

Catedra de anatomie umană a I.M.F. Tg.-Mureș (cond.: prof. T. Maros, doctor-docent)

EFECTELE HIDROLIZATELOR DE FICAT, FOLOSITE ÎN TERAPIA CURENTĂ ÎN REGENERAREA FICATULUI

T. Maros, L. Seres-Sturm

Tratamentul unor afecțiuni organice cu extracte de țesut este o veche strădanie a medicinei. Acest principiu terapeutic s-a aplicat cu prioritate în cazul bolilor de ficat încă pe la sfârșitul veacului trecut (*Gilbert și Carnot*). Noi adepți s-au găsit în jurul anilor 1930 (*Bergmann, Büttner, Horsters* și alții), pentru ca în cursul ultimelor două decenii teoria să fie reactualizată de către mai mulți autori americani (*Labby, Shank, Kunkel* și *Hoagland*), reprezentând o importanță cucerire terapeutică în medicația bolnavilor suferind de boli hepatice cronice.

Este un fapt cunoscut că în steatozele hepatice și în hepatitele cronice — pe lângă o supraîncărcare lipidică a celulelor hepatice — există și o scădere a conținutului de ribonucleoproteine din parenchim. Insumând acțiunea factorilor activi și ale vitaminei B₁₂, extractele hepatice diminuează gradul steatozei hepatice și măresc în același timp concentrația de ribonucleoproteine din hepatocite, efect ce se manifestă histologic prin creșterea bazofiliei celulare (*Kurnick*). De aici vechea tentativă de a da o largă utilizare preparatelor hepatice în cazurile în care se urmărește intensificarea sintezei acizilor nucleici, a fosfolipidelor și a proteinelor din ficat, factori care stau la baza procesului de reinnoire a țesutului hepatic.

După etapa de confirmare a eficienței opoterapiei hepatice, a urmat perioada cercetărilor cu scopul de a obține preparate de ficat biologic mai active și pentru identificarea chimică a factorilor activi conținuți. Grație perfecționării continue a metodelor de preparare, s-a ajuns la hidrolizatele de ficat.

Ameliorarea considerabilă a stării generale, retrocedarea simptomelor sau chiar vindecările complete în cazurile surprinse timpuriu și tratate de la început cu doze masive, au fost descrise de numeroși autori, mai cu seamă în cazuri de hepatită cronică.

Dar și în acest caz s-au ivit rezerve în privința utilității acestui mijloc terapeutic, în special sub aspectul sensibilizării organismului față de extractele hepatice, fapt care a determinat pe unii clinicieni să renunțe la ele.

Cu toate rezervele din ultima vreme, nu se pot contesta efectele terapeutice nete ale hidrolizatelor de ficat, mai ales în cazul hepatitelor cronice și al cirozelor, dacă acestea se încadrează într-un tratament complex dietetico-medicamentos bine dirijat.

Efectele lor de reechilibrare asupra metabolismului deranjat al hepatocitului constituie baza așa-numitei „acțiuni de protecție hepatică” sub care se înțelege ansamblul mecanismelor care vizează restabilirea funcțiilor metabolice ale hepatocitului, legate de alterarea substratului submicroscopic purtător de enzime.

Mecanismul prin care hepatoterapia își exercită acțiunea se situează între medicația vitaminică și anabolizantă. În compoziția hidrolizatelor intră acidul folic și vitamina B₁₂, ale căror efecte hepatotrope sint bine cunoscute. Astfel în experimente pe animale acidul folic se comportă ca o substanță necrotropă, protejind parenchimul hepatic față de leziunile cauzate de alcoolul alilic (*Eger și Schultz*). Pe de altă parte se știe că vitamina B₁₂ joacă un rol important în formarea acizilor nucleici (*Stern, Taylor și Russell, Shive, Ravel și Eakin* — 1948; *Shive, Ravel*

