

Catedra de farmacologie a I.M.F. (cond.: Gy. Feszt, șef de lucrări) și Baza de cercetări  
din Tîrgu Mureș a Academiei R.P.R. (Director: acad. D. Miskolczy)

## ACȚIUNEA RESERPINEI ASUPRA HIPERTROFIEI EXPERIMENTALE A GLANDEI TIROIDE \*

T. Feszt, P. Bornemisza, Gy. Feszt, A. Kelemen

În ultimii ani reserpina administrată, fie singură, fie în asociere cu substanțe tireostatice, se utilizează din ce în ce mai frecvent în tratamentul hipertiroidismului. Rezultatele terapeutice favorabile nu pot fi însă explicate numai prin efectul sedativ, pe care-l exercită reserpina asupra aparatului cardiovascular, ci se presupune că aici ar exista un mecanism de acțiune complex.

Observații anterioare arată că administrarea de reserpină împiedică dezvoltarea hipertiroidismului ce apare la iepurii de cîmp ca urmare a spaimei (*Stern, Milin și Scepovic*), împiedică acțiunea hipermetabolizantă a tiroxinei și hormonului tiro-trop (*Milcu și colab.*) și provoacă apariția unui tablou histologic de repaus al glandei tiroide (*Negoescu și colab.*). *Moon și Turner* au relatat că reserpina inhibează creșterea în greutate a glandei tiroide cauzată de tapazol.

Observații clinice și experimentale arată că în hipertiroidism reserpina influențează nu numai simptomele organice, ci diminuează în același timp și activitatea sistemului hipofizo-tiroidian. Acest fapt este confirmat de observația lui *Bornemisza*, potrivit căreia exoftalmia anumitor bolnavi hipertiroidici cedează în urma tratamentului cu reserpină; ba uneori chiar și gusa devine mai puțin consistentă.

În legătură cu acțiunea exercitată de reserpină asupra hipertrofiei glandei tiroide, în cursul cercetărilor noastre experimentale am studiat modul în care se schimbă la șobolani, după administrare de reserpină, greutatea glandei tiroide și tabloul morfologic, în caz de hipertrofie de compensare sau de dezvoltare și involuție a gusei tiouracilice.

### *Descrierea experiențelor; rezultate.*

Experiențele noastre au fost efectuate în două serii, pe șobolani albi, de ambe sexe, avînd o greutate de 150—200 g. Animalelor li s-a injectat zilnic subcutan o cantitate de 0,5 mg/kg corp reserpină (*Rausedyl, Chinoin*) și 30 mg/kg de metiltiouracil (*Alkiron, Spofa*). După terminarea tratamentului, animalele au fost sacrificate prin decapitare, apoi am cîntărit greutatea tiroidei și am făcut examenul histologic al organului.

*Prima serie de experiențe.* În prima grupă, 12 șobolani marori nu au beneficiat de nici un tratament medicamentos. Greutatea glandei tiroide a animalelor a fost în medie de 11,92 mg%. Secțiunile histologice au prezentat tabloul unei glande tiroide cu o activitate normală.

Celor 8 șobolani din grupa a II-a le-am administrat reserpină zilnic, timp de 3 săptămîni. Greutatea relativă a glandei tiroide a acestor animale a scăzut la 9,90 mg%. Tabloul microscopic al tiroidei a fost dominat de foliculi rotunzi mari. Aceștia erau căpușiți cu epiteliu turtit, fiind umpluți de coloid omogen bine colorabil. Prin urmare tabloul microscopic observat a corespuns stării de repaus a glandei tiroide.

Celor 20 de șobolani din grupa a III-a le-am injectat zilnic metiltiouracil, timp de 3 săptămîni. Animalele au fost sacrificate în două rate: 10 imediat după terminarea tratamentului, iar alte 10 la o săptămînă după terminarea tratamentului, pentru ca astfel să

\* Comunicare prezentată la a II-a sesiune științifică a Bazei de cercetări din Tg. Mureș a Academiei R.P.R.

putem studia involuția gușei dezvoltate. Sub acțiunea tratamentului cu metiltiouracil, greutatea glandei tiroide a crescut la 47,16 mg%. Pe secțiunile histologice s-a putut vedea tabloul tisular caracteristic hiperplaziei. La o săptămână după terminarea tratamentului cu metiltiouracil, gușa a început să prezinte semne de involuție. Greutatea tiroidei a scăzut la 20,13 mg%, iar pe tabloul histologic au apărut semnele normalizării.

Celor 10 animale din grupa a IV-a le-am administrat metiltiouracil 3 săptămâni, iar după terminarea tratamentului, fiind o pauză de 3 zile, le-am dat reserpină timp de 5 zile. Sub acțiunea reserpinei, greutatea glandei tiroide a scăzut la 18,68 mg%. Epiteliul foliculilor a devenit turtit, iar în lumenul lor s-a acumulat coloid. După cum vedem, reserpina produce tabloul tisular de repaus al glandei tiroide și atunci când aceasta a fost în prealabil hiperplazică.

