

Disciplina de farmacologie (cond.: conf. Gh. Feszt, doctor în medicină)
și Disciplina de farmacodinamie (cond.: șef de lucrări, Elisabeta Rácz-Kotilla,
doctor în farmacie) ale I.M.F. din Tg.-Mureș

EFFECTUL SEVEI DE PRIMĂVARĂ A MESTEACĂNULUI ASUPRA CALCULILOR URINARI „IN VITRO” ȘI ASUPRA CALCULOZEI RENALE EXPERIMENTALE

Gh. Feszt, Elisabeta Rácz-Kotilla, Margareta Főrika, B. Pálffy

Dintre produsele obținute din mesteacăn (*Betula pendula*), frunzele și mugurii au o acțiune diuretică confirmată experimental (2, 7) și intră în componența unor ceaiuri medicinale (3). Spre deosebire de aceste droguri, seva de primăvară a mesteacănului n-a fost încă sistematic studiată din punct de vedere farmacologic. Acest produs, care se obține primăvara prin cepuirea trunchiului copacului, se întrebuințează în medicina populară la tratamentul litiazei renale. Se relatează rezultate bune ale acestei medicații empirice, care se traduc în unele cazuri prin eliminarea de calculi. Există chiar observații cu privire la „topirea” unor calculi urinari în urma curelor în decursul cărora s-a băut sevă de mesteacăn.

Pornind de la aceste date empirice, ne-am propus să studiem experimental, concomitent cu *Hankó* și *Papp* (10), unele proprietăți farmacologice ale sevei de mesteacăn (5). În prima parte a cercetărilor am constatat că produsul original este lipsit de o activitate diuretică semnificativă și are o toxicitate deosebit de mică (6). Acest fapt ne-a îndemnat să continuăm investigațiile prin verificarea presupusei acțiuni litolitice a sevei.

Metodă

În experiențele noastre am folosit seva de mesteacăn recoltată în lunile aprilie și mai pe teritoriul raionului Ciuc.*

În prima parte a experiențelor am studiat *in vitro* acțiunea sevei asupra unor calculi urinari recoltați de la bolnavi operați. Concremențele întrebuințate au fost secționare în mai multe fragmente și s-a făcut analiza calitativă (8, 11) a compoziției chimice.

În scopul de a urmări acțiunea calculolitică a sevei, fragmentele de calculi destinate experimentării au fost cîntărite la balanța analitică, așezate în flacoane, conținând 3—30 ml de sevă, în funcție de mărimea concremențului și păstrate la termostat timp de 5—10 zile la temperatura de 37° C. După această perioadă de incubație concremențele au fost uscate timp de 3 zile în exsicator și cîntărite din nou.

Pentru a urmări solvirea unor elemente componente ale calculilor în mediul de incubație, am dozat calciul și magneziul complexometric, fosforul fotometric, am determinat pH-ul electrometric, urmărind și densitatea lichidului (8, 11). În seriile de control, fragmente din aceiași calculi au fost supuse, în condiții identice, acțiunii unei soluții apoase de HCl cu același pH ca seva (4—4,5). Unele variante ale metodei de experimentare se arată la descrierea rezultatelor.

* Mulțumim cordial tovarăsei dr. Dóra Galaczi pentru ajutorul acordat la procurarea materialului experimental.

Tabelul nr. 1.

Simbolul calculilor urinari	Compoziția chimică
1.	Urat, carbonat, fosfat, oxalat, calciu.
2.	Fosfat, calciu.
3.	Xantină.
4.	Urat, fosfat, carbonat, calciu.
5.	Fosfat, calciu.
6.	Cistină, fosfat, calciu.
7.	Urat, amoniac, carbonat, fosfat, calciu.
8.	Urat, fosfat, carbonat, amoniac, calciu.
9.	Xantină.
11.	Cistină, fosfat, carbonat, oxalat, amoniac, calciu.
12.	Urat, carbonat, oxalat, calciu.
13.	Cistină, fosfat, oxalat, calciu.
14.	Cistină, oxalat, calciu.
15.	Cistină, fosfat, amoniac, magneziu.

Tabelul nr. 2.

Simbolul concremenului	Greutatea inițială mg	Modificări ponderale	
		mg	%
1	1092	-2	0,2
2	906	-146	16,0
4	34	-10	29,4
8	312	-95	30,4
9	254	-6	2,3
11	624	-277	44,4
12	486	-5	1,0
13	213	-79	37,1
14	344	+9	2,6
15	312	+40	22,8

Tabelul nr. 3.

