

Catedra de chimie organică generală din Tg. Mureș (cond.: conf. Arpad Kiss)

## INFLUENȚA SERULUI SANGUIN UMAN ȘI ANIMAL PATOLOGIC ASUPRA RESPIRAȚIEI ȚESUTULUI HEPATIC DE ȘOBOLAN.

(Comunicare preliminară)

Arpád Kiss, Anna Eperjessy, Jolán Csegedy, Ferenc Gyergyai

Mulți autori caută soluționarea problemei tumorilor maligne în deosebiri ce există între organismul sănătos și cel canceros. Acești autori susțin că dacă reușim să cunoaștem deosebiriile dintre țesuturile tumorale și cele netumorale, adică deosebiriile ce există după toate probabilitățile în metabolismul indivizilor canceroși și al celor necanceroși, ne apropiem de rezolvarea problemelor referitoare la etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul bolii. Din nefericire, cercetările efectuate în această direcție cu perspective așa de promițătoare, nu au dat rezultatele așteptate. Trebuie să recunoaștem că în organizarea morfologică și în metabolismul celulelor tumorale nu putem să descoperim proprietăți și particularități specifice care să nu existe și în alte procese patologice de natură netumorală.

Tocmai de aceea cercetătorii s-au îndreptat cu un interes din ce în ce mai viu spre examinarea serului sanguin al indivizilor canceroși. Astăzi dispunem de multe metode valoroase, cu ajutorul cărora putem să punem în evidență deosebiriile biologice ce există între serul sanguin al indivizilor sănătoși și al celor canceroși. Gradul de certitudine al acestor metode de examinare oscilează între 60—90%. Larga lor răspundere e împiedicată pe de o parte de faptul că aplicarea *acestor metode* întâmpină destule greutăți, iar pe de alta că nu prezintă siguranță tocmai la stabilirea diagnosticului diferențial, putând da rezultate pozitive în cazul bolilor necancerose. De asemenea nu sînt utile pentru depistarea începuturilor proceselor tumorale.

Experiențele lui *Otto Warburg* au arătat că spre deosebire de țesutul normal, țesutul tumoral descompune glucoza prin fermentație în prezența oxigenului, dar nu e capabil să sintetizeze în glucide acidul lactic ce se formează. În metabolismul hidraților de carbon, țesutul tumoral prezintă deosebiri esențiale, iar cauza acestui tip de metabolism — care de altfel este caracteristic pentru orice țesut în proliferare excesivă — nu o cunoaștem aproape deloc.

Experiențele efectuate de *Eperjessy, Kiss* și colaboratorii au arătat că producerea de acid carbonic și consumul de oxigen al țesutului hepatic normal pot fi influențate în mare măsură de diferite substanțe, mai ales de lipoproteide, de substanțe citostatice și antimitotice. Continuând cercetările noastre amintite mai sus, am studiat gradul în care serul sanguin al indivizilor canceroși influențează procesele de metabolism ale țesutului hepatic sănătos al șobolanilor.

Experiențele le-am efectuat cu ajutorul metodei lui *Warburg*. Am studiat consumul de oxigen și producția de  $\text{CO}_2$  a țesutului hepatic de șobolani sănătoși. Am utilizat serul sanguin al șobolanilor grețați cu sarcomul  $\text{K}_1$  în concentrație de 1:10, examinând efectul exercitat de acest ser asupra a 0,2 g de țesut hepatic sănătos.

Rezultatele sînt surprinse în tabelul Nr. 1

Tabelul Nr. 1.  
Șobolani grețați cu sarcoame  $\text{K}_1$  bine dezvoltate

Nr.	Experiența	$\text{O}_2$	$\text{CO}_2$	RQ	Valori medii RQ
1.	Control 0,2 g țesut hepatic de șobolani sănătoși	125	124	0,99	0,99
		108	110	1,01	
		112	110	0,98	
2.	Control Ser sanguin de șobolan sănătos în conc. 1:10	130	127	0,98	0,99
		123	122	0,99	
		116	115	0,99	
3.	Ser sanguin de șobolan canceros concentr. 1:10	104	55	0,53	0,53
		126	65	0,51	
		131	75	0,57	
4.	"	104	64	0,51	0,53
		89	39	0,44	
		113	74	0,65	
5.	"	109	49	0,45	0,46
		99	47	0,47	
		98	46	0,47	
6.	0,2 g de țesut hepatic de șobolan canceros	123	104	0,85	0,77
		115	85	0,73	
		117	86	0,73	

