

MODIFICĂRI ENZIMATICE ÎN INTOXICAȚII CU ALCOOL

Eva Balogh, dr. V. Molnár, Jozefa Szöcs, Maria Kincses Ajtay

Modificările cantitative ale activității enzimelor într-un țesut, sau apariția lor în mediul extracelular în proporții anormale, semnaleză disfuncții tisulare. În acest context o importanță deosebită are urmărirea disfuncțiilor hepatice, metabolizarea toxicelor petrecîndu-se la nivelul ficatului.

În intoxicațiile etilice alături de sistemul nervos central, ficatul suferă cele mai evidente modificări (1, 2). Doze unice ridicate de alcool (3—5 g/kg corp) provoacă dezintegrarea submicroscopică a mitocondriilor și a structurii membranei reticulului endoplasmatic, infiltrări grasoase în citoplasmă (3, 4), iar în intoxicațiile cronice numărul mitocondriilor scade în mod semnificativ (5, 6, 7).

Cercetările privind efectele alcoolului asupra ficatului includ și studii ale dereglărilor enzimatice — cu rezultate adesea contradictorii. S-a studiat activitatea enzimelor glicolitice, oxidative (dehidrogenazele) și a transaminazelor — enzime indicatoare — apariția cărora în cantități patologice în plasma sanguină semnalează tulburări ale metabolismului celular hepatic (8). Astfel, s-a semnalat o ușoară creștere a aldolazei în serul sanguin uman în intoxicația acută (9), respectiv și în ficat în intoxicațiile cronice la cîini (7) și șobolani (4, 5). Transaminazele (TGO, TGP) din ser prezintă o creștere evidentă atât în intoxicațiile acute, cît și în cele cronice (3, 11), însă observațiile privind comportarea acestora în țesuturi sînt contradictorii (3, 7, 10).

Colinesteraza fiind produsă de ficat, scăderea activității ei în sînge poate servi după Kokot, Solymos (8, 12) la diagnosticarea biochimică a disfuncției hepatice. Această modificare a fost semnalată și în intoxicații alcoolice acute sau cronice (13, 14). Efectul agravant al alcoolului în intoxicațiile cu pesticide organo-fosforice se bazează pe acest fapt (15).

În ultimii ani s-a acordat o atenție deosebită și urmării activității catalazice din sînge și din diferite țesuturi, fiind acceptată implicarea acesteia în metabolismul intermediar al alcoolului, alături de ADH (16, 17, 18, 19). S-a observat scăderea activității catalazice din țesuturi (hepatic, suprarenal) atât în intoxicațiile acute (20), cît și în cele cronice (3, 18), prezentînd în schimb o creștere mai mult sau mai puțin pronunțată în sînge în primele ore după ingerarea alcoolului (16, 17).

Acțiunea hepatotoxică a alcoolului se manifestă și în alterări în sinteza proteinelor, în special în modificarea spectrului proteic. Astfel, în intoxicațiile cronice s-a semnalat scăderea fracțiunii albuminice cu creșterea marcată a fracțiunii globulinice β și γ , în funcție de gravitatea disfuncției hepatice (3, 21).

Pentru completarea datelor bibliografice ne-am propus continuarea cercetărilor noastre privind efectele alcoolului asupra unor constante biochimice și citologice în intoxicațiile acute și subacute, precum și studierea posibilității de prevenire prin administrarea mierei de albine, efectul favorabil al acesteia fiind arătat și în lucrările noastre anterioare (22, 23, 24, 25).

Material și metodă

Cercetările au fost efectuate pe șobolani albi, masculi de 200—250 g (180 de animale).

În intoxicația acută, unui lot i s-a administrat 3 g/kg alcool prin sondă nazală, iar unui alt lot concomitent și 3 g/kg miere de albine. Lotul martor a primit apă. Determinările s-au făcut în dinamică la 2, 4, 6, 12 și 24 de ore după administrare, sacrificînd cîte 10 animale pe lot.

