

## HORMONII SEXUALI FEMININI ȘI ANAFILAXIA\*

Andor Borbáth, Zoltán Dézsi

Efectele biologice genitale și extragenitale ale hormonilor sexuali produși în ovare (estradiol și progesteron) sînt în general bine cunoscute, și au o largă aplicare în terapeutică. În schimb, potrivit tratatelor (12, 15, 20, 31) și lucrărilor (10, 11, 13, 14, 25) din domeniul alergologiei precum și izvoarelor bibliografice de endocrinologie (19, 23, 30) avem puține date la dispoziție în legătură cu efectul pe care îl exercită hormonii sexuali feminini asupra anafilaxiei experimentale. De asemenea tratatele de obstetrică și ginecologie conțin date lacunare despre efectul acestor hormoni asupra fenomenelor clinice de alergie. Pentru mulți ginecologi și obstetricieni alergia nu mai reprezintă decît o pură curiozitate biologică în ciuda faptului că *Urbach* (31) o consideră drept baza noii concepții medicale, iar *Ado* (1) crede că ea nu poate fi exclusă din sfera medicinei moderne.

Pe baza celor de mai sus credem că studiul și lămurirea legăturii ce există între hormonii sexuali feminini și anafilaxia experimentală trebuie să umple o lacună demult resimțită.

Faptul că castrarea modifică capacitatea anafilactică a animalelor de experiență femele, ne permite să deducem că hormonii produși în ovare contribuie, în mare măsură la instalarea acestui fapt. Predispoziția la șocul anafilactic a iepuroaicelor (30, 34) și a cobaițelor se micșorează după extirparea ovarelor, indiferent de faptul, dacă castrarea s-a produs înainte sau după sensibilizare. Predispoziția anafilactică a cobaițelor recent castrate descrește, în timp ce cea a celor castrale mai demult se intensifică din nou (24). Castrarea prelungește considerabil timpul de latență al șocului produs prin inhalatie de histamină (18).

Corelația existentă între hormonii sexuali feminini și anafilaxie se poate lămuri dacă studiem efectul hormonilor sexuali feminini asupra șocului anafilactic al cobaițelor și asupra reacției *Schultz-Dale*.

1. Dacă sensibilizăm un cobai cu ser eterogen (de om, de cal, de vacă), administruindu-i intraperitoneal sau subcutanat o cantitate de 0,3—0,5 ml și după 21 de zile introducem antigenul pe cale intracardiacă sau intravenoasă în sistemul vascular al animalului, acesta sucombă într-un șoc anafilactic manifestat prin convulsii tonico-clinice generalizate. Organul de șoc primar al cobaiului este plămînul, respectiv musculatura bronhială al cărei spasm duce la obliterarea căilor respiratorii, cu alte cuvinte moartea anafilactică este cauzată de obturarea căilor respiratorii, de asfixie. Spasmul musculaturii netede a bronhiolilor se instalează sub acțiunea histaminei care se eliberează din țesuturi, în primul rînd din însuși țesutul pulmonar (*Bartosh, Feldberg, Nagel*), (6). În șocul de hipersensibilitate nivelul histaminei din sîngele cobaiului se ridică la o valoare de 2—13 ori mai mare decît în stare de acalmie. După *Daniv-toplu* (9) primul movens al șocului anafilactic este acetilcolina.

Dimpotrivă *Ado* (1) crede că procesele histaminergice nu constituie o verigă esențială în mecanismul reacției anafilactice. După el șocul anafilactic nu poate fi identificat cu tabloul clinic al intoxicației acetilcolinice. *Ado* consideră că veriga principală a șocului de hipersensibilitate o constituie tulburarea legăturii dintre procesele de excitație și inhibiție care au loc în scoarța cerebrală.

\* Text prescurtat al comunicării ținute în ziua de 11 decembrie 1958, la sesiunea S. Ș. M. din R. P. R., filiala Tg.-Mureș.