Din tabelul Nr. 1. reiese că serul sanguin în concentrație de 1:10 al șobolanilor grețați cu sarcomul  $\text{K}_1$  micșorează pînă la valoarea de cca. 0,50 coeficientul respiratoric al țesutului hepatic sănătos, în timp ce țesutul hepatic al șobolanilor grețați cu sarcomul  $\text{K}_1$  îl micșorează numai pînă la 0,77 în comparație cu valoarea normală de 1,00.

Experiențele noastre au fost efectuate în continuare cu ser sanguin de la oameni canceroși, utilizînd drept control ser sanguin de om sănătos. Bolnavii de la care am recoltat singele se aflau în diferite faze de dezvoltare a maladiei. Examinările noastre au fost extinse și asupra valorilor RQ anterioare și consecutive operației, precum și asupra acelorora de după tratamentul medicamentos și radiologic. Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul Nr. 2 și 3.

Din datele prezentate în tabelul Nr. 2 rezultă că serul sanguin al

Tabelul Nr. 2.  
Ser sanguin uman canceros

Nr.	Experiența	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	RQ	Valori medii RQ
1.	Control 0,2 g țesut hepatic de șobolan sănătos	61	108	1,07	1,07
		63	108	1,08	
2.	Ser sanguin uman sănătos concentr. 1:10	63	60	0,95	1,00
		97	100	1,03	
		62	63	1,01	
		105	108	1,02	
3.	.. ..	60	60	1,00	1,00
		55	54	0,99	
		72	72	1,00	
4.	D. G. 61 de ani Dg: cc. corp. uteri.	77	52	0,67	0,65
		91	58	0,63	
5.	M. J. Dg: metast. cervic.	101	45	0,44	0,51
		98	53	0,54	
		91	53	0,57	
6.	B. F. 60 de ani Dg: cc. ovarii în fază incipientă	123	92	0,75	0,73
		127	107	0,84	
		98	72	0,73	
		132	82	0,62	
7.	G. M. 58 de ani Dg: cc. laryng. metastază	110	41	0,37	0,32
		147	42	0,31	
		141	51	0,36	

bolnavilor de cancer în stadiul inițial micșorează într-o măsură mai mică, în timp ce serul bolnavilor într-o fază mai avansată (metastazică) a bolii micșorează într-o măsură mai mare valoarea RQ a țesutului hepatic sănătos al șobolanilor.

Scăderea valorii RQ e în proporție directă cu stadiul de dezvoltare a tumorii, în așa măsură încît, după cum se vede din tabel, în cazuri de metastază atinge chiar valoarea de 0,35.

Tabelul Nr. 3. arată în mod clar că valoarea RQ a serului sanguin înainte de operație, tinde de la 0,35 spre 0,65—0,75, adică spre valoarea normală, ba mai mult, după roentgenterapie și transfuzie, se ridică simțitor peste 1.

În dorința de a verifica faptul dacă rezultatele pe care le-am obținut sînt specifice exclusiv cazurilor de cancer sau dacă fenomene asemănătoare se pot constata și la bolile infecțioase, am efectuat analiza serului sanguin al bolnavilor de tuberculoză și hepatită. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul Nr. 4.

Tabelele noastre arată că serul sanguin în concentrație de 1:10 alți al oamenilor cancerosi cît și al șobolanilor grefați cu sarcom K<sub>1</sub> micșorează valoarea RQ a țesutului hepatic al șobolanilor sănătoși. Rezultatul experiențelor de control efectuate într-un număr mic cu serul sanguin al unor oameni sănătoși sau suferind de boli netumorale (infecțioase) în-

Tabelul Nr. 3.

