

Catedra de botanică farmaceutică (cond.: conf. G. Răcz, candidat în științe farmaceutice) a I.M.F. din Tirgu-Mureș

## SUSPENDAREA FERTILITĂȚII ANIMALELOR DE LABORATOR PRIN ADMINISTRARE DE FRUNZE DE MERIȘOR (VACCINIUM VITIS IDAEA L.)

G. Răcz, I. Fūzi

În domeniul cercetărilor referitoare la anticoncipientele administrate pe cale bucală, *Noble* și *Graham* (5) au fost primii care au stabilit, în anul 1953, că o serie de compuși din grupa chinonelor suspendă acțiunea substanțelor cu efect gonadotrop. *Batra* și *Hakim* (1) au descris apoi acțiunea similară a metaxilohidrochinonei, iar *Kemper* și *Loeser* (4) a 2,6-dimetilhidrochinonei. Într-o lucrare anterioară am arătat că florizina acționează în mod sinergic cu hidrochinona. Administrați în doze zilnice de câte 10 mg/100 g greutate corp, acești compuși suspendă ciclul sexual al șobolancelor, fără a cauza simptome de intoxicație.

Dintre drogurile indigene cu conținut în glicozide ale hidrochinonei (arbutină) active de natură chinonică au fost găsite de *Sanyal* (9) în mazăre (*Pisum sativum* L.), iar de noi în frunzele de păr (*Pyrus communis* L.). Am stabilit anterior (7) că o doză zilnică de 5 g frunze proaspete de păr/100 g greutate corporală suspendă ciclul sexual al șobolancelor. Acest efect s-a dovedit a fi constant după o administrare zilnică timp de o lună. Scopul cercetărilor noastre pe care le prezentăm în cele ce urmează este acela de a stabili dacă și alte produse vegetale cu conținut glicozidic ale hidrochinonei exercită o asemenea acțiune.

Dintre drogurile indigene ale hidrochinonei cu conținut în glicozide (arbutină) am ales frunzele de merișor (*Folium Vitis idaeae*) fiind oficinale în Farmacopeea Română, ediția a VII-a (10). Acest produs intră și în compoziția „Ceaiului diuretic 2” (Centrocoop). Conform cercetărilor noastre anterioare (8) frunzele de merișor conțin arbutină în proporție de 2,66—6,73%.

### Partea experimentală

Am ales 48 de șobolance, având o greutate corporală de aprox. 150 g și le-am ținut în aceleași condiții. Animalele au primit o rație alimentară zilnică de 10 g calculată la 100 g greutate corp, cantitate pe care au consumat-o în întregime până la primirea hranei din ziua următoare. Animalele au fost grupate în 3 loturi. Cele din primul lot au primit zilnic 1 g frunze mărunțite de merișor, amestecate în rația alimentară; în al doilea lot cantitatea produsului administrat în aceleași condiții a fost de 0,5 g; lotul al treilea a servit ca martor.

Înainte de începerea administrării drogului, în timpul perioadei în care s-a administrat, precum și după încetarea tratamentului, am urmărit tabloul citologic al froturilor vaginale și am cîntărit greutatea corporală a animalelor. Am notat numărul ani-

mălelor găsite în estru (e), proestru (p), metaestru (m) și diestru (d). Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1.

Grupa de animale	Fazele ciclului sexual în zile consecutive începerii administrării																			
	ziua 1-a				ziua 6-a				ziua 9-a				ziua 14-a				ziua 21-a			
	e	p	m	d	e	p	m	d	e	p	m	d	e	p	m	d	e	p	m	d
Lotul 1: 16 animale (1 g drog/100 g greutate corp. pe zi)	7	4	3	2	1	0	2	13	0	0	2	14	0	0	0	16	0	0	0	16
Lotul 2: 16 animale (0,5 g drog/100 g greutate corp. pe zi)	7	2	2	5	5	3	2	6	2	2	3	9	0	0	0	16	0	0	0	16
Lotul 3: 16 animale (martori)	6	5	3	2	7	5	2	2	5	5	2	4	7	3	3	3	7	4	1	4

Din rezultatele cuprinse în tabelul nr. 1 se poate stabili că administrînd frunze de merișor într-o proporție de 10% față de rația alimentară (1 g drog/100 g greutate corp.) apar tulburări ale ciclului sexual în primele zile de tratament. În ziua a 6-a, dintre 16 animale 13 s-au găsit în diestru, iar din a 9-a zi fiecare animal a rămas în diestru. În urma administrării unei doze reduse cu 50% (0,5 g drog/100 g greutate corp) suspendarea ciclului a putut fi observată începînd din a doua săptămîină de la începerea administrării.

