

ROLUL SISTEMULUI NERVOS ÎN ACȚIUNEA EXERCITATĂ DE TUBERCULOSTATICE ASUPRA GUȘEI EXPERIMENTALE

György Feszt, Agnes Kelemen, Tibor Feszt, Zsuzsa Almási

Legătura activității glandei tiroide cu infecția tuberculoasă trebuie luată în considerare din mai multe puncte de vedere. Pe de o parte, toxicoza tuberculoasă stimulează activitatea tiroidei, pe de altă parte starea funcțională a acesteia exercită, și ea, o acțiune asupra dezvoltării și evoluției îmbolnăvirii tuberculoase, deoarece hormonii tiroidieni măresc capacitatea de apărare a organismului față de agenții patogeni (Oleksiuk, Parhon și colab., Sidorkina, Milcu și colab.). Astfel, nu este lipsit de interes să știm ce acțiune au tuberculostaticele asupra țesutului și activității glandei tiroide.

Tiroida bolnavilor tratați cu acid para-aminosalicilic (PAS) se mărește într-o proporție considerabilă a cazurilor și apar simptomele mixedemului. Vunder și Lapşina, ca și Parhon și colab. au descris apariția gușei și a unui tablou histologic hiperplazic în tiroida animalelor de experiență cărora li s-a administrat PAS. Tabloul tisular hiperplazic apare și când se administrează derivați de tiosemicarbazon, fără să se producă însă, în același timp, și creșterea în greutate a tiroidei (Demkiv). Hidrazida acidului izonicotonic (HIN) provoacă numai o creștere în greutate moderată a tiroidei, dar administrarea ei are drept rezultate instalarea unui tablou tisular hiperactiv, atît în glanda tiroidă normală, cît și în cea a cărei activitate este redusă cu ajutorul diodtirozinei (Feszt).

Mecanismul datorită căruia se produc aceste acțiuni nu este încă suficient lămurit. Nu s-a elucidat mai cu seamă rolul de reglare al sistemului nervos în acțiunea exercitată de tuberculostatice asupra tiroidei. Această problemă pare totuși evidentă intrucît se știe că activitatea sistemului hipofizo-tiroidian stă sub reglarea sistemului nervos (Genesz, Parhon și colab., Milcu și colab.).

În experiențele noastre anterioare am constatat că tuberculostaticile nu au nici o influență asupra apariției gușei tiouracilice, dar HIN împiedică regresivnea spontană a gușei dezvoltate. Influențarea involuției gușei tiouracilice s-a dovedit a fi un model experimental cu ajutorul căruia am putut să punem în evidență și efectul dozelor terapeutice care prin ele însele nu creează în glanda tiroidă modificări apreciabile prin ele însele. După administrarea substanțelor gușogene, în cazul unor excitații venite din partea sistemului nervos central, care experimental pot fi provocate, de exemplu, prin excitarea mecanică a scoarței cerebrale, sau cu ajutorul reflexelor condiționate, gușa dezvoltată persistă (*Aleșin, Bubnov, și Gordina*). Întrucât printre efectele secundare ale HIN, acțiunea excitantă exercitată asupra sistemului nervos central este deosebit de remarcabilă (*Oeriu și colab., Ulpian și colab., Vasilescu și colab.*), și deoarece printre simptomele toxice provocate de PAS survine și edemul cerebral (*Oleksjuk*), noi considerăm că nu este lipsit de interes să se studieze rolul acțiunii excitante pe care le au aceste medicamente în persistența dănuirii gușei provocate pe cale experimentală. Administrând medinal, am inhibat efectul excitant al substanțelor amintite și am urmărit modul în care ele influențează involuția spontană a gușei provocate cu ajutorul tiouracilului.

Metoda de experiență. Experiențele noastre au fost efectuate pe 90 șobolani a.b., având o greutate de 120–160 g. Medicamentele utilizate au fost administrate o dată pe zi, în cantitățile următoare: metiltiouracil (Alkiron) 75 mg/kg corp introduse prin sonda gastrică, HIN 25 mg/kg, PAS 300 mg/kg, injectate subcutan.

