

Z. MANDES, Z. SZRENIAWSKI, B. ZABŁOCKA, H. DURIASZ

BADANIA NAD RÓŻNYMI TYPAMI NADCIŚNIENIA DOŚWIADCZALNEGO U ZWIERZĄT

Z Zakładu Farmakologii A. M. w Warszawie
Kierownik: prof. dr P. Kubikowski

W toku prac prowadzonych w zakładzie naszym nad środkami hipotensyjnymi powstała konieczność przebadania niektórych znanych w piśmiennictwie metod wywoływania nadciśnienia doświadczalnego, ich ocenienia i wytypowania najbardziej skutecznych, a przy tym stosunkowo prostych w wykonaniu.

Nadciśnienie doświadczalne uzyskano wg wielu metod. W zależności od stosowanej techniki powstają różne typy nadciśnienia doświadczalnego, tzw. nadciśnienie neurogenne, humoralne i endokrynalne. Nadciśnienie neurogenne wywołać można uszkodzając centralny układ nerwowy lub nerwową regulację krążenia, nadciśnienie typu humoralnego powstaje w następstwie uszkodzenia nerek, zaś nadciśnienie endokrynalne w wyniku przedawkowania hormonów kory nadnerczy.

Nadciśnienie neurogenne otrzymano wskutek wywołania niedokrwienia mózgu spowodowanego uciśnięciem tętnic szyjnych powyżej *sinus caroticus* (Rosenfeld, 1952), pod wpływem wstrzyknięć zawiesiny kaolinu do przestrzeni podpajęczynówkowych albo do komór mózgu zwierzęcia (Griffith, 1935) lub wyeliminowania odruchów depresyjnych zatok szyjnych i łuku aorty. Istnieją ponadto inne sposoby wytwarzania nadciśnienia neurogennego. Nie wszystkie z powyższych metod powodują rozwój trwałego i znacznego nadciśnienia, które można by odtworzyć z pewną regularnością u operowanych zwierząt. Tak np. nadciśnienie uzyskane wg metody Rosenfelda osiąga poziomy umiarkowane. Wstrzykiwanie kaolinu daje zmienne rezultaty, w przypadkach zaś, w których wytwarza się podwyższenie ciśnienia, zazwyczaj jest ono przemijające (Blalock, 1940). Wiele badań poświęcono metodzie polegającej na wyłączeniu czynności presoreceptorów zatok szyjnych i łuku aorty z uwagi na ich fizjologiczną rolę regulacji ciśnienia krwi. Dane w piśmiennictwie naukowym odnośnie skuteczności tej metody w wywoływaniu u zwierząt stanu nadciśnienia doświadczalnego są niejednakowe. Jedni autorzy stwierdzają, że wyłączenie odruchów zatok szyjnych i łuku aorty wywołuje znaczne i trwałe podwyższenie ciśnienia krwi (Heymans, Bouckaert, 1931; Grimson, 1940; Dautreband, 1931), podczas gdy inni nie obserwowali tak wyraźnych

efektów (*Green*, 1935 a, b; *De Groat*, 1933; *Koch*, *Mies*, 1929). Mimo tych rozbieżności wyniki doświadczeń *Heymansa* skłoniły nas do zastosowania odnerwienia zatok szyjnych jako metody mającej wywołać nadciśnienie neurogenne.

Nadciśnienie nerkowe uzyskać można wg różnych sposobów, których wspólną cechą jest wywołanie zaburzeń w nerkowym krążeniu krwi. Spośród metod powodujących uszkodzenie nerek wymienić można następujące: metoda *Goldblatta* (1934) polegająca na umieszczeniu tętnicy nerkowej w specjalnym srebrnym zacisku, który zwęża światło naczynia i wywołuje niedokrwienie nerki; zastosowanie ucisku na nerkę wg sposobu *Grollmana* (1944); częściowe usunięcie tkanki nerkowej (*Chanutin*, 1936), wstrzykiwanie do tętnicy nerkowej krzemu (*Campbell*, 1954); wprowadzenie nerki w fałd skórny, doświadczone wywołanie wodonercza (*Schroeder*, 1942 a); umieszczenie nerek w torebkach jedwabnych lub celofanowych (*Page*, 1939 a, b); w torebkach z plastiku (*Run*, 1950); z lateksu (*Abrams*, 1947) i inne. Powyższe metody nie są jednakowo skuteczne w wywoływaniu nadciśnienia. Częściowe usuwanie mięszu nerkowego powoduje dużą śmiertelność wskutek ostrej niewydolności nerkowej i mierne wyniki u zwierząt, które przeżywają zabieg (*Page*, *Corcoran*, 1948). Wstrzykiwanie do tętnicy nerkowej krzemu znacznie podwyższa ciśnienie krwi w wyniku zwłóknienia nerki, w metodzie tej jednak konieczne są specjalne wymiary cząsteczek krzemu wynoszące 0,02—0,05 μ . Często stosowana jest metoda *Goldblatta*. Opisano ją jako trwale podwyższającą ciśnienie krwi, lecz technicznie trudną do zastosowania, zwłaszcza u małych zwierząt. Względnie prosta w wykonaniu i mająca dawać dobre wyniki jest metoda *Page'a*. W przeciwieństwie do techniki stosowanej przez *Goldblatta* zastosowanie torebek celofanowych nie dopuszcza do wytworzenia się krążenia obocznego w korze nerki (*Goldblatt*, 1934; *Page*, 1939 a), ponadto sposób ten nadaje się do stosowania u mniejszych zwierząt laboratoryjnych. Opierając się na przytoczonych faktach w naszych doświadczeniach z nadciśnieniem nerkowym zastosowano metodę *Page'a*.

Nadciśnienie doświadczone typu endokrynalnego może być uzyskane, między innymi, pod wpływem przedawkowania hormonów kory nadnerczy. Badania tego rodzaju przeprowadzali *Kuhlman* (1939) u psów, stosując im DOCA, *Selye* (1943, a, b, c) u małych i szczurów. *Selye* zaobserwował, że nadmiar NaCl podawanego w diecie uczuła na działanie DOCA, podawanie zaś dużych dawek samego NaCl może spowodować zmiany zwyrodnieniowe w naczyniach krwionośnych podobne do tych, jakie powstają pod wpływem zatrucia DOCA. Spostrzeżenia te potwierdzili inni autorzy (*Friedman*, 1950; *Meneely*, 1952). Istniejące w piśmiennictwie doniesienia o wpływie hormonów kory nadnerczy na podwyższenie ciśnienia krwi skłoniły nas do podjęcia doświadczeń z tym typem nadciśnienia.

W doświadczeniach naszych zastosowano technikę odnerwienia zatok szyjnych odnośnie do nadciśnienia neurogenego, nadciśnienie nerkowe wywoływano wg metody *Page'a*, zaś nadciśnienie endokrynalne starano się uzyskać pod wpływem przedłużonego podawania DOCA łącznie z NaCl. Celem doświadczeń było stwierdzenie, która z powyższych metod, zastosowana w naszych warunkach doświadczalnych, daje najlepsze wyniki polegające na uzyskaniu trwałego nadciśnienia przy najmniejszej ilości padłych zwierząt.