și *Harding* — 1948; *Shive, Sibley și Rogers* — 1951; *Aschkenasy, Wong și Schwertger* — 1956, 1957), manifestind o acțiune proteino-anabolizantă (*Charkey, Wilgus, Patton și Gassner*) și de protecție față de leziunile hepatice cauzate de intoxicațiile cu CCl_4 (*Hove și Hardin; Koch-Weser, Szánthó, Farber și Popper*). Lipsa vitaminei B_{12} diminuează activitatea fermeților respiratori din parenchimul hepatic și intensifică activitatea xantinoxidazei (*Williams, Jr. Monson, Sreenivasan, Dietrich, Harper și Elvehjem*). De asemenea duce la scăderea conținutului de sulfhidrili în ficat, provocind o diminuare a concentrației în glutation (*Register*) care poate fi corectată prin administrare de vitamină B_{12} (*Ericson, Harper, Williams și Elvehjem*). O serie de observații clinice au arătat că vitamina B_{12} influențează favorabil toleranța glicemică scăzută în hepatita epidemică (*Kelemen, Horváth E., Hadnagy, Palencsár, Szilágyi și Bodó*), scurtează perioada icterică și durata bilirubinemiei în această boală (*Kelemen, Hadnagy, Szilágyi și Palencsár* — 1961), preîntâmpină de multe ori recidivele (*Campbell și Pruitt; Popescu, Simonovici; Fischer, P.*), influențează uneori în mod favorabil cirozele (*Carnaru și Marinescu-Lascovari*) și comele hepatice (*Galea*). Efectele favorabile ale vitaminei B_{12} în unele stări alergice pot fi atribuite de asemenea acțiunii terapeutice pe care ea o exercită asupra ficatului (*Hadnagy, Szabó, Szilágyi, Metz, Szentkirályi și Dézsi* — 1962).

Cu toate că importanța grupului vitaminic B (în special a vitaminei B_{12}) în menținerea stării funcționale a ficatului nu poate fi contestată (ea intrind în componența fermeților celulari respiratori necesari funcțiilor hepatice), unii autori au arătat că nu acești factori vitaminici sînt purtătorii efectelor necrotrope ale hidrolizatorilor hepatice (*György, Stille și Wachter*, 1954).

Afară de vitamina B_{12} și acidul folic, extractele hepatice conțin numeroși acizi aminați dintre care cei mai indispensabili pentru sinteza substanțelor proteice au fost numiți și „factori limitanți” (*Mitchell și Block*). *Osawa* a crezut că factorii necrotropi din hidrolizatele hepatice aparțin categoriei polipeptidelor, fără să precizeze mai îndeaproape natura lor. Ulterior a fost contestată și preținsa acțiune necrotropă a vitaminei B_{12} față de leziunile hepatice prin CCl_4 — bazată pe interpretarea greșită a faptelor experimentale — deoarece autorii care au susținut această părere (*Popper, Koch-Weser și Szánthó*), au folosit un concentrat hepatic care includea probabil și alte substanțe în afară de vitamina B_{12} (*Eger*).

Principiile active din hidrolizatele hepatice (denumite și „factori parenchimatosi”) necesare bunei funcționări a celulei hepatice și formării complexelor glucolipidoproteice cu acțiune protecătoare și stimulatorie asupra reînnoirii tisulare, sînt nucleozidele și nucleotidele adeninei, guaninei, citozinei, uracilului și timinei, utilizate de ficat în biosinteza celor mai importante enzime (DPN, TPN, coenzima A, flavinnucleotida). Pe de altă parte ele au un rol bine determinat și în procesul de biosinteză a proteinelor care constituie substratul regenerării tisulare.

Fiind considerate ca părți componente ale unei serii întregi de fermeți celulari, bazele purinice au format în ultimii 10 ani obiectul multor cercetări experimentale efectuate cu scopul de a clarifica legătura dintre tulburările funcțiilor hepatice și variațiile conținutului în acizi nucleici ai celulelor hepatice. Încă cu un deceniu și jumătate în urmă s-a constatat că între concentrația de acizi nucleici (exprimată prin cantitatea de substanțe bazofile din celulele hepatice) și gradul de alterare al parenchimului hepatic în diferite stări patologice, există relații strînse (*Mc Kay și Farrar*). În celulele tinere și neoformate, în care se desfășoară o sinteză intensă de proteine, concentrația substanțelor bazofile este mult mărită în raport cu valorile normale (*Glinos și Gey; Yokoyama, Tsuboi, Wilson și Stowell*).

Pornind de la faptul că în ciroza hepatică nivelul scăzut al albuminelor serice se asociază constant cu reducerea caritativă a acizilor ribonucleici din citoplasma celulelor hepatice, *Warter, Mandel, Metais și Touillier* emit ipoteza potrivit căreia hipoalbuminemia s-ar datora scăderii în hepatocite a conținutului de acizi ribonucleici necesari proteinosintezei.