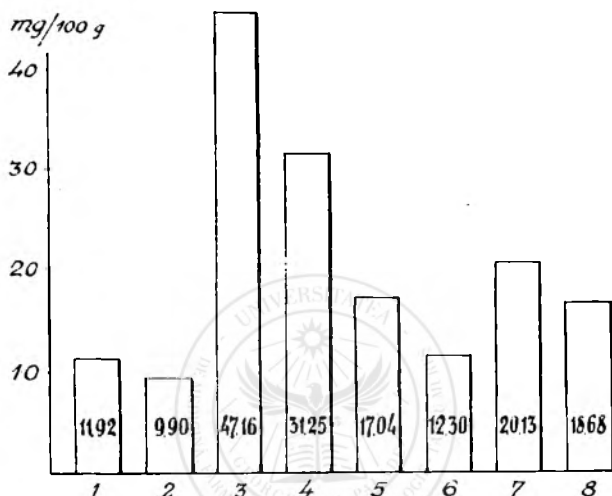


Fig. nr. 1. - Media greutății relative a glandei tiroide. 1 = La martori; 2 = După administrarea reserpinei timp de 3 săptămâni; 3 = După administrare de metiltiouracil timp de 3 săptămâni; 4 = După administrare de metiltiouracil + reserpină timp de 3 săptămâni; 5 = După administrare de metiltiouracil și reserpină timp de 3 săptămâni + 1 săptămână repaus; 6 = După administrare de metiltiouracil + reserpină timp de 3 săptămâni + 1 săptămână reserpină; 7 = După administrare de metiltiouracil timp de 3 săptămâni + 1 săptămână repaus; 8 = După administrare de metiltiouracil timp de 3 săptămâni + 3 zile de repaus + 5 zile reserpină.

Cele 30 de animale din grupa a V-a au fost tratate timp de 3 săptămâni cu metiltiouracil și reserpină. Administrarea de reserpină am început-o cu 2 zile înainte de tratamentul cu metiltiouracil. După terminarea tratamentului, am sacrificat 10 șobolani, 10 nu au fost tratați în săptămâna următoare, iar celorlalți 10 le-am administrat numai reserpină încă o săptămână. Dacă reserpina a fost administrată concomitent cu metiltiouracil, greutatea relativă a glandei tiroide a fost în medie numai de 31,25 mg%. Pe tabloul histologic am observat foliculii de mărimi și forme diferite. Aceștia erau căptușiți în majoritate cu epiteliu cubic, dar pe alocuri și cu epiteliu cilindric. Lumenul foliculilor era umplut cu un coloid bine colorabil care conținea numeroase vacuole de resorbție. Comparând animalele din această grupă cu cele care au primit numai tiouracil, am constatat că în urma administrării de reserpină creșterea greutății glandei tiroide a fost considerabil mai mică, că hiperplazia tisulară nu a fost atât de pronunțată și că conținutul în coloid al tiroidei a fost considerabil mai mare. La animalele tratate cu metiltiouracil și reserpină, involuția gușei după o săptămână de la încetarea tratamentului



Fig. nr. 2. - Glanda tiroidă a șobolanilor inartori.  
Hematoxilină-cozină. Ob. 40 x, Oc. 7 x.

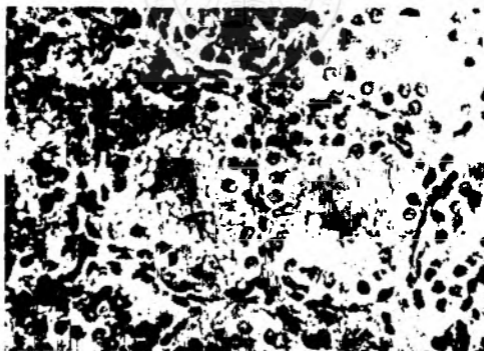


Fig. nr. 4. - Glanda tiroidă a unui șobolan căruia i  
s-a administrat metiltiouracil timp de 3 săptămâni.  
Hem.-cozină Ob. 40 x, Oc. 7 x.

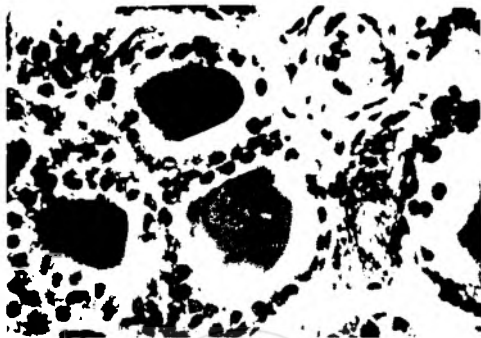


Fig. nr. 3. - Glanda tiroidă a unui șobolan cărui i s-a administrat reserpina timp de 3 săptămâni. Hem.-cozină Ob. 40 x, Oc. 7 x.

