

## BADANIA DWUFAZOWEGO I ODWRÓCONEGO DZIAŁANIA ADRENALINY NA PREPARATY SERCA SSAKÓW PODDAWANYCH SZTUCZNEJ PERFUZJI\*

Z Zakładu Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Debreczynie

Poprzednie badania wielokrotnie wykazały, że acetylocholina i histamina wywierają dwufazowe działanie na izolowane, poddawane sztucznej perfuzji preparaty serca ssaków.

Po zastosowaniu obu tych substancji zachodzi najpierw zmniejszenie pracy mięśnia sercowego, mijające w ciągu kilku sekund i ustępujące miejsca postępującemu wzrostowi amplitudy skurczów. To ostatnie działanie, podobne do działania adrenaliny, znoszone było całkowicie przez ergotaminę. Co do mechanizmu powstawania wtórnego adrenalinopodobnego działania acetylocholinę *Feldberg* i *Minc* stwierdzili, że w wyniku podrażnienia przez mediator cholinergiczny wyzwała się z odpowiednich struktur — przypuszczalnie z elementów współczulnych i chromafinowych, znajdujących się w sercu — adrenalina.

W naszych wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, że wtórne adrenalinopodobne działanie histaminy zachodzi w wyniku mobilizacji antagonisticznie działających ciał — adrenaliny i noradrenaliny. Na podstawie tych i podobnych obserwacji zdawało się być usprawiedliwione przypuszczenie, że acetylocholina i histamina z jednej strony i mediatory adrenergiczne z drugiej, znajdują się w stanie ciągłego wzajemnego oddziaływania, w tym sensie, że wszystkie one pobudzają mobilizację albo tworzenie antagonistów.

W naszych obecnych badaniach zajęliśmy się zagadnieniem czy również adrenalina — tak, jak to jest w przypadku acetylocholinę i histaminy — wykazuje tego rodzaju podwójne działanie.

### CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Doświadczenia przeprowadzone zostały na izolowanych poddawanych perfuzji, sercach króliczych. Perfuzja płynem Locke'a wykonywana była wg metody Langendorffa wielokrotnie zmodyfikowanej. W kilku doświadczeniach płyn Locke'a zawierał ergotoksynę albo atropinę w stężeniu 0,5 mg %. Adrenalinę wprowadzono bezpośrednio do kaniuli sercowej. Ryc. 1 pokazuje dwufazową reakcję izolowanego serca króliczego na adrenalinę. W doświadczeniu A, bezpośrednio po wprowadzeniu 10 gamma adrenalinę wzrastała amplituda skurczów. Efekt ten przechodzi jednak

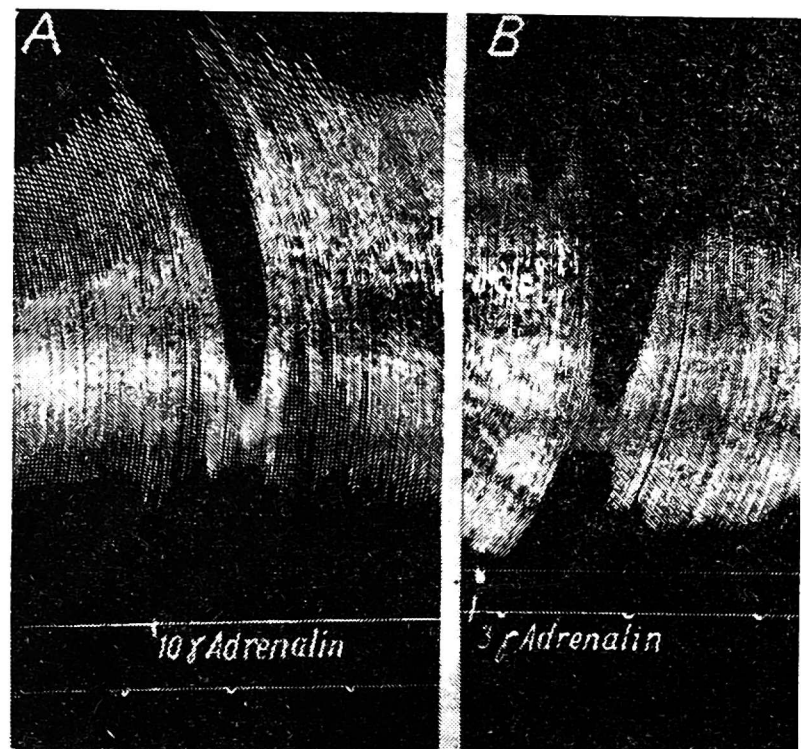
\* Przedstawiono na IV (VI) Zjeździe PTF w Krakowie 16 — 18. XII. 1954 roku.  
Tłum. J. Litwin.