I. NADCIŚNIENIE NEUROGENNE

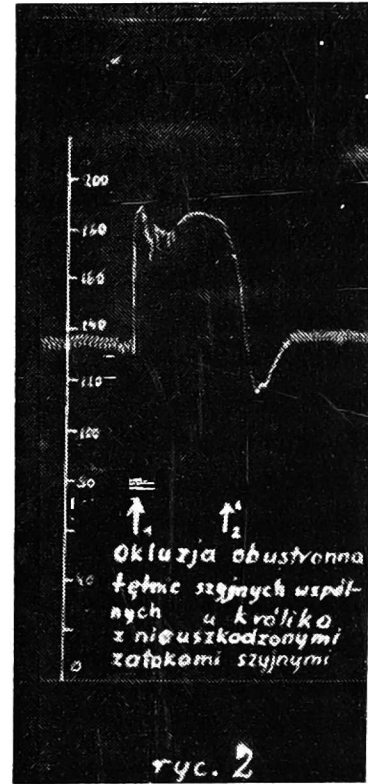
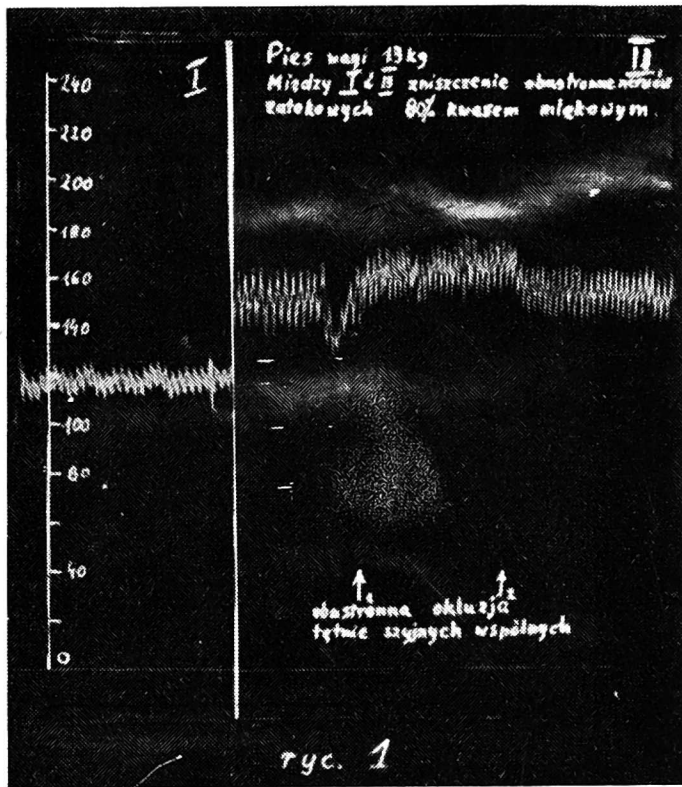
Wykonano doświadczenia z nadciśnieniem neurogennym ostrym i przewlekłym.

1. Nadciśnienie neurogenne ostre.

Eksperymenty przeprowadzono jako wstępne próby mające wykazać, czy stosowana przez nas technika odnerwienia zatok szyjnych powoduje podwyższenie ciśnienia krwi.

Odnerwienia zatok szyjnych dokonywano obustronnie nie przecinano jednak nerwów depresyjnych.

Do doświadczeń użyto 1 psa i 3 króliki. Psu wagi 13 kg podano podskórnie morfinę (1 mg/kg wagi ciała) i 0,0003 g atropiny. Po 30 minutach wstrzyknięto dożylnie



Ryc. 1. Obustronne odnerwienie zatok szyjnych u psa 80% kwasem mlekowym i nietypowy odruch zatok szyjnych na okluzję tętnic szyjnych wspólnych. Na krzywej od góry do dołu: krzywa ciśnienia, zerowy poziom ciśnienia. I — zapis ciśnienia krwi przed zabiegiem. Między I i II zniszczenie nerwów zatokowych. II — podwyższenie ciśnienia po odnerwieniu. Strzałka pierwsza i druga — zamknięcie i otwarcie tętnic szyjnych wspólnych.

Bilateral denervation of carotid sinuses in a dog by means of 80% lactic acid and atypical reflex of carotid sinuses on occlusion of common carotid arteries. On the curve from the top downwards: blood pressure curve, zero level of pressure. I — reading of blood pressure before denervation. Between I and II the sinus nerves are destroyed. II — rise of blood pressure after denervation. The first and the second arrow — closing and opening of common carotid arteries.

Ryc. 2. Prawidłowy odruch zatok szyjnych na okluzję tętnic szyjnych wspólnych u królika z nieuszkodzonymi nerwami zatokowymi. Strzałka pierwsza — zamknięcie tętnic. Znaczna wyżka ciśnienia. Strzałka druga — otwarcie tętnic i powrót ciśnienia do normy. Na krzywej od góry do dołu: krzywa ciśnienia i zerowy poziom ciśnienia

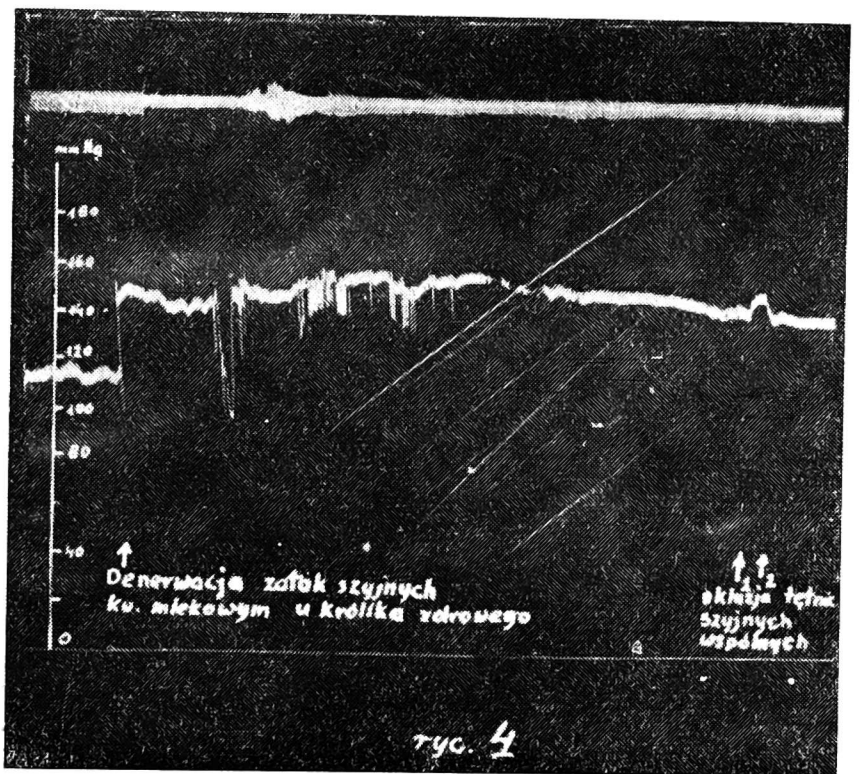
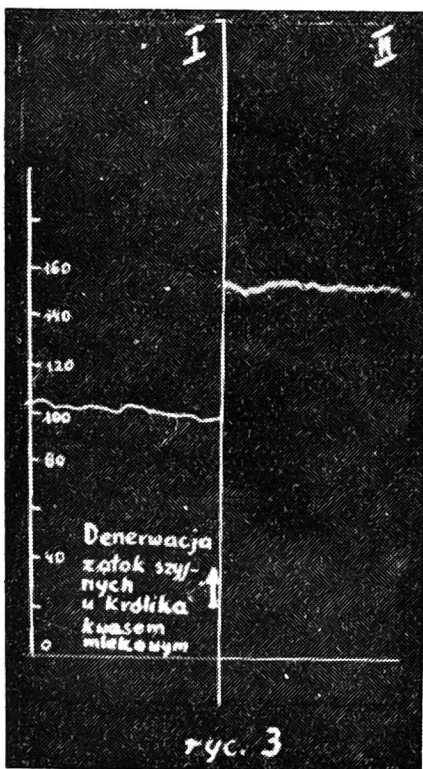
Normal reflex of the carotid sinuses to the occlusion of the common carotid arteries in a rabbit with uninjured sinus nerves. The first arrow — closing of arteries. Marked increase of pressure. The second arrow — opening of arteries and return of normal pressure. On the curve from the top downwards: pressure curve and zero level of pressure.

roztwór chloralozy (70 mg/kg wagi). Ciśnienie krwi zarejestrowano z tętnicy udowej manometrem rtęciowym. Po zapisaniu normy ciśnienia dokonano odnerwienia obu zatok szyjnych. Zabieg polegał na odpreparowaniu tkanki łącznej otaczającej rozwidlenie tętnicy szyjnej wspólnej na odcinku około 1 cm i następowym przyżeganiu rozwidlenia 80% kwasem mlekowym. W ten sposób dokonano mechanicznego i chemicznego zniszczenia nerwów zatokowych.

