

JAN KIERSZ, ZENON JENDYKIEWICZ, GERARD STRABURZYŃSKI

## WPŁYW ARFONADU NA POZIOM HISTAMINY WE KRWI WE WSTRZĄSIE BARWIKOWYM \*

Z Zakładu Fizjologii AM w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr E. Czarnecki

Na podstawie dotychczasowych obserwacji wydaje się prawdopodobne, że główny mechanizm działania arfonadu (sulfonianu 3-metyleno-tiofenokamforowego), blokującego zwoje wegetatywne, opiera się w ostatecznym efekcie na wpływie histaminy. Histamina, usuwana z tkanek do krwioobiegu pod wpływem arfonadu, powoduje zmniejszenie napięcia obwodowych naczyń krwionośnych, rozszerza je i obniża ciśnienie tętnicze. Arfonad mógłby więc być zaliczany do uwalniaczy histaminy o działaniu depresyjnym i zarazem sympatykolitycznym. Zwłaszcza badania *Mitchella* i wsp. wydają się przekonywać o słuszności tego poglądu, w których autorzy wykazali u psów podwyższoną zawartość histaminy we krwi, jakkolwiek po większych dawkach arfonadu.

W poprzedniej pracy [6] zwrócono uwagę na to, że arfonad zastosowany przed wstrzyknięciem dawki wstrząsowej błękitu trypanu, może działać korzystnie na złagodzenie przebiegu doświadczalnego wstrząsu barwikowego, co przypuszczalnie polega na usuwaniu histaminy tkankowej. Ponieważ w stanach wstrząsowych przychodzi niewątpliwie do zwiększenia histaminy we krwi, przeto mechanizm działania arfonadu, rozładowujący zbiorniki histaminy ustrojowej, wydaje się mieć nie tylko duże znaczenie teoretyczne, ale wydaje się nie być pozbawionym także znaczenia praktycznego.

Zachodzi pytanie w jakim stopniu arfonad może zmieniać poziom histaminy we krwi u zwierząt oraz jaki ma wpływ na przebieg wstrząsu. Aby odpowiedzieć na to pytanie autorzy postanowili przebadać zachowanie się histaminy we krwi u prawidłowych psów w uśpieniu, we wstrząsie barwikowym oraz w tymże wstrząsie po uprzednim zastoso-

\* Praca subsydiowana przez Komitet Patogenezy Wstrząsów VI Wydziału PAN i przedstawiona na VIII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego w Poznaniu w dniu 8. XII. 1960 r.

waniu arfonadu. Pierwsze dwa rodzaje oznaczeń byłyby zarazem kontrolnymi dla ostatnich. Wstrząs barwikowy wybrano jako model wstrząsu doświadczalnego ze względu na to, że jest dogodnym do badań, a przede wszystkim dlatego, ponieważ został w naszej pracowni najlepiej poznany.

#### METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na 30 psach, o znacznej przewodze płci męskiej wagi 5,6—25,2 kg, w głębokiej narkozie chloralozowej (0,1 g chloralozy/kg w. c. + 0,1 g w 100 ml roztworu fizjologicznego NaCl). Zwierzęta przebywały w stałych warunkach bytu, otrzymywały dietę mieszaną, o przewodze węglowodanów, a w dniu doświadczenia były na czczo. 10 psów użyto do doświadczeń kontrolnych, w których wywoływano wstrząs przez dożylny wstrzyknięcie 0,1 g błękitu trypanu/kg/10 ml wody destylowanej w ciągu 20 sekund. Na 20 psach wykonano doświadczenia z dożylnym wstrzyknięciem arfonadu „Roche” (0,1 mg/kg w 10 ml roztworu fizjologicznego) w ciągu 30 sekund. Po powrocie ciśnienia tętniczego z obniżonego poziomu do poziomu prawidłowego, tj. po około 20—60 minutach, wywoływano wstrząs barwikowy tak samo jak w grupie doświadczeń kontrolnych. Chloralozę, arfonad lub barwik wstrzykiwano do żyły odpiszczelowej.

