

Catedra de fiziologie (cond.: prof. dr. Gh. Arsenescu, doctor în medicină)
a I.M.F. Tîrgu Mureș

EFFECTUL TRATAMENTULUI CU EXTRACT DE PARATIROIDĂ ȘI NaH_2PO_4 ASUPRA APARATULUI CARDIOVASCULAR ȘI ASUPRA FACTORILOR DE COAGULARE LA ȘOBOLANI

dr. Șt. Nemes

În studiul patogeniei bolilor cardiovasculare, reproducerea experimentală a acestor afecțiuni, prin diferite tratamente sau regimuri complexe așa-zise „cardiopatogene“, constituie un prețios ajutor. Pe acest tărîm, printre cele mai importante sînt binecunoscutele cercetări fundamentale ale școlii lui Selye (1957, 1958, 1958 a, 1958 b, 1959, 1960), în cursul cărora au reușit să producă leziuni miocardice experimentale, administrînd în doze mari sare de sodiu, fosfați, respectiv prin tratament cu corticosteroizi.

Remarcabile sînt și cercetările colectivului lui Sós (Sós și colab. 1960, 1965, 1969), care a provocat pe cale alimentară leziuni miocardice de tip infarctoid la șobolani și la alte animale de experiență. Cercetările interesante și multilaterale ale acestui colectiv s-au extins nu numai asupra modificărilor metabolice din miocard, ci și asupra efectului acestui regim privind activitatea vasculară, sistemul nervos central, precum și — ceea ce ne interesează mai îndeaproape — procesul de coagulare. Legat de acestea au constatat că regimul alimentar bogat în Mg inhibă efectul hipercoagulant al regimului bogat în grăsimi saturate.

Vom mai aminti cercetările lui Vašku și colab. (1968), care pentru obținerea efectului cardiotoxic au asociat efectul chimic al 9- α -fluoro-cortizonului + NaH_2PO_4 cu iradierea continuă a animalelor. Au provocat astfel necroza miocardică, asociată cu ridicarea nivelului de Ca și Na intracelular, precum și de modificarea mai puțin semnificativă a nivelului de K. Modificările amintite au putut fi prevenite printr-un tratament concomitent cu aspartat de K și Mg. Pe baza rezultatelor, autorii consideră ca factor responsabil în provocarea necrozei miocardului ridicarea calciului intracelular.

Dintre cercetătorii români, amintim colectivul lui Nițulescu (Nițulescu și colab., 1966 și 1967; Dolinescu și Nițulescu, 1968) care a elaborat lucrări remarcabile, dezvoltînd unele aspecte ale cercetărilor lui Selye. Nițulescu și colab. (1967) au reușit să obțină prin scăderea dozelor și a duratei de administrare a hidrocortizonului și a fosfatului de sodiu, pe lângă miocardodistrofia acută (Selye), o supraviețuire de peste un an a șobolanilor, care a dus la producerea de leziuni miocardosclerotice, coexistente cu leziuni foarte recente de miocardoză. Pe baza rezultatelor lor, de o majoră importanță și pentru patologia umană, autorii caută să explice patomecanismul acestei evoluții prelungite a proceselor, care odată inițiate, continuă să progreseze, deși factorul declanșant a fost îndepărtat după un scurt timp de acțiune.

Datele enumerate relevă utilitatea reală a rezultatelor obținute prin cercetările de cardiopatologie experimentală. Datele din literatură cuprind bogate referiri la morfopatologia și histochimia leziunilor cardiovasculare, precum și unele date privind modificările biochimice. Găsind relativ puține relatări privind comportarea procesului de coagulare, ne-am hotărât să efectuăm cercetări în acest sens. În cele ce urmează vom prezenta o metodă folosită în cadrul Catedrei de fiziopatologie, în cursul căreia, aplicând un tratament complex cu paratiroidă și NaH_2PO_4 , am reușit să obținem la șobolani un efect cardiopatogen, urmărind — alături de modificările histopatologice — și comportarea factorilor de coagulare.

