

OBSERVAȚIILE NOASTRE EXPERIMENTALE IN LEGĂTURA CU EFECTELE TISULARE ALE HIBERNĂRII MEDICAMENTOASE

T. Maros, V. Mathé, I. Volkori

Cunoașterea mai aprofundată a mecanismului prin care își exercită acțiunea hibernarea medicamentoasă este și azi o problema de actualitate. Cu toate ca cercetările efectuate în acest domeniu confirmă în unanimitate multiplele acțiuni pe care le exercită clorpromazinele asupra funcțiilor organismului, este surprinzător că în vasta literatura de specialitate numărul observațiilor întemeiate pe cercetări morfologice e foarte redus. Unii autori, bazându-se pe constatări clinice, relevă efectele toxice ale clorpromazinelor asupra țesuturilor [Haase, Besson (8, 1), Mc. Hardy și colab. (9), Novitt și colab. (26), Schwarz și colab. (32), Trutschel (36),] fără să relateze însă rezultate de analiză microscopică. În ce privește efectele netoxice, găsim unele date și în lucrările lui Latorni (11). Lucrări publicate însă mai târziu se ocupă îndeosebi de efectele neuroplegice ale clorpromazinelor, fără să acorde atenția cuvenită aspectelor morfologice ale problemei.

Azi e unanim acceptată părerea potrivit căreia clorpromazinele influențează funcțiile celulelor și ale țesuturilor nu numai prin intermediul sistemului nervos, ci și în mod nenujocit; ba mai mult, efectul periferic poate fi uneori pe primul plan sau chiar exclusiv. Astfel, s-a dovedit că aceste medicamente influențează unele funcții celulare (ca de ex. inhibiția citochrom-oxidazei și a activității colinesterazei) numai pe cale periferică (Décsi, 7). În timp ce administrându-se doze mai mari decât cele terapeutice, ritmul creșterii scade (Peters și Lehr, 29), dozele curative obișnuite frânează procesul dezvoltării doar câteva zile (Burn, 5). Pentru efectele celulare periferice ale clorpromazinelor pledează și observația că aceste substanțe inhibează acțiunea stimuloare a hormonului tireotrop și a tiroxinei exercitată asupra metabolismului.

După Schaumkell (31) cauzele acestui fenomen rezidă în efectele amestecului hibernant de a diminua activitatea peroxidazei, fapt care se manifestă în toate organele.

Din cele de mai sus reiese că clorpromazinele influențează și pe cale directă capacitatea reactivă a țesuturilor, condiționând la nivelul acestora și modificări structurale.

În ultimii 10 ani, mai mulți dintre membrii colectivului catedrei noastre au studiat efectele tisulare ale clorpromazinelor. Credem că prezentarea rezumativă a cercetărilor efectuate este întemeiată, fiindcă se aduc unele elemente de informare pentru medicii și farmacistii noștri în legătură cu probleme mai puțin studiate, dar importante din punct de vedere practic, referitoare la acest grup de medicamente.

Studiind vindecarea plăgilor operatorii la animale tratate cu clorpromazine, Kaptany, și colab. (10) au constatat că plăgile cutanate s-au desclăcut mai ușor ca la martori, că procesul de vindecare s-a prelungit și că în unele cazuri s-au instaurat infecții

secundare. Aceste observații nu sînt în concordanță cu datele publicate de *Laborit, Huguenard* (12) și *Zurn* (40), conform cărora substanțele hibernizante nu au efect asupra vindecării plăgilor. În cursul investigațiilor noastre histologice, efectuate în scopul de a clarifica problema, am remarcat că la animalele tratate, tabloul histologic al tranșei de incizie prezintă unele particularități, deosebindu-se de cel al martorilor. În jurul plăgii apare o zonă hiperemică extinsă și un infiltrat inflamator masiv. Pe tranșa de incizie, epitelul este mai dezvoltat, iar foliculii piloși sînt prezenți în număr mai mare. În schimb, formarea fibrelor conjunctive în stratul subepitelial este mai puțin pronunțată, iar elementele celulare de origine mezenchimatoasă nu sînt atît de mature ca la animalele netratate.

