



**LA ACCIÓN DE ALGUNOS COMPUESTOS
"ESTROGENOS Y FLAVONOIDES"
SOBRE LA ACTIVIDAD FAGOCITARIA**

T e s i s
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A

FLORA ITO Y KIKUCHI

MEXICO, D. F.

1970



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PRESIDENTE	Prof. FRANCISCO GIRAL GONZALEZ
VOCAL	Prof. MAGDALENA ACOSTA SEGURA
SECRETARIO	Prof. JUAN JOSE MANDOKI W.
1er. SUPLENTE	Prof. CARMEN REYNA BORDES
2do. SUPLENTE	Prof. SOCORRO CAO ROMERO MARTINEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:
DEPTO. DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

SUSTENTANTE
ASESOR DEL TEMA
SUPERVISOR TECNICO

FLORA ITO Y KIKUCHI
JUAN JOSE MANDOKI W.
NICANDRO MENDOZA P.

A mis Padres,
A mis hermanos,
A mis amigos,
A mis maestros
y a mis compañeros.

C A P I T U L O S

I. INTRODUCCION

II. MATERIAL Y METODO

III. RESULTADOS

IV. CONCLUSIONES

V. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION.

La fagocitosis es uno de los principales mecanismos de defensa corporal contra la infección (7). Representa además uno de los grandes mecanismos de limpieza de la sangre (5). Este fenómeno se realiza mediante los microfagos (neutrófilos) y los macrófagos, sésiles y circulantes, del Sistema Reticulo Endotelial (S.R.E.). Entre éstos últimos los más activos se encuentran en áreas especializadas del endotelio vascular o linfático (9). De importancia primordial son las células de los capilares del hígado (células de Kupffer), los del bazo, los de la médula de los huesos, etc.

Tiene la fagocitosis una importancia decisiva en la resistencia corporal de muchas enfermedades (5). De aquí el gran interés que tiene el estudio de estimulantes del S.R.E. por la posibilidad de encontrar agentes útiles en el tratamiento de infecciones (24). En la búsqueda de estos agentes estimulantes del S.R.E. Nicol y colaboradores (21,23,24,25,27,28,30,32) descubrieron que los estrógenos son capaces de estimular la fagocitosis. De todos los agentes conocidos que estimulan la fagocitosis los estrógenos son, con gran diferencia, los más potentes.

Basados en los trabajos de Nicol y colaboradores (21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32), otros investigadores realizaron estudios que vinieron a confirmar la importancia de los estrógenos en los mecanismos de defensa contra las infecciones. También se tiene el conocimiento de los siguientes hechos de mucho interés: Una dosis simple de estilbestrol hace a los ratones altamente resis-

tentes a una dosis virulenta para ratón de estreptococo hemolítico que regularmente mata a ratones del mismo sexo y edad (13); -- las sustancias estrogénicas tienen una influencia inhibitoria sobre la infección sifilítica experimental (14); el alfa estradiol aplicado tópicamente fué moderadamente efectivo en el tratamiento de una infección de Trichophyton purpureum en conejos castrados (34); la estrona y el DEB son efectivos en la terapia de la tiña de la cabeza (33); los estrógenos retardan el proceso de la tuberculosis en la puerta de entrada de la piel y disminuyen la diseminación a órganos internos reduciendo la permeabilidad del tejido conjuntivo (20); los estrógenos reducen la reacción inflamatoria de la piel a agentes tóxicos bacterianos en general (20); los estrógenos aumentan la resistencia de los ratones a la infección -- neumocócica experimental (38,39,40,41); estimulan la formación de anticuerpos (6), etc.

Pero, a pesar de la eficacia de estas sustancias no se han podido utilizar clínicamente por requerirse dosis que producen efectos estrogénicos no deseables (23); tienen efectos femenizantes en los hombres (15) y en las mujeres pueden producir una predisposición a neoplasias en los órganos reproductores además de -- que bajo la acción de éstos los ovarios se atrofian (1). Con base en ésto se pensó en la posible obtención de una hormona que siendo estimulante de los procesos inmunitarios careciese de los efectos estrogénicos. Para ello se están realizando una serie de -- estudios en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina respecto a la relación que existe entre la estructura química de los estrógenos y su acción estimulante de la fagocitosis.

(22,26,36,43). Esta tesis es parte de estos estudios y en ella se realizaron experimentos con derivados de estrógenos ya conocidos.

Por otro lado, Flemming realizó una serie de experimentos - que tuvieron por objeto probar sustancias de origen vegetal para observar su efecto en la estimulación fagocitaria. Estudió con -- gran interés sobre todo la lignina de Scholler, obtenida en la ma dera de abeto, pero aún se desconoce la estructura química de la sustancia responsable de la estimulación fagocitaria presente en esta lignina (12).

Por esta razón la segunda parte de esta tesis cubre el estu dio de algunas sustancias de origen vegetal (flavonoides) que -- guardan cierta semejanza estructural con los estrógenos.

MATERIAL Y METODO.

Han sido varias las técnicas que se han empleado para medir la actividad fagocitaria "in vivo" (4,16,19,35). Las más empleadas están basadas en la depuración sanguínea o sea la desaparición de partículas de material inerte de la sangre, como son carbón (prueba de Biozzi, Halpern, Stiffel y Benacerraf, (35), fosfato de cromo (11), oro coloidal (37), etc.

