

**ACȚIUNEA TOXINEI TETANICE ȘI A ENDOTOXINELOR COLI  
DYSPEPSIAE ASUPRA ACTIVITAȚII MITOTICE A ORGANISMULUI**

*Gyergyay F., Hadnagy Cs., Calalb C., Brauner C., Kinda K.,  
Szentkirályi I., Krepsz I.*

În cercetările lor precedente Hadnagy și colaboratorii (4, 5, 6) au arătat că activitatea mitotică a organismului este într-o strînsă legătură cu procesele enzimatică de fosforilare și că substanțele antimitotice își exercită acțiunea lor de frînare asupra diviziunii celulare prin inhibarea unor fermenți de fosforilare din șirul lung al enzimelor metabolismului intermediar al hidraților de carbon.

Pentru a continua cercetarea corelației dintre activitatea mitotică și procesele enzimatice de fosforilare, am pus următoarea problemă: cum acționează toxinele — despre care știm că inhibă fosforilările (*Obál*) — asupra diviziunii celulare?

În prima serie a experiențelor noastre am injectat subcutanat unor șoareci masculi o doză subletală (D. L.<sub>25</sub>) de toxină tetanică preparată de unul dintre noi în Institutul Cantacuzino. După 6 zile când animalele prezentau ușoare semne ale acțiunii toxinei, atât animalele tratate cât și cele de control au primit i. p. 100 γ colchicină. După 6 ore animalele au fost sacrificate, iar organele lor au fost fixate în soluție Bouin. Colchicina oprește mitoză în metafază. Aceasta înseamnă în mod practic că toate diviziunile celulare mitotice care pornesc în urma injectării de colchicină vor fi oprite în metafază. Deci numărul mitozelor oprite în metafază arată activitatea mitotică în intervalul de timp dintre injectarea colchicinei și sacrificarea animalului. Pentru a constata acțiunea toxinei tetanice, am examinat activitatea mitotică în epiteliul cornean, în splină și în intestine.

TABELUL Nr. 1.

*Influența toxinei tetanice asupra activității mitotice a epiteliului corneean de șoarece.*

Numărul experien ței	Numărul mitozelor la ‰	
	la animalele de control	la animalele tratate cu oxina tetanică (D.L. <sub>25</sub> )
1.	14,21	1,19
2.	7,08	0,36
3.	9,19	6,86
4.	16,43	3,88
5.	21,79	5,24
6.	8,08	15,73
7.	6,73	2,25
8.	5,87	3,54
9.	26,00	9,21
10.	—	3,11
11.	—	0,01
12.	—	10,45
13.	—	5,52
14.	—	0,34
	$M_1 : 12,82$	$M_2 : 4,82$
	$PEM_1 : 1,55$	$PEM_2 : 0,78$
	D. S. $M_1 - M_2 : 4,59$	

a) În epiteliul corneean am numărat 2 000—3 000 celule, notind numărul celulelor aflate în mitoză. În tabelul nr. 1 redăm în ‰ numărul celulelor care se divizau.

Precum reiese din tabelul nr. 1 în epiteliul corneean al șoarecilor tratați cu o doză de D. L.<sub>25</sub> toxină tetanică, activitatea mitotică este mult scăzută. Scade numărul celulelor care intră în mitoză, deci interfaza mitotică este prelungită. Materialul s-a prelucrat statistic și s-a constatat că diferențele sînt semnificative.

b) Studiind secțiunile transversale jejunale, colorate cu hematoxină ferică, am observat următoarele: 1. Numărul mitozelor scade, 2. se observă degenerescențe picno-necrotice, 3. se pot vedea hipertrofii nucleare; nucleul celular crește volumetric fără a se putea diviza.

c) Examinând splina a 7 animale tratate cu toxină tetanică am observat: 1. scăderea numărului de mitoze, 2. multe celule cu nucleu hipertrofiat, 3. nu se observă atrofia foliculelor.

Cele de mai sus arată că toxina tetanică acționează ca un toxic anti-mitotic radiomimetic.