40 șobolani (grupa I–IV) au fost tratați zilnic cu Alkiron plus HIN. După doua săptămâni, am preluat 10 animale (grupa I). În cursul celei de a treia săptămâni a experiențelor, 10 șobolani au primit numai injecții cu ser fiziologic, în loc de medicamente (grupa II), 10 șobolani numai HIN (grupa III), iar ceilalți 10 HIN + Medinal (grupa IV). Paralel cu acestea, altor 40 de șobolani (grupele V–VIII) li s-a administrat zilnic Alkiron + PAS. Dintre aceștia 10 au fost prelucrați la sfârșitul săptămânii a doua (grupa V). În a treia săptămână, 10 animale au primit ser fiziologic în loc de medicamente (grupa VI), alte 10 numai PAS (grupa VII), iar ultimele 10, PAS + Medinal (grupa VIII), 10 șobolani cărora nu li s-a administrat nimic, au servit drept martori (grupa IX).

Odată cu terminarea tratamentului, animalele au fost sacrificate la sfârșitul săptămânii a treia. Am cântărit glandele tiroide pe balanță de torsion, apoi le-am inclus în parafină după fixare în sol. Zenker. Am examinat histologic secțiunile de 5–7 microni, colorate cu hematoxilina-eozină.

Rezultate. Greutatea relativă a tiroidei șobolanilor netratați a fost de 11,74 mg/100 gr, iar tabloul ei histologic a corespuns stării normale caracteristice unei glande moderate active.

Tabel

Grupa	Lotul	Tratament		Greutatea tiroidei în mg/100 g	Tabloul histologic
		Săpt. 1–2	Săpt. 3		
I.	10	alkiron + HIN	—	11,81	gușa hiperplazică
II.	10	alkiron + HIN	ser. fiziol.	34,00	noavație
III.	10	alkiron + HIN	HIN	44,92	gușa hiperplazică
IV.	10	alkiron + HIN	medinal + HIN	37,31	noavație
V.	10	alkiron + PAS	—	12,23	gușa hiperplazică
VI.	10	alkiron + PAS	ser fiziol.	34,33	noavație
VII.	10	alkiron + PAS	PAS	12,60	gușa hiperplazică
VIII.	10	alkiron + PAS	medinal + PAS	43,01	gușa hiperplazică
IX.	10	martori	—	11,74	activitate normală

Așa cum rezulta din datele cuprinse în tabel, după ce s-a administrat timp de 2 săptămâni alkiron+HIN, respectiv alkiron+PAS, greutatea relativă a gūșei a crescut considerabil, iar tabloul histologic a prezentat modificări caracteristice gūșei tiouracice (grupa I și V).

Greutatea relativă a tiroidei animalelor sacrificate după o săptămână de la suspendarea administrării substanțelor gūșogene e considerabil mai mică (cu 10,77 respectiv 8,90 mg). Tabloul histologic a arătat că cilindrul epitelial care căptușește foliculii a început să devină plat, lumenul acestora fiind mai dilatat, mai larg, iar pe alocuri substanța coloidă a început să se acumuleze (grupa II și VI).

La animalele cărora li s-a administrat timp de o săptămână, după sistarea dozelor de alkiron, numai HIN respectiv PAS (grupa III și VII), semnele involuției nu au apărut, nici în scăderea în greutate a tiroidei și nici în tabloul histologic.

Dacă în săptămâna consecutivă administrării substanțelor gūșogene am dat nu numai HIN, ci și medinal (grupa IV), involuția gūșei s-a produs, manifestându-se atât prin scăderea în greutate a tiroidei, cit și în tabloul histologic. Dacă însă în condiții identice am administrat PAS și medinal (grupa VIII) atunci involuția nu s-a produs la fel ca în cazul cînd nu am dat decît PAS.

Discuții: analizînd rezultatele experiențelor noastre constatăm că gūșa provocată prin administrarea timp de două săptămâni a tuberculostaticelor cu alkiron a regresat în mare măsură după o săptămână de la suprimarea administrării și această involuție a fost împiedicată dacă am dat în continuare HIN sau PAS. În săptămîna ce a urmat administrării substanțelor gūșogene, asociînd tuberculostaticelor medinal, am observat că acesta suprimă efectul anti-involutiv exercitat de HIN, astfel încît greutatea și tabloul histologic al tiroidei s-au normalizat. Dar trebuie să notăm în schimb că efectul antiinvolutiv al PAS s-a manifestat în întregime și dacă am administrat medinal.

Căutînd să lămurim cauza pentru care medinalul a influențat în mod diferit efectul similar al celor două medicamente studiate, credem că răspunsul poate fi dat numai ținînd seama de faptul că însuși mecanismul prin care cele două substanțe își exercită efectul asupra tiroidei este diferit.

