

T. KRZYMOWSKI, S. IWAŃSKA

## NERWOWA I HUMORALNA REGULACJA PROCESÓW KRWIOTWÓRCZYCH U ZWIERZĄT

### I. WPŁYW SYMPATYKOLITYCZNEGO DZIAŁANIA DIHYDROERGOTAMINY NA UKŁAD KRWIOTWÓRCZY KRÓLIKA

Z Katedry Fizjologii Zwierząt Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Kierownik: prof. dr B. Gutowski

Z Katedry Fizjologii Zwierząt Wyższej Szkoły Rolniczej w Olsztynie

Kierownik: z-ca prof. dr W. Minakowski

W połowie ubiegłego stulecia *Köliker* oraz *Luschka* (16) stwierdzili, że w szpiku i śledzionie istnieje obfite unerwienie wegetatywne. W ciągu stu lat, które minęły od tego faktu, wykonano szereg badań odnoszących się do wpływów pobudzenia układu współczulnego lub przywspółczulnego na układ krwiotwórczy i krew. Badania te, ze względu na stosowaną metodykę, można podzielić na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowią prace dotyczące zmian krwi i narządów krwiotwórczych przy drażnieniu lub też przecinaniu nerwów dochodzących do szpiku i śledziony, oraz drażnieniu w ogóle ośrodków centralnego układu nerwowego. Drugą grupę stanowią badania wpływu środków sympatykomimetycznych i parasympatykomimetycznych na układ krwiotwórczy i krew obwodową.

Omawiając pierwszą grupę badań należy wymienić pracę *Tumasa* (16), który już w 1884 r. stwierdził, że przecięcie nerwu kulszowego u psa, powoduje zanik szpiku w kościach odnośnej kończyny. *Morikawa* (20) przecinając zwoje pnia współczulnego, stwierdził zwiększenie się ilości czerwonego szpiku, wycinając zaś zwoje przywspółczulne w części krzyżowej — zmniejszenie się ilości czerwonego szpiku w kościach kończyny tylnej. Na podstawie swoich badań *Morikawa* wyciąga wniosek, że układ przywspółczulny pobudza procesy krwiotwórcze, zaś układ współczulny może je hamować. Do przeciwnych zupełnie wniosków doszli *Muto* i *Dohi* (21). Badając wpływ przecinania nerwów błędnych i współczulnych, stwierdzili oni, że nerwy błędne hamują natomiast nerwy współczulne pobudzają leukopoezę. Wymienieni badacze oraz *Beer* (1) stwierdzili ponadto, że przecięcie nerwu błędnego i współczulnego nie zmienia leukocytozy, która pojawia się po wstrzyknięciu białka bakteryjnego. Z polskich badaczy w 1911 r. *Skurczewski* i *Wasserberg* stwierdzają (24), że drażnienie nerwów błędnych i współczulnych nie wpływa na skład krwi zwierząt doświadczalnych. W 13 lat później *Filiński* (11), wykonując badania na psach stwierdza, że drażnienie nerwu błędnego powoduje w naczyniach krwionośnych ucha spadek, a w naczyniach krezki — wzrost ogólnej liczby krwinek białych. Przeciwnie wyniki otrzymał *Filiński* podczas drażnienia nerwu trzewnego. Nie stwierdzając jednak zmian jakościowych w obrazie krwi, wyciągnął on wniosek, że drażnienie nerwu błędnego i współczulnego nie wpływa hamująco lub pobudzająco na

hematopoezę, a stwierdzone zmiany w liczbie krwinek białych zależą od rozmieszczenia ich w organizmie. W 1930 r. *Czubalski* (10) potwierdza spostrzeżenia *Filińskiego* i wykazuje, że drażnienie obwodowego końca nerwu błędnego, powoduje szereg charakterystycznych zmian w składzie i właściwościach krwi wywołując w krwi żyłnej wybitną trombopenię i leukopenię, z trombocytozą i leukocytozą w krwi z naczyń krezki. Rozszerzając swoje badania na krzepliwość, badanie surowicy itd., *Czubalski* stwierdził między innymi, że drażnienie nerwu błędnego lub współczulnego nie powoduje zmian w liczbie erytrocytów.

W drugiej grupie badań na czoło wysuwają się prace poświęcone wpływom adrenaliny i acetylocholino na krew i układ krwiotwórczy. Liczne badania wykazały, że wstrzyknięcie adrenaliny daje krótkotrwałe zmniejszenie się liczby leukocytów, poczym następuje wzrost ogólnej liczby leukocytów początkowo z limfocytozą a następnie z neutrocytozą. Limfocytozę, otrzymaną w pierwszym okresie po podaniu adrenaliny, tłumaczono początkowo wyrzucaniem limfocytów ze śledziony do krwi. Dalsze jednak prace z wycięciem (5, 6), oraz badaniem rentgenologicznym śledziony przy użyciu środka kontrastowego (19), wykazały całkowity brak zależności między zmianami we krwi po adrenalinie, a śledzioną. Badania *Bogdanika* (7) wykazały ponadto, że pojawienie się poadrenalinowej leukocytozy jest osłabione w narkozie luminalowej, zaś całkowicie zniesione w narkozie eterowej. Zmiany w obrazie krwi po adrenalinie, usiłowano tłumaczyć jako wynik zagęszczenia lub też zmienionego rozmieszczenia leukocytów. Badania jednak *Walterhöfera* (26), *Schoena* i *Berchtolda* (wg 15), *Mandelstamma* (19), *Beera* (1, 2) i innych, zwróciły uwagę na pobudzenie procesów krwiotwórczych po wstrzyknięciu adrenaliny. Wykazano, że iniekcja adrenaliny powoduje pobudzenie układu białokrwinkowego w szpiku. *Ghadially* (14) badał wpływ wielokrotnych iniekcji adrenaliny na krew i układ krwiotwórczy królika. Wstrzykiwał on królikom adrenalinę trzy razy dziennie przez 5 dni tygodnia w czasie od 9 do 47 dni. W krwi, śledzionie i węzłach chłonnych stwierdził on nieznaczne tylko zmiany. Szpik zwierząt doświadczalnych był bardziej czerwony i zawierał więcej składników komórkowych niż szpik zwierząt kontrolnych. Jakkolwiek *Ghadially* stwierdził ogólne pobudzenie szpiku, to jednak nie zauważył on specjalnej reakcji jakiegoś układu, gdyż wszystkie komórki jednako zwiększały swoją liczbę.

Poza pracami *Colombo* i *Vittone* (8) oraz *Bernsmeiera* (6), którzy badali wpływ środków sympatykolytycznych na poadrenalinową leukocytozę, nie znaleźliśmy w dostępnym nam piśmiennictwie prac, omawiających wpływ sympatykolytycznych środków na układ krwiotwórczy. W przytoczonych niżej badaniach własnych jako środka sympatykolytycznego użyliśmy dihydroergotaminę „Sandoz“ (DHE). Dihydroergotamina podobnie jak ergotamina posiada wybitne cechy sympatykolytyczne a w porównaniu do alkaloidów grupy sporyszu jest znacznie mniej toksyczna i silniej działająca na ośrodkowy i obwodowy układ współczulny.