Cercetări mai recente au confirmat că aceste proteine, legate de substratul enzimatic celular, participă activ în procesele metabolice, modificîndu-și forma și

dimensiunile în raport cu gradul de solicitare funcțională a celulelor hepatice (Fawcett; Bernhard și Roullier; Stenram, 1956, 1957, 1958).

În lumina datelor de mai sus par pe deplin justificate strădaniile de a realiza o terapie de protecție hepatică cu ajutorul hidrolizatorilor de ficat, preparate extrem de bogate în precursorii ADN nuclear și ARN citoplasmatic.

Acțiunea protectoare a bazelor purinice față de necrozele hepatice ale șobolanilor intoxicați cu CCl_4 a fost demonstrată în 1936, încă înaintea erei hidrolizatorilor de ficat (Forbes, Neale și Scherer; Neale și Winter). Mai târziu, după ce s-a verificat în practică eficacitatea terapeutică a acestora din urmă (Morrison — 1947; Rally — 1949; Kirnberger; Knedel; Kühn — 1951; Gros și Kirnberger; Grüber, Kipping; Knedel; Poetter; Rosensprung; Wildhirt; Wolf — 1962; Bauman și Künkel. De Nicola și Rosti; Falkner, Hammerschmidt și Neumayer; Gohr și Gorges; Grünh și Sehnert; Jasinski Lasch; Nolte; Paraf; Schwietzer — 1953; Jörgensen — 1953; Gros și Kirnberger; Jörgensen; Kalk — 1954; d'Ors și Sarte; Fankhauser; Höfer. Neumayr, Parzer și Vetter; Kallai și Cerlek; Manzini, dell'Occhio și Colombini; Siede și Walther; Wuhrmann și Jasinski — 1955; Bernay și Houver; Boecker; Dentan; Gambigliani-Zoccoli, Franzini și Perone; Weithaler — 1956; Jasinski; Barbagallo, Sangiorgi — 1957; Benassi și Munarini; Codounis, Moschoutis și Gerakis; László — 1958; Markiewicz și Nowak; Maros; Piéri, Guyon-Gellin; Vaccari și Fantin — 1959; Kreutz; Staeffen; Varró, Szarvas, Tiboldi și Tiszai; Warembourg și Lucaes — 1960; Bernard și Traissac — 1961; Flórez, Tascón, Serra-García, Duran-Cantero și Rivero Valenzuela; Gutewa; Magorska; Stiefel și Jasinski, Surós și Cis-car — 1962; Kuenzle; László; Mirouze și Jaffiol; Stiefel și Jasinski — 1963) s-a arătat că în șirul factorilor activi din hidrolizatele de ficat pe primul loc se situează purinele și pirimidinele (Schwietzer) cu rol în edificarea acizilor dezoxiribonucleinici. Ele au proprietatea de a se incorpora rapid în ADN și ARN la nivelul tesuturilor ce se află în plină creștere (Furst și Brown), fapt care atestă rolul lor în procesul regenerării.

Un important pas înainte în clarificarea problemelor de mai sus l-au marcat cercetările lui Stille și Wachter care au comparat efectele hepatoprotectoare ale unui cunoscut hidrolizat hepatic (Proheparum) cu ale unor purine.

Lucrând pe șoareci intoxicați cu CCl_4 , autorii menționați constată că din între toate substanțele folosite de ei acțiunea cea mai remarcabilă față de necrozele hepatice se manifestă din partea Proheparului. În ordinea eficacității urmează Adenina, Xantina și Hipoxantina. Efectele purinelor se pun în evidență în mod diferit în funcție de caracterul și localizarea leziunii parenchimatose.

Astfel în cazul leziunilor citoplasmice ale hepatocitelor, declanșate prin intoxicarea acută a animalelor cu CCl_4 , în privința acțiunii hepatoprotectoare pe primul loc se clasează Adenina, urmând apoi Hipoxantina și Xantina. Ca eficiență Proheparul se situează în acest caz între Adenină și grupul xantinic.

Asupra revenirii la normal a formei și dimensiunilor nucleare, acțiunea cea mai pregnantă o exercită Proheparul și Adenina, pe cînd, în ceea ce privește stimularea mitozei, după Prohepar pe locul al doilea se situează Hipoxantina.