Pentru a stabili care este durabilitatea efectului de suspendare a ciclului sexual, am urmărit tabloul citologic al vaginului și după încetarea tratamentului. Rezultatele observațiilor noastre sînt cuprinse în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2.

Grupa de animale (conf. tab. nr. 1)	Fazele ciclului sexual în zile după încetarea administrării drogului															
	ziua 5-a				ziua 7-a				ziua 10-a				ziua 14-a			
	e	p	m	d	e	p	m	d	e	p	m	d	e	p	m	d
Lotul 1: 16 animale	3	3	0	10	3	4	0	9	3	6	3	4	7	4	1	4
Lotul 2: 16 animale	2	2	0	12	6	5	1	6	5	3	5	3	6	3	3	5
Lotul 3: 16 animale	5	4	4	3	6	6	2	2	5	5	3	3	7	4	3	2

Din datele cuprinse în tabelul nr. 2 rezultă că ciclul sexual se restabilește pînă la sfîrșitul primei săptămîni după încetarea administrării produsului vegetal.

Am urmărit în continuare dacă conținutul apreciabil de substanțe tanante din frunzele de merișor nu are cumva un rol în producerea efectului observat. Pentru a elucida această problemă, am ales 48 de animale cărora le-am administrat zilnic, în condiții similare cu cele de mai sus, 1 g frunze de stejar (*Quercus* sp.) / 100 g greutate corp. Stejarul, după cum se știe, este o plantă bogată în materii tanante. Ciclul sexual al animalelor nu a prezentat tulburări nici în a 24-a zi de la începutul administrării de frunze de stejar. Creșterea în greutate a animalelor a fost succesivă în tot timpul cît au durat experiențele.

Am studiat de asemenea acțiunea frunzelor de merișor asupra capacității de fecundare a șobolanilor. Am ales 48 de masculi pe care i-am grupat în trei loturi și cărora le-am administrat, ca și femelelor, zilnic 1 g resp. 0,5 g *Folium Vitis idaeae*/100 g greutate corp. Am urmărit variația greutății corporale în cursul tratamentului. După 24 de zile am încetat administrarea frunzelor de merișor și am plasat masculii lângă femele, cărora nu li s-au administrat frunze de merișor. După ce animalele de ambele sexe au fost ținute împreună timp de 14 zile, am scos femelele și am urmărit dacă au fost fecundate. În acest scop în ziua în care femelele din lotul martor au început să nască, am sacrificat animalele care nu au născut; rezultatele obținute sînt trecute în tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3.

Grupa de animale	Numărul femelelor fecundate	Numărul total al puilor resp. embrionilor
Lotul 1: 16 animale (femele împerecheate cu masculi cărora li s-a administrat zilnic 1 g drog/100 g greutate corp.)	0	0
Lotul 2: 16 animale (femele împerecheate cu masculi cărora li s-a administrat zilnic 0,5 g drog/100 g greutate corp.)	2	9
Lotul 3: 16 animale (femele împerecheate cu masculi din grupa de martori.)	7	43

Tabelul nr. 4.

Grupa de animale	Greutatea totală a lotului	
	la începutul administrării	după 21 zile de la începerea administrării
Lotul 1 (zilnic 1 g drog/100 g greutate corp) femele: 16 animale masculi: 16 animale	2340 g 3205 g	2170 g/—170 g/ 2805 g/—400 g/
Lotul 2 (zilnic 0,5 g drog/100 g greutate corp) femele: 16 animale masculi: 16 animale	2265 g 2990 g	2130 g/—135 g/ 2510 g/—270 g/
Lotul 3 (martori) femele: 16 animale masculi: 16 animale	2230 g 2880 g	2320 g/+ 90 g/ 3150 g/+270 g/

Conform datelor din tabelul nr. 3. masculii cărora li s-a administrat zilnic o doză de 1 g drog/100 g greutate corp și-au pierdut complet capacitatea de fecundare.

