

CONTRIBUȚII LA STUDIUL MECANISMELOR DE REGLARE NERVOASĂ A REGENERĂRII FICATULUI

dr. T. Maros, dr. L. Seres-Sturm

Intr-un șir de lucrări anterioare am demonstrat influența pe care o exercită lezarea diferitelor segmente ale sistemului nervos asupra regenerării ficatului (1—9).

Articolul de față cuprinde sinteza datelor esențiale referitoare la subiectul enunțat în titlu.

Material și metodă

Pornind de la concepția că surplusul ponderal al ficatului rezecat ce se manifestă constant la șobolanii decorticați și parțial hepatectomizați (3, 4, 5, 7, 10) este expresia dereglării mecanismelor umorale care stau la baza regenerării hepatice, am efectuat prima serie de cercetări :

La un lot format din 100 de șobolani albi (martori absoluți) cântărind între 90—110 g, am efectuat hepatectomia parțială după metoda lui *Higgins* și *Anderson* (11). La alți 76 șobolani (lotul „D”) de aceeași greutate, am cercetat parametrii regenerării hepatice (sporul ponderal al ficatului, indicele de mitoză și al celulelor cu doi nuclei) respectiv tabloul histologic al ficatului, asociind hepatectomia parțială cu intervențiile menționate în tabelul 2. Serul sanguin cu care au fost tratate grupele aparținând acestui lot (0,5 ml zilnic) s-a administrat întotdeauna în stare proaspătă. Investigațiile s-au extins pe o perioadă de 7 zile, considerind că în acest timp au loc modificări biochimice de mare amploare în organismul animalelor parțial hepatectomizate.

Seria a II-a cuprinde 18 câini împărțiți în două loturi: La lotul „C” (martor), care cuprinde 8 câini, se execută în anestezie cu cloraloză o trepanație a craniului

Lotul „Mez.” totalizează 10 cîini la care — după trepanarea craniului — am efectuat electrocoagularea formațiunilor juxtasilviene din mezencefal (?). În conformitate cu observațiile noastre anterioare (1), această intervenție provoacă disproporționemii constante și de lungă durată.

La 20 de zile după intervenția de mai sus, toți cîinii aparținînd loturilor „C” și „Mez.” au fost supuși amputării lobilor stîng și posterior ai ficatului (— circa 40% din masa întregă a ficatului, după *Servello* și *Fazio* — 12). Sacrificările au avut loc la 7, 14, 30, 45 și 60 de zile după hepatectomie, deoarece la cîine regenerarea ficatului după ablația celor doi lobi necesită 50—75 de zile (12, 13). Gradul regenerării hepatice s-a calculat cu formula lui *Canzanelli*, adaptată la cîine (12). Am studiat comparativ parametrii regenerării hepatice, tabloul histologic al ficatului, sediul și extinderea leziunii mezencefalice pe cupe seriate.

La seria a III-a (20 de șobolani) am executat în aceeași ședință bilobectomia ficatului și secționarea măduvei spinării în treimea superioară a porțiunii dorsale. Cele 5 animale care au supraviețuit intervenției au fost sacrificate în ziua a 3-a și a 5-a. Materialul de analiză s-a prelucrat ca la seria I-a.

Seria a IV-a (51 de șobolani) se împarte în două loturi: La V_1 martor (9 șobolani) se practică secționarea nervilor vagi în porțiunea subdiafragmatică.

La V_2 (42 șobolani) vagotomia bilaterală se execută concomitent cu hepatectomia parțială. Animalele au fost sacrificate la 24 de ore, 3, 7, 14 și 21 de zile după intervenție. Materialul a fost prelucrat în conformitate cu criteriile generale adoptate unanim pentru acest gen de cercetări (9). Ca bază de comparație s-a folosit lotul de martori din seria I-a.

