

Disciplina de fiziopatologie (cond.: șef de lucrări Magda Mózes, doctor în medicină)  
și disciplina de morfopatologie (cond.: conf. F. Gyergyay, doctor în medicină)  
ale I.M.F. din Tg.-Mureș

## PARODONTOPATIE LA ȘOBOLANI DUPĂ TRATAMENTUL CU MEDICAMENTE CE ACȚIONEAZĂ LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Magda Mózes, Olga G. Pálffy, A. Antalffy, M. Vitos, I. Steli

Prin parodontopatii se înțeleg afecțiunile multicauzale și cronice ale parodontiului marginal, a căror consecință este liza parodontiului. Ca urmare posibilitatea de masticatie scade, dinții se mobilizează, se deplasează și în sfârșit cad.

După *Parma* (3) caracteristicile principale ale parodontopatiilor sînt următoarele:

- procesul patologic incepe la marginea gingiei și se extinde spre regiunea apicală,
- de cele mai multe ori procesul nu se limitează la un singur dinte, ci cuprinde toată dentiția sau o bună parte a acesteia,
- afecțiunea are un caracter cronic,
- boala arată o tendință de extindere permanentă, de obicei nu regresează și nu se vindecă spontan.

Parodontopatiile nu pot fi atribuite unei singure cauze. Noxele care le declanșează pot fi cauze locale, loco-regionale și generale. Acestea din urmă, micșorează rezistența organismului și capacitatea de regenerare a oaselor. În această grupă se încadrează avitaminozele, bolile metabolice și neuro-endocrine, tulburările de circulație și alergia. Un rol hotărîtor îl joacă disfuncția sistemului nervos central. *Usineviciu* (4) a demonstrat prin cercetări EEG pe material clinic și experimental (ligaturarea nervului mandibular), fagocitoză provocată și pletismografie la adrenalină, existența unui dezechilibru cortico-hipotalamo-reticular și faptul că tratamentul disfuncției nervoase duce la ameliorarea leziunii locale.

Plecînd de la concepția cortico-viscerală a parodontopatiilor noi, am produs un dezechilibru între procesele de excitație și inhibiție la nivel cortical

și subcortical — pe cale medicamentoasă — și am urmărit efectul asupra parodontiului. Totodată am cercetat și efectul administrării per orale a fenitoinului.

### Material și metodă

Experiențele au fost efectuate pe 100 șobolani, cu greutatea medie de 106 g. Împărțiți în 5 grupe. Timp de 12 săptămâni animalele au fost tratate i. p. după cum urmează:

1. 1.5 mg/100 g benzedrină;
2. benzedrină și 5 mg/100 g fenobarbital;
3. 2 mg/100 g coffeinum Na benz.;
4. cafeină și 40 mg/100 g uretan.

Animalele din aceste 4 grupe au fost expuse zi și noapte, încontinuu, luminii unui bec de 500 W de la o distanță de 1 m.

5. animalele din această grupă au primit zilnic 2 tablete de fenitoină dizolvate în 50 ml de lapte.

Am folosit animale tinere, considerând că astfel intervenția noastră va fi mai eficientă. Tocmai de aceea, administrarea acestor medicamente care intensifică arderile, micșorează pofta de mâncare și produc o stare de hiperexcitabilitate, a dus în cursul celor 12 săptămâni de tratament la pierirea multor animale.

### Rezultate și interpretarea lor

1. Din cele 20 de animale tratate cu benzedrină au murit 10, restul șobolanilor s-au dezvoltat slab și au crescut în greutate doar cu 18%. Comportarea lor a fost caracteristică medicamentului. La 80% a animalelor rămase în viață am observat modificări la nivelul parodontiului. La 5 șobolani am constatat gingivită gravă, cu simptome caracteristice: hiperemie, edem, lividitate, tumefiere și sîngerare abundentă la examinare. La 3 animale am observat semnele caracteristice ale parodontopatiilor: din punga gingivală la presiune curge o secreție muco-puro-sanguinolentă și mobilitate de gradul II a dinților frontali inferiori. În urma exudației și a sîngerării s-a depus piatră de culoare neagră. La 2 animale parodontiul a rămas intact.

Leziunile găsite în această serie de experiențe se localizează cu precădere la nivelul peretelui alveolar osos, fiind reprezentate printr-un proces de resorbție lacunară și atrofia peretelui alveolar osos cu creșterea caracterului său spongios.