Datele referitoare la variația greutateii corporale a șobolanilor de ambele sexe sînt cuprinse în tabelul nr. 4.

După cum rezultă din datele cuprinse în tabelul nr. 4. greutatea corporală a animalelor a scăzut în cursul tratamentului, în comparație cu lotul de martori. La masculii, în a 24-a zi de la începerea administrării frunzelor de merișor, am încetat tratamentul și în următoarele 14 zile animalele și-au recîștigat greutatea treptat, la sfîrșitul acestei perioade ajungînd la valorile inițiale.

Pe lîngă scăderea greutateii am observat și glicozurie. Animalele cărora li s-a administrat drogul au prezentat un conținut de 333—411 mg% glucoză față de valoarea de 111 mg% găsită la lotul martor (dozare polarimetrică).

### Discuții

Rezultatele experimentelor noastre arată că frunzele de merișor inhibează desfășurarea normală a ciclului sexual la șobolance. Adăugate într-o proporție de 10% la rația alimentară, ele au suspendat în mod constant ciclul, menținîndu-l în faza diestrului. Această acțiune apare mai repede decît după administrarea în doze corespunzătoare a frunzelor de păr (*Folium Pyri*). De asemenea a fost mai pronunțată și scăderea greutateii corporale a animalelor. Dat fiind că în ambele droguri conținutul procentual în hidrochinonă, resp. arbutină este identic, presupunem prezența unui factor cu acțiune sinergică. Ambele produse vegetale, pe lîngă efectul pe care îl exercită asupra ciclului sexual, se caracterizează și prin glicozuria pe care o produc. În cazul frunzelor de păr *Blazsek* și colab. (2) au semnalat prezența unei noi substanțe, cu acțiune asemănătoare florizinei, substanță care influențează metabolismul glucidic. În cadrul unor cercetări, ulterioare vom căuta să stabilim dacă substanța găsită în păr și descrisă anterior se găsește și în frunzele de merișor.

În cursul cercetărilor efectuate cu frunzele de păr am presupus că suspendarea ciclului sexual poate fi atribuită unor substanțe cu proprietăți antihormonale care acționează asupra hipofizei sau a hormonilor respectivi. Această ipoteză este susținută într-o anumită măsură și de observațiile făcute la frunzele de merișor sub acțiunea cărora masculii își pierd capacitatea de fecundare. Cercetările noastre continuă în scopul cunoașterii mai apropiate a principiilor active și a mecanismului de acțiune.

### Concluzii

Frunzele de merișor (*Folium Vitis idaeae*), oficinale în Farmacopeea Romîna ediția a VII-a, administrate zilnic în doza de 1 g drog/100 g greutate corp suspendă ciclul sexual al șobolancelor. Acest efect apare după un tratament de o săptămîină. Masculii cărora li s-a administrat aceeași cantitate de produs vegetal și-au pierdut capacitatea de fecundare. Ca efecte secundare apar scăderea greutateii corporale și glicozuria.

Sosit la redacție: 4 decembrie 1961.

### Bibliografie

1. BATRA B. K., HAKIM S.: *J. Endocrin* (1956), 14, 228; 2. BLAZSEK V., KEMENY GY., RACZ G.: *Revista Medicală* (1959), 5, 318; 3. KEMENY GY., FÜZI I., KISGYÖRGY Z., RACZ G.: *Revista Medicală* (1958), 4, 228; 4. KEMPER F., LOESER A.: *Arzneim. Forsch.* (1957), 7, 4; 5. NOBLE R. L., GRAHAM R. C. B.: *Canad. M.A.J.* (1953), 68, 576; 6. RACZ G., FÜZI I., KEMENY GY., KISGYÖRGY Z.: *Revista Medicală* (1959), 5, 67; 7. RACZ G., FÜZI I., KISGYÖRGY Z.: *Revista Medicală* (1960), 6, 80; 8. RACZ G., FÜZI I., KISGYÖRGY Z., ILIEȘ G.: *Farmacia* (1961), 9, 505; 10. *Farmacopeea Romîna*, Ed. Medicală, ediția VII-a, București (1956).