Efecte asemănătoare se înregistrează și sub aspectul influenței pe care o exercită hidrolizatul hepatic și separat purinele asupra reacției celulare din capsula glissoniana și din zonele de necroză ale parenchimului hepatic.

Sub raportul tulburărilor de circulație intrahepatică cercetările lui Löffler și Nordmann au demonstrat încă cu mulți ani în urmă că CCl_4 declanșează și menține activă vasoconstricția capilarelor pe o mare întindere a parenchimului hepatic.

Dintre substanțele studiate singură Xantina s-a dovedit a fi capabilă să prevină consecințele vasculare ale intoxicației acute cu CCl_4 , normalizînd debitul sanguin al rețelei capilare intrahepatice. În legătură cu această problemă ținem să precizăm că autorii americani (Koch-Weser, Szánthó, Farber și Popper) și-au exprimat încă mai de mult părerea, conform căreia în cazul intoxicațiilor cu CCl_4 efectele protectoare ale purinelor s-ar transmite printr-un mecanism vascular primar. Totuși, această opinie pare exagerată, întrucît — după cum s-a mai arătat — puri-

nele acționează mai degrabă direct asupra fermenților celulari și asupra acizilor nucleici, decît prin intermediul sistemului vascular.

Pe baza celor arătate reiese clar că hidrolizatele de ficat (în cazul nostru Proheparul) acționează mai fiziologic decît purinele izolate, protejînd și stimulînd în același timp celula hepatică, fără a-i epuiza rezervele de energie.

Faptul se poate datoră printre altele și proporției optime a compoziției ei purinice, ale căror efecte metabolice se manifestă mai pregnant în constelația lor naturală, decît atunci cînd se administrează separat.

Această are o importanță deosebită și sub aspectul influenței pozitive exercitată de hidrolizatele de ficat asupra mecanismelor de reglare ale celulei, în sensul stimulării mitozei și a biosintezei proteinice, care stau la baza reînnoirii parenchimului (*Umbarger*).

Adenina — cel mai eficient principiu activ necrotrop al extractelor de ficat — poate fi încorporată direct în nucleii neoformați ai parenchimului hepatic, servind nu numai ca materie primă la sinteza acizilor nucleici, ci și ca principal factor component al enzimelor celulare. Sensul valorificării de către ficat a Adeninei este în funcție de starea parenchimului hepatic. În condiții de repaus ea este înglobată precumpănitor în ARN (adică în citoplasma celulelor hepatice) cită vreme în ficatul pe cale de regenerare, Adenina este încorporată în proporție covârșitoare în ADN nuclear.

Se consideră că dintre toți corpii purinici, Adeninei îi revine rolul dominant în procesul regenerării hepatice, deși această afirmație se bazează aproape exclusiv pe conștări privind efectele necrotrope (adică de protecție și nu de stimulare ale substanței amintite (*Schwietzer; Eger*).

De remarcat că așa-numiții „factori parenchimatosi”, printre care se enumăra (în afară de Adenina, Hipoxantina, Xantină) și Guanina, studiată sub acest aspect de *Eger*, nu sînt prezenți decît în ficat și splină (*Eger*), tratamentul cu extracte de rinichi și miocard neavînd nici un efect protector asupra necrozelor hepatice experimentale.

Studiul acțiunii terapeutice a concentratelor hepatice a fost îngreunat de faptul că la începutul aplicării lor nu eram încă în posesia unui test biologic corespunzător, pe baza căruia s-ar fi putut face deducții asupra eficacității lor în tratamentul bolilor hepatice. Indicele de mortalitate era socotit ca unicul criteriu de apreciere a leziunilor hepatice. Avînd în vedere că în cazul unei intoxicații cronice moartea poate fi cauzată și de alte leziuni organice decît cele hepatice, iar pe de altă parte procentul de mortalitate nu exprimă obligator gravitatea leziunii hepatice, erorile ce pot rezulta de pe urma luării în considerare a acestui criteriu de apreciere sînt evidente. Din acest motiv testul biologic al mortalității a fost complet abandonat și înlocuit cu metoda care apreciază prin mijloace directe (morfologice) leziunea hepatică. *Stille* și *Wachter* sînt primii care introduc această metodă obiectivă de cercetare în studiul acțiunii necrotrope a hidrolizatelor de ficat.

