

EFECTELE PROTECTOARE ALE OXIGENULUI ADMINISTRAT PE CALE INTRAPERITONEALĂ ȘI ALE ACIDULUI FULVIC ASUPRA LEZIUNILOR FICATULUI DE IEPURE PROVOCATE PRIN ADMINISTRARE PERORALA DE BILĂ USCATĂ

Tibor *Maros*, Miklós *Csiky*, Lajos *Seres-Sturm*, V. Virginia *Kovács*

În două lucrări anterioare am relatat că administrarea intraperitoneală a oxigenului și dozarea pe cale orală a unei soluții de 1% de acid fulvic (derivat al grupei de acizi huminici) intensifică procesul regenerării hepatice după o hepatectomie parțială (*Maros, Kovács, Seres-Sturm, Csiky*).

Cu ocazia acestui studiu nu am putut aprecia în măsură suficientă presupusele acțiuni protectoare ale acestor două substanțe, deoarece animalele de experiență nu au fost supuse unor acțiuni hepato-toxice.

Intrucât cercetările noastre anterioare ne-au convins că administrarea pe cale peritoneală a oxigenului este o metodă simplă și potrivită pentru asigurarea unei dozări permanente de oxigen (*Maros, Seres-Sturm, Csiky, Kovács*), am socotit că fiind în posesia acestei metode merită să studiem efectele oxigenului astfel dozat asupra leziunilor hepatice cronice. În ce privește efectul protector al acidului fulvic asupra leziunilor hepatice cronice, trebuie să menționăm că în ultimii ani s-au obținut rezultate terapeutice remarcabile, atât la bolnavii hepatici, cât și la cei suferinzi de afecțiuni cronice ale tubului digestiv (*Béres și colab.*) fără însă ca substratul biologic al acestei probleme să fie îndeajuns de aprofundat.

Cercetările pe care le expunem în această lucrare, s-au aplecat în scopul de a se elucidă presupusele efecte hepato-protectoare ale acidului fulvic și ale oxigenului, în condiții de experimentare cronică, asemănătoare celor întâlnite în patologia umană.

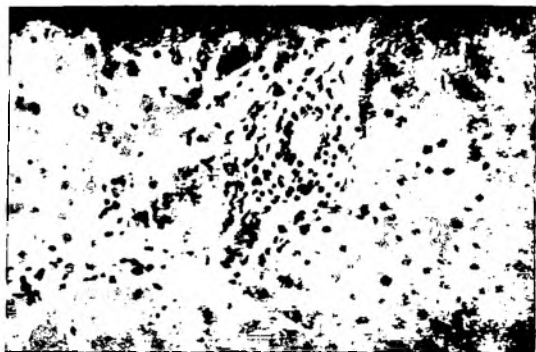


Fig. nr. 1. - Ficatul animalului mar-
tor sacrificat în ziua 23. Se remarcă
spații Kiernan lărgite, infiltrații celu-
lare și semnele proliferării pseu-
do-ductulelor biliare.

Colorație He. Eo. Oc. 6 x,
Ob. 24/o, 42.

Fig. nr. 2. - Ficatul animalului mar-
tor sacrificat în ziua 23. Dinspre
spațiile Kiernan pătrund printre lo-
bulii hepatice travee înguste de țes-
ut conjunctiv, care se unesc în mai
multe locuri.

Colorație Van Gieson, Oc. 6 x,
Ob. 6/o, 16.

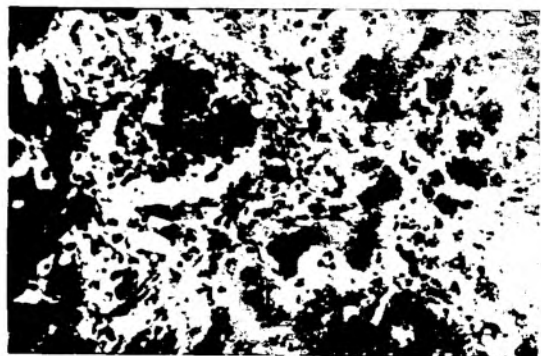


Fig. nr. 3. - Ficatul animalului mar-
tor sacrificat în ziua 44. În spațiile
Kiernan se remarcă infiltrații histio-
limfocitare care despart insule de
celule hepatice din lobulii vecini.

Colorație He. Eo. Oc. 6 x,
Ob. 24/o, 42.