2. Cercetările lui *Schultz* (29) și *Dale* (8) au arătat că uterul de cobaiță virgină sensibilizată cu proteine eterogene se contractă considerabil dacă acesta e pus în contact in vitro cu proteina utilizată pentru sensibilizare, dar contractia nu se produce, dacă folosim o altă proteină. Proteina ramâne ineficace asupra uterului normal, nesensibilizat. Dacă în mediul în care se suspendă uterul adăugăm antigen într-o concentrație suficientă, musculatura uterului se contractă după zece secunde de la adăugarea antigenului. Această observație constituie baza reacției *Schultz-Dale*. Reacția fiind foarte sensibilă, cu ajutorul ei se poate pune în evidență o cantitate de antigen atât de mică încât administrată în vena cobaiului sensibilizat nu produce decât simptome discrete sau incerte (32), în timp ce uterul suspendat în soluția Tyrode se contractă chiar și atunci dacă adăugăm soluției un ser eterogen în diluție de 1:10 milioane.

Baza biologică a reacției *Schultz-Dale* o constituie reacția antigen-anticorp care produce contractia musculaturii uterine acoperita de peritoneu, captușită de mucoasă, conținând nervi, vase sanguine și limfaticе datorita eliberării de histamină după *Dale* (8), iar după *Danielopolu* (9), *Ado*, *Undricov* și *Massino* (2) datorită eliberării de acetilcolină. Contractia uterului ce se instalează după cîteva secunde de la adăugarea antigenului a lăsat să se deducă faptul că învelișul peritoneal al uterului este permeabil pentru proteinele cu molecule mari ale serului eterogen. Dacă în lichidul de suspensie care înconjoară uterul punem alita anticorp încît acesta să poată lega întreaga cantitate de alergen, atunci reacția antigen-anticorp se desfășoară nu numai în celule, ci și în lichidul de suspensie, iar contractia uterului sensibilizat nu se mai produce.

### *Estradiolul și anafilaxia*

1. Efectul estradiolului asupra șocului anafilactic experimental a fost studiat de *Schäfer* (28). El a administrat unor cobaițe sensibilizate intraperitoneal cu ser de cal, în total 10—15.000 unități de benzolat de estradiol înainte de re-injectarea antigenului. Mortalitatea produsă de șoc la animalele astfel tratate a fost cu 24% mai mare ( $\pm 9\%$ ), decît cea a animalelor de control. Din aceasta, *Schäfer* (28) a dedus că estradiolul intensifică predispoziția la anafilaxie, fapt pe care a încercat să-l explice prin acțiunea hipocalcemiantă a estradiolului (5).

2. În literatura care ne stă la dispoziție nu am găsit date în legatură cu efectul exercitat de estradiol asupra mersului reacției *Schultz-Dale*. De aceea am sensibilizat intraperitoneal cu 0,5 ml ser uman 40 de cobaițe virgine provenind din aceeași cultură și avînd o greutate de 150—250 grame. Începînd din ziua următoare sensibilizării, 20 de animale au fost injectate tot a doua zi intramuscular cu 2 mg de estradiol (Foliculină (IF) dizolvat în ulei. În total am dat 10 doze (20 mg). Celelalte 20 de animale, adică grupul de control au primit numai soluția uleioasă în condiții similare.

În cea de a 21-a zi după sensibilizare animalele au fost sacrificate unul cîte unul. Coarnele uterine au fost suspendate într-un vas Wagner avînd un volum de 10 ml, și conținînd o soluție Tyrode la temperatura de 38°C. Prin acest vas s-a trecut un curent de oxigen. Am constatat că cornul uterin al animalelor de control reacționează în prezența serului uman în diluție de 1:2.000 printr-o contracție care poate fi determinată chiar în milimetri. Corespunzător acestur fapt am pus în contact cornul uterin atît al animalelor tratate, cît și al celor de control cu antigenul în diluție de 1:2.000. Contractiile uterine ce au survenit după adăugarea antigenului s-au înregistrat cu ajutorul unui chinografion.