Histaminę we krwi oznaczano metodą Barsouma i Gadduma w modyfikacji Code'a. Krew na oznaczenie histaminy pobierano z tętnicy udowej w każdym doświadczeniu kontrolnym 3-krotnie, a w doświadczeniu z arfonadem 4-krotnie. W doświadczeniach kontrolnych pobierano następująco: 1) w uśpieniu, 2) po wstrzyknięciu błękitu trypanu w chwili największego spadku ciśnienia tętniczego, 3) w okresie wyrównania ciśnienia do poziomu prawidłowego. W doświadczeniach z arfonadem pobierano krew 1) w uśpieniu, 2) po wstrzyknięciu arfonadu, w momencie ustalania się najniższego ciśnienia tętniczego, 3) w chwili uzyskania prawidłowego poziomu ciśnienia i 4) w momencie największego spadku ciśnienia po wstrzyknięciu barwika, względnie w okresie, w którym ten spadek powinien nastąpić.

Wielkość ciśnienia tętniczego oznaczano w tętnicy szyjnej manometrem rtęciowym Ludwiga przy pomocy rejestracji kimograficznej. Prócz tego, dla oceny wielkości wstrząsu, oznaczano także amplitudę i częstość oddechów, zachowanie się akcji serca, czynność perystaltyczną jelit, kurcze pęcherza moczowego, szerokość źrenic itp. dokonano obserwacji. Podczas doświadczenia starano się usilnie, aby na badane zwierzę nie działały żadne bodźce, które mogłyby stać się przyczyną zwiększenia ilości histaminy we krwi i źródłem błędów.

#### WYNIKI

Oznaczenia przeprowadzone na surowicy krwi tętniczej w 10 doświadczeniach kontrolnych wykazały, że u psów pozostających w uśpieniu chloralozą, najczęściej nie ma histaminy zupełnie, albo znajduje się ona tylko w minimalnych ilościach. Jak przedstawia tab. 1, w 2 doświadczeniach stwierdzono ślad histaminy, w 1 doświadczeniu 5  $\gamma$ /l, natomiast w pozostałych 7 doświadczeniach histaminy nie wykazano.

Po wywołaniu wstrząsu przez wstrzyknięcie 0,1 g/kg błękitu trypanu,

histamina we krwi wzrastała w okresie największego spadku ciśnienia krwi z 0 do śladów do 84  $\gamma$ /l. Mianowicie w 8 przypadkach wykazano ślady do 84  $\gamma$ , a tylko w 2 doświadczeniach ślady histaminy. Po powrocie ciśnienia tętniczego do stanu wyjściowego, a więc po czasie 20—45 minut, histamina była rozłożona całkowicie (3 przypadki) i utrzymywała się do tego czasu w śladach (7 przypadków).

Tabela 1. Histamina we krwi we wstrząsie barwnikowym (doświadczenia kontrolne)  
Table 1. Blood histamine in dye shock (control experiments)

| L. p. 1) | Płeć 2) | Waga w kg 3) | Histamina we krwi w $\gamma$ /litr 4) |      |      |
|----------|---------|--------------|---------------------------------------|------|------|
|          |         |              | 1                                     | 2    | 3    |
| 1        | ♂       | 10,9         | 5                                     | 10   | ślad |
| 2        | ♂       | 5,8          | brak 5)                               | 75   | ślad |
| 3        | ♀       | 6,7          | brak                                  | 25   | brak |
| 4        | ♂       | 10,0         | brak                                  | ślad | ślad |
| 5        | ♂       | 8,0          | brak                                  | 32   | brak |
| 6        | ♂       | 12,6         | brak                                  | ślad | ślad |
| 7        | ♂       | 18,5         | ślad 6)                               | 42   | brak |
| 8        | ♂       | 16,9         | ślad                                  | 84   | ślad |
| 9        | ♂       | 10,8         | brak                                  | 20   | ślad |
| 10       | ♂       | 13,2         | brak                                  | 24   | ślad |

o. 1); Sex 2); Weight in kg. 3); Blood histamine/litre  $\gamma$  4); nil 5); traces 6).