#### METODYKA

Badania wykonano na królikach samcach rasy mieszanej w wieku 1 roku. Dihydroergotaminę „Sandoz“ (DHE 45) wstrzykiwano podskórną w dawkach: 0,5, 0,25 i 0,05 miligrama na kg wagi królika. Badania wykonano w 3 grupach doświadczalnych.

nych. I-a grupa: króliki otrzymywały jednorazową iniekcję DHE w dawce 0,25 lub 0,5 mg/kg wagi ciała. Badania krwi wykonano przed iniekcją oraz w 15 minut, 1 godz. i 2 godz. po iniekcji. Szpik pobierano przed iniekcją i w 2 godz. po iniekcji. II-a grupa: DHE wstrzykiwano trzykrotnie w dawce jak w grupie I-ej, w odstępach dwugodzinnych. Krew do badania pobierano przed pierwszą iniekcją oraz w 15 min., 1 godz. i 2 godz. po każdej iniekcji. III-a grupa: DHE wstrzykiwano 2 razy w ciągu doby (co 12 godzin) przez 3 tygodnie w jednorazowej dawce 0,05 mg/kg wagi ciała. Normę krwi i szpiku ustalono przed doświadczeniem. W czasie wstrzykiwania DHE pobierano krew co 5 dni oraz szpik po zakończonym doświadczeniu.

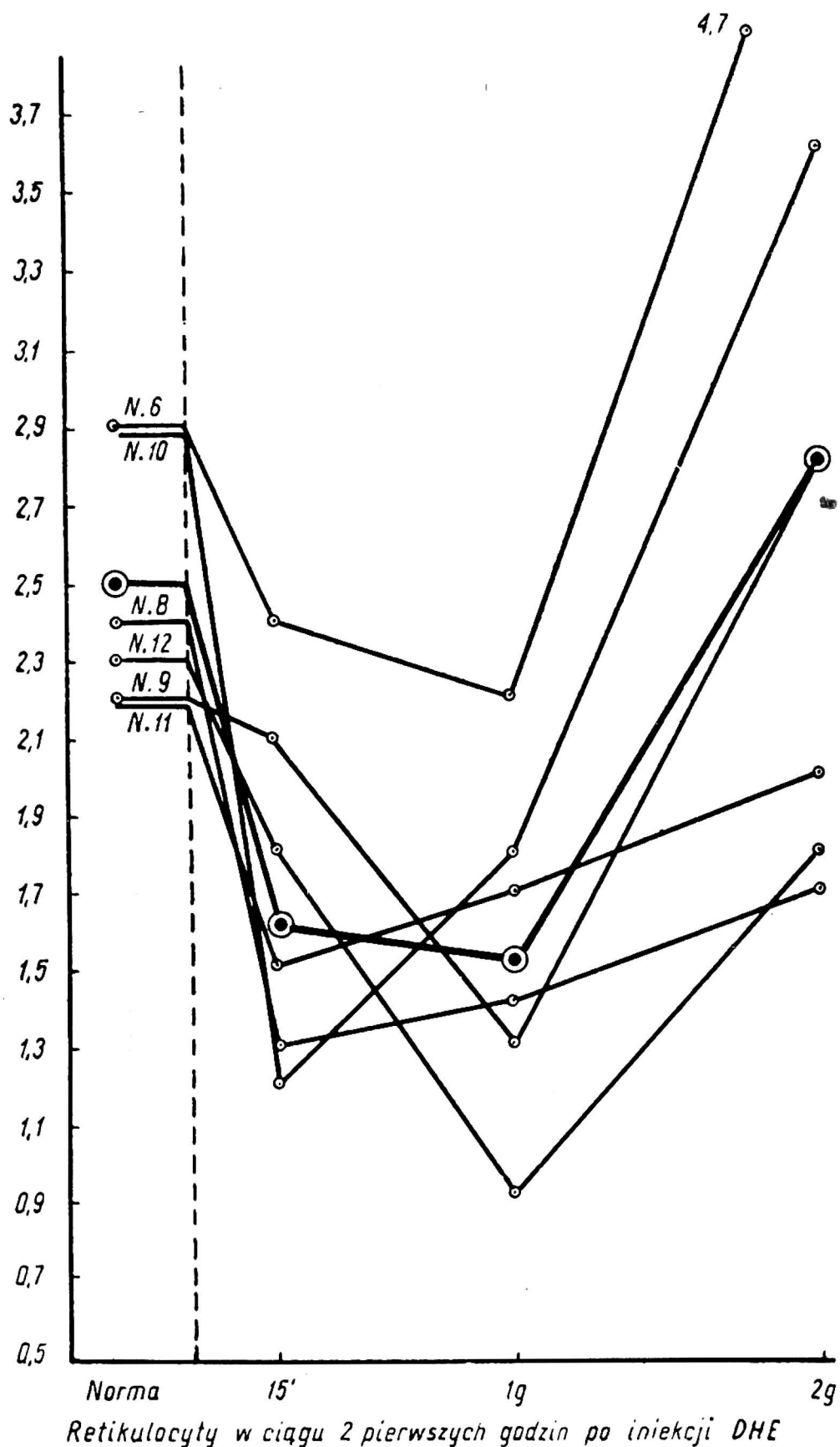
Badania krwi obejmowały: 1. Obliczanie liczby erytrocytów i leukocytów w  $1 \text{ mm}^3$  krwi. 2. Obliczanie retikulocytów. 3. Obliczanie ilości hemoglobiny. 4. Obliczanie wskaźnika hematokrytowego. 5. Obliczanie hemogramu (składu procentowego leukocytów). Szpik pobierano przyżyciowo z guza siedzeniowego lub guza biodrowego miednicy. Rozmazy szpiku i krwi barwiono metodą May-Grünwald-Giemzy. Retikulocyty obliczano na rozmazie barwionym przyżyciowo 1% błękitem Nilu. Hemoglobinę obliczano fotokolorymetrycznie. Liczbę erytrocytów i leukocytów obliczano w mieszalnikach Potaina i komorach Bürkera. W celu zmniejszenia błędu doświadczalnego, krew pobierały jednocześnie i badały 2 osoby. Jako wynik brano średnią dwóch obliczeń.

## W PŁY W DHE NA ERYTROPOEZE

### W y n i k i

Badanie liczby erytrocytów w  $1 \text{ mm}^3$  krwi przed iniekcją oraz po iniekcji DHE (w dawce 0,25 i 0,5 mg/kg wagi królika), wskazuje na nieznaczne zwiększenie ilości erytrocytów w czasie 2 godzin po zastrzyku. Wzrost liczby erytrocytów w  $1 \text{ mm}^3$  krwi wystąpił po 15 minutach, 1 godzinie i 2 godzinach po zastrzyku DHE i wynosił około 200 000 w  $1 \text{ mm}^3$ . Należy podkreślić, że wzrost ten występował bardzo regularnie u wszystkich badanych królików. Ponieważ pobierania krwi dokonywano jednocześnie 2 mieszalnikami i liczono erytrocyty w 2 komorach Bürkera, zwiększenie liczby erytrocytów można przyjąć jako wielkość wykraczającą poza błąd doświadczalny. Kontrolne badanie liczby erytrocytów po 4 godzinach od wstrzyknięcia DHE wykazały powrót do normy. U tych samych królików badano jednocześnie ilość retikulocytów w krwi obwodowej. Jak wykazuje ryc. 1 w 15 minut po iniekcji DHE następuje znaczny spadek ilości retikulocytów w krwi wszystkich badanych królików. Po dwóch godzinach ilość retikulocytów we krwi wraca do normy.