Biozzi y colaboradores (3,35) prepararon una suspensión de carbón coloidal en agua y la estabilizaron por medio de la adición de gelatina. Las partículas de esta suspensión tienen un dímetro muy uniforme (aproximadamente unos $250 \overset{\circ}{\text{A}}$). Tiene esta suspensión la particularidad de no causar trombosis en los vasos pulmonares (como la tinta china comercial) y de ser estable en el torrente sanguíneo. Su utilidad también se debe a que las partículas a parte de la homogeneidad de tamaño, son atóxicas para las células, no pasan a través de las paredes de los capilares o glomérulos y son fáciles de cuantificar en la sangre (2).

La desaparición de las partículas coloidales de la sangre se debe a que son fagocitadas aproximadamente de un 70-96% por las células de von Kupffer del hígado y del 4-30% restantes por los macrófagos del bazo. La cantidad fagocitada por las células de von Kupffer varía con la dosis de carbón inyectado. Si se inyectan pequeñas cantidades que se eliminan en pocos minutos, casi todo el carbón inyectado se recupera del hígado, pero con dosis mayores que se eliminan más lentamente la cantidad recuperada en el bazo aumenta (2).

Para los experimentos realizados en este estudio se preparó la suspensión coloidal a partir de la tinta china C11/1431 obtenida de Gunther-Wagner Pelikan-Werke (Hannover, Alemania). Para ello se colocaron, en dos tubos de centrifuga de nitrato de celulosa, aproximadamente 100 ml de la suspensión original. Se centrifugaron durante 15 min. a 3500 rpm con el objeto de eliminar las partículas grandes. Por decantación se tomaron del sobrenadante 71 ml a los que se les agrega 1 g de gelatina Difco disuelto en 29 ml de agua caliente (para estabilizar la suspensión). Se agita la mezcla hasta homogeneizarla perfectamente.

A la suspensión así obtenida es necesario hacerle una determinación gravimétrica de sólidos que pueden variar entre 110-130 mg/ml. Esta determinación se hace colocando un ml de la preparación en un recipiente previamente tarado el cual se coloca en la estufa hasta tenerlo a peso constante, y, por diferencia, se obtiene la cantidad de sólidos presentes por ml.

También es importante que el pH esté entre 7.35-7.4 ya que se utiliza intravenosamente.

La suspensión se mantiene refrigerada hasta el momento de ser utilizada.

El estudio se realizó en ratones machos, adultos, albinos, con peso corporal entre 22-35 g y provenientes de la colonia del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la U. N.A.M. y cepa de origen CF1.

El método en sí, utilizado en estos experimentos es una modificación del método de Biozzi, desarrollado en el Depto. de Farmacología de la Facultad de Medicina (17,43). Los pasos seguidos

fueron los siguientes:

1.- Los animales se pesaron y marcaron haciendo pequeñas muescas en el borde libre de las orejas, de acuerdo con la clave utilizada en el laboratorio. Posteriormente se distribuyeron en los diferentes grupos procurando que los pesos de los animales que integraban los grupos estuvieran balanceados. Para ello se hizo la distribución en orden decreciente o creciente de pesos. Por ejemplo:

Si tenemos los siguientes animales:

Por orden de numeración:

Por orden decreciente de pesos:

No.	Peso en g
0	27
1	24
2	30
3	26
4	25.
5	24
6	30
7	28
10	25

No.	Peso en g
2	30
6	30
7	28
0	27
3	26
4	25
10	25
5	24
1	24

Los animales se distribuirán así, en orden decreciente de pesos:

Lote I	Lote II	Lote III
2-30 g	6-30 g	7-28 g
4-25 g	3-26 g	0-27 g
10-25 g	5-24 g	1-24 g
$\bar{Y} = 26.6$	$\bar{Y} = 26.6$	$\bar{Y} = 26.3$

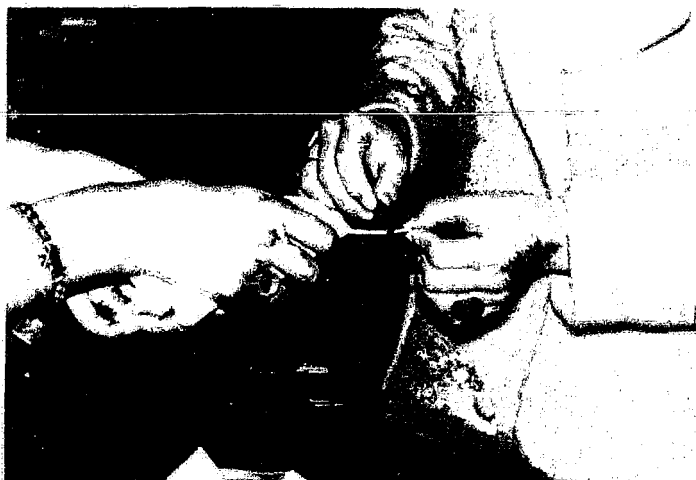


Fig. 1
Con una navaja se corta la vena lateral de la
cola del ratón.