ÈVA BALOGH ÈI COLAB.: MODIFICÀRI ENZIMATICE ÎN INTOXICAÈII CU ALCOOL

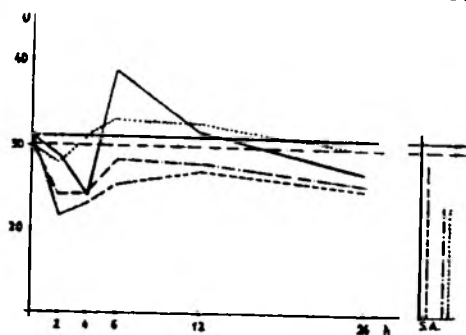


Fig. nr. 1: Aldolaza
 — în ser după alcool
 - - - în ser după alcool și miere
 ···· în ficat după alcool
 ·-·-· în ficat după alcool și miere

Fig. nr. 2: G.O.T.
 — în ser după alcool
 - - - în ser după alcool și miere
 ·-·-· în ficat după alcool
 ···· în ficat după alcool și miere

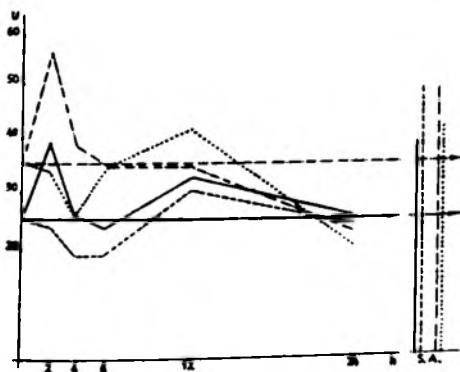
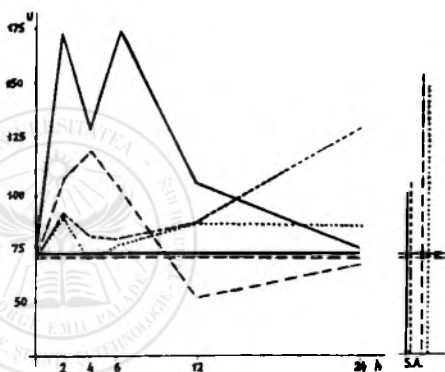


Fig. nr. 3: G.P.T.
 — în ser după alcool
 - - - în ser după alcool și miere
 ·-·-· în ficat după alcool
 ···· în ficat după alcool și miere

EVA BALOGH ȘI COLAB.: MODIFICĂRI ENZIMATICE ÎN INTOXICAȚII
CU ALCOOL.

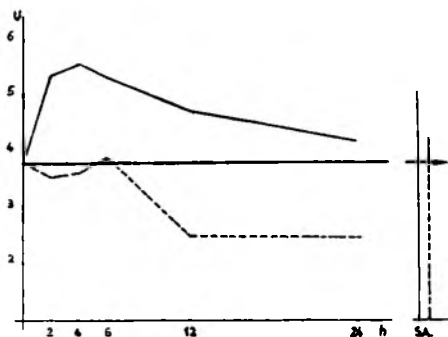


Fig. nr. 4: Catalaza din sânge
 — după alcool
 - - - după alcool și miere

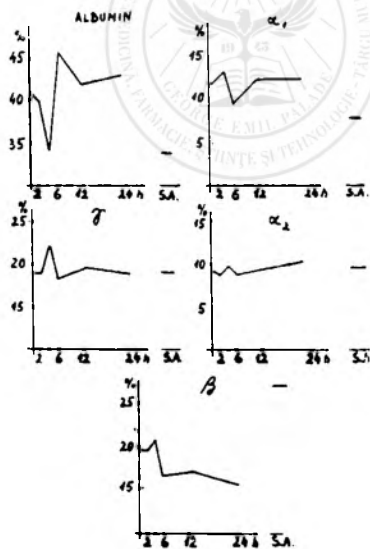


Fig. nr. 5: Proteinograma serică

În intoxicația subacută s-a administrat zilnic 1,5 g/kg alcool, respectiv 1,5 g alcool și 3 g/kg miere, timp de 21 de zile.

S-a determinat în toate cazurile activitatea aldolazei, succindehidrogenazei și a transaminazelor (TGO, TGP) serice și hepatice; catalaza și colinesteraza din sânge; fosfatazele acide și alcaline, glicogenul și infiltrația grasă în celulele hepatice; precum și cele ale proteinogramei serice după metodele uzuale (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33). Rezultatele cifrice au fost verificate prin metoda biometrică a lui Student, privind semnificația statistică a variațiilor intervenite

Rezultate

1.) *Aldolaza* la efectul acut al alcoolului prezintă o scădere ușoară la început, urmată de o creștere neînsemnată ce se normalizează după 12 ore. Această undulație a activității este mai mică la coacțiunea mierei atât în ser cât și în ficat. La intoxicația subacută, modificările rămân în limitele normale. (fig. nr. 1).