Porównanie mielogramów wykonanych przed doświadczeniem i w 2 godziny po iniekcji DHE, wskazuje zwiększenie procentowej ilości komórek układu erytroblastycznego, przy zmniejszeniu się ilości komórek układu mieloblastycznego (tab. 1). Z wartości tych jednak nie można wyciągnąć wniosków, czy wchodzi tu w grę obniżenie aktywności krwiotwórczej układu mieloblastycznego, czy też zwiększenie aktywności układu erytroblastycznego. W związku z tym rozpatrzono poszczególne układy oddzielnie wykreślając krzywe rozwoju (dojrzewania) komórek w każdym układzie. Przyjmując wszystkie erytroblasty za 100% wykreślono na ryc. 2 wzajemny stosunek poszczególnych komórek układu erytroblastycznego przed doświadczeniem i w 2 godziny po iniekcji DHE. Jak wykazuje porównanie tych krzywych, po DHE zwiększa się znacznie ilość erytrobla-



Ryc. 1. Retikulocyty w krwi po DHE w dawce 0,25 mg/kg. (Linia gruba oznacza średnią dla 6 królików).

Fig. 1. Reticulocytes in the blood after DHE in a dose of 0.25 mg/kg. (The thick line determines the average for 6 rabbits).

stów wielobarwnych oraz zmniejsza się ilość erytroblastów bardziej dojrzałych, tj. kwasochłonnych. Najmłodsze komórki tego układu proerytroblasty, nie podlegają zmianom ilościowym po wstrzyknięciu DHE.



Wykres 3 przedstawia zachowanie się retikulocytów przy trzykrotnej iniekcji DHE w każdorazowej dawce 0,25 mg/kg wagi królika. Jak wynika z wykresu pierwsza iniekcja powodowała gwałtowny spadek retikulocytów, następna gwałtowny, krótkotrwały wzrost i trzecia iniekcja — powtórny krótkotrwały spadek z późniejszym wzrostem.

Tabela I

Szpic u królików przed doświadczeniem oraz po 2 godz. od iniekcji DHE

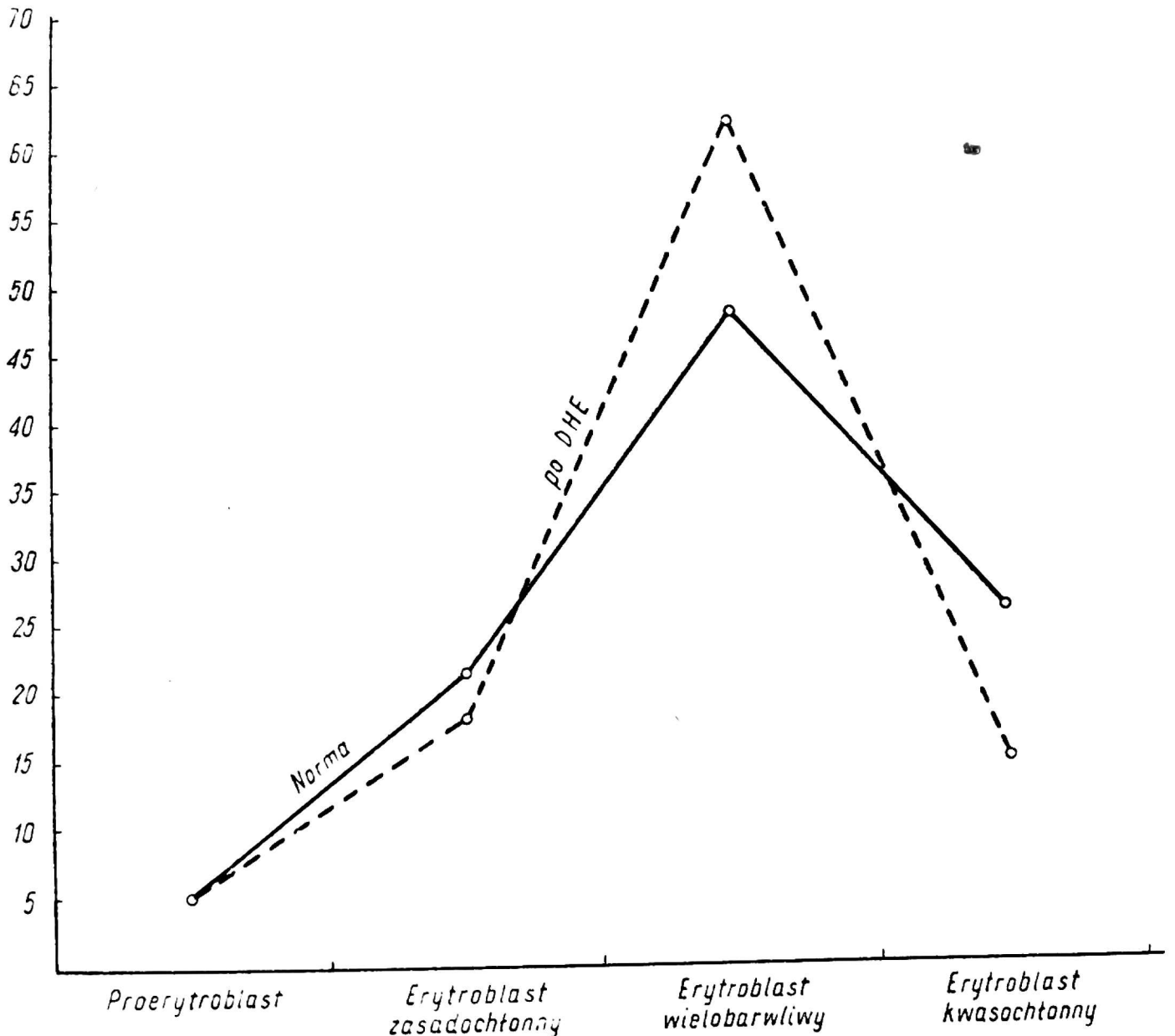
	Przed doświadczeniem	Po DHE
Proerytoblast . . . . .	2,1	2,4
Erytoblast zasadochłonny (bazofil.) . . . . .	8,7	8,9
„ wielobarwny (polichrom.) . . . . .	19,8	30,8
„ kwasochłonny (ortochrom.) . . . . .	10,5	7,6
Razem układ erytroblastyczny .	41,1	49,7
Mieloblast . . . . .	0,4	0,4
Promielocyt . . . . .	1,2	1,3
Mielocyt neutrofil. . . . .	5,3	5,6
„ eozynofil. . . . .	0,3	0,5
„ bazofil. . . . .	0,3	0,1
Metamielocyt neutrofil. . . . .	8,9	12,6
„ eozynofil. . . . .	0,5	0,5
„ bazofil. . . . .	0,3	0,3
Pałeczkiwiec neutrofil. . . . .	12,1	10,0
„ eozynofil. . . . .	0,5	0,5
„ bazofil. . . . .	0,3	0,1
Segmentowany neutrofil. . . . .	12,3	3,1
„ eozynofil. . . . .	0,3	0,1
Razem układ mieloblastyczny .	42,7	35,1
Limfocyt . . . . .	14,3	10,9
Monocyt . . . . .	0,6	1,2
Plazmocyt . . . . .	0,2	0,4
Komórki siateczki (histiocyt) . . . . .	0,3	0,3
„ w podziale (mitoza) . . . . .	0,8	2,1
„ niezidentyfikowane . . . . .	0,0	0,3

Wstrzykiwanie DHE w dawce 0,05 mg/kg wagi, dwa razy w ciągu doby, przez okres 3 tygodni, nie wykazało istotnego wpływu na układ erytroblastyczny szpiku, oraz na liczbę erytrocytów, hemoglobiny i retikulocytów w krwi obwodowej.