w ciągu kilku sekund w zmniejszenie się amplitudy (ujemne działanie inotropowe).

W doświadczeniu B ujawnia się po podaniu 3 gamma adrenaliny tylko wtórne działanie acetylocholinopodobne, polegające na zmniejszeniu się amplitudy i częstotliwości skurczów. W większości doświadczeń do wywo-

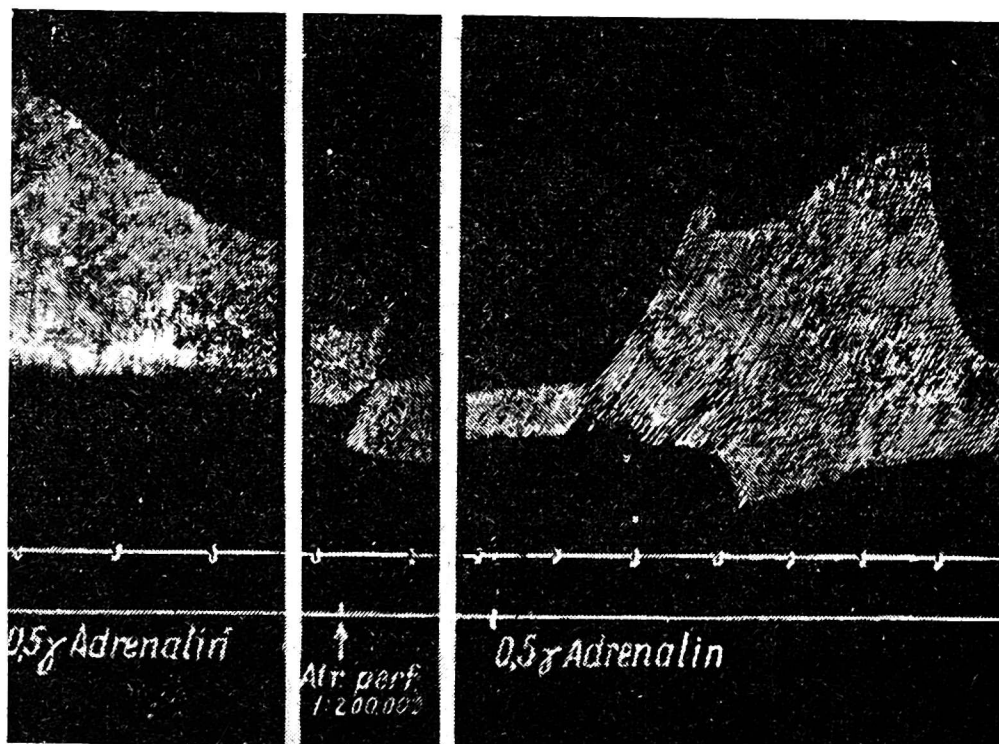
łania tego rodzaju efektów wystarczyły dawki adrenaliny 0,5 — 1 gamma.

Opierając się na wcześniejszych obserwacjach eksperymentalnych, według których przyczyną efektów sympatykomimetycznych wywoływanych przez acetylocholinę na izolowanych sercach ssaków jest wyzwala się adrenaliny — szukaliśmy wytłumaczenia obserwowanych dwufazowych efektów działania, idąc również w tym samym kierunku. Stwierdzono, że podczas perfuzji dokonywanej za pomocą płynu Locke'a, zawierającego atropinę w stężeniu 0,5 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> adrenalina wprowadzona do



