

ACȚIUNEA HIDRAZIDEI ACIDULUI IZONICOTINIC ȘI A HORMONULUI TIROIDIAN ASUPRA METABOLISMULUI GAZOS

M. Mózes, A. Kelemen, Gh. Fesz

Datele bibliografice cu privire la efectul hidrazidei acidului izonicotinic (HIN) asupra metabolismului gazos sînt contradictorii. Unele observații clinice arată că HIN ar scădea metabolismul bazal la anumiți bolnavi, dar experiențe efectuate pe animale au ilustrat că ridică consumul de oxigen, fapt observat anterior și de noi (5). Nu sînt concordante nici datele publicate referitor la acțiunea HIN asupra glandei tiroide. Szerémi și colab. (6) au folosit această hidrazidă cu rezultate remarcabile în tratamentul preoperator al bolnavilor hipertiroidici. În cursul unor experiențe anterioare (3) noi am constatat însă că HIN are un efect hipermetabolizant și la șobolanii tratați cu metiltiouracil, sau diiod-tirozin, iar în tabloul histologic al glandei produce semne de hipertiroidism. Cercetînd mecanismul de acțiune a HIN, pe baza acestor date, ne-am propus să studiem influența acestui medicament tuberculostatic asupra efectului calorigen al hormonului tiroidian introdus în organism pe cale exogenă.

Descrierea experiențelor: Experiențele noastre au fost efectuate în lunile de toamnă și primăvară pe 24 șobolani albi de anibele sexe, greutatea animalelor variînd între 120—180 g. Șobolanii au fost ținuți la un regim mixt obișnuit, fără să li se dea hrană timp de 18 ore înaintea determinărilor consumului de oxigen. Determinările au fost făcute cu un aparat Belák—Illényi la temperatura de 28°. Valorile consumului de oxigen le-am raportat la unitatea suprafeței corporale (dm²) și la interval de 1 oră, iar modificările survenite sub efectul substanțelor le-am exprimat în procente față de valoarea de fond.

Am organizat două serii de experiențe: prima cu animale normale și a două cu animale tireoidectomizate, ablația glandei fiind efectuată cu 2—3 luni înaintea determinărilor. Hormonul tiroidian a fost administrat în forma preparatului Tiroida CIF (TH) din care am injectat zilnic 0,5 ml s. c. la fiecare animal, cantitate care corespunde la 0,15 mg iod tiroxinic. HIN a fost administrată hipodermic în doze de 25 mg/kg.

În prima serie de experiențe după determinarea valorii de fond a consumului de oxigen 6 șobolani normali au fost tratați cu TH, iar alți 6 au primit paralel zilnic și HIN. Consumul de oxigen l-am controlat în ziua 5-a și a 10-a de la începerea administrării.

Am constatat că TH a ridicat consumul de oxigen cu 22,3% după 5 zile și cu 25,7% după 10 zile, iar la lotul tratat și cu HIN această creștere nu a fost decît de 17,5%, respectiv de 11,0% (fig. 1).

La alte 7 animale am studiat acțiunea HIN asupra metabolismului gazos elevat printr-un tratament prealabil de 8 zile cu TH. Trei din aceste animale nu au primit nici un tratament, iar 4 din ele au fost injectate cu HIN. Consumul de oxigen l-am determinat la 3 zile după întreruperea administrării de TH.

În cadrul acestor experiențe am observat că tratamentul prealabil cu TH a ridicat consumul de oxigen cu 33,4%, iar doza unică de HIN l-a mărit cu încă 11,3%. După 3 zile însă, cînd consumul de oxigen al animalelor netratate scăzuse la 12,7% față de valoarea de fond, șobolanii injectați între timp cu HIN au prezentat o scădere mai mare de 6,0% (fig. 2).

A doua serie de experiențe a fost efectuată pe 15 șobolani tireoidectomizați. La început am determinat modificarea consumului de oxigen produsă de o doză de HIN, după care animalele au fost împărțite în două loturi ca și în seria precedentă. Față de seria anterioară regresivitatea acțiunii hipermetabolizante a TH în această serie nu am studiat-o pe lot separat.

În această serie am obținut următoarele rezultate:

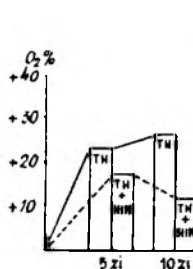


Fig. nr. 1.

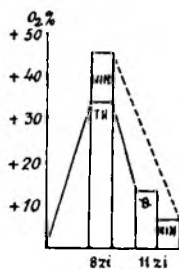


Fig. nr. 2.

Fig. nr. 1. - Consumul de oxigen al șobolanilor normali în a 5-a și a 10-a zi de tratament cu tiroidă (TH), precum și cu tiroidă și HIN. Fig. nr. 2. - Consumul de oxigen al șobolanilor normali tratați în prealabil cu tiroidă, sub acțiunea administrării HIN precum și la încetarea acțiunii tiroidei, la întreruperea tratamentului, respectiv în cursul tratamentului cu HIN.