Concremențele				Mediul de incubație			
Simbol	Greut. inițială mg	Dif. ponderale		pH	Ca mg ^{0/100}	Mg mg ^{0/100}	P mg ^{0/100}
		mg	%				
8	355	-60	14,0		0,51		
11	781	-22	2,8	7,5	—		
12	953	-7	0,7	4,5	2,6		
13	164	-6	3,7	6,0	1,6		
14	269	+15	5,6	5,0	2,4		
15	855	-7	0,8	4,5	1,3		
11	924	-134	14,5	8,0	—		
12	520	-4	0,8	7,0	2,8		
14	215	-1	0,5	6,5	3,0		

Tabelul nr. 4.

Simbol	Concremențele			Mediul de incubație			
	Greut. inițială mg	Dif. ponderale		pH	Ca mg%	Mg mg%	P mg%
		mg	%				
2	211	-89	42,2	4,7	36,5	11,6	11,2
4	39	-20	51,3	4,6	16,1	∅	3,7
8	83	-59	71,1	4,65	16,6	8,2	7,2
11	348	-155	44,5	4,67	38,8	7,9	12,6
13	80	-33	41,2	4,35	36,0	∅	7,35
15	254	-2	0,8	4,3	19,5	∅	0,6
Seva:				4,3	14,2	3,3	0,7

Tabelul nr. 5.

Simbol	Concremențele			Mediul de incubație			
	Greut. inițială mg	Dif. ponderale		pH	Ca mg%	Mg mg%	P mg%
		mg	%				
2	210	-25	11,9	7,25	∅	∅	2,7
4	24	+0	—	6,5	∅	∅	0,2
8	41	-20	48,8	7,8	∅	∅	1,6
11	85	-18	21,2	7,55	∅	∅	1,6
13	14	-1	7,1	6,85	∅	∅	0,9
15	182	-30	16,5	7,1	∅	∅	1,1
HCl				4,0	∅	∅	∅

Tabelul nr. 6.

Simbol	Concremențele			Mediul de incubație			
	Greut. inițială mg	Dif. ponderale		pH	Ca mg%	Mg mg%	P mg%
		mg	%				
2	38	-38	100,0	4,6	172,2	20,4	3,0
4	34	-7	20,6	4,5	134,4	8,2	5,0
8	78	-78	100,0	4,7	206,0	80,6	9,0
11	65	-65	100,0	4,7	190,0	∅	9,6
15	308	-305	99,0	4,6	159,0	∅	1,2
Seva conc.				4,7	143,0	4,5	0,5

Nefrolitiaza experimentală am provocat-o prin metoda lui *Debray, Vaile și colab.* (4, 15) la 34 șobolani masculi cu etilenglicol. Am administrat prin gavaj din soluția apoasă de 2% de etilenglicol 5 ml/100 g-corp de 2 ori pe zi. Jumătatea lotului a fost tratată concomitent cu 5 ml/100 g-corp sevă, restul animalelor fiind gavate cu aceeași cantitate de apă distilată. Alte 20 animale martore au primit numai sevă și apă. După 3 săptămâni, animalele au fost sacrificate. Am cîntărit greutatea rinichilor și am urmărit pe secțiunile acestui organ apariția microlitiilor oxalici cu ajutorul microscopului de polarizație.

Rezultate

În tabelul nr. 1 sînt cuprinse datele privind compoziția chimică a calculilor folosiți. (Aceștia sînt notați cu aceleași cifre de simbol și pe tabelele următoare.) Din tabelul nr. 2. reiese că după o incubatie de 10 zile în sevă s-a constatat o scădere apreciabilă a greutății la o parte a calculilor. La seria de control aceste modificări au fost mult mai reduse (tabelul nr. 3).

În experiența redată în tabelul nr. 4, calculii au fost așezați timp de 5 zile în fiecare zi în mediul de incubatie proaspăt pentru a crea condiții oarecum asemănătoare fluxului urinar. În astfel de condiții micșorarea concremențelor susceptibile la acțiunea sevei a fost și mai evidentă. La seria de control efectul a fost mult mai slab (tabelul nr. 5).

Experiența următoare am efectuat-o cu sevă concentrată la vid în proporție de 1:10. Concentratul a manifestat o capacitate de dizolvare mărită față de seva originală, ducînd la dezagregarea completă a unor calculi (tabelul nr. 6).

În nefrolitiiază etilenglicolică a șobolanilor am constatat creșterea ponderei relative a rinichiului la 1,37 g/100 g față de 0,89 g/100 g a lotului martor, cît și apariția multor cristale birefringente (oxalat de calciu) în celinele și lumenul tubilor contorți. Tratamentul cu sevă a dus la atenuarea hipertrofiei renale (1,03 g/100 g), dar n-a împiedicat depunerea microlitiilor oxalici în parenchimul renal.

