

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 16.

Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1972

SEAD BRKIĆ, MUZAHER MUJIĆ, SEID HUKOVIĆ I
HUSEIN KULENOVIĆ*

UTICAJ NUKLEOTIDA, AUTAKOIDA I TRANSMITORA NA
GLATKU MUSKULATURU KRVNIH ŽILA I PARENHIMA PLUĆA
IN VIVO I IN VITRO**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 9. IV 1971. godine)

U V O D

Glatka muskulatura krvnih žila, pluća i plućnog parenhima reagira na pojedine endogene aktivne supstance različito, zavisno od vrste životinje, vrste glatke muskulature, polaznog tonusa, parcijalnog pritiska kiseonika i ugljendioksida, kao i drugih uslova (Abraham et al., 1959, Daly, 1959, Huković et al., 1965).

Tonus i reakcije glatke muskulature plućnih arterija, vena, bronha i parenhima su od izvanrednog značaja u regulaciji disanja i cirkulacije krvi. Ove brze reakcije su rezultat djelovanja brojnih faktora, od kojih sigurno među najvažnije spadaju endogene supstance. Multifaktorijalni uzroci i multifaktorijalni izvršni organi daju kompleksne odnose, čija je analiza teška.

Cilj ovog rada je injicirati određen broj nukleotida, autakoida, transmittora i sve endogene supstance i promatrati njihov uticaj na sistemski i plućni krvni pritisak, sa jedne strane, i glatke mišiće plućnog parenhima žabe, sa druge strane. U prvom slučaju se promatra uticaj ovih supstanci in situ u uslovima normoksije, a u drugom slučaju na glatku muskulaturu izolovanih pluća žabe. Rezultati prve grupe eksperimenata komparirani su s onima dobijenim na izolovanim plućima žabe, kao pogodnom modelu za ispitivanja fizioloških osobina glatke muskulature pluća.

M E T O D A

Ispitivanja su izvedena na anesteziranim psima i na preparatima izolovanih i električki stimulisanih pluća žabe (*Rana ridibunda*. Pallas).

* Adresa autora: Institut za fiziologiju i Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet, Sarajevo.

** Ovaj rad je finansiran od Republičkog fonda za naučni rad SR BiH.

1. Ispitivanja sistema i plućnog pritiska

U prvoj grupi eksperimenata iskorištavani su psi težine 14—18 kg koji su anestetizirani intravenskim davanjem smješe hloraloze (0,059/kg) i uretana (0,59/kg). Jedan sat prije početka eksperimenta davan je morfijum hidrohlorid (2 mg/kg) supkutano.

Nakon preparisanja i intubiranja traheje, pluća su ventilisana pomoću Starlingove »Ideal«-pumpe sa frekvencom od 16/min i volumenom od 250—300 ml. U onim eksperimentima gdje nije otvaran grudni koš injiciran je dekametonijumjodid (0,25 mg/kg) u cilju preveniranja spontanijih disajnih pokreta. Pluća su ventilirana sobnim zrakom. Polietilenski kateter je uveden duboko u plućnu arteriju, a staklena kanila u arteriju femoralis. Krvni pritisci u arteriji pulmonalis i arteriji femoralis registrovani su pomoću živinih manometara na »Palmerovom« kimo grafu.

Poslije prethodnog testiranja injicirane su slijedeće spustance: acetilholin hlorid (1—5 ug/kg), histamin hidrohlorid (1—2 ug/kg), adrenalin hidrohlorid (30—150 ug/kg), natrijum adenozintrifosfat (20—50 ug/kg), natrijum adenozindifosfat (50—100 ug/kg) i natrijum adenozinmonofosfat (50—100 ug/kg).

Nakon stabilizacije pritiska u vremenu od 15—30 minuta određena je vrijednost pH u uzorku krvi (0,5—1 ml) uzetom iz arterije femoralis. Mjerenja su izvedena pomoću pH-metra (Vibrion-elektrometar, model 33 B/C 33 B) sa kapilarnim elektrodnom sistemom (model TBP-33) za održavanje stalne temperature.

2. Ispitivanja na plućnom parenhimu in vitro

U drugoj grupi eksperimenata izvršena su ispitivanja efekata derivata adenilne kiseline na izolovana pluća žabe (H u k o v i ć et al., 1965). U tu svrhu iskorištavana su pluća dekapitovane i despinalizovane žabe. U plućnu šupljinu uvođena je platinska elektroda za koju je na jednu stranu fiksirana medijastinalna strana pluća, koja se na drugoj strani, preko tankog končića, povezuje za polugu, a preko nje sa perom za registrovanje. Iskorištavana je frontalna pisaljka. Na poluzi pisaljke rastojanje je podešeno tako da se dobije povećanje omjera 1 : 6. Pluća su suspendovana u posudama za izolovane organe, čiji je volumen iznosio 40 ccm (17 eksperimenata), a iskorištavane su u izvjesnom broju (8 eksperimenata) i posude volumena 20 ccm. Za sve eksperimente iskorištavana je otopina slijedećeg sastava: NaCl 6,0 g, KCl 0,42 g, NaHCO₃ 0,3 g, CaCl₂ 0,47 g, glukoze 1,0 g i destilovane vode 1.000 ccm. Navedena otopina aerirana je smješom kiseonika i ugljendioksida čiji je omjer iznosio 95 : 5 volumnih procenata. Temperatura otopine održavana je pomoću termostata konstatntno i iznosila je 32°C ± 0,5°C. Pluća su podraživana električnim kvadratičnim stimulusom 10 V, 32 Hz i 2 milisekunde. Stimulus je ponavljan svake 4 minute u trajanju od