### Omówienie wyników

W oparciu o ryc. 2 i dane liczbowe wskazujące wzrost liczby erytrocytów w 1 mm<sup>3</sup> krwi, oraz biorąc pod uwagę zwiększoną ilość komórek w podziale mitotycznym i brak zmian w ilości proerytoblastów, wycią-

gamy wniosek, że DHE pobudza erytropoezę nie przez wpływ na różnicowanie się macierzystych komórek mezenchymatycznych w kierunku układu erytroblastycznego, lecz przez pobudzenie do podziału erytroblastów wielobarwnych (wzrost ich liczby) i przyspieszenie dojrzewania erytroblastów kwasochłonnych (spadek ich liczby). Można przypuszczać, że pobudzenie do podziału erytroblastów wielobarwnych odbywa się na drodze humoralnej, ponieważ w tym okresie swego rozwoju nie są one



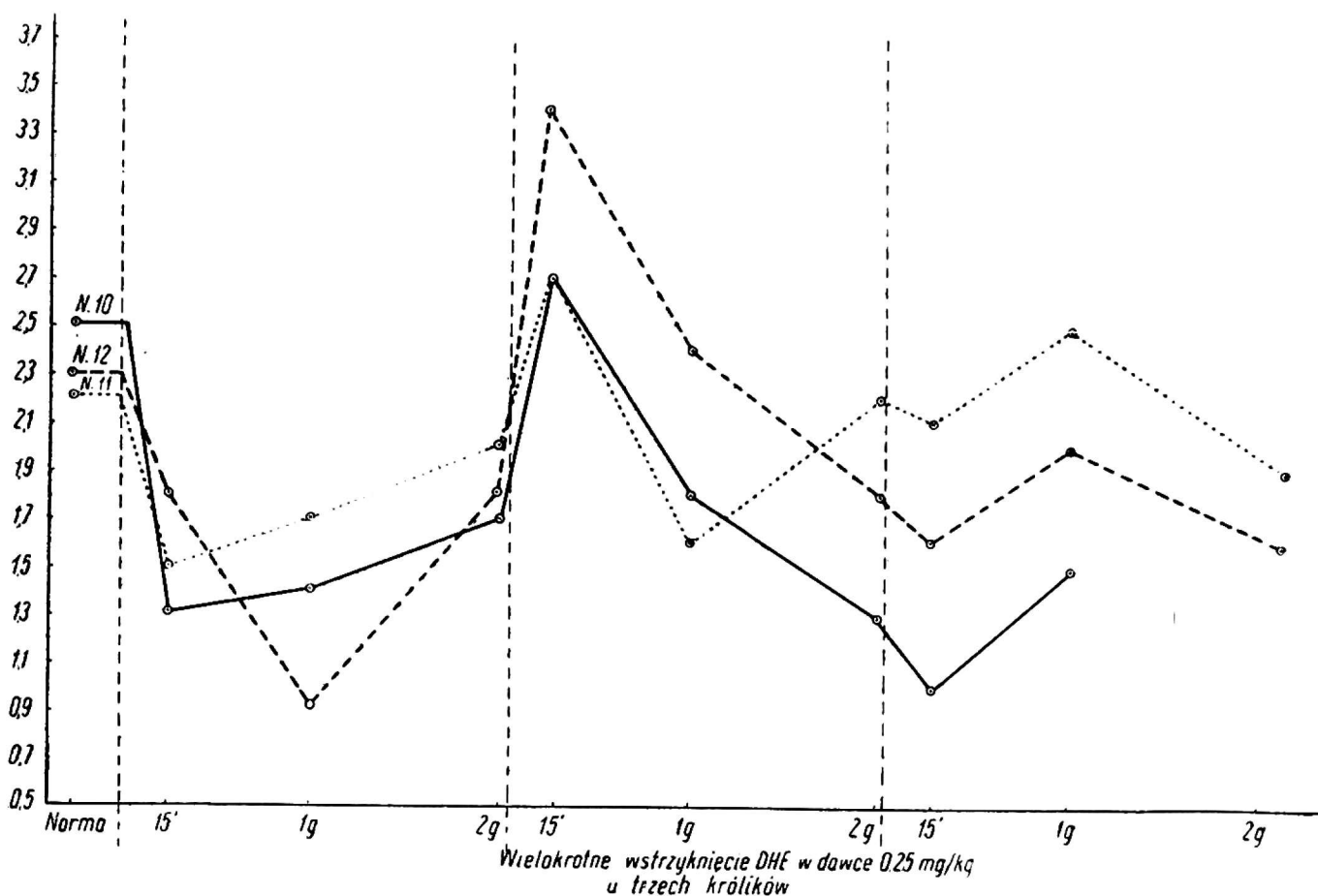
Ryc. 2. Krzywa rozwoju komórek układu erytroblastycznego w szpiku w normie i po DHE w dawce 0,25 mg/kg.

Fig. 2. The curve of the development of the cells of erythroblastic system in the bone-marrow during normal conditions and after DHE in a dose of 0.25 mg/kg.

morfologicznie powiązane z układem nerwowym. Należy podkreślić, że taki proces pobudzenia układu erytroblastycznego ma miejsce nie we wszystkich przypadkach wzmożonej erytropoezy. Krzymowski (18) badając szpik i krew cieląt wykazał, że gdy u noworodków występuje zmiana charakteru krzywej rozwoju erytroblastów to u cieląt starszych, bardzo wyraźnie wzmożonej erytropoezie (liczba erytrocytów około 100% wyższa niż u krów dorosłych) nie towarzyszy zmiana krzywej rozwoju komórek układu erytroblastycznego. Krzymowski wyciągnął stąd wniosek, że w tym

ostatnim przypadku pobudzenie układu erytroblastycznego odbywa się na drodze stymulacji komórek mezenchymy w kierunku wzmożonego przekształcenia ich w proerytroblasty. W tym oświetleniu można przypuszczać, że inny jest mechanizm długotrwałej wzmożonej erytropoezy w wypadku cieląt, a inny gdy erytropoeza jest pobudzana w krótkim czasie, co miało miejsce w naszych badaniach.

Gwałtowny spadek liczby retikulocytów stwierdzany w 15 min. po iniekcji DHE, może być wynikiem wpływu zapory szpikowej wstrzymującej wypuszczanie do krwi obwodowej nowych retikulocytów, lub też



Ryc. 3. Retikulocyty w krwi po trzykrotnym wstrzyknięciu DHE w dawce 0,25 mg/kg (trzy króliki).

Fig. 3. Reticulocytes in the blood after three injections of DHE in a dose of 0.25 mg/kg (3 rabbits).

może wynikać z pobudzenia procesu dojrzewania retikulocytów. Na ryc. 3 stwierdza się wzrost liczby retikulocytów po drugiej iniekcji. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że w ostatnim przypadku wchodzi w grę działanie zapory szpikowej, która po drugiej iniekcji przekazała do krwi znaczną ilość retikulocytów. Uwzględniając jednak dalszy spadek retikulocytów następujący po wzroście, oraz zmianę charakteru krzywej dojrzewania komórek układu erytroblastycznego w szpiku, wydaje się możliwe wyciągnięcie wniosku, że sympatykolityczne działanie DHE w odniesieniu do układu erytroblastycznego, sprowadza się do: a) pobudzenia procesu dojrzewania komórek układu erytroblastycznego, b) zmiany działania zapory szpikowej tj. ściślej zapory układu erytroblastycznego.