Rezultate asemănătoare au fost înregistrate și în cursul cercetărilor făcute pentru studierea regenerării mușchilor scheletici după lezarea lor, observîndu-se că clorpromazinele intensifică proliferarea sarcomei. Și în acest caz, celulele țesutului de granulație au fost mai puțin mature și cicatricea conținea mai puține fibre conjunctive ca la martori (*Máthe, Czibalmos*, 21).

Aceste observații întăresc constatările anterioare ale lui *Mester, Kapitany* și *Nebel* (23) referitoare la organele parenchimatoase. Ei au arătat că la șobolanii supuși unei hibernații medicamentoase, procesul de organizare al plăgilor hepatice este mai puțin accentuat și se desfășoară într-un ritm mai lent ca la animalele sănătoase.

Proliferarea elementelor conjunctive și colagenizarea fibrelor de-a lungul marginilor plăgii apare mai tîrziu și fibrele întreges cheagului sanguin numai după un timp mai îndelungat. Cicatricea formată este mai lînă și se delimitază net de țesutul hepatic înconjurător. Pe lângă inhibiția țesutului conjunctiv se pare însă că medicamentele hibernizante exercită și o acțiune favorabilă asupra parenchimului hepatic, ceea ce se manifestă și printr-un număr mai mare de celule clare de tip Kretz-Adler. După unii (*Servello, Fazio* 34) aceste celule constituie sursa capacității regenerative a parenchimului hepatic.

După o hepatectomie parțială se remarcă un efect invers (*Maros, Seres-Sturm, Kovács, Katona* 20). În prima etapă a procesului de regenerare (pînă în ziua a 11-a), clorpromazinele inhibează sporul ponderal al regeneratului hepatic; mai tîrziu, diferențele ponderale dintre lotul martor și cel tratat se nivelează. Dacă se ia în considerare că îndepărtarea a doi lobi hepatici solicită procesele compensatorii ale organismului într-o măsură mai mare decît o simplă incizie a organului, evident că și efectul atenuant pe care-l exercită clorpromazinele asupra metabolismului, în astfel de cazuri, va fi mai eclatant.

Efectul se va traduce prin diminuarea ritmului de refacere a parenchimului hepatic pierdut. Rezultatele noastre concordă cu cele ale lui *Marconi* (14), potrivit cărora hibernarea împiedică în mod evident procesul de regenerare hepatică numai în primele 48 de ore. Odată procesul declanșat, ea nu mai poate influența regenerarea.

Mester și colab. (24) au studiat efectele clorpromazinelor asupra regenerării plăgilor renale produse pe cale experimentală. Rezultatele lor concordă cu observațiile relatate mai sus, deoarece și în acest caz, tabloul histologic se caracterizează printr-o inhibiție a proliferării conjunctive și prelungirea procesului de organizare. Cicatricea mai lînă ca la martori s-a delimitat liniar de parenchimul renal înconjurător.

Efectele clorpromazinelor asupra ischemiei renale formează obiectul unui studiu al lui *Véghelyi* și colab. (37) care au demonstrat că hibernarea medicamentoasă împiedică numai parțial metastarea leziunilor ischemice ale tubulilor epiteliali din rinichi. Efectul protector poate fi atribuit probabil diminuării nevoilor de oxigen ale țesuturilor, deși se poate admite că un anumit rol revine și paralizei tranzitorii a unor enzime celulare, ca de ex. peroxidaza. Contrar acestei opinii, *Scuttely* și colab. (33) au ajuns la concluzia că medicamentele hibernizante parează leziunile renale ischemice numai dacă se asociază refrigerării organismului.

Efectele clorpromazinelor asupra vindecării plăgilor de pancreas provocate pe cale experimentală au fost studiate de *Máthe* și colab. (22). La animalele tratate s-au pus în evidență, în apropierea sediului leziunii, celule glandulare neoformate. Pentru aprecierea originii și a valorii acestora sînt necesare studii ulterioare.

