

Catedra de anatomie umană și medicină operatorie (cond.: prof. dr. T. Maros,
doctor-docent, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale)
a I.M.F. Tirgu Mureș

CONTRIBUȚII CU PRIVIRE LA SEMNIFICAȚIA BIOLOGICĂ A REAȚIEI STEATOGENE A FICATULUI

dr. T. Maros, dr. L. Seres-Sturm

Acumularea de substanțe lipidice în ficatul rezecat a fost interpretată în literatura de specialitate sub variate unghiuri de vedere. Unii autori susțin că acest fenomen este consecința modificărilor degenerative ce au loc în ficatul rezidual pe fondul unei hipoxii locale (1) cauzată de insuficiența circulației consecutivă hepatectomiei parțiale (2). Alți cercetători sînt de părere că încărcarea grasă a ficatului, apărută în asemenea condiții, este expresia tulburărilor generale ale metabolismului lipidic (3) care se traduc prin depozitarea temporară în celulele hepatice a produșilor metabolici intermediari (4), fie ca urmare a mobilizării active a grăsimilor din depozite (5, 6, 7, 8), fie ca expresia unei încărcări pasive ce se datorește capacității reduse a ficatului amputat de a metaboliza lipidele (9, 10, 11).

Independent de mecanismul care stă la baza acumulării lipidelor hepatice, mulți autori susțin părerea că acest fenomen ar fi corelat cu intensitatea proceselor de refacere ce se petrec în ficat după o rezecție parțială (12, 13, 14, 15, 16), unii din ei identificînd chiar fracțiunile lipidice cu acțiune mitogenă extrase din ficatul necrobiotic (17, 18, 19).

Pornind de la ideea că lipidele acumulate în ficat după hepatectomia parțială au un rol energetic în stimularea și susținerea proceselor de refacere, am studiat experimental pe de o parte relațiile dintre gradul steatozei și indicatorii regenerării hepatice (20), iar pe de altă parte raportul dintre compoziția chimică a lipidelor mobilizate și fenomenele celulare ale regenerării hepatice (21). În lucrarea de față dăm sinteza acestor investigații

Material și metodă

În prima etapă a cercetărilor am efectuat hepatectomii parțiale, după metoda lui Higgins și Anderson, pe un lot de șobolani martori (125 animale) și pe mai multe loturi de șobolani, care înainte și după această intervenție au fost supuși unui tratament hepato-stimulator (O_2 administrat pe cale peritoneală, hidrolizate de ficat, acid fulvic, extracte vegetale etc.), respectiv hepato-inhibitor (suboxigenare, radiații cu raze X, Largactyl, Cortison), totalizînd un număr de 594 animale. Detaliile cu privire la tehnica de lucru sînt descrise într-o lucrare recent apărută (22).

Am urmărit comparativ cîștigul ponderal hepatic, gradul steatozei hepatice (pe lame colorate cu Sudan III), procentul figurilor de mitoză și al celulelor binucleate, la intervale de 24 ore, 3, 7, 14 și 21 de zile după hepatectomie.

În etapa a doua am studiat variațiile cantitative ale lipidelor simple și complexe în cursul regenerării hepatice, pentru a deduce relația unora dintre acestea cu intensitatea fenomenelor de diviziune celulară. În scop comparativ am folosit

un lot „M” format din 7 șobolani sănătoși, la care am determinat fracțiunile lipidice în condiții normale.

Șobolanii din lotul hepatectomizat „He”, în număr de 25, au fost sacrificați la intervalele de timp menționate mai sus. Un fragment al ficatului scos a fost fixat în formol (10 %) și colorat cu Sudan III. Din partea rămasă a organului, am determinat cantitativ fracțiunile lipidice cu metoda folosită de autorii care au efectuat studii asemănătoare (19), descrisă mai pe larg într-o lucrare anterioară (21).

Rezultate

Raportul dintre gradul steatozei hepatice și valorile medii care redau intensitatea fenomenelor de regenerare hepatică la animalele supuse tratamentului hepato-stimulator și hepato-inhibitor este ilustrat de graficul 1 și 2.

Din grafic rezultă că în cazul acțiunii stimulative steatoza hepatică este mai redusă ca la martori, iar procentul mitozelor scade treptat în perioada consecutivă hepatectomiei. În schimb, hepatocitele binucleate prezintă o ascensiune vădită, de același sens cu creșterea în greutate a ficatului rezidual până la sfârșitul perioadei de observație.

Din cele de mai sus reiese că factorii inhibitori provoacă o reacție steato-genă netă, care persistă și la 3 săptămâni după hepatectomie. Mitozele reacționează ca la grupul anterior, dar la valori scăzute față de acesta din urmă. Procentul hepatocitelor la început oscilează, pentru ca după 14 zile să se redreseze, sau să scadă sub nivelul inițial.