2. Din cele 20 de animale tratate cu benzedrină și fenobarbital au pierit 8, restul au crescut în greutate cu 21%. La majoritatea șobolanilor n-am constatat modificări ale parodontiului, doar la 3 animale am observat semnele gingivitei.

La aceste animale, histologic se prezintă deosebit de accentuat un proces de parodontită marginală progresivă, asociată cu resorbție și rarefiere osoasă. Se remarcă în mod deosebit deplasarea încreției epiteliale aproape de virful rădăcinii dintelui.

Benzedrina este un alcaloid natural, simpatico-mimetic, vasoconstrictor. Excită scoarța cerebrală probabil direct, precum și prin formațiunea reticulară. Are efect pozitiv indirect și asupra centrului respirator. Este o substanță adrenergică centrală. Prin faptul, că în sistemul nervos inhibă monoaminooxidazele, duce la acumularea noradrenalinei, care excită formațiunea reticulară (1, 2).

Fenobarbitalul are un efect sedativ, hipnotic și anticonvulsivant. Acționează asupra scoarței cerebrale și a formațiunii reticulare (1, 2).

Efectul benzedrinei asupra parodontiului dovedește că excitarea scoarței cerebrale și a formațiunii reticulare, asociată de excitarea luminoasă continuă, produce un dezechilibru funcțional atît de grav, al sistemului nervos central, înet declanșează parodontopatie. Fenobarbitalul nu poate să suspende acest efect.

3. Din grupa animalelor tratate cu cafeină au murit 4. Jumătatea grupei a fost alcătuită dintr-un soi de șobolani negru-albi probabil mai rezistenți față de cafeină,



Fig. nr. 1: Cultură de celule R<sub>1</sub>CA la 24 ore după infecție cu virusul herpetic. Colorația Mann. Inmersie.



Fig. nr. 3: Cultura R<sub>1</sub>CA la 2 ore după infecție cu virusul herpetic. Microscopie electronică. 17.000 X.

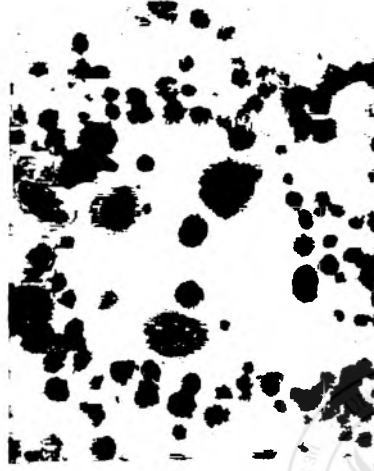


Fig. nr. 2: Cultura R<sub>1</sub>CA la 48 ore după infecție, cu virusul herpetic. Colorație Mann. Ob. 30 X.



Fig. nr. 4: Cultura R<sub>1</sub>CA la 24 ore după infecție cu virusul herpetic. 25.000 X.

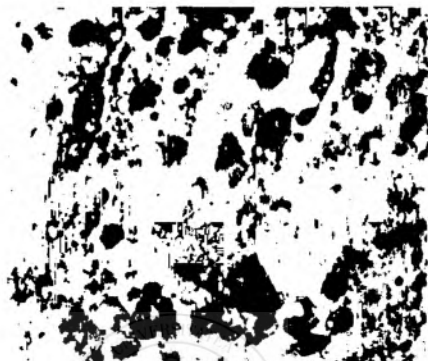


Fig. nr. 5: Cultură de celule R<sub>1</sub>CA la 48 ore după infecție cu virusul herpetic, 25.800 X.

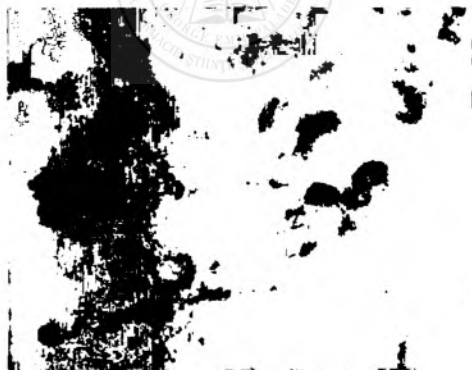


Fig. nr. 7: Cultura R<sub>1</sub>CA la 120 ore după infecție cu virusul herpetic, 62.100 X.

# VIRUSULUI HERPETIC ÎN CULTURI DE CELULE R<sub>1</sub>CA



Fig. nr. 6: Cultura R<sub>1</sub>CA la 96 ore după infecție cu virusul herpetic. 39.100 X.