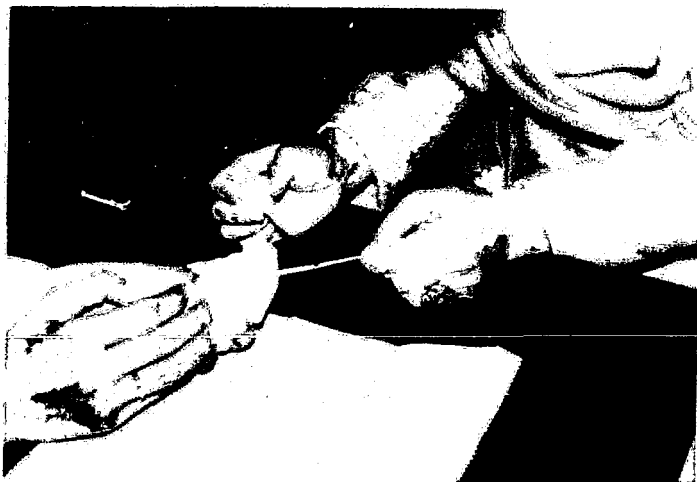


Fig. 2
Se toma la muestra de sangre con un capilar.

Así quedaron los pesos promedio uniformes y en cada grupo - hay pesos grandes, medianos y pequeños.

2.- Para preparar las soluciones o suspensiones de las sustancias que se van a probar, es necesario, tener el solvente adecuado, es decir, un solvente que sea lo menos tóxico posible y no tenga influencia en la actividad fagocitaria o ésta sea mínima.

En este trabajo se utilizaron estrógenos y flavonoides que se disolvieron en aceite de maíz (Mazola) y una mezcla de Tween 20 agua, respectivamente.

Los estrógenos fueron:

Dienestrol (Mann Fine Chemicals J 1788)

Fenociclina ó Doisinestrol (CIBA Sdg. 7.3.56)

Eter metílico en 3 del estradiol (Searle)

Eter metílico en 3 del 8 β -metil-estradiol (Shionogi)

y los flavonoides los siguientes:

Naringina (Fluka A. G. Buchs S. G. 504473)

Cloruro de Cianidina (Aldrich)

Morina (E. Merck)

Las concentraciones de las soluciones que se aplicaron a -- los ratones fueron tales que el volumen de las inyecciones fuera siempre de 1 ml/100 g de peso corporal.

3.- Los ratones se pesaron diariamente durante el período de tratamiento. Este consistió en la administración diaria de una dosis de acuerdo a su peso corporal mediante una inyección por vía subcutánea.

4.- Veinticuatro horas después de que se aplicó la última inyección se procedió a la determinación de la actividad fagocitaria -

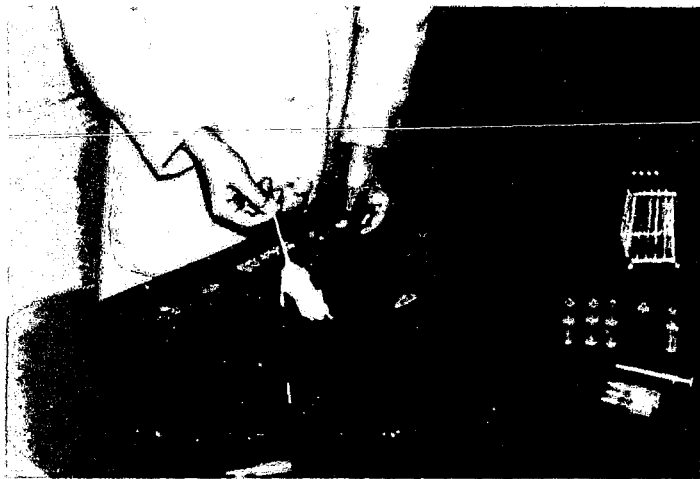


Fig. 4
Se apoya el animal sobre una rejilla



Fig. 5
Se toma al animal por la cabeza para
inmovilizarlo.

de cada ratón. La técnica seguida para ello fué la siguiente:

a.- Se pesaron los ratones para saber la dosis de carbón coloidal que debía inyectarse a cada uno.

b.- Se calentó la suspensión de carbón coloidal a baño María agitando constantemente con el fin de licuar la gelatina. Una vez licuada se diluyó con solución salina isotónica en proporción 1:2 -- (v/v).

c.- Se tomó el primer ratón y se envolvió en una gasa dejando la cola libre y procurando no asfixiar al animal. Esto tiene por objeto facilitar la toma de muestra de sangre, que, una vez diluida, servirá de blanco, es decir, para ajustar en cero la absorbancia del fotocolorímetro.

Se hizo la toma de muestra (Fig. 2), después de practicada una pequeña incisión con una navaja en la vena lateral de la cola del ratón (Fig. 1), mediante tubos capilares de 20 microlitros de capacidad (Unopette), de la marca Becton-Dickinson, desechables, de los usados para biometría hemática. Estos capilares deben estar limpios, secos y previamente heparinizados con una solución de heparina (Abbott) diluida 1:2 (v/v) con agua destilada.

La muestra obtenida se colocó en cubas de plástico (unopette Becton-Dickinson No. 2705) que contienen 4 ml de agua destilada para diluir y hemolizar la sangre (Fig. 3).



