

WPŁYW ADRENALINY PODANEJ PO ZASTOSOWANIU ŚRODKA ADRENOLITYCZNEGO NA HIPOTENSYJNE DZIAŁANIE AUTOHEMOLIZATÓW U KOTÓW

Z Zakładu Fizjologii Człowieka A. M. w Warszawie
Kierownik: prof. dr *Fr. Czubalski*

W poprzedniej pracy autora (6) został stwierdzony na kotach fakt hamowania hipotensyjnych efektów autohemolizatów krwinek czerwonych przez adrenalinę. Hamowanie to występowało zarówno w okresie adrenalinowego wzrostu ciśnienia krwi, jak też i przez cały czas trwania fazy wtórnego spadku ciśnienia poniżej wartości wyjściowej. Stopień hamowania, ustalany na podstawie wielkości spadków ciśnienia po autohemolizacie, był po zastosowaniu dużych dawek adrenaliny (0,1 — 0,5 mg) zazwyczaj bardzo wysoki i przekraczał w większości doświadczeń 70% w stosunku do normy działania stosowanych dawek autohemolizatów. Na tle otrzymanych w powyższych badaniach wyników, prawdopodobna staje się hipoteza sprowadzająca hamowanie efektów autohemolizatów przez adrenalinę przede wszystkim do bezpośredniego lub pośredniego blokowania miejsc uchwytu ich działania, rozumianych jako systemy biochemiczne tkanek wchodzące w reakcję z autohemolizatem. Blokowanie takie polegałoby na związaniu się tych miejsc z adrenaliną lub z innym ciałem, wyzwalającym się pod wpływem adrenaliny i na wynikającej stąd ich niewrażliwości w stosunku do autohemolizatów.

Jak wiadomo, działanie adrenaliny jest działaniem dwukierunkowym. Z jednej strony wywołuje ona efekty dodatnie, jak np. skurcz naczyń krwionośnych skóry i trzew, czy skurcz błony mruźnej i macicy, z drugiej zaś strony może wywoływać efekty ujemne, np. rozszerzenie naczyń krwionośnych w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym. *Dale* (cyt. wg 4 i 9) tłumaczył tę dwukierunkowość działania adrenaliny istnieniem w narządach receptorów (chwytników) adrenotropowych, z których jedne pośredniczyłyby w wywoływaniu dodatnich, a drugie ujemnych efektów adrenalinowych. Teoria dwóch sympatyn (sympatyna E i sympatyna I) sformułowana przez *Cannona* i *Rosenbluetha* (2) jest również próbą wytłumaczenia dwukierunkowości działania adrenaliny, uważanej przez powyższych badaczy za mediator nn. współczulnych. Jeszcze inny pogląd wysunięty został przez *Bacq'a* i *Heirmana* (cyt. wg 10), którzy przypisywali ujemne działanie adrenaliny produktowi jej przekształcenia w tkankach — adrenoksynie. *Ahlquist* (cyt. wg 5) wprowadził pojęcie dwóch rodzajów chwytników adrenotropowych. Chwytniki α związane byłyby z kurczącym działaniem adrenaliny na naczynia krwionośne w trzewiach i skórze, z kurczeniem błony mruźnej i macicy, rozluźnianiem się jelit i moczowodów oraz z kurczeniem *m. dilatator pupillae*. Chwytniki β — z drugiej

strony — pośredniczyłyby w rozkurczającym działaniu adrenaliny na naczynia krwionośne mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego w zmniejszeniu się napięcia macicy i oskrzelików pod wpływem adrenaliny oraz z pobudzającym wpływem adrenaliny na mięsień sercowy. Powyższe hipotezy napotykały i napotykają na sprzeczny różnych badaczy, dają jednak wszystkie wyraz wzmiankowanej dwukierunkowości działania adrenaliny.

Środki adrenolityczne znoszą jedynie dodatnie działanie adrenaliny, natomiast nie wpływają na działania ujemne (1, 7). Odwrócenie działania adrenaliny na ciśnienie tętnicze krwi, występujące po uprzednim zastosowaniu środka adrenolitycznego, można więc traktować jako ujawnienie się ujemnego działania adrenaliny, w normalnych warunkach zamaskowanego przez jej działanie dodatnie. Działanie środków adrenolitycznych polega prawdopodobnie na blokowaniu miejsc uchwytu dodatniego działania adrenaliny.

Istnieją w piśmiennictwie dane świadczące o tym, że duże dawki adrenaliny, zastosowane na tle środka adrenolitycznego i w związku z tym wywołujące efekty hipotensyjne, mogą znosić działanie następujących po nich mniejszych dawek adrenaliny (3). *Coret i van Dyke* nazywają powyższe zjawisko efektem tapenolitycznym. Zjawisko tapenolizy wykazane było przez tych autorów również w przypadku stosowania izopropylowej pochodnej adrenaliny, która działa w odróżnieniu od adrenaliny wyłącznie ujemnie na naczynia krwionośne. Podanie dużych dawek izopropyladrenaliny znosiło czasowo działanie małych dawek tego ciała. Okazało się również, że izopropyladrenalina znosi i nawet z powrotem odwraca zwykłą depresyjną odpowiedź układu naczyniowego na adrenalinę zastosowaną na tle środka adrenolitycznego. Zjawisko tapenolizy jest zjawiskiem przemijającym. *Coret i van Dyke* stwierdzili, że odwrócone przez środek adrenolityczny działanie małych dawek adrenaliny, początkowo zniesione przez uprzednio podaną dużą jej dawkę, stopniowo, w miarę upływu czasu, zwiększa się i wreszcie dochodzi do zwykłej wielkości. Autorzy ci interpretują zjawisko tapenolizy jako wynik zablokowania miejsc uchwytu ujemnego działania danej aminy sympatykomimetycznej, zastosowanej w małych dawkach, przez większe dawki tej samej lub też innej, podobnej aminy. Fakt tapenolitycznego działania jednej aminy sympatykomimetycznej w stosunku do drugiej świadczy, wg powyższych autorów, o identyczności miejsc uchwytu ich działania. Stosunkowo długie utrzymywanie się opisanego tapenolitycznego działania dużych dawek adrenaliny jest jednocześnie dowodem długotrwałości zablokowania mechanizmów ujemnego działania adrenaliny przez duże dawki tego ciała.

W związku z powyższymi danymi, odnoszącymi się do dwukierunkowości działania adrenaliny, należało zastanowić się głębiej nad hamującym wpływem tego ciała na hipotensyjne efekty autohemolizatów krwinek czerwonych kota. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem powyższego hamowania jest — jak już powiedziano — przypuszczenie blokowania przez adrenalinę miejsc uchwytu działania czynnika hipotensyjnego krwinek czerwonych kota. Przyjmując, że blokowanie to może mieć bezpośredni lub pośredni charakter, ważną rzeczą byłoby stwierdzenie czy środki adrenolityczne znoszą hamujące w stosunku do autohemolizatów działanie adrenaliny. Rozwiązanie tego zagadnienia może przyczynić się do bliższego poznania istoty hamującego wpływu adrenaliny na hipotensyjne działanie autohemolizatów. Należy przypuszczać, że

wpływ ten nie byłby znoszony przez środki adrenolityczne w przypadku, gdyby polegał on na blokowaniu bezpośrednim, tzn. gdyby wiązał się z ujemnym działaniem adrenaliny. Odwrotnie sprawa przedstawiałaby się w przypadku, gdyby owo blokowanie miało pośredni charakter, mało jest bowiem prawdopodobne w świetle danych z piśmiennictwa (11), aby adrenalina, całkowicie lub w bardzo dużym stopniu pozbawiona przez środek adrenolityczny swego dodatniego działania na układ krążenia, mogła powodować wyrzut do krwi hipotensyjnych ciał czynnych, wchodzących w grę jako czynniki bezpośrednio blokujące działanie autohemolizatów.

Niniejsza praca stanowi próbę rozwiązania powyżej sformułowanego zagadnienia.