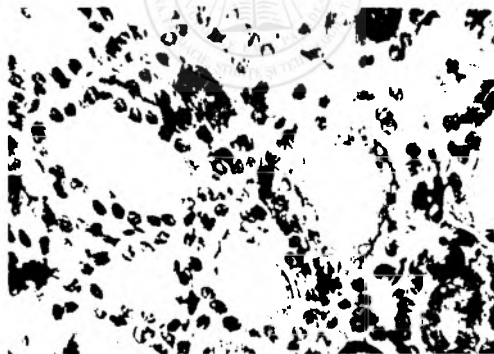


Fig. nr. 5. - Glanda tiroidă a unui șobolan cărui i s-a administrat 3 săptămâni metiltiouracil și reserpina. Hem.-cozină. Ob. 40 x, Oc. 7 x.

a fost marcată (17,04 mg%) și pe de altă parte tabloul histologic prezenta aspecte foarte asemănătoare cu structura normală a glandei. În cazurile în care administrarea de reserpină a continuat și în săptămîna a 4-a, greutatea glandei tiroide a scăzut în medie la 12,30 mg%, iar tabloul histologic a prezentat aceleași aspecte ca și animalele martori.

*În a doua serie de experiențe* am studiat acțiunea reserpinei asupra hipertrofiei de compensare a glandei tiroide. La 20 de șobolani am extirpat chirurgical unul din lobi tiroidei. 10 din aceste animale au primit începînd din ziua anterioară operației, timp de 2 săptămîni, zilnic prin sondă gastrică 1 mg/kg corp reserpină (Serpasil, Ciba). Am cîntărit părțile glandei îndepărtate prin operație, și după două săptămîni cele păstrate, procedînd apoi la prelucrarea lor histologică. În ceea ce privește modificările survenite în greutatea glandei, cercetările noastre nu au dat rezultate semnificative. În schimb am putut stabili că în timp ce la animalele care nu au fost tratate medicamentos, greutatea medie a părților păstrate a fost mai mare la sfîrșitul experiențelor decît la începutul lor, la animalele cărora li s-a administrat reserpină am constatat tocmai contrariul. La 2 săptămîni după operație, în părțile păstrate ale glandei tiroide s-a dezvoltat tabloul histologic caracteristic hiperactivității. Dimpotrivă la animalele tratate cu reserpină nu am observat semnele morfologice ale hiperactivității, tabloul prezentînd un aspect normal.

### Discuții

În concordanță cu rezultatele relatate de *Negoescu și colab.*, în timpul experiențelor noastre am observat că reserpina cauzează scăderea în greutate a glandei tiroide a șobolanilor și dezvoltarea unui tablou histologic de repaus. Notăm însă că această acțiune s-a manifestat și în cazul de hiperplazie a glandei. Reserpina a moderat dezvoltarea gușei cauzată de metiltiouracil și a accelerat involuția spontană a gușei dezvoltate.

La interpretarea acestui efect al reserpinei trebuie să luăm în considerare că atât gușa cauzată de tiouracil cît și dezvoltarea hipertrofiei de compensație a glandei tiroide sînt consecința unei reacții care se desfășoară pe cale neurohormonală. În ambele cazuri pentru compensarea lipsei de tiroxină ce apare în organism, producția intensă de hormon tireotrop este provocată de excitația teritoriilor nervoase sensibile la carența de tiroxină și consecința acestui fapt o constituie modificarea morfologică a glandei tiroide. Acțiunea reserpinei se poate îndrepta asupra țesutului glandei sau a centrilor nervoși superiori. *Mayer, Kelly și Marton* presupun că reserpina diminuează direct reactivitatea tisulară a glandei tiroide față de hormonul tireotrop. Cercetările făcute de *Milcu și colab.* pledează însă împotriva acestei presupunerii, deoarece ele au arătat că reserpina nu împiedică creșterea în greutate a glandei tiroide și modificarea morfologică după administrare de hormon tireotrop. Noi credem că reserpina diminuează excitabilitatea teritoriilor nervoase sensibile la carența de tiroxină. Tocmai de aceea nu au avut loc producția intensă de hormon tireotrop și modificarea morfologică a glandei tiroide. *Kuschke și Gruner* înșiră de asemenea acțiunea antagonistă a reserpinei față de tiroxină printre efectele centrale ale acestui medicament, deoarece el împiedică efectul hipermetabolizant al tiroxinei, dar nu și pe cel al dinitrofenoului cu acțiune periferică. Faptul că reserpina împiedică dezvoltarea hipertrofiei de compensare a glandei tiroide constituie o nouă dovadă în legătură cu rolul sistemului nervos central în apariția hipertrofiei de compensare a tiroidei. Această observație a fost relatată de *Velican și colab.* care administrînd clorhidrat au împiedicat la cobai dezvoltarea hipertrofiei de compensare a tiroidei.

Din experiențele noastre se pot desprinde următoarele concluzii practice :

În tratamentul hipertiroidismului administrarea de reserpină este indicată nu numai fiindcă influențează favorabil simptomele neurovegetative și diminuează metabolismul bazal ridicat, ci și fiindcă, în asociere cu tireostaticele moderează efectele secundare nefavorabile ale acestora, iar utilizată în completarea altor tratamente grăbește suprimarea efectelor lor secundare.

*Sosit la redacție : 27 februarie 1962.*

*Bibliografia la autori.*