Eficiența tratamentului cu Prohepar în prevenirea necrozelor produse cu compuși arsenici a fost dovedită în prima etapă a acestor cercetări. Au urmat apoi un șir de cercetări experimentale în cursul cărora s-au confirmat cu ajutorul metodei planimetrice efectele protectoare ale Proheparului asupra necrozelor provocate în focar cu CCl_4 .

După cum am mai arătat, aceste efecte hepatotrope au fost corelate cu datele obținute cu ocazia administrării bazelor purinice, ajungîndu-se la concluzia că principiu activ necrotrop din hidrolizatul de ficat ar fi Adenina.

Concomitent cu cercetările de mai sus s-a demonstrat că — pe lîngă acțiunea lor epiteliotrofă hepatică și renală (*Stille*, 1953) — hidrolizatele de ficat protejează în oarecare măsură și unele organe de origine mezodermică.

Studiind efectele biologice ale Proheparului, *Wachter* și *Stille* (1953) constată că în cazul infecției difteriene acest hidrolizat de ficat exercită asupra miocardului, a vaselor în general, asupra corticosuprarenalelor și a țesutului conjunctiv nespecific o acțiune de apărare tot atît de pronunțată ca și serul antitoxic difterian.

Aceste cercetări au permis să se întrevadă că în complexul mecanismelor biologice, prin care hidrolizatele de ficat își exercită efectele, sînt incluse și acțiuni cu punct de atac asupra derivatelor de origine mezenchimală.

O serie de cercetări experimentale, care au confirmat că administrarea parenterală a hidrolizatelor de ficat declanșează din partea organismului reacții mezenchimale, vin în sprijinul opiniei de mai sus. Astfel s-a arătat ră după dozarea Proheparului, focarele necrotice din ficat, rezultate de pe urma intoxicației acute cu CCl_4 , sînt invadate la scurt timp de la apariție de celule conjunctivale tinere (Stille și Wachter, 1953, 1954). În cursul cercetărilor amintite, efectuate cu scopul de a clarifica acțiunea de protecție a Proheparului față de leziunile hepatice cauzate de toxina difteriană, s-a constatat că acest hidrolizat de ficat provoacă în jurul locului de inoculare a bacililor difterieni o intensă proliferare conjunctivă, care nu poate fi pusă în evidență la marmori (Wachter și Stille, 1953). Mai tirziu studiul problemei a fost lărgit, urmărindu-se efectele hidrolizatelor de ficat asupra vindecării plăgilor cutanate. S-a arătat că Proheparul intensifică semnificativ procesul de granulație al plăgilor cutanate și că purtătorii acestor acțiuni ar fi unele fracțiuni lipidice aflate în hidrolizatul de ficat. De asemenea s-a demonstrat că acestea din urmă influențează metabolismul țesutului conjunctiv local, modificînd permeabilitatea membranelor biologice (Wachter, 1955).

Un alt aspect al problemei a fost relevat de Maurer și Ripeckyj. Ei au arătat că aceste preparate atenuază reacția de hematopoeză provocată prin razele X, reechilibrînd într-o perioadă foarte scurtă tulburările metabolismului proteinic consecutive iradiației.

Fiind cunoscută acțiunea inhibitoare a razelor ionizante asupra sintezei ADN (Hevessy, Abrams, Langendorff) se consideră că efectele de mai sus se datoresc influenței exercitate de principiile active din hidrolizatele de ficat asupra metabolismului deranjat al acizilor ribonucleici și asupra fermenților celulari (Gros și Kirnberger; Schwietzer).

După cît se pare, mecanismul acțiunii citoprotectoare în general și hepatoprotectoare în special a hidrolizatelor de ficat și a principiilor active din ele nu este încă pe deplin lămurit, resimțîndu-se din cînd în cînd necesitatea de a se reveni asupra studiului experimental al problemei.

Astfel s-a arătat că monofosfatul de timină și dezoxicitidină anulează acțiunea nocivă a iradiațiilor ionizante asupra celulelor din măduva osoasă (Karpel, Paleček și Slotova).

În șirul acestor investigații mai recent se înscriu și cercetările lui Baiasz, Bán, Magyar, Richter și Vécsei (1963) care au provocat la șobolani tineri leziuni distrofice cronice și ciroză hepatică cu ajutorul tetraclorurii de carbon, constatînd că Ripasonul și Sireparul exercită o remarcabilă acțiune de protecție asupra parenchimului hepatic, exprimată atît prin testul BSP, cît și prin tendința mai accentuată la regenerare a țesutului hepatic alterat, evidențiabilă microscopic. Autorii susțin că în privința efectelor hepatoprotectoare și de intensificare a regenerării hepatice, cele două preparate nu se deosebesc esențial.