METODYKA

Doświadczenia zostały przeprowadzone na 12 kotach (samicach i samcach), wagi 2,5—4 kg, w narkozie uretanowej dożylniej (0,8 g uretanu etylowego na 1 kg wagi zwierzęcia). Krew potrzebną do przygotowania autohemolizatu krwinek czerwonych pobierano z tętnicy szyjnej wspólnej. Po odwapnieniu krwi M/10 roztworem szczawianu amonu poddawano ją wirowaniu przez 10 min. przy 1500 R. P. M. i następnie oddzielano krwinki od osocza, usuwając przy tym górną warstwę odwirowanych krwinek, zawierających krwinki białe. Pozostałą masę krwinkową płukano w fizjologicznym roztworze NaCl i powtórnie wirowano, usuwając znów górną warstwę odwirowanych krwinek. Praktycznie wolną od krwinek białych i płytek krwi masę krwinek czerwonych hemolizowano za pomocą wody destylowanej (stosunek objętości wody destylowanej do objętości masy krwinek czerwonych = 2 : 1). Po zhemolizowaniu krwinek i oddzieleniu strąków dodawano do autohemolizatów fizjologicznego roztworu NaCl w stosunku 1 : 1. [1 ml autohemolizatu odpowiadał więc $\frac{1}{6}$ ml krwinek czerwonych].

Ciśnienie tętnicze krwi mierzono u badanych zwierząt w prawej tętnicy szyjnej wspólnej za pomocą manometru rtęciowego. Krzywą ciśnienia zapisywano na okopconej powierzchni walca kimografu.

Autohemolizaty wprowadzano zwierzętom w dawkach po 2 ml (w dwóch doświadczeniach dawka wynosiła 4 ml) do żyły udowej za pomocą długiej igły z mandrynem, pozostającej w żyłę przez cały czas trwania doświadczenia. Normę działania autohemolizatu ustalono w każdym doświadczeniu na podstawie kilkakrotnego wprowadzenia tej samej dawki, przy czym każde zwierzę stanowiło kontrolę dla siebie samego. Kontrolą było działanie stosowanej dawki autohemolizatu na tle środka adrenolitycznego.

W celu otrzymania odwróconego, depresyjnego działania adrenaliny na układ krążenia wprowadzono dożylnie dihydroergotaminę Sandoz w ilości 0,15—0,4 mg/kg. Efekty presyjne adrenaliny były w tych warunkach całkowicie zniesione, a w większości przypadków powodowała ona spadek ciśnienia, słabiej lub silniej zaznaczony w poszczególnych doświadczeniach. Wielkość działania stosowanych dawek autohemolizatów, podanych po zastosowaniu adrenaliny na tle dihydroergotaminy, porównywano z uprzednio ustalonym kontrolnym działaniem tych samych dawek.

Jak wynika z poprzedniej pracy autora (6), niewielka hipotonia przyrządzanych w podany powyżej sposób autohemolizatów nie odgrywa poważniejszej roli w wywoływaniu ich hipotensyjnych efektów. Wielkość spadków ciśnienia tętniczego krwi, wywoływanych przez autohemolizat, jest stała dla tej samej dawki w ciągu całego doświadczenia i nie zmienia się w wyniku wielokrotnego wprowadzania

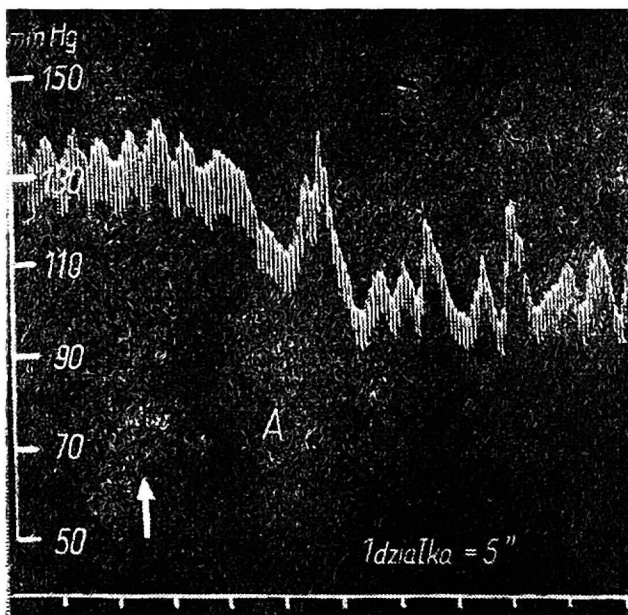
autohemolizatu. Z pracy tej wynika również, że sama dihydroergotamina, stosowana w dawkach 0,2—0,4 mg/kg, nie zmniejsza efektów autohemolizatów. Jej działanie polega przede wszystkim na wydłużaniu czasu trwania spadków ciśnienia, wywołanych przez autohemolizat, przy czym w niektórych przypadkach pojawić się może raczej tendencja do pogłębiania tych spadków.

WYNIKI

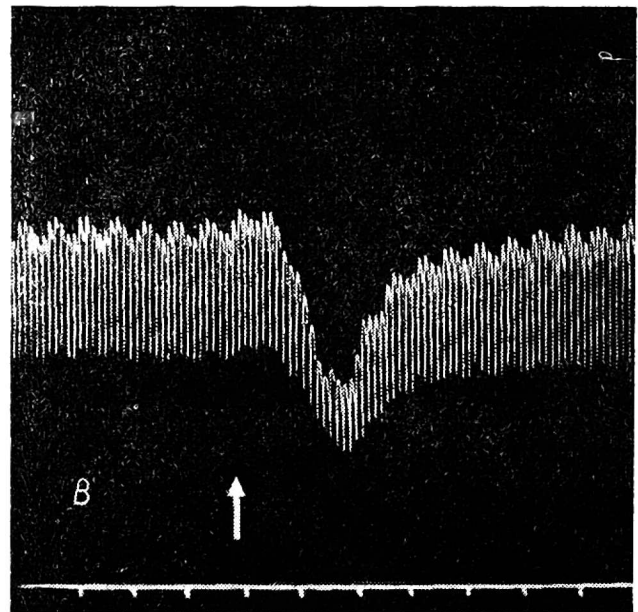
Celem doświadczeń pierwszego typu było przekonanie się, czy hamujące w stosunku do autohemolizatów działanie adrenaliny może ujawnić się

DHE

Hem. 4'29"



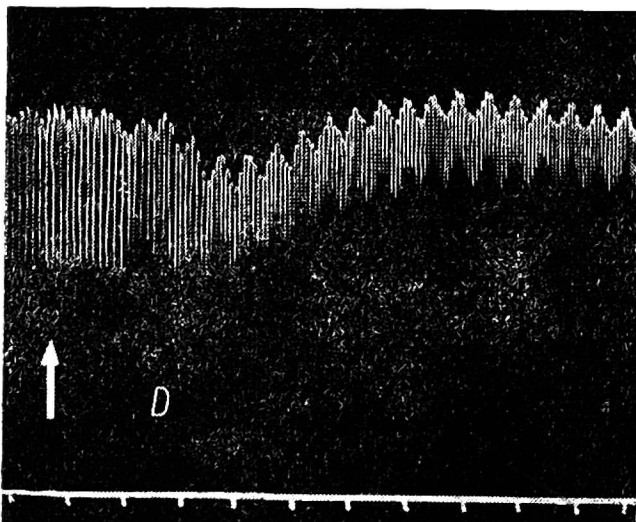
Ryc. 1A



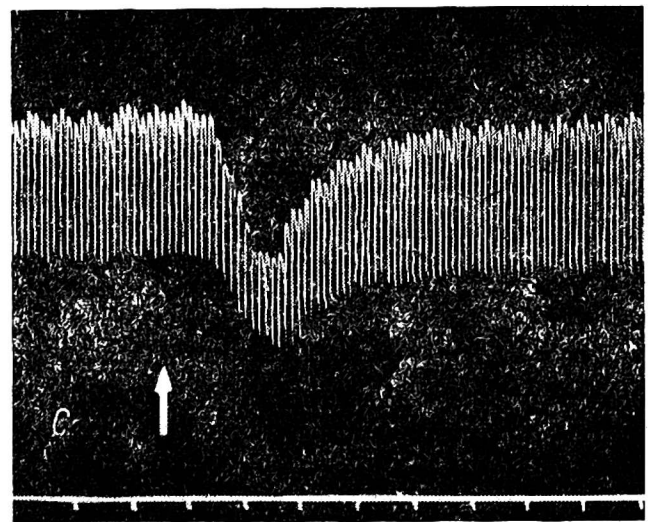
Ryc. 1B

Hem. 6'11"