W 20 doświadczeniach badawczych, których wyniki przedstawia tab. 2, pierwsza krew — podobnie jak w grupie kontrolnej — zawierała najczęściej brak histaminy (11 przypadków) lub ślad (6 przypadków), względnie ilość nieznaczną: 4,0, 17,5 i 32,5  $\gamma$  (3 przypadki). Poziom histaminy we krwi był zatem stosunkowo niski w porównaniu do wyników Barsouma i Gadduma przyjmujących, że u psa przeciętnie jest 0,07  $\gamma$  histaminy/ml we krwi czyli 40—70  $\gamma$ /l. Jednak w naszych doświadczeniach zwierzęta znajdowały się na diecie węglowodanowej, skąpej w białko, co może tłumaczyć te różnice.

Na podstawie dalszych oznaczeń histaminy stwierdzono, że powolne przykiwanie dożylnie arfonadu w dawce 0,1 mg/kg, powodujące znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, równocześnie zwiększa ilość histaminy we krwi w wybitny sposób. Z tab. 2 można wyczytać, że ten wzrost histaminy najczęściej przekracza 225  $\gamma$ /l i że może dojść do 600  $\gamma$ . Na ogólną ilość histaminy w doświadczeniach zaledwie w 1 przypadku stwierdzono po arfonadzie tylko

ślady histaminy, w 2 przypadkach 16,3 i 39,2  $\gamma$ , w 5 przypadkach od do 160  $\gamma$ , w 9 przyp. od 225 do 360  $\gamma$ , a w 3 przyp. 600  $\gamma$ . Spadek ciśnienia tętniczego po arfonadzie spowodowany jest zatem wyrzuceniem histaminy do krwi.

Tabela 2. Histamina we krwi we wstrząsie barwnikowym po arfonadzie  
Table 2. Blood histamine in dye shock of arfonad

| L. p. | Płeć | Waga w kg | Histamina we krwi w $\gamma$ /litr |       |       |      |
|-------|------|-----------|------------------------------------|-------|-------|------|
|       |      |           | 1                                  | 2     | 3     | 4    |
| 1     | ♂    | 5,6       | śląd                               | 300   | 50,4  | brak |
| 2     | ♂    | 9,8       | 17,5                               | 128,8 | śląd  | brak |
| 3     | ♂    | 6,3       | 4,0                                | 600   | śląd  | 372  |
| 4     | ♂    | 25,2      | śląd                               | 600   | 120   | śląd |
| 5     | ♂    | 15,2      | brak                               | 315   | 40    | śląd |
| 6     | ♂    | 8,4       | śląd                               | 320   | 262,5 | brak |
| 7     | ♂    | 7,5       | brak                               | 600   | śląd  | brak |
| 8     | ♂    | 11,2      | śląd                               | 16,3  | śląd  | brak |
| 9     | ♂    | 10,3      | śląd                               | 346   | brak  | brak |
| 10    | ♂    | 11,0      | brak                               | 160   | *     | —    |
| 11    | ♂    | 5,7       | brak                               | 284   | śląd  | brak |
| 12    | ♂    | 17,5      | 32,5                               | 121   | 83,5  | 9    |
| 13    | ♀    | 7,7       | brak                               | 253,7 | brak  | 40   |
| 14    | ♂    | 16,1      | brak                               | śląd  | 9,6   | 13   |
| 15    | ♂    | 12,0      | brak                               | 225   | brak  | śląd |
| 16    | ♂    | 12,2      | brak                               | 39,2  | śląd  | śląd |
| 17    | ♂    | 7,1       | brak                               | 100   | 22    | śląd |
| 18    | ♂    | 17,5      | brak                               | 144   | 40    | śląd |
| 19    | ♀    | 13,1      | śląd                               | 360   | śląd  | brak |
| 20    | ♂    | 16,4      | brak                               | 350   | śląd  | **   |

\*Pies zginął po wstrzyknięciu arfonadu.