Așadar, în primul caz gradul steatozei scade proporțional cu creșterea hepatocitelor binucleate, pe când în cazul al doilea situația este contrară, rezultând o divergență a valorilor în timp.

Până când sub raportul mitozelor în unele cazuri există o discrepantă vădită între proporția acestora și gradul steatozei (vezi cazul Juvocirrhoului și al Largactylului în zilele 14 și 21), celulele binucleate reflectă în mod consecvent creșterea în greutate a ficatului amputat.

Tabelul nr. 1. ilustrează valorile cantitative ale fracțiunilor lipidice din ficat, redată în mg/1 g de țesut hepatic uscat, la diferite intervale de timp după rezecție.

Din cifrele cuprinse în tabel rezultă o sporire statistic semnificativă a lipidelor totale în primele 72 ore după hepatectomie, evidențiable și în ziua a 7-a, cu revenire la normal până în ziua a 21-a. Același fenomen se remarcă și sub raportul lipidelor simple.

Dintre lipidele complexe numai monoamino-fosfatidele se mențin la valori semnificativ mărite în raport cu martorii. Din aceasta se poate deduce faptul că nivelul crescut al lipidelor totale se datorește sporirii lipidelor simple și — în oarecare măsură — lecitinelor și cefalinelor.

Discuții

Creșterea remarcabilă a lipidelor totale în prima săptămână după hepatectomia parțială a fost observată mai recent și de alți autori (23), fiind considerată drept expresia sintezei mai accentuate de gliceride și fosfolipide în ficatul pe cale de regenerare (24). Potrivit unor date de microscopie electronică, steatoza hepatică postrezecțională s-ar datora intensificării transportului de lipide din spațiul Disse înspre hepatocite, printr-un mecanism de pinocitoză (25), servind ca resursă de energie la acoperirea nevoilor metabolice ale ficatului solicitat prin rezecție (26).

Se cunoaște mai de mult că acumularea lipidelor în primele 24 de ore după hepatectomie este însoțită de reducerea glicogenului hepatic (27, 28, 29, 30, 9, 31, 10, 11), ceea ce reflectă după unii autori posibilitatea celor două substanțe furnizoare de energie de a se transforma una în alta, după cerințele metabolice ale procesului regenerativ (4, 32, 33).

T. MAROS, I. SERES-STURM: CONTRIBUȚII CU PRIVIRE LA SEMNIFICAȚIA BIOLOGICĂ A REACȚIEI STEATOGENE A FICATULUI

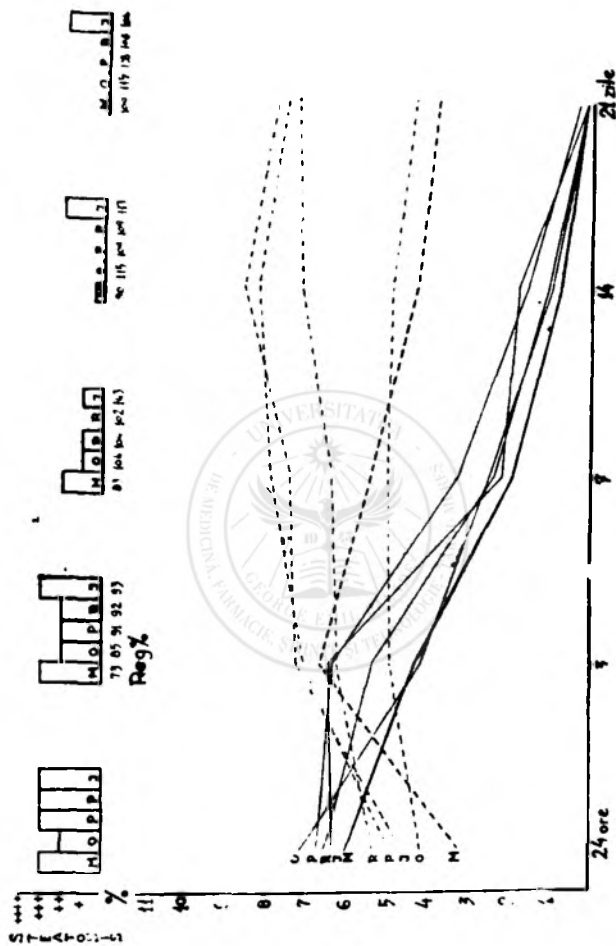


Fig. nr. 1: H. stim. M=mariori, O=oxigenoperitoneu, P=Proheparum, R=Ripason, J=Juvocirrhohol. In grafic înălțimea coloanelor ilustrează gradul steatozei; pe ordonată figurează valorile procentuale medii ale indicelui de mitoză (—) și ale hepatocitelor binucleate (---) raportate la cîte 2000 de celule hepatice la fiecare animal

