

Disciplina de igienă (cond.: conf. dr. I. Steinmetz, doctor în medicină) a I.M.F.
Tirgu Mureș și Clinica medicală (cond.: prof. dr. H. A. Kühn) a Universității
Justus Liebig din Giessen, Facultatea de medicină

CERCETĂRI COMPARATIVE PRIVIND EFECTUL ANIT-ULUI ÎN PRODUCEREA STAZEI BILIARE ȘI EFECTUL HEPATOPROTECTOR AL SELENIULUI

dr. G. Fodor, Christa DeRitz, M. Kamara

În ultimele decenii alfa-naphtylisothiocyanatul (ANIT) a stîrnit un viu interes în rîndul biochiemiștilor și al patologilor, deoarece, în urma administrării mai îndelungate a acestuia s-a observat hiperplazia căilor biliare și apariția unei ciroze biliare. *Ambrose și Miller* (1) în 1943 au fost primii care au descris efectul cirotic al ANIT-ului, iar *Lopez și Massanti* (2) hiperplazia căilor biliare.

Unii autori (*Eliakim, Griffiths, Goldfarb*, 3, 5) au constatat că administrarea per os chiar și a unei singure doze de ANIT produce stază biliară și hiperbilirubinemie.

Acest fapt a reținut atenția toxicologilor și farmacologilor, dat fiind că efecte secundare similare au fost constatate și la utilizarea în scopuri terapeutice a altor medicamente (Chloropromasin, Cloropropamid, methyltestosterone, norethandrolon, chlorothiazide și la cîteva derivate de sulfonamide, precum și la substanțele anti-

concepționale, care conțin estrogen-progestin), (6, 7). ANIT-ul deci, fără a intra în componența vreunui medicament — ca model experimental — provoacă fenomenele semnalate după administrarea medicamentelor sus-amintite, creînd posibilitatea studierii mecanismului cirozei biliare.

Cercetările morfologice și electronoptice ale lui Steiner și Baglio (8) au stabilit că staza biliară cauzată de ANIT, se datorește în primul rînd leziunii celulelor hepatice, parenchimale, pe cînd cercetările histochimice ale lui Desmet și colab. au pus în evidență leziunea membranei celulelor hepatice (9). După Clodi și Stefanelli (10), ANIT-ul reduce eliminarea de BSF (Bromsulfaleină). Rezultatele de mai sus duc la concluzia, că ANIT-ul produce leziuni în primul rînd în celulele hepatice.

Becker și Plaa (11) au observat că la 21 de minute de la administrarea unei doze unice de ANIT, se observă hiperbilirubinemie, după 102 minute retenție de BSF, iar narcoza provocată cu Pentobarbital se prelungeste cu 2 ore și devine mai adîncă. Acest fenomen, adică prelungirea narcozei, după administrarea unei doze unice de ANIT se poate constata aproximativ timp de 9 zile la narcozele repetate.

Studiile efectuate în anii precedenți privind efectul hepatoprotector al seleniului ne-au orientat spre cercetări comparative privind efectul seleniului și al ANIT-ului.

Deoarece, în numeroase experiențe (12—14) am observat o cumulare a seleniului în organismul animalelor de laborator, stabilind și efectul lui hepatoprotector, în cazul în care acest element este administrat profilactic timp de 21 de zile, în cercetările prezente, am expus ulterior animalele la efectul ANIT-ului.

Material și metodă

În cercetările noastre am folosit 40 de șobolani albi din tulpina Wistar, cu o greutate corporală medie de 200 g.

Animalele au fost împărțite în IV grupe:

Grupa I. 10 animale: în primele 21 de zile au primit zilnic 1 microgram, 100 g greutate corporală Na_2SeO_3 (Merck) pe cale parenterală în soluție fiziologică 0,5 ml.

Grupa II. 10 animale: în ziua 22-a fiecare animal a primit prin sondă gastrică cite 4 picături din amestecul de ANIT-ulei de măsline în soluție de 16%, în prealabil administrîndu-se timp de 21 de zile 0,5 ml ser fiziologic pe cale parenterală.

Grupa III. 10 animale: după administrarea seleniului (1 microgram 100 g greutate corporală) timp de 21 de zile, în ziua a 22-a prin sondă gastrică animalele au primit cite 4 picături din amestecul de ANIT-ulei de măsline.

Grupa IV. 10 animale: timp de 21 de zile animalele au primit zilnic 0,5 ml soluție fiziologică pe cale parenterală, iar în ziua a 22-a au primit cite 4 picături ulei de măsline, grupa IV a servit ca martor.

La 24 de ore după administrarea ANIT-ului, animalele au fost sacrificate prin puncție cardiacă, singele după adăugare de citrat de Na a fost centrifugat, iar serul obținut l-am analizat din punct de vedere biochimic.

Dintre analizele enzimologice, am considerat importante determinarea bilirubinei, colesterolului, fosfatazei alcaline și a GPT-ului.

Analizele mai sus amintite au fost efectuate cu ajutorul fotometrului Eppendorf pe baza „testului de culoare”. La determinarea bilirubinei, colesterolului și a GPT-ului am utilizat soluțiile „Biochimica Test Combination R” produse de firma Boehringer (Mannheim), iar determinarea fosfatazei alcaline am efectuat-o cu ajutorul reactivului „Mercotest[®]” produs de firma Merck (Darmstadt).

În timpul experimentului, animalele au fost alimentate cu Altromin—Standard[®] — produs al firmei Altromin — și cu apă fără nici o restricție.