HIN întreține gūșa tiouracică la fel ca și tabloul histologic hiperplazic al tiroidei datorită acțiunii excitante ce o are asupra sistemului nervos central. Această supoziție a noastră se bazează pe acele date din literatură potrivit cărora HIN exercită o acțiune excitantă centrală convulsivantă și de intensificare a excitabilității reflectorie. Aceste efecte ale HIN sînt inhibitate de barbiturice, la fel ca și acțiunea de scădere a numărului eozinofilelor circulante sau, ca în experiențele noastre, creșterea în greutate a tiroidei, hiperplazia tabloului histologic și întreținerea gūșei dezvoltate.

În schimb, observația noastră după care medinalul nu diminuează efectul antiinvolutiv pe care îl are PAS asupra gūșei, este în concordanță cu acele date din literatură, potrivit cărora PAS împiedică direct fixarea iodului în glanda tiroidă, inhibînd astfel și producția de hormoni. Ca urmare a carenței hormonale, mărirea tiroidei se produce în mod compensatoric, la fel ca și tabloul histologic hiperplazic. Acest proces nu este influențat decît într-o mică măsură de barbiturice, fapt observat de *Elaņeva* după ce a administrat tiouracil. Și aceasta constituie o dovadă indirectă că acțiunea excitantă pe care o exercită HIN asupra sistemului nervos central este factorul care întreține gūșa dezvoltată. Cu toate că barbituricele micșorează producția de hormon tireotrop al hipofizei (*Milcu și Radian*), precum și iodocaptarea tiroidiană (*Micketici, Smirnov, Redko*), medinalul a prevenit numai efectul antiinvolutiv al HIN, dar nu și pe cel al PAS.

Rezultatele experiențelor noastre ne îndreptățesc să formulăm cîteva concluzii practice, în cursul administrării medicamentelor tuberculostatice este indicat să urmărim cu atenție activitatea tiroidei bolnavilor. Tratamentul sedativ favorabil pentru înlăturarea numeroaselor efecte secundare neplăcute ale HIN,

poate să diminueze în același timp și hiperfuncția tiroidei. În schimb, efectul gușogen al PAS poate fi favorabil influențat cu ajutorul extractelor tiroidiene (*Vunder* și *Lapšina*, *Macgregor* și *Sommer*). Credem că nu este inutil să se sublinieze acest fapt, dacă ținem seama de datele amintite în introducere, care arată că procesele tuberculoase nu rareori sînt însoțite de tulburarea activității tiroidiene.

Sosit la redacție: 9 mai 1960.

РОЛЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЭО ВЛИЯНИИ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННЫЙ ЗОБ

Фест Д., Телемен А., Фест Т., Алмаши Ж.

В опытах на 90 крысах авторы исследовали, что какую роль играет возбуждающее действие на Ц. Н. С. тех лекарственных веществ, которые тормозят обратное развитие зоба (ИНГ-изоникотиновый гидразид и ПАСК). При совместной же даче ПАСК и медуналы тормозящее действие ПАСК-а на обратное развитие зоба осуществляется путем возбуждения Ц. Н. С., что наглядно показывает выключение этого возбуждения дачей медуналы.

LE RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX DANS L'EFFET DES MÉDICAMENTS TUBERCULO- STATIQUES EXERCÉ SUR LE GOÎTRE EXPÉRIMENTAL

Gy. Feszt, A. Kelemen, T. Feszt, Zs. Almási

Les auteurs ont effectué des expériences sur 90 rats, pour établir quel est le rôle de l'action excitante de l'hydrazide de l'acide iso-nicotinique (HIN) et de l'acide para-aminosalicylique (PAS) sur le système nerveux central, dans l'effet inhibiteur que ces substances exercent sur l'involution du goître. On a constaté qu'administrant du méthylthiouracyl et PAS deux semaines durant, l'involution spontanée du goître survenu ne s'est pas produite si la troisième semaine consécutive au traitement on administrait seulement de l'HIN ou du PAS. Si l'HIN a été associée au médinale, l'involution du goître s'était installée. Dans le cas où le PAS et le médinale ont été administrés à la fois, on a constaté que c'est seulement l'effet inhibiteur exercé sur l'involution du goître qui s'est produit. Etant données leurs observations, les auteurs concluent que l'effet de l'HIN qui inhibe la régression du goître se produit par l'intermédiaire de l'excitation que celle-là exerce sur de système nerveux central, et que le médinale peut empêcher cette action.