T. MAROS, L. SERES-STURM: CONTRIBUȚII CU PRIVIRE LA SEMNIFICAȚIA BIOLOGICĂ A REACȚIEI STEATOGENE A FICATULUI

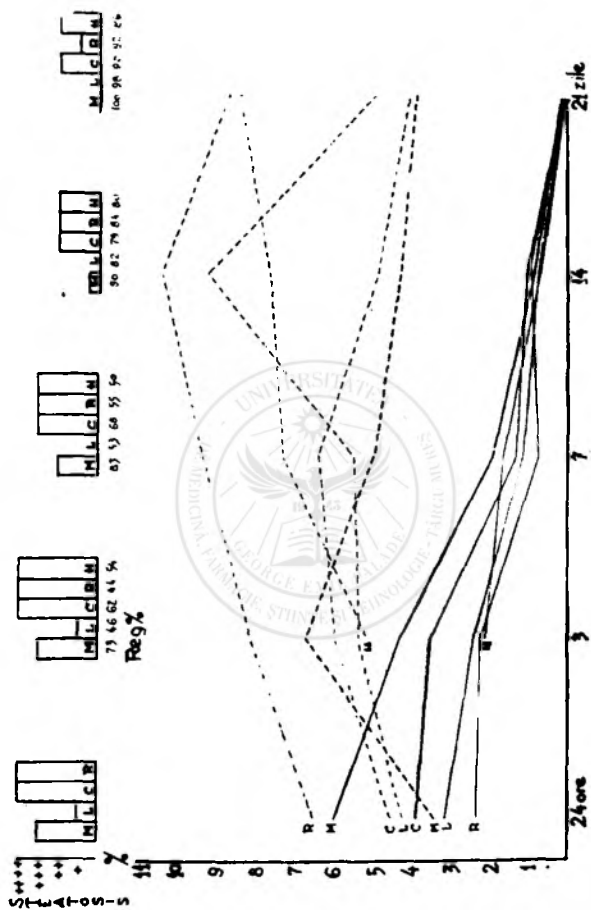


Fig. nr. 2: H= inhib. M= martori, L=Largactyl, C=Cortison, R=raze X, H=suboxigenare. In rest, legenda graficului este identică cu a celui precedent

Tabelul nr. 1

Componente	Martori	Hepatectomie parțială					
		24 ore	3 zile	7 zile	14 zile	21 zile	
Lipide totale	148,8±6,7	237±5,1 0,001	345,7±19,3 0,001	180,6±9,8 0,01	168,4±7,2	155,6±7,7	
Lipide simple	38,1±4,8	117,3±5,2 0,001	210,7±20,9 0,001	56,1±11,0 0,05	52,2±7,8	38,3±4,8	
Lipide complexe	102,2±3,2	131,3±3,7 0,001	123,0±4,0 0,01	115,7±4,4 0,05	111±4,2 0,05	13±3,7 0,05	
							Monoamino- fosfatide
							Diamino- fosfatide
Fosfatide	3,2±0,1	3,1±0,5	3,1±0,3	2,9±0,2	3,0±0,3	2,9±0,2	
Lipide azotate nefosforate	1,6±0,1	1,7±0,3	1,5±0,2	1,4±0,1	1,4±0,2	1,7±0,1	

Concomitent cu creșterea lipidelor în ficat se remarcă intensificarea considerabilă a activității fosfatazei alcaline (34, 9, 10), toate aceste transformări reflectând mobilizarea mecanismelor metabolice care vizează restabilirea structurilor hepatocelulare după rezecția ficatului.

Faptul că, după rezecția hepatică diminuarea treptată a incluziilor sudanofile din citoplasma hepatocitelor se desfășoară în strinsă corelație cu accentuarea activității esterazice (35) vine în sprijinul conceptului privind rolul energetic al lipidelor în metabolismul hepatocitelor.

În lumina datelor din literatură și pe baza cercetărilor noastre, șarja de lipide din ficatul rezecat poate fi socotită ca unul din corespondenții citochimici ai modificărilor metabolice care duc la eliberarea energiei necesare multiplicărilor celulare. Lipidele par să-și asume un rol deosebit, mai ales în etapa postmitotică a regenerării hepatice, stimulând formarea hepatocitelor cu doi nuclei, singurele elemente capabile să explice mersul ascendent al regenerării ponderale după hepatectomia parțială.

Investigațiile noastre dovedesc că dintre fracțiunile izolate, lipidele simple reacționează cel mai pregnant după rezecția de ficat. Paralelismul dintre cantitatea acestora și amploarea fenomenelor de multiplicare celulară atestă valoarea lor ca substrat mitogen.

Rezultă deci că reacția steatogenă, caracterizată prin acumularea lipidelor simple și a monoamino-fosfatidelor în ficatul rezecat, are o semnificație biologică aparte, fiind strins corelată cu multiplicarea celulară particulară ficatului, concretizată prin înmulțirea celulelor cu doi nuclei.

