

ACȚIUNEA DEGRANOLULUI ȘI A URETANULUI ASUPRA RESPIRAȚIEI TISULARE

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

În cursul experiențelor noastre anterioare (5) am constatat că 50—200 gamma nitrogen-muștar (metil-bis beta-cloretil amin hidroclohid) nu influențează consumul de oxigen al țesutului hepatic de șobolani; în același timp însă această cantitate diminuează producția de CO₂, scăzând astfel coeficientul de respirație pînă la valori RQ = 0,35—0,45.

Continuînd cercetările noastre privitoare la acțiunea farmacodinamică a medicamentelor antitumorale, am examinat acțiunea degranolului (1,6 bis-beta-cloretil amino 1,6 desoxi D-mannit diclorhidrat) și a uretanului asupra respirației tisulare. Primul derivat a fost sintetizat de L. Vargha (7) experimental de Institutul de Oncologie din Budapesta (3, 4, 6) și fabricat de „Chinoïn”, la început sub denumirea B.C.M., pe urmă numit degranol. Preparatul prezintă avantaje importante față de nitrogen-muștar, fiind mai puțin toxic și dînd rezultate clinice mai bune.

În cursul experiențelor, pe care le comunicăm, am examinat cu metodele noastre publicate (1, 2, 5) acțiunea degranolului asupra consumului de oxigen. Am folosit felii de ficat de șobolani avînd greutatea de 0,2 g în soluție 3 ml. tampon fosfat m/15 la un pH—7,38.

Tabelul Nr. I. ilustrează rezultatele obținute.

Tabelul Nr. I.

Acțiunea degranolului asupra consumului de oxigen al țesutului hepatic de șobolan
Consumul oxigenului în mm

Nr.	Cantitatea degranolului în fiecare vas	În vasele de respirație cu degranol. Minute						Nr. vaselor	În vasele de respirație de control. Minute						Nr. vaselor
		20'	40'	60'	80'	100'	120'		20'	40'	60'	80'	100'	120'	
1.	10 gamma	45	63	95	117	134	152	5	46	69	116	--	140	158	5
2.	25 "	27	48	79	101	120	144	6	26	45	71	91	113	125	4
3.	25 "	29	57	87	107	119	141	6	29	54	78	95	109	126	4
4.	50 "	28	55	85	105	133	150	5	24	51	78	102	122	141	5
5.	50 "	29	51	79	99	120	140	5	25	50	71	91	110	130	5
6.	100 "	33	50	76	91	112	133	6	27	51	74	90	117	130	5
7.	200 "	41	81	121	157	172	190	5	38	84	117	142	169	188	5
8.	200 "	32	81	114	146	172	190	5	37	87	123	152	182	200	5
9.	200 "	27	54	83	108	123	147	4	35	59	83	111	122	147	4

Din tabelul Nr. I. reiese că 10—200 gamma degranol nu influențează consumul de oxigen al țesutului hepatic, raportat la experiențele de control.

Pentru determinarea coeficientului de respirație pe lingă consumul de oxigen am determinat producția de CO₂ a țesutului hepatic avînd greutatea de 0,2 g.

Rezultatele experiențelor noastre sînt cuprinse în tabelul Nr. II.

Tabelul Nr. 11.

Acțiunea degranolului asupra coeficientului de respirație al țesutului hepatic

Nr.		O ₂	CO ₂	RQ
1.	10 gamma Degranol	101	92	0,91
		71	73	1,03
		93	90	0,96
		99	92	0,93
2.	Control	115	125	1,09
		99	108	1,09
		83	72	0,87
	25 gamma Degranol	110	93	0,85
		93	101	1,08
		86	84	0,98
3.	Control	99	109	1,10
		102	99	0,97
	50 gamma Degranol	128	50	0,39
		136	54	0,40
4.	50 gamma Degranol	68	27	0,40
		77	27	0,35
		90	27	0,30
		88	33	0,38
5.	Control	148	132	0,89
		160	172	1,08
	50 gamma Degranol	92	29	0,32
		100	49	0,49
6.	Control	92	42	0,47
		111	99	0,89
		95	39	0,41
		71	27	0,38
7.	100 gamma Degranol	104	42	0,40
		134	43	0,32
		90	29	0,32
		108	40	0,37
8.	Control	105	39	0,37
		88	31	0,35
		69	74	1,07
		121	130	1,07
9.	200 gamma Degranol	96	35	0,36
		84	26	0,31
		71	38	0,53
10.	Control	59	30	0,51
		69	33	0,48
		61	61	1,00
		92	82	0,89
	200 gamma Degranol	84	39	0,46
		69	26	0,38

Tabelul Nr III

Acțiunea uretanului asupra consumului de oxigen al fătutului hepatic de șobolan
Consumul de oxigen în mm³

Nr.	Cantitatea uretanului în fiecare vas	In vasele de respirație cu uretan					Nr. vase/or	In vasele de respirație de control					Nr. vase/or		
		20'	40'	60'	80'	100'		120'	20'	40'	60'	80'		100'	120'
1.	1 gamma	58	104	142	184	212	237	6	61	109	149	189	214	230	6
2.	10 "	50	98	148	191	233	264	6	46	91	131	176	211	239	6
3.	10 "	31	83	127	158	170	181	5	27	80	112	143	161	191	5
4.	50 "	40	81	118	145	165	174	5	47	68	133	181	204	229	5
5.	50 "	37	79	102	119	146	162	5	34	73	102	127	158	182	5
6.	50 "	50	100	140	168	195	210	5	54	91	131	160	189	207	5

Tabelul Nr. IV.

