

CONTRIBUȚIUNI LA MECANISMUL DE ACȚIUNE A AZOTULUI DE MUȘTAR METIL. BIS (BETA-CLORETIL)-AMIN-HIDROCLORIC.

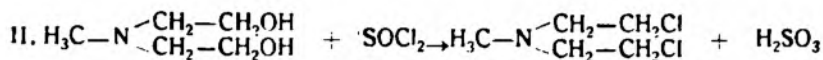
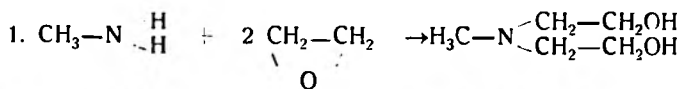
Kiss Árpád, Eperjessy Anna, Csegedi Jolán, Hadnagy Csaba

În ultimele două decenii sinteza substanțelor chemoterapice s-a dezvoltat într-un ritm accentuat. Paralel cu aceasta s-a clarificat problema corelației dintre structura și mecanismul de acțiune a acestor substanțe. În acest fel au apărut numeroase produse sintetice care alături de substanțele naturale joacă un rol din ce în ce mai mare în terapia maladiilor tumorale.

Încă din anul 1934 diferiți autori, ca *Selley, Jáni, Németh, Mayer* (5, 6, 7, 9, 12, 14) au cercetat amănunțit acțiunea diclor-dietilsulfidei și a altor substanțe toxice speciale asupra metabolismului țesuturilor. Prin experiențele lor efectuate pe baza metodei Warburg au stabilit că diclor-dietil-sulfida (iperita) : intensifică consumul de oxigen al bacteriilor coli în soluție Ringer cu conținut glucidic și inhibă glicoliza aerobă și anaerobă, intensifică în mică măsură consumul de oxigen al ficatului și al mușchilor cardiaci, dar accentuează glicoliza lor. Glicoliza aerobă și anaerobă a scoarței renale influențează într-o măsură mică. Inhibă într-un mod pronunțat glicoliza țesuturilor canceroase Ehrlich. Autorii de mai sus și *Berenblum* (2) sînt primii care au experimentat iperita ca substanță anti-tumorală.

Gilman și *Philips* (4) prin experiențele lor din 1942, *Price* și colab. în 1947 (16) prepară metil-bis, beta-clor-etilamina, care după o scurtă vreme începe să fie aplicată în terapie.

Pentru prepararea acestui produs se pleacă de la etilamina și oxidul de etilen iar produsul de condensare obținut se tratează cu clorură de thionil. Se obține în acest fel metil-bis (beta cloretil) amina conform reacției :



Cu toate că acțiunea farmacodinamică a acestei substanțe a fost examinată multilateral de către autori englezi și americani (3, 4, 8, 10, 11) totuși mecanismul de acțiune a acestui medicament a rămas nelămurit.

Metode și rezultate

În experiențele descrise în lucrarea de față ne-am propus studierea acțiunii metil, bis-beta-cloretil-aminei asupra țesuturilor hepatice de șobolan sănătos, determinînd consumul de oxigen și coeficientul respiratoric.

La experiențele noastre am întrebuițat produse Merck și Boots.

I. Consumul de oxigen al ficatului de șobolan a fost studiat cu ajutorul aparatului Warburg. Pentru experiențele noastre am întrebuițat ficatul unor șobolani masculi ținuți în inanție timp de 24 ore. După decapitarea șobolanilor le-am scos ficatul în timpul cel mai scurt posibil și l-am așezat la gheață (spălindu-l în prealabil de sânge), pe o hîrtie de filtru îmbibată cu o soluție tampon de fosfat la un pH=7,38. Feliile subțiri cîntărind 0,2 g tăiate cu ajutorul unui brici au fost introduse în vase respiratorii anterior tarate, care conțineau 3 ml soluție tampon de fosfat m/15 cu pH=7,30. Paralel cu aceste experiențe au fost executate și probe de control. Pentru determinări, fiola care conținea 10 mg substanță a fost dizolvată în 10 ml apă distilată, iar diluțiile următoare au fost efectuate cu soluția tampon mai sus amintită. Vasele respiratoare astfel pregătite, înzestrate cu manometre le-am așezat într-o baie de apă de 37° C, și le-am agitat pînă la restabilirea temperaturii constante (cca. 15 minute). După restabilirea temperaturii am adus manometrele la punctul 0, după aceea am lăsat să respire, determinînd consumul de oxigen în intervale de 20 de minute.