Concluzii

Creșterea cantității de lipide în ficat după hepatectomia parțială este expresia degajării energiei necesare diviziunilor celulare în perioade de re-integrare morfologică și funcțională a ficatului rezecat. Sporirea lipidelor simple este mai accentuată în etapa de maximă activitate mitotică, fiind corelată pe toată durata regenerării hepatice cu numărul celulelor binucleate. Grăsimea acumulată în ficat în condițiile arătate are un caracter biotrofic-mitogen.

Sosit la redacție: 24 octombrie 1969.

Bibliografie

1. ATERMAN R.: Arch. Path. (1952), 53, 209; 2. BARONE P., BATOLO D.: Biol. Latina (1958), 11, 252; 3. ROGER M., BOGETTI A.: C. R. Soc. Biol. (1940), 133, 718; 4. ARDY C., CAPONETTO S.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. (1950), 26, 1; 5. BERMAN D., SZYLVESTER M., HAYAND E. C., SELYE H.: Endocrinology (1947), 41, 258; 6. CHANUTIN A., GIESSING E. C.: Am. J. Physiol. (1949), 157, 135; 7. PONTREMOLI A., MONTINI T.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. (1951), 21, 1384; 8. ALLEGRI A., CAMPAGNARI F., VISCONTI L.: Arch. Sci. Med. (1957), 82, 1; 9. DAGRADI A., DE CANDIA G., BELLINI O.: Chir. Pat. Sper. (1958), 6, 801; 10. PETTINARI V., DAGRADI A.: Le resezioni epatiche., Com la al 64-lea Congres al Soc. Ital. de Chir. Roma, 25—27 oct. 1962; 11. BAZOCCHI R., MARRANO D.: Boll. Soc. Med.-Chir. Romagna (1964), 16, 3; 12. SZEGŐ C. M., ROBERTS S.: Biol. Chem. (1949), 178, 827; 13. ARRIGO L., PONTREMOLI S.: Boll. Soc. Ital. Sper. (1950), 26, 258; 14. FERRARI V.: Arch. Sc. Med. (1952), 93, 131; 15. SUTHERLAND A.: J. Path. Bact. (1956), 71, 403; 16. ZAKI F. G., BARNUM C. P., HOFFBAUER F. W.: Arch. Path. (1959), 68, 171; 17. TRIA E., BARNABEI C.: Minerva Med. (1958), 49, 1763; 18. REPCIUC E., IONESCU E., BANU I.: Acta Morph. Acad. Sci. Hung. (1959), 8, 38; 19. REPCIUC E., ANASTASIU G., IONESCU E., VASILESCU S.: Morf. norm. patol. (1962), 3, 217; 20. MAROS T., SERES-STURM L.: Stud. cerc. embr. citol. (seria citol.), 1964, 1, 39; 21. MAROS T., SERES-STURM L., POENARU E., MÓNIA M.: Rev. Roum. Embryol. Cytol. Série Cytol. (1968), 5, 21; 22. MAROS T., SERES-

STURM L.: Regenerarea ficatului Ed. Acad. R.S.R., București, 1969; 23. BENG-MARK S., OLSSON R., SVANGBORG A.: Acta Hepato-Splen. (1964), 11, 276; 24. JOHNSON R. M., LEVIN R., ALBERT S.: Arch. Biochem. Biophys. (1954), 51, 170; 25. BADE E. G.: Virchows Arch. (1965), 338, 237; 26. HRADIL I., MELKA J., SIMEK J., LESSEK K.: Rev. Intern. Hépatol. (1965), 15, 1119; 27. BOGGETTI H., MAZZOCCO P.: Rev. Soc. Argent. Biol. (1941), 17, 41; 28. ARDY C., PONTREMOLI S., ARRIGO L.: Pathologica (1950), 42, 16; 29. ALLEGRI A.: Boll. Soc. Med. Chir. Pavla (1951), 65, 1; 30. HARKNESS R. D.: J. Physiol. (1952), 117, 267; 31. WEBER G., DINI S., CALABRESE L., BONDI R.: Arch. „De Vecchi“ (1961), 35, 121; 32. LOMBROSO U., ARDY C.: Acad. Naz. dei Lincei, (1950), 9, 157; 33. GIUNTI G., MANCINI A. M., CAMPANACCI M.: Reperti sperimentali sulla vascularizzazione del fegato nella regenerazione di epatectomia subtotala. Com. la al V-lea Congr. de Sân., Ferrara, 7—8 iunie, 1958; 34. FUMAGALLI P., PETRELLI E.: Chir. Pat. Sper (1954), 2, 774; 35. VERNE J., HÉBERT S.: Ann. Histochem. (1957), 2, 163.