\*\* Pies zginął we wstrząsie.

\*The dog died after injection of arfonad.

\*\* The dog died in shock.

Explanations as in Table 1.

Gdy po upływie 20—60 minut następowało zupełne lub prawie zupełne wyrównanie ciśnienia tętniczego, stwierdzono we krwi histaminę zaledwie w śladach (8 przypadków) lub nawet zupełny jej brak (3 przypadki), a jeżeli histamina utrzymywała się jeszcze w pewnych ilościach (9,6 do 262,5  $\gamma$ , przeciętnie 78,5  $\gamma$ ), to były to znacznie mniejsze ilości niż bezpośrednio po wstrzyknięciu arfonadu (8 przypadków).

Kiedy w tych warunkach wstrzyknięto do krwiobiegu dawkę wstrząsową błękitu trypanu, wówczas najczęściej we krwi nie stwierdzano histaminy (8 przypadków), albo wykazywano ją zaledwie w śladach (6 przypadków). Wyjątkowo (w 3 przypadkach) wykazano pojawienie się niewielkiej ilości histaminy, a w 1 przypadku wyraźny jej wzrost (doświadczenie oznaczone l. p. 3).

Należy zaznaczyć, że u psów, u których wstrzyknięto arfonad i następnie — po wyrównaniu się ciśnienia tętniczego — wstrzyknięto dawkę szokową barwika, wstrząs nie występował i zwierzęta dobrze przeżywały moment krytyczny. Natomiast sporadycznie obserwowano nieznaczne objawy zaburzeń czynności narządu oddechowego, serca, perystaltyki jelit czy też czynności pęcherza moczowego. Szczególnie zaburzenia hemodynamiczne, charakterystyczne we wstrząsie w ogóle, ulegały tak silnemu złagodzeniu, że w wielu doświadczeniach wielkość ciśnienia tętniczego nie ulegała najmniejszym wahaniom.

To korzystne działanie arfonadu we wstrząsie, opisane w pracy poprzedniej [6], w oświetleniu wyników badań niniejszych znajduje wytłumaczenie w roli arfonadu jako wyzwalacza histaminy. Po zadziałaniu arfonadu, powodującego „rozładowanie zbiorników” histaminy ustrojowej, błękit trypanu nie może już wyzwolić histaminy albo tylko w bardzo małych, nieszkodliwych ilościach.

Badania niniejsze potwierdzają dotychczasowe przypuszczenia przede wszystkim odnośnie roli arfonadu jako uwalniacza histaminy. Wyniki nasze wykazują, że arfonad uwalnia histaminę u psów nawet po zastosowaniu stosunkowo małych dawek — w odróżnieniu od *Mitchella* i wsp., którzy stwierdzili wzrost histaminy u psów po dużych dawkach arfonadu. Wyniki niniejsze potwierdzają również dotychczasowe przypuszczenia *Schlichera*, *Paerischa* i *Kruga* oparte na podstawie ich doświadczeń na 25 kotach i 1 psie, że depresyjne działanie arfonadu opiera się na wyrzucaniu histaminy ustrojowej do krwi. Podobnie nasze wyniki potwierdzają sugestie *Nicholsona* i wsp. oraz *McCubbina* i *Page'a*. Wpływ sympatykolityczny arfonadu zaznacza się także w naszych doświadczeniach odnośnie działania na naczynia obwodowe jak i serce, tylko nie wiadomo czy jest to działanie pierwotne czy następowe histaminy. Wobec otrzymanych wyników oraz już uprzednio ogłoszonych doświadczeń [6] wydaje się prawdopodobne, że spadek oporu naczyniowego i objętości minutowej

serca po arfonadzie, stwierdzony przez *Lépine'a*, może być wywołany przez samo wyrzucenie histaminy. Pod tym względem zgodne są wyniki innych autorów jak *Benelliego* i *Rougiera*, dotyczące wpływu arfonadu na unerwienie naczyniowe, lub *De Carrery*, dotyczące zmian balistokardiograficznych po arfonadzie.