Fig. 3

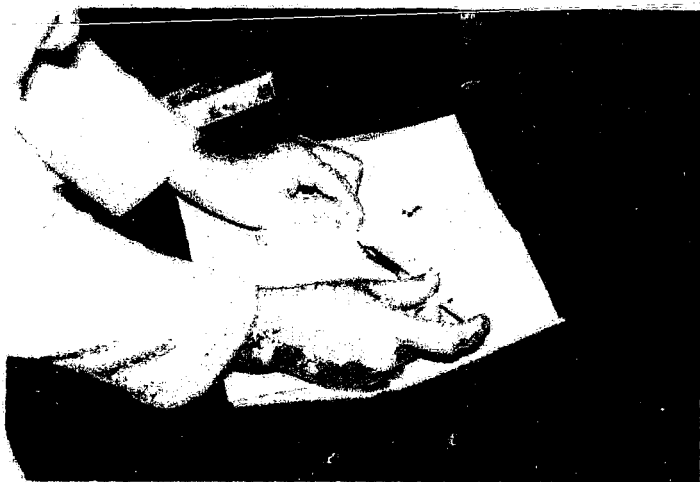


Fig. 6
Se le inyecta en el plexo
venoso retroorbitario.



FIG. 7

d.- Se le puso una torunda de algodón en la herida al animal para evitar que siguiera sangrando, y se le quitó la gasa. Se apoyó sobre una rejilla de alambre (Fig. 4), y sujetándole por la parte posterior de la cabeza para inmovilizarlo (Fig. 5) y efectuar la inyección de la suspensión de carbón coloidal en el plexo venoso retroorbitario (Figs. 6 y 7). De acuerdo con su peso la dosis (volumen) de la suspensión de carbón coloidal se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{DOSIS} = \frac{\text{Peso del ratón en g} \times 1 \text{ ml}}{100 \text{ g}}$$

La inyección se efectuó con una jeringa de tuberculina, desechable, de plástico, translúcida (Becton-Dickinson) con aguja hipodérmica de bisel regular, No. 22 x 32.

e.- Una vez aplicada la dosis se accionó un cronómetro para hacer la toma de muestra en un tiempo determinado (tres minutos). Esta toma se efectuó exactamente igual que la toma del blanco pero procurando usar una vena diferente, a la usada en la toma original, para impedir la formación de coágulos.

f.- A esta muestra se le determinó la absorbancia en un fotocolorímetro Carl Zeiss, modelo ELKO III con un filtro verde S49E y -- lámpara de tungsteno. Las lecturas se llevaron a cabo a una longitud de onda de 490 milimicras.

La técnica se repitió en cada uno de los animales del experimento siguiendo el mismo orden utilizado en la distribución inicial. El experimento se llevó a cabo en forma ciega sin que se supiera a que grupo pertenecía cada animal sino hasta el fin del experimento.

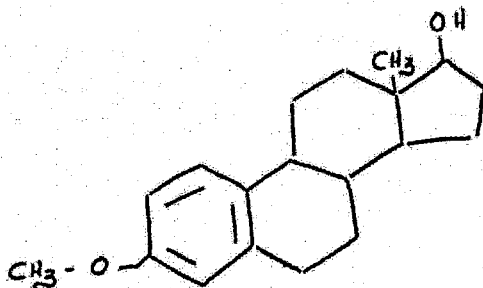
Se calculó el valor medio de la concentración de carbón coloidal a los tres minutos después de inyectada la tinta china y se calculó la dispersión de los valores.

Se hizo la prueba de F para comparar las varianzas de los grupos tratados con el grupo testigo para saber si el tratamiento modificó la dispersión de los valores. Según los resultados de dicha prueba, para comparar los promedios se aplicó la prueba de t de Student-Fisher ó la modificación de Cochran, ya se tratara de grupos con varianzas homogéneas o heterogéneas respectivamente -- (8).

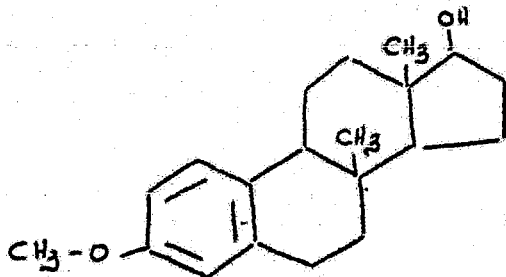
RESULTADOS.

I.- ESTROGENOS:

En la elaboración del presente trabajo se hicieron cuatro series de experimentos. En la primera, se estudiaron las siguientes sustancias: éter metílico en 3 del estradiol y éter metílico en 3 del 8β -metil-estradiol. Para ello los animales utilizados se distribuyeron en cuatro grupos homogéneos en cuanto a su peso corporal. Al primer grupo se le aplicó aceite de maíz (grupo testigo tratado con solvente). El segundo grupo recibió estradiol en aceite (control positivo). Al tercero se le administró éter metílico en 3 del estradiol disuelto en aceite. Y, al cuarto se le inyectó éter metílico en 3 del 8β -metil-estradiol también disuelto en aceite.



Eter metílico en 3 del estradiol.



Eter metílico en 3 del 8β -metil-estradiol.