Cît privește efectele terapeutice ale hidrolizatelor de ficat, numeroși autori au demonstrat că sub acțiunea acestora infiltratele limfo-leucocitare intra- și interlobulare din ficat se reduc mult sau dispar complet, procesul inflamator pierzîndu-și activitatea.

În punct de vedere clinic, starea generală a bolnavilor se reface într-un timp relativ scurt, proba BSP și testele de disproteinemie indică o ameliorare a funcțiilor hepatice, raportul normal al proteinelor serice se restabilește la mulți dintre bolnavii cronici tratați, ascita dispăre, icterul și încărcarea lipidică a celulelor hepatice scade, crește irigația sanguină și prin aceasta aportul de O_2 al parenchimului hepatic, paralel cu mărirea coeficientului de respirație tisulară a ficatului (Grupp și Roulet, 1956).

Concomitent se remarcă o activare a funcțiilor de apărare ale organismului, creșterea activității fagice, bactericide nespecifice și accelerarea producerii de anticorpi în cazul infecțiilor cu pneumococi și bacili paratifici.

Datorită acțiunii lor anabolizante și de redresare a funcțiilor hepatice, hidrolizatele de ficat (Proheparul) se aplică frecvent în cazurile cind este necesară ocrotirea parenchimului hepatic și stimularea funcției de detoxicare a ficatului, ca de exemplu în boala canceroasă, intoxicații industriale (Maier-Bosse), toxicozele gravidelor (Schuppius; Hodik și Sander), în așa-numita „miocardoză hepatogenă” (Jørgensen, 1954; Jasinski, 1954), în osteoporoza hepatogenă (Trutschel), în psihozele alcoolice (López-Zanon, López-Penalver, Canada Zubia și Moreno Nieto) cind se presupune o tulburare a metabolismului hepatic.

Dintre aspectele practice ale tratamentului cu hidrolizate de ficat, o mențiune separată merită doza optimă curativă, problemă care a incitat discuții vii în literatura de specialitate și sub raportul altor medicații de protecție hepatică.

Astfel, după cum Metionina poate determina în doze mari tulburări metabolice importante la nivelul ficatului (Wooley; Siede) și necroze ale parenchimului (Heller și Krause) tot așa și hidrolizatele de ficat pot fi mai mult dăunătoare decît folosite, dacă se administrează în cantități exagerate.

În ceea ce privește acțiunea lipotropă a hidrolizatelor de ficat, merită să reținem că aceasta se manifestă în special în cazul cind steatoza este fin dispersată și intracelulară, mai puțin atunci cind picăturile grosolane de lipide sînt situate în spațiile intercelulare.

Probabil că acestor fapte li se poate atribui părerea sceptică a unor autori (Reynell) în legătură cu utilitatea terapeutică a unor extracte hepatice de uz curent.

În privința cantității globale de hidrolizate hepatice administrată cu ocazia unei cure, majoritatea autorilor stabilesc limite largi, fără să menționeze vreun inconvenient de pe urma dozelor prea mari. În general se consideră că sub 200—300 ml tratamentul este inefficient, cantitatea maximă de hidrolizate hepatice folosită cu ocazia unei cure variind între 800—1500 ml (László). Deși în literatura de specialitate se vorbește mult despre posibilitățile de stimulare a regenerării hepatice cu ajutorul hidrolizatelor de ficat, lucrările consacrate acestei probleme tratează de obicei sub acest titlu numai acțiunea hepato-protectoare, nu și cea stimulatorie a preparatelor arătate asupra regenerării considerată în sens mai limitat.

Cu toate că cele două acțiuni se condiționează reciproc (protecția tisulară presupunînd și o influență pozitivă asupra regenerării) ni s-a părut important să cercetăm separat efectele hidrolizatelor asupra regenerării normale a ficatului după o hepatectomie parțială. Considerăm că în acest fel mecanismele prin care hidrolizatele de ficat acționează asupra regenerării hepatice pot fi mai clar înțelese, fără să li se suprapună o seamă de factori de ordin patologic, care trebuie priviți și cercetați separat.