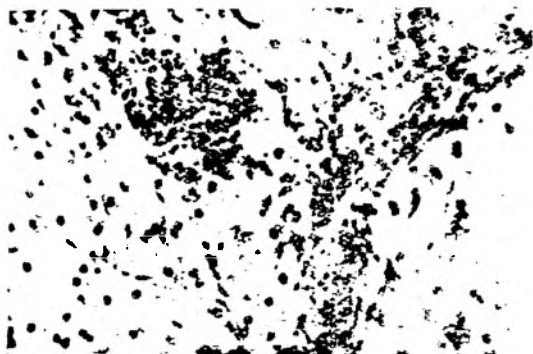


Fig. nr. 4. - Ficatul animalului tratat cu acid fulvic și sacrificat în ziua 44. Printre lobulii hepatici și în plin țesut hepatic se observă infiltrații limfocitare.

Colorație Hc. Eo. Oc. 6 x.

Ob. 24/0, 42.

Fig. nr. 5. - Ficatul animalului tratat cu acid fulvic și sacrificat în ziua 44. La limita lobulilor și în spațiile Kiernan se remarcă hiperplazia moderată a țesutului conjunctiv bogat în celule.

Colorație Hc. Eo., Oc. 6 c, Ob. 6/0, 16.

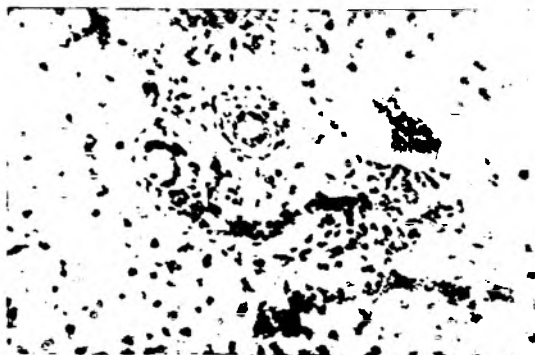


Fig. nr. 6. - Ficatul animalului tratat cu oxigen și sacrificat în ziua 44. Se remarcă infiltrații histiolinfocitare care pătrund și printre lobulii hepatici.

Colorație Hc. Eo. Oc. 6 x,

Ob. 24/0, 42.

Material și tehnică

Pentru producerea de leziuni hepatice cronice am folosit bila bovină uscată. Această metodă este mai potrivită pentru scopul urmărit, deoarece bila uscată produce leziuni cronice, care se limitează numai la ficat.

Bila bovină uscată folosită în experiențele noastre a fost preparată de Catedra de galenică a Facultății de Iarnacie de la I.M.F. Tg. Mureș. 3,2 g de bilă uscată a fost dizolvată în 200 g apă distilată și din această soluție s-au injectat zilnic endostonic: aca! 10 ml, printr-o sondă de cauciuc (nr. 15) introdusă prin esofag, la o adâncime de 20 de cm. Metoda de preparare și de administrare a soluției de bilă este identică cu cea prescrisă de Paul Holsli, inițiatorul ei. Experiențele au fost făcute pe 32 iepuri, de ambele sexe, cântărind 1500—2000 g, împărțiți în trei loturi.

Lotul I/C, totalizând 8 iepuri, a fost tratat cu soluție de bilă uscată după metoda menționată.

Lotului II/F (12 iepuri) concomitent cu administrarea soluției de bilă, i s-a mai administrat zilnic intramuscular o cantitate de 1 ml acid fulvic (10%), în tot cursul experiențelor.*

Lotului III/O (12 iepuri), în afară de administrarea bilei, i s-a dat la do.^x zile oxigen pe cale peritoneală, pînă la apariția semnelor meteorismului.

Animalele aparținând celor 3 loturi au fost sacrificate prin exsanguinări, în ziua 23 și 44 după începerea experiențelor.

Fragmentele de ficat prelevate au fost fixate în formol diluat (1:4) și după includere în parafină, secțiunile de 7 microni grosime au fost colorate cu He. Eo. și cu ajutorul procedurii Van Gieson.

Rezultatele cercetărilor

La majoritatea animalelor care au pierit în cursul experiențelor s-a constatat, la autopsie, un empiem pleural și focare inflamatorii în plămîni. Se pare că aceste complicații pleuro-pulmonare sînt consecințele acțiunii iritative directe a bilei asupra țesuturilor.