Valori RQ înainte de operație și după operație, precum și după aplicarea tratam-  
medicamentos și al radioterapiei

Nr.	Experiența	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	RQ	Valori medii RQ
1.	Control 0,2 g țesut hepatic de șobolan sănătos	135	134	0,99	0,35
		116	115	0,99	
2.	Zs. A. 52 de ani Dg.: cc. uteri înainte de operație	95	37	0,37	0,35
		91	36	0,32	
3.	la 6 luni după operație	120	94	0,78	0,66
		75	46	0,61	
		91	58	0,63	
		134	84	0,62	
4.	S. G. 41 de ani Dg.: cc. laryngis după extirpare totală	97	69	0,71	0,73
		118	89	0,76	
5.	F. L. 45 de ani Dg.: cc. laringic după extirpare totală	48	36	0,74	0,76
		59	46	0,78	
6.	Zs. E. 59 de ani Dg.: cc. corpori uteri după strofantină și glucoză	56	44	0,78	0,77
		69	53	0,76	
7.	Sz. Zs. 60 de ani Bolnavă revenită după ex- tirparea unui chist ovarian și a uterului. În peretele ab- dominal se poate palpa o tu- moare de mărimea palmei. Dună transfuzie de sânge și radioterapie.	81	108	1,38	1,39
		58	82	1,48	

dică faptul că serul sanguin sănătos nu modifică valoarea RQ a țesutului hepatic.

Sintetizînd rezultatele experiențelor noastre putem deci să constatăm că serul sanguin al oamenilor și șobolanilor canceroși reduce valoarea RQ a țesutului hepatic al șobolanilor sănătoși. Cunoscînd aceste fapte, am putut să cercetăm cauzele care provoacă modificarea survenită în metabolismul hepatic. Potrivit unei constatări unanim acceptate, valoarea RQ de 1,00 constituie o dovadă că țesutul dat descompune hidrații de carbon. Acest lucru îl observăm la respirația țesutului hepatic normal. Valoarea RQ mai redusă e un indiciu că țesutul descompune în primul rînd lipide și albumine. Din experiențele noastre reiese că factorul care a modificat metabolismul glucidic în direcția descompunerii lipidelor și albuminelor este serul sanguin pe care l-am introdus noi, recoltat fiind dintr-un organism canceros. Prin urmare serul sanguin tumoral exercită o acțiune inhibitoare asupra metabolismului glucidic, favorizînd metabolismul lipidic și proteic. În legătură cu aceasta, ținînd seama de rezultatul cercetărilor noastre de pînă acum, nu putem formula decît supoziții. S-ar putea întîmpla ca lipidele sau albuminele introduse într-o cantitate mai

Tabelul Nr. 4.

Nr.	Experiența	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	RQ	Valori medii RQ
1	Control	145	147	1,01	1,00
		115	114	0,99	
		123	123	1,00	
2	V. A. de 15 ani Dg: Tbc. pulm. cav. I	145	81	0,69	0,63
		81	42	0,50	
		67	48	0,71	
3	Sz. M. de 15 ani Dg.: Tbc. pulm. cav. I	118	72	0,61	0,49
		132	55	0,45	
		119	51	0,42	
		132	60	0,45	
4	S. S. După o săptămână de he- patită	134	104	0,74	0,69
		116	59	0,50	
		117	82	0,70	
		116	72	0,82	

mare prin intermediul serului sanguin tumoral să fie utilizate de țesutul hepatic, dar pe de altă parte s-ar putea ca serul sanguin tumoral să conțină substanțe care alterează țesutul hepatic intact, care formează substratul, modificând sistemul de fermenți al acestuia, astfel încât metabolismul glucidic e inhibat, iar cel lipidic devine predominant.

*Eperjessy, Kiss* și colaboratorii au arătat prin experiențele lor că și lipoproteidele pure sau sintetice reduc valoarea RQ a țesutului hepatic. *Putnoky* a observat că starea cașectică și anemia apar la șobolani numai atunci când în tumoare se declanșează procese de necroză. În schimb, *Sümeği* a demonstrat că fracțiunile lipidice extrase din tumoare provoacă la șobolani sănătoși cașexie și anemie. Pe baza acestor constatări se poate presupune că substanțele de natură lipoproteidică eliberate în cursul necrozării țesutului tumoral și intrate în circulația sanguină sînt acelea care modifică în sens patologic metabolismul întregului organism. Sub acțiunea acestor substanțe, activitatea mitotică se reduce în diferite țesuturi, ca de exemplu în epiteliul corneean și în cel intestinal, așa cum au arătat *Gyergyay* și *Hadnagy*.