Amplitudinea contractiilor provocate în cornul uterin al animalelor tratate cu estradiol și al celor de control a fost determinată individual în mm și am calculat media valorilor obținute. În cazul animalelor de control media a fost 25,3 ( $\pm 5,12$ ) mm, iar în cazul celor tratate 46,7 ( $\pm 11,27$ ) mm. Prin urmare în reacția *Schultz-Dale* estradiolul intensifică amplitudinea contractiilor uterine anafilactice cu 21,4 mm (84,5%). Am dedus din experiența noastră că estradiolul mărește predispoziția anafilactică nu numai in vivo, ci și in vitro.

Mecanismul acțiunii pe care o are estradiolul de a mări predispoziția anafilactică îl lămurește observația lui *Zeller* (33) după care estradiolul stimulează

producția acetilcolinei care e mediatorul său chimic. De asemenea *Reynolds* și *Foster* (26) au observat că estradiolul provoacă în uter o creștere durabilă a concentrației de acetilcolină. Astfel rezultatele noastre confirmă vederile lui *Danielopolu* (9) cu privire la rolul acetilcolinei în provocarea fenomenului anafilactic. Cercetările lui *Luisi* (24) arată că estradiolul mărește producția de reagine. Estradiolul favorizează dezvoltarea simptomelor anafilactice și prin micșorarea nivelului de calciu din sânge (4), influențînd-o însă și prin intermediul sistemului nervos vegetativ datorită creșterii tonusului n. vag. Știm că vagotomia intensifică producția de anticorpi cauzînd hipocalcemie și favorizînd dezvoltarea inflamației hiperergice. *Kakuskin* (19) a dovedit că efectul estradiolului asupra sistemului nervos se manifestă prin modificarea metabolismului acetilcolinei. Mărind calibrul și permeabilitatea vaselor capilare estradiolul favorizează pătrunderea antigenului în țesuturi.

Din experiențele noastre am tras concluzia practică potrivit căreia trebuie să evităm aplicarea hormonilor estrogeni în tratamentul bolnavelor suferind de afecțiuni alergice sau în cel al persoanelor predispuse la alergie, deoarece acești hormoni pot să provoace accentuarea simptomelor. În schimb administrînd hormoni estrogeni putem să mărim capacitatea reactivă a organismului, avînd astfel posibilitatea de a stimula vindecarea unor procese patologice cronice, recalcitrante și greu influențabile.

### Progesteronul și anafilaxia

1. *Borbáth* și *Kompó* (7) au administrat unor cobaițe virgine sensibilizate intraperitoneal cu ser uman, câte 2 mg de progesteron în fiecare a doua zi, de 10 ori, deci în total o cantitate de 20 mg. Antigenul a fost injectat intracardial din nou în cea de a 21-a zi după sensibilizare. Ei au constatat că dintre animalele tratate au supraieșit șocului anafilactic provocat 60%, iar dintre cele netratate 10%. Rezultatele îndreptăesc concluzia că progesteronul exercită un efect antianafilactic în vivo.

2. În literatura pe care o avem la dispoziție nu am găsit indicații în legătură cu efectul progesteronului asupra reacției *Schultz—Dale*. De aceea efectul progesteronului asupra acestei reacții l-am studiat într-un fel asemănător experiențelor efectuate cu estradiol.

Drept control am tratat 20 de cobaițe cu ser uman. Acestor animale nu le-am administrat decât uleiul dizolvant al progesteronului. Am determinat individual în minu contractația coarnelor uterine și am găsit că valoarea medie a amplitudinilor este de 36,9 mm. Față de aceasta, valoarea medie a amplitudinii contracțiilor provocate în coarnel uterine ale cobaițelor tratate cu progesteron a fost numai de 25,3 mm. Prin urmare progesteronul a micșorat cu 11,6 mm (31,14%) contractia anafilactică a coarnelor uterine ale cobaițelor. În felul acesta am reușit să confirmăm în cursul fenomenului prin reacția *Schultz—Dale* că progesteronul are un efect antianafilactic și in vitro.