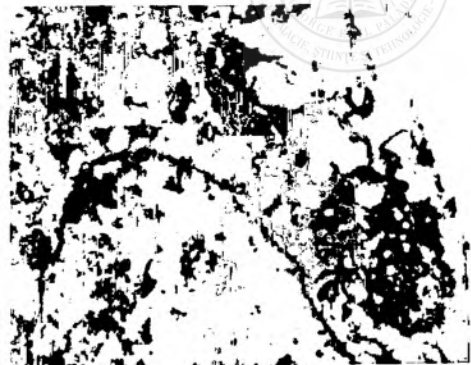


Fig. nr. 8: Cultura R<sub>1</sub>CA la 96 ore după infecție cu virusul herpetic. 39.100 X.

La 72 ore, în celulele rămase aparent intacte se pot observa incluziuni mici cu tendința de incluziogeneză, care se observă microscopic prin colorația roșie, respectiv violaceu-albastră cu colorantul Mann. La 96 ore, respectiv 120 ore, vacuolizarea citoplasmei celulelor distruse ne indică doar existența pe alocurea a acestui component celular, restul fiind format dintr-o incluziune nucleară mai mare sau mai mică, uneori formînd și haloul caracteristic.

La microscopul electronic în faza de adsorbție, de 2 ore (fig. 3), se observă particule virale care sînt adsorbite de suprafața celulelor. La 4 ore aceste particule se găsesc intracitoplasmatic fără însă a se manifesta lezarea nucleului. La 6 ore citoplasma conține elemente virale mici, probabil datorită începerii descompunerii peretelui viral, faza de eclipsă nefiind încă începută. Citoplasma celulară prezintă vacuolizări, iar ceilalți componenți celulari se condensează. Pînă la 12 ore nu am detectat prezența virusului neformat nici în citoplasmă, nici în nucleu. După acest interval apar în nucleu primele neformate virale extrem de mici, cu o singură membrană, citoplasma celulară este complet vacuolizată și elementele virale ies rapid în aceste vacuole. La 14 respectiv 16 ore, în nucleu se acumulează particulele virale mai ales în apropierea membranei nucleare, iar nucleolul trece printr-o fază de transformare, probabil ulterior locul lui fiind ocupat de incluziuni. La 18 ore formarea incluziunilor este în faza caracteristică pentru virusul herpetic. Pe lîngă unele elemente virale în citoplasma vacuolizată în nucleu se observă diferite perioade ale incluziogenezei, evidențiindu-se forme electrondense de diferite mărimi care conțin corpusculi virali.

La 24 de ore membrana nucleară nu mai este decelabilă, nucleoplasma este neomogenă și presărată de elemente virale izolate sau formînd agregate (fig. 4). La 48 de ore incluziogeneză prezintă un stadiu mai avansat și mai bine evidențiat (fig. 5). La 96 de ore virusurile neformate prezintă un miez central și se găsesc din abundență în citoplasmă (fig. 6), sau în vacuolele acesteia. Totodată se observă o aglomerare de particule respectiv agregate incomplete care par a imita o incluzie citoplasmatică. Nucleul în unele celule, deși nu este ocupat de incluzie, este descompus cu cromatina dispersată. Corpusculii elementari pe lîngă un miez central prezintă și membrana obișnuită, sînt maturizați și se elimină din celule la 120 ore (fig. 7). Este foarte important de menționat prezența incluziunilor intracitoplasmatică, deși sînt într-un procentaj scăzut (fig. 8).

### Discuții

*Rudder* (14) a constatat că timpul de acumulare a ADN-viral este între 4—14 ore, perioada de eclipsă este limitată la 3—12 ore după inoculare. *Levitt* (9) a stabilit această perioadă între 3—11 ore. În cercetările noastre, perioada de eclipsă pare a fi mult mai redusă situîndu-se între orele 6—12 după infecție, deși trebuie să menționăm că aceasta variază într-o populație dată. Alți cercetători (3, 4, 17) au verificat prezența particulelor virale în diferite organe ale animalelor infectate cu virus sau chiar la om, însă nu au putut stabili perioada de eclipsă. Referindu-se la incluziogeneză, *Rapp* și *Hsu* (11) constată că după 14 ore de la inocularea celulelor virusul poate fi detectat și după alte 14 ore începe incluziogeneză. Maturizarea și eliberarea virusurilor din celule au fost observate de acești autori la 20 ore după inoculare. Majoritatea cercetătorilor (5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 20) sînt de acord că maturizarea virusului se produce la 20—24 de ore. *Szántó* (18) constată apariția acestei faze la unele tulpini de virusuri herpetice la 37—38 ore după infecție. *Roizman* (13) atrage atenția asupra rolului deosebit al pH-lui

în mecanismul de resintetizare virală. Starr (15), folosind metoda imuno-fluorescenței constată în cazul virusului vaccinal, după 4 ore de la inoculare prezența corpusculilor elementari în citoplasma celulei pe ariile care corespund cu ribosomii la nivelul cărora se sintetizează proteinele virale.