După cîteva săptămîni de tratament, la fiecare animal martor am remarcat semne de anapetență, slăbire și cașexie. La lotul tratat cu acid fulvic am observat aceste fenomene numai într-un singur caz, iar la cel tratat cu oxigen semnele de slăbire și cașexie nu s-au observat.

Structura microscopică a ficatului prezintă următoarele particularități:

La lotul martor I/C. În ficatul celor două animale sacrificate după 23 de zile de la începerea tratamentului, remarcăm spații periportale largite, poligonale, cu focare de infiltrație celulară masivă, alcătuite din histio- și limfocite, respectiv fibroblaști, precum și semnele unei proliferări a pseudocaniculilor biliari (fig. nr. 1).

Din direcția spațiilor Kiernan pătrund printre lobuli hepatice travee înguste de țesut conjunctiv, bogate în celule, care se unesc în mai multe puncte cu prelungiri conjunctive asemănătoare (fig. nr. 2). Infiltrații celulare și hiperplazia incipientă a țesutului conjunctiv s-au putut evidenția și la cei doi iepuri pieriți, primul în ziua 14, și celălalt în ziua 29.

În ficatul celor trei iepuri martori, sacrificați în ziua 44, am observat aceleași modificări ca în cazul precedent. Din loc în loc, se pot evidenția necroze circumscrie, limitate la cîte un grup restrins de celule. În spațiile Kiernan largite se remarcă infiltrații celulare histio-limfocitare, care dezorganizează parenchimul hepatic (fig. nr. 3). Diferențierea celulelor hepatice și hiperplazia pseudocaniculilor biliari și a țesutului conjunctiv periportal sînt semne caracteristice pentru aproape fiecare spațiu periportal.

În ficatul celor doi iepuri din lotul II/F, sacrificați după 23 de zile ca și la cei care au pierit între timp, am remarcat spații Kiernan rotunjite, de structură normală, ușor largite. În unele sectoare am observat semnele unei hiperemii accentuate. Exceptînd prezența unor focare inflamatorii reduse cu caracter histiocitar, dispuse în jurul vaselor sanguine, pe secțiuni nu se remarcă nimic patologic. La cei 3 iepuri, care au fost sacrificați după 44 de zile, am observat spații Kiernan ușor largite, iar printre lobuli (mai rar

* Exprimăm mulțumirile noastre și pe această cale, conferențiarului Zoltán Hankó, șeful catedrei de galenică și farmacistului M. Ajtay pentru ajutorul ce ni l-au dat.

în plin parenchim hepatic) mici infiltrații celulare cu caracter limfocitar (fig. nr. 4).

O ușoară hiperplazie a țesutului conjunctiv am remarcat în jurul lobulilor hepatici și în spațiile Kiernan (fig. nr. 5). La animalul tratat cu acid fulvic, care a pierit în ziua 34, semnele fibrozei hepatice au fost ceva mai accentuate decât în cazul precedent.

La cei trei iepuri din grupa III/O, sacrificați în ziua 23 precum și la alți doi din acest lot, care au pierit în primele trei săptămâni, s-a remarcat o hiperemie accentuată. Pe alocuri apar spații Kiernan lărgite, cu infiltrații histio-limfocitare și cu semne de hiperplazie a pseudocaniculilor biliari. În preajma acestora apar travee de țesut conjunctiv, bogate în celule, care se angajează printre lobuli, fără însă să se unească. În ficatul celor 5 animale sacrificate în ziua 44, am remarcat semnele unei hiperemii foarte pronunțate și spații Kiernan ușor lărgite, cu infiltrații histio-limfocitare, care pătrund printre lobuli (fig. nr. 6).

Discuții

În opoziție cu cele constatate de Paul Holsti, noi am putut realiza la iepuri prin administrare timp de 6 săptămâni a bilei uscate o veritabilă ciroză hepatică în sens anatomo-patologic. Modificările trebuie interpretate deci ca semnele unei fibroze hepatice căreia i se asociază fenomene de dediferențiere a celulelor hepatice și proliferarea pseudocaniculilor biliari. Acest fapt trebuie subliniat, pentru ca să nu se creadă că în cursul experiențelor noastre am intenționat să influențăm prin administrarea acidului fulvic și a oxigenului, leziuni cirotice cu caracter ireversibil.