W wyniku tego ciśnienie krwi wzrosło ze 120 do 164 mm Hg, tj. o 36% w stosunku do poziomu początkowego (ryc. 1). Wyłączenie mechanizmu regulacyjnego presoreceptorów zatok szyjnych sprawdzano za pomocą odruchu zatoki szyjnej na okluzję tętnic szyjnych wspólnych. Odruch ten wykazał brak prawidłowej czynności presoreceptorów, bowiem zamiast znacznego podwyższenia ciśnienia krwi zwierzę zareagowało niewielką zwyżką ciśnieniową wynoszącą około 6—8 mm Hg.

U zwierzęcia kontrolnego z nieuszkodzonymi nerwami zatokowymi i uspiętego uretanem, okluzja tętnic szyjnych wspólnych spowodowała raptowne i znaczne podwyższenie ciśnienia ze 138 do 190 mm Hg, tj. osiąające około 37% zwyżki ciśnienia w stosunku do poziomu wyjściowego (ryc. 2), świadcząc o prawidłowym charakterze reakcji odruchowej.

Ostre nadciśnienie neurogenne uzyskano również u 2 królików uspio-



Ryc. 3. Ostre nadciśnienie neurogenne u królika po obustronnym odnerwieniu *sinus caroticus*. I — zapis ciśnienia przed zabiegiem. II — podwyższony poziom ciśnienia po odnerwieniu.

Acute neurogenic hypertension in a rabbit after bilateral denervation of sinus caroticus, I — reading of pressure before denervation, II — raised level of pressure after denervation.

Ryc. 4. Odnerwienie zatok szyjnych u królika i nietypowy odruch zatokowy na okluzję tętnic szyjnych wspólnych. Na krzywej od góry do dołu: krzywa oddychania, zapis ciśnienia krwi z tętnicy udowej, zerowy poziom ciśnienia. — zniszczenie nerwów zatokowych; 1 i 2 — zamknięcie i otwarcie tętnic szyjnych wspólnych.

Denervation of carotid sinuses in a rabbit and atypical sinus reflex to the occlusion of common carotid arteries. On the curve from the top downwards: respiration curve, reading of blood pressure from the femoral artery, zero level of pressure. Sinus nerves are destroyed and — closing and opening of common carotid arteries.

nych uretanem. U jednego z nich po odnerwieniu zatok szyjnych ciśnienie krwi podwyższyło się o około 30% (ze 115 do 155 mm Hg), przy czym zaciśnięcie tętnic szyjnych wspólnych wywołało nietypową reakcję ciśnieniową (ryc. 4). Drugi królik zareagował na zniszczenie nerwów zatokowych zwykłą ciśnień krwi wynoszącą około 55% poziomu wyjściowego (ze 100 do 155 mm Hg) (ryc. 3).

Na podstawie uzyskanych wyników uznano, że zastosowana technika odnerwienia zatok szyjnych wywołuje stan nadciśnienia neurogenego.

2. Nadciśnienie neurogenne przewlekłe.

Metodyka

Doświadczenia przeprowadzono na 18 królikach o wadze 1,52—3,5 kg, które usypiano solą sodową ewipanu. W linii środkowej ciała otwierano szyję i dochodzono do rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej dokonując odnerwienia zatoki wg sposobu opisanego powyżej. U 3 królików zniszczono oba nerwy zatokowe podczas jednego zabiegu. Ponieważ padły one w ciągu 1—9 dni po operacji wykazując objawy obrzęku płuc, u pozostałych zwierząt zastosowano dwuetapowe odnerwienie zatok szyjnych z przerwą kilku do kilkunastu dni, niszcząc w czasie jednego zabiegu tylko 1 nerw. W ten sposób zoperowano 15 królików. Z liczby tej 7 zwierząt padło z powodu obrzęku płuc. U tych, które przeżyły, po upływie 8—34 dni zapisano ciśnienie krwi manometrem rtęciowym z tętnicy udowej, w narkozie uretanowej.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki uzyskane z powyższych doświadczeń przedstawiono w tabeli I. Z danych przytoczonych w tabeli wynika, że jednoczesne odnerwienie *sinus caroticus* wywołało śmierć wszystkich zwierząt. Zaobserwowano ponadto, iż w 2 przypadkach manipulacje podczas odnerwienia zatok wywołały śmierć nagłą. Również niszczenie nerwów zatokowych rozłożone na 2 zabiegi powodowało znaczną śmiertelność. Ogólna śmiertelność w tej metodzie obliczona od liczby wszystkich użytych do doświadczeń zwierząt wynosiła około 55%.

Dużą śmiertelność u zwierząt zwłaszcza po jednoczesnym obustronnym odnerwieniu zatok stwierdzali także Koch (1929) i Heymans (1931, 1933), ponadto obserwowali oni niejednokrotnie śmierć nagłą w czasie zabiegu operacyjnego, związaną z zatrzymaniem oddechu lub z migotaniem komór serca. Z danych przytoczonych przez Witta (1934) wynika, że obustronne odnerwienie zatok szyjnych lub odnerwienie zatok i przecięcie nerwów błędnych wywołało śmierć z powodu zatrzymania oddechu u około 75% zwierząt. Jednak De Groat (1933) podaje, że obustronne jednoczesne odnerwienie zatok szyjnych wykonane u 4 królików było tolerowane przez zwierzęta. Mimo tego doniesienia wydaje się, że duża śmiertelność zwierząt z powodu zaburzeń w oddychaniu może być związana z jednoczesnym uszkodzeniem obszaru recepcyjnego *glomus caroticum* i zatoki szyjnej.

W ocenie stanu nadciśnienia oparto się na przeciętnym skurczowym ciśnieniu krwi, które mierzone metodą krwawą w uśpieniu uretanowym wynosi u młodych królików około 100 mm Hg; przyjmując ponadto możliwość osobniczych wahań ciśnienia, uznano, że nadciśnienie istniało tylko

u tych królików, których ciśnienie wynosiło co najmniej 150 mm Hg. Tak więc spośród 8 zwierząt, które przeżyły zabieg operacyjny, stan nadciśnienia istniał u 3 królików, co stanowi 37% ilości zwierząt, które przeżyły zabieg. U królika nr VII ciśnienie wynosiło około 150 mm Hg, u królika nr XV wahało się między 150—160 mm Hg, zaś u królika nr XIX

Tabela I

Zestawienie wyników doświadczeń z nadciśnieniem neurogennym przewlekłym
Collection of the results of the experiments on the chronic neurogenic hypertension