În cursul cercetărilor noastre am verificat resintetizarea virusului herpetic într-o populație și nu la nivelul unei singure celule izolate, drept care variațiile fazelor pot fi diferite. Particulele virale observate în citoplasmă la 6 ore după infecție și nedebărate încă de înveliș nu pot prezenta stadiul de eclipsă. În acest caz, după trecerea perioadei menționate începe faza de eclipsă, care se termină la 12 ore timp după care virusurile sînt decelabile nu numai în nucleu ci în unele cazuri chiar și în citoplasmă. Eliminarea unor particule virale din nucleu se produce deci deja la 12 ore după infecție adică imediat după terminarea fazei de eclipsă. La 24, 48, 96 și 120 ore, virusurile se maturizează în citoplasmă, se formează incluziunile nucleare și, deși rareori, chiar și în citoplasmă. Dacă prin colorația Mann la microscopul fonic, incluziile se observă după 24 de ore, la microscopul electronic aceste faze ale incluziogenezei se observă cu mult mai înainte. Pentru aceste considerente trebuie ținut cont de lanțul reacțiilor intercelulare de inocularea celulelor, care sînt neomogene și cu diferite receptivități, aflindu-se totdeauna în cele mai variate stadii în raport cu virusul infectant.

### Concluzii

Cultura R<sub>1</sub>CA este aptă pentru urmărirea fazelor de resintetizare a virusului herpetic, deoarece celulele infectate nu se desprind de pe peretele flaconului nici după 120 ore de la infectarea lor, perioadă în care se pot observa fazele resintetizării virale. La microscopul fonic e.c.p. începe să se evidențieze la 16 ore, incluziogeneza la 24 ore, dar microscopul electronic ne indică apariția acestor faze cu mult timp mai înainte. Este de remarcă că în citoplasma celulelor se pot detecta incluzii într-un număr redus, ceea ce a dat naștere pînă în prezent discuțiilor, în cazul virusurilor de tip ADN negîndu-se uneori chiar prezența lor. Pentru elucidarea acestor probleme se impune urmărirea resintetizării virale la nivelul unei celule izolate.

Sosit la redacție: 11 martie 1968.

### Bibliografie

1. ABRAHĂM AL., POP D. POPA DOINA: Rev. Med. (1967). 3—4, 275; 2. ABRAHĂM AL., POP D. POPA DOINA: Sub tipar; 3. HADER W. și colab.: Canad. Med. Ass. J. (1967). 96, 1565; 4. HAMAR MATILD: Bőrgyógy. Vener. Szle. (1964). 1, 26; 5. HAMPAR B., KOPELAND M. Y.: J. Bacteriol. (1965). 1, 205; 6. HAMPAR B.: J. Bacteriol. (1966). 5, 1959; 7. HAMPAR B.: J. Bacteriol. (1966). 5, 1965; 8. HAMPAR B.: Bacteriol. (1966). 6, 1741; 9. LEVITH JULIA, BECKER Y.: Israel J. Med. Sci. (1966). 5, 561; 10. PARKER J.D.J., BANATVALA J. E.: Brit J. Vener. Dis. (1967). 3, 212; 11. RAPP F., HSU T. C.: Virology (1965). 25, 401; 12. ROIZMAN B.: Virology (1961). 13, 387; 13. ROIZMAN B.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1965). 119, 1021; 14. RUDDER J.: Arch. Opht. (Paris). (1965). 3, 257; 15. STARR T. J. și colab.: Texas Rep. Biol. Med. (1967). 25, 281; 16. STEVE BOCCIARELLI D. și colab.: Virology (1966). 30, 58; 17. SWANSON J. L., CRAIGHEAD J. E., REYNOLDS E. S.: Lab. Invest. (1966). 12, 1966; 18. SZÁNTÓ J.: Acta Virologica (1960). 6, 380; 19. CHITWOOD L. A., BRACKEN E. C.: Virology (1964). 24, 116; 20. UDY OLSHEVSKY, J. LEWITT, BECKER Y.: Virology (1967). 33, 323.