

R. KORDECKI, J. RYŻEWSKI

## WPŁYW CIAŁ KAT-ELEKTROTONICZNYCH I AN-ELEKTROTONICZNYCH NA CZYNNOŚĆ MIĘŚNI GŁADKICH OSKRZELI PŁUC ŚWINKI MORSKIEJ

Z Zakładu Farmakologii Uniwersytetu w Gandawie  
Dyrektor: prof. C. Heymans

Pobudzenie w komórkach mięśni gładkich podobnie jak i w komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych oraz we włóknach nerwowych, powstaje jako wynik zmiany ich potencjału błonowo-dyfuzyjnego. Potencjał błonowo-dyfuzyjny komórki jest zależny od różnego stopnia przepuszczalności błony komórkowej dla jonów K i Na [*Fleckenstein* (3), *Grundfest* (4) i inni]. Na potencjał błonowo-dyfuzyjny komórek wpływają różne ciała chemiczne, które powodują jego zniesienie lub zablokowanie. Ciała chemiczne, które powodują zniesienie potencjału błonowo-dyfuzyjnego błony komórkowej nazwano ciałami kat-elektrotonicznymi, są nimi KCl, acetylcholina, adrenalina itp. Natomiast ciała chemiczne uniemożliwiające lub utrudniające jego zniesienie nazwano ciałami an-elektrotonicznymi, a są nimi atropina, kurara, leki miejscowo znieczulające i leki przeciwhistaminowe [*Fleckenstein* (3), *Lenzi i Caniggia* (6)].

W tej pracy postanowiono za pomocą ciał kat-elektrotonicznych i an-elektrotonicznych zbadać pobudliwość mięśni gładkich oskrzeli, co mogłoby rzucić pewne światło na zjawiska powstawania w nich pobudzenia. Z kolei, być może, badania te pozwolą na interpretację skurczu mięśni gładkich oskrzeli powstałego pod wpływem różnych ciał chemicznych, jak np. w dychawicy oskrzelowej.

### METODYKA

Doświadczenia w liczbie 360 przeprowadzono na 80 świnkach morskich, u których izolowano płuca wg metody Delanouis i Kinga (2). U unieruchomionego zwierzęcia, bez narkozy, wypreparowuje się tchawicę, pod którą podkłada się luźno podwiązkę. Następnie zwierzę skrwawia się poprzez przecięcie tętnic i żył szyjnych. Po przecięciu i odpreparowaniu skóry na brzuchu i klatce piersiowej otwiera się jamę brzuszną i po jej otwarciu w stanie wdechu podwiązuje się tchawicę. Dalej od strony przepony otwiera się klatkę piersiową odchylając na bok przecięte żebra wraz z mostkiem. Obnaża się w ten sposób płuca wraz z sercem. Następnie od strony tchawicy wypreparowuje się płuca wraz z sercem i otrzymany w ten sposób preparat płucno-sercowy układa się na płytce Petriego napełnionej ciepłym płynem Tyroda. Po przecięciu worka osierdziowego podkłada się pod pień naczyniowy podwiązkę. Następnie nacina się prawą komorę serca i wstawia się przez nią do tętnicy płucnej kaniulę wypełnioną płynem Tyroda w celu perfundowania płuc. Dalej zamyka się tchawicę zaciśnięciem i nacina się ją w celu wstawienia kaniuli oddechowej połączonej z wentylem

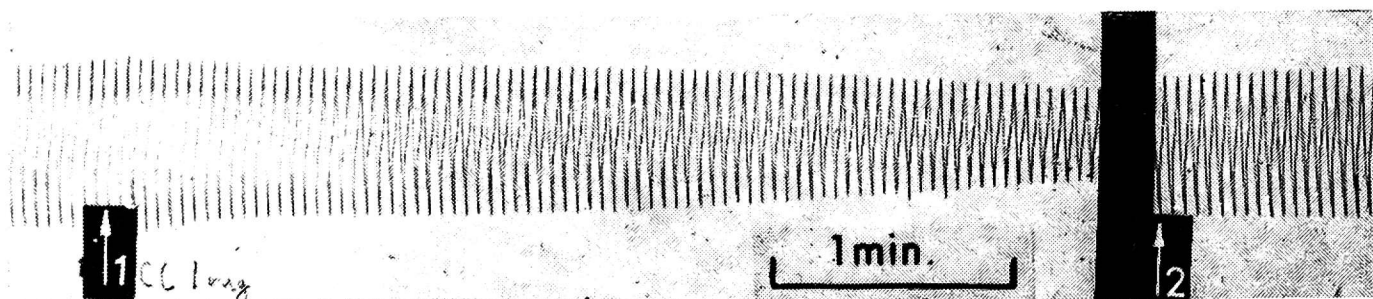
aparatu. Kolejno wycina się serce, zwalnia się zacisk na tchawicy i płuca wstawia się do aparatu tzw. sztucznej klatki piersiowej. Do perfuzji płuc używa się płynu Tyroda z dodatkiem dekstranu (6%). Szybkość perfuzji powinna być ustawiona tak, aby jedna kropla perfuzatu przypadała na jeden oddech. Dodatkowo i ujemne ciśnienie w sztucznej klatce piersiowej wywołuje się za pomocą pompy oddechowej zaopatrzonej w specjalny wentyl. Aparat jest ogrzewany wodą o temp. 37,5°C z mikrotermostatu. Zmiany w stanie mięśni gładkich oskrzeli, zapisywane na taśmie kimo grafu, objawiają się w postaci zmiany amplitudy oddychania.

