea în anioni de dimetilditiocarbamat, iar apoi în dimetilamină, în timp ce grupul sulfurat, pe de o parte este oxidat în sulfat, iar pe de altă parte se transformă în sulfură de carbon. În acest proces de detoxificare ficatul joacă un rol important.

Datele din literatura de specialitate ne arată că ditiocarbamații și produșii lor de oxidare, ca de ex. TMTD-ul, au un efect paralizant în special asupra activității enzimelor tisulare, care participă la procesele de oxido-reducere; paralizează enzimele din ciclul tricarbolic (*Kenneth, Dubois*), hexochinaza (*Strömme*), precum și enzimele xantinoxidaza, succinoxidaza, aldehiddehidrogenaza din ficat (*Goodmann*). Autorii citați presupun că aceste substanțe au un efect paralizant și asupra ăltor biocatalizatori, care conțin grupuri sulfhidrilice (—SH). După *Vorobjeva* ele provoacă alterări în funcțiile hepatice, paralizînd între altele și activitatea aldolazei.

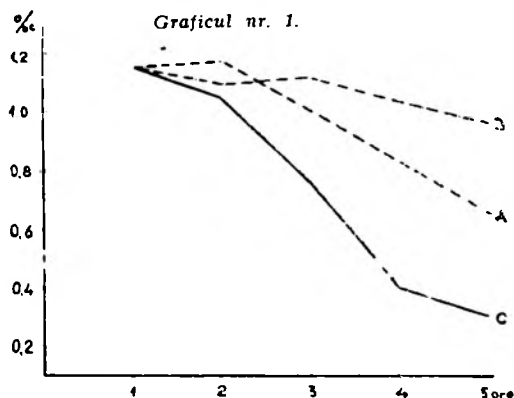
Pentru elucidarea efectelor subcronice ale TMTD-lui, am urmărit prin experiențe pe șobolani albi unele modificări biochimice survenite în cursul administrării de Tiradină, într-o perioadă de 6 săptămîni. Am cercetat modificările curbei alcoolemiei, modificarea cantității glutatationului din ficat și a acidului ascorbic din organe, activitatea catalazei și a colinesterazei din sînge, precum și modificările în fracțiunile electroforetice ale proteinelor serice. De asemenea am urmărit repartizarea TMTD-lui în diferite organe ale animalelor de experiență.

Metodă de lucru și rezultate

Pentru experiența noastră am ales 150 șobolani albi, repartizați după adaptare de o săptămîină în 4 loturi, în funcție de greutatea lor corporală. Primul lot era lotul martor; al 2-lea și al 3-lea au primit zilnic, prin sondă gastrică, 20 mg/kg, respectiv 40 mg/kg Tiradină în suspensie apoasă 5%, iar al 4-lea a primit zilnic 100 mg/kg corp Tiradină peroral, amestecată în hrană. După 6 săptămîni, la sfîrșitul experiențelor am făcut următoarele determinări:

1. Unei serii din primele 3 loturi i-am administrat prin sondă gastrică 1,5 g/kg corp alcool în soluție apoasă 30%, iar după 1, 2, 3, 4, 5 ore de la adminis-

trare au fost sacrificate câte 3 animale, determinind alcoolemia din sînge cu metoda Widmark și activitatea catalazică cu metoda Bach-Zubkova. Modificările curbei alcoolemiei, cit și ale activității catalazice, pe baza valorilor medii obținute, sînt prezentate în graficul 1 și tabelul 1.



A) ----- 20 mg/kg Tiradină; B) 40 mg/kg Tiradină; C) — control.

Tabelul nr. 1.