Rezultate

Tabelul 1 prezintă valorile procentuale medii ale cîștigului ponderal hepatic, respectiv proporția mitozelor (m) și a celulelor binucleate (bi) la șobolani decorticați, în comparație cu martorii absoluți.

Tabelul 1

	Martori			Decorticați		
	Reg.	m	bi	Reg.	m	bi
	Cîte 25 animale			Cîte 4 animale		
%	73,6±1,1	4,3±0,3	6,6±0,3	100,5±2,6	5,5±0,3	8,2±1,2
t	—	—	—	8,880	2,386	1,521
P	—	—	—	0,001	0,05	0,20
%	83,1±0,2	1,9±0,1	5,4±0,3	112,0±4,2	2,7±0,4	8,3±1,1
t	—	—	—	15,355	2,187	4,056
P	—	—	—	0,001	0,05	0,01
%	90,8±0,7	0,8±0,1	4,3±0,6	100,2±5,0	1,0±0,1	4,5±0,6
t	—	—	—	3,335	0,676	0,169
P	—	—	—	0,01	0,60	0,90
%	100,6±1,5	0,09±0,01	3,8±0,2	100,7±1,7	0,1±0,01	4,9±0,9
t	—	—	—	0,240	0,169	1,537
P	—	—	—	0,90	0,90	0,20

În tabelul 2 sînt redată cifrele care demonstrează câstigul ponderal al ficatului restant la grupele de animale aparținind lotului „D” din seria I-a.

Tabelul 2

Loturi	Numărul animalelor	3 zile		7 zile	
		Reg t P		Reg t P	
Martori	25+25	73,6±1,1		83,1±0,2	
Decorticare + hepatectomie	4+4	100,5±2,6 8,880 0,001		112,0±4,2 15,355 0,001	
Hepatectomie + ser. �ob. sănătos	7+8	70,5±3,1 1,105 0,20		81,0±2,5 1,421 0,20	
Hepatectomie+ ser. �ob. decorticat	5+10	69,6±2,0 1,468 0,20		117,3±2,6 19,008 0,001	
Decort.+hepatect.+ ser. �ob. sănătos	9+6	102,0±5,9 6,346 0,001		111,1±1,8 17,400 0,001	
Decort.+hepatect.+ ser. �ob. hepatect.	8+7	98,4±2,8 9,734 0,001		108,8±1,7 16,440 0,001	

Comportamentul mitozelor  i al celulelor binucleate, precum  i unele aspecte privind tabloul microscopic al ficatului, sînt redată in tabelul 3.

Tabelul 3

Loturi	La 3 zile					La 7 zile				
	m	hi	Hiperemie	Anizocario	Steatoză	m	hi	Hiperemie	Anizocario	Steatoză
Martori	4,3±0,3	6,6±0,3	++		++ +	1,9±0,1	5,4±0,3	+		++
Dec.+hep.	% t P	5,5±0,3 2,386 0,05	8,2±1,2 1,521 0,20	++ ++	++ ++	2,7±0,4 2,187 0,05	8,3±1,1 4,056 0,01	++	++	+
Hep.+ser �ob. s�n.	% t P	4,1±0,3 0,257 0,80	6,7±0,8 0,128 0,90	++	+- ++	1,6±0,4 0,791 0,50	6,2±0,7 1,427 0,20	++	+-	++

Tabelul 3 (continuare)

Hep.+ser şob. dec.	% t P	4,6±0,3 0,386 0,70	7,5±0,5 1,490 0,20	++ ++	++	++	2,8±0,4 2,757 0,02	8,8±1,0 3,864 0,01	++ +	+	+-
Dec.+hep. +ser şob. sân.	% t P	4,8±0,4 0,511 0,60	6,9±0,5 0,432 0,70	++	+-	+	1,7±0,2 0,874 0,40	6,3±0,7 1,624 0,10	++ +	+-	-
Dec.+hep. ser şob. hep.	% t P	5,8±0,2 2,917 0,02	8,0±0,5 2,517 0,05	++ +	+	+	3,0±0,5 2,788 0,02	0,7±0,5 0,817 0,50	++ +	+	+-