Acțiunea uretanului asupra coeficientului de respirație al fătutului hepatic

Nr.	Experiențe	O ₂	CO ₂	RQ
1.	Control	129	134	1,03
		124	115	0,92
	10 mg Uretan	102	68	0,66
		72	49	0,68
		87	62	0,71
		120	70	0,58
108	65	0,60		
2.	Control	106	86	0,81
		103	86	0,83
		98	80	0,81
	20 mg Uretan	73	55	0,75
		99	64	0,64
		81	55	0,67
3.	20 mg Uretan	96	67	0,69
		70	50	0,71
		100	66	0,66
		109	61	0,55
4.	Control	131	127	0,97
		130	127	0,97
	50 mg Uretan	85	51	0,63
		104	57	0,54
		100	54	0,54
		69	47	0,68
5.	5 mg Uretan	95	92	0,96
		107	100	0,93
		126	118	0,93
		119	107	0,90

După cum rezultă din tabelul Nr. II degranolul în cantitate de 50—100—200 gamma diminuează în mod accentuat producția de CO₂, scăzând astfel coeficientul de respirație până la valoarea RQ = 0,40. Cu nitrogenul-muștar se obțin asemenea rezultate (RQ) numai cu doze de 100—400 gamma.

E posibil ca degranolul să dea rezultate clinice mai bune ca azotul de muștar, din cauza faptului că manita introdusă în moleculă micșorează toxicitatea preparatului astfel încât se pot administra doze terapeutice mai mari, fără ca efectul asupra metabolismului celular să fie mai slab.

Am continuat experiențele noastre cu etil uretan (Merk), medicament bine cunoscut în leucemia mieloidă. Am putut constata că dozele de 1—10—50 mg uretan nu influențează în mod esențial consumul de oxigen al țesutului hepatic de șobolani, având greutatea de 0,2 g. Rezultatele obținute sînt ilustrate în tabelul Nr. III.

Determinînd coeficientul de respirație am putut constata că 5 mg. uretan/vas de respirație nu are efect, dar dozele de 10—20—50 mg diminuează producția de bioxid de carbon scăzînd coeficientul de respirație până la valoarea 0,55—0,70. Vezi tabelul Nr. IV.

Din tabelul Nr. IV putem vedea, că uretanul scade coeficientul de respirație, însă într-o măsură mai puțin brutală față de nitrogen-muștar și degranol. Explicații biochimice precise nu putem da încă, menționăm însă că experiențele asupra inhibării diviziunii mitotice a celulelor arată că uretanul este de asemenea un antimitotic radiometric, dar cu o acțiune mult mai slabă decît nitrogenul-muștar sau degranolul.

Concluzii.

Autorii cercetează acțiunea farmacodinamică a medicamentelor anti-mitotice. Nici degranolul întrebuițat în doze de 10—200 gamma/vas de respirație, nici etiluretanul întrebuițat în doze de 1—10—50 mg/vas de respirație nu modifică consumul de oxigen al țesutului hepatic de șobolani în greutate de 0,2 g.

Producția de CO₂ este inhibată de ambele substanțe.

Degranolul întrebuițat în doze de 50—200 gamma/vas de respirație descrește coeficientul de respirație pînă la valori de 0,40.

Uretanul întrebuițat în doze de 10—50 mg/vas de respirație scade coeficientul de respirație pînă la valori de 0,55—0,70 avînd deci un efect mai mderat.

Sosită la redacție: la 15 iunie 1957.

Bibliografie

1. *Annau, Eperjessy, Mihályi, Zathureczky*: E.M.E. Orv. Ért. 59, 1, 1945; 2. *Eperjessy, Hadnagy, Horváth, Kiss, Csegedi*: Marosvásárhelyi „Gyógyszerész Értésítő” 1957, 1. sz.; 3. *Kellner, Németh*. Zschrft. f. Krebsforsch. 61, 165, 1956; 4. *Kellner*: Magyar Tud Akad. Biolog. és Orvosi Tud. Oszt. 7, 4. sz. 433, 1956; 5. *Kiss, Eperjessy, Csegedi, Hadnagy*: Rev. Med. 1, 1957.; 6. *Sellei*: comunicare personală; 7. *Vargha*: Naturwissenschaften 42, 582, 1955.

amoniu care precipită morfina sub forma unui complex. În cazul unor soluții cu un conținut mic de morfina, se formează o turbureală care poate fi evaluată nefelometric. *M. Schirm* a confirmat specificitatea acestei metode și a elaborat o metodă de determinare a morfinei în preparate de opiu (Tinct. Opii benzoica, Tinct. anticholerina). Unul dintre autori a pus la punct o metodă nefelometrică cu ajutorul căreia se poate determina conținutul de morfina al unei singure capsule de mac. Procedeu! a fost adaptat apoi la dozarea opiului.

