

## EFFECTUL HIBERNĂRII ASUPRA PROCESELOR DIN LEZIUNI TISULARE EXPERIMENTALE

### I. MODIFICĂRI TISULARE DIN ANSE INTESTINALE LEZATE, SUB ACȚIUNEA LARGACTILULUI

*Nébel László, Kapitány András, Mester Tibor*

#### I.

În ultimii ani, hibernația a atras pe drept cuvânt atenția cercetătorilor și clinicienilor. Sînt comunicate numeroase date în legătură cu relațiile fiziopatologice ale metodei, precum și aplicabilitatea practică atît a metodei originale cît și a derivatelor sale.

Efectele tisulare ale hibernației sînt puțin cunoscute, deși publicații mai vechi conțin unele date în această privință. Datele originale ale lui

*Laborit* (3, 4) care a prelucrat metoda, precum și rezultatele experimentale ale cercetătorilor, printre alții și ale lui *Véghelyi* și colab. (9, 10), se referă, în primul rînd, la efectele fiziopatologice, iar mai tîrziu comunică posibilitățile și valoarea aplicărilor practice. (11, 12, 13).

Importanța efectelor morfologice este susținută și de faptul ca una dintre observațiile care au format bazele metodei (efectul fenotiazinelor asupra fenomenului Reilly) se referă la modificarea unor relații structurale. *Reilly* (6) a observat ca toxinele aplicate pe n. splanchnic, sau excitarea galvanică mai îndelungată a acestui nerv produc alterații vasculare grave, hemoragii în tractul intestinal; la aceasta se mai adaugă hemoragii în corticosuprarenală, insuficiența periferică a circulației, iar pe urma tabloul clasic al șocului. Observația a fost confirmată printre alții de *Pham* (1), *Gastinel* și *Conte* (2) etc. *Marquézy* și colaboratorii (5) au demonstrat că la boșnavii sucombați în stadiul acut invaziv al unor infecții grave, modificările structurale corespund celor ce se pot obține prin excitația nervilor respectivi. *Tardieu* (7) a obținut aceste modificări organice prin injectarea de antigen tific în ventricolul III. cerebral. El a constatat că în decursul modificărilor descrise de Reilly, în organism predomină starea de excitație a simpaticului. (8).

Cu ajutorul substanțelor fenotiazine — care printre altele efecte centrale au și efect simpatolitic — a reușit să înlătore apariție proceselor locale și generale ale fenomenului Reilly. Cercetările au continuat în privința efectelor centrale și nu s-a atribuit importanța cuvenită problemei efectelor tisulare.

După *Véghelyi* (13) în ciuda observațiilor convingătoare, mai mulți autori au prezentat opinii contrare față de bazele teoretice ale hibernației; în primul rînd ideea, că deși alterația organică influențează centrul, modificările structurale nu pot fi influențate de sistemul nervos central. S-a susținut de asemenea că dinșpre centru sau prin căile reflectorice eferente, numai atunci se poate interveni cu succes pentru înlăturarea stării generale agravate, dacă modificările organice sînt deja formate.

Avînd în vedere documentarea morfologică abia existentă a datelor de mai sus, precum și unele considerente ale cercetărilor noastre anterioare, am hotărît să urmărim efectul fenotiazinelor asupra alterațiilor tisulare experimentale.

## II.

În cursul cercetărilor prezente am provocat leziuni experimentale pe o ansă intestinală, deoarece astfel am reușit să asigurăm mai multe condiții necesare observațiilor. Tratamentul de fenotiazină s-a făcut cu largactil (Spécia-Paris).

Observațiile au fost făcute pe 16 cîini, avînd un număr corespunzător de animale martore, iar intervențiile s-au executat concomitent.

Prin laparotomie mediană (în condiții sterile) am izolat o ansă intestinală (jejunală), ligaturînd arcadele colaterale și vasele principale cu excepția unei singure artere; drenajul venos s-a făcut numai pe vasele din inserția mezenterică. În artera ansei am injectat 1 ml de histamină 1%. Animalul de experiență a primit 5 mg/kg largactil (L). zilnic, cu

5-7 zile înainte de operație, și după operație pînă la prelucrare; animalele martore nu au fost tratate cu largactil.