În seria a doua a experiențelor noastre am studiat acțiunea endotoxinelor coli dyspepsiae, servindu-ne de tulpinile bacilus coli  $O_{111} B_4$  și bacilus coli  $O_{55} B_5$ . Endotoxina a fost preparată de unul dintre noi după metoda lui Boivin și Mesrobianu (cultură de bouillon de 72 ore tratată cu acid trichloracetic 10% și uscată la  $45^{\circ} C$  în vid.). Din aceste endotoxine am administrat subcutanat doze subletale șoarecilor albi de 17—20 g greutate. După 24 de ore atât seriei animalelor tratate cu endotoxine cât și seriei de control, le-am injectat colchicină în doză de 28  $\gamma/g$  greutate corp. După 6 ore animalele au fost sacrificate iar o ansă jejunală a fost fixată în sol. Bouin. După includere în parafină, am făcut secțiuni de 5 microni. Am întrebuințat colorația cu hematoxină ferică și am notat numărul celulelor aflate în mitoză în 5 secțiuni intestinale. În tabelul nr. II. redăm pentru fiecare animal media mitozelor numărate în cele 5 secțiuni transversale de intestin.

TABELUL Nr. 2.

*Influența endotoxinelor coli-dyspepsiae asupra activității mitotice din intestinul de șoarece*

Numărul experiențelor	Numărul mitozelor la 0/00		
	la animalele de control	la animalele tratate cu endotoxina coli $O_{111} B_4$	la animalele tratate cu endotoxina coli $O_{55} B_5$
1.	341	79	156
2.	600	288	511
3.	266	99	190
4.	306	81	225
5.	362	104	105
6.	424	148	500
7.	359	109	220
8.	508	119	299
9.	467	288	129
10.	652	215	64
11.	602	113	240
12.	268	115	364
	$M_3 : 429,6$	$M_4 : 146,5$	$M_5 : 250,25$
	$PEM_3 : 25,25$	$PEM_4 : 14,0$	$PEM_5 : 27,01$
	$D. S. M_3 - M_4 : 9,80$	$D. S. M_3 - M_5 : 4,84$	

Din tabelul nr. II. reiese că sub acțiunea endotoxinelor coli  $O_{111} B_4$  și coli  $O_{55} B_5$  activitatea mitotică scade în intestinul de șoarece. Calculele bio-

statistice arată că endotoxinele de mai sus frânează în mod semnificativ activitatea mitotică.

Această activitate antimitotică a endotoxinelor bact. coli dyspepsiae se poate caracteriza prin următoarele: numărul mitozelor scade, interfaza mitotică se prelungeste; se observă foarte multe degenerescențe picno-necrotice. Inhibarea mitozei a fost mai cu seamă accentuată la șoarecii care au primit endotoxina coli 0<sub>111</sub>B<sub>4</sub>. Glandele Lieberkühn ale acestor animale au arătat destul de des hipertrofii nucleare.

Din experiențele de mai sus putem constata că toxina tetanică și endotoxinele bact. coli dyspepsiae sînt substanțe antimitotice — folosind nomenclatura lui Dustin — cu acțiune radiomimetică parțială.

Studiind literatura de specialitate, găsim puține date privind problema troficității sub acțiunea toxinelor bacteriene. *Kronberg* și *Sandritter* (<sup>7</sup>) într-o comunicare din anul 1953 arată că endotoxina dizenteriei Flexner are proprietăți antimitotice în vivo, iar *M. Csaba* (<sup>1</sup>) precum și *Levaditi* și *Muttermilch* (<sup>9</sup>) constată că toxina difterică oprește creșterea culturilor de țesuturi.

Toxina difterică acționează antimitotic și în experiențe executate în vivo (*Dustin* și col.) (<sup>3</sup>). Acțiunea carioclastică s-a observat și din partea toxinelor stafilococice și tifice (*L. de Walsche*) (<sup>14</sup>).

Biochimia cunoaște pe de altă parte că aceste toxine inhibă procesele enzimatice de fosforilare (*Krontovschi* și *Jasimirskaia-Krontovskaia* (<sup>68</sup>) *Obál* și col. (<sup>10—13</sup>), așa încît prin cercetările noastre aducem contribuții noi în dovedirea corelației dintre activitatea mitotică și procesele fermentative de fosforilare (4, 5, 6).