Material și metodă

Experiențele le-am efectuat pe un lot de 36 de șobolani masculi, cu greutatea corporală între 120—270 g. Timp de 3 săptămâni, 20 de șobolani au fost supuși unui tratament cardiopatogen, realizat prin administrarea intraperitoneală a unei doze de 6 unități de paratiroidă o dată pe zi, concomitent cu administrarea prin sondă gastrică a unei soluții de NaH_2PO_4 0,75 % în doză de 4 ml, de 2 ori pe zi. Ca martori au servit 16 șobolani, ținuți în condiții asemănătoare, dar fără nici un tratament.

Pentru a studia coagularea am prelevat la sfârșitul tratamentului prin puncție cardiacă sînge cu oxalat de sodiu de la toate animalele, din plasma oxalată determinînd timpul Quick (după metoda originală), activitatea protrombinei și a proaccelerinei (Stefanini — 1951) și a proconvertinei (Owren, Alexander, Koller, cit. de Kovács — 1955). Pentru verificarea prezenței leziunilor produse de tratamentul cardiopatogen am efectuat cercetări histopatologice. În acest scop, imediat după sacrificarea șobolanilor, am fixat fragmente de ficat, de miocard și de aortă toracică în formol neutru și sol. Carnoy. Fragmentele fixate în sol. Carnoy au fost incluse în parafină, secțiunile de 6 microni grosime fiind colorate cu hematoxilina-eosină, verde de metil-pironină, acid periodic-Schiff (PAS), iar din fragmentele fixate în formol am preparat secțiuni la microtomul de congelare, colorindu-le pentru grăsimi cu roșu Scharlach, după metoda Herzheimer și cu sudan coloidal, după Romeis.

Rezultate și discuții

Rezultatele noastre privind comportarea factorilor din complexul protrombolic, sub influența tratamentului cardiopatogen, realizat prin administrarea de paratiroidă și NaH_2PO_4 sînt prezentate în fig. nr. 1. Din acestea reiese că sub efectul tratamentului amintit, coagulabilitatea singelui crește, respectiv timpii de coagulare se scurtează în mod semnificativ. Cele mai mari modificări, față de lotul de control, le-am obținut prin determinarea activității protrombinei (16,1 %) și a proaccelerinei (15,9 %), modificarea proconvertinei fiind neînsemnată în această experiență (6,9 %).

Rezultatele noastre experimentale sînt în concordanță cu observațiile clinice ale lui Borm (1961), care în mai multe cazuri de hiperparatiroidism primar a găsit modificări asemănătoare ale coagulării singelui, adică creșterea activității protrombinei cu testul Quick și o activitate crescută a protrombinei izolate, a factorului V și VII. Privind mecanismul fenomenului, autorul presupune că hipercalcemia ar fi cauza coagulabilității crescute. Noi considerăm că în afara hipercalcemiei, tratamentul nostru și-a exercitat efectul hipercoagulant și prin eliberarea de substanțe trombolactice din

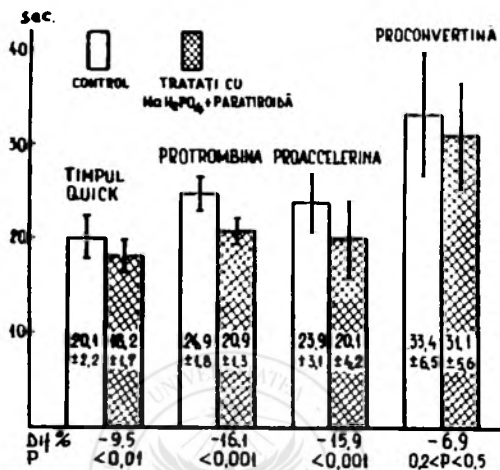


Fig. nr. 1: Comportarea factorilor protrombinici sub influența tratamentului cu extract de paratiroidă și NaH_2PO_4 la șobolani