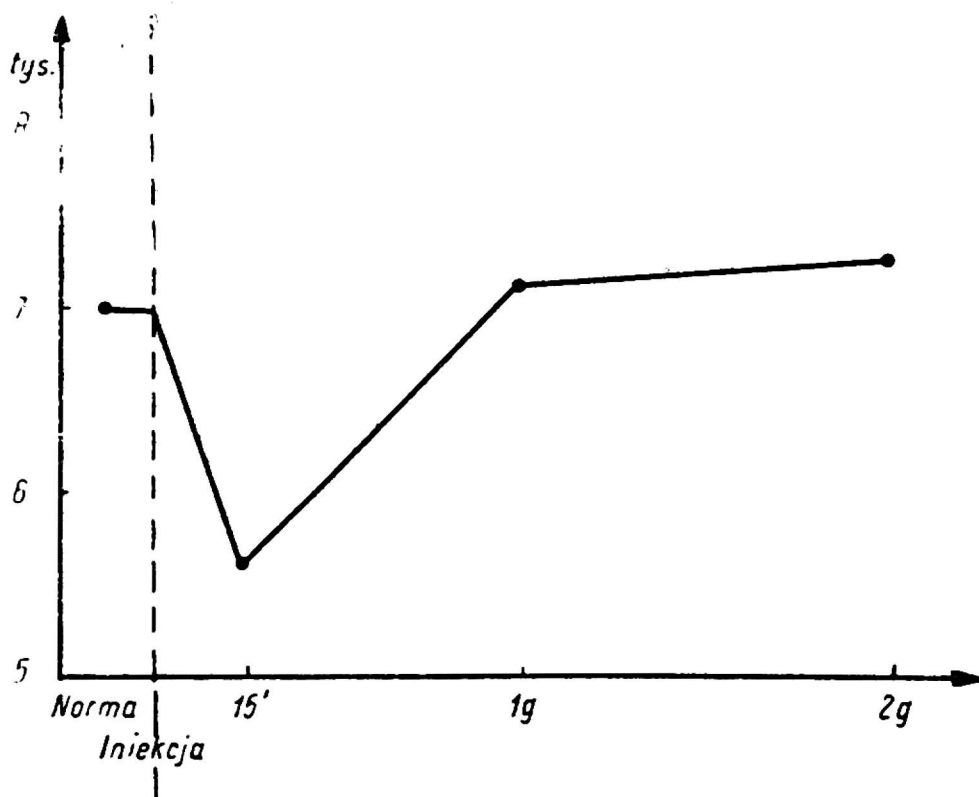
Na podstawie naszych badań nie można jeszcze wyjaśnić, czy pobudzenie procesów dojrzewania erytroblastów i retikulocytów odbywa się w związku z działaniem czynników wyzwolonych w samym układzie

krwiotwórczym, czy też przez działanie czynników humoralnych wywołanych w innych narządach za pośrednictwem układu nerwowego. Zaznaczyć jednak należy, że wyniki *Pintona* i *Grassiniego* (23) wskazują na fakt, że otrzymany z osocza po upustach tzw. „erythropoietic stimulating factor“ posiada zdolność przyspieszania procesów dojrzewania retikulo-cytów. Ponieważ w naszych badaniach uzyskaliśmy również przyspieszenie procesu dojrzewania komórek układu erytroblastycznego, ale wyłącznie przez stosowanie środka działającego na układ nerwowy wegetatywny, można przypuszczać, że pobudzenie procesu dojrzewania komórek układu erytroblastycznego odbywa się najogólniej biorąc na drodze nerwowo-humoralnej, zaś drogi tego pobudzenia mogą być różne w zależności od czynników pobudzających.

#### W PŁY W D H E N A L E U K O P O E Z Ę

#### W y n i k i

Jednorazowe wstrzyknięcie DHE w dawce 0,25 mg/kg wagi królika, powoduje wyraźne zmniejszenie się ogólnej liczby leukocytów w  $1 \text{ mm}^3$



Ryc. 4. Liczba leukocytów w  $1 \text{ mm}^3$  krwi po jednorazowej iniekcji DHE w dawce 0,25 mg/kg (średnia dla 6 królików).

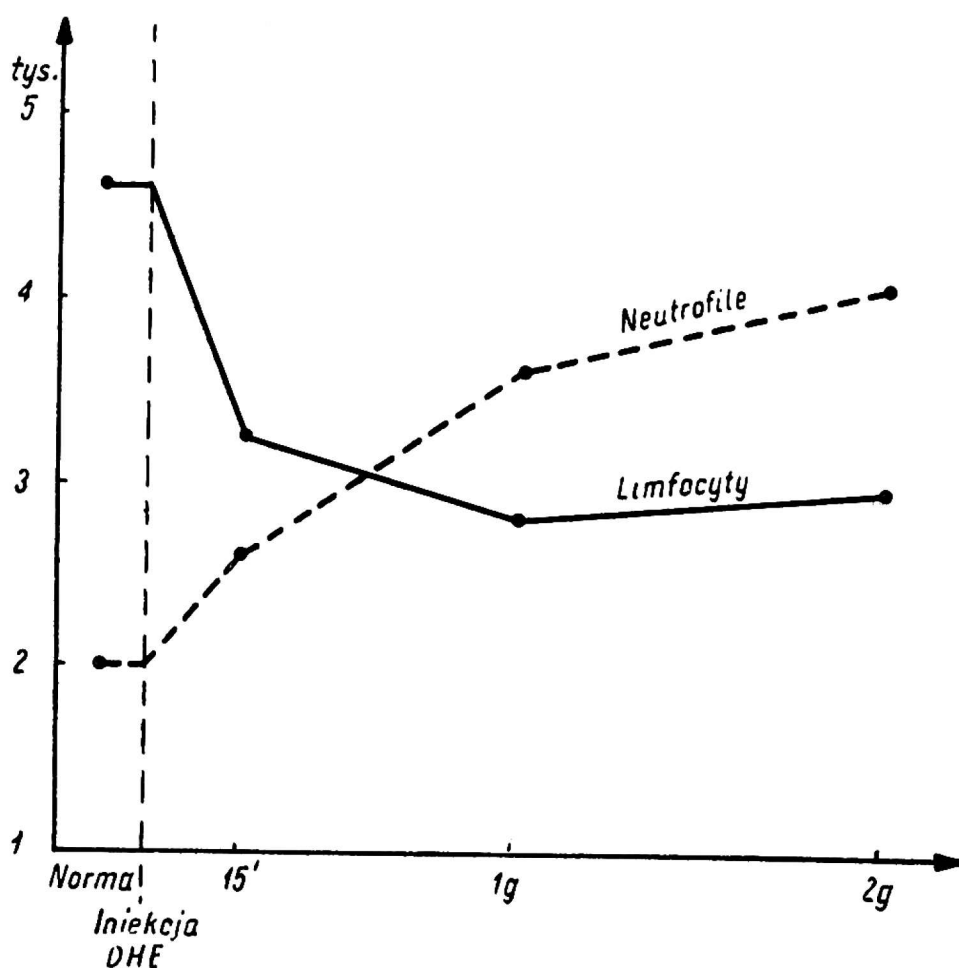
Fig. 4. The number of leukocytes in  $1 \text{ mm}^3$  of blood after a single injection of DHE in a dose of 0.25 mg/kg (average for 6 rabbits).

krwi po 15 minutach od iniekcji oraz powrót do stanu wyjściowego po 1 godzinie (ryc. 4).