Efectele clorpromazinelor asupra regenerării peretelui intestinal lezat au fost cercetate de *Nebel* și colab. (28). Rezultatele lor confirmă datele mai recente referitoare la efectele tisulare ale substanțelor hibernizante. S-a demonstrat că amestecul hibernizant influențează favorabil fenomenul Reilly, alterările peretelui intestinal și iritația peritoneală consecutivă administrării de histamină în arterele mezenterice și ligaturii rețele venoase din mezentere. Prin administrarea unor doze terapeutice (5 mg/kg) se previne deci reacția generală a organismului, declanșată de factorul nociv local.

Efectele protectoare asupra țesuturilor mai diferențiate (epiteliul intestinal, peritoneu) sînt evidente, în timp ce procesul de maturizare a elementelor mezenchimatoase este stăvilit și în acest caz. Acest fapt se manifestă, alții prin prezența unor aderențe peritoneale circumscrise și mai puțin extinse ca la martori, cit și prin stinjenirea procesului de vindecare a plăgii peretelui abdominal (la animalele tratate desprinderea și vindecarea per secundum a rănilor este frecventă).

Capacitatea de rezorbție a peritoneului în condițiile hibernării medicamentoase a fost studiată de *Czibalmos* și *Máthé* (6). Carcătările lor arată că clorpromazinele împiedică prin deconectare centrală și prin diminuarea reacției peritoneale locale rezorbția serului fiziologic injectat în cavitatea peritoneală.

Dintre alterările tisulare declanșate pe alta cale, *Voškori*, *Lázur* și *Máthé* au studiat regenerarea tisulară consecutivă administrării intragastrice (prin esofag) a unei soluții de sodă caustică. Ei au ajuns la concluzia că clorpromazinele în doze mai mari ca cele terapeutice (10 mg/kg) intensifică regenerarea mucoasei esofagiene și gastrice, inhibînd totodată procesul de maturizare a elementelor conjunctive. Protrabiarea fibrozei este avantajoasă din punctul de vedere al prevenirii stricturilor tardive. Acești autori susțin cu stricturile consecutive intoxicațiilor cu sodă caustică pot fi eventual atenuate în terapia umană și prin folosirea clorpromazinelor, administrîndu-se în același timp medicamente care măresc capacitatea de rezistență a organismului.

Efectele hibernării medicamentoase asupra vindecării plăgilor miocardului au format obiectul unor cercetări efectuate de *Maros* și colab. (17). Practicînd incizii pe peretele atriului drept la animale răcite la 32°C cu circulația temporar suspendată, acești autori au studiat vindecarea plăgilor sub acțiunea clorpromazinei (5 mg/kg). Analizînd histologic tranșa de incizie a animalelor sacrificate după 5, 7, 12 și 30 zile, au stabilit că medicamentul administrat inhibează procesul de maturizare a celulelor de origine mezenchimatoasă, atenuînd totodată gradul reacției de corp străin din jurul firelor de sutură. În miocard s-au remarcat semne de hiperemie, iar histo-chimic în jurul firelor o reacție P.A.S. pozitivă. În continuare s-au studiat efectele clorpromazinei asupra epi-miocarditei traumatice și a alterărilor miocardului, consecutive masajului cardiac (16). La animalele tratate, modificările au fost mai puțin evidente, fapt care vine în sprijinul părerii unor autori că hibernarea exercită un efect atenuant asupra modificărilor miocardice de origine anoxemică (*Véghelyi*, 37). Din acest punct de vedere, merita atenție constatarea lui *Szabó*, potrivit căreia hibernarea medicamentoasă mărește rezistența miocardului față de anoxie.

Bazîndu-ne pe rezultatele cercetărilor noastre, credem că în acest caz, pe lîngă acțiunea antiinflamatoare și cea exercitată asupra funcțiilor enzimatice celulare, se manifestă și un efect protector, mai puțin clarificat, pe care clorpromazina îl are față de alterările hipoxice.

În afara influenței asupra regenerării țesuturilor alterate, clorpromazinele acționează și asupra funcțiilor compensatoare ale organelor. Astfel, amestecul hibernizant modifică multilateral procesul de hematogeneză. *Wunn* (39), administrînd clorpromazină la animale, a observat o întîrziere în regenerarea fiziologică a elementelor figurate din sînge, după o exsanguinare parțială. Eosinofilia și limfocitoza care apar consecvent în sîngele periferic și în froturile maduvei osoase, par să confirme presupunerea că hibernarea acționează asupra măduvei osoase și nu a depozitelor sanguine. Reacția medulară declanșată prin administrarea clorpromazinei are un caracter net limfoid, în opoziție cu reacția mieloidă consecutivă unor acțiuni stimulante ale sistemului nervos.

