

Institutul de anatomie patologică a I.M.F., Tg.-Mureș
Conducător: Conf. Dr. Gyergyay Ferenc.

ROLUL SISTEMULUI NERVOS IN COORDONAREA ACTIVITAȚII MITOTICE A ORGANISMULUI

Dr. Gyergyay F., Dr. Hadnagy Cs., Dr. Brauner C.

Din cercetările lui *Borst* știm că înmulțirea celulară se află sub controlul sistemului nervos și în lipsa acestui control se produc mitoze atipice. Dacă unei rîme i se taie capul această se regenerează, dacă însă se extirpează nervul la nivelul unde s-a făcut tăietura, atunci această regenerare nu mai are loc (*Morgan*). Și melcului i se regenerează capul dacă ganglionul corespunzător nu a fost extirpat (*Carrière*). Dacă Planariilor — care au

un potențial foarte mare de regenerare — împreună cu capul se extirpă și ganglionul faringean, atunci regenerarea capului va fi cu mult mai lentă (*Loch*). *Pribram* comunică observații interesante făcute de raci alpheus: el a rezeat foarfeca mare a racului, în urma acestui fapt foarfeca mică a crescut și a devenit foarfecă mare, iar în locul foarfecii extirpate s-a dezvoltat o foarfecă mică. Îndepărtînd iarăși foarfeca mare, foarfeca mică a crescut iarăși. Extirparea nervului respectiv a împiedicat creșterea foarfecii mici.

Friedenwald și *Buschke* au arătat în experiențele lor din anul 1944 că adrenalina administrată parenteral diminuează activitatea mitotică a epitelului corneean de șoarece, iar substanțele simpaticolitice ca ergotamiră înmulțesc mitozele.

Pentru a studia această problemă am efectuat 4 serii de experiențe, înregistrînd mitozele din epitelul corneean după oprirea lor cu colchicină după metoda lui *Dustin*.

1. În prima serie am studiat efectul adrenalinei asupra activității mitotice în epitelul corneean de șoarece. Pentru experiențele noastre ne-am servit de șoareci albi, maturi, de ambele sexe. Animalele le-am împărțit în doua serii. Prima serie a primit subcutanat 0,01 mg adrenalină. Seria a doua ne-a servit drept control, primind o injecție subcutanată de ser fiziologic. 30 de minute după injecția de adrenalină ambele serii au primit subcutanat 4 gama/g colchicină. După 6 ore animalele au fost sacrificate. Colchicina oprește mitoză în metafază, deci numărul mitozelor oprite în metafază din preparatul examinat ne arată activitatea mitotică din epitelul corneean în tot intervalul de timp cuprins între momentul injecției de colchicină și momentul sacrificării animalelor. Ochii animalelor au fost fixați în soluție Bouin. Aceste experiențe au arătat că sub acțiunea adrenalinei numărul mitozelor a scăzut (*Gyergyay, Hadnagy*).

2. În seria a doua a experiențelor noastre am examinat acțiunea frigii asupra activității mitotice. Prima serie de șoareci ne-a servit drept control. A doua serie de animale a fost închisă într-o cușcă făcută din sîrmă de metal și așezată într-o mică odaie unde erau două pisici flămînde. Șoarecii au fost imediat atacați de pisici dar n-au putut fi prinși din cauza sitei de metal din care era făcută cușca. După 60 de minute animalele ambelor serii au primit subcutanat colchicină. Seria animalelor de experiență a fost pusă din nou în camera cu pisici și ținută acolo timp de 5 ore, după care interval animalele au fost sacrificate. Seria animalelor de control a fost ținută într-o altă cameră. S-au numărat mitozele în epitelul corneean constatînd o descreștere semnificativă a activității mitotice sub influența frigii.

3. La sesiunea științifică a I.M.F. din Tg.-Mureș am prezentat o serie de experiențe executate cu metoda reflexelor condiționate, demonstrînd rolul sistemului nervos central în reglarea dinamicii mitozelor. Experiențele au fost făcute în Institutul Oncologic, București. Excitantul absolut a fost adrenalina. În experiențele noastre citate am putut demonstra că adrenalina influențează pornirea mitozelor și că în organismele superioare sistemul nervos central are un rol important în coordonarea acestor funcții.