Do płynu perfundującego naczynia izolowanych płuc podawano w różnych ilościach KCl, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, histaminę, acetylocholinę, pilokarpinę, weratrynę i nowokainę.

### WYNIKI

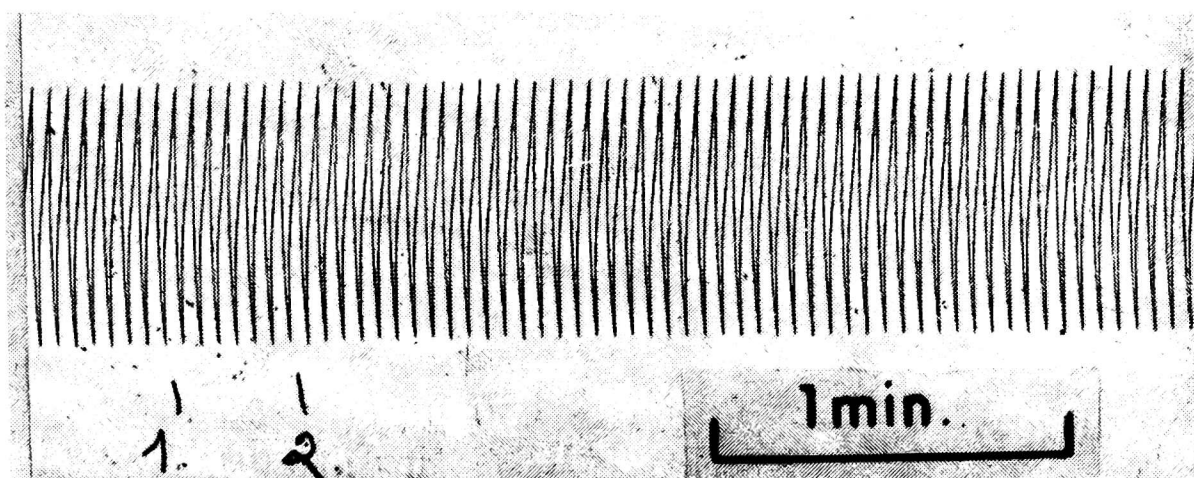
Niżej podane kimogramy są wybrane przykładowo spośród licznych krzywych różnych grup badań i w swoim charakterze odpowiadają całemu materiałowi doświadczalnemu.

A. Działanie KCl, CaCl<sub>2</sub> i MgCl<sub>2</sub> na czynność mięśni gładkich oskrzeli przed i po zastosowaniu nowokainy. Podanie do płynu przepływającego naczynia izolowanych płuc roztworów KCl, CaCl<sub>2</sub> i MgCl<sub>2</sub> stale powoduje zmniejszenie się amplitudy oddechów, zmniejszenie to jest różne w zależności od rodzaju podanego związku. Chlorek potasu podany do płynu perfundującego w ilości 1 mg powoduje coraz bardziej nasilające się i postę-



Ryc. 1. Świnka morska 430 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca 1 mg KCl (1), dalej przerwa 5' (2).

Fig. 1. Guinea pig 430 g. To the liquid perfundating the isolated lungs 1 mg KCl (1) was added, next an interval of 5' (2).

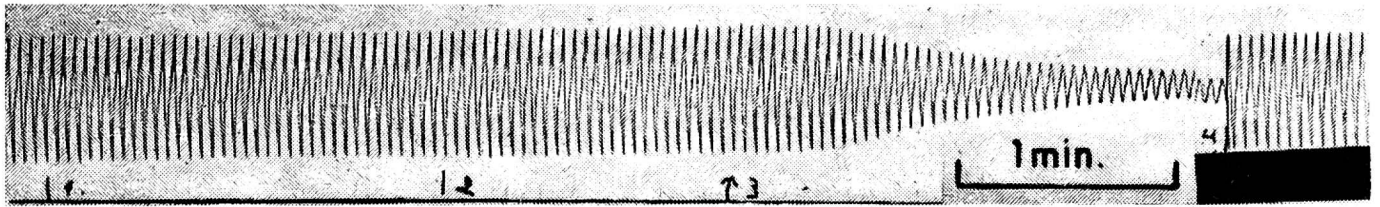


Ryc. 2. Świnka morska 430 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca 1 cc 1% nowokainy (1) i następnie 1 mg KCl (2).

Fig. 2. Guinea pig 430 g. To the liquid perfundating the isolated lungs 1 cc of 1% novocain (1) was added and the 1 mg of KCl was added (2).