Valorile medii ale activității catalazice din sînge exprimate în mg H₂O₂

Lotul	Activitatea catalazică					
	Inițială	După administrarea alcoolului la:				
		1 oră	2 ore	3 ore	4 ore	5 ore
Control	3,72	3,25	5,09	3,77	4,22	4,23
TMTD 20 mg/kg	5,97	5,39	4,39	4,67	—	3,89
TMTD 40 mg/kg	4,52	4,31	2,83	4,75	—	4,25

2. Alteii serii sacrificate din 4 loturi i-am dozat glutatlonul din ficat cu metoda Kulberg-Pressmann. Rezultatele sînt prezentate în tabelul 2.

Tabelul nr. 2.

Valorile medii ale glutatlonului în ficat

Lotul	Nr. animalelor	G l u t a t i o n mg%			
		Gl. total	Gl. redus	Gl. oxidat	Gl. red./ Gl. oxid.
Control	15	126,57	116,99	9,58	1 : 0,081
TMTD 20 mg/kg	5	132,73	104,61	23,12	1 : 0,26
TMTD 40 mg/kg	5	135,89	116,80	19,09	1 : 0,16
TMTD 100 mg/kg	8	144,41	130,71	13,70	1 : 0,11

Tabelul nr. 3.
 Valorile medii ale activității colinesterazice din sînge

Lotul	Nr. animalelor	Activitatea colinesterazică exprimată în	
		Micromoli acetilcolină hidrolizată de enzima din 0,2 ml sînge	%
Control	12	1.66	100
TMTD 100 mg/kg	26	1.37	82,28

Tabelul nr. 4.
 Valorile medii ale fracțiunilor proteice serice

Lotul	Nr. animalelor	Albu-mină	Fracțiunile proteice în %					A/G
			Globulină					
			α_1	α_2	$\alpha_1 + \alpha_2$	β	γ	
Control	15	29.08	12,12	10,62	22,74	24,74	23,43	0,410
10 mg/kg TMTD	12	20.13	17,12	13,45	30,57	23,70	25,66	0,264

Tabelul nr. 5.
 Valorile medii ale acidului ascorbic din sînge și organe

Lotul	Nr. animalelor	Acidul ascorbic exprimat în mg%			
		sînge	ficat	splină	rinichi
Control	15	6.14	40,63	31,05	67,40
TMTD 100 mg/kg	12	8.46	35,60	27,31	33,63

Tabelul nr. 6.
 Cantitatea Tiradinei (TMTD) în diferite organe

Nr crt.	Organe și umori	mg Tiradină găsită la 100 g materiale de analiză
1.	Conținutul stomacal și intestinal	0,517
2.	Splină	0,110
3.	Rinichi	0,064
4.	Ficat	0,035
5.	Sînge	0,048
6.	Plămîni	0,020
7.	Creier	0,017
8.	Inimă	—

3. La o serie sacrificată din lotul 4 și din lotul de control i-am determinat din singe activitatea colinesterazică cu metoda Fleischer și Pope, modificată de Eidemann, precum și fracțiunile proteice cu metoda electroforezei pe hirtie, folosind pentru colorare fuxina acidă; iar din splină, ficat, rinichi și singe am determinat cantitatea de acid ascorbic cu metoda colorimetrică cu 2, 4-dinitrofenilhidrazină după Roe și Kuether. Valorile obținute le prezentăm în tabelele 3, 4 și 5.

4. La 12 animale sacrificate din lotul 4 am cercetat cantitatea TMTD-lui din diferite organe pentru determinarea repartizării substanței în organism. La extragerea și determinare TMTD-lui am folosit metoda Gorbaceva, care se bazează pe formarea cupridietilditio-carbamatului. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul 6.

Discuții

Datele obținute determină clar că administrarea subcronică a TMTD-lui încetinește metabolismul alcoolului, fenomen care se traduce prin prelungirea timpului de eliminare din singe. Acest fapt se explică prin paralizarea acțiunii aldehiddehidrogenazei din ficat. Efectul Tiradinei se accentuează paralel cu creșterea dozei. O acțiune similară a fost constatată de Lodi în legătură cu alți derivați ai ditiocarbamaților.