Mai multe date din literatură arată că adrenalina inhibă mitoză și în culturi de țesuturi (*Hamm și Cappel, Lettré*). Dacă oprim oxidarea

adrenalinei prin adăugarea acidului ascorbinic, atunci adrenalina ca atare — neoxidată — va fi ineficace. Astfel produsul de oxidație al adrenalinei — adrenochromul — este o substanță antimitotică. După concepția lui *Lettré* sistemul nervos simpatic influențează activitatea mitotică prin sistemul adrenalină-adrenochrom. Adrenochromul împiedică dezvoltarea fibroblastelor (*Gaillard și Veer*, 1948) și este activă și in vivo, fiind o substanță antimitotică preprofazică (*Bullough*, 1952). Adrenochromul, cit și izomerul lui trihidroxi-N-metilindol inhibă dezvoltarea fibroblaștilor și mioblaștilor embrionului de găina deja într-o concentrație de 1/20.000 (*Chèvremont și Chèvremont-Combaire*). După observațiile lui *Chèvremont* adrenochromul este activ nu numai în preprofază ci și în metafază.

Relativ la modul de acțiune al sistemului adrenalină-adrenochrom, *Lettré* presupune că structura de chinonă este activă, dat fiind că chinona este o substanță antimitotică atât in vivo cit și in vitro (*Lehmann și col., Parmentier și Dustin, Friedmann și colab.*). Cercetările arată că adrenochromul este o substanță thioloprivă, se conjugă cu grupul sulfhidrilic al glutatationului, în timp ce trihidroxi-N-metilindol nu are acest efect (*Le-comle și Fischer*). Adrenochromul inhiba enzima piruviat-oxidază și hexochinaza (*Meyerhof și Randal*), și astfel *Bullough* presupune o corelație între efectul antimitotic al adrenochromului și influența lui asupra hexochinazei. În experiențele lor *Hadnagy și Krepesz* (1953) au putut demonstra că inhibiția funcțiilor fermentative de fosforilare joacă un rol principal în acțiunea antimitotică.

Simpaticotoniei îi corespunde liza, iar parasimpaticotoniei resinteza. Pornind de la această constatare unanim acceptată, am pus problema dacă adrenalina simpaticomimetică inhibă mitoză, efect ce se poate atenua prin administrarea prealabilă a ergotaminei (*Friedenwald și Buschke*) oare pilocarpina — substanță cu efect parasimpaticomimetic — nu are un efect stimulator asupra ritmului mitozelor?

În seria a patra a experiențelor am administrat șoarecilor 0,1 mg pilocarpină intraperitoneal în 0,5 ml ser fiziologic. După 15 minute animalele au primit cite 100 gama colchicină intraperitoneal. Animalele au fost sacrificate după 5 ore. Am numărat mitozele în epiteliul corneean.

TABEL Nr. 1.
Acțiunea pilocarpinei asupra mitozelor

Nr.	Numărul mitozelor în % seria martor	% pilocarpina
1	59,09	5,11
2	44,49	31,11
3	17,64	37,89
4	25,35	28,70
5	25,03	31,86
6	49,73	34,65
7	28,89	28,65
8	42,69	34,19
9	24,25	—
10	10,24	—
	$M_1 = 32,84$	$M_2 = 33,56$

Avind în vedere că $M_1-M_2 = 0,72$, iar eroarea probabilă a seriei de (PE_{M_2}) este de 3,13, putem constata că între cele două serii de experiențe nu este nici o diferență, adică pilocarpina administrată parenteral nu are nici o influență asupra activității mitotice din epiteliul corneean de șoarece.

În experiențele sale executate în culturi de țesuturi, *Lettré* a arătat că pilocarpina nu are nici un efect asupra creșterii fibroblaștilor. *Gyergay* și *Antalfy* au constatat că pilocarpina mărește frecvența inoculabilității sarcomului grefabil K. 1. de șobolani de la 70% la 100%, însă nu influențează ritmul de creștere al acestei tumori.

Din aceste experiențe s-ar putea trage concluzia că acțiunea antimitotică este similară atât in vivo, cât și in vitro. Aceasta însă nu este așa. *Friedenwald* și *Buschke* au arătat în experiențele lor executate in vivo că nu numai adrenalina, ci și efedrina și cocaina — substanțe simpaticomimetice — au însușirea de a micșora numărul mitozelor. Ei au demonstrat că efectul adrenalinei nu se poate explica prin temperatura scăzută sub influența vasoconstricției, căci efectul este identic și la animalele ținute la o temperatură de 38° C.