Królik Nr	Odnierwienie zatok szyjnych obustronne jednoetapowe	Obustronne odnierwienie zatok szyjnych dokonane z przerwą dni	Śmierć po upływie dni	Zapis ciśnienia krwi	
				po upływie dni	mm Hg
III	+	—	9		
IX	+	—	8		
X	+	—	1		
XI			podczas odnierwienia		
VI			„		
XIII		14	2		
V		15	7		
XIV		15	7		
XX		21	1		
XVI		22	6		
VIII		9		18	120
XII		15		34	120
XVIII		24		25	110
XVII		24		14	140
IV		21		8	115 — 145
XIX		21		18	160
XV		15		15	150 — 160
VII		9		18	150

ciśnienie osiągało poziom 160 mm Hg, lecz krzywa ciśnienia wykazywała znaczne spadki wynoszące około 50% poziomu początkowego, po czym ciśnienie wracało do poprzedniego wyższego poziomu. Tego rodzaju wahania ciśnienia krwi są niekiedy obserwowane u zwierząt z odnierzonymi zatokami szyjnymi. Wg *Kocha* (1929) wahania te mają być uzależnione od podrażnienia dośrodkowych odcinków nerwów zatokowych przetrwałych powyżej miejsca zniszczenia, w wyniku spontanicznych ruchów zwierzęcia. Autor ten podaje ponadto, że w doświadczeniach swoich obserwował u zwierząt nadciśnienie umiarkowane, które wykazywało tendencję do stopniowego obniżania się, w niektórych zaś przypadkach w ogóle nie stwierdzał podwyższenia ciśnienia krwi po wyłączeniu czynności regulacyjnej presoreceptorów zatok szyjnych i łuku aorty. *Green* (1935) po obustronnym odnierzieniu zatok i przecięciu *nn. depressores* obserwował tylko u 30% operowanych królików umiarkowane nadciśnienie w granicach 150—174 mm Hg, które po kilkunastu dniach po zabiegu wróciło do normy. Zachowując takie same warunki doświadczalne podobne wyniki otrzymał *De Groat* (1933), *Goldblatt* (1940) z wyjątkiem jednego przypad-

ku przejściowej zwyżki ciśnienia nie zauważył, aby odnerwienie zatok szyjnych i przecięcie nerwów depresyjnych podwyższało trwale nerkowe nadciśnienie doświadczalne.

Stwierdzono, że nadciśnienie tego typu wykazuje dużą zmienność poziomu ciśnienia. Podwyższa się ono, gdy zwierzę czuwa lub jest drażnione, obniża się zaś, gdy zwierzę pozostaje w spokoju lub śpi (*Samaan, 1934*). Wprawdzie *Heymans (1934)* twierdzi, że nadciśnienie uzyskane po wyłączeniu czynności nerwów zatokowych i depresyjnych jest trwałe i osiąga wysokie poziomy (200—250 mm Hg), to jednak przyznaje, iż wspomniane wahania ciśnienia krwi zależą od stanów większego lub mniejszego napięcia układu sympatycznego słabiej hamowanego wskutek zniszczenia nerwów antagonistycznie działających, w związku z czym nadciśnienie tego typu nie jest w ścisłym tego słowa znaczeniu trwałe. Z faktem tym wiąże się trudność pomiarów ciśnienia krwi, bowiem gdy jest ono mierzone przy zachowanej świadomości zwierzęcia, czemu często towarzyszy podniecenie, ciśnienie może wykazywać wysoki poziom, gdy zaś jest ono mierzone metodą wymagającą zastosowania środków narkotycznych, wówczas ciśnienie wykazywać może liczby zbyt niskie. Nadciśnienie neurogenne związane jest ze wzmożonym napięciem układu sympatycznego. Całkowita sympatektomia lub wysokie przecięcie rdzenia kręgowego obniżają ciśnienie lub odwrotnie, nie dopuszczają do jego wywołania (*Heymans, 1935; Bacq, Heymans, 1934*). W narkozie barbiturowej ciśnienie krwi obniża się znacznie, zaś blokada zwojów wywołuje dużą obniżkę ciśnienia (*Page, 1943, 1952*). W tej postaci nadciśnienia nie stwierdzono zmian zwyrodnieniowych w nerkach i w naczyniach krwionośnych (*Hoerner, 1938*).

Na podstawie przytoczonych danych ustalono, iż metoda odnerwienia zatok szyjnych powoduje rozwój umiarkowanego nadciśnienia u małej ilości zwierząt, ponadto wywołuje bardzo dużą śmiertelność, w związku z czym nie przedstawia specjalnych korzyści odnośnie rutynowych badań na większej ilości zwierząt, jakkolwiek może być przydatna z uwagi na specyficzny neurogeny mechanizm tego typu nadciśnienia.

II. NADCIŚNIENIE NERKOWE

Metodyka

Doświadczenia przeprowadzano na królikach. W narkozie ewipanowej nacinano skórę grzbietu, oddzielano boczny brzeg mięśnia biodrowo-żebrowego od tkanek otaczających i dochodzono pozaotrzewnowo do tylnej powierzchni nerki. Nerkę wyjmowano z jamy brzusznej starając się nie uszkodzić tkanki tłuszczowej okołonerkowej, zwłaszcza znajdującej się przy górnym biegunie nerki, a to celem uniknięcia uszkodzenia nadnerczy. Modyfikacją metody *Page'a* było zastosowanie torebki z cienkiego plastiku. Torebka była dopasowana do wielkości nerki, tak aby nie uciskała mięszu nerkowego. Przywnękowy brzeg torebki umocowano szwem kapciuchowym, przy czym końce nitek podwiązano dość luźno, tak aby nie ucisnąć naczyń nerkowych i moczowodu. Wg powyższej techniki zoperowano 15 królików. Z tego 6 zwierząt padło od 4—24 dni. Zapis ciśnienia krwi uzyskano od 9 królików. Ciśnienie krwi rejestrowano manometrem rtęciowym z tętnicy szyjnej wspólnej w narkozie uretanowej.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

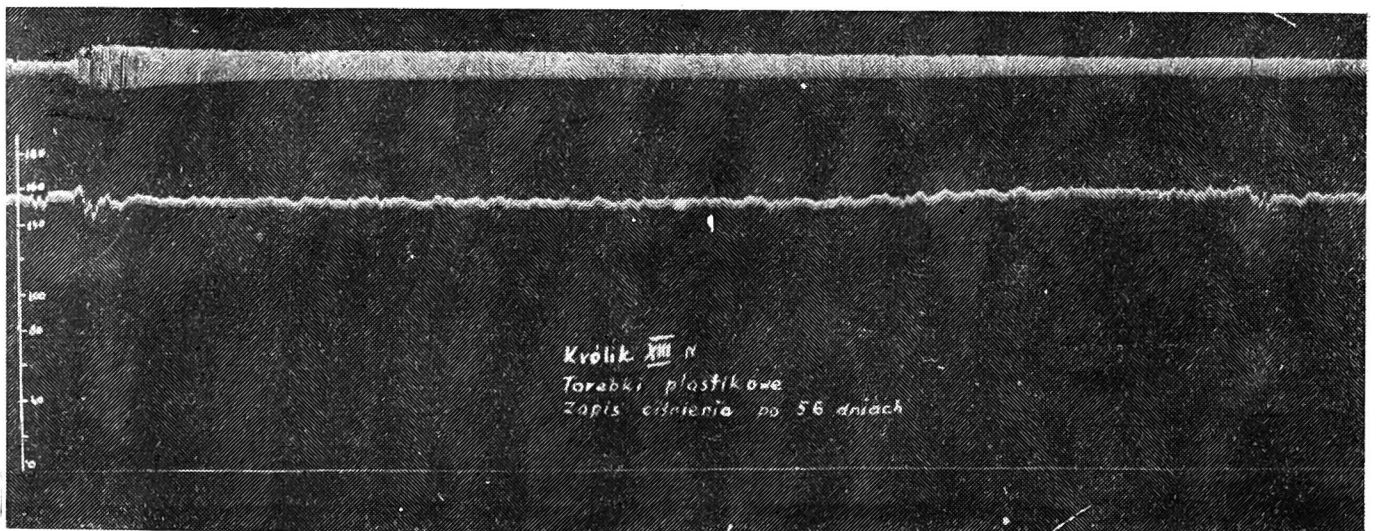
Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli II.