Referitor la seria a II-a — exceptând două cazuri — la toţi cîinii s-a putut identifica sediul leziunii la nivelul formaţiunilor juxtasilviene. Examenul de electroforeză indică o scădere importantă a albuminelor şi o creştere remarcabilă a globulinelor alfa: şi gama (1, 2, 9) în timp ce la martorii trepanaţi s-au înregistrat numai modificări nespecifice şi trecătoare. Prin urmare, la acest lot rezecţia de ficat s-a executat pe un teren de disproteinemie specifică şi constantă, de origine nervoasă.

Regenerarea ponderală a ficatului rezecat este ilustrată prin cifrele din tabelul 4.

Tabelul 4

Lotul	Zile după hepatectomie				
	7	14	30	45	60
„C”	10%	21%	22,7%	83,8%	94,9%
„Mez”	72,4%	85,2%	116%	132%	154,4%

Cît priveşte aspectul microscopic al ficatului, la lotul „Mez.” steatoza hepatică dispăre mai rapid (după 14 zile) decît la lotul „C” (abia la 60 de zile după hepatectomie). De asemenea se evidenţiază sporadic microhemoragii în focar şi infiltrate histiocitare, numeroase hepatocite cu citoplasmă clară.

Datele referitoare la indicele de mitoză şi la procentul celulelor binucleate sînt redată în tabelul 5.

Tabelul 5

Lotul	7		14		30		45		60	
	m	bi	m	bi	m	bi	m	bi	m	bi
„C”	1,1	1,6	1,5	1,8	3,1	9	1,1	4	0,5	3
„Mez”	5,5	8,0	1,1	5,0	3,5	8	3,5	8	1,0	4,5

La sobolanii din seria a III-a cîştigul ponderal al regeneratului hepatic se menţine constant în jurul valorii de 50%. Gradul hiperemiei şi al steatozei hepatice este mai redus ca după o hepatectomie simplă. Nu se remarcă celule cu citoplasmă clară, care constituie un indiciu al intensităţii procesului de regenerare. În ziua a 3-a m=4,0; bi=3,5, iar în ziua a 5-a m=3,0; bi=3,2.

Sporul ponderal al regeneratului hepatic la animalele vagotomizate şi hepatectomizate din seria a IV-a (în comparaţie cu martorii absoluţi) este reprezentat în tabelul 6.

Tabelul 6

		Zile după hepatectomie			
		3	7	14	21
Mortori	Numărul de animale	25	25	25	25
	Greut. corp. medie	124	113	119	119
	reg. $\bar{x} \pm S\bar{x}$ % t P	73,6±1,1 — —	83,1±0,2 — —	90,3±0,7 — —	100,6±1,5 — —
Lotul V ₂	Numărul de animale	9	6	9	13
	Greut. corp. medie	120	123	121	119
	reg. $\bar{x} \pm S\bar{x}$ % t P	101,5±3,9 9,346 0,001	111,1±6,4 9,589 0,001	110,6±5,6 5,934 0,001	85,8±3,6 5,370 0,001

Examenul microscopic demonstrează că vagotomia bilaterală nu influențează în mod esențial tabloul histologic al ficatului. În asociere cu hepatectomia parțială, determină în ficatul restant fenomene accentuate de hiperemie și steatoză, sporadic focare hemoragice și reacții histiocitare. Valorile medii ale indicelui de mitoză și ale celulelor binucleate sînt cuprinse în tabelul 7.

Discuții

Din tabelul 1 rezultă că ablația scoarței cerebrale, asociată cu hepatectomia parțială, duce la un spor ponderal semnificativ crescut al masei hepatice față de martori (în zilele 3 și 7). Același fenomen — dar mai puțin evident — se constată și sub raportul indicilor m și bi.