Po obliczeniu bezwzględnych wartości liczbowych dla granulocytów i limfocytów stwierdza się, że spadek liczby limfocytów w 15 min. po iniekcji jest wynikiem limfopenii przy istniejącej w tym czasie neutrocytozie (ryc. 5). Porównanie wykresu 4 z wykresem 5 wskazuje, że powrót



do normy ogólnej liczby leukocytów po 1 godzinie, związany jest wyraźnie z neutrocytozą przy ciągle jeszcze trwającej limfopenii. Z wykresu 5 wynika, że bezwzględna liczba limfocytów spada nie tylko w ciągu pierwszych 15 minut po iniekcji (okres leukopenii ryc. 4), ale spada również w czasie pierwszej godziny. Po upływie godziny od iniekcji DHE, liczba limfocytów w  $1 \text{ mm}^3$  krwi wynosi średnio 2800 czyli spada o 40% w stosunku do normy (ryc. 5). Biorąc również pod uwagę względne wielkości wyrażone w procentach stwierdza się, że po godzinie od iniekcji DHE, ilość limfocytów spada z 64 do 38% (ryc. 6). Badanie krwi po 2 godzinach



Ryc. 5. Bezwzględna ilość limfocytów i neutrofilów w  $1 \text{ mm}^3$  krwi w tysiącach, po jednorazowej iniekcji DHE w dawce  $0,25 \text{ mg/kg}$  (średnia dla 6 królików).

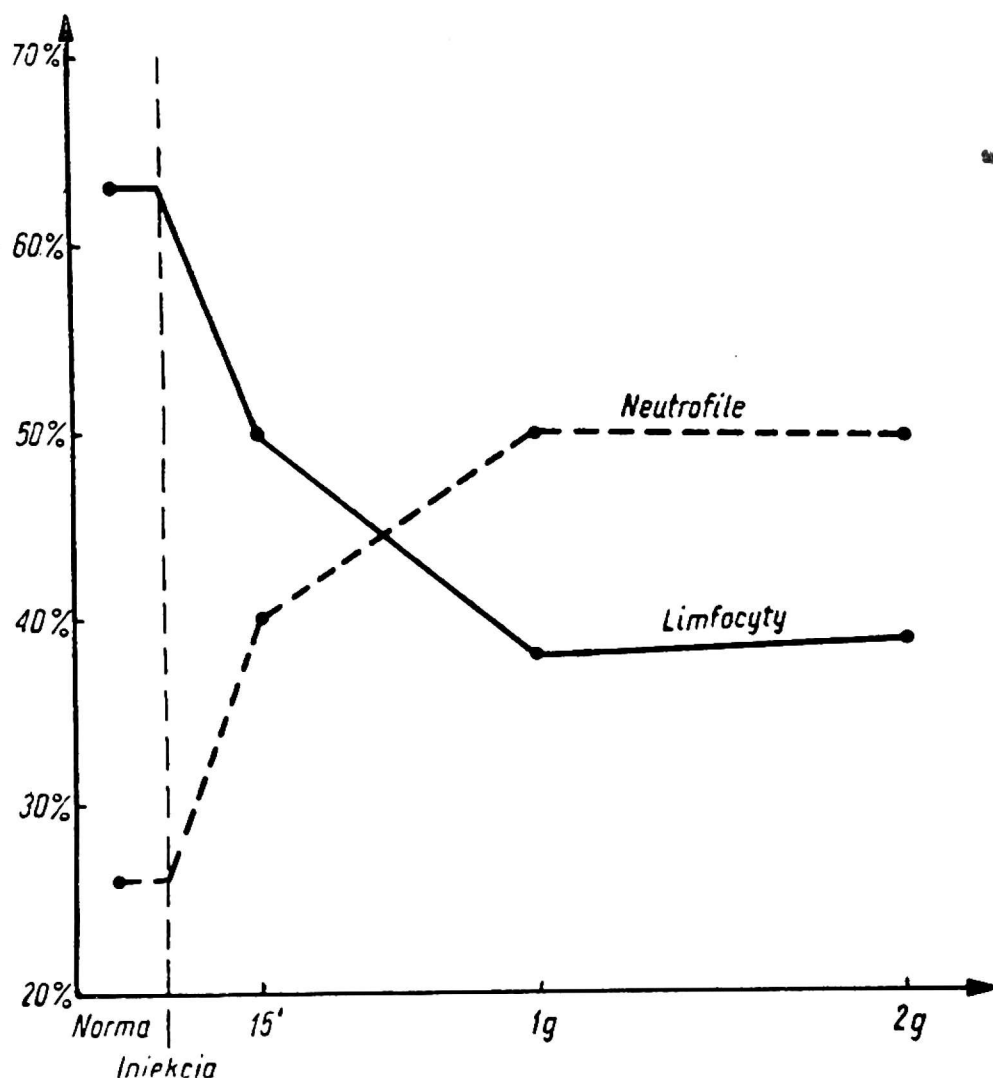
Fig. 5. Absolute number of lymphocytes and neutrophils in  $1 \text{ mm}^3$  of blood in thousands of cells after each injection of DHE in a dose of  $0.25 \text{ mg/kg}$  (average for 6 rabbits).

od zastrzyku DHE wykazuje na utrzymywanie się liczby limfocytów na tym samym poziomie jaki stwierdzało się po 1 godz. od iniekcji.

Przeciwstawnie zachowują się w tym czasie neutrofile. Gdy przed iniekcją liczba ich wynosiła średnio 2000 w  $1 \text{ mm}^3$  krwi, to po 1 godzinie od iniekcji liczba ich wzrasta do 3600 a po 2 godzinach do 4000 w  $1 \text{ mm}^3$  krwi (ryc. 5). Podobny wzrost stwierdza się przy porównaniu względnych wartości wyrażonych w procentach (z 26% do 50% — ryc. 6).