Tabela II

Zestawienie wyników doświadczeń z nadciśnieniem nerkowym
Collection of the results of the experiments on renal hypertension

Królik Nr	Zapis ciśnienia krwi		Uwagi
	po upływie dni	mm Hg	
II	27	105	Brak pogrubienia i zmętnienia torebek nerkowych
III	27	115	
IV	24	120	
XV	16	145	
VI	18	145 — 150	Zmętnienie i pogrubienie torebek nerkowych
XIV	75	150	
XII	24	160	
XIII	56	160	
XVI	21	180	

Wyniki naszych doświadczeń wskazują, iż śmiertelność zwierząt w tej metodzie wynosiła 40%. U padłych królików stwierdzono obecność dużych otorbionych krwiaków okołonerkowych. Spośród 9 zwierząt, które przeżyły zabieg, nadciśnienie uzyskano w 6 przypadkach. Przeciętnie ważyło ono w granicach 150—160 mm Hg. Jeden królik wykazał ciśnienie wynoszące 180 mm Hg. Makroskopowe oględziny nerek wykazały pogrubienie i zmętnienie właściwych torebek nerkowych u tych zwierząt, których ciśnienie było wyższe niż 145 mm Hg. Z tego powodu królika



Ryc. 5. Zapis ciśnienia krwi z tętnicy szyjnej wspólnej u królika nr XIII w 56 dniu po założeniu torebek plastikowych na obie nerki. Na krzywej od góry do dołu: krzywa oddychania, krzywa ciśnienia, zerowy poziom ciśnienia. Zmniejszenie obrazu w porównaniu z oryginałem około 2,6 razy.

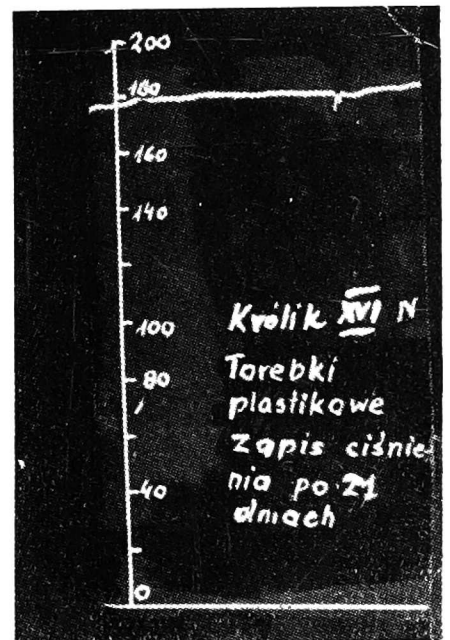
Reading of blood pressure from common carotid artery in a rabbit No XIII 56 days after placing plastic bags on both kidneys. On the curve from the top downwards: respiratory curve, pressure curve, zero level of pressure. Diminishing of the picture amounts to about 2.6x in comparison with the original.

nr XV uznano za „nadciśnieniowego“. Obecność zgrubiałych włóknistych torebek nerkowych obserwowano już po upływie 2—3 tygodni po zabiegu. Przerost torebek spowodowany jest stanem zapalnym okołonerkowym. Torebki te, wywołując ucisk i niedokrwienie kory nerki, uszkadzają tkankę nerkową powodując w następstwie podwyższenie ciśnienia krwi. Na ryc. 5 i 6 przedstawiono 2 kimogramy, na których uwidocznione są zapisy ciśnienia krwi u królików, wynoszące 160 i 180 mm Hg.

Umiarkowane nadciśnienie obserwowane przez nas (150—160 mm Hg) nie dyskwalifikuje jednak metody wywoływania nadciśnienia nerkowego. Proces powstawania podwyższenia ciśnienia zależny jest od intensywności i czasu trwania sztucznie wywołanego zapalenia okołonerkowego oraz od osobniczych właściwości zwierzęcia. W jednych przypadkach nadciśnienie wytwarza się wcześniej, w innych później. Wymaga to kilkakrotnej kontroli ciśnienia, które najlepiej mierzyć metodą bezkrwawą. W związku z tym umiarkowane nadciśnienie uzyskane u większości naszych królików można by wytłumaczyć zbyt wcześnie dokonany pomiar ciśnienia. Ponadto w metodzie Page'a nie ma możliwości przyspieszenia procesu powstawania nadciśnienia w przeciwieństwie do metody Goldblatta (1934, 1938), w której większy ucisk tętnicy nerkowej, jak to stwierdza w swych pracach autor,

Ryc. 6. Zapis ciśnienia krwi z tętnicy szyjnej wspólnej u królika nr XVI w 21 dniu po obu stronnym umieszczeniu nerek w torebkach plastikowych. Krzywe od góry do dołu: ciśnienie krwi, zerowy poziom ciśnienia. Zmniejszenie obrazu około 1,9 razy.

Reading of blood pressure in the common carotid artery in a rabbit No XVI 21 days after bilateral placing of kidneys in plastic bags. Curve from the top downwards: blood pressure, zero level of pressure. Diminishing of the picture by about 1,9 x.



wywołuje wysokie nadciśnienie oraz szybsze wystąpienie zmian zwyrodnieniowych w nerkach i tętniczkach. Rejestrację ciśnienia krwi wykonywaliśmy w okresie od 16—75 dni. Opieraliśmy się na spostrzeżeniach autorów, z których jedni podają, że stan nadciśnienia obserwowali już po 2—3 tygodniach po operacji, inni zaś po upływie paru miesięcy (Page, 1939; Abrams, 1947; Kempf, 1942).

W naszych eksperymentach 40% wszystkich użytych do doświadczeń królików wykazało nadciśnienie. Ilość królików nadciśnieniowych obliczona od liczby zwierząt, które przeżyły zabieg, wynosi 66%. Abrams podaje, że stosując zmodyfikowaną metodę Page'a uzyskał nadciśnienie u 70% wszystkich operowanych zwierząt, Grollman zaś (1943) stwierdzał nadciśnienie tylko u 20% zwierząt. Fakt, że różni autorzy otrzymywali niejednakowe wyniki dotyczące ilości zwierząt wykazujących nadciśnienie, zależy może od przyjętego kryterium oceny stanu nadciśnienia, od zastosowania różnych warunków doświadczalnych, od popełnianych błędów technicznych, osobniczej wrażliwości zwierzęcia i innych czynników. Znany jest fakt, że nie u wszystkich zwierząt poddanych temu samemu zabiegowi operacyjnemu nadciśnienie rozwija się w sposób jednakowy.

Doświadczenia z nadciśnieniem nerkowym przyczyniły się do wysunięcia teorii tzw. nerkowego systemu presyjnego, wg której czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie nadciśnienia nerkowego miała być wyzwalana przez nerki renina. Ponieważ nie udało się wykryć tego czynnika ani we krwi obwodowej, ani we krwi żyłnej nerkowej zwierząt z zaawansowanym nadciśnieniem nerkowym (*Govaerts, 1952*), zaś długotrwałe dożylnie wstrzykiwania reniny nie wywołały trwałego nadciśnienia (*Blacket, Pickering, 1950*), znaczenie tej substancji jako czynnika etiologicznego w nerkowym nadciśnieniu doświadczalnym zmalało. Istnieją jednak dowody stwierdzające, że początkowy okres doświadczalnego nadciśnienia nerkowego uzależniony jest od wydzielania przez uszkodzoną nerkę swoistego czynnika presyjnego (*Pickering, 1945*). Jakkolwiek *Kahn (1952)* twierdzi, że u ludzi z nadciśnieniem złośliwym w porównaniu z osobnikami normalnymi wykrył we krwi obwodowej większe ilości hipertensyny, to jednak nie ma jeszcze dowodu na to, że długotrwałe utrzymujące się nadciśnienie nerkowe podtrzymywane jest przez humoralne działanie nerkowego systemu presyjnego. Pomimo tego problem nerkowego nadciśnienia doświadczalnego nadal jest aktualny, a badania z reniną-hipertensyną otrzymywaną zarówno z niedokrwionych nerek, jak i na drodze syntetycznej, prowadzone są nadal.