Tratamiento	Salto Sigla durante el salto	Peso promedio en gramos $\pm$ error tipo	n	Asesorancia $\times 100 \pm$ error tipo	Dist. núclon en %	P
Solvente (aceite)	10 ml/kg	27 ± 0.73	7	23 ± 2.5	—	—
Extracción en aceite	100 mg/kg	28 ± 1.5	8	7.6 ± 1.3	67	<0.001
Eres Mexico en 3 del Extracción en aceite	100 mg/kg	27 ± 1.3	7	8.9 ± 2.2	67	<0.01
Eres Mexico en 3 del 23-46 Extra en aceite	100 mg/kg	28 ± 1.9	4	18 ± 3.1	22	>0.2

TABLA I

Al comparar la actividad fagocitaria de los grupos tratados con estradiol, éter metílico en 3 del estradiol y éter metílico en 3 del 8β -metil-estradiol con el grupo testigo, resultó que el éter metílico en 3 del estradiol produjo un aumento considerable de la misma (disminución en la absorbancia de un 61%), respuesta muy semejante a la que produjo el estradiol (67%), siendo ambas respuestas estadísticamente muy significativas (estradiol, $P < 0.001$ y éter metílico en 3 del estradiol, $P < 0.01$). El éter metílico en 3 del 8β -metil-estradiol produjo sólo un pequeño aumento de la actividad fagocitaria (disminución en la absorbancia de un 22%). Esta disminución no llegó a ser estadísticamente significativa -- ($P > 0.2$). (Ver Tabla I). Aquí se observó además al comparar las dos sustancias probadas, que la única diferencia entre ambas es la presencia de un metilo en la posición 8 beta en una de ellas, lo que hace suponer que este metilo es el responsable de que la estimulación sea menor con aplicación del éter metílico en 3 del 8β -metil-estradiol.

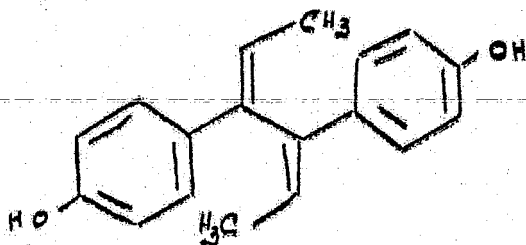
Al efectuar la prueba de F (comparación de varianzas) ninguno de los grupos tratados modificó significativamente la dispersión de los valores de las absorbancias con respecto al grupo testigo tratado con solvente, ($F=1.28$, $P > 0.2$ y $F=1.11$, $P > 0.2$, respectivamente).

En la segunda serie de experimentos se emplearon tres lotes de ratones con un peso promedio de 24 g. Al primer lote se le aplicó el solvente. El segundo recibió diatilestilbestrol en aceite (DEB) y sirvió de control positivo. Y, el tercer grupo fue tra-

TRATAMIENTO	Dosis diaria durante tres días	Peso promedio en grams $\pm$ error tipo	n	ABSORCIÓN $\pm$ error tipo	Similitud en %	P
Solvente (aceite)	10 ml/kg	26 ± 0.91	7	48 ± 2.4	—	—
MEB en aceite	100 mg/kg	23 ± 0.77	11	12 ± 2.2	75	<0.001
Dienepten en aceite	100 mg/kg	23 ± 0.94	11	11 ± 1.5	77	<0.001

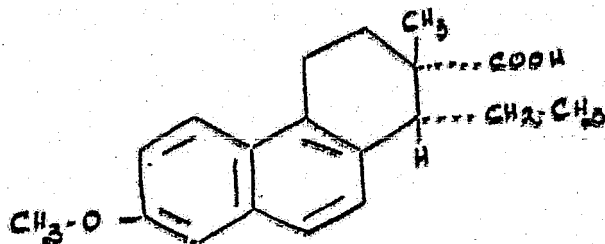
TABLA II

tado con dienesol disuelto en aceite,



Dienestrol,
4,4'-(Diethylidenetan)-difenol.

El tratamiento con dienesol modificó estadísticamente el promedio de la actividad fagocitaria en forma altamente significativa ($P < 0.001$), produciéndose una disminución de la absorbancia de 77% en relación con la de su grupo testigo tratado con aceite. (Ver Tabla II). Esta disminución es de una magnitud muy semejante a la que produjo el dietilestilbestrol (control positivo) que disminuyó la absorbancia en un 75% ($P < 0.001$). La dispersión de los valores de las absorbancias (varianzas) no mostró una diferencia significativa en comparación con el grupo testigo ($F = 1.55$, $P > 0.2$),



Doisinesol,
Acido dl-cis-1,2,3,4,-tetrahidro-7-metoxi-
2-metil-2-fenantrenocarboxílico.