Primele noastre rezultate au fost comunicate în 1960 în revista „Kisérletes Orvostudomány” (Maros, Kovács V. V., Seres-Sturm și Csiky). În cele ce urmează sintetizăm cercetările personale efectuate în acest domeniu, adăugîndu-le observațiile noastre recente. În această sinteză am inclus și rezultatele investigațiilor noastre anterioare cu privire la acțiunea vitaminei B₁₂ asupra regenerării hepatice, publicate în 1961, completate de atunci cu alte cercetări. Iată pe scurt concluziile cercetărilor noastre efectuate în ultimii 6 ani pe un număr de aproape 500 animale:

1. Hidrolizatele hepatice, folosite în terapia curentă a bolilor cronice de ficat, stimulează în mod diferit procesul de refacere a parenchimului hepatic, fapt important din p.d.v. al eficienței terapeutice. Acțiunea diferită poate fi explicată prin compoziția și proporția variată a „factorilor activi” puși în libertate prin procedura de hidroliză a țesutului hepatic.

2. Pe baza studiului nostru experimental se distinge categoria preparatelor care acționează direct asupra substratului celular al regeneratului hepatic, determinînd o intensificare a procesului de biosinteză proteinică și stimulare a diviziunilor celulare în ficatul pe cale de regenerare.

Categoria a doua cuprinde hidrolizatele la care pe primul plan se manifestă o acțiune hiperemizantă și în mod mai puțin concludent efecte de stimulare a biosintezei proteinice, respectiv a procesului de diviziune hepatocelulară. De altfel

efectele vazodilatatorii și hiperemizante ale hidrolizatorilor de ficat asupra parenchimei hepatice, au fost confirmate experimental de *Schwietzer* și clinic (prin investigații laparoscopice) de *Noelle*.

3. Acțiunea biostimulatoare a Proheparului asupra regenerării hepatice și sintezei proteinelor celulare este exprimată atât ponderal, cât și citologic. Acest preparat pare să intensifice mecanismele biologice care stau la baza regenerării fiziologice a ficatului.

În ordinea eficacității urmează Ripasonul care acționează pe baza aceluși principii ca și Proheparul, efectele fiind însă mai puțin pregnante, mai cu seamă în ceea ce privește stimularea mitozelor.

4. În cazul Juvocirrhoului predomină o remarcabilă acțiune hiperemizantă, careia i se asociază și efecte steatogene. Potrivit rezultatelor noastre experimentale anterioare, acumularea grăsimii neutre în ficat poate fi expresia antrenării resurselor de energie a hepatocitelor (*Maros și Seres-Sturm*).

Stimularea biosintezei proteinice și a diviziunii celulare este mai slab exprimată decât în cazul Proheparului și Ripasonului. Mai puțin eficient dintre hidrolizatele hepatice cercetate de noi, pare să fie Sireparul care — sub aspectul mecanismelor biologice prin care acționează — se încadrează în aceeași categorie cu Juvocirrhoul.

5. Vitamina B_{12} determină în primele zile după aplicare creșterea considerabilă a debitului sanguin hepatic și intensificarea procesului de biosinteză a proteinelor la nivelul celulelor, mai puțin evidentă decât în cazul hidrolizatorilor de ficat. Această acțiune nu este reflectată în mod concludent de indicatorii diviziunilor hepatocelulare.

Considerăm că în acest caz creșterea însemnată a masei hepatice, în etapa a doua a procesului de regenerare, poate fi atribuită în mai mică măsură sporirii fondului celular hepatic, decât altor factori care nu au putut fi identificați cu mijloacele de investigație folosite de noi.

6. Vitamina B_{12} stimulează regenerarea ponderală a ficatului prin mecanisme care necesită studii ulterioare. Hiperregenerarea masei hepatice, consecutivă administrării de vitamină B_{12} , nu poate fi oprită prin dozarea Cortizonului, medicament care — după cum am demonstrat în cercetări anterioare — exercită o remarcabilă acțiune inhibitoare asupra regenerării hepatice.

7. În constelație naturală vitamina B_{12} poate fi un prețios adjuvant hepato-stimulator, care — împreună cu factorii parenchimațoși din hidrolizatele hepatice — contribuie la mobilizarea integrală a potențialului de energie al ficatului pe cale de regenerare.

Sosit la redacție: 29. martie 1967.

Bibliografia la autori.