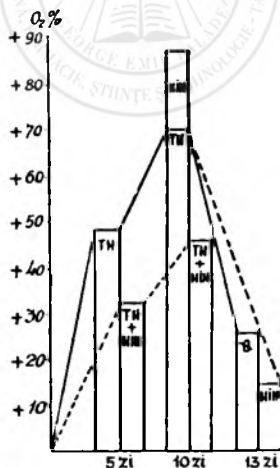


Fig. nr. 3.

Consumul de oxigen al șobolanilor tiroidectomizați după tratament cu tiroidă precum și cu tiroidă și HIN.

Doza unică de HIN a mărit ușor (în medie cu 4,5%) consumul de oxigen al șobolanilor tireoidectomizați; în urma administrării de TH timp de 10 zile acest efect de creștere a devenit mai pronunțat (+18,3%).

Administrarea de TH a produs creșterea consumului de oxigen cu 47,7% în a 5-a zi respectiv cu 70,3% în a 10-a zi. Lotul căruia i s-a administrat paralel și HIN, a prezentat o creștere mai atenuată: 32,6%, respectiv 46,0%.

La 3 zile după suspendarea administrării de TH, consumul de oxigen al șobolanilor a scăzut la 26% din valoarea de fond, iar la animalele care au fost injectate în acest interval cu HIN au înregistrat o scădere mai netă, la 15% (fig. 3).

Discuția rezultatelor experimentale.

La interpretarea rezultatelor experimentale se ivesc mai multe probleme în legătură cu mecanismul de acțiune al HIN asupra metabolismului gazos. La prima vedere pare paradoxal faptul că, deși HIN mărește consumul de oxigen al șobolanilor, totuși moderează efectul hipermetabolizant al TH, atât la animalele normale, cât și la cele tireoidectomizate. Acest fenomen s-ar putea explica, admitând că efectul hipermetabolizant al acestor două substanțe se produce prin mecanisme diferite, la nivelul locului unde acționează hormonul tiroidian, HIN exercitând un efect antagonist. Pe lângă presupunerea unui antagonism real trebuie luată în considerare însă și eventualitatea că HIN poate modifica și procesele de metabolizare ale hormonului tiroidian, sau poate mobiliza mecanisme de reglare antagoniste față de hormonul tiroidian în organism, printre altele și sistemul hipofizo-adreno-cortical, pe care îl stimulează, așa cum rezultă din anumite date bibliografice (4, 7). Cercetări ulterioare trebuie să clarifice problema mecanismului fenomenului de antagonism observat între efectul metabolic al hormonului tiroidian și cel al HIN.

Faptul că HIN a ridicat și consumul de oxigen al șobolanilor tireoidectomizați denotă că această acțiune nu se produce prin intermediul sistemului hipofizotiroidian, în mod analog cu efectul hipermetabolizant al beta-fenil-isopropil-metil-aminei (1) sau al cafeinei (2).

Observațiile noastre potrivit cărora reactivitatea față de HIN a șobolanilor tireoidectomizați a fost mărită dacă s-a administrat în prealabil TH, e de natură să sugereze că mecanismul acțiunii hipermetabolizante a HIN poate fi asemănător cu cel al substanțelor central — excitante sau simpaticomimetice. Cercetări ulterioare vor elucida și problema dacă acțiunea metabolică a HIN este de origine centrală sau periferică.

În rezumat experiențele efectuate pe șobolani albi au arătat că:

1. HIN administrată paralel cu un preparat de tiroidă a moderat creșterea consumului de oxigen, atât la animalele normale, cât și la cele tireoidectomizate, efectul hipermetabolizant al hormonului tiroidian nefiind însă suprimat complet prin HIN. După suspendarea administrării extractului tiroidian, injectarea de HIN favorizează revenirea metabolismului gazos la valorile normale.

2. HIN mărește consumul de oxigen și la șobolanii tireoidectomizați, dar acest efect hipermetabolizant este mai accentuat după un tratament prealabil cu extract tiroidian.

Sosit la redacție: 22 decembrie 1959.

Bibliografie

1. ALESIN, B. V., DEMIDENKO, N. S.: Vracebnoe delo 3, 197 (1953); 2. CRAI-NICEANU, AL., DASCALIU-ASGIAN, R., DIACONESCU, OL.: Endocrinologia 3, 229 (1956); 3. FESZT, GY., MOZES, M., FESZT, T., KELEMEN, A.: Studii și Cercetări de Endocrinologie XI, 1, 39 (1960); 4. KOVATS, F., NURIDSANY, J., EIDUS, L.: Kisérlet. Orvostud. 6, 494 (1954); 5. MOZES, M., SZABO, I.: Rev. Medicală 2, 135 (1958); 6. SZEREMI, L., LABUD, P.: Gușa endemică, vol. II, 357, Buc. (1958); 7. WEIS, P., GATI, T., FORRAI, GY.: O. H. 95, 1401 (1954).