La tercera serie de experimentos consistió en el estudio --

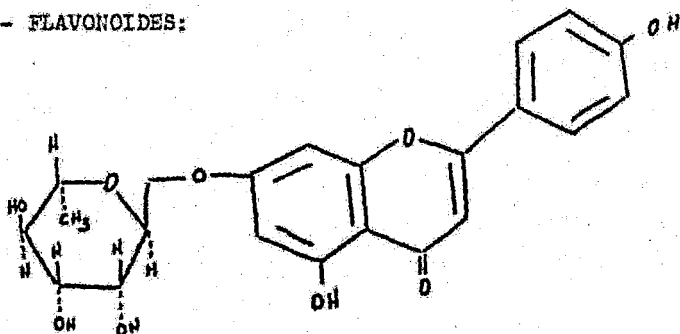
Tratamiento	Dosis diaria durante tres días	Peso promedio en gramos $\pm$ error tipo	n	Absorbancia $\times 100 \pm$ error tipo	Área nuclear en %	P
Solvente (acetato)	10 ml/kg	23 ± 0.82	8	46 ± 4.2	—	—
Metilmercaptano en acetato	100 mg/kg	23 ± 0.53	9	18 ± 2.3	61	< 0.001
Dioisimercaptano en acetato	100 mg/kg	22 ± 0.61	9	15 ± 1.8	67	< 0.001

TABLA III

del doisinestrol (fenociclina). Se emplearon tres grupos de ratones con pesos uniformes. Uno de ellos recibió el solvente (aceite de maíz); otro, metalenestril (vallestril) en aceite, para ser usado como control positivo; en tanto que el último recibió la fenociclina disuelta en aceite.

En el grupo de ratones tratados con doisinestrol se observó que la actividad fagocitaria, en relación al grupo testigo tratado con solvente, aumento en una forma altamente significativa --- ($P < 0.001$) (disminución de las absorbancias en un 67%). La disminución en por ciento fué semejante a la que produjo el metalenestril (control positivo) (61%, $P < 0.001$). (Ver Tabla III). En la dispersión de los valores se observó una diferencia significativa también, al comparar las varianzas de los grupos ($F = 4.96$, $P < 0.05$).

II.- FLAVONOIDES:



Naringina.

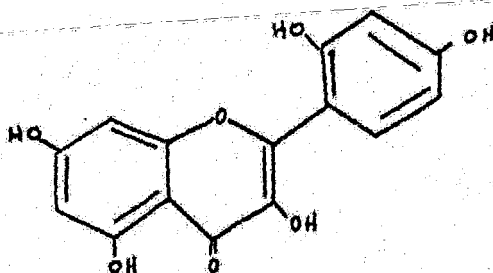
7 ramno glucósido de la 4', 5, 7- trihidroxi-flavanona.

Finalmente se probaron los siguientes flavonoides: naringina, cloruro de cianidina y morina, en un experimento en que se usaron cinco grupos de ratones de pesos uniformes. Un grupo recibió una mezcla de tween-agua (solvente), otro, dietilestilbestrol disuelto en tween-agua (control positivo) y, los tres restantes,

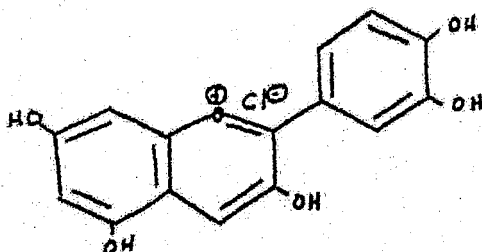
Tratamiento	Dosis única Lumbric 1ml	Peso promedio en gramos $\pm$ error tipo	N	Alargamiento $\times 100$ $\pm$ error tipo	Cambio d. %	P
Solvente cloruro-agua	40ml/Kg	28 ± 2.4	7	17 ± 2.2	-	-
Mezclina en agua	400mg/Kg	28 ± 1.8	8	19 ± 1.6	-12	70.4
Crores de Cinacina en agua	400mg/Kg	26 ± 2.2	7	18 ± 1.3	-6	70.9
Mezclina en agua	400mg/Kg	27 ± 2.1	8	17 ± 3.0	0	70.9
DEB en agua	400mg/Kg	24 ± 1.5	7	6.3 ± 0.78	63	<0.01

TABLA IV

cada uno de los flavonoides disueltos en tween-agua.



Morina.
2',3,4',5,7- pentahidroxi flavona.



Cloruro de Cianidina.

El Tratamiento con naringina no aumentó la actividad fagocitaria (cambio en porciento de -12%), ni modificó estadísticamente el promedio de las absorbancias ($P > 0.4$). (Ver Tabla IV). En cambio el control positivo si aumentó la actividad fagocitaria (disminución de la absorbancia en un 63%) en forma considerable y significativa ($P < 0.01$). La dispersión de las absorbancias tampoco -- mostró una diferencia significativa, en el caso de la naringina, en comparación con el grupo testigo tratado con el solvente ($F = 1.58$ $P > 0.2$).

Por otra parte ni el cloruro de cianidina ni la morina resultaron más efectivas que la naringina ya que ninguna modificó

realmente la actividad fagocitaria ($P > 0.9$, en ambos casos y cambio en porciento de -6% y 0%, respectivamente). (Ver Tabla IV). - En los dos grupos las varianzas fueron homogéneas o sea que ninguno de los flavonoides probados modificaron la dispersión de las absorbancias ($F=2.67$, $P > 0.1$ y $F=2.30$, $P > 0.1$, respectivamente).

CONCLUSIONES.