Studînd involuția uterului la animale castrate, *Neményi* (27) a constatat că hibernarea medicamentoasă de lungă durată retardează atrofia uterului. Mucoasa uterină

și păstrează structura sa de epiteliu cilindric sau cubic înalt și glandele sînt prezente în număr mai mare sub stratul epitelial ca la martorii castrați și netratați. Stroma peretelui uterin se atrofiaza mai puțin ca de obicei după castrare. În acest caz, clorpromazinele pot influența starea uterului nu numai prin efecte locale directe, ci și pe cale mijlocită, prin intermediul sistemului neuro-endocrin.

Potrivit unor date (Maros și colab. 15), clorpromazina poate produce tulburări ale ciclului ovarian, probabil acționînd asupra etajului diencefalic. La șobolani ea provoacă perioade de oestru neregulate (în ciclurile deranjate se intercalează perioade tranzitorii așa-numite „meta-dioestris”, caracterizate prin apariția elementelor dioestrului, pe lângă particularitățile de metaoestru). Szentkirályi (35) descrie modificări histologice în ovarul șobolanului albe tratate cu clorpromazină (atrofia stratului conjunctiv care limitează foliulul ovarian care dispar uneori complet). Concomitent cu hibernarea medicamentoasă, Maros și colaboratorii (15) au studiat efectele decorticării asupra ciclului genital. Efectele tisulare ale decorticării și deconectării centrale prin hibernarea medicamentoasă prezintă mai multe caractere comune. Modificările structurale ovariene consecutive distrugerii scoarței cerebrale (descrise de Baundurov 3) se asemănă cu cele ce se obțin după o administrare îndelungată de clorpromazine.

Adorján, Neményi, Kertész și Nébel (1) au încercat să influențeze printr-un tratament cu clorpromazina alterările tisulare cauzate de iradierea cu raze X și consecințele acestora. Animalele tratate au pierit mai cu seamă în prima săptămîină, iar cele netratate mai ales în a 4-a săptămîină. Modificările degenerative pricinuite de iradiere la animalele tratate au fost mai moderate ca la martori. Acești autori susțin că moartea precoce și într-o proporție mai mare a animalelor din lotul tratat se datorește deconectării centrale, explicație care nu concordă cu cercetările lui Baclasse și Maros (2) al căror rezultat arată ca sensibilitatea la iradiere a întregului organism și a unor țesuturi nu poate fi influențată prin administrare de clorpromazină (în schimb, refrigerarea mărește rezistența organismului față de iradiere).

Faptul că clorpromazinele acționează asupra reactivității țesuturilor nu numai funcțional, ci și pe cale morfologică, reiese și din observațiile în legătură cu vindecarea plăgilor cerebrale. Maros și colab. (18) au demonstrat că aceste substanțe modifică procesul de vindecare a plăgilor cerebrale experimentale. Efectele se traduc prin inhibiția reacției nevrolgice cu caracter progresiv, a fagocitozei și a procesului de fibroză; datorită acestei inhibiții organizarea plăgilor se prelungește. Modificările survenite sînt manifestări parțiale ale efectelor metabolice generale (centrale și periferice) pe care le exercită clorpromazinele asupra elementelor mezenchimatoase.

Administrarea îndelungată a clorpromazinei provoacă la șobolanii albi și cobai deschiderea incizurilor Schmidt-Lantermann ale nervilor periferici (19). Extinderea acestor modificări reactive depinde în mare măsură de reactivitatea individuală a organismului. Date fiind aceste observații în caz de administrare îndelungată în scop terapeutic putem conta pe unele efecte toxice la nivelul nervilor periferici.