Następnie wyniki badań niniejszych uzasadniają słuszność teoretycznych założeń stosowania arfonadu jako środka prewencyjnego we wstrząsie. Pod tym względem oświetlają one nie tylko mechanizm ochronnego działania arfonadu we wstrząsie barwikowym, ale i w innych wstrząsach. Tak więc doświadczenia ze wstrząsem podciśnieniowo-krwotocznym, które przeprowadzili *Converse* i *Boba* na pozbawionych śledziony i wykrwawionych psach, polegają również na uwalnianiu ustroju z histaminy rodzimej. Autorzy mianowicie otrzymali zwiększone przeżywanie tych psów, które uprzednio otrzymały dożylnie arfonad. Z tego powodu arfonad powinien być nie tylko zaliczany do uwalniaczy histaminy, ale na tej właśnie zasadzie działania i do środków przeciwwstrząsowych.

#### WNIOSKI

U prawidłowych, uspionych chloralozą psów, najczęściej nie stwierdza się histaminy w surowicy krwi, albo tylko w śladach czy też w bardzo minimalnych ilościach. Po wywołaniu wstrząsu dawką szokową błękitu trypanu (0,1 g/kg), histamina we krwi wzrasta w okresie największego spadku ciśnienia tętniczego od śladów do 84  $\gamma$ /l. Po powrocie ciśnienia tętniczego do stanu wyjściowego (po 20—45 minutach) histamina znika w krwi lub utrzymuje się w śladach.

Powolne wstrzykiwanie arfonadu w dawce 0,1 mg/kg bardzo znacznie zwiększa ilość histaminy we krwi aż do 600  $\gamma$ /l. Kiedy po upływie 20—60 minut następuje zupełne lub prawie zupełne wyrównanie ciśnienia tętniczego, stwierdza się we krwi histaminę w śladach lub nawet zupełny jej brak, a w każdym przypadku znacznie mniejsze ilości niż zaraz po wstrzyknięciu arfonadu. W tych warunkach, tzn. po wstrzyknięciu arfonadu i po powrocie ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowej, podanie dawki wstrząsowej błękitu trypanu albo zupełnie nie wywołuje wstrząsu, albo tylko niewielkie zmiany hemodynamiczne, aniżeli bez zastosowania arfonadu. Równocześnie przeważnie nie stwierdza się histaminy we krwi, albo tylko w śladach, a do wyjątków należy nieznaczne zwiększenie jej ilości.

Działanie ochronne arfonadu przed zaburzeniami hemodynamicznymi we wstrząsie barwikowym — stwierdzone w pracy poprzedniej, polega zatem na „rozładowaniu zbiorników” histaminy ustrojowej.

*Я. Керш, З. Ендыкевич, Г. Страбурзыньски*

## ВЛИЯНИЕ АРФОНАДА НА УРОВЕНЬ ГИСТАМИНА В КРОВИ ПРИ КОЛЛОИДНОМ ШОКЕ

### *Содержание*

У нормальных собак, усыпленных хлоралозом, обыкновенно не отмечается наличия гистамина в сыворотке крови; в случае же наличия гистамина, количество его является незначительным или следовым. После того, как при помощи соответствующей дозы трипановой синьки (0,1 г/кг) был вызван шок, содержание гистамина в крови повышается в период наибольшего понижения артериального давления от следов до 84  $\gamma$ /литр. После возвращения артериального давления к исходному уровню (по истечении 20—45 минут) гистамин исчезает из крови или остается в ней в следовых количествах.