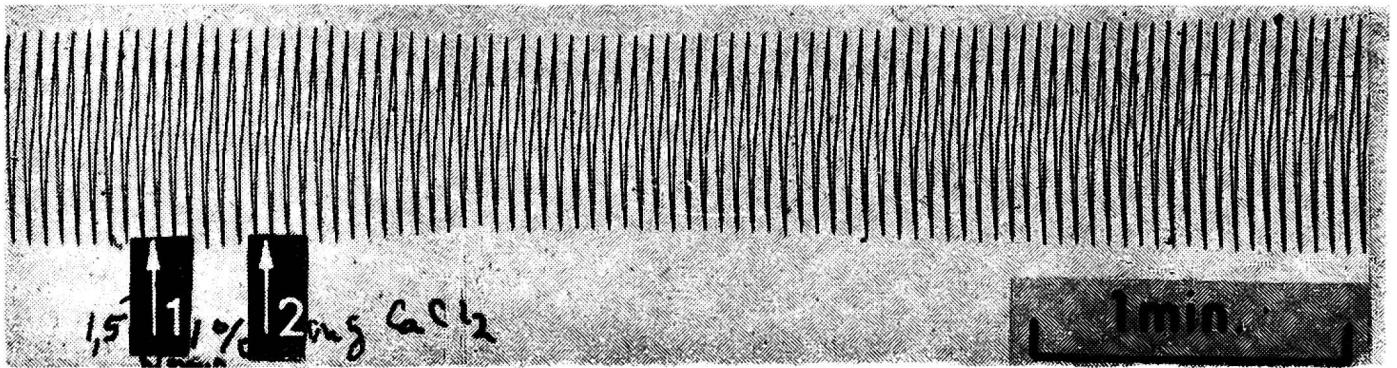
pujące zmniejszenie amplitudy trwające około 7 minut (ryc. 1). Podanie tej samej ilości KCl do płynu perfundującego po uprzednim podaniu do niego 1 ml 1% nowokainy nie wywołuje zmiany amplitudy oddechów izolowanych płuc (ryc. 2).

Podobnie do KCl działa  $\text{CaCl}_2$ , który podany do płynu perfundującego naczynia izolowanych płuc w ilości 200  $\gamma$ , 500  $\gamma$  i 1 mg (ryc. 3) powoduje



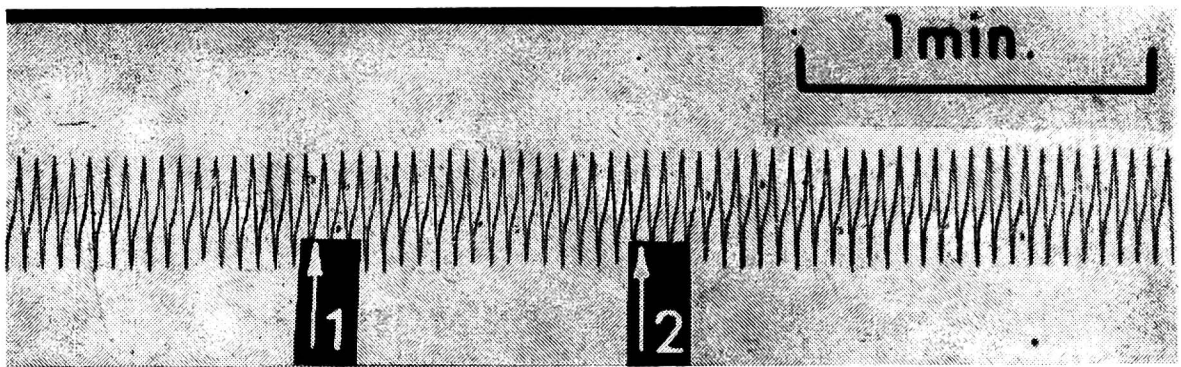
Ryc. 3. Świnka morska 750 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca  $\text{CaCl}_2$  200  $\gamma$  (1), 500  $\gamma$  (2), 1 mg (3) dalej przerwa 10' (4).

Fig. 3. Guinea pig 750 g. To the liquid perfundating the isolated lungs  $\text{CaCl}_2$  was added in 200  $\gamma$  (1), 500  $\gamma$  (2), 1 mg (3) and then an interval 10' (4).



Ryc. 4. Świnka morska 620 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca 1,5 cc 1% nowokainy (1) i 1 mg  $\text{CaCl}_2$  (2).

Fig. 4. Guinea pig 620 g. To the liquid perfundating the isolated lungs 1.5 cc of 1% novocain (1) and 1 mg of  $\text{CaCl}_2$  (2) was added.



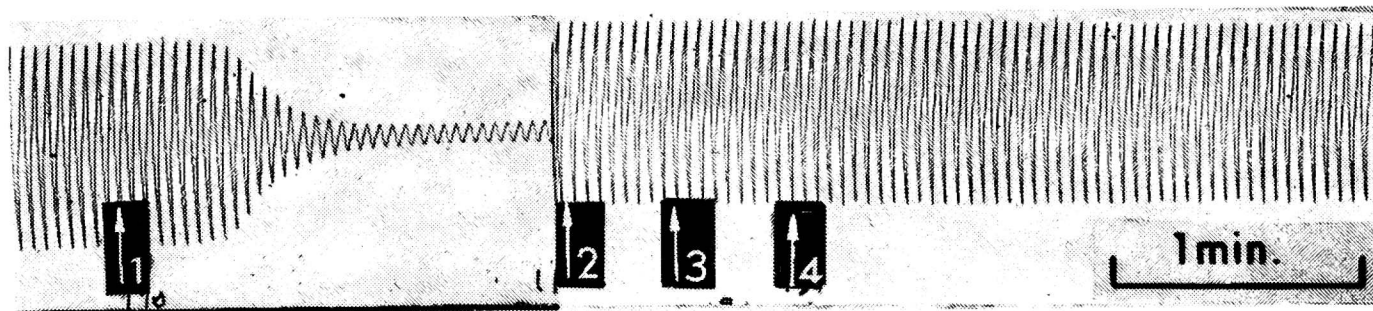
Ryc. 5. Świnka morska 550 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca 1 cc 1% nowokainy (1) i 1 mg  $\text{MgCl}_2$  (2).