Adr. 7'41"



Ryc. 1C



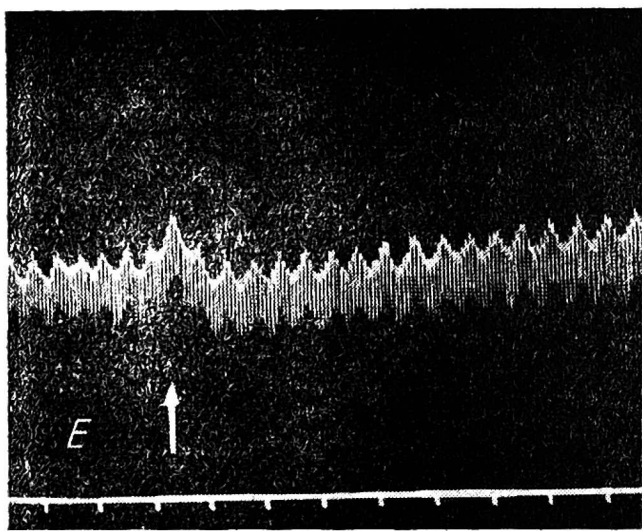
Ryc. 1D

w warunkach zniesienia przez środek adrenolityczny dodatniego działania adrenaliny na układ naczyniowy. W charakterze środka adrenolitycznego stosowano — jak podano wyżej — dihydroergotaminę Sandoz w ilościach 0,15—0,4 mg/kg. Zastosowane na tle dihydroergotaminy dawki adrena-

liny (0,1—1,0 mg) w większości doświadczeń (w 14 doświadczeniach na 15) dawały spadki ciśnienia krwi różniące się co do swej wielkości zależnie od dawki adrenaliny i indywidualnej reaktywności zwierzęcia. Dochodziły one do 40 mm Hg. Efekty presyjne adrenaliny zniesione były we wszystkich przypadkach.

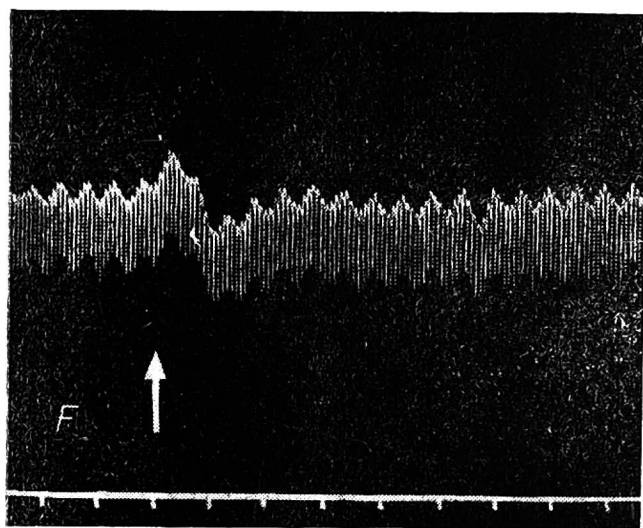
Z 15 doświadczeń tego typu wynika, że dożylne wprowadzenie adrenaliny po uprzednim podaniu dihydroergotaminy powoduje w każdym przypadku wyraźne zmniejszenie się hipotensyjnego działania autohemolizatów. Hamowanie zjawiało się w większości przypadków bezpośrednio

Hem. 9'54"; 2'13"



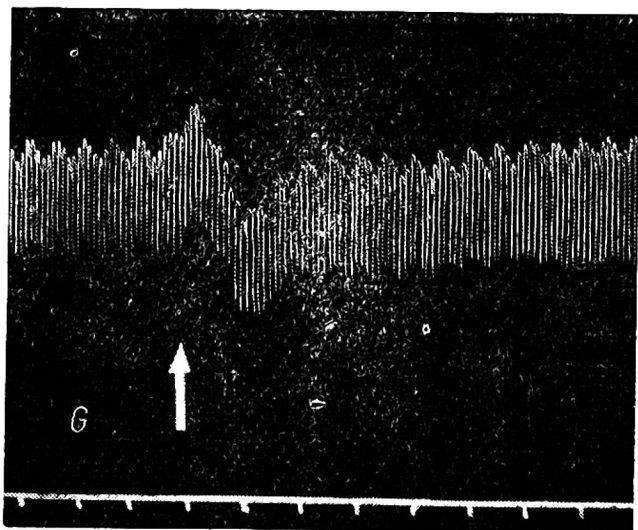
Ryc. 1E

Hem. 11'40"; 3'59"



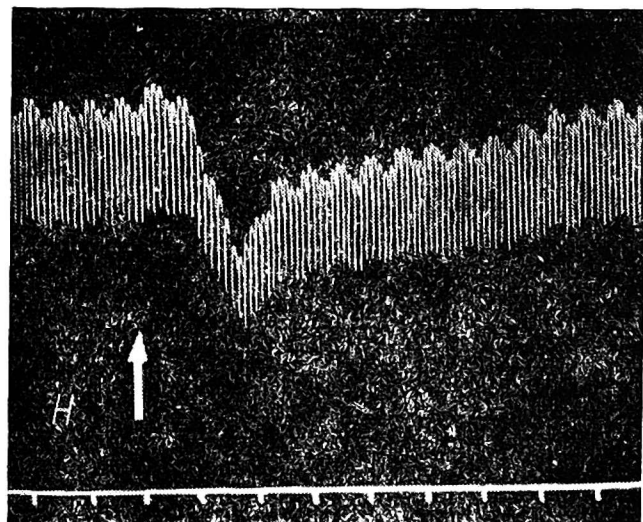
Ryc. 1F

Hem. 13'58"; 6'17"



Ryc. 1G

Hem. 18'24"; 10'43"



Ryc. 1H

Ryc. 1. A, B, C, D, E, F, G, H. Wpływ adrenaliny, podanej na tle dihydroergotaminy, na działanie autohemolizatu krwinek czerw. Kot samica 3,500 g (narkoza uretanowa dożylna). Wykres górny: krzywa ciśnienia krwi w prawej tętnicy szyjnej, wykres dolny: czas. Strzałki oznaczają moment dożylnego wstrzyknięcia badanej substancji. *DHE* — 0,3 mg/kg dihydroergotaminy; *Hem.* — 2 ml autohemolizatu; *Adr.* — 0,7 mg adrenaliny. Pierwsze liczby przy symbolach „*Hem.*” i „*Adr.*” oznaczają czas od chwili podania dihydroergotaminy, drugie liczby (ryc. 1 E, F, G, H) — czas od chwili podania adrenaliny. Fragmenty B i C przedstawiają kontrolne efekty 2 ml autohemolizatu, podanych na tle działania dihydroergotaminy.

po podaniu adrenaliny. Stopień zahamowania hipotensyjnych efektów autohemolizatów wahał się w granicach 48—88%, przy czym w 6 doświadczeniach przewyższał 70% wartości kontrolnej. Okres hamowania efektów autohemolizatów trwał w większości przypadków 4,5—12 min. W ciągu tego okresu hamujące działanie adrenaliny stopniowo zmniejszało się, aż wreszcie pod koniec zniknęło zupełnie.

Dla ilustracji powyższych wyników przytaczam opis dwóch doświadczeń powyższego typu.