Rezultate și discuții

Rezultatele analizelor biochimice precum și calculele statistice sînt redată în cele ce urmează:

Grupa I.		
Bilirubină		0,043 ± 0,01
Colesterină		59,5 ± 3,1
F.A.		172,6 ± 11,1
G.P.T.		17,9 ± 5,5
Grupa II.		
Bilirubină		0,09 ± 0
Colesterină		73,2 ± 9,7
F.A.		178,0 ± 42,0
G.P.T.		20,2 ± 7,7
Grupa III.		
Bilirubină		0,063 ± 0
Colesterină		59,7 ± 11,0
F.A.		173,0 ± 32,0
G.P.T.		17,9 ± 5,5
Grupa de control:		
Bilirubină		0,04 ± 0,02
Colesterină		58,4 ± 10,1
F.A.		147,0 ± 19,2
G.P.T.		15,7 ± 5,5

După cum reiese din datele de mai sus, valorile analizelor biochimice depășesc valorile fiziologice, indicînd fenomene patologice discrete, produse de acțiunea hepatotoxică a ANIT-ului în doze mici (4 picături din amestecul de ANIT-ulei de măsline corespunde cu 50 mg/kg corp, cantitate ce se poate considera deja toxică), față de intoxicația masivă cu ANIT, sau cu administrarea îndelungată de ANIT, care provoacă ciroza biliară.

Tocmai de aceea, scopul nostru în cercetările prezente a fost urmărirea leziunilor discrete produse de doze mici de ANIT.

Am încercat să găsim un răspuns — utilizînd metodele aplicate de noi și pînă în prezent (15) — la întrebarea, dacă în urma administrării seleniului în mod profilactic și prin presupusa lui cumulare în organism se observă un efect protector față de acțiunea toxică a ANIT-ului în privința producerii stazei biliare.

Considerăm, pe baza cercetărilor biochimice, că nivelul bilirubinei din sînge crește în urma acțiunii ANIT-ului (0,09 ± 0), față de lotul martor (0,04 ± 0,02). Administrarea seleniului în mod profilactic influențează numai într-o anumită măsură bilirubinemia (0,063 ± 0).

Avînd în vedere rolul deosebit de important al colesterolului în formarea sărurilor biliare, am considerat necesar să determinăm și nivelul colesterolului din ser. Acesta însă după cum reiese din tabelul de mai sus, nu prezintă diferențe semnificative între grupe, deoarece în urma intoxicației cu ANIT am găsit o valoare de 73,0 ± 9,7, față de 58,4 ± 10,1 la lotul martor.

Fosfataza alcalină — conform datelor a numeroși autori — oglindește fidel schimbările survenite în staza biliară sau în ciroza biliară. Din acest motiv am studiat în cercetările de față și fosfataza alcalină, nici în această privință nu am găsit diferențe semnificative între loturile de animale, ceea ce s-ar putea explica prin caracterul discret al stazei biliare, care este subliniat și de valorile GPT. După opinia noastră — în aceste cercetări efectuate

cu caracter orientativ — doza mică de ANIT a influențat mai semnificativ doar nivelul bilirubinei din ser; celelalte probe răspunzând foarte discret sau de loc la efectul toxic al ANIT-ului. La grupa III-a, deci la animalele cărora le-am administrat profilactic timp de 21 de zile seleniu, iar după aceea le-am intoxicat cu ANIT, nivelul bilirubinei din ser și într-o anumită măsură și GPT-ul, crește discret. Acest fapt, ne permite să afirmăm cu o oarecare rezervă că, seleniul administrat profilactic este capabil să reducă într-un mod abia apreciabil efectul imediat al ANIT-ului în declanșarea stazei biliare.*

Sosit la redacție: 7 decembrie 1971.

Bibliografie

1. AMBROSE A. M., MILLER A. I.: Fed. Proc. (1943), 2, 74;
2. LOPEZ M., MAZZANTI L.: J. Path. Bacteriol. (1955), 69, 243;
3. ELIAKIM M., EISNER M., UNGAR H.: Bull. Res. Council Israel (1959), 8 E, 7—17;
4. GRIFFITHS D. B., REES K. R., SINHA K. P.: J. Path. Bacteriol. (1961), 82, 109;
5. GOLDFARB S., SINGER E. J., POPPER H.: Am. J. Pathol. (1962), 40, 685;
6. ROBERTS J. R., PLAA G. L.: Biochem. Pharm. (1966), 15, 333;
7. PLAA G. L.: Agents and Action (1969), 1, 2, 22;
8. STEINER I. W., BAGLIO C. M.: Lab. Invest. (1963), 12, 765;
9. DESMET V. I., KRSTULOVIC B., B. van Damme: Am. J. Pathol. (1968), 52, 401;
10. CLODI P. H., STEFENELLI N.: Z. Ges. exp. Med. (1967), 142, 1;
11. BECKER B. A., PLAA G. L.: Toxicol. Appl. Pharmac. (1965), 7, 708;
12. FODOR G., KEMÉNY G. L.: Experientia (1965), 21, 666;
13. MAROS T., FODOR G., KATONAI B., KOVÁCS V.: J. Nutr. (1966), 90, 3, 219;
14. FODOR G., HIRSCHFELD I., ÁBRAHÁM A., PÂNTEA R.: Acta Hepato-Splenologica (1970), 17, 3, 175;
15. FODOR G. P., DIENES A., KEMÉNY G. L., ÁBRAHÁM A.: Efectul hepatoprotector al seleniului în intoxicațiile experimentale cu plumb la cobai. Al III-lea Congres european al Asociației hepatologilor, Modena 20—22 septembrie 1968, Vol. de rezumate. p. 58.