Медленное введение арфонада в дозе 0,1 мг/кг значительно увеличивает количество гистамина в крови — до 600  $\gamma$ /литр. Когда по истечении 20—60 минут происходит совершенное или почти совершенное выравнивание артериального давления, можно констатировать наличие гистамина в крови в ничтожных количествах, или даже совершенное его отсутствие, а во всех случаях гораздо меньшие количества, чем тотчас же после введения арфонада. В этих условиях, т. е. после введения арфонада и после возвращения артериального давления к нормальному уровню, применение шоковой дозы трипановой синьки или вовсе не вызывает шока, или вызывает только незначительные гемодинамические изменения, в противоположность тому, что произошло бы в случае не применения арфонада. Одновременно, в большинстве случаев не констатируется присутствия гистамина в крови, или же констатируется только его следы; незначительное увеличение его количества составляет исключение.

И так, защитное действие арфонада, предохраняющее от гемодинамических расстройств, в коллоидном шоке — что было констатировано в предыдущем труде — состоит в „разгрузке резервуаров“ гистамина в организме.

*J. Kiersz, Z. Jendykiewicz, G. Straburzyński*

## THE EFFECT OF ARFONAD ON BLOOD-HISTAMINE LEVEL IN DYE SHOCK

### *Summary*

The blood serum of normal dogs which had been anaesthetized with chloralose, frequently was found to contain no histamine at all or occasionally only traces or minimal amounts. On inducing shock by means of a shock dose 0.1 g/Kg of trypan blue, blood histamine rises from mere traces to 84  $\gamma$ /litre during the period of the greatest fall in arterial pressure. When the arterial pressure returns to its original state 20—45 minutes later histamine either disappears or only traces of it remain in the blood.

Gradual injection of arfonad in doses of 0.1 mg/Kg raises the level of blood histamine to as much as 600  $\gamma$ /litre. After the return of arterial pressure to almost normal 20—60 min. later it was found that blood histamine had either completely disappeared or that there were only traces of it; in each case there was considerably less than immediately after the injection of arfonad. Under such conditions that is, after administration of arfonad and the return of arterial pressure to normal shock

doses of trypan blue cause either no shock at all or simply slight haemodynamic changes in comparison to those observed where arfonad had not been administered. At the same time usually no histamine is found in the blood sometimes only traces of it and in exceptional cases a slight increase in the amount of histamine is observed.

Therefore the action of arfonad in protecting the organism from haemodynamic disturbances in dye shock, described in our previous investigations, is brought about by a „discharging of the reservoirs” of systemic histamine.

#### PIŚMIENICTWO

1. Barsoum G. S., Gaddum J. H.: *J. Physiol.*, 1935, 85, 1.
2. Benelli C., Rougier G.: *Thérapie (Paris)*, 1958, 13, 538.
3. Code C. F., McIntire F. C.: *Methods of Biochemical Analysis*, Vol. III, 1956.
4. Converse J. G., Boba A.: *Amer. Surgeon (Baltimore)*, 1957, 23, 420.
5. De Carrera R.: *Revista Cubana de Cardiología*, 1958, 19, 46.
6. Kiersz J.: *Acta Physiol. Pol.*, 1960, 11, 395.
7. Lépine C.: *Union méd. Canada*, 1958, 87, 528.
8. McCubbin I. W., Page I. H.: *J. Pharmacol.*, 1952, 105, 437.
9. Mitchell R., Newman P. I., McGillivray D., Clark B. B.: *Federat. Proc.*, 1951, 10, 325.
10. Nicholson M. I., Sarnoff S. I., Crehan I. P.: *Anesthesiology*, 1953, 14, 215.
11. Schlicher L., Paerisch M., Krug H.: *Anaesthesist*, 1957, 6, 188.

Otrzymano: 17. I. 1961.

Adres autorów: Zakład Fizjologii Akad. Med., Poznań, ul. Święcickiego 6.