Por ser los estrógenos, tanto sintéticos como naturales, -- los más eficaces estimulantes del S.R.E. (3,10,18,26,31,41,42), y de gran importancia el conocer la relación que existe entre la estructura química de éstos y su acción estimulante del S.R.E., en la primera parte de este trabajo se estudiaron algunos derivados de estrógenos ya conocidos para ver el efecto de algunos cambios en la estructura con respecto a su actividad.

Se probaron dos derivados del estradiol para ver el efecto de la introducción de metilos en diferentes posiciones. Ya se habían estudiado las posiciones 1 y 2 (43). Aquí se observó que al metilar el oxhidrilo del C_3 la estimulación de la actividad fagocitaria no sufría cambio alguno; mientras que si además de metilar esa posición se introduce un metilo en el C_8 en posición beta esta estimulación disminuye notablemente.

Por otra parte se comparó el dietilestilbestrol con la actividad del dienestrol. Esto nos permitió observar que la introducción de dobles ligaduras no afecta significativamente la respuesta estimulante.

El estudio de la fenociclina nos llevó a la conclusión de -- que la estimulación de la actividad fagocitaria no se modifica al aromatizar el anillo B y abrir el anillo D.

La segunda parte de este trabajo consistió en el estudio de algunos flavonoides que son sustancias de origen vegetal entre los que se conocen algunos que poseen cierta actividad estrogénica (genisteína, coumestrol, etc.). Fleming (12) fué el que ini--

ció estos estudios y ha demostrado la estimulación de la fagocitosis por medio de productos de origen vegetal (hojas de Maytenus laevis, una preparación especial de lignina que es la lignina de Scholler, un extracto de metanol de esa lignina, etc.).

En el presente estudio se investigaron una flavonona (naringina), una flavona (morina) y una catequina (cloruro de cianidina) pero ninguna de estas sustancias fué eficaz como estimulante del S.R.E.

B I B L I O G R A F I A.

- 1.- Allen, E. & Diddle A. W.
Amer. J. Obst. Gyn., 29, 83, (1935).
- 2.- Benacerraf B.
Functions of the Kupffer Cells.
En: The Liver Morphology, Biochemistry Physiology, 13, II,
Ed. Noviller Ch. Academic Press. London (1964).
- 3.- Biozzi G., Halpern B. N., Bilbey D., Stiffel C., Benacerraf
B. y Mouton D.
Estrogènes et Function Phagocytaire du Systeme Réticulo-
endothélial (S.R.E.). Societe de Biologie, 1326-1331
Paris, 1957.
- 4.- Boris L., Kessel R. W. I., Pette G.
The Action of Some Natural Substances on the Reticulo Endothe-
lial System.
En: The Reticulo-Endothelial System and Atherosclerosis, I,
197-202, Ed. Di Luzio N. R. y Paoletti R. Plenum Press, N.Y.,
1967.
- 5.- Boyd, W. G.
Fundamentals of Immunology
Interscience Publishers. John Wiley & Sons, Inc.
U.S.A. (1966), 9-19
- 6.- Burrows, H.
Biological Actions of Sex Hormones.

The Syndics of the Cambridge University Press,
Great Britain (1949), 294 y ss.

- 7.- Carpenter, P. L.
Immunology and Serology
Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia (1965), 296-316.
- 8.- Cochran W. G.
Biometrika, 36, 290, (1949)
En: Snedecor G. N. y Cochran W. G.,
Statistical Methods. 6a, Ed. 114-119
Iowa State University Press, Ames, Iowa (1957).
- 9.- Chévrement, M.
Le Système Histocytaire ou Réticulo- endothélial,
Biol. Revs. Cambridge Phil. Soc., 23, 267-295, (1948).
- 10.- Di Carlo, J. F., Beach L. V., Hayness J. L., Sliver J. N. y
Steinetz G. B.
Effect of Hypophysectomy upon Phagocytosis in the Mouse.
Endocrinology, 23, 170-173, (1963).
- 11.- Dobson, E. L. and Jones, H. B.
The Behaviour of intravenously injected particulate material.
Acta Med. Scand., 145, Suppl. 273, 1-71, (1951).
- 12.- Fleming B. P. K.
Pharmacological Stimulation and Depression of the Phagocytic
Function of the RES,
En: The Reticulo-endothelial System and Atherosclerosis,
188-196. Ed. Di Luzio M. R. y Paoletti R. Plenum Press,
N. Y., 1967.

- 13.- Foley G. E. y Aycock W. L.

The Effect of Stilbestrol on Experimental Streptococcal Infection in Mice.

Endocrinology, 35, 139 (1944).

- 14.- Frazier C. N., Mu J. W. y Hu C. K.

Influence of Estrogenic Substance upon Experimental Syphilis of the Adult Male Rabbit.

Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 32, 65-69, (1935-36).

- 15.- Frazier C. N. y Mu J. W.

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 32, 997, (1935).

- 16.- Gabrieli E. R., Pyzikiewicz F., y Moldozeniec.

Comments on the India Ink Clearance as a Reticulo-endothelial Test.

J. of the Reticulo-endothelial Society, 4, No. 2-3, 232, (1967).

- 17.- Gamboa E. F.,

Estimulación de la Fagocitosis por Medio del Estradiol en el Ratón. Relación Dosis-Respuesta. Tesis.

Facultad de Química. U.N.A.M. (1969).