Studiind sensibilitatea uterului pisicilor tratate cu progesteron față de acetilcolină, adrenalină, histamină și hormonul lobului hipofizar posterior *Lisák, Nagy* și *Csordás* (23) au constatat că tratamentul hormonal a micșorat aproximativ într-o măsură egală efectul spasmodic al acetilcolinei și histaminei. *Ahlmark* (3) a demonstrat creșterea activității histaminazei la iepuroaicele gravide tratate cu progesteron. Observațiile lui *Hershsberg, Frommel* și *Piquet* (16) arată că progesteronul ridică nivelul de colinesterază, contribuind astfel la descompunerea rapidă a acetilcolinei ce se eliberează în cursul reacției anafilactice. De asemenea progesteronul micșorează predispoziția anafilactică și prin faptul că intensifică tonusul simpaticului.

Pe baza observațiilor noastre și a datelor din literatură se poate spune că progesteronul pare a fi indicat în tratamentul afecțiunilor alergice în care au un rol devierile ce se manifestă în metabolismul hormonilor sexuali feminini (astmul menstrual, dismenoreea, avortul, toxemiile de graviditate etc.).

Din rezultatele cercetărilor noastre formulăm concluziile de mai jos:

1. Foliculina naturală (estradiolul) și hormonul corpului galben (progesteronul) au efect asupra anafilaxiei experimentale.

2. În cadrul reacției *Schultz—Dale* estradiolul mărește contracția anafilactică a cornului uterin la cobaițele sensibilizate, cu 21,4 mm (84,5%), în timp ce progesteronul o micșorează cu 11,6 mm (31,1%). Acest fapt arată că antagonismul biologic dintre estradiol și progesteron se manifestă și în cursul reacției anafilactice.

3. Estradiolul mărește predispoziția anafilactică prin creșterea nivelului de acetilcolină eliberată în cursul reacției antigen-anticorp și prin ridicarea tonusului parasimpatic. În schimb acțiunea progesteronului se manifestă prin aceea că micșorează sensibilitatea față de histamină, mărește activitatea histaminazei și colinesterazei și ridică tonusul simpatic.

4. Constatările de mai sus aruncă lumina asupra paroxismlor alergice în legătură cu activitatea hormonală a ovarelor (astm menstrual, urticarie menstruală etc.) precum și asupra fondului alergic al patogeniei unor afecțiuni obstetricale (toxemie de graviditate, avort, astm de graviditate) și ginecologice (dismenoree, prurit vulvar, metropatie hemoragică etc.), așezind tratamentul acestora pe baze mai solide.