Pierwsze z nich zostało przeprowadzone dn. 20. I. 1954 r. Dawka 2 ml autohemolizatu wywoływała u kota wagi 3500 g, znajdującego się pod działaniem dihydroergotaminy (0,3 mg/kg) i przygotowanego tak, jak to zostało opisane w części metodycznej niniejszej pracy, spadki tętniczego ciśnienia krwi wynoszące przeciętnie (wielkość średnią spadków ciśnienia określono na podstawie dwukrotnego kontrolnego wprowadzenia autohemolizatu) 32 mm Hg przy wyjściowym ciśnieniu tętniczym równym 90 mm Hg. Po ustaleniu kontrolnej wartości działania autohemolizatu, podawanego na tle środka adrenolitycznego, wstrzyknięto dożylnie przy ciśnieniu krwi wynoszącym 90 mm Hg 0,7 mg adrenaliny. Podanie adrenaliny nastąpiło po 7 min. 41 sek. od chwili zastosowania dihydroergotaminy. Presyjny efekt adrenaliny został całkowicie zniesiony. Po 1 min. 18 sek. od chwili podania adrenaliny wstrzyknięto zwierzęciu przy tętniczym ciśnieniu krwi — 94 mm Hg 2 ml autohemolizatu. Dawka ta wywołała teraz spadek ciśnienia wynoszący 12 mm Hg. Następną dawkę 2 ml autohemolizatu podana po 2 min. 13 sek. od chwili zastosowania adrenaliny przy ciśnieniu tętniczym — 84 mm Hg spowodowała spadek ciśnienia wynoszący zaledwie 4 mm Hg. Po 3 min. 59 sek. od momentu podania adrenaliny (ciśnienie tętnicze krwi — 94 mm Hg) dawka 2 ml autohemolizatu wywołała spadek ciśnienia równy 6 mm Hg. Po 6 min. 17 sek. (ciśnienie tętnicze krwi — 100 mm Hg) taka sama dawka autohemolizatu dała spadek ciśnienia wynoszący 15 mm Hg, a po 10 min. 43 sek. od chwili podania adrenaliny hipotensyjny efekt 2 ml autohemolizatu wyrażał się wielkością 34 mm Hg., przy wyjściowym ciśnieniu tętniczym — 108 mm Hg, a więc osiągnął wielkość normalną (ryc. 1).

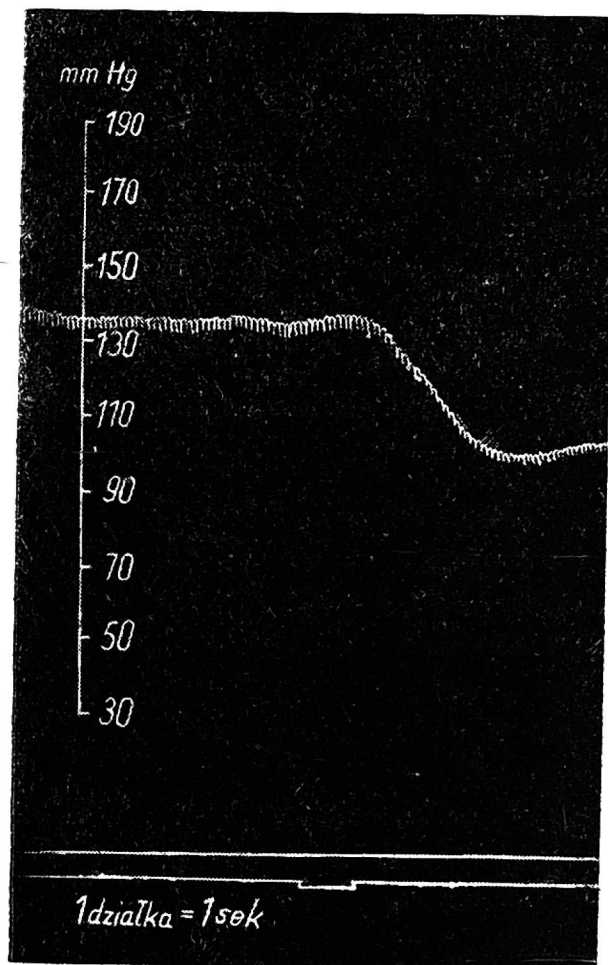
W innym doświadczeniu z dn. 22. X. 1953 r. presyjne działanie adrenaliny nie tylko zostało zniesione przez środek adrenolityczny, ale uległo odwróceniu. Doświadczenie to jest typowe dla większości eksperymentów niniejszej pracy. Dawka 2 ml autohemolizatu wywoływała u kota wagi 2600 g, znajdującego się pod działaniem dihydroergotaminy (0,4 mg/kg), spadki ciśnienia tętniczego wynoszące przeciętnie 39 mm Hg przy wyjściowym ciśnieniu tętniczym krwi równym 104—118 mm Hg. Po ustaleniu kontrolnej wartości działania autohemolizatu, podawanego na tle dihydroergotaminy, wstrzyknięto dożylnie, przy ciśnieniu tętniczym 114 mm Hg, 0,2 mg adrenaliny. Adrenalinę zastosowano po 48 min. 37 sek. od momentu wstrzyknięcia dihydroergotaminy. W wyniku podania adrenaliny nastąpił spadek tętniczego ciśnienia krwi wynoszący 38 mm Hg. Po 1 min. 35 sek. od chwili zastosowania adrenaliny wstrzyknięto zwierzęciu 2 ml autohemolizatu przy ciśnieniu tętniczym 92 mm Hg. Dawka ta wywołała spadek ciśnienia wynoszący 14 mm Hg. Kolejne wstrzyknięcie 2 ml autohemolizatu, które nastąpiło po 3 min. 10 sek. przy wyjściowym ciśnieniu tętniczym 98 mm Hg, spowodowało spadek ciśnienia wynoszący 17 mm Hg. Po 11 min. 17 sek. (ciśnienie tętnicze — 108 mm Hg) działanie autohemo-

lizatu było już równe wartościom kontrolnym. Spadek ciśnienia wywołany w tym czasie przez 2 ml autohemolizatu wyniósł 37 mm Hg (ryc. 2).

DHE

Ryc. 2. A, B, C, D, E, F (ryc. 2D i 2E, str. 199, ryc. 2-F — str. 200). Wpływ adrenaliny, podanej na tle dihydroergotaminy, na działanie autohemolizatu krwinek czerwonych. Kot 2,600 g (narkoza uretanowa dożylna). Na zdjęciach od góry ku dołowi:

1) krzywa ciśnienia krwi w prawej tętnicy szyjnej, 2) sygnał Depreza, 3) czas. Sygnałem Depreza zaznaczono moment wstrzykiwania badanej substancji DHE — 0.4 mg/kg dihydroergotaminy; Hem. — 2 ml autohemolizatu; Adr. — 0.2 mg adrenaliny. Pierwsze liczby przy symbolach „Hem.” i „Adr.” oznaczają czas od chwili podania dihydroergotaminy, drugie liczby (ryc. 1 D, E, F) — czas od chwili podania adrenaliny. Fragment B przedstawia kontrolny efekt 2 ml autohemolizatu, podanych na tle działania dihydroergotaminy.