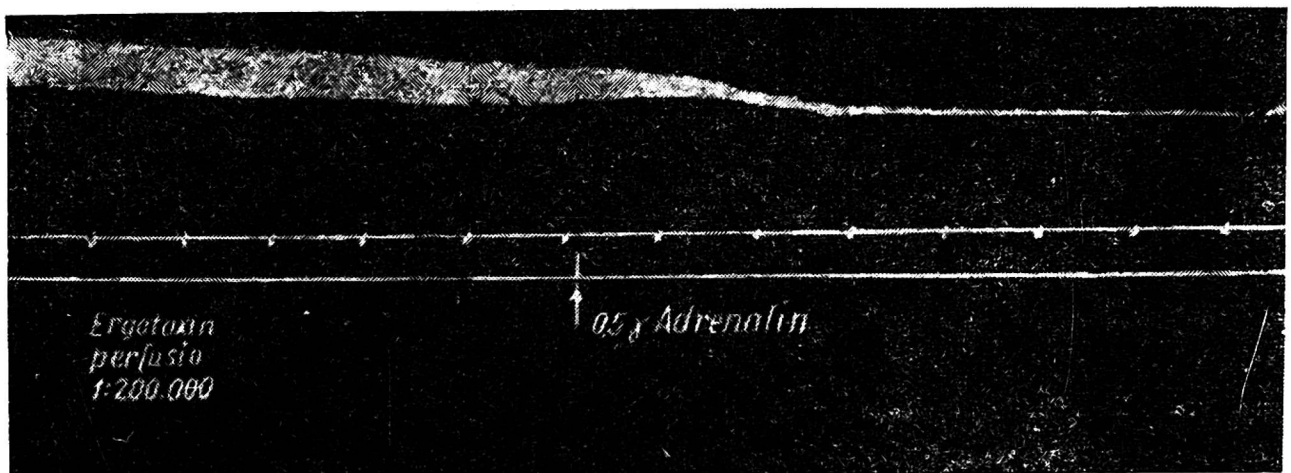
Ryc. 1. Dwufazowe i odwrócone działania adrenaliny na serce królicze. Czas: 30 sek.

kaniuli wywołuje tylko znany efekt pobudzający, podczas gdy wtórne depresyjne jej działanie znika. W doświadczeniu przedstawiona na ryc. 2 widać, że po podaniu adrenaliny zjawiało się od razu działanie wtórne, acetylocholinopodobne. Po 8 minutach jednak przełączono perfuzję na płyn Locke'a zawierający atropinę i potem podano znów 0,5 γ adrenaliny. W reakcji serca ujawniło się tym razem zwykłe działanie adrenalinowe.

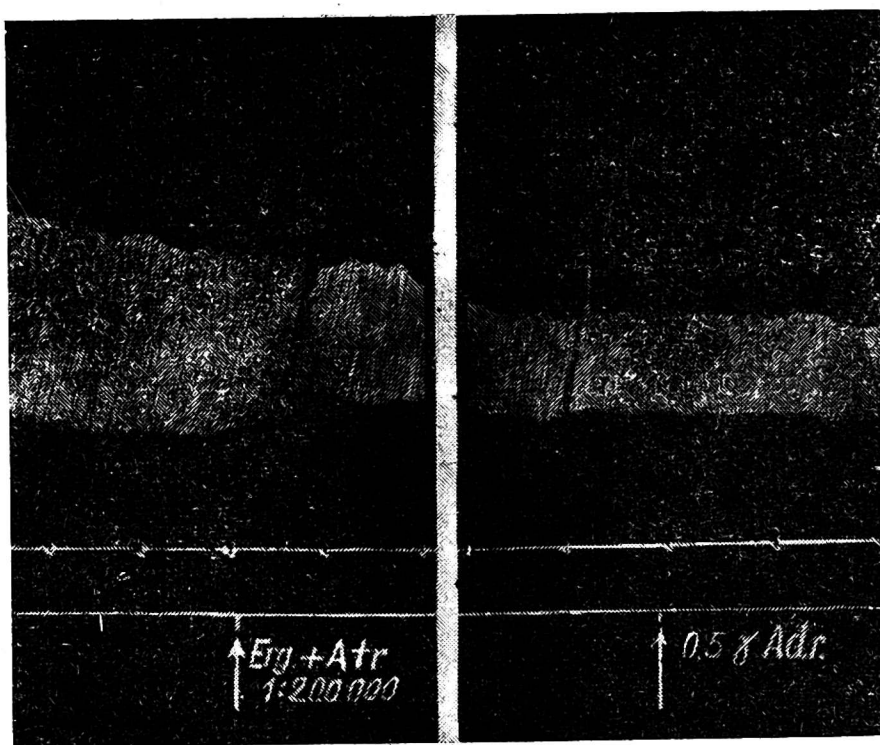


Ryc. 2. Działanie adrenaliny podczas perfuzji zwykłym oraz zawierającym atropinę płynem Locke'a. Czas: 30 sek.