W nerkowym nadciśnieniu doświadczalnym, utrzymującym się przez dostatecznie długi okres czasu, powstają w narządach zwierząt zmiany anatomopatologiczne podobne do tych, które stwierdza się u ludzi z zaawansowanym nadciśnieniem. Są to: zmiany zwyrodnieniowe w tętniczkach i tętnicach, w nerkach, na dnie oka, wzrost oporów w naczyniach obwodowych, przerost lewej komory serca itd. (*Goldblatt, 1938, 1947; Schroeder, 1942 b; Pickering, 1937*). Nie obserwuje się tachykardii, narkoza barbiturowa, sympatektomia lub blokada zwojów nie obniżają ciśnienia tak znacznie, jak w typie neurogennym (*Page, 1943, 1952; Goldblatt, 1947*), zaś sympatektomia i wyeliminowanie wpływu nerwów zatokowych i depresyjnych nie wyklucza możliwości uzyskania nadciśnienia nerkowego (*Heymans, 1937; Alpert, 1937*). Fakty te świadcząby, iż układ nerwowy wywiera mniejszy wpływ na powstawanie i rozwój nerkowego nadciśnienia doświadczalnego.

Na podstawie uzyskanych wyników doświadczalnych uznano, że metoda *Page'a* uzyskania nadciśnienia nerkowego w porównaniu z odnerwieniem zatok szyjnych jest prostsza w wykonaniu, powoduje mniejszą śmiertelność u zwierząt, łatwiej wywołuje trwałe nadciśnienie u większej ilości zwierząt, wskutek czego bardziej nadaje się do rutynowych badań środków hipotensyjnych.

III. PRÓBY WYWOŁANIA NADCIŚNIENIA OCTANEM DEZOKSYKORTYKOSTERONU

Metodyka

Do doświadczeń używano szczurów wagi 200—250 g. Zwierzęta podzielono na 2 grupy. W grupie pierwszej 10 szczurów otrzymywało octan dezoksykortykosteronu w ilości 2,5 mg/dobę na szczura przez okres 53 dni. Zamiast wody do picia podawano szczurom 1% roztwór wodny NaCl. Po upływie tego czasu zapisano ciśnienie krwi z tętnicy szyjnej wspólnej manometrem rtęciowym w narkozie uretanowej. Przed

pomiarem ciśnienia szczury zważono. Nie zaobserwowano znaczniejszych różnic wagi ciała w porównaniu z wagą przed rozpoczęciem doświadczenia. Po 50 dniach trwania doświadczenia 1 szczur padł. W grupie drugiej 5 szczurom jednostronnie usunięto nerkę, po czym podawano 2,5 mg DOCA na szczura co drugi dzień. Jako płyn do picia podawano 1% roztwór wodny NaCl. Doświadczenie trwało 44 dni, po czym dokonano zapisu ciśnienia.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Szczury grupy pierwszej wykazywały ciśnienie krwi w granicach 85 — 120 mm Hg, w grupie drugiej zarejestrowano ciśnienie od 106 — 120 mm Hg. Opierając się na badaniach *Greena* (1948), który stwierdził, że u szczurów zdrowych wahania ciśnienia krwi dochodzą do 135 mm Hg, ustalono, iż szczury obu grup nie wykazały nadciśnienia.

Odnosnie do hipertensyjnego wpływu DOCA istnieją pewne rozbieżności w wypowiedziach autorów, z których jedni stwierdzali mniejsze, inni większe podwyższenie ciśnienia krwi. *Friedman* (1948, 1950) obserwował zwyżki ciśnienia wynoszące około 10—15 mm Hg lub dwadzieścia kilka % poziomu wyjściowego, co nie może być uważane za stan równorzędny z nadciśnieniem. *Grollman* (1940) uzyskał umiarkowane nadciśnienie w granicach 160—170 mm Hg, lecz tylko u niektórych szczurów. Wykazano, że dodatek NaCl uczuła na działanie DOCA oraz że przedawkowanie tej substancji wywołuje w organizmie zmiany zwyrodnieniowe w narządach wewnętrznych (*Selye*, 1943 c; *Gept*, 1952) i w miernym stopniu podwyższa ciśnienie krwi. Wymaga to jednak stosowania dużych ilości NaCl. *Meneely* (1952) stosował szczurom w diecie NaCl w roztw. 7 — 9,8% przez 8 miesięcy, *Sapirstein* (1950) zaś podawał roztwór wodny 1,5 — 2,5% NaCl uzyskując podwyższenie ciśnienia, np. ze 103 do 136 mm Hg. Wprawdzie są doniesienia o braku wpływu diet z różną zawartością NaCl na poziom ciśnienia krwi zwierząt z nadciśnieniem nerkowym (*Page*, *Levis*, 1949; *Grollman*, 1940b) to jednak uważa się, że dodatek NaCl do diety ułatwia wytworzenie się nadciśnienia w zatruciu DOCA. Ilości stosowanego NaCl przez *Meneely'ego* i *Sapirsteina* były bardzo duże. Inni autorzy podawali przeważnie 1% roztwór wodny NaCl łącznie z DOCA i obserwowali nadciśnienie, które często osiągało wysokie poziomy (*Masson*, 1949; *Green*, 1948). Opierając się na tych danych zastosowaliśmy również 1% roztwór wodny NaCl wraz z DOCA, lecz nadciśnienia nie uzyskaliśmy. Wyniki podobne do naszych uzyskali również *Knowlton* (1946) u szczurów i *Verniory* (1951) u królików. *Peschel* (1951) pod wpływem DOCA i diety niskopotasowej obserwował umiarkowane nadciśnienie tylko u niektórych zwierząt. Ustalono, że pod wpływem przedawkowania DOCA i NaCl powstają zmiany zwyrodnieniowe w nerkach i w układzie sercowonaczyniowym wykazujące podobieństwo do zmian stwierdzanych w nadciśnieniu nerkowym (*Friedman*, 1950). Istnieją dane doświadczalne wskazujące na wzajemne oddziaływanie czynników etiologicznych w nadciśnieniu nerkowym i endokrynalnym. Hormony kory nadnercza mają wpływać na rozwój nerkowego nadciśnienia, co dawno już zaobserwował *Goldblatt* (1937), wskutek wywoływania zaburzeń w przemianie elektrolitów i wody (*Floyer*, 1951; *Guadino*, 1949; *Grollman*, 1953; *Laramore*, 1951; *Kumar*, 1956), odwrotnie zaś nadciśnienie wywołane dezoksykortykosteronem i NaCl powiększa się po zastosowaniu iniek-

cji reniny, która poza działaniem presyjnym ma wpływać na nieprawidłowe rozmieszczenie elektrolitów i wody w tkanach (Masson, 1951, 1953). Istnieją sugestie, że tego rodzaju zaburzenia w ściankach naczyń są powodem wzrostu napięcia komórek mięsnych gładkich i następującego wzmożenia oporów w układzie sercowonaczyniowym.

Doświadczenia nasze z DOCA i NaCl nie wykazały nadciśnienia, były one jednak przeprowadzane w celach orientacyjnych na stosunkowo małej ilości szczurów. Wg przytoczonych opinii wymienionych autorów nadciśnienie to nie zawsze występowało regularnie we wszystkich badanych przypadkach. Należałoby więc potwierdzić nasze doświadczenia na większym materiale zwierzęcym, stosując ponadto wyższe dawki DOCA i NaCl.