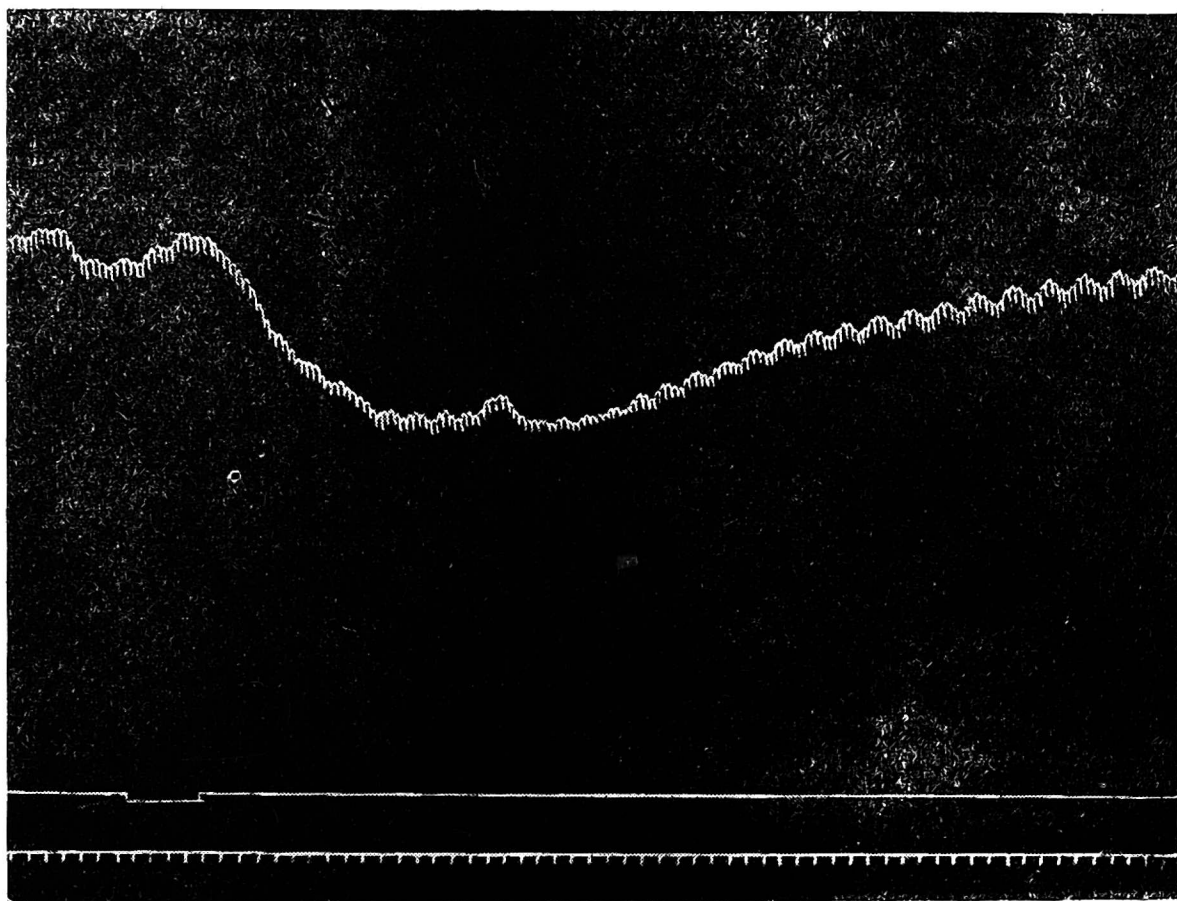


Ryc. 2A

Po dojściu zahamowanych przez adrenalinę hipotensyjnych efektów autohemolizatów do normy, można było opisanie zjawisko wywołać ponownie.

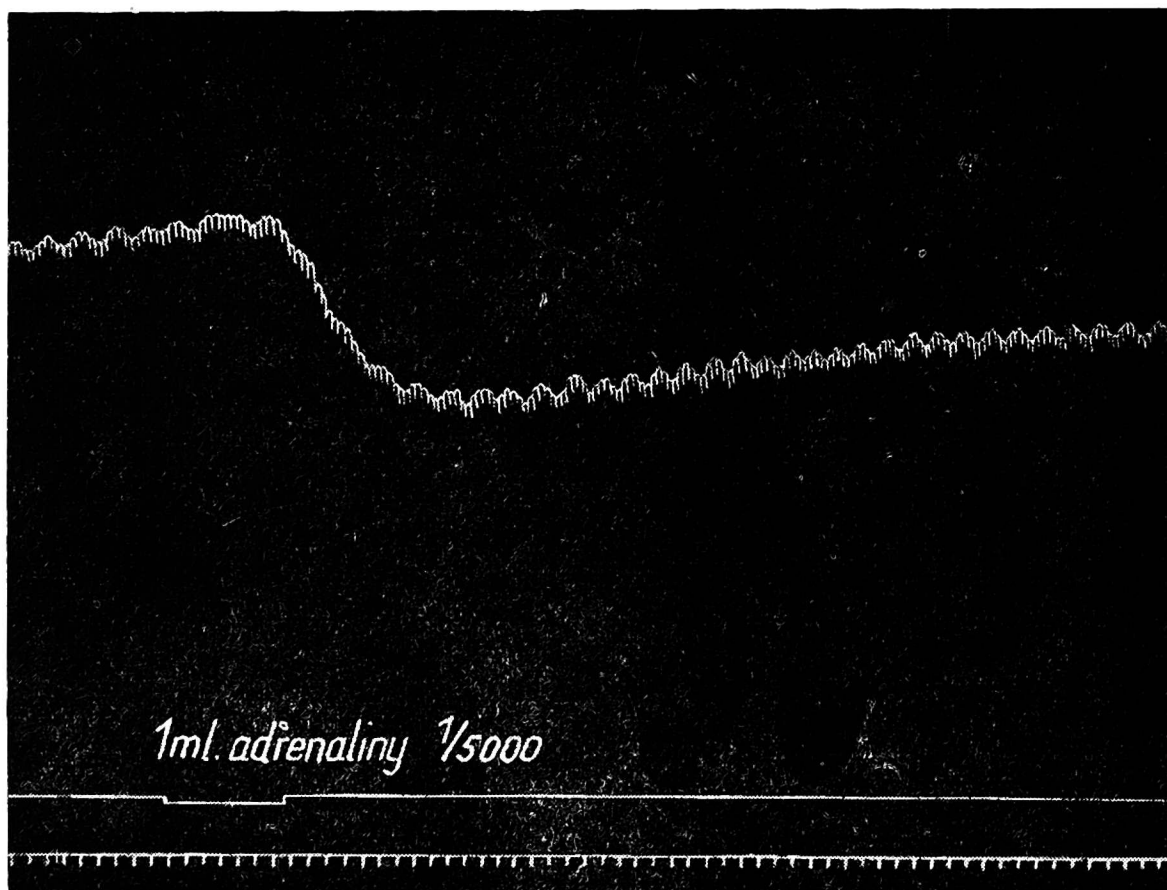
W 7 doświadczeniach przeprowadzono badania porównawcze nad siłą i czasem utrzymywania się hamującego w stosunku do autohemolizatów działania tych samych dawek samej adrenaliny oraz adrenaliny zastosowanej na tle dihydroergotaminy. Na jednym i tym samym zwierzęciu badano najpierw wielkość hamującego wpływu samej adrenaliny, następnie zaś podawano dihydroergotaminę i znów badano ten wpływ. Dihydroergotamina stosowana była w dawkach 0,15—0,4 mg/kg. Porównywano ze sobą stopień hamowania autohemolizatów po identycznych w przybliżeniu odstępach w czasie od chwili wstrzyknięcia adrenaliny. W 6 doświadczeniach stwierdzono w przybliżeniu jednakową siłę hamującego działania samej adrenaliny w fazie wtórnego spadku ciśnienia i adrenaliny podanej po dihydroergotaminie. W jednym doświadczeniu działanie samej adrenaliny było silniejsze. Wielkość hamującego w stosunku do autohemolizatów działania adrenaliny, podanej na tle dihydroergotaminy, była w okresie odpowiadającym fazie presyjnej nieco mniejsza niż hamujące działanie samej adrenaliny w tejże fazie. Hamowanie hipotensyjnych efektów autohemolizatów przez samą adrenalinę było w tej fazie całkowite. Również i czas trwania hamowania jest w większości przypadków

Hem. 44'57''