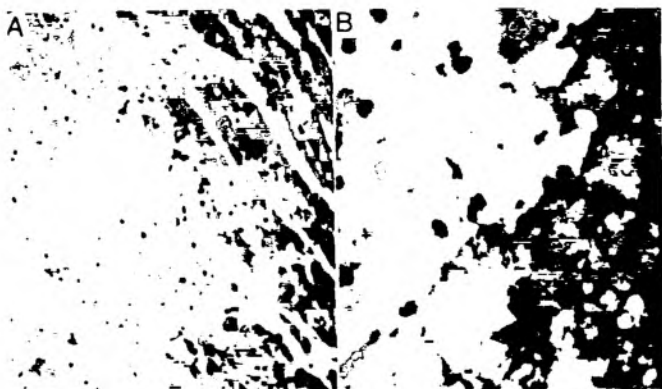


Fig. nr. 2: Miocard de șobolan tratat cu extract de paratiroidă și NaH_2PO_4 . A: Edem interstițial accentuat. H. E. 200 X. B: Vacuolizarea fină a celulelor miocardice, conținut inegal în glicogen. PAS, 440 X

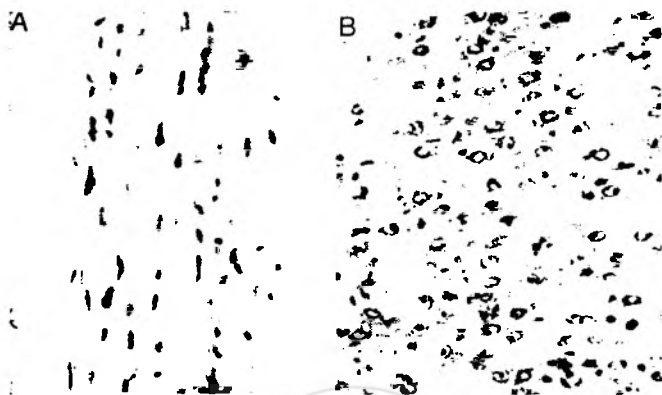


Fig. nr. 3: Șobolan tratat cu extract de paratiroidă și NaH_2PO_4 . A: Peretele aortei toracice. Acumulare de substanțe mucopolizaharidice bazofile între membranele elastice. Intumescența celulară cu dispoziția inegală a celulelor. Necroză cu cariorexis în straturile periferice ale peretelui. H. E. 440 X. B: Ficat cu anisocarie accentuată, distrofie parenchimatoasă moderată și necroze celulare izolate. H. E. 440 X



Fig. nr. 4: Șobolan tratat cu extract de paratiroidă și NaH_2PO_4 . A: Ficat. Dispariția glicogenului din zonele periferice ale ficatului și păstrarea lui în unele celule centrolobulare. PAS. 200 X. B: Ficat cu hepatocite, cu un conținut redus de ARN, în special în zonele centrolobulare. Verde de metil-pironină, 200 X

intima vaselor lezate, acest factor fiind menționat și de alți autori (Astrup și Perlick, cit. de Irsigler — 1966) drept un important element trombogen. Fosfații, des utilizați în tratamentele cardiopatogene, își exercită efectul nociv asupra miocardului prin oarecândă de K și Mg. Faptul că, în cercetări anterioare (Nemes și colab. — 1964) sub efectul exclusiv al NaH_2PO_4 noi nu am observat modificări de coagulare, iar Micelli și colab (1960) au observat un efect hipocoagulant, nu contrazice rezultatele noastre obținute cu tratamentul complex care indică o hipercoagulabilitate marcată.