Rezulta deci că pe lângă multiple efecte funcționale, clorpromazinele acționează și sub aspect morfologic, fapt important din punct de vedere practic. Aceste efecte sînt unele favorabile, altele desavantajoase din punctul de vedere al funcțiilor organismului. Cercetările noastre relevă faptul că țesuturile care derivă din diverse faze embrionare reacționează în mod deosebit sub efectul clorpromazinelor. Dozele de 5-10 mg/kg exercită un efect protector față de alterările tisulare de origine mecanică, chimică și acută, creînd condiții avantajoase proceselor de restaurare. Se pare că aceste substanțe intensifică regenerarea epiteliului gastric și intestinal, în timp ce efectul asupra ficatului depinde de starea funcțională a organului (regenerarea ficatului integral este influențată favorabil, în schimb cea a ficatului rezecat e inhibată în primele zile consecutive manevrei mublante).

În doze de 10 mg/kg clorpromazinele stăvilesc procesul de maturizare a elementelor mezenchimatoase, formarea cicatricilor grosolane. Utilizarea lor terapeutică poate fi luată în considerare în cazul cînd dorim să împiedicăm proliferarea țesutului conjunctiv și să obținem un efect protector asupra organelor parenchimatoase și asupra

anunilor epitelii (ca de ex. în tratamentul stricturilor esofagiene, după intoxicații cu sodă caustică).

Efectele epitelio-protectoare și cele de stimulare a procesului de regenerare se manifestă direct, sau (și aceasta pare mai verosimil) indirect, prin influența elementelor mezenchimatoase. Stînjerea fibrozei se explica în parte printr-un efect local de micșorare a metabolismului tisular și prin deconectare centrală. Probabil că un anumit rol are și acțiunea mobilizatoare de ACTH și Cortison a clorpromazinei, care influențează procesul inflamator și proliferarea conjunctivă. Din cercetările noastre reiese că aceste substanțe exercită un efect defavorabil asupra vindecării plăgilor operatorii, fiindcă împiedică fibrozarea, diminuând astfel rezistența cicatricelor, ceea ce favorizează infecțiile secundare și complicațiile postoperatorii. Observațiile noastre concordă cu datele mai recente ale lui *Lindsay și Walker* (13) potrivit cărora unui derivați de clorpromazină (Promethazin) frînează procesul de colagenizare, predispun la rupturi spontane creînd condiții prielnice infecțiilor secundare ale rănilor. După administrare de clorpromazină am înregistrat în mod constant o hiperemie în organe și țesuturi, ca și autorii menționați care atrag atenția asupra semnelor de stază frecvent întâlnite. La interpretarea acestui fenomen, trebuie să ne mărginim tot la explicații probabile. Cu totul particulară poate fi considerată acțiunea inhibitoare asupra proliferării nevroglie a clorpromazinei, care se manifestă nu numai local (în preajma leziunii), ci și pe toată întinderea creierului.

Efectele tisulare ale acestor medicamente larg folosite în terapie, asupra cărora am încercat să dăm o privire de ansamblu, pot fi clarificate mai îndeaproape numai prin cercetări histochimice și de microscopie electronică.

Sosit la redacție: 22 ianuarie 1963.