Fig. 5. Guinea pig 550 g. To the liquid perfundating the isolated lungs 1 cc of 1% novocain (1) and 1 mg  $\text{MgCl}_2$  (2) was added.

zmniejszenie amplitudy oddechów. Podanie uprzednie do płynu perfundującego 1,5 ml 1% nowokainy znacznie osłabia działanie przy  $\text{CaCl}_2$  (ryc. 4).

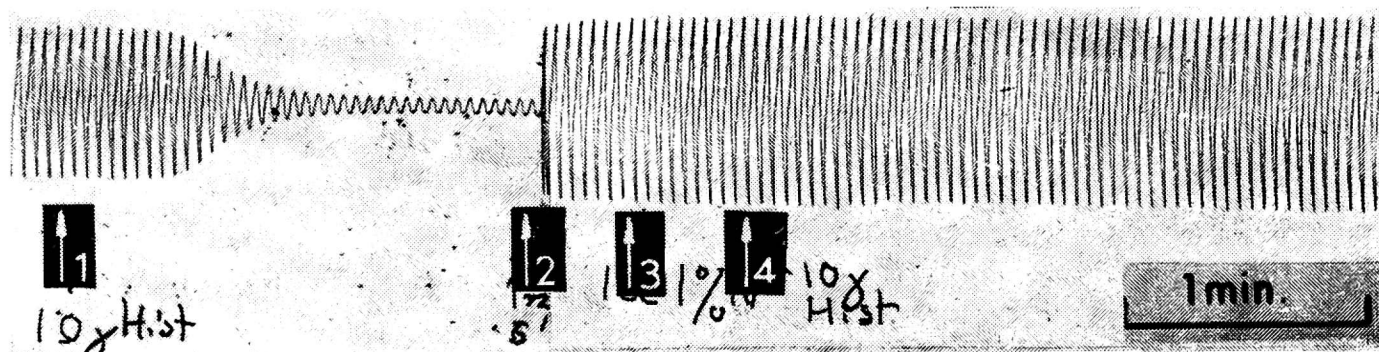
Wynik podania do płynu perfundującego naczynia izolowanych płuc 0,5 mg i 1 mg  $\text{MgCl}_2$  widoczny jest na ryc. 5. Zmniejszenie amplitudy oddechów występuje po podaniu 1 mg  $\text{MgCl}_2$  i utrzymuje się bardzo długo około 20 min. Podanie do płynu perfundującego 1 ml 1% nowokainy i następnie podanie 1 mg  $\text{MgCl}_2$  nie wywołuje zmniejszenia się amplitudy oddechów.

B. Działanie acetylocholíny, histaminy i pilokarpiny na czynność mięśni gładkich oskrzeli przed i po działaniu na nie nowokainy. Podanie do płynu przepływającego naczynię izolowanych płuc 6  $\gamma$  acetylocholíny powoduje dość duże zmniejszenie amplitudy oddechów. Podanie tej samej



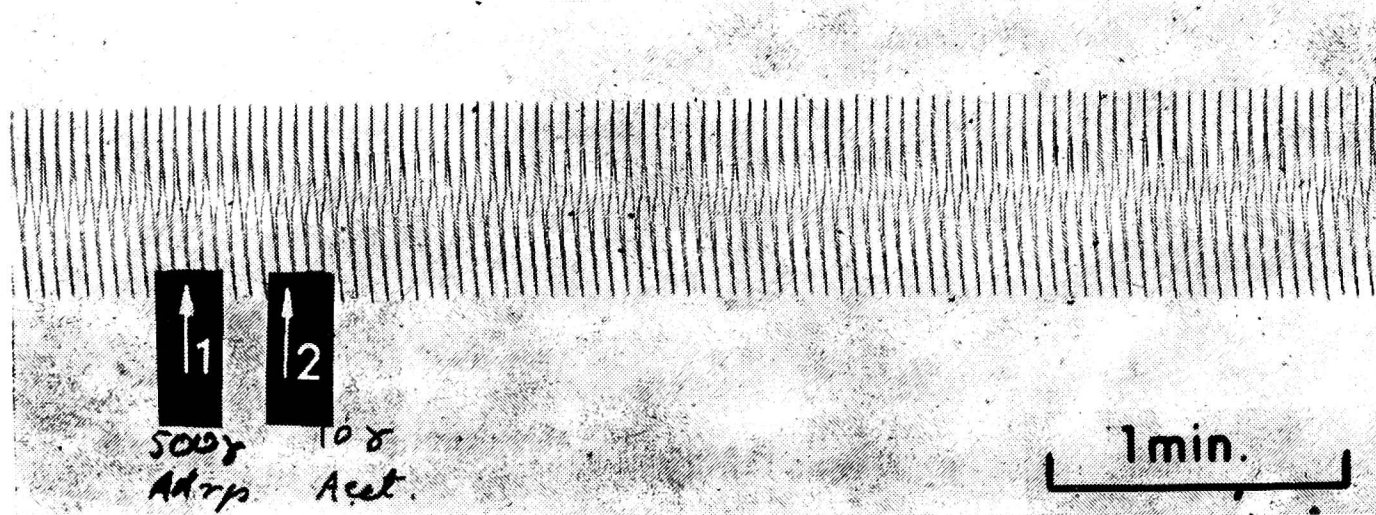
Ryc. 6. Świnka morska 700 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca 6  $\gamma$  acetylocholíny (1), dalej przerwa 6' (2), dalej podano do płynu perfundującego 1 cc 1% nowokainy (3) i 6  $\gamma$  acetylocholíny (4).