Discuții

Din datele experimentale rezultă că seva de mesteacăn a avut un efect dizolvant, parțial sau total, asupra unora dintre calculii folosiți. Gradul de solvire *in vitro* a concremențelor depinde de mărimea și de structura chimică a acestora, de pH-ul mediului, de concentrația sevei, de durata incubatiei, fiind favorizată de schimbarea repetată a mediului de incubatie.

În diferitele variante ale experiențelor am observat o calculoliză mai marcată la concremențele nr. 2, 4, 11, 13 respectiv 8, 15, în timp ce calculii nr. 1, 9, 12, 14 n-au prezentat o susceptibilitate deosebită. Confruntînd rezultatele de mai sus cu datele privind compoziția chimică a calculilor, se constată deosebiri între solubilitatea componentilor acestora. Astfel seva a avut o acțiune dizolvantă asupra fosfaților și carbonaților, în timp ce calculii oxalici și urici nu s-au dezagregat. Astfel se explică de ce tratamentul cu sevă n-a împiedicat formarea nefrolitiazii oxalice a șobolanilor prin etilenglicol.

În ceea ce privește mecanismul acțiunii calculolitice a sevei, din experiențele de control reiese că aceasta nu se datorește numai reacției acide (pH 4—4.5). Eficacitatea sporită a sevei concentrate la vid denotă că acest efect poate fi atribuit unor substanțe care se acumulează în concentrat.

Din literatură se cunosc mai multe soluții calculolitice cu proprietăți chelatoare, de tampon etc. care în ultimul deceniu se aplică în practică pentru dizolvarea *in situ* a anumitor calculi urinari (1, 9, 12, 13, 14). Menționăm că există o oarecare asemănare între efectele *in vitro* ale acestor soluții și ale sevei, fără să presupunem o analogie directă între mecanismul acțiunii lor asupra calculilor urinari.

Sîntem conștienți că rezultatele experiențelor *in vitro* nu pot fi raportate fără discernămint la explicarea efectelor *in vivo* ale substanței. Totuși credem că experiențele noastre indică un mecanism de acțiune care poate servi la interpretarea acțiunii terapeutice a sevei observată empiric în medicina populară.

În vederea elucidării mecanismelor care stau la baza acțiunii terapeutice favorabile a sevei în litiaza renală, am cercetat și influența substanței asupra motilității căilor urinare. În experiențele efectuate pe iepuri și câini am constatat că seva nu modifică în mod semnificativ peristaltismul ureterului *in situ*, nici motilitatea musculaturii netede a uterului sau a intestinului izolat. Astfel credem că în efectul terapeutic rolul preponderent poate fi atribuit acțiunii calculolitice a substanței.

Data fiind actualitatea problemei, experiențele noastre continuă.
Sosit la redacție: 2 iunie 1966.

Bibliografie

1. BROZINSKI M., KNOTHE W., SENGBUSCH R., TIMMERMANN A.: Dtsch. Med. Wschr. (1961), 86, 255; 2. COICIU EVD., RĂCZ G.: Plante medicinale și aromatice. Ed. Acad. R.P.R. București (1962); 3. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU C.: Formular fitoterapeutic. Ed. M.S.P.S. București, (1958); 4. DEBRAY CH., VAILLE CH. MARTIN ET., SOUCHARD M., ROZE CL.: Sem. Hôp. Paris (1963), 39, 4, 101; 5. FESZT GY., BÉRCZI I., RĂCZ G.: Comunicare la Sesiunea Șt. Med. subfiliala U.S.S.M. — Miercurea Ciuc, 2. 06. 1961; 6. FESZT GY., RĂCZ-KOTILLA E., PÁLFFY B., SCHMIDT-MOHAN C., FÓRIKA M.: Farmacia, sub tipar; 7. GESSNER O.: Die Gift-und Arzneipflanzen von Mitteleuropa C. Winter Universitätsverlag. Heidelberg (1963); 8. GEORGESCU P., PĂUNESCU E.: Metode biochimice de diagnostic și cercetare (1960). București. Ed. Med.; 9. GELFER P. I.: Urologia (1965), 2, 64; 10. HANKÓ Z., PAPP J.: Comunicare la Sesiunea Șt. Med. subfiliala U.S.S.M. — Miercurea Ciuc, 2. 06. 1961; 11. Metodele laboratorului clinic. Ed. II. 1964. București. Ed. Med; 12. OLĂNESCU GH.: Litiaza renală. 1960. București. Ed. Med; 13. SUBY H. J., ALBRIGHT F., WAYNE J., DEMPSEY E.: J. Urology (1951), 66, 4, 527; 14. TAUPITZ E., LITOS M.: Klin. Wschr. (1962), 40, 11, 594; 15. VAILLE CH., DEBRAY CH., MARTIN ET., SOUCHARD M., ROZÉ CL.: Ann. pharmac. franc. (1963), 21, 111. (1964), 22, 59.