W innej serii doświadczeń serca królicze poddawane były perfuzji przy zastosowaniu płynu Locke'a zawierającego ergotoksynę. Ryc. 3 wykazuje, że w tych warunkach dochodzi wyłącznie do ujawnienia się depresyjnego efektu acetylocholinopodobnego, podczas gdy pierwotne działanie adrenałinowe całkowicie znika. W kilku doświadczeniach można było zaobserwować, że przy użyciu perfuzatu, zawierającego obok ergotoksyny również atropinę, znikało zarówno pierwotne jak również i wtórne działanie adrenałiny.



Ryc. 3. Działanie adrenałiny na izolowane serce królicze podczas perfuzji zawierającym ergotoksynę płynem Locke'a. Czas: 30 sek.

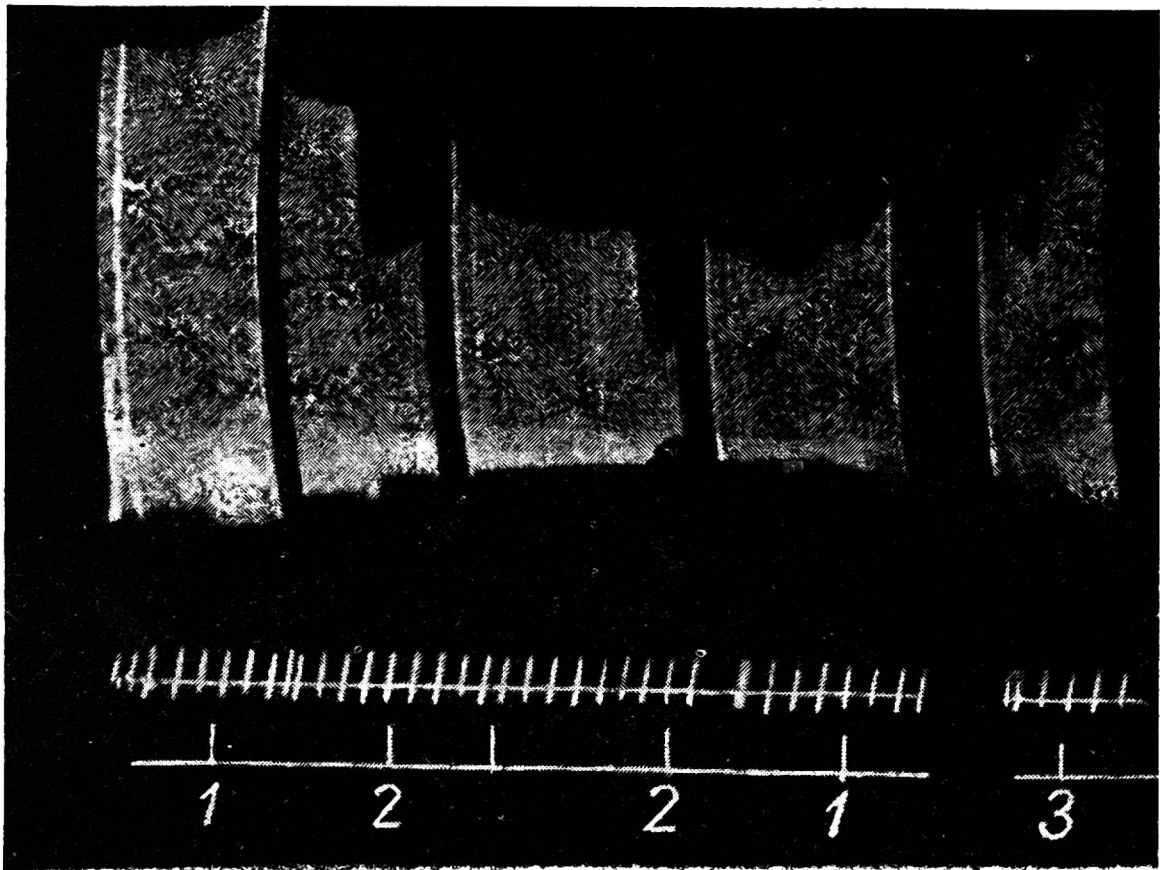


Ryc. 4. Działanie adrenałiny na izolowane serce królicze podczas perfuzji zawierającym ergotoksynę i atropinę płynem Locke'a. Czas: 30 sek.