Fig. 6. Guinea pig 700 g. To the liquid perfundating the isolated lungs 6  $\gamma$  of acetylcholin (1), was added then an interval of 6' (2), next to the perfundating liquid 1 cc of 1% novocain (3) and 6  $\gamma$  of acetylcholin (4) was added.



Ryc. 7. Świnka morska 720 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca 10  $\gamma$  histaminy (1), dalej przerwa 6' (2), potem podano do płynu perfundującego 1 cc 1% nowokainy (3) i 10  $\gamma$  histaminy (4).

Fig. 7. Guinea pig 720 g. To the liquid perfundating the isolated lungs 10  $\gamma$  of histamin (1), then an interval of 6' (2), next to the perfundating liquid 1 cc of 1% novocain (3) and 10  $\gamma$  of histamin (4) was added.

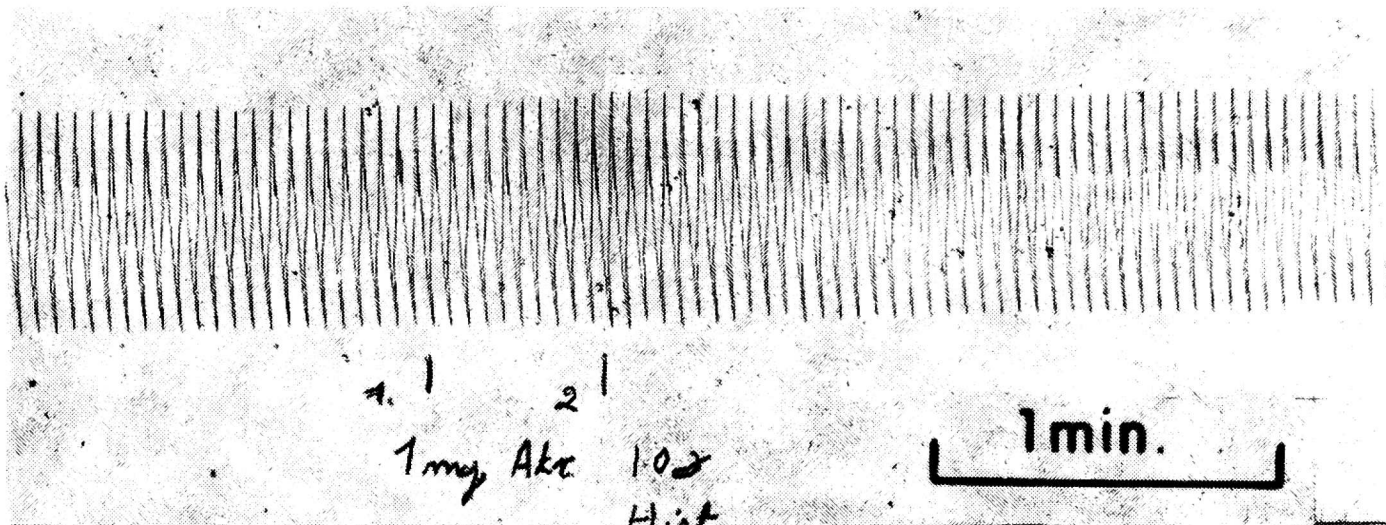


Ryc. 8. Świnka morska 450 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca 500  $\gamma$  atropiny (1) i dalej 10  $\gamma$  acetylocholíny (2).

Fig. 8. Guinea pig 450 g. To the liquid perfundating the isolated lungs 500  $\gamma$  of atropine (1) and then 10  $\gamma$  of acetylcholin (1) was added.