Tabelul nr. I. ilustrează rezultatele obținute.

TABELUL Nr. 1

Acțiunea azotului de muștar asupra consumului de oxigen al țesutului hepatic în aparatul Warburg

timpul resp. în minut	cantit. azot. de muștar pro vas	Consumul de oxigen în mm ³			
		experiențe		control	
20	50 gamma	n = 4	51	n = 3	55
40			89		81
60			136		125
80			160		151
100			181		172
20	100 gamma	n = 4	67	n = 4	67
40			107		108
60			149		156
80			201		201
100			228		228
20	200 gamma	n = 4	40	n = 3	42
40			83		100
60			108		134
80			132		162
100			169		203
120			189		234
20	200 gamma	n = 4	54	n = 3	54
40			102		111
60			142		150
80			183		197
100			202		214
120			230		250

Din tabelul Nr. I. reiese că cantitățile de 50, 100, 200 gama de azot de muștar nu influențează în mod considerabil consumul de oxigen al țesuturilor hepatice de șobolan. În tabel „n” înseamnă valoarea medie a consumului de oxigen din vasele respiratoare Warburg. În unele experiențe azotul de muștar a influențat într-o măsură mică consumul de oxigen, dar această diferență nu o considerăm importantă.

II. În continuare am determinat felul în care azotul de muștar influențează coeficientul respiratoric (RO) al țesutului hepatic față de experiențele de control.

Determinările au fost executate după metoda Annau (1) ale căror rezultate le ilustrează tabelul Nr. II.

După cum reiese din tabelul nr. II. bioxidul de carbon produs în prezența a 50 gama azot de muștar inhibă în mică măsură, pe când cantitățile de 100, 200 și 400 gama azot de muștar inhibă în mod considerabil procesul. În urma acestui fapt coeficientul respiratoric al țesuturilor hepatice de șobolani, scade la o valoare de 0,60—0,30 față de control a căruia valoare este 1,01.

TABELUL Nr. II.
 Acțiunea azotului de muștar asupra coeficientului de respirație

Nr.	Experiența	O ₂	CO ₂	RQ
1.	Control	128	126	0,98
		123	108	0,88
		104	117	1,12
		83	91	1,09
2.	50 gama azot de muștar	85	96	1,12
		123	103	0,82
		92	82	0,88
		122	100	0,82
		95	81	0,85
3.	100 " "	147	43	0,29
		78	25	0,32
		116	35	0,30
		73	23	0,34
4.	100 " "	132	46	0,34
		97	31	0,32
		90	33	0,36
		109	48	0,44
		103	42	0,40
5.	200 " "	109	57	0,56
		114	46	0,40
		127	88	0,69
6.	200 " "	138	78	0,57
		135	90	0,66
		105	38	0,36
7.	400 " "	86	32	0,37
		124	41	0,32
		122	39	0,32
		100	29	0,29
		91	32	0,35

Din aceste rezultate am tras concluzia, că acțiunea azotului de muștar (Merck și Boots), întrebuințată în experiențele noastre, asupra respirației tisulare, se datorește grupărilor amino-alchilice din structura chimică a preparatului Merck și Boots.

În lucrările anterioare (17) s-a stabilit, că în experiențele făcute după metoda lui Warburg, amoniacul scade valoarea coeficientului respiratoric al țesutului hepatic de șobolani și intensifică producția de corpuri cetonice. Derivații alchilici ai amoniacului produc o acțiune mai energetică, dintre care cea mai activă este trietanolamina.

Noi ne îndoim de faptul că scăderea atât de accentuată a valorii coeficientului respiratoric s-ar datora nu numai arderii pronunțate a lipidelor, este mai verosimil, că sub influența aminelor, concomitent cu o oxidație pronunțată a lipidelor, valoarea oxidativă a hidraților de carbon scade la valoarea minimă.

Rezumat

Autorii au studiat acțiunea azotului de muștar Merck și Boots asupra consumului de oxigen și a coeficientului respiratoric al țesuturilor hepatice de șobolani cu metoda Warburg și au constatat că:

1. Cantități de 50, 100, 200 gama azot de muștar nu influențează considerabil consumul de oxigen al țesutului hepatic de șobolan în greutate de 0,20 g.