Considerînd că în perioada menționată extirparea scoarței cerebrale mobilizează mecanisme umorale cu spectru de acțiune asupra multiplicărilor celulare în ficat, am efectuat experimentele din seria a I-a. Din tabelul 2 reiese că serul de șobolan decorticat stimulează semnificativ regenerarea ponderală a ficatului la 7 zile după rezecția celor doi lobi, fenomen concordant cu creșterea parametrilor celulari (m și bi) în etapa indicată (vezi tabelul 3). În schimb, serul de șobolan sănătos administrat în condiții identice, nu are asemenea acțiune. Mai mult decît atât, dacă se injectează animalelor decorticate și hepatectomizate, se constată fenomene opuse celor menționate. Nu este exclus deci ca factorii antihepatopoetici, despre care se presupune că ar fi prezenți în singele șobolanilor sănătoși (14—18), să compenseze acțiunea hepatostimuloare a factorilor serici, ce se acumulează în singele animalelor decorticate.

Rezultă așadar că influența exercitată pe cale chirurgicală sau serică asupra etajului cortical duce la intensificarea mecanismelor celulare ale regenerării hepatice.

Tabelul 7

Timpul		Martori		Lotul „V ₂ ”	
		m	bi	m	bi
Zile	24 ore	6,0±0,4	3,4±0,3	2,4±0,5	4,4±0,3
	t	—	—	4,000	1,666
	P	—	—	0,01	0,20
	3	4,3±0,3	6,6±0,3	0,7±0,3	3,9±0,3
	t	—	—	10,909	4,500
P	—	—	0,001	0,001	
7	1,9±0,1	5,4±0,2	0,4±0,01	8,7±0,2	
t	—	—	13,636	4,260	
P	—	—	0,001	0,001	
14	0,8±0,1	4,3±0,6	0,2±0,01	4,2±0,6	
t	—	—	5,464	0,083	
P	—	—	0,001	0,90	
21	0,09±0,01	3,8±0,2	0,08±0,01	5,6±0,7	
t	—	—	0,500	2,000	
P	—	—	0,80	0,10	

La realizarea surplusului ponderal înregistrat la loturile la care s-a acționat asupra scoarței, în afară de mecanismele celulare pure, pare să contribuie în oarecare măsură și vasodilatația consecutivă intervenției (vezi tabelul 3).

Din tabelul 4 rezultă că lezarea formațiunilor nervoase juxtasilviene este însoțită de o accelerare vădită a procesului de refacere a parenchimului hepatic extirpat. În prima săptămână efectul de stimulare se manifestă și sub raportul fenomenelor de diviziune celulară (vezi tabelul 5), hepatocitele binucleate prezentînd și mai tîrziu valori ridicate față de martori. În etapa mai avansată a regenerării hepatice hipertrofia citoplasmatică pare să fie factorul esențial care întreține sporul crescut în greutate al ficatului rezidual. Rămîne de văzut dacă disproteinemia consecutivă lezării formațiunilor juxtasilviene este în raport de cauzalitate cu evoluția procesului de regenerare în condițiile arătate.

Așa cum am menționat, la șobolanii cu măduva spinării secționată regenerarea ponderală a ficatului și valorile parametrilor celulari ai regenerării hepatice rămîn mult sub nivelul martorilor. Absența steatozei și a fenomenelor reactive în ficat atestă influența deprimantă pe care o provoacă întreruperea căilor medulare de conducere asupra mecanismelor de regenerare hepatică în perioada acută. Ar fi interesant de urmărit cum evoluează regenerarea ficatului după medulotomie în condițiile unui experiment cronic.