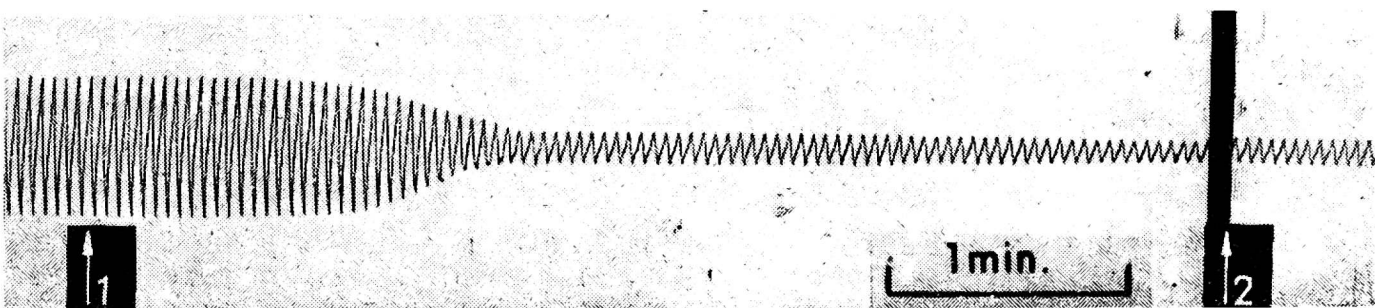
dawki acetylocholinojny po uprzednim podaniu 1 ml 1% nowokainy nie powoduje zmniejszenia amplitudy oddechowej (ryc. 6).

Podobnie podanie do płynu perfundującego naczynie izolowanych płuc 10  $\gamma$  histaminy przed podaniem do niego 1 ml 1% nowokainy powoduje zmniejszenie amplitudy oddechów, zaś po nowokainie histamina nie wywołuje zmian w amplitudzie oddechowej (ryc. 7).



Ryc. 9. Świnka morska 500 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca 1 mg atropiny (1) i następnie 10  $\gamma$  histaminy (2).

Fig. 9. Guinea pig 500 g. To the liquid perfundating the isolated lungs 1 mg of atropine (1) and then 10  $\gamma$  of histamin (2) was added.



Ryc. 10. Świnka morska 650 g. Podano do płynu perfundującego izolowane płuca 200  $\gamma$  weratryny (1), dalej zapis po 10' (2).

Fig. 10. Guinea pig 650 g. To the liquid perfundating the isolated lungs 200  $\gamma$  of veratrin (1) was added, then registration after 10' (2).

Podanie do płynu perfundującego naczynia izolowanych płuc pilokarpiny po uprzednim podaniu nowokainy, powoduje zawsze znaczne zmniejszenie amplitudy oddechów.

C. Działanie acetylocholinojny, histaminy i pilokarpiny na czynność mięśni gładkich oskrzeli po uprzednim zadziałaniu na nie atropiną. Uprzednie podanie do płynu przepływającego naczynia izolowanych płuc 0,5—1 mg atropiny powoduje prawie całkowite zniesienie wrażliwości mięśni gładkich oskrzeli na acetylocholinę (ryc. 8), histaminę (ryc. 9) i pilokarpinę. Amplituda oddechów po zastosowaniu atropiny i następnie acetylocholinojny, histaminy i pilokarpiny nie ulega zmianie. Atropina podana do płynu perfundującego przed podaniem KCl, MgCl<sub>2</sub> i CaCl<sub>2</sub> nie znosi wrażliwości mięśni gładkich oskrzeli na te ciała chemiczne.

Działanie alkaloidów weratryny na mięśnie gładkie płuc izolowanych widoczne jest na ryc. 10. Po podaniu 200 mg weratryny do płynu perfundującego naczynia izolowanych płuc, powoduje znaczne zmniejszenie amplitudy oddechów.

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Dotychczas nie ma jeszcze badań mikroelektrofizjologicznych dotyczących zmian potencjałów błonowo-dyfuzyjnych mięśni gładkich oskrzeli. Niemniej wydaje się, że w komórkach mięśni gładkich oskrzeli podobnie jak w komórkach mięśnia sercowego i we włóknach nerwowych [Brown i MacIntosh (1)], w chemoreceptorach i baroreceptorach zatoki szyjnej [Jarisch, Landgren, Neil i Zotterman (5)], zwiększenie lub obniżenie napięcia mięśniówki gładkiej przebiega równoległe z zwiększeniem się depolaryzacji lub polaryzacji błony komórkowej [Fleckenstein (3), Grundfest (4)]. Potencjał spoczynkowy błony komórkowej zależy od stopnia przepuszczalności błony komórkowej dla jonów i jest określony stanem równowagi dynamicznej, zależnej od stężenia K wewnątrz i zewnątrzkomórkowego. Zależność ta jest ujęta w równaniu Hendersona:

$$P_m = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{K_i}{K_e}$$

$P_m$  — wielkość potencjału błonowego,

$R$  — stała gazowa,

$T$  — temperatura bezwzględna,

$F$  — stała Faradaya,

$K_i$  — stężenie molarne jonu K wewnątrz komórki,

$K_e$  — stężenie molarne jonu K zewnątrz komórki,

$Z$  — wartościowość jonów.

Poza jonami K, na potencjał spoczynkowy komórki wpływają także jony Na [Straub (10)]. Wiedman (12) i inni uważają, że jony Na tworzą tzw. pompę sodową (*sodium carrying system*), który umożliwia wędrówkę innych jonów w tym K, co odgrywa dużą rolę w potencjale błonowo-dyfuzyjnym. Dzięki energii procesów wewnątrzkomórkowych jony Na zostają czynnie wyrzucone z komórki do środowiska otaczającego, co pozwala im na wędrówkę jonów K do wnętrza komórki. Wędrówka jonów K i Na poprzez błonę komórkową wydaje się być głównym czynnikiem wywołującym powstanie potencjału błonowo-dyfuzyjnego.