2. Cantitățile de 100, 200 și 400 gama azot de muștar inhibă în mod considerabil producția de bioxid de carbon a țesuturilor hepatice de șobolani, și prin aceasta valoarea coeficientului respiratoric scade la 0,60—0,30.

3. Rezultatele de mai sus se datoresc grupării alchilaminice din structura chimică a azotului de muștar.

Primită la redacție la 10 decembrie 1956.

Bibliografie

1. *Annau, Eperjessy, Mihályi, Zathureczky*: E.M.E. Orv. Ért. 59, 1—22, 1945;
2. *Berenblum*: Biochem. J. 30, 709, 1936;
3. *Dixon, Needham*: Nature 158, 432, 1946;
4. *Gilmann, Philips*: Science 103, nr. 2675, 1946;
5. *Jány, Selley*: Biochem. J. 275, nr. 3-4, 234-241, 1935;
6. *Kellner, Németh, Selley*: Naturwissenschaften 42, nr. 21, 582-582, 1935
7. *Masszi, Németh, Selley, Till*: Kísérletes Orvostud. 1954, nr. 4, 1—9;
8. *Needham, Cohen, Baret*: Biochem. J. 41, 631, 1947;
9. *Német, Selley, Mayer*: BR. Korányi Sándor Emlékkönyv 1936;
10. *Peters*: Nature 159, 149, 1947;
11. *Peters, Wakalin*: Biochem. J. 40, 313, 1946;
12. *Selley, Jány*: Orvosképzés 1935 Karczag-füzet;
13. *Selley, Graf*: Orvosi Hetilap 1948, nr. 34, 1—7;
14. *Selley, Németh*: Orvosi Hetilap 1948, nr. 24, 1—7;
15. *Selley, Németh*: Krebsarzt. 1948, nr. 121;
16. Price și colab.: J. org. Chem. 12, 232, 1947;
17. *Eperjessy, Zathureczky*: Hoppe-Seyler, s Zeitschr. f. Phys. Chem. Bd. 282, 1947.

К ВОПРОСУ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ АЗОТ (МЕТИЛ, БИС) БЕТАХЛОРЕТИЛ-АМИН-ХЛОРИСТО-ВОДОРОДНОГО ИПРИТА

А. Киш, А. Эперьеш, И. Чегеди, Ч. Хаднадь

Авторы исследовали действие горчичного газа Мерк и Бутс на расход кислорода и дыхательного коэффициента печеночных тканей у крыс методом Варбурга и вывели следующие заключения:

1. Количества в 50, 100 и 200 гамма горчичного газа не оказывают значительного влияния на расход кислорода печеночной тканя у крыс весом в 0,20 гр.

2. Количества в 100, 200 и 400 гамма горчичного газа сильно тормозят выработку углекислоты печеночных тканей крыс, благодаря чему значение дыхательного коэффициента снижается до 0,60—0,30.

3. Приведенные выше результаты вызваны действием алкил-аминовой группы в химической структуре горчичного газа.

CONTRIBUTIONS AU MÉCANISME D'ACTION DE L'YPÉRITE AZOT MÉTHYLE, BIS BETA-CHLORETYL-AMINO-HYDROCHLORIQUE

Kiss A., Eperjessy A., Csegedi J., Hadnagy Cs.

Les auteurs ont étudié l'action de l'ypérite azot Merck et Boots sur la consommation de l'oxygène et le coefficient respiratoire des tissus hépatiques des rats par la méthode Warburg. On a constaté que:

1. Les quantités de 50, 100, 200 gamma ypérite-azot n'ont pas une influence appréciable sur la consommation de l'oxygène du tissu hépatique du rat d'un poids de 0,20 gr.

2. Les quantités de 100, 200 et 400 gamma d'ypérite-azot inhibent dans une mesure considérable la production de bioxyde de carbone des tissus hépatiques du rat, ceci comportant une diminuation du coefficient respiratoire à 0,60—0,30.

3. Les résultats cités ci-dessus sont dus au groupe alchil-amidique, qui fait part de la structure chimique de l'ypérite-azot.