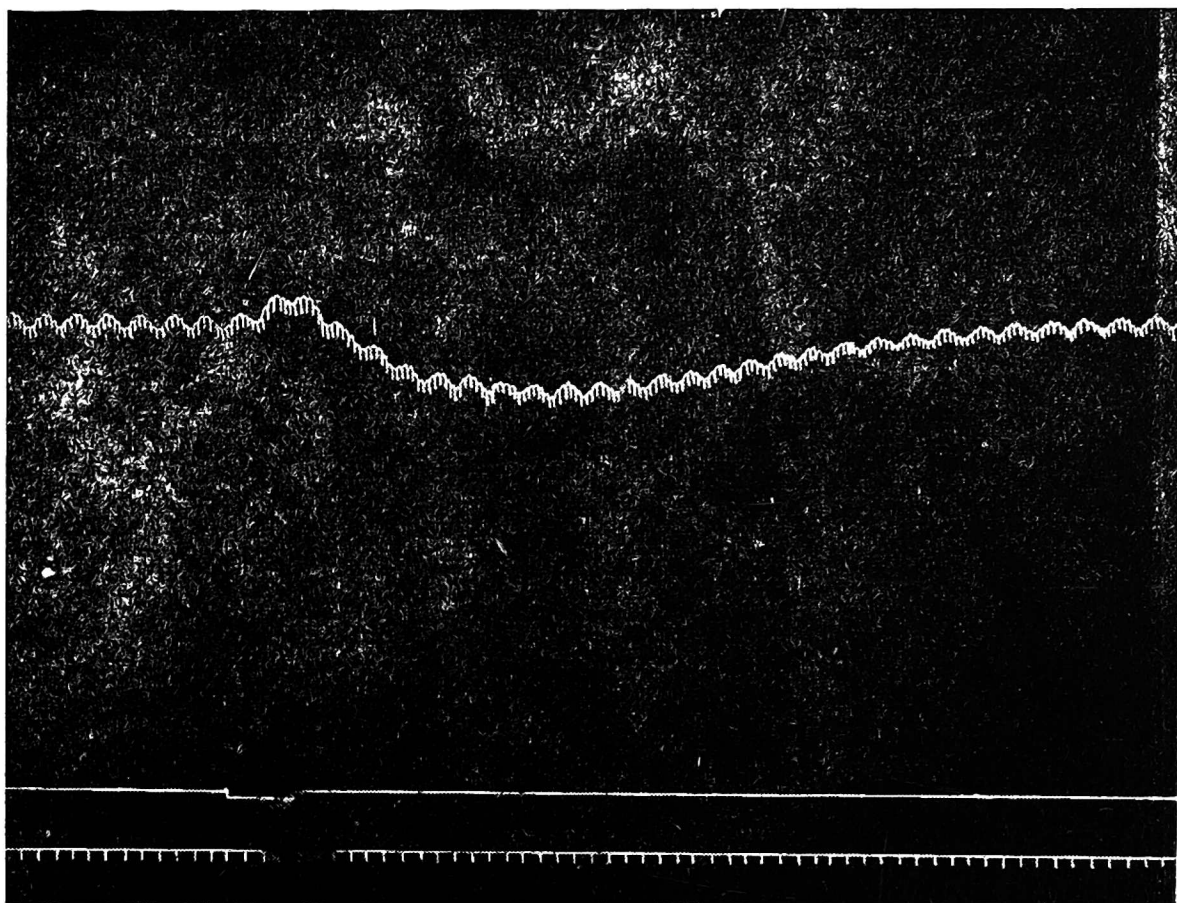
Ryc. 2B

Adr. 48'37''



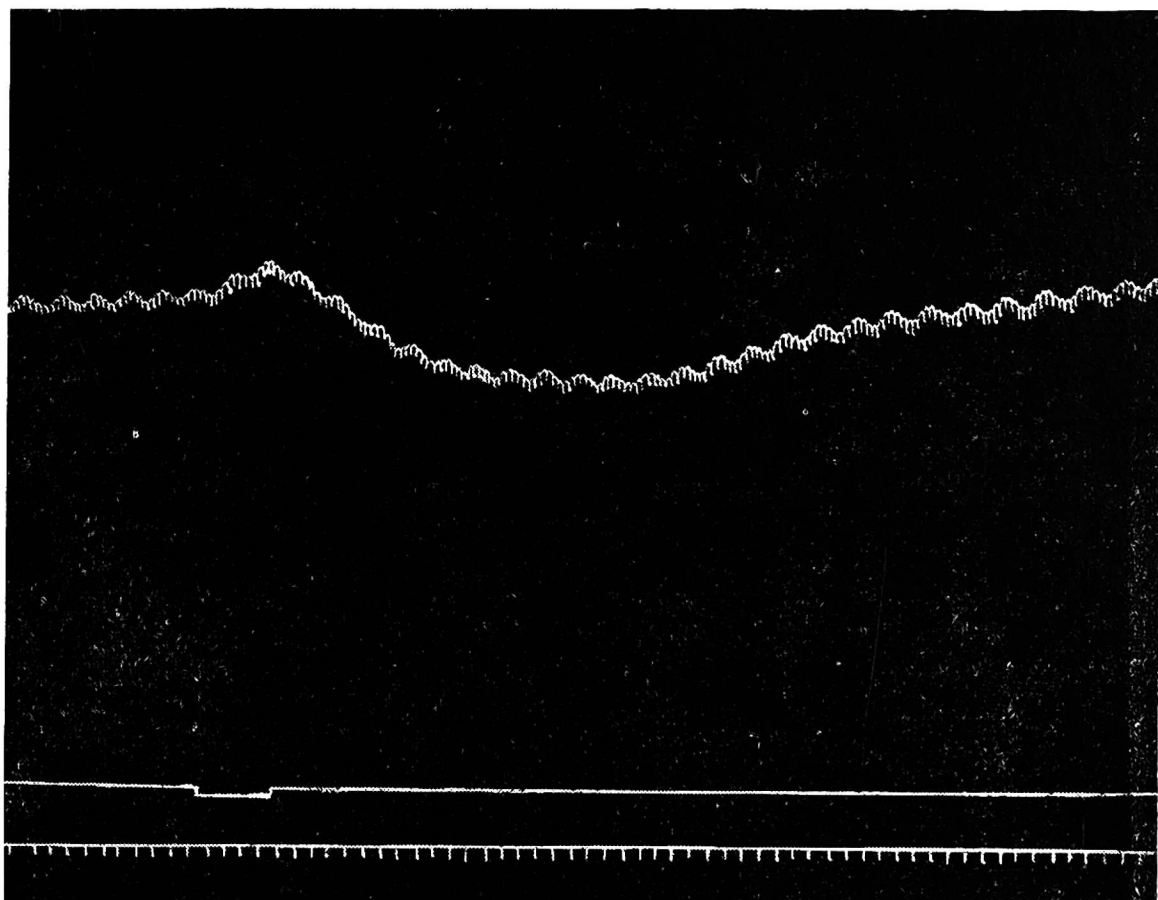
Ryc. 2C

Hem. 50'12"; 1'35"