W naszych doświadczeniach, po podaniu KCl o pH 7,4 do płynu przepłukującego naczynie izolowanych płuc, występuje zawsze zmniejszenie się amplitudy oddechów izolowanych płuc. Wydaje się, że jest to wynikiem depolaryzacji przez jony K błon komórkowych mięśni gładkich oskrzeli i co za tym idzie ich skurczu. Podobnie należy też tłumaczyć, zmniejszenie się amplitudy oddechów płuc izolowanych po dodaniu do płynu je perfundującego acetylocholino, histaminy, pilokarpiny i weratryny, które to ciała powodują z reguły depolaryzację błon komórkowych.

Jony Ca i Mg mają duży wpływ na potencjał błonowo-dyfuzyjny poprzez działanie ich na samą błonę komórkową. Jony Ca i Mg przypuszczalnie blokują błonę komórkową utrudniając przechodzenie przez nią jonów

K i Na. Zwiększenie jonów Ca znacznie utrudnia wędrówkę jonów K i Na, a co za tym idzie, utrudnia depolaryzację. Tym blokującym działaniem na otoczkę komórkową jonów Ca tłumaczy się jego przeciw anafilaktyczne działanie [*Mangar i Schild (7)*]. Prócz tego tym mechanizmem tłumaczy się działanie wapnia redukujące lub znoszące pobudzenie w interoreceptorach płucnych i naczyniowych [*Paintal (8), Ryżewski (9)*]. W naszych natomiast, obecnie przytaczanych doświadczeniach z izolowanymi płucami, jony Ca i Mg powodują zmniejszenie amplitudy oddechów, co odpowiada skurczowi mięśniówki oskrzelowej, jak wynik depolaryzacji mięśni gładkich oskrzeli. Nie jest to zgodne z faktami wyżej podanymi i trudno jest to zjawisko tłumaczyć jako depolaryzację wywołaną przez jony Ca i Mg. Sprawa ta jest więc niejasna i będzie wymagała dalszych badań wykonywanych za pomocą metod mikroelektrofizjologicznych. Według licznych badań nowokaina, podobnie jak i inne środki miejscowo znieczulające, znosi wrażliwość czuciowych zakończeń nerwowych poprzez hamujące działanie na wędrówkę jonów K i Na poprzez błonę komórkową [*Thesleff (11), Wiedman (12)*]. Nowokaina wywołuje blokujące działanie nie tylko na włóknach nerwowych, ale także w receptorach oraz innych komórkach ustroju w zależności od jej stężenia. Zniesienie wrażliwości mięśni gładkich oskrzeli na acetylocholinę, histaminę, oraz KCl, CaCl<sub>2</sub> i MgCl<sub>2</sub> wydaje się być wynikiem zablokowania potencjału błonowo-dyfuzyjnego ich komórek przez nowokainę. Blokowanie to występuje przypuszczalnie tylko w tych miejscach, gdzie na błonę komórkową działają wspomniane ciała chemiczne. Nie ma natomiast tego blokowania w miejscu działania pilokarpiny, ponieważ pilokarpina wywołuje depolaryzację komórki mięśni gładkich oskrzeli po nowokainie.

Działanie atropiny na błonę komórkową wydaje się być bardziej rozległe, ponieważ blokuje ona potencjał błonowo-dyfuzyjny nie tylko w stosunku do acetylocholin i histaminy, ale także w stosunku do pilokarpiny. Działanie blokujące atropiny w stosunku do pilokarpiny jest słabsze niż w przypadku acetylocholin i histaminy. Atropina nie znosi wrażliwości mięśni gładkich oskrzeli na KCl, CaCl<sub>2</sub> i MgCl<sub>2</sub>, co świadczyłoby o tym, że mechanizm działania powyższych jonów jest inny niż działanie acetylocholin, histaminy i pilokarpiny.

Wydaje się, że działanie ciał chemicznych podanych do płynu perfundującego izolowane płuca, polega na wpływie tych ciał na potencjał błonowo-dyfuzyjny mięśni gładkich oskrzeli.

#### WNIOSKI

1. KCl, CaCl<sub>2</sub> i MgCl<sub>2</sub>, acetylocholina, histamina, pilokarpina i werastryna, podane do płynu przepływającego naczynia izolowanych płuc, powodują skurcz mięśni gładkich oskrzeli.

2. Nowokaina podana do płynu przepływającego naczynia izolowanych płuc powoduje zniesienie wrażliwości mięśni gładkich oskrzeli na acetylocholinę i histaminę, natomiast nie znosi jej w stosunku do pilokarpiny.

3. Atropina w tych samych warunkach powoduje zniesienie wrażliwości mięśni gładkich oskrzeli izolowanych płuc na acetylocholinę, histaminę i pilokarpinę, natomiast nie znosi działania KCl, CaCl<sub>2</sub> i MgCl<sub>2</sub>.