Jest rzeczą charakterystyczną, że mimo tak silnie zaznaczonej neutrocytozy, nie stwierdza się w krwi przesunięcia obrazu w lewo. Badanie szpiku przed doświadczeniem i po 2 godzinach od iniekcji DHE, wykazuje w mie-logramie ogólne zmniejszenie się procentowej wartości komórek układu

mieloblastycznego (tab. 1). Przyjmując wszystkie granulocyty wliczone do mielogramu za 100% obliczono stosunek między poszczególnymi formami rozwojowymi w ramach tego układu. Wyrażając ten stosunek w procentach wykreślono krzywą przedstawiającą rozwój (dojrzewanie) komórek układu mieloblastycznego (ryc. 7). Jak wynika z porównania krzywej rozwoju przed doświadczeniem z krzywą rozwoju granulocytów po stosowaniu DHE, najmłodsze formy komórkowe, tj. mieloblasty i pro-



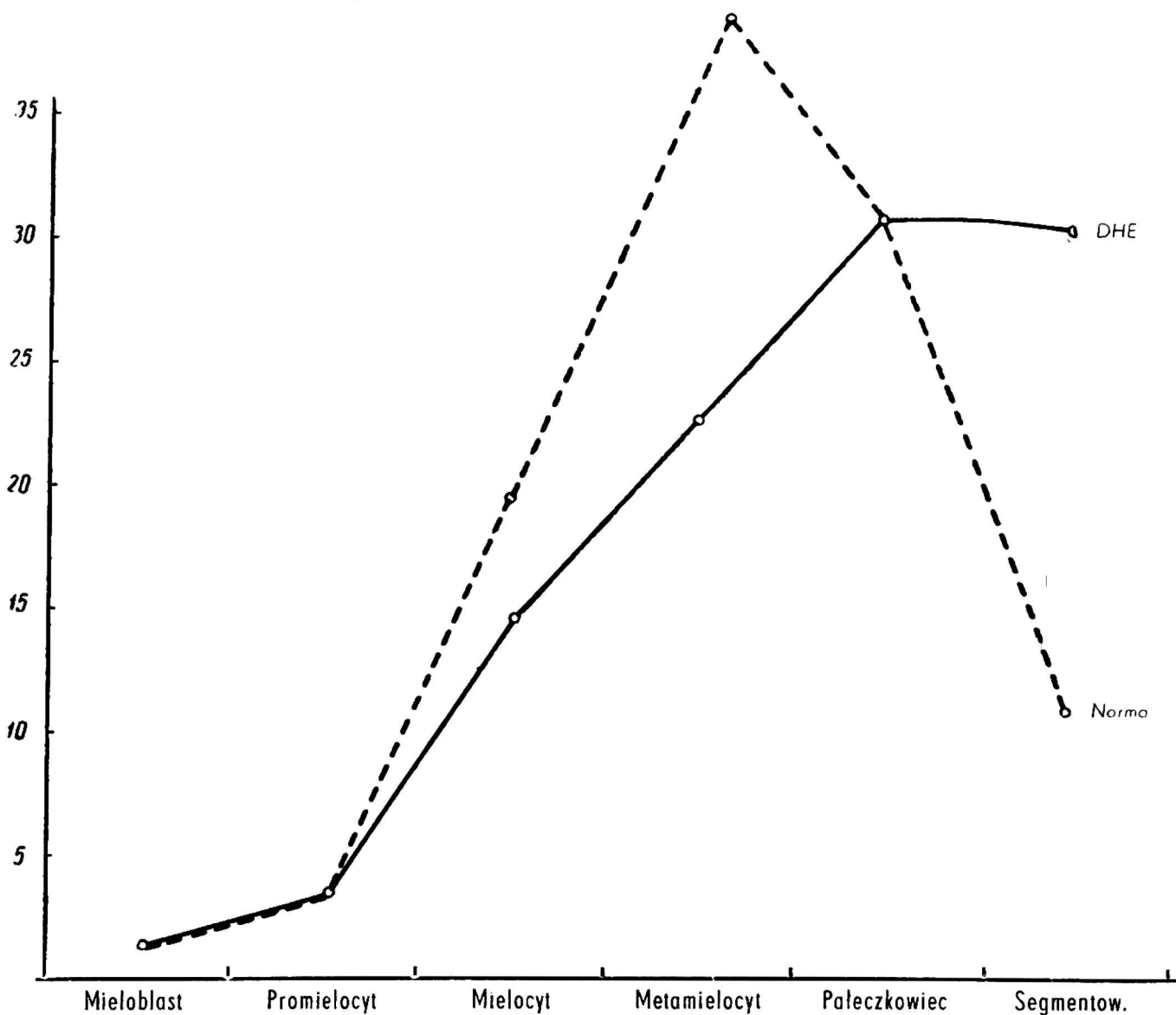
Ryc. 6. Względna ilość limfocytów i neutrofilów w 1 mm<sup>3</sup> krwi w % po jednorazowej iniekcji DHE w dawce 0,25 mg/kg (średnia dla 6 królików).

Fig. 6. Relative number of lymphocytes and neutrophils 1 mm<sup>3</sup> of blood in % after a single injection of DHE in a dose of 0.25 mg/kg (average for 6 rabbits).

mielocyty pozostaje na tym samym poziomie przed doświadczeniem i po iniekcji DHE. Omawiane krzywe wykazują jednak różnice w poziomie mielocytów, metamielocytów i granulocytów segmentowanych. Wzrost ilości mielocytów i metamielocytów oraz spadek ilości granulocytów segmentowanych stwierdza się po stosowaniu DHE.

Szczególnie wyraźny jest spadek ilości granulocytów segmentowanych. Uwzględniając wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów we krwi po 2 godz. od iniekcji DHE, oraz wyniki badania szpiku, można wyciągnąć wniosek, że neutrocytoza we krwi po DHE związana jest z pobudzeniem procesów rozwojowych granulocytów na etapie mielocyt — granulocyt segmentowany.

Przy trzykrotnej iniekcji DHE w odstępach dwugodzinnych stwierdzono, że w 15 minut po drugiej iniekcji nastąpił spadek ogólnej liczby leukocytów podobny do tego jaki wykazano po 1-ym zastrzyku DHE. Pomiar liczby leukocytów po 2 godzinach od czasu drugiej iniekcji, wykazał zwiększoną ich liczbę o około 26% w stosunku do normy. Trzecia kolejna iniekcja po upływie 2 godz. od drugiej iniekcji, dała po 15 minutach nieznaczny już tylko spadek ogólnej liczby leukocytów, a badanie wykonane



Ryc. 7. Krzywa rozwoju komórek układu mieloblastycznego w szpiku w normie i po DHE w dawce 0,25 mg/kg.

Fig. 7. The curve of development of the cells of myeloblastic system in the bone-marrow in normal conditions and after DHE in a dose of 0.25 mg/kg.

po 1 i po 2 godzinach od iniekcji wykazało powrót do stanu jaki stwierdzało się przed trzecim zastrzykiem DHE (poziom leukocytów pozostał o 26% wyższy od normy).

Wstrzykiwanie DHE w dawce 0,05 mg/kg wagi królika, dwa razy w ciągu doby, przez okres trzech tygodni, nie spowodowało istotnych zmian we krwi poza niewielkim wzrostem liczby neutrofilów i nieznacznym obniżeniem się liczby limfocytów. Również badanie szpiku przed iniekcją i po zakończeniu badań nie wykazało zmian w mielogramie.

## O m ó w i e n i e   w y n i k ó w

Wstrzyknięcie królikom DHE w dawce 0,25 lub 0,5 mg/kg wagi powoduje wyraźną limfopenię oraz neutrocytozę. Zmianom tym towarzyszy pobudzenie w szpiku procesów dojrzewania granulocytów w końcowych fazach rozwojowych, oraz brak młodych form granulocytów w krwi obwodowej. Ten brak przesunięcia obrazu krwi w lewo mimo wyraźnej neutrocytozy wskazuje na to, że zaporą szpikowa w odniesieniu do układu mieloblastycznego nie wykazuje jakichkolwiek zmian po iniekcji DHE.