Bibliografie

1. ADORJAN A., NEMENYI E., KERTESZ E., NEBEL L.: Efectele tratamentului cu lărgații asupra leziunilor provocate prin iradieri cu raze X. A III-a Sesiune a cercurilor științifice Tg. Mureș (1958); 2. BACLASE F., MAROIS M.: C. R. Acad. Sci., Paris (1954), 238, 1926; 3. BAJANDUROV B. I.: Troičeskaia funkția golovnovo mozga. Medgiz. Moscova (1949); 4. BESSON F., Schw. med. Wschr. (1956), 37, 1020; 5. BURN J. H.: Proc. Roy. Soc. Med. (1954), 47, 617; 6. CZIMBALMOS I., MATHE V.: Modificările de absorbție și ale tendinței de a forma aderente la peritoneul lezat sub influența lărgațului. A VI-a Sesiune a cercurilor științifice Tg. Mureș (1959); 7. DECSI L.: Acta Physiol. Hung. (1956), 10, 387; 8. HAASE K. E.: Dtsch. med. Wschr. (1955), 80, 280; 9. Mc. HARDY G., Mc. HARDY R., CANALE S.: Gastroenterology (1955), 29, 2, 184; 10. KAPITANY A., MESTER T., MATHE V., NEBEL L.: Efectele hibernării asupra vindecării plăgilor cutanate. A III-a Sesiune a cercurilor studențești (1958); 11. LABORIT H., HUGUENARD P.: Pratique de l'hibernotherapie en chirurgie et en medecine. Masson, Paris (1954); 12. LABORIT H., HUGUENARD P.: Presse Méd. (1952), 60, 1456; 13. LINDSAY W. K., WALKER F. G.: Plast. Reconstr. Surg. Transplant. Bull. (1961), 28/6, 634; 14. MARCONI G.: Arch. "De Vecchi" Anat. Pat. (1958), 28/1, 203; 15. MAROS T., NEBEL L., MESTER T., KAPITANY A., SZENTKIRALYI A.: Kiserl. Orvostud. (1958), 4, 405; 16. MAROS T., CSIKY M., SERES-STURM L., MATHE V.: Ceskoslovenska Morfologie (1961), 4, 431; 17. MAROS T., CSIKY M., SERES-STURM L., MATHE V.: Arch. Mal. Coeur (1961), 6, 690; 18. MAROS T., CSIKY M., SERES-STURM L.: Acta Morph. Acad. Scient. Hung. (1961), 1, 64; 19. MAROS T., LAZAR L.: Archiv Patol. (Moscova) (1962), 7, 60; 20. MAROS T., SERES-STURM L., KOVACS V. I., KATONAI B.: Spitalul (1962), LXXV, 2, 147; 21. MATHE V., CZIMBALMOS L.: Spitalul (1960), LXXIII, 1, 73; 22. MATHE V., CZIMBALMOS I., INCZEFTY ZS., FAKO A.: Regenerarea plăgilor experimentale ale pancreasului sub influența clorpromazinei. A V-a Sesiune a cercurilor științifice Tg. Mureș (1960); 23. MESTER T., KAPITANY A., NEBEL L.: Revista Medicală (1958), 1, 40; 24. MESTER T., KAPITANY A., MATHE V., NEBEL L.: Kişerletes vesesértés regenerációja hibernatoban. A II. Sesiune a cercurilor studențești Tg. Mureș (1958); 25. MORARI I., QUSI I., NINES C., COTIȚI C., VOINESCU S.: Morf. norm. și pat. (Buc.) (1961), 6/3, 273; 26. MOVITT E. R., MEYER M. A., SNELL A. M., GOLDMANN

26. L. GIPSON I. R., SULLIVAN B. H., WEBSTER I. G., STONE R. B.: Arch. des mal. de l'app. dig. et des mal. de la nutr. (1956), 45, 9, 220; 27. NEMÉNYI J.: Efectele hibernației asupra evoluției uterului la șobolancele castrate (lucrare p. diploma de stat) Tirgu-Mureș (1959); 28. NEBEL L., KAPITÁNY A., MESTER T.: Revista Medicala (1957), 4, 17; 29. PETERS K., LEHR H.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. (1951), 60, 167; 30. REILLY J., TOURNIER F.: Bull. Acad. Méd. (1953), 137, 385; 31. SCHAUWKELL K. W.: Klin. Wschr. (1955), 33, 282; 32. SCHWARZ F.: Schw. med. Wschr. (1956), 24, 718; 33. SCULTÉTY S., JAKI G., BACHRACH D., KORPASSY B.: Schw. med. Wschr. (1956), 86, 1023; 34. SERVELLO M., FAZIO A.: Chir. e Pat. Sperim. (1956), 4/8 837; 35. SZENKIRÁLYI A.: Egyes hibernizáló szerek hatása fehérpatkányok ovariumának szerkezetére és ivari ciklusára (lucrare p. diplomă de stat) (1959); 36. TRÜTSCHHEL W.: Shaw med. Wschr. (1956), 86, 21, 634; 37. VEGHÉLYI P.: A mesterséges hibernáció. Akad. Kiado, Bp., (1959); 38. VOFKORI J., LAZAR J., MATHE V.: Revista Medicala (1962), 1, 59; 39. WUIN E.: A hibernatio hatása a vérképzésre (lucrare p. diploma de stat) Tg. Mureș (1959); 40. ZURN L.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. (1952), 60, 140.