## CONCLUZII:

Autorii studiază acțiunea toxinei tetanice și a endotoxinelor coli dyspepsiae asupra activității mitotice a organismului și constată:

1. Toxina tetanică administrată în doze subletale (D. L.<sub>25</sub>) la 6 zile după injectarea toxinei frânează semnificativ activitatea mitotică în epitelul corneean, în splină și în intestinul subțire de șoarece. S-a lucrat cu metoda colchicinei. În intestine și splină se pot observa degenerescențe picno-necrotice și hipertrofii nucleare (nucleul celular crește volumetric fără a se putea diviza). Aceste alterații sînt caracteristice substanțelor antimitotice radiomimetice.

2. La 24 de ore după administrarea subcutanată a endotoxinelor bact. coli 0<sub>111</sub>B<sub>4</sub> și coli 0<sub>55</sub>B<sub>5</sub> în doze subletale, se inhibă în mod semnificativ activitatea mitotică din intestinul de șoarece. Se observă de asemenea degenerescențe picno-necrotice, iar la șoarecii tratați cu endotoxina bact. coli 0<sub>111</sub>B<sub>4</sub> se mai observă și multe celule cu nuclee hipertrofiate.

Autorii constată că toxina tetanică, endotoxina bact. coli 0<sub>111</sub>B<sub>4</sub> și endotoxina bact. coli 0<sub>55</sub>B<sub>5</sub> pot fi considerate ca substanțe antimitotice parțial-radiomimetice.

Primită la redacție la 27 februarie 1956.

### Bibliografie.

1. *Csaba Margit*: *Berichte Physiol.* 1935, 92, 647.; 2. *Dustin*: *J. Radiol. d'Electr.* 1951, 32, 333.; 3. *Dustin*: cit. *Zy'berszac*: *C. R. Soc. Biol. Paris* 1931, 108, 1156.; 4. *Hadnagy, Dóczy, Dézsi, Erdei, Káli*: *Com. Acad. R. P. R.* 1953, III 26.; 5. *Hadnagy*,

*Krepsz, Csipkés, Székely, Rott, Friedler*: Com. Acad. R. P. R. 1953 3, 26.; 6. *Hadnagy, Csipkés, Székely, Rott, Krepsz*: Com. Acad. R. P. R. 1953 3, 36.; 7. *Kronberg, Sandritter*: Z. f. d. ges. exp. Med. 1953, 120, 329.; 8. *Krontovski, Jazmirskaja-Krontowskaja*: C.R. Soc. Biol. Paris, 1929, 102, 293.; 9. *Levaditi și Muttermilch*: cit. Krontovski, Jazmirskaja-Krontowskaja; 10. *Obál, Kelemen, Dézsi*: Ardealul Med. 1948 nr. 8—9.; 11. *Obál, Dézsi, Mózes*: E. M. E. Orv. Ért. 1946, 62.; 12. *Obál, Kelemen, Mózes*: E. M. E. Orv. Ért. 1948, 63.; 13. *Obál, Friedmann, Diósi*: E. M. E. Orv. Ért. 1947, 62.; 14. *Walsche L. de*: cit. Zylberszac. (3).

## ДЕЙСТВИЕ ТОКСИНЫ СТОЛБНЯКА ЭНДОТОКСИН *COLI DISPEPSIAE* НА МИТОТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Дердяи Ф. и сотр.

Авторы установили, что токсины столбняка, эндотоксина *bact. coli* O<sub>111</sub>B<sub>4</sub> и эндотоксина *bact. coli* O<sub>55</sub>B<sub>5</sub> могут считаться частично радио-миметическими антимитотическими веществами.

## L'ACTION DE LA TOXINE TÉTANIQUE ET DES ENDOTOXINES *COLI DISPEPSIAE* SUR L'ACTIVITÉ MITOTIQUE DE L'ORGANISME

*Gyergyai F. et collab.*

Les auteurs constatent que la toxine tétanique, endotoxine *bact. coli* O<sub>111</sub>B<sub>4</sub> et l'endotoxine *bact. coli* O<sub>55</sub>B<sub>5</sub> peuvent être considérées comme les substances antimitotiques, partiellement radiomimetiques.