- 18.- Heller J. H., Meier R. M., Zucker R. y Mast G. N.

The Effect of Natural and Synthetic Estrogens on the Reticulo-Endothelial System Function.

Endocrinology, 61, 235-241, (1957).

- 19.- Heller H. J.

Physiologic Stimulation and Inhibition of the Phagocytic
Function of the Reticulo-endothelial System.

En: Physiopathology of the R.E.S. A. Symposium, 43-51

Ed: Halpern B. N. Blackwell Scientific Publications
Oxford, England, 1957.

20.- Lurie, Max B.

Mechanisms Affecting Spread in Tuberculosis.

Ann. N. Y. Acad. Sci., 52, 1074-1090, (1950).

21.- Nicol T., Bilbey D. L. J., Charles L. M., Cordingley J. L. y
Vernon-Roberts B.

Oestrogen: The Natural Stimulant of Body Defence.

J. Endocrin., 30, 277-291, Great Britain (1964).

22.- Nicol T., Quantock D. C. y Vernon-Roberts B.

The Effects of Steroid Hormones on Local and General Reticulo-
endothelial Activity: Relation of Steroid Hormones Structure to
Function.

En: The Reticulo-endothelial System and Atherosclerosis.

Vol. I, 221-241

Ed: Di Luzio N. R. y Paoletti R. Plenum Press.

New York, 1967.

23.- Nicol T., Vernon-Roberts B. y Quantock D. C.

The Influence of Various Hormones on the Reticulo-endothelial
System: Endocrine Control of Body Defence.

J. Endocrin., 23, 365-383, Great Britain (1965).

24.- Nicol T., Mc. Kelvie P., Druce C. G.

Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System.
Nature, 190, 418-419, (1961).

25.- Nicol T., Druce C. y Ware C. G.

Effect of Some Aromatic Hidroxy Compounds on the Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System.
Nature, 187, 422-423, (1960).

26.- Nicol T., Bilbey D. L. J.

The Effect of Various Steroids on the Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System.

En: Reticulo-endothelial Structure and Function, 301-320
Heller J. H. The Ronald Press Co. New York, 1960.

27.- Nicol T., Bilbey D. L. J., Druce C. G.

Response of the R.E.S. to Stimulation with Oestrogens.
Nature, 192, 978-980, (1961).

28.- Nicol T., y Ware C. C.

Minimun Dose of Diethyl-Stilboestrol Required to Stimulate the Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System.
Nature, 185, 42-43, (1960).

29.- Nicol T. y Bilbey D. L. J.

Reversal by Diethyl-Stilboestrol of the Depressant Effect of Cortisone on the Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System.
Nature, 179, 1137-1138, (1957).

30.- Nicol T., y Helmy I. D.

Influence of Oestrogenic Hormones on the Reticulo-endothelial System in the Guinea Pig.

Nature, 167, 199-200, (1951).

31.- Nicol T., Vernon-Roberts B. y Quantock D. G.

The Effects of Oestrogen: Androgen Interaction of the Reticulo-endothelial System and Reproduction Tract.

J. Endocrin., 34, 163-178, (1966).

32.- Nicol T., Vernon-Roberts B. y Quantock D. G.

The Effect of Testosterone and Progesterone on the Response of the Reticulo-endothelial System and Reproductive Tract to Oestrogen in the Male Mouse.

J. Endocrin., 37, 17-21, (1967).

33.- Poth, D. O., Kaliski S. R.

Estrogen Therapy of Tinea Capitis

Arch. Dermatol. and Syphilol., 45, 121-128, (1942).

34.- Reiss Frederick

The Effect of Sex Hormones on the Experimental Trichophyton purpureum Infection in Rabbits.

J. Invest. Dermatol., 5, 251-253, (1947).

35.- Stuart A. E.

Techniques for the Study of Phagocytes.

Handbook of Experimental Immunology, 1034-1053

Blackwell Scientific Publications.

Oxford, England, (1967).

36.- Vega Andrade M.

La Acción de Algunos Estrógenos Naturales y Sintéticos sobre la Actividad Fagocitaria.

Tesis. Facultad de Química. U.N.A.M. (en elaboración).

- 37.- Vetter H., Flkner R., and Neumayer A.

The Disappearance rate of colloidal radiogold from the circulation and its application to the stimulation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects.

J. Clin. Invest., 33, 1594-1602, (1954).

- 38.- Von Haam E. y Rosenfeld I.

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.

49, 710, (1942).

- 39.- Von Haam E. y Rosenfeld I.

J. Amer. Med. Ass. 118, 1002, (1942).

- 40.- Von Haam E. y Rosenfeld I.

The Effect of the Various Sex Hormones upon Experimental Pneumococcus Infections in Mice.

J. Infections Diseases, 70, 243-247, (1942).

- 41.- Von Haam E. y Rosenfeld I.

J. Immunol., 43, 109, (1942).

- 42.- Ware C. C. y Nicol T.

Duration of Stimulation of Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System after Cessation of Treatment with Diethyl--Stilboestrol.

Nature, 186, 974-975, (1960).

- 43.- Zentella C. B. A.

Acción de Diversos Estrógenos sobre la Fagocitosis. Tesis.

Facultad de Química. U.N.A.M.

1969.