Sensibilitatea acestor metode nefelometrice elaborate pe baza principiului comparării directe cu soluții etalon nu este satisfăcătoare. Metoda poate fi însă adaptată la un fotometru Zeiss-Pulfrich. În comunicarea de față redăm rezultatele obținute.

Curba etalon a fost stabilită cu ajutorul unei soluții de baza în felul următor: S-au dizolvat 0,0660 g morfină anhidră — în 900 ml apă cu un conținut de 1 ml acid azotic 10%. S-a completat la 1000 ml și s-a filtrat. Soluția de bază a avut un conținut de 50 gamma morfină anhidră la ml. Din această soluție de bază am făcut diluțiile cuprinse în tabelul Nr. 1; am efectuat precipitarea complexului de morfina și determinarea nefelometrică a fiecărei diluții. Experiențe premergătoare au arătat că discul Nr. 4 și filtrul L 2 (verde) este cel mai potrivit pentru comparație. Analizele au fost efectuate de 2 persoane cu cite 4 probe. S-au calculat mediile a 5 determinări. Pe baza acestora s-a calculat turbureala relativă și s-a stabilit curba etalon (Vezi tabelul Nr. 1 și graficul anexat).

Conform curbei etalon determinarea nefelometrică poate fi efectuată între limitele de 4 și 16 gamma la ml. Sub valoarea de 4 gamma la ml, solubilitatea complexului influențează valorile, iar peste valoarea de 16 gamma la ml relația nu mai este liniară, iar peste 22 gamma/ml ne dă 2 rezultate.

Tabelul Nr. 1.

Soluție de bază ml	ml. Apă	HNO ₃ 10 0/0 ml	Reactiv Mo ml	Reactiv V ml	Concentrația de morfina ml	Turbureala relativă
0	35	5	2	8	0	5
2	33	5	2	8	2	15
4	31	5	2	8	4	70
6	29	5	2	8	6	190
8	27	5	2	8	8	315
10	25	5	2	8	10	435
12	23	5	2	8	12	560
14	21	5	2	8	14	670
16	19	5	2	8	16	755
18	17	5	2	8	18	840
20	15	5	2	8	20	880
22	13	5	2	8	22	905
24	11	5	2	8	24	890
26	9	5	2	8	26	860
28	7	5	2	8	28	825
30	5	5	2	8	30	785
32	3	5	2	8	32	740
34	1	5	2	8	34	700

Se constata ca sub acțiunea largactilului coeficientul de respirație crește deasupra valorii 1,0.

Sosită la redacție, la 15 iunie 1957.

Bibliografie

1. *Annales, Eperjessy, Mihályi, Zathureczky*: F. M. E. Orv. Ert. 1945. 59. 1.; 2. *De-court*: Revue Pathol. Gen. 1953. nr. 653. 1569-1580.; 3. *Eperjessy, Hadnagy, Horváth, Kiss, Csegedi*: Marosvásárhelyi „Gyógyszerészeti Ertesítő” 1957. 1. sz.; 4. *Laborit*: Résistance et soumission en physio-biologie „L'hibernation artificielle” Masson, Paris, 1954.; 5. *Laborit*: Gazette des Hopiteaux 1954. Nr. 6, 152—154.; 6. *Largactil*: (4560 R. P.) Specia. Paris. 1954.; 7. *Rascoll*: Contribution a l'étude expérimentale de la physiopathologie de l'hibernation artificielle Thèse. Toulouse, Nr. 96. 1954.

ДЕЙСТВИЕ ЛАРГАКТИЛА НА ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ И НА РАСХОД КИСЛОРОДА У ПОДОПЫТНЫХ КРЫС

А. Енеръешши, Ч. Хаднадь, А. Киш, Й. Чегеди, Р. Эрдеи

Приводя ряд новых данных по вопросу о фармакодинамическом эффекте ларгактила, авторы отмечают, что фактически фенотиазин оказывает наркотическое действие на клетки, снижая в более значительных дозах не только дыхание нервной ткани, но и расход кислорода другими тканями, например, печеночной.

Отмечено, что под влиянием ларгактила дыхательный коэффициент переходит к единице.

L'ACTION DU LARGACTIL SUR LA RESPIRATION CELLULAIRE ET SUR LA CONSOMATION D'OXYGENE DES RATS.

A. Eperjessy, Cs. Hadnagy, A. Kiss, J. Csegedi și P. Erdei

En étudiant l'action pharmacodynamique du Largactil, les auteurs ont établi que la phénotiazine exerce une action narcotique sur les cellules. En des doses plus considérables il diminue non seulement la consommation d'oxygène des cellules nerveuses, mais encore celui d'autres, par exemple des cellules hépatiques.

On a établi de même qu'à l'influence du Largactil le quotient respiratoire s'élève au-dessus de la valeur normale de 1,0. Ça veut dire qu'à l'action du Largactil le métabolisme des carbohydrates non diminue (théorie de Laborit), mais au contraire s'accroît.