Comunicarea noastră prezentă se bazează pe un număr de experiențe relativ mic. Încă nu am efectuat suficiente experiențe de control pentru a vedea în ce boli înafară de tumori se mai produce, acțiunea observată de noi, de reducere a valorii RQ. Numai după continuarea acestor examinări vom putea să stabilim în ce măsură fenomenul observat de noi e specific, putînd fi deci utilizabil în diagnosticul stării canceroase. Asemenea cercetări sînt în curs.

Dorim ca folosind metodele de cromatografie și electroforeză pe hirtie să arătăm de asemenea care substanțe ale serului sanguin au proprietatea de a reduce valoarea RQ.

*Sosit la redacție: 16 iunie 1958.*

#### Bibliografie

1. ANA EPERJESSY ȘI COLAB.: Hoppe Seyler's Z. f. Physiol. Chem. Band 279, Heft 1-2, 1913; 2. A. EPERJESSY: F.M.I. Orvostud. Szak. Értesítője 59. sz.

3. A. EPERJESSY: Hoppe Sgylers Z. f. Physiol. Chem. Band. 1947: 4. A. EPERJESSY, A. KISS: Studii și cercetări de chimie Acad. R.P.R. Buc. Tom. 1. Nr. 3—4. 1956.
5. A. KISS, A. EPERJESSY: Revista Med. Nr. 2/1957; 6. A. KISS, EPERJESSY: Revista Medicală Nr. 4/1957; 7. A. KISS, A. EPERJESSY etc.: Naturwissenschaften, 45, 9, 1958, p. 217; 8. S. D. BALAKOVSKIJ: Metodi chimiceskovo analize krovii. 1953; 9. O. WARBURG: Über den Stoffwechsel der Tumoren, Berlin, 1926; 10. F. GYERGYAI, CS. HADNAGY: Naturwissenschaften 44:381, 13/1957; 11. I. SUMEGI: Beitr. patol. Anat. 92:210, 1/1933; 12. GY. PUTNOKY: cit. Sümegi.

## ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ И ЖИВОТНОЙ СЫВОРОТКИ НА ДЫХАНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ КРЫС

(Предварительное сообщение)

А. Киш, А. Эперьешси, Й. Чегеди, Ф. Дьердьи

Авторы изучали влияние нормальной и патологической человеческой и животной сыворотки на дыхание печеночной ткани крыс. На основании проведенных опытов выявлено, что по сравнению со здоровой человеческой или животной сывороткой, раковая сыворотка снижает значение RQ пропорционально степени развития опухоли.

Предполагается, что выделяемые липопротеиновые вещества, попадающие в кровообращение путем разложения раковых клеток, ведут к изменению обмена веществ в патологическом направлении.

Все же возможно, что раковая сыворотка содержит также и другие вещества, поражающие образующую субстрат печеночную ткань, оказывая влияние на ее энзимную систему, что ведет к торможению гликоидного обмена веществ, выявляя таким образом расщепление липидов.

## L'INFLUENCE DU SÉRUM SANGUIN HUMAIN ET ANIMAL PATHOLOGIQUE SUR LA RESPIRATION DU TISSU HÉPATIQUE DU RAT

(Communication préliminaire)

Árpád Kiss, Anna Eperjessy, Jolán Csegedy, Ferenc Gyergyai

Les auteurs ont étudié l'influence du sérum sanguin humain et animal, normal et pathologique sur la respiration du tissu hépatique du rat. Sur la base de leurs expériences ils ont montré que par rapport avec le sérum humain ou animal sain, le sérum cancéreux réduit la valeur RQ proportionnellement au degré de développement de la tumeur.

On suppose que les substances de nature lipoprotéinique, qui sont libérées et arrivent dans la circulation sanguine, par la décomposition des cellules cancéreuses, modifient le métabolisme, dans le sens pathologique.

Il est cependant possible que le sérum cancéreux contienne aussi des substances d'une autre nature, qui lésent le tissu hépatique qui forme le substratum et en influencent le système enzymatique, ce qui mène à l'inhibition du métabolisme des glucides, rendant ainsi évidente la désagrégation des lipides.