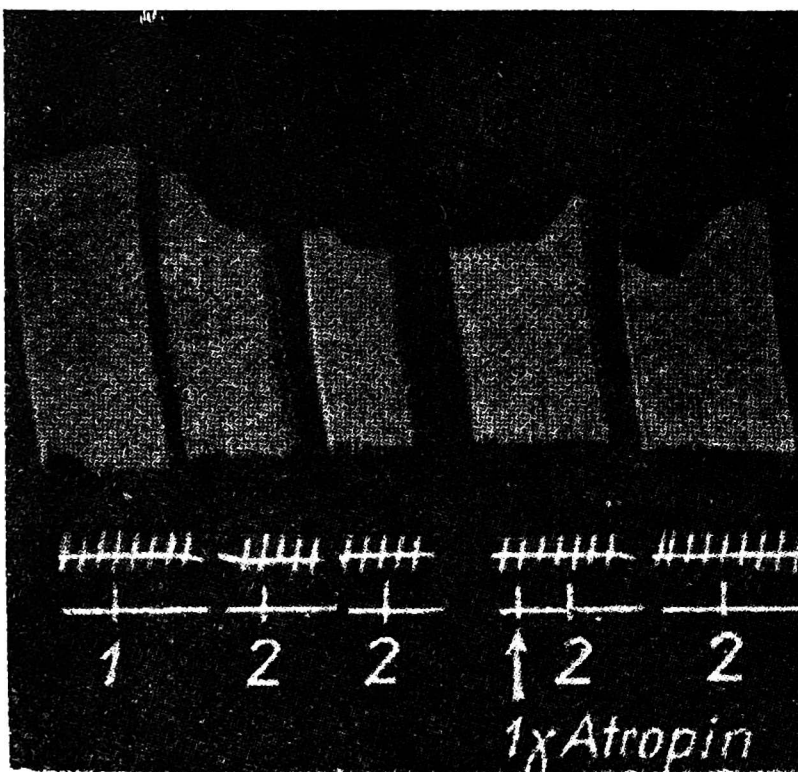
Obserwacje te przemawiają za przypuszczeniem, że przyczyną występującego po podaniu adrenałiny efektu depresyjnego jest wyzwolenie się i uczynnienie substancji acetylocholinopodobnych. To przypuszczenie zostało w dużym stopniu potwierdzone przez badania wypływającego z serca perfuzatu.

Ryc. 5 pokazuje działanie na preparat serca zabiego, przygotowanego *ad modum* Straub, perfuzatu wypływającego z serca podczas jego reakcji na adrenałinę. Widać z tego rysunku, że perfuzat wypływający z serca

w okresie wtórnego ujemnego działania adrenaliny wywiera na serce żaby silny wpływ hamujący, a w przedstawionym doświadczeniu spowodował nawet całkowite ustanie pracy serca.