OCENA METOD

Z przytoczonych faktów wynika, że metody wywoływania nadciśnienia nerkowego najbardziej nadają się do wytwarzania nadciśnienia doświadczalnego u dużej ilości zwierząt. Ogólnie łatwiej uzyskać można nadciśnienie metodami nerkowymi, zwłaszcza zaś względnie prostą w wykonaniu metodą Page'a. Śmiertelność zwierząt jest mniejsza niż przy zastosowaniu innych sposobów wywoływania nadciśnienia, ponadto zaś większy procent użytych do doświadczeń zwierząt wykazuje stan nadciśnienia o stałym poziomie ciśnienia krwi, co ułatwia jego pomiary i badanie leku. Rezultaty doświadczeń są powtarzalne, a podobieństwo zmian anatomicznych do zmian stwierdzanych u ludzi z nadciśnieniem wydaje się być argumentem uzasadniającym badanie środków hipotensyjnych na organizmach zwierząt z tym typem nadciśnienia.

Metody wywołania nadciśnienia neurogennego stwarzają większe trudności techniczne i powodują znaczną śmiertelność zwierząt. Podwyższenie ciśnienia krwi często jest przemijające, istnieją wahania poziomu ciśnienia, co utrudnia jego rejestrację, poza tym zaś rzadziej niż w nadciśnieniu nerkowym daje się uzyskać porównywalne zwyczajki ciśnienia. W związku z tym nadciśnienie neurogenne przedstawia mniejsze korzyści w odniesieniu do naszych badań.

Metoda wytworzenia nadciśnienia dezoksykortykosteronem i NaCl wydaje się być przydatna do badania środków hipotensyjnych z uwagi na wpływ hormonów kory nadnerczy na rozwój nadciśnienia nerkowego, ponieważ jednak znaczne podwyższenie ciśnienia krwi nie zawsze daje się uzyskać z pewną regularnością w tych samych warunkach doświadczalnych, metoda ta może mieć mniejsze zastosowanie praktyczne.

WNIOSKI

Na podstawie wykonanych doświadczeń ustalono:

1. Najlepsze wyniki uzyskano w nerkowej metodzie nadciśnienia doświadczalnego, ponieważ cechowała ją najmniejsza śmiertelność i największy procent zwierząt wykazujących stan nadciśnienia. W metodzie tej 40% królików użytych do doświadczeń i 66% zwierząt, które przeżyły zabieg, wykazało nadciśnienie osiągające poziom 150—180 mm Hg.
2. Odnerwienie zatok szyjnych powodowało większą śmiertelność zwierząt niż zabieg operacyjny na nerkach. Śmiertelność ta wynosiła około

55%. Nadciśnienie uzyskano u 16% zwierząt użytych do doświadczeń i u 37% zwierząt, które przeżyły operację. W przeciwieństwie do nadciśnienia nerkowego zarejestrowane poziomy ciśnienia krwi były niższe.

3. Nie stwierdzono podwyższonego ciśnienia krwi u szczurów, którym podawano DOCA łącznie z NaCl.

З. Мандес, З. Шренявски, Б. Заблоцка, Г. Дуриаш

ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗНЫХ ТИПОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖИВОТНЫХ

С о д е р ж а н и е

В связи с проблемой исследования гипотонических средств на гипертонических животных авторы вызвали состояние экспериментальной гипертонии по нескольким методам, описанным в современной литературе, притом произвели оценку пригодности отдельных методов к исследованиям вышеуказанных средств. Получили тип неврогенной гипертонии, пользуясь методом денервации пазух sinus caroticus, тип почечной гипертонии по методу Пэджа, а также применили продолжительную подачу ДОКА вместе с 1% водным раствором NaCl, вводимым в качестве питьевой жидкости с целью вызвать эндокринную форму экспериментальной гипертонии.

Проделано эксперименты с острой и длительной неврогенной гипертонией. Опыты с острой неврогенной гипертонией были проведены с целью установить, вызывает ли применяемая техника денервации sinus caroticus повышение давления крови. Каротидные нервы уничтожались механически и химически путем отделения соединительной ткани, окружающей разветвление общей сонной артерии, на отрезке, приблизительно, 1 см и путем последующего прижигания области артериального разветвления 80% молочной кислотой. Опыты с острой неврогенной гипертонией проводились на трех животных, у которых денервация sinus caroticus вызвала повышение давления на 30—35% исходного уровня. Та же техника применялась с целью вызвать длительную неврогенную гипертонию. Двустороннее уничтожение каротидных нервов под эвипановым вызвало у кроликов 100% смертельных исходов вследствие отека легких. Распределение процедуры на два этапа с интервалом 10—20 дней уменьшало смертельность, приблизительно, до 55%. Умеренная гипертония в пределах 150—160 мм Hg была получена у 16% подопытных животных и у 37% кроликов, переживших манипуляцию. Давление крови измерялось ртутным манометром в бедренной артерии под уретановым наркозом в период 8—24 дней после второй денервации.

Почечную гипертонию у кроликов вызывали по методу Пэджа, пользуясь сумочками из тонкой пластмассы. Этот метод влек за собой смертельность, составляющую 40%. Из животных, переживших процедуру, 66% проявило гипертонию в пределах 150—180 мм Hg. Давление крови регистрировалось ртутным манометром под уретановым наркозом из общей сонной артерии в период 16—75 дней после операции. У кроликов с гипертонией наблюдались утолщение и помутнение почечных капсул.

ДОКА вводилось 10 крысам подкожным путем в количестве 2,5 мг суточно на 1 крысу в течение 58 дней. Вместо питьевой воды применялось 1% раствор NaCl. Давление крови в общей сонной артерии под уретановым наркозом записывалось ртутным манометром и оказалось в пределах 85—120 мм Hg. В другой группе из 5 крыс ДОКА вводился в количестве 2,5 мг/сутки на 1 крысу, но не ежедневно, а через день. У животных удалили односторонне почку. В качестве питье-

вой жидкости давалось 1% водный раствор NaCl. Опыт продолжался 44 дня. Запись давления производилась вышеуказанным способом. Зарегистрировали давление в пределах 106—120 мм Hg. Применение вышеупомянутого метода не вызывало гипертонии.

На основании вышеизложенных результатов заключен, что метод Пэджа при вызове почечной гипертонии дает оптимальные результаты состоящие в том, что состояния гипертонии образуются у максимального числа животных при минимальной смертности. Почечный тип гипертонии, наиболее пригоден при шаблонных исследованиях гипотонических средств.

Z. Mandes, Z. Szreniawski, B. Zabłocka, H. Duriasz

STUDIES ON THE DIFFERENT TYPES OF EXPERIMENTAL HYPERTENSION IN ANIMALS

Summary

In connection with the problem of investigating hypotensive drugs on hypertensive animals, a state of experimental hypertension was produced after certain methods described in literature. Evaluation of utility was carried out in reference to individual methods for the investigation of the said drugs. A neurogenic type of hypertension was produced by employing the method of denervation of carotid sinuses, a type of renal hypertension according to Page's method and extended administration of DOCA together with 1% aqueous solution of NaCl was employed. The latter was administered as a potable liquid in order to develop the endocrynal form of experimental hypertension.

Experiments were performed with acute and chronic neurogenic hypertension. The experiments with acute neurogenic hypertension were carried out in order to ascertain whether the applied technique of denervation of sinus caroticus raises the pressure of blood.