Ergotamina și nicotina atenuază efectul adrenalinei, iar în culturi de țesuturi atât cocaina, cât și efedrina și ergotamina sînt ineficace. Analizînd aceste substanțe se știe că cocaina mărește sensibilitatea receptorilor față de adrenalină, pe de altă parte provoacă secreție de adrenalină. Efectul cocainei se explică deci prin acțiunea adrenalinei. Efedrina însă nu provoacă secreție de adrenalină, acționează pe de o parte prin inhibarea amino-oxidazei (ferment care oxidează și inactivează simpatina), pe de altă parte mărește sensibilitatea receptorilor simpatici (*Issekutz*) și prin descompunere nu produce adrenochrom. Iar în ceea ce privește acțiunea ergotaminei — substanța simpaticofrenatoare — se știe că nu inhibă producția simpatinei, ci îngreunează acțiunea sa asupra celulelor efectoare.

Deci adrenalina trebuie să aibă și un alt mecanism de acțiune, nu numai cel prin adrenochrom (adrenalina — adrenochrom); adică în afară de modul de acțiune asupra culturilor de țesuturi, adrenalina trebuie să aibă în organism și alte puncte de atac asupra mitozelor, căci injectată concomitent cu ergotamina, efectul adrenalinei se atenuază, cu toate că adrenalina injectată se oxidează în adrenochrom și în prezența și în lipsa ergotaminei la fel. Sintem de părere că sistemul nervos are chiar și mai multe căi pentru a regla activitatea mitotică a organismului.

Iar în ceea ce privește acțiunea sistemului nervos parasimpatic, așa se vede că nu influențează activitatea mitotică, cel puțin pilocarpina — substanța pur parasimpaticomimetică cu un efect foarte asemănător acetilcholinei — nu are nici un efect asupra mitozelor din epiteliul corneean de șoarece. Se poate presupune deci că sistemul nervos central frinează activitatea mitotică a organismului prin sistemul nervos simpatic, iar diminuarea tonusului simpatic mărește frecvența mitozelor în sensul atenuării inhibiției.

Pentru a obține un efect parasimpaticomimetic nu ne-am servit de acetilcholină, deoarece cholina este o substanță antimitotică.

Sintem de părere că aceste experiențe ale noastre sînt în legătură cu unele observații de mai jos. Cercetătorii sovietici au provocat prin intermediul sugestiei în cursul hipnozei diferite tulburări la nivelul tegumentelor, printre care arsuri pînă la apariția de flictene prin aplicarea unei monede reci însoțită de sugestia că moneda este fierbinte. De asemenea prin sugestie se pot vindeca și unele leziuni cutanate (*Podapolnski, Smirnov, Finne, Platonov, Sumbaev, Bahtiarov, Cartamișev, Beziuk, Muharovskaia*). *Delboeuf* executînd experiențele de mai sus (adică sugerînd despre moneda rece că e fierbinte) și provocînd flictene, a sugerat de exemplu că flictena din brațul stîng se va vindeca mai repede: așa s-a și făcut.

Petrova a arătat posibilitatea vindecării leziunilor distrofice prin somn, iar *Costăchel* și *Grigorescu* au demonstrat că somnul protejează împotriva efectelor nocive ale razelor Röntgen, favorizînd efectele trofice tardive de refacere.

Concluzii.

Autorii examinează activitatea mitotică a epitelului corneean de șoarece și de guzganii, cu metoda colchicinei. În experiențele lor precedente au arătat că injecțiile de adrenalină, precum și frica de pisică a șoarecilor frînează activitatea mitotică. Pentru a demonstra rolul scoarței cerebrale, autorii au efectuat o serie de experiențe cu metoda reflexelor condiționate și au putut observa modificarea activității mitotice sub acțiunea excitanților condiționali.

În experiențele prezente au examinat acțiunea pilocarpinei, au administrat șoarecilor albi cu o greutate de 16—20 g cite 0,1 mg pilocarpină intraperitoneală. În epitelul corneean al șoarecilor sacrificați după 5 ore, nu s-au observat diferențe față de seria animalelor de control în ceea ce privește activitatea mitotică.