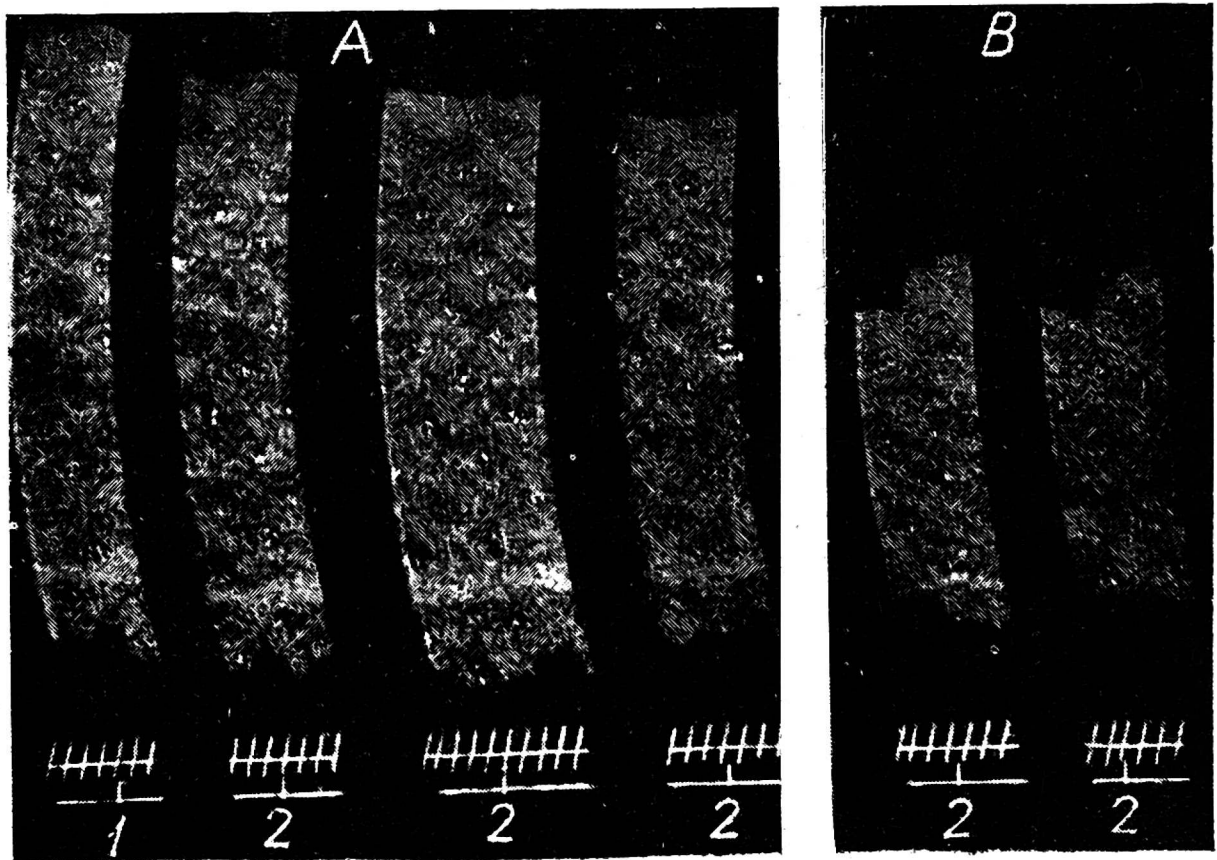
Ryc. 5. Działanie perfuzatu odpływającego z serca królika podczas reakcji adrenalinowej na preparat serca żaby wg Strauba: 1) przed wystąpieniem reakcji adrenalinowej, 2) podczas negatywnego działania adrenaliny, 3) podczas dodatniego działania adrenaliny. Czas: 30 sek.



Ryc. 6. Badanie działania odpływającego perfuzatu podczas reakcji adrenalinowej z izolowanego serca królika na preparat serca żaby wg Strauba przed i po jego atropinizacji: 1) przed wystąpieniem reakcji adrenalinowej, 2) podczas negatywnego działania adrenaliny. Czas: 30 sek.

Ryc. 6 wykazuje, że atropina znosi na sercu żabim efekt depresyjny, wywołany przez perfuzat wypływający w okresie wtórnego działania adrenaliny i dlatego w tych warunkach ujawnia się działanie adrenaliny obecnej w perfuzacie. Często można było zaobserwować, że perfuzat wypływający z serca króliczego podczas jego reakcji na adrenalinę, zawierający adrenalinę jeszcze w działającym stężeniu, nie dawał na preparacie Strauba żadnych efektów, ani dodatnich ani ujemnych, ten sam natomiast perfuzat wywoływał na atropinizowanym sercu żaby wybitny efekt adrenalinowy. Przyczyna nieczynności perfuzatu, obser-

wowanej na nieatropinizowanym sercu żaby, tkwi widocznie w tym, że działanie wprowadzonej adrenaliny oraz wyzwolonej w sercu króliczym acetylocholinoznośny się wzajemnie.