2.) *TGO* prezintă o activitate crescută foarte semnificativă în primele 6 ore ($P < 0,001$) atât în ser cât și în ficat, urmată de o fază de scădere brusca spre normal după 12 ore. Efectul mierei asupra acestor disfuncții este foarte evident ($P < 0,01$) contracarând aproape complet acțiunea alcoolului. Observăm însă sporirea întârziată a activității în ser după 24 de ore. În intoxicațiile subacute creșterea activității este semnificativă în toate cazurile ($P < 0,001$), efectul mierei fiind neglijabil (fig. nr. 2).

3.) *TGP* prezintă o activitate sporită semnificativă, atât în ser, cât și în ficat, numai în primele 2 ore ($P < 0,001$), urmată de o ușoară undulație în jurul valorilor normale. Mierea contracarează și în acest caz efectul alcoolului. După administrarea prelungită găsim valori ușor crescute în toate cazurile (fig. nr. 3).

4.) *Catalaza* din sânge total prezintă o sporire a activității în primele 6 ore. Prin acțiunea mierei activitatea se normalizează în această perioadă, urmărindu-se o scădere chiar sub valorile normale. Acțiunea favorabilă a mierei este semnificativă în acest caz ($P < 0,001$), fără efect însă în intoxicații subacute (fig. nr. 4).

5.) Activitatea *colinesterazei* din sânge prezintă schimbări neomogene la efectul alcoolului.

6.) *Proteinograma serică* prezintă o modificare foarte constantă și compensatoare, ce se manifestă în scăderea semnificativă a albuminei la 4 ore după administrare ($P < 0,001$), respectiv o creștere simultană semnificativă a fracțiunii gammaglobulinice ($P < 0,001$) și cu o ușoară creștere paralelă în restul fracțiilor globulinice. După 6 ore găsim o echilibrare în jurul valorilor normale. Mierea nu influențează în mod evident această dinamică. În intoxicația subacută se observă de asemenea o disproteinemie evidentă cu scăderea albuminei și creșterea simultană a beta-globulinei ($P < 0,001$), restul fracțiilor rămânând în limitele normale. În acest caz însă efectul mierei este remarcabil, ducând la lipsa totală a disproteinemiei (fig. nr. 5).

7.) *Succindehidrogenaza* prezintă modificări ușoare la intoxicația acută, ce se manifestă într-o mică undulație în primele 4 ore, urmată de o scădere la 24 de ore. În intoxicația subacută însă creșterea este semnificativă prezentând valori duble față de cele normale ($43 \text{mg}^{0\%}$). Administrarea mierei a produs o stabilitate în activitatea SDH la intoxicația acută, iar în cea subacută creșterea activității a fost mai moderată.

8.) *Fosfataza alcalină* în țesutul hepatic arată o slabă activitate inițială în celulele Cupfer și în capilarele biliare, respectiv în nucleul celular. Începând cu 6 ore găsim o sporire progresivă a activității în protoplasma celulelor hepatice pornind din zona periferică a lobuliilor, fiind foarte intensă după 24 de ore, respectiv și în intoxicația subacută.

Fosfatasa acidă inițial are o activitate slabă în toate celulele hepatice, diminuându-se apoi paralel cu apariția activității fosfatazei alcaline. Efectul mierei în primele 6 ore ale intoxicației nu se manifestă, însă în fazele ulterioare oprește evoluția procesului descris.

9.) *Materialul PAS pozitiv* (glicogenul) scade foarte evident deja la 2 ore după administrare, dispare complet la 6 ore și nu reapare decât în unele cazuri după perioada de 24 de ore. Mierea împiedică aproape complet dispariția materialului PAS pozitiv din celulele hepatice, atât în intoxicațiile acute, cât și în cele subacute.

10.) *Infiltrația grasă* apare deja la 2 ore după administrare sub forma unor granule fine în zonele centrolobulare, progresând apoi prin confluența picăturilor pînă la gradul de distrofie grasă în decurs de 24 de ore, care se extinde apoi și la zonele periferice. Administrarea prelungită provoacă o infiltrație cu picături mari în zonele periferice, însoțită de un ușor infiltrat rotundo-celular în elementele portale apărînd un număr însemnat de histiocyte. Infiltrația grasă sub acțiunea mierei este mult mai mică, granulele de grăsime fiind atât de mici încît nu le putem distinge. În mod asemănător lipsește și infiltrația rotundo-celulară din zonele portale.

Comentarea rezultatelor

Coloționarea rezultatelor înșirate asigură o mai bună cunoaștere a proceselor întime produse de alcool.