Primită la redacție în ziua de 25. VII. 1955.

Bibliografie

1. *Bullough J.*: *Endocrinol.* 8., 265-274 (1952).; 2. *Chèvremont, Chèvremont-Combaire*: *Arch. Biol.* 64. 399-437. (1953).; 3. *Costăchel, Gazdaru*: *Conf. Acad. R.P.R.* din ian. 1952.; 4. *Costăchel, Grigorescu*: *Conf. Acad. R.P.R.* din ian. 1954.; 5. *Engel*: *Z. f. Krebsforsch.* 19. 215/1923.; 6. *Friedenwald și Buschke*: *Amer. J. Physiol.* 141. 689 (1944).; 7. *Friedmann, Marrian, Simon-Reuss*: *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 3., 263-270, 335-340 (1953).; 8. *Hamm v. și Cappel*: *Amer. J. Cancer.* 37, 354 (1940).; 9. *Hadnagy, Dóczy, Dézsi, Erdey, Kali*: *Conf. Acad. R.P.R.* din 26 martie 1953.; 10. *Hadnagy, Krepsz, Friedler, Rott, Csipkés, Székely*: *Conf. Acad. R.P.R.* la 26 martie 1953.; 11. *Hadnagy, Krepsz, Székely, Csipkés, Rott*: *Conf. Acad. R.P.R.* 26 martie 1953.; 12. *Lecomte și Fischer*: *Arch. intern. Physiol.* 56, 35 (1948).; 13. *Lettré*: *Ergebnisse Physiol.* 46, 379-452 (1950).; 14. *Parmentier, Dustin*: *Rev. belg. Pathol.* 23, 1-11 (1953).; 15. *Podapolnski, Smirnov, Finne, Platonov, Sumbaev, Bahtiarov, Cartamișev, Beziuk, Muharovskaia*: cit. *Platonov*: *Sugestia și hipnoza în lumina învățaturii lui I. P. Pavlov*. Editura de Stat București, 1953.; 16. *Borst, Carrière, Herbst, Loch, Morgan*. cit. *Engel*.; 17. *Delboeuf*: cit. *Wells*.; 18. *Gaillard și Veer, Lehman și colab. Meyerhoff-Randall*: cit. *Chèvremont*.

РОЛЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В КООРДИНИРОВАНИИ МИТОТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

Д-р Ф. Дердяи, д-р Хаднадь, д-р Ч. Браунер

Авторы рассматривают митотическую деятельность эпителия роговцы мышей и крыс при применении метода с колхицином. В предыдущих опытах было указано, что впрыскивания адреналина, а так же боязнь мышей перед кошками ингибируют митотическую деятельность. С целью доказання роли мозговой коры авторы провели ряд опытов, применив метод условных рефлексов и наблюдали изменение митотической деятельности под действием условных возбудителей.

С целью определения эффекта пилокарпина, белым мышам, весом в 16—20 г, впрыскивали по 0,1 мг пилокарпина в брюшину. В эпителии роговцы забитых спустя 5 часов мышей не установлено различия в отношении митотической деятельности в сравнении с подконтрольными животными.

LE RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX DANS LA COORDINATION DE L'ACTIVITÉ MITOTIQUE DE L'ORGANISME

Dr. F. Gyergyay, Dr. Cs. Hadnagy, Cs. Brauner

Les auteurs soumettent à l'examen l'activité mitotique de l'épithélium cornéen de souris et de rat, par la méthode de colchicine. Dans leur expériences précédentes ils ont démontré que les injections d'adrénaline, ainsi que la peur du chat inhibent l'activité mitotique des souris. Pour démontrer le rôle de l'écorce cérébrale, les auteurs ont effectué quelques expériences utilisant la méthode des réflexes conditionnés et ont pu remarquer la modification de l'activité mitotique sous l'action des excitants conditionnels.

Dans les expériences actuelles on a examiné l'action de la pylocarpine, en administrant aux souris blanches un poids de 16—20 g, 0,1 mg pylocarpine dans le péritoine. Dans l'épithélium cornéen des souris sacrifiées, après 5 heures, on n'a remarqué aucune différence en comparaison avec les animaux de contrôle, en ce qui concerne l'activité mitotique.