Ansa intestinală alterată a fost scoasă cu 4-7 zile după intervenție, ori prin rezecție, ori sacrificînd ciinele; cînd animalul a pierit, am scos ansa cu maximum 2 ore după moarte. Din animalele disecate, am prelucrat și cîte un segment jejunal nealterat experimental. Piesele din intestin și suprarenală au fost fixate în sol. Susa, incluse în parafină și colorate cu H.-E. prin metoda Van Gieson.

### III.

Drept rezultate ale cercetărilor noastre experimentale, înainte de toate putem conchide că animalele tratate cu largactil suportă mai ușor consecințele noxelor experimentale decît martorii. (dîntre martori 66% au pierit în ziua 3-5, în timp ce cele tratate au pierit numai în proporție de 15%). Cu ocazia relaparotomiilor și a autopsiilor am remarcat o diferență netă în privința aspectului organelor abdominale la animalele tratate și la martori. La acestea din urmă, am observat în majoritatea cazurilor o peritonită difuză, mai rar semnele unei peritonite localizate. Modificările patologice care se traduc prin semnele unei inflamații, hiperemii, printr-o colorare brună-roșiatică a anșelor intestinale flaxe și aderente peritoneului parietal, nu se limitează numai la nivelul ansei lezate, ci interesează și alte sectoare învecinate ale intestinului subțire. La animalele tratate cu largactil, în general, nu am observat semnele unei peritonite vădite, cu excepția unui singur caz la care peritonita gravă se datora unei infecții exogene (singurul animal care a pierit din lotul experimental).

Porțiunea intestinală lezată la animalele tratate prezintă semnele unei ușoare hiperemii, iar pe alocuri cîteva aderente. Restul tractului intestinal corespunde situației inițiale.

În privința aspectului microscopic, au găsit diferențe esențiale între animalele tratate și martori. La animalele martori ansa lezată prezintă microscopic semnele unei inflamații peritoneale infiltrații leucocitare masive, hemoragii mezenteriale, capilare limfatice și sanguine dilatate și cu semne de stază. Procesul inflamator interesează întreaga musculatură a intestinului. În stratul muscular am găsit mici hemoragii, semnele unei vacuolizări în fibrele musculare netede, în general, un proces distrofic accentuat cu semne de degenerescență mai mult sau mai puțin accentuate. În stratul submucos au întîlnit infiltrații celulare perivasculare, iar stratul conjunctiv submucos pe alocuri este mai lat, conținînd elemente celulare abundente, în multe locuri hemoragii punctiforme. Mucoasa prezintă semnele unei staze, vîrfurile vilozităților intestinale sînt necrozate, epiteliul prezintă semnele unei degenerescențe, disirofie, vacuole mari cu dispoziție bazală, foarte puține mitoze, celule calciforme mai puține la număr; mucoasa este edemiată, sub stratul epitelial întîlnim vase limfatice dilatate. (1,3 foto).

La animalele tratate cu largactil, pe porțiunea intestinală lezată, am observat semnele unei iritații peritoneale abia perceptibile, cu prisosință la rădăcina mezenterului. Musculatură corespunde aspectului normal.

hemoragii și semnele unei distrofii au fost absente. În stratul submucos am găsit mici infiltrații celulare, stază limfatică și sanguină, stratul conjunctiv submucos îngustat, cu puține elemente celulare. Mucoasa este lipsită de semnele unei degenerescențe, formele de diviziune celulară și celulele calciforme față de martori sînt sporite la număr. (2, 4 microfotogr.).

Pe porțiunea intestinală neatinsă a animalelor martori, modificările histologice se limitează mai mult la peritoneu, sub forma unor mici infiltrații celulare, mucoasa avînd un aspect normal cu multe celule calciforme.

Ansele intestinale neatinsă ale animalelor tratate prezintă un aspect cu totul normal.

În perioada de observație animalele tratate cu largactil sînt somnoase și reacționează mai puțin la factorii mediului extern. Temperatura rectală este mai joasă, decît cea a animalelor de control cu 1,5—2° chiar și în timpul operației.