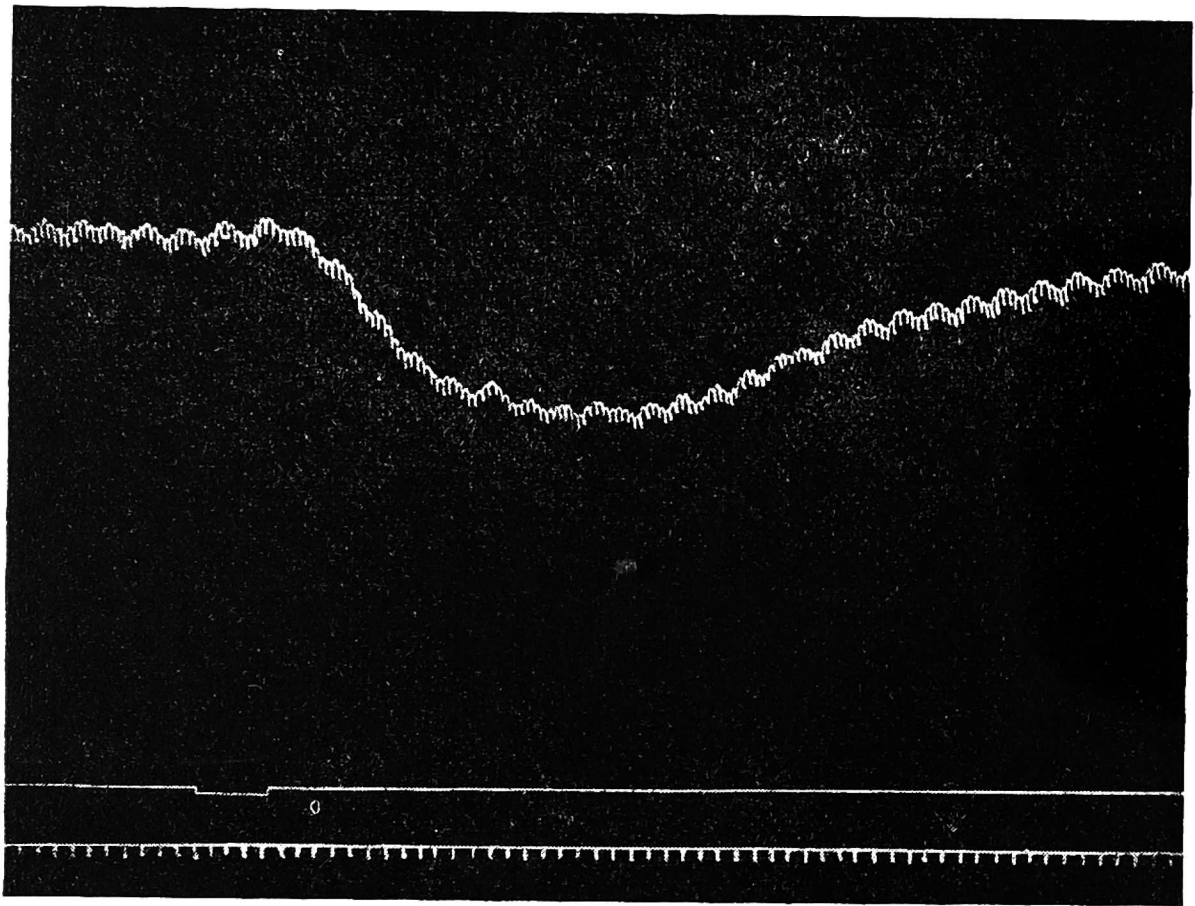
Ryc. 2D

Hem. 51'47"; 3'10"



Ryc. 2E

Hem. 59'54"; 11'17"



Ryc. 2F

w przybliżeniu jednakowy przy stosowaniu adrenaliny na tle dihydroergotaminy oraz przy zastosowaniu samej adrenaliny.

W doświadczeniach opisanych powyżej zauważono, że podawanie adrenaliny na tle stosowanych w tej pracy dawek dihydroergotaminy może wywoływać przyspieszenie czynności serca, mimo odwróconego działania adrenaliny na tętnicze ciśnienie krwi. W piśmiennictwie naukowym istnieją dane, świadczące o trudności zablokowania za pomocą środków adrenolitycznych dodatniego chrono- i inotropowego działania adrenaliny na serce (7, 8). W niniejszych doświadczeniach nie stwierdzono jednak zależności między występowaniem hamowania efektów autohemolizatów przez adrenalinę podaną na tle dihydroergotaminy a dodatnim działaniem na serce. Hamowanie to występowało w wybitny sposób również i w tych przypadkach, kiedy to w wyniku adrenolitycznego działania dihydroergotaminy wstrzyknięcie adrenaliny nie powodowało wcale przyspieszenia czynności serca. Z drugiej strony okazało się, że sama adrenalina wywołuje hamowanie efektów autohemolizatów w okresie wywoływanego przez nią vagus-pulsu.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przedstawiony w niniejszej pracy materiał doświadczalny świadczy o tym, że dihydroergotamina nie znosi hamującego w stosunku do autohemolizatów działania adrenaliny. Wielkość hamującego wpływu adrenaliny, zastosowanej na tle dihydroergotaminy, na hipotensyjne efekty

autohemolizatów w przybliżeniu równa jest w większości przypadków sile hamującego wpływu na te efekty samej adrenaliny w okresie wtórnego spadku ciśnienia przez nią wywoływanego. Również i czas utrzymywania się hamowania jest w większości doświadczeń w przybliżeniu jednaki. Powyższe wyniki stanowią pogłębienie znajomości istoty stwierdzonego uprzednio hamowania hipotensyjnych efektów autohemolizatów przez adrenalinę. Na podstawie danych, zawartych w poprzedniej pracy autora (6), największe prawdopodobieństwo zdawała się mieć hipoteza wiążąca owo hamowanie przede wszystkim z bezpośrednim lub pośrednim blokowaniem przez adrenalinę miejsc uchwytu działania autohemolizatów, mających prawdopodobnie — jak wynika z doświadczeń z pendiomidem — obwodowy charakter. Owo bezpośrednie lub pośrednie blokowanie mechanizmów działania autohemolizatów przez adrenalinę nie wyłączałoby jednak innych jeszcze, dodatkowych dróg hamowania hipotensyjnych efektów autohemolizatów przez to ciało.

Z badań omówionych w niniejszej pracy wynika, że blokowanie miejsc działania autohemolizatów przez adrenalinę, będące prawdopodobnie istotą hamowania hipotensyjnych efektów autohemolizatów przez to ciało, związane jest przede wszystkim z ujemnym działaniem adrenaliny na układ krążenia.

Pewien dodatkowy udział w zjawisku hamowania efektów autohemolizatów również i dodatniego działania adrenaliny wynika z tego, że wielkość hamowania hipotensyjnych efektów autohemolizatów przez samą adrenalinę w fazie jej presyjnego działania przewyższa wielkość hamowania tych efektów przez adrenalinę, podaną na tle dihydroergotaminy, w okresie czasu odpowiadającym fazie presyjnej.

Ewentualny udział dodatniego działania adrenaliny na serce, utrzymującego się po podaniu dihydroergotaminy, w wywoływaniu powyższego hamowania jest mało prawdopodobny w świetle przytoczonych danych. Zagadnienie jednak działania autohemolizatów na czynność serca oraz wpływu adrenaliny na to działanie jest tematem osobnych badań, będących w toku.

Fakt istnienia hamującego w stosunku do autohemolizatów działania adrenaliny również i w tych przypadkach, kiedy podana jest ona na tle środka adrenolitycznego, rzuca pewne światło na mechanizm tego hamującego działania. Skoro blokowanie miejsc uchwytu działania autohemolizatów przez adrenalinę — do którego przede wszystkim sprowadza się, jak można sądzić, hamowanie hipotensyjnych efektów autohemolizatów przez to ciało — związane jest z ujemnym działaniem adrenaliny, to prawdopodobne staje się przypuszczenie, że ma ono bezpośredni charakter. Przypuszczenie to opiera się na spostrzeżeniu, że środki adrenolityczne, znosząc presyjne działanie adrenaliny, zapobiegają wzrostowi poziomu histaminy oraz ATP we krwi pod wpływem adrenaliny (11). Substancje te mogłyby wchodzić w grę jako czynniki blokujące w bezpośredni sposób miejsca uchwytu działania autohemolizatów z racji ich podobnego oddziaływania na układ naczyniowy. Jeśli zaś blokowanie powyższe ma raczej bezpośredni charakter, to prawdopodobna z kolei staje się hipoteza, wg której miejsca uchwytu działania autohemolizatów pokrywają się u kotów przynajmniej z częścią miejsc uchwytu ujemnego działania adrenaliny. Jak powiedziano, miejsca te położone są prawdopodobnie obwodowo, w ściankach samych naczyń krwionośnych.