*Sosit la redacție: 2 iulie 1959.*

#### *Bibliografie*

1. ADO: *Archiv Patologii* 3, (1951); 2. ADO, MASSINI, UNICOV: *Izvestia Acad. Nauk, SSSR Otkryt. Biol. Nauk* 2, (1941); 3. AHLMARK: *Acta Physiol. Scandina* 9, 27, (1944); 4. ALBERS: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 3, 209, (1941); 5. ARNOLD, HOLTZ, MARX: *Naturwissenschaft* 314, (1936); 6. BARTOSCH, FELDBERG, NAGEL: *Fflügers Archiv* 230, 647, (1932); 7. BORBATH, KOMPO: *Magyar Nőorvosok Lapja* 3, 153, (1958); DALE: *Proc. roy. Soc. exper. Biol. a. Med.* 91, (1920); 9. DANIELOPOLU: *Paraphylaxie*, Masson, Paris (1946); 10. FEKETE: *Magyar Nőorvosok Lapja* 9, 257, (1951); 11. HAJOS: *Orvosi Hetilap* 33, (1926); 12. HAJOS, RAJKA: *Asthma, Ekzema stb. Eggenberger-Rényi*, Budapest, (1944); 13. HAJOS: *Orvosi Hetilap* 1, 3, (1949); 14. HAJOS: *Orvosi Hetilap* 48, 1563, (1951); 15. HANSEN: *Allergie*, Thieme Leipzig (1943); 16. HERSCHBERG, FROMMEL, PIQUET: *Annales d'Endocrinologie* 2, 117, (1948); 17. JULESZ: *A neuroendokrin betegségék kórtana és diagnosztikája*, Akad. Kiadó, Budapest (1957); 18. JULESZ, WINKLER: *Orvosi Hetilap* 1, 1, (1958); 19. KAKUSKINA: *Akusersztvo i Ginekologia* 6, 13, (1952); 20. KAMMERER: *Allergische Diathese stb. Bergmann*, München, (1934); 21. KEHRER: *Endocrinologie f. den Frauenarzt*, Enke Verlag Stuttgart (1937); 22. KEMÉNY, FILIPP, CSALAY, KELEMENHEGYI: *Kísérletes Orvostudomány* 2, 145, (1951); 23. LISSAK, NAGY, CSORDÁS: *Orvosi Hetilap* 26, 829, (1951); 24. LUISI: *Monit. Obstetr. Gynec.* 12, (1940); 25. RAJKA: *Orvosi Hetilap*, 18, 592, (1949); 26. REYNOLDS, FOSTER: *Endocrinologie* 27, 841, (1940); 27. SAINTON, SIMMONET, BROUHA: *Endocrinologie chimique*, Masson, Paris, (1952); 28. SCHAFER: *Medizinische Klinik* 32, (1937); 29. SCHULTZ: *J. of. Pharmacol* 1, 2, 3, (1910-12); 30. SIMKOVITS, FEKETE, KISS: *Bőrgyógyászati és Neurológiai Szemle* 24, 331, (1948); 31. URBACH: *Klinik und Therapie der allerg. Krankheiten*, Maudrich, Wien (1935); 32. WALZER, GROWE: *J. Immunol* 10, 463, (1925); 33. ZELLER: *Schweiz. med. Woch.* 12, (1941); 34. Yun: *Zbl. f. Hyg.* 32, (1930).

#### ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И АНАФИЛАКСИЯ

Борбат А. Дежи З.

1. Естественный фолликулярный гормон (о-эстрадиол) и гормон желтого тела (прогестерон) влияют на экспериментальную анафилаксию.

2. При помощи эксперимента Шульц—Дал удалось обнаружить у сенсibilизированной морской свинки следующее: эстрадиол увеличил амплитуду анафилактического маточного сокращения на 21,4 мм. (84,5%), а прогестерон снижает на 11,6 мм.

(31,1%). Это значит, что между эстрадиолом и прогестероном существует биологический антогонизм и в случае анафилактики.

3. Эстрадиол увеличивает способность к анафилактике благодаря повышению уровня ацетилхолина, освобождающегося при реакции антиген-антитела, повышает парасимпатический тонус, а прогестерон снижает способность к анафилактике тем, что увеличивает активность гистаминазы и холестериназы, снижает чувствительность к гистамину, увеличивает симпатический тонус.

## LES HORMONS SEXUELS FÉMININS ET L'ANAPHYLAXIE

*A. Borbáth, Z. Dézsi*

L'anaphylaxie expérimentale est influencée par l'hormon de la folliculine normale (oestradiol) et l'hormon du corps jaune (progesterone).

A l'aide de la réaction Schultz-Dale on a réussi à mettre en évidence que l'oestradiol accroît de 21,4 mm (84,5%) l'amplitude de la contraction anaphylactique utérine chez les cobayes sensibilisés, tandis que le progesterone la diminue de 11,6 mm (31,1%). Cela signifie que l'antagonisme biologique qui existe entre l'oestradiol et le progesterone se maintient aussi dans le domaine de l'anaphylaxie.

L'oestradiol accroît la disposition anaphylactique grâce au niveau d'acetylcholine qui se dégage au cours de la réaction antigène-anticorps et au relèvement du tonus parasympathique. L'effet décroissant du progesterone exercé sur la disposition anaphylactique on peut l'expliquer par la diminution de la sensibilité vis-à-vis de l'histamine, par l'accroissement de l'activité de l'histamine et chlorinesterase et par le relèvement du tonus sympathique.