În ceea ce privește modificările histopatologice, tratamentul cu paratiroidă și NaH_2PO_4 a produs la nivelul miocardului un edem interstițial accentuat (fig. nr. 2/A), vacuolizarea fină a celulelor și o inegalitate în conținutul în glicogen al fibrelor miocardice (fig. nr. 2/B). În aorta șobolanilor tratați se observă o acumulare de substanțe mucopolizaharidice, distanțarea lamelelor elastice și tumefierea celulelor conjunctive și musculare din peretele aortei (fig. nr. 3/A). În general nu se observă modificări mai grave la nivelul ficatului. Se constată doar o distrofie moderată în zonele centrolobulare ale ficatului (fig. nr. 3/B), cu o acumulare moderată de grăsimi, cu modificări ale conținutului în glicogen și ARN (fig. nr. 4/A și 4/B).

Deoarece scopul nostru nu este analiza minuțioasă a modificărilor morfologice, remarcăm doar, în mod recapitulativ, că tratamentul nostru a produs atât în miocard, cât și în peretele aortei semne evidente de distrofie, acestea fiind mai moderate în ficat. Despre interrelația acestor simptome cu cele de coagulare, sîntem de părere că, nu numai hipercoagularea poate fi explicată prin efectul substanțelor tromboplastice provenite din intima vaselor lezate — precum am arătat mai înainte — dar și leziunea miocardică și vasculară poate avea la bază hipercoagulabilitatea, ca factor patogenetic suplimentar, în afara acțiunii directe a regimului cardiopatogen.

Concluzii

Pe baza rezultatelor noastre experimentale putem constata următoarele.

1. Prin tratamentul complex cu paratiroidă și NaH_2PO_4 , aplicat timp de 3 săptămîni, se poate obține la șobolani un efect cardiopatogen, manifestat prin semne de distrofie evidentă a miocardului și a peretelui aortei. La nivelul ficatului se constată doar modificări distrofice moderate.

2. Tratamentul cardiopatogen sus-amintit exercită și un efect hipercoagulant, exprimat prin creșterea activității factorilor din complexul protrombolic.

În lumina teoriei trombogene, rezultatele noastre experimentale pot avea importanță în soluționarea patogeniei bolilor cardiovasculare.*

Sosit la redacție: 11 decembrie 1972.

Bibliografie

1. BORM D.: Dtsche Med. Wschr. (1961), 86, 33, 1541; 2. DOLINESCU S., NIȚULESCU I.: Simpozionul „Enzime și izoenzime în patologie”, București, 1968, 36.
3. IRSIGLER K.: Med. Welt (1966), 62, 24, 1334; 4. KOVÁCS E. și colab.: Orv. Hetil. (1955), 96, 14, 378; 5. MICELLI O. și colab.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. (1960).

* Aduc pe această cale mulțumiri prof. dr. doc. F. Gyerguy, pentru prețiosul ajutor acordat în evaluarea rezultatelor histopatologice.

36, 2, 73; 6. NEMES ȘT. și colab.: Spitalul (1964), 77, 1, 61; 7. NIȚULESCU I. și colab.: Stud. și Cerc. Fiziol. (1966), 11, 6, 479; 8. NIȚULESCU I. și colab.: Stud. și Cerc. Fiziol. (1967), 12, 6, 429; 9. SELYE H.: The chemical prevention of cardiac necroses. Ronald Press Comp., New York, 1958; 10. SELYE H.: Angiology (1958/a), 9, 262; 11. SELYE H.: Elektrolyte, Stress und Herznekrose. Benno Schwabe, Basel, 1960; 12. SELYE H., BAJUSZ E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (1958/b), 98, 580; 13. SELYE H., BAJUSZ E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (1959), 100, 11; 14. SELYE H., RENAUD S.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (1957), 96, 512; 15. SÓS J.: Orv. Hetil. (1965), 106, 19, 865; 16. SÓS J.: Magyar Tudomány (1969), 14, 7—8, 436; 17. SÓS J. și colab.: Acta Med. Hung. (1960), 16, 2, 189; 18. STEFANINI M.: Lancet (1951), 1, 11, 606; 19. VASKU J. și colab.: Cas. Lék. ces. (1968), 107, 22/23, 691.