Cercetările noastre arată că atât acidul fulvic, cât și oxigenul exercită o acțiune inhibitoare asupra proliferării conjunctive, declanșată de bila uscată, fără a suspenda integral procesul patologic. Faptul că la animalele tratate fenomenele de dediferențiere a celulelor hepatice și hiperplazia pseudocaniculilor biliari se remarcă numai sporadic, confirmă efectul protector al substanțelor folosite de noi asupra parenchimului hepatic. Lărgirea spațiilor Kiernan, care de fapt este un indiciu al gradului de alterare a parenchimului, este mai puțin evidentă ca la lotul martor. Cantitatea mai redusă și limitarea mai strictă a infiltratelor celulare, precum și caracterul imatur al elementelor conjunctive constituie un argument morfologic că acidul fulvic și oxigenul protejează într-o anumită măsură parenchimul hepatic față de acțiunile nocive ale bilei uscate. Faptul că simptomele de alterare a parenchimului și hiperplazia elementelor conjunctive se pot totuși evidenția și la animalele tratate, arată că acțiunea protectoare a acestor substanțe este numai relativă, nefiind capabilă de a opri cu totul procesul patologic. Se poate admite că acidul fulvic și oxigenul pe lângă acțiunea antinecrotică asupra parenchimului hepatic, exercită și o acțiune generală de inhibiție a proliferării și maturizării elementelor conjunctive, ceea ce se manifestă și în cazul hidrolizatorilor de ficat (Wachter, Stille).

Concluzii

1. Administrarea pe cale enterală a unei soluții apoase de bilă uscată produce la iepuri, într-o perioadă de 6 săptămâni, leziuni parenchimotoase, proliferarea pseudocaniculilor biliari și fibroză hepatică.

2. Dacă împreună cu factorul nociv, animalelor de experiență li se administrează oxigen pe cale peritoneală și acid fulvic (10%) subcutan, alterațiunile parenchimului și fibroza hepatică sînt mai puțin evidente. Acest fenomen se poate explica prin acțiunea protectoare a acestor două substanțe asupra parenchimului hepatic.

3. Oxigenul și acidul fulvic oferă numai o protecție relativă față de agentul nociv, retardînd apariția fenomenelor regresive și inhibînd proliferarea elementelor conjunctive.

4. Cercetările noastre justifică din punct de vedere biologic posibilitățile de aplicare ale acestor două substanțe în terapia afecțiunilor cronice ale ficatului.

Sosit la redacție: 27 ianuarie 1960.

Bibliografia la autori.

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНО ВВЕДЕННОГО КИСЛОРОДА И ФУЛЬВИЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ИЗМЕНЕННУЮ ВЫСУШЕННОЙ ЖЕЛЧЬЮ ПЕЧЕНИ У КРОЛИКОВ

Марош Т., Чики М., Шереш-Штурм Л., Ковач В. И.

Авторы, употребляя способ П. Холсти, пероральным введением высушенной желчи в течение 6 недель, вызывали предциррозное состояние у кроликов.

У одной экспериментальной группы, кроме желчи интраперитонеально вводили кислород, а у другой подкожно вводили 10% раствор фульвиевой кислоты.

Выяснилось, что оба вещества имеют защитное действие на печень, которое выражается в небольшой пролиферации соединительной ткани и в незначительном регрессивном изменении паренхимы.

В этом отношении фульвиевая кислота эффективнее кислорода.

LES EFFETS PROTECTEURS DE L'OXYGÈNE ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRA-PÉRITONÉALE ET DE L'ACIDE FULVIQUE SUR LES LÉSIONS DU FOIE DE LAPIN PROVOQUÉES À LA SUITE DE L'ADMINISTRATION ORALE DE BILE SÈCHE

T. Maros, M. Csiky, L. Seres-Sturm, V. Kovács

À l'aide du procédé de P. Holski, les auteurs ont provoqué chez des lapins, par administration orale de bile sèche, des états précirrotiques dans un intervalle de six semaines. Chez les animaux du premier lot expérimental, l'administration de bile sèche a été associée à celle d'oxygène par voie péritonéale, tandis que chez les animaux du deuxième lot on a associé l'administration sous-cutanée d'acide fulvique (10%).

Les résultats de ces recherches ont montré que l'oxygène et la bile sèche exerçaient une action hépato-protectrice, manifestée par la prolifération moins marquée des éléments conjonctifs et par des altérations régressives à peine visibles et éparées. Il semble qu'à cet égard l'acide fulvique soit plus efficace que l'oxygène.