Alcoolul provoacă două acțiuni imediate distincte: o acțiune nespecifică, ce se manifestă în mobilizarea sistemului hormonal de adaptare cu creșterea bruscă și trecătoare a activității enzimatică ca: TGO, TGP, SDH și catalaza. Acțiunea specifică însă se imprimă în cazul acestui toxic prin spolierea celulelor hepatice de rezervele de glicogen și prin producerea unei lipemii recente cu depunerea de grăsimi în ficat.

La administrarea simultană a mierei modificările funcționale enzimatică devin mai reduse, în urma echilibrării aproape complete a modificărilor hormonale produse de factorul toxic, prevenind astfel apariția disfuncțiilor tisulare hepatice.

Intoxicațiile repetate provoacă o predominanță a modificărilor tisulare, caracteristice pentru o stare de hepatită cronică și distrofie grasă, care ulterior se manifestă și în unele disfuncții enzimatică evidente, cum ar fi creșterea activității TGO, TGP și SDH, precum și printr-o disproteinemie cu o remarcabilă progresie a lipoproteinelor (fracțiunea beta-globulinelor).

Efectul protector al mierei de alcool în acest caz este mai redus — probele funcționale hepatice rămînd pozitive — fiind prezent totuși prin reducerea gradului de distrofie grasă a celulelor hepatice și a disproteinemiei.

Sosit la redacție: 22 aprilie, 1970.

Bibliografie

1. KALANT H.: *Quat. Journ. Stud. Alcohol* (1962), 23, 1, 52; 2. IOANID N., COTRAU M.: *Farmacia* (1969), 6, 321; 3. LOWY R., GRIFFATON G.: *Biol. Medical* (1965), 54, 3, 279; 4. KIESSLING K. H.: *D. Zschr. Ges. Ger. Med.* (1967), 60, 2, 122; 5. NELSON P.: *Biochem. pharmacol.* (1967), 16, 9, 1813; 6. LIEBER C. S., RUBIN E.: *Amer. J. Med.* (1968), 44, 200; 7. MARCINIAK M., GUDBJARNASON S.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* (1968), 128, 4; 8. KOKOT F.: *Zschr. Artzl. Fortbildung* (1966), 60, 17, 985; 9. COTRAU M.: *Contribuții la studiul intoxicației etilice* Teză de doctorat, 1967; 10. HAKKINEN H. M.: *Acta Physiol. Scand.* (1968), 73, 4; 11. LINDE S.: *Quat. Journ. Stud. Alcohol* (1961), 22, 1, 200; 12. SOLYMOS B.: *Orv. Hetil* (1964), 11, 491; 13. LUTIER F., BRUNET J.: *Presse Méd.* (1966), 74, 74; 14. VETTER D.: *Praxis* (1966), 55, 783; 15. FARAGÓ A.: *III. Congres D'Association Européne des Centres de lutte contre les poissons*, Madrid 1968; 16. FAZEKAS I. GY.: *D. Zschr.*

Ges. Ger. Med. (1963), 56, 6, 411; 17. FAZEKAS I. GY.: Kísérletes Orvostudomány (1968), 20, 6, 580; 18. LOWY R., GRIFFATON G.: Ref. Journ. Farm. Tox. (1966), 2, 104; 19. COTRAU M.: Igienea (1969), 1, 29; 20. KINARD F. W., HAY M. G.: Amer. J. Physiol. (1960), 198, 3, 657; 21. LECOQ R.: Thérapie (1955), 10, 5, 810; 22. BALOGH ÉVA, SZÖCS JOZEFA, MOLNÁR V.: Rev. Med. (1964), 10, 1, 47; 23. BALOGH ÉVA, SZÖCS JOZEFA, MOLNÁR V.: Probleme de Med. Jud. și Criminalistică (1964), 5, 111; 24. MOLNÁR V., BALOGH ÉVA, SZÖCS JOZEFA: Rev. Med. (1966), 12, 3, 295; 25. CSERNY I., MOLNÁR V.: Rev. Med. (1966), 12, 4, 371; 26. ALTERAS J.: Metodele laboratorului clinic. Ed. Med. București, 1964; 27. BERGMAYER H. V.: Methoden der enzymatischen Analyse, 1962; 28. GEORGESCU P., PAUNESCU E.: Metode biochimice de diagnostic și cercetare. Ed. Med. București, 1960; 29. DITTMER A.: Papierelectrophorese VEB Verlag, Jena, 1961; 30. EIDELMANN M. M.: Laboratornoie Delo (1963), 10, 29; 31. NACLAS: Indicatori de reactivi pentru analize medicale, Ed. Med., București, 1964; 32. PEARSE A. G. E.: Histochemistry, London, 1960; 33. GOMORI: cit. Pearse.