Powyższe przypuszczenia mają hipotetyczny charakter i wymagają dalszej analizy eksperymentalnej, zwłaszcza w związku z brakiem ostatecznego wyświeślenia natury ujemnego działania adrenaliny oraz chemicznej natury ciała, czy ciał czynnych autohemolizatów.

Opisane powyżej zjawisko tapenolizy, wywoływanej przez większe dawki adrenaliny w stosunku do mniejszych, świadczy o tym, że zablokowanie miejsc uchwytu ujemnego działania adrenaliny przez dużą jej dawkę może utrzymywać się przez czas stosunkowo długi. Nieuzasadniony byłby w związku z tym zarzut pod adresem przedstawionych przypuszczeń stwierdzający, iż na tle znanej krótkotrwałości efektów adrenalinowych, wynikających ze znacznej szybkości rozkładu tego ciała w organizmie, nie można tłumaczyć dość długotrwałego hamowania efektów autohemolizatów przez adrenalinę bezpośrednim blokowaniem miejsc uchwytu ich działania.

WNIOSKI

1. Adrenalina, podana dożylnie w dawkach 0,1—1,0 mg na tle dawek dihydroergotaminy (0,15—0,4 mg/kg) całkowicie znoszących jej presyjne działanie i w większości przypadków odwracających to działanie, hamuje u kotów hipotensyjne działanie autohemolizatów krwinek czerwonych, przy czym hamowanie to pojawia się zazwyczaj bezpośrednio po podaniu adrenaliny, a jego maksimum waha się w granicach 48—88%.

2. Okres hamującego w stosunku do autohemolizatów działania adrenaliny, zastosowanej na tle dihydroergotaminy, trwa w większości przypadków 4,5—12 min.

3. Wielkość hamowania hipotensyjnych efektów autohemolizatów przez adrenalinę, zastosowaną na tle dihydroergotaminy, w większości doświadczeń równa jest w przybliżeniu, w okresie odpowiadającym fazie wtórnego spadku ciśnienia, wielkości hamowania wywoływanego przez samą adrenalinę w tym okresie.

4. Czas trwania hamowania jest w większości przypadków w przybliżeniu jednakowy przy stosowaniu adrenaliny na tle dihydroergotaminy oraz przy zastosowaniu samej adrenaliny.

5. Blokowanie miejsc uchwytu działania autohemolizatów przez adrenalinę, będące prawdopodobnie istotą hamowania przez to ciało hipotensyjnych efektów autohemolizatów, związane jest przede wszystkim z ujemnym, depresyjnym działaniem adrenaliny na układ naczyniowy i jako takie ma, jak się wydaje, raczej bezpośredni charakter.

Е. Литвин

ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА, ВВЕДЕННОГО ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АДРЕНАЛИТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ГИПОТЕНСИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ АУТОГЕМОЛИЗАТОВ У КОШЕК

Содержание

Исследования проведены были на 12 кошках (самцах и самках) весом 2,5--4 кг под уретановым внутривенным наркозом.

Аутогемолизат эритроцитов приготавливался из крови исследованного животного, гемолизируя эритроциты с помощью дистиллированной воды. 1 мл аутогемолизата отвечал 1/6 мл эритроцитов. Артериальное кровяное давление измерялось в правой общей сонной артерии. Аутогемолизаты вводились животным внутривенно, преимущественно в дозах 2 мл. Контрольная сила действия примененной дозы аутогемолизата устанавливалась при каждом опыте путем повторного введения этой дозы на фоне действия адреналитического средства. Эффекты аутогемолизатов, примененных после адреналина, введенного на фоне адреналитического средства, сравнивались с заранее установленным их контрольным действием.

Из проведенных исследований явствует, что введенный внутривенно адреналин в дозах 0,1—1,0 мг на фоне доз ДЕ (0,15—0,4 мг/кг), уничтожающих и в большинстве случаев извращающих его прессорное действие, задерживает у кошек гипотензионные эффекты аутогемолизатов крас. кров. телец. Максимум этого торможения равнялось 48—88%. Задерживание появлялось непосредственно после введения адреналина и держалось в большинстве случаев 4,5—12 минут. Выше описанное явление можно было повторить на том-же животном.

Из другой серии опытов следует, что сила торможения аутогемолизатов адреналином на фоне ДЕ в большинстве случаев равняется приблизительно силе задерживания, вызванного одним лишь адреналином в фазе вторичного падения кровяного давления. Также и время торможения является в большинстве случаев подобным.

На основании выше изложенных опытов автор приходит к заключению, что блокирование пунктов приложения действия аутогемолизатов посредством адреналина, которое вероятно является самым существом торможения эффектов аутогемолизатов адреналином, связано главным образом с отрицательным действием адреналина на сосудистую систему и имеет скорее непосредственный характер.

J. Litwin

EFFECT OF ADRENALINE ADMINISTERED AFTER THE APPLICATION OF ADRENOLYTIC DRUG ON THE HYPOTENSIVE ACTION OF AUTOHEMOLYZATES IN CATS

Summary

The research work was conducted on 12 cats (females and males) weighing 2,5—4 kg, under the intravenous urethane narcosis. Autohemolyzate of the erythrocytes was prepared out of the blood of investigated animal by the way of hemolyzing the erythrocytes with distilled water. 1 ml of autohemolyzate corresponded to 1/6 ml of erythrocytes. Arterial blood pressure was measured in the right common carotid artery. Autohemolyzates were introduced intravenously to the animals usually in the doses of 2 ml. The control value of action of the administered dose of autohemolyzate was established in every experiment on the basis of introducing this dosis several times on the ground of action of the adrenolytic drug. The effect of autohemolyzates applied after the adrenaline, administered on the ground of the adrenalytic drug, was compared with their previously established control effect.

It follows from the conducted experiments that adrenaline administered intravenously in the doses of 0,1—1,0 mg on the ground of doses 0,15—0,4 mg/kg of DHE, annihilating and in the majority of the cases reversing their hypertensive action,

inhibits in cats the hypotensive effect of autohemolyzates of the erythrocytes. The maximum of this inhibition amounted to 48 — 88%. Inhibition appeared directly after the administration of adrenaline and in the majority of cases persisted for 4,5—12 minutes. The above phenomenon could have been repeated on the same animal.

It follows from another series of experiments that the magnitude of inhibition by adrenaline of the autohemolyzates on the ground of DHE is approximately equal in the majority of the cases to the magnitude of inhibition induced by the adrenaline alone in the phase of the secondary fall of pressure.

Also the time of duration of the inhibition is similar in the majority of cases.

On the basis of the above investigations the author reaches the conclusion that the blocking by adrenalin of the sites of action of autohemolyzates which is probably the nature of inhibition by adrenaline of the effect of autohemolyzates, is connected mainly with the negative effect of adrenaline on the vascular system and has rather a direct character.

PISMIENNIC TWO

1. *Bovet D., Bovet-Nitti F.*: Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif, Bale, 1948. — 2. *Cannon W. B., Rosenblueth A.*: Am. J. Physiol., 1933, 104, 557. — 3. *Coret I. A., Van Dyke H. B.*: J. Pharmacol. a. Exp. Therapeutics, 1949, 95, 415. — 4. *v. Euler U. S.*: Ergebnisse der Physiol., Biol. Chemie u. Exp. Pharmakol. 1950, 46, 261. — 5. *Lands A. M.*: Am. J. Physiol., 1952, 169, 11. — 6. *Litwin J.*: Acta Physiol. Polonica, 1954, 5, 279. — 7. *Nickerson M.*: Pharmacol. Rev., 1949, 1, 27. — 8. *Nickerson M., Nomaguchi G. M.*: Am. J. Physiol., 1950, 163, 484. — 9. *Serin F.*: Acta Physiol. Scand., 1952, 26, 299. — 10. *Tainter M. L., Luduena F. P.*: Rec. Progr. in Hormone Res., 1950, 5, 3. — 11. *Went I., Varga E.*: Acta Physiol. Acad. Scientiarum Hung., 1952, 3/2, 377.

Otrzymano: 21. XII. 1954 r.