Ansa intestinală, în general, reacționează în același fel la injectările intraoperatorii de histamină.

Modificări structurale au fost prezente și în suprarenala animalelor tratate, urmînd ca evaluarea acestora să se efectueze ulterior pe baza unor metode histologice speciale.

Menționăm, că la animalele tratate cu largactil, vindecarea plăgii operatorii este mai tardivă și procesul de cicatrizare mai puțin evident, decît la martori.

#### IV.

Pe baza constatărilor noastre experimentale este evident că largactilul diminuează și într-o oarecare măsură neutralizează reacția generală a organismului consecutivă unor noxe locale. Acest fapt este în deplină concordanță cu datele din literatură referitoare la efectul deconectant al substanțelor de acest fel. Se înțelege de la sine că în aceste cazuri se manifestă și un efect central al largactilului, care se traduce printr-o atitudine pasivă a animalului tratat, prin abolirea reactivității sistemului nervos central și prin diminuarea unor funcții vegetative, ca de exemplu termoreglarea. Cercetările noastre sînt în concordanță numai cu o parte din legile fundamentale ale hibernării. Contrar unor opinii, sîntem de părere că reacția tisulară locală poate fi influențată central, se poate neutraliza nu numai efectul general al leziunii tisulare deja instalate, ci în condiții experimentale se pot preveni reacțiile tisulare adecvate ale animalelor martori. În cursul cercetărilor noastre am observat nu numai o asimptomatologie a procesului patologic, ci chiar o absență a substratului anatomic caracteristic. Dat fiind faptul că reacția tisulară, de altfel gravă, se neutralizează în urma acțiunii largactilului, se ivește întrebarea, în ce măsură contribuie la acest fenomen acțiunea centrală compensatorie (deconectantă) și cea locală (metabolismul tisular, acțiunea celulară) a largactilului.

Cercetările noastre arată că acțiunea locală de protecție se manifestă mai cu seamă asupra elementelor tisulare mai diferențiate, ca epiteliul



Fig. Nr. 1.  
Musculatura ansei intestinale  
lezate la animalul de control.  
5 zile după operație.



Fig. Nr. 2.  
Musculatura ansei intestinale  
lezate la animale de experi-  
mentare (largactil). 5 zile  
după operație.



Fig. Nr. 3.  
Mucoasa ansei lezate la ani-  
male de control. 5 zile după  
operație.

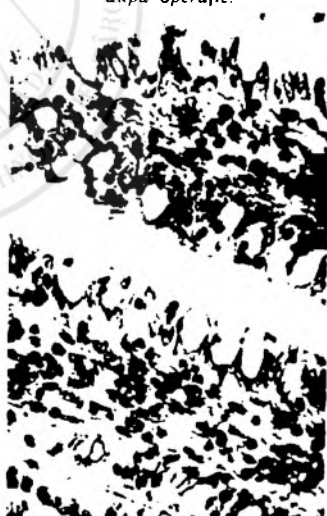


Fig. Nr. 4.  
Mucoasa ansei lezate la ani-  
male de experimentare (lar-  
gactil). 5 zile după operație.

maicoasei, al peritoneului și elementele musculare netede. În același timp, acțiunea preventivă și protectoare a largactilului se manifesta mult mai puțin asupra țesutului conjunctiv și a vaselor mezenteriale. În afara de aceasta avem impresia că reactivitatea generală și capacitatea de regenerare a elementelor conjunctive este stăvilită într-o oarecare măsură. Întrucât elementele tisulare mai diferențiate și mai bogat inervate beneficiază în primul rând de acțiunea protectoare a largactilului, se naște întrebarea, în ce măsură poate fi încriminată lipsa excitațiilor eferente și aferente realizată prin deconexiune.

Acțiunea tisulară locală a largactilului este motivată pe de o parte prin faptul că intreruperea timpurie a tratamentului atrage leziuni locale precum și reacții generale grave. Dacă administrarea largactilului se suspenda după un tratament mai lung, se prezintă modificări structurale ușoare, care nu sînt urmate de alterații generalizate.