Ryc. 7. Badanie działania odpływającego z izolowanego serca królika perfuzatu na preparat serca żaby wg Strauba przed i po atropinizacji: 1) przed wystąpieniem reakcji adrenalinowej, 2) podczas negatywnego działania adrenaliny: A) przed atropinizacją, B) po 1 mg atropiny. Czas: 30 sek.

Nasze obecne badania wykazują, że adrenalina może, podobnie jak acetylocholina, wywołać podwójne działanie w służbie obwodowej regulacji sercowej, mianowicie wywołuje ona pobudzające działanie bezpośrednio na komórki efektorowe, które to działanie odpowiada znanemu działaniu adrenalinowemu i jednocześnie daje działanie pośrednie, hamujące, które dochodzi do skutku w wyniku wyzwolenia się acetylocholinoznośny, podczas gdy na preparatach atropinizowanych acetylocholina wywołuje efekt adrenalinowy i dlatego dopiero na ergotaminizowanych sercach ssaków ujawnia się pierwotne depresyjne działanie histaminy. Narzuca się wniosek, że znane „odwrócone” działania adrenaliny i acetylocholinoznośny polegają na mobilizacji ciał działających antagonistycznie. Jeśli więc doprowadzi się do zniknięcia pierwotnego działania tych substancji przez podanie ergotaminy lub atropiny, to ujawni się jedynie działanie „odwrócone”, które należy sprowadzić do wyzwolenia się czynników antagonistycznych.

Na podstawie wszystkich tych obserwacji staje się usprawiedliwione, jak można sądzić, przypuszczenie, że biologicznie czynne ciała, wśród nich substancje mediatorowe, oddziałują zarówno na komórki efektorowe, jak również na obwodowe struktury nerwowe. Stosunki te należałoby wyobrazić sobie w ten sposób, że pierwsze działanie tych ciał pobudza narząd wykonawczy do dużej zmiany czynności będąc bezpośrednim

bodźcem chemicznym. Drugie działanie skierowane na obwodowe struktury nerwowe, powodując wyzwolenie się ciał działających antagonistycznie, spełnia funkcję regulacyjną wyższego rzędu. Ta przeciuregulacyjna kontrola uruchamiania przez włączenie się układu nerwowego, zapobiega powstaniu nadmiernych reakcji na silne chemiczne działanie ciał czynnych. Biologiczne ciała czynne wywołują więc z jednej strony efekty w komórkach narządu wykonawczego, z drugiej zaś strony regulują swoje własne działanie przez to, że powodują wyzwolenie się ciał antagonistycznych w wyniku podrażnienia obwodowych struktur nerwowych.

Jeśli porówna się oba powyższe działania, to różnica pomiędzy regulacją humoralną i nerwową, a mianowicie wyższość regulacji nerwowej nad humoralną, staje się wyraźna. Mielibyśmy do czynienia z prymitywnym i nie dającym się pogodzić z rolą funkcji, rodzajem regulacji, gdyby efekt działających ciał chemicznych zależał jedynie od ich stężenia, od rodzaju i szybkości ich usuwania i od stosunków w zakresie przepuszczalności. W rzeczywistości chemiczne ciała czynne wywołują efekty nie tylko w narządach wykonawczych. Działają one przede wszystkim na obwodowe struktury nerwowe, przez co uruchamiają wyższy mechanizm regulacyjny, który poprzez wyzwolenie antagonistycznych ciał zapewnia równowagę przeciwnie skierowanych bodźców i tym samym gwarantuje fizjologiczną, uporządkowaną czynność poszczególnych narządów. Chemiczne ciała czynne wywołują więc w narządzie wykonawczym elementarny efekt. Zadanie układu nerwowego polega na regulacyjnej kontroli, równoważeniu, hamowaniu lub nasilaniu tych efektów w interesie całego organizmu. Ta nerwowa kontrola nie da się jednakże oddzielić od procesów reagowania na bodźce, wyzwalanych przez ciała chemiczne.

Otrzymano: 11. II. 1955 r.