Activitatea catalazică din singe sub acțiunea TMTD arată o creștere față de lotul martor. Sub acțiunea simultană a alcoolului și a TMTD activitatea catalazică în primele 2 ore scade sub nivelul inițial, ridicîndu-se apoi încet spre valorile inițiale. Acest fapt pledează pentru rolul catalazei în metabolismul alcoolului.

Determinările noastre de glutation hepatic arată că TMTD nu provoacă acestuia modificări pronunțate. Totuși se observă o creștere ușoară în cantitatea glutationului total, în special în cantitatea glutationului oxidat. Faptul că glutationul oxidat prezintă o creștere mai marcată față de cel redus vine în sprijinul teoriei, în baza căreia tulburările hepatice sînt asociate cu scăderea activității glutationreductazei, iar glutationul redus are un rol însemnat în descompunerea Tiradinei.

În cadrul experiențelor noastre asupra activității colinesterazice din singe total, am observat o scădere neînsemnată a acesteia.

În modificările pe electroforetograma serului sanguin am observat o scădere ușoară a fracțiunilor albuminice și creșterea globulinelor totale, în special a subfracțiunilor alfa₁ și alfa₂ globulinice. Acest fapt pledează pentru alterația funcției hepatice.

Determinarea acidului ascorbic ne arată că în organe cantitatea acestuia scade față de lotul martor, în special în splină, pe cînd în singe rămîne aproape nemodificată. Acest fapt ar demonstra că TMTD provoacă tulburări în procesele de oxido-reducere și la acest nivel.

Ce privește repartizarea Tiradinei după administrarea perorală subcronică, s-a găsit în cantități mai mari în conținutul gastro-intestinal și în splină, apoi în ordine descrescîndă în rinichi, singe, ficat, plămîni și creier.

Concluzii

Rezultatele experiențelor noastre arată că administrarea subcronică a Tiradinei (TMTD) antrenează unele modificări biochimice. Aceste modificări indică tulburarea funcției hepatice în general și a sistemelor de oxido-reducere în special.

Sosit la redacție: 23 iunie 1965.

Bibliografie

1. BALAKOVSKI J.: Metodî chimicescogo analiza crovi. Medghiz (1953);
2. BALIF G.: Com. Acad. R.P.R. X. 10. 853;
3. BALINT P.: Klinika laboratoriumi diagnosztika (1962);
4. CASIER A., MERLEVEDE E.: Archiv int. Pharmacodyn. (1962), 139, 1—2, 165;
5. EIDELMANN M. M.: Laboratornoie dielo (1963), 10, 29;

6. ELDJARM: Citat de Goodmann; 7. GALEA V., ARIEȘAN M., LUPUȚIU G.: Farmacia (1962), 10, 9, 531; 8. GEORGESCU P., PĂUNESCU E.: Metode biochimice de diagnostic și cercetare. E. M. (1960); 9. GOETZE E.: Einrichtung und Methoden des klinischen Laboratoriums (1963), 244; 10. GORBACEVA N. A.: Aptecinoe dielo. (1963), 3; 11. GOODMAN L. S., GILMAN A.: Bazele farmacologice ale terapiei E. M. (1960); 12. GRIEPENTROG F.: Arch. Psych. Zeitschr. Neurol. (1961), 202-412; 13. KENNETH P., DUBOIS: Toxicology and Applied Pharmacology (1961), 3, 236; 14. KORABLEV M. V.: Farmacologia i Toxicologia (1959), 3, 259; 15. LODI F.: Minerva Med. Leg. (1961), 81, 3-4, 150; 16. SOLYMOSI B.: Orvosı Hetilap (1964), 11, 491; 17. SORIN M. I.: Electroforeza E. M. (1957); 18. STRÖMME J. H.: Biochemical Pharmacology (1963), 12, 2, 157; 19. VOROBEVA R. C., MEZENCEVA N. V.: Gigiena Truda (1962), 7, 28.