Według badań *Sokołowskiej* (25), która badała wpływ DHE na gospodarkę węglowodanową, dawka 0,25 mg/kg wagi królika powoduje obniżenie się poziomu adrenaliny w krwi badanego królika, zaś dawka 0,5 mg/kg daje wzrost poziomu adrenaliny. W naszych jednak badaniach obie dawki DHE dawały bardzo zbliżone do siebie wyniki. Spowodowana jednak przez DHE krótkotrwała leukopenia oraz występująca po niej neutrocytoza z limfopenią, nie są zmianami charakterystycznymi ani dla wstrzyknięć adrenaliny ani też dla drażnienia nerwów błędnych lub współczulnych. Uwzględniając stwierdzaną limfopenię można przypuszczać, że mechanizm, który reguluje skład krwi krążącej jest powiązany przez układ wegetatywny z układem hormonalnym zespołu przysadkowo nadnerczowego. Wniosek ten jednak wymaga potwierdzenia doświadczalnego.

Należy podkreślić, że już w 1911 r. *Skurczewski* i *Wasserberg* (24) starali się wyjaśnić, czy zmiany w składzie krwi, występujące pod wpływem adrenaliny, atropiny i pilokarpiny, pozostają w jakimś związku z czynnością układu sympatycznego i parasympatycznego. W oparciu o swoje badania wyciągnęli jednak niepotwierdzone później wnioski, że wprowadzenie do ustroju adrenaliny, atropiny i pilokarpiny wpływa na układ krwiotwórczy nie za pośrednictwem układu nerwowego, lecz na drodze bezpośredniego działania chemicznego. Późniejsze jednak badania (1, 3, 7 i inni) wykazały niezbicie, że układ wegetatywny odgrywa zasadniczą rolę w procesach regulujących leukopoezę, chociaż nie wykluczyły istnienia czynników humoralnych, związanych z układem nerwowym i procesami krwiotwórczymi. Jeśli uwzględnić współczesne badania *Czernigowskiego* (9), *Jaroszewskiego* i innych (9 i inni) wskazujące rolę kory mózgowej w hematopoezie oraz liczne badania wykazujące wpływ hormonów na zmiany w krwi i w układzie krwiotwórczym, nasuwa się konieczność uznania szeroko pojętej nerwowo-humoralnej regulacji procesów leukopoetycznych, która wieloma różnymi drogami może odpowiadać na bodźce środowiska zewnętrznego.

T. К р з ы м о в с к и, С. И в а н с к а

### НЕРВНАЯ И ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРНЫХ ПРОЦЕССОВ У ЖИВОТНЫХ

#### I. Влияние симпатиколического действия дигидроэрготамина на кроветворную систему кролика

#### С о д е р ж а н и е

Произведено три серии опытов на кроликах самцах. Дигидроэрготамин „Sandoz“ (DHE 45) всprыскивался подкожно в дозе 0,05 мг на килограмм веса кролика. Исследовались костный мозг, количество эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов гемоглобина и гематокритовый показатель.



Установлено, что доза 0,5 или 0,25 мг DHE на один килограмм веса кролика вызывает:

1. Увеличение эритропоеза в силу ускорения созревания ортохроматических эритробластов и побуждение к митотическому делению полихроматических эритробластов (рис. 2 и табл. I)

2. Характеристическое изменение количества ретикулоцитов (рис. 1, 3).

3. Кратковременную лейкопению (рис. 4).

4. Отчётливую лимфопению и нейтроцитоз без перемещения картины крови в левую сторону (рис. 5 и 6).

5. Побуждение в костном мозгу процесса созревания гранулоцитов в заключительных стадиях развития (рис. 7).

T. Krzymowski, S. Iwańska

## NERVOUS AND HUMORAL REGULATION OF HEMOPOIETIC PROCESSES IN ANIMALS

### I. The influence of sympaticolytic action of dihydroergotamine on the hemopoietic system of a rabbit

#### Summary

Investigations were carried out on male rabbits in three experimental groups. Dihydroergotamine „Sandoz“ (DHE 45) was injected subcutaneously in a dose of 0,05 mg/kg. Bone marrow and the number of erythrocytes, leucocytes, reticulocytes, and the amount of hemoglobin and hematocrit index were examined. It was found that DHE in a dose of 0.5 or 0.25 mg/kg brings about the following:

1) stimulation of erythropoiesis by accelerating maturation of orthochromatic erythroblasts, and stimulation for mitotic division of polychromatic erythroblasts (fig. 2 and Table 1),

2) characteristic changes in the amount of reticulocytes (fig. 1, 3),

3) short-lasting leukopenia (fig. 4),

4) distinct lymphopenia and neutrocytosis without shifting of the blood picture to the left (fig. 5 and 6),

5) stimulation in the bone marrow of maturation processes of granulocytes in the terminal developmental phases (fig. 7).

#### PIŚMIENICTWO

1. Beer A. G.: Folia Haematol., 1942, 66, 223. — 2. Beer A. G.: Med. Klin., 1948, 43, 409. — 3. Behr C. H.: Zeit. f. Klin. Med., 1938, 133, 132. — 4. Behr C. H.: Zeitschr. f. Klin. Med., 1939, 136, 219. — 5. Benhamou E., Nouchy A.: Kongrzbil. I. Med., 1932, 64, 139. — 6. Bernsmeier, Becker: Dtsch. Arch. Klin. Med., 1953, 200, 464. — 7. Bogdanik T.: Centralna regulacja leukopoezy. Rozprawy Wydz. Lek. PAU, 1950, 12, 1. — 8. Colombo, Vittone: Rass. Neurol. Veget. (Ital), 1947, 5, 377. — 9. Czernigowski W. N., Jaroszewski A. J.: Woprosy nierwnej regulacji sistemi krowi, Moskwa 1953. — 10. Czubalski F.: Med. Dośw. i Społ., 1930, 11, 45.
11. Filiński W.: Med. Dośw. i Społ., 1924, 3, 45. — 12. Frey W.: Zeitschr. f. gesamte exper. Med., 1914, 3 i 1913, 2 (według 17). — 13. Frey W., Hagemann E.: Zeitschr. f. Klin. Med., 1921, 92 (wg 17). — 14. Ghadially F. N.: J. Endocrinol., 1953, 10, 9. —

15. *Heilmeyer L.*: Blūtkrankheiten, Berlin 1942. — 16. *Hermansky F.*: Čas. Lek. Čes., 1952, 91, 1481. — 17. *Kleczenski A.*: Leukocytoza w świetle czynności krwiotwórczych szpiku kostnego, Wrocław 1954. — 18. *Krzymowski T.*: Roczn. Nauk Rol. Seria E., 1958 (w druku). — 19. *Mandelstamm K.*: Virch. Arch., 1926, 261, 858. — 20. *Morikawa K.*: Klin. Wochenschr., 1938, 2, 57.

21. *Muto C., Dohi M.*: Kongrzbł. I. Med., 1936, 83, 385. — 22. *Okinaka S., Asai I., Morikawa K., Ino S.*: Klin. Wochenschr., 1938, 50, 17. — 23. *Pintor P. W., Grassini V.*: Acta Haematol., 1957, 17, 51. — 24. *Skurczewski W., Wasserberg P.*: Lwowski Tyg. Lek., 1911, 6, 349. — 25. *Sokołowska-Dekowa A.*: Acta Physiol. Pol., 1952, 3, 209. — 26. *Waltenhöfer G.*: Dtsch. Archiv. f. Klin. Med., 1921, 135 (wg 17). — 27. *Volicer F., Vesin P.*: Zeitschr. Klin. Med., 1932, 122, 57.

Otrzymano dnia: 31. VIII. 1958 r.