Din tabelul 6 rezultă că secționarea nervilor vagi, asociată cu extirparea celor doi lobi hepatici, determină pe perioada primelor două săptămîni o creștere ponderală a ficatului rezidual semnificativ superioară în raport cu martorii. Este vorba însă de un fenomen aparent, fiindcă indicatorii celulari sînt semnificativ scăzuți față

de lotul de comparație (vezi tabelul 7). Masa excidentară a ficatului nu este deci expresia intensificării biopotențialului hepatic, ci consecința hiperemiei, încărcării grase și a altor fenomene reactive mai exprimate decît la martori. Prin urmare, deși pe baza datelor macroscopice s-ar părea contrarul, vagotomia exercită în realitate efecte negative asupra mecanismelor celulare ale regenerării hepatice.

Concluzii

1. Decorticarea și tratamentul cu ser de șobolan decorticat duce la intensificarea mecanismelor de regenerare hepatică. Producerea factorului seric necesar reintegrării biologice a ficatului amputat este condiționată de integritatea morfologică a etajului cortical.

2. În jurul apeductului silvian din mezencefal există centri sau căi nervoase interesate în reglarea proceselor metabolice ale regenerării hepatice. Distrugerea lor provoacă disproteinemii de durată și intensificarea mecanismelor de regenerare hepatică.

3. Întreruperea căilor medulare inhibă în faza acută, sub aspect ponderal și citologic, refacerea parenchimului hepatic.

4. Vagotomia bilaterală frînează multiplicările celulare în ficat după o hepatectomie parțială. Se pare că integritatea vagului este un factor esențial în păstrarea capacității reactive a ficatului în condiții de regenerare.

Sosit la redacție : 1 octombrie 1969.

Bibliografie

1. MAROS T., KOVÁCS A., MÓDY E., LÁZÁR L.: *Ideggyógy. Szemle* (1959), 10, 294;
2. MAROS T., SERES-STURM L., CSIKY N., LÁZÁR L., MÓDY E., KOVÁCS V. V.: *Zschr. ges. inn. Med. Grenzgeb.* (1960), 15, 1067;
3. MAROS T., KOVÁCS V. V., SERES-STURM L., CSIKY N.: *D. Zschr. Verd. Stoffw. krankh.* (1960), 20, 1. 41;
4. MAROS T., CSIKY N., SERES-STURM L., KOVÁCS V. V.: *D. Zschr. Verd. Stoffw. krankh.* (1960), 20, 3, 127;
5. MAROS T., SERES-STURM L., CSIKY N., KOVÁCS V. V.: *Il Fegato* (1961), 7, 39;
6. MAROS T.: *Interrelațiile visceroviscerale și neuro-viscerale ale ficatului*. Ed. Acad. R.P.R. București 1964;
7. MAROS T.: *Influența sistemului nervos și endocrin asupra regenerării* (Raport la a II-a Conf. naț. de morf. norm. și patol., București 16-18 mai 1966);
8. MAROS T., SERES-STURM L., TRUȚA F.: *Morf. norm patol.* (1968), 13, 213;
9. MAROS T., SERES-STURM L.: *Regenerarea ficatului*, Ed. Acad. R.S.R. București 1969;
10. REPCIUC E., OPRAN H., OPROIU A.: *Influența distrugerii parțiale a scoarței cerebrale asupra procesului de regenerare a ficatului la șobolan*. Com. la a II-a Ses. științ. I.M.F. București 1956;
11. HIGGIENS C. M., ANDERSON R. M.: *Arch. Path.* (1931), 12, 186;
12. SERVELLO M., FAZIO A.: *Chir. pat. sperim.* (1956), 4, 837;
13. MANN F. C.: *Surg.* (1940), 8, 225;
14. GLINOS A. D., GEY G. O.: *Proc. Soc. Exptl. Biol.* (1952), 80, 421;
15. HEMINGWAY J. T., CARTER D. B.: *Nature* (1958), 181, 1063;
16. KOHN R.: *Exptl. Cell. Res.* (1958), 14, 228;
17. STICH H. F., FLORIAN M. L.: *Canad. J. Biochem. Physiol.* (1958), 36, 855;
18. WEINBREN K.: *Gastroenterology* (1959), 37, 657.