The sinus nerves were destroyed mechanically or chemically by separation of the connective tissue surrounding the branching of the common carotid artery on a space of about 1 cm then followed cauterization of the region of arterial branching by means of 80% lactic acid. The experiments with acute neurogenic hypertension were carried out in 3 animals in which the denervation of sinus caroticus caused a rise of pressure amounting from 30—55% of the initial level. The same technique was employed for the purpose of producing chronic neurogenic hypertension. Bilateral destroying of sinus nerves during the evipan anaesthesia led to 100% mortality in rabbits due to oedema of lungs. Dividing the procedure into two stages with a break of several days diminished the number of fatal to about 55%. Moderate hypertension within the boundary of 150 — 160 mm Hg was obtained in 16% of animals used for experimentation and in 37% of rabbits which survived the procedure. The blood pressure was measured by means of a mercury manometer in the femoral artery in urethan anaesthesia during the period from 8 — 34 days after the second denervation.

Renal hypertension was produced in rabbits by Page's method employing bags of thin plastic material. This method brought about 40% of fatal cases. Among the animals which survived 66% showed hypertension between 150 — 180 mm Hg. Blood pressure was registered by means of mercury manometer in urethan anaesthesia in the common carotid artery during the period from 16 — 75 days after the operation.

DOCA was administered subcutaneously in 10 rats in the amount of 2.5 mg per 24 hour period per 1 rat for 53 days. Instead of water to drink 1% aqueous solution of NaCl was given. Blood pressure was registered by means of mercury manometer in the common carotid artery in urethan anaesthesia. The rats presented pressure between 85 — 120 mm Hg. In the second group 5 rats received DOCA in the amount of 2.5 mg/ 24 hour period per rat every second day. Unilateral removal of a kidney was performed. As a liquid for drinking 1% aqueous solution of NaCl was given. The experiment lasted 44 days. The registration of pressure was performed according to the method described above. Blood pressure was registered between 106 — 120 mm Hg. Employing the above method hypertension was not obtained.

On the basis of the above mentioned results the authors came to the conclusion that Page's method of producing renal hypertension yield the best results bringing about the state of hypertension in a greater number of animals and with the smallest number of fatal cases. It has been stated that the renal type of hypertension is best for routine investigation of hypertension.

PIŚMIENNICTWO

1. Abrams M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1947, 64, 412.— 2. Alpert L. i wsp.: Proc. Soc. Ex. Biol. Med., 1937, 47, 1.— 3. Bacq Z. i Heymans C.: Arch. intern. Pharmacodyn., 1934, 48, 429.— 4. Blacket R. i Pickering G.: Clin. Sci., 1950, 9, 223.— 5. Blalock A.: Physiol. Rev., 1940, 20, 159.— 6. Campbell M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1954, 85, 590. — 7. Chanutin A. i wsp.: Ann. Int. Med., 1936, 58, 60.— 8. Dautreband L.: Arch. intern. Pharmacodyn., 1931, 40, 107.— 9. De Groat A. i wsp.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1933, 30, 1296.— 10. Floyer M.: Clin. Sci., 1951, 10, 405.

11. Friedman S.: Endocrinol., 1950, 46, 367.— 12. Friedman S. i wsp.: J. Exp. Med., 1948, 87, 329.— 13. Gaudino M. i wsp.: J. Clin. Invest., 1949, 28, 1487.— 14. Goldblatt H.: J. Exp. Med., 1934, 59, 347.— 15. Goldblatt H.: Ann. Int. Med., 1937, 11, 69.— 16. Goldblatt H. i wsp.: J. Exp. Med., 1940, 71, 175.— 17. Goldblatt H.: J. Exp. Med., 1938, 67, 809.— 18. Goldblatt H.: Physiol. Rev., 1947, 27, 120.— 19. Govaerts P. i Verniory A.: Acta Med. Scand., 1952, suppl. 266, 419.— 20. Green D.: J. Lab. Clin. Med., 1948, 33, 853.

21a. Green M.: Am. J. Physiol., 1935, 110, 513.— 21b. Green M.: Am. J. Physiol., 1935, 112, 488. — 22. Gept W.: C. Rend. Soc. Biol., 1952, CXLVI, nr 3 — 4, 307. — 23. Grollman A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1944, 57, 102.— 24a. Grollman A. i wsp.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 1940, 69, 149.— 24b. Grollman A. i wsp.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 1940, 69, 76.— 25. Grollman A. i wsp.: Am. J. Physiol., 1943, 139, 293, cyt. wg Floyera, poz. 10.— 26. Grollman A. i wsp.: J. Clin. Investig., 1953, 32, 312.— 27. Grimson K.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, 44, 219. — 28. Griffith J. i wsp.: Am. J. Physiol., 1935, 113, 285.— 29. Heymans C. i Bouckaert J.: C. R. Soc. Biol., 1931, 106, 471.— 30. Heymans C. i wsp.: C. R. Soc. Biol., 1933, 112, 711.

31. Heymans C. i Bouckaert J.: C. R. Soc. Biol., 1934, 117, 252.— 32. Heymans C. i Bouckaert J.: C. R. Soc. Biol., 1937, 126, 434.— 33. Heymans C. i Bouckaert J.: C. R. Soc. Biol., 1935, 120, 82.— 34. Hoerner G. i wsp.: Arch. Mal. Coeur., 1938, 31, 1090.— 35. Kahn J. i wsp.: J. Exp. Med., 1952, 95, 523.— 36. Kempf G.: J. Lab. Clin. Med., 1942, 27, 1192. — 37. Knowlton A. i wsp.: Endocrinol., 1946, 38, 315. — 38. Koch E. i wsp.: Krankheitsforsch., 1929, 7, 241. — 39. Kuhlman D.: Sci., 1939, 90, 496. — 40. Kumar D. i wsp.: J. Clin. Endocrinol., 1956, 16, 918.

41. Laramore D. i wsp.: Am. J. Physiol., 1950, 161, 278.— 42. Masson G. i wsp.: J. Lab. Clin. Med., 1951, 38, 213.— 43. Masson G. i wsp.: Arch. Pathol., 1953, 55, 85.— 44. Meneely F.: Am. J. Physiol., 1952, 171, 750.— 45a. Page I.: J. Am. Med. Ass., 1939,

113, 2046.— 45b. *Page I.*: *Sci.*, 1939, 89, 273.— 47. *Page I.* i *Corcoran A.*: Experimental renal hypertension. 1948.— 48. *Page I.*: *Anesthesia and Analgesia*, 1943, 22, 196 cyt. wg *Goldblatta*, poz. 18.— 49. *Page I.* i *wsp.*: *Am. J. Physiol.*, 1952, 168, 208.— 50. *Page I.* i *wsp.*: *Am. J. Physiol.*, 1949, 156, 422.

51. *Pickering G.*: *Clin. Sci.*, 1945, 5, 229.— 52. *Pickering G.* i *wsp.*: *Clin. Sci.*, 1937, 3, 343.— 53. *Peschel E.* i *wsp.*: *Endocrinol.*, 1951, 48, 399.— 54. *Run C.*: *Sci.*, 1950, 111, 229.— 55. *Rosenfeld A.*: *Am. J. Physiol.* 1952, 169, 733.— 56a. *Schroeder H.*: *J. Exp. Med.*, 1942, 75, 513.— 56b. *Schroeder H.* i *wsp.*: *J. Exp. Med.*, 1942, 75, 527.— 57. *Sapirstein L.* i *wsp.*: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, 73, 82. — 58a. *Selye H.*: *Canad. Med. Ass. J.*, 1943, 49, 246. — 58b. *Selye H.*: *Canad. Med. Ass. J.*, 1943, 49, 88. — 58c. *Selye H.*: *Arch. Pathol.*, 1943, 36, 19. — 59. *Samaan A.*: *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 1383. — 60. *Witt D.* i *wsp.*: *Am. J. Physiol.*, 1934, 107, 213.— 61. *Verniory A.*: *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1951, 85, 451.

Otrzymano dnia 10.III.1958 r.