În urma unor date ale experiențelor se ivesc noi probleme; în primul rînd, în legătura cu observarea stăvilirii procesului de vindecare a plăgilor, ceea ce de altfel coincide cu datele referitoare la inhibiția elementelor țesutului conjunctiv. Pentru clarificarea acestora continuăm experiențele.

### Concluzii

Mentîinînd continuitatea unei anse intestinale, am provocat agresiuni experimentale pentru a studia, în ce măsură largactilul influențează reacția tisulară adecvata consecutivă.

Pe baza observațiilor experimentale concludem :

1. Pe linga acțiunea protectoare generală deconectantă, administrarea largactilului poate preveni și influența modificările anatomice din intestin, provocate de agenți nocivi.

2. Administrarea largactilului diminuează, stăvilește sau chiar suprima procesul inflamator local și general.

3. Exerciția un efect protector asupra elementelor epiteliale de înaltă diferențiere ale peretelui intestinal.

În urma concluziilor se poate afirma că tratamentul cu largactil are efect asupra proceselor petrecute în țesuturi.

Sosită la redacție : la 15 iunie 1957.

### Bibliografie :

1. Pham H. C.: C. R. Soc. Biol. 119, 78, 1935; 2. Gastinel P., Conte M.: C. R. Soc. Biol. 122, 996, 1936; 3. Laborit H., Huguenard P.: Presse méd. 60, 1455, 1952;
4. Laborit H., Favre R., Dechen J., Bastit G.: Presse méd. 61, 1085/53; 5. Marquézy R. A., Ladet M., Gauthier-Villars P.: Bull. Soc. Med. Hop Paris, 54, 923, 1938;
6. Reilly J., Rivalier E., Compagnon A., Laplane R.: C. R. Soc. Biol. 116, 24, 1934;
7. Tardieu G.: Presse méd. 50, 75, 1942; 8. Tardieu G., Pocardalo J. J., Himbert J.: Bull. Soc. Med. Hop Paris 70, 497, 1954; 9. Végheley P., Eisert A.: O. H. 95, 1, 1954 și O. H. 95, 380, 1954; 10. Végheley P., Hársing L., Kabát M., Kövér G.: O. H. 96, 14, 1955; 11. Frank G., Végheley P.: O. H. 96, 494, 1955; 12. Végheley P., Schöngut L., Marcsek Z.: Gyermekgyógy. 6, 112, 1955; 13. Végheley P., Marcsek Z.: O. H. 96, 57, 1955.

## ЭФФЕКТ ГИБЕРНАЦИИ НА ПРОЦЕССЫ, НАБЛЮДАЮЩИЕСЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ТКАНИ

### I. Изменения ткани в пораженных под действием ларгактила петлях кишечника Л. Небель, А. Канитань, Т. Мештер

Авторы вызвали экспериментальные поражения тощей кишки животных, исследуя действие ларгактила на развитие тканевого процесса. Опыты проводились на собаках. Помимо ганглиоблокирующего эффекта отмечено также благоприятное влияние ларгактила на развитие структурных поражений, причем уменьшается местный и общий воспалительный процесс и оказывается некоторое защитное действие на весьма дифференцированный эпителий кишечной стенки.

## L'EFFET DE L'HIBERNATION SUR LES PROCESSUS DES LÉSIONS TISSULAIRES EXPERIMENTALES

### I. MODIFICATIONS TISSULAIRES DANS LES ANSES INTESTINALE LÉSÉES, SOUS L'ACTION DU LARGACTYL

*L. Nébel, A. Kapitány, T. Mesler*

Les auteurs ont réalisés expérimentalement des lésions de l'intestin grêle chez les animaux et ont étudiés le mode d'action du largactyl sur le développement du processus tissulaire. Les expériences ont été effectuées sur les chiens. En dehors de ses effets déconnectants on a constaté que le largactyl influence favorablement l'évolution des lésions structurales; il atténue le processus inflammatoire local et la tendance d'extension et exerce une certaine défense de l'épithélium, fort différencié, de la paroi intestinale.