Р. Кордецки, Я. Рыжевски

## ВЛИЯНИЕ КАТ-ЭЛЕКТРОТОНИЧЕСКИХ И АН-ЭЛЕКТРОТОНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ФУНКЦИЮ БРОНХИАЛЬНЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ У МОРСКИХ СВИНОК

### Содержание

Опыты проводились на морских свинках по методу предложенному Делянуа (Delannois) и Кингом (King). Метод состоит в том, что изолируют легкие морских свинок и кладут в аппарат имитирующий грудную клетку. Кровяносные сосуды изолированных легких выполняются подогретой до 37° жидкостью Тирода (Thyrode) с прибавкой декстрина. Дыхательная функция изолированных легких регистрируется капсулой Маррея на ленте кимографа. К жидкости выполняющей кровеносные сосуды изолированных легких добавлялось разное количество KCl, Ca Cl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub> гистамина, ацетилхолина, пилокарпина, вератрина и новокаина. Изменения состояния бронхиальных гладких мышц записывалось на кимографе в форме изменений амплитуды дыхательных движений.

Добавление к жидкости, промывающей сосуды изолированных легких ацетилхолина, гистамина, пилокарпина, вератрина, хлористого калия, хлористого кальция и хлористого магния вызывает сокращение гладких мышц бронхов.

Новокаин, добавленный к жидкости промывающей сосуды изолированных легких, устраняет чувствительность бронхиальных гладких мышц по отношению к ацетилхолину и гистамину, а не устраняет чувствительности по отношению к пилокарпину.

В таких же условиях атропин устраняет чувствительность бронхиальных гладких мышц изолированных легких по отношению к ацетилхолину, гистамину и пилокарпину, но не устраняет влияния KCl, Ca Cl<sub>2</sub> и Mg Cl<sub>2</sub>.

Является возможным, что действие химических веществ, в жидкости промывающей изолированные легкие, основано на влиянии этих веществ на мембранно-диффузийный потенциал гладких мышц легочных бронхов.

R. Kordecki, J. Ryzewski

## THE INFLUENCE OF KAT-ELECTRONIC AND AN-ELECTRONIC SUBSTANCES ON THE FUNCTION OF SMOOTH MUSCLES OF BRONCHI IN A GUINEA PIG

### Summary

Experiments were carried out on isolated guinea pigs after the method described by Delanois and King (2). The method consists of isolation of lungs of a guinea pig and placing in the apparatus imitating the chest. The vessels of the isolated lungs are perfused by Thyrod liquid heated up to 37°C with an addition of dextran. The respiratory function of the isolated lungs is recorded by means of Marey's drum on the kymogram tape. In various amounts KCl, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, histamine, acetylcholin, pilocarpin, veratrine and novocain were added to the liquid perfusing the vessels of the isolated lungs. The changes in the state of the smooth muscles of the bronchi recorded on the kymogram tape are expressed in the form of a change of the amplitude of respiration.

Acetylcholin, histamine, pilocarpin, veratrin, potassium chloride, calcium chloride and magnesium chloride added to the liquid perfusing the vessels of the isolated lungs cause contraction of the smooth muscles of the bronchi.



Novocain added to the liquid perfusing the vessels of the isolated lungs brings about disappearance of sensitivity of the smooth muscles of bronchi to acetylcholin and histamine but not in reference to pilocarpin.

Atropin in identical conditions causes the disappearance of sensitivity of the smooth muscles of bronchi of isolated lungs to acetylcholin, histamine and pilocarpin but not in reference to KCl, CaCl<sub>2</sub>, and MgCl<sub>2</sub>. The authors are of the opinion that the action of chemical substances added to the liquid perfusing the isolated lungs depends upon the influence of these substances on the membrane-diffusive potential of the smooth muscles of bronchi.

#### PIŚMIENNICTWO

1. *Brown G. L. a. Mac. Intosh F. C.*: J. Physiol., 1939, 96, 10. — 2. *Delaunois A. L. a. King T. O.*: Arch. Int. Pharmacodyn., 1956, 107, 90. — 3. *Fleckenstein E.*: Pflügers Arch. ges. Physiol., 1948, 250, 577. — 4. *Grundfest H.*: Annals of the New York Academy of Sciences, 1957, 66, 537. — 5. *Jarisch A., Landgren S., Neil E. a. Zotterman Y.*: Acta Physiol. Scand., 1952, 25, 195. — 6. *Lenzi F. a. Caniggia A.*: On the Nature of the Myocardial Contraction. Bibliotheca a Cardiologica, 1953. — 7. *Mangar J. L. a. Schild M. O.*: J. Physiol., 1957, 136, 31 P. — 8. *Paintal. A S.*: J. Physiol., 1957, 135, 486. — 9. *Ryżewski J.*: Bull. de L'Academie Polon. d. Sciences, 1957, 11, 383. — 10. *Straub R.*: Helv. Physiol. Acta., 1956, 14, 1.
11. *Thesleff G.*: Acta Physiol. Scand., 1956, 4, 335. — 12. *Wiedman S.*: J. Physiol., 1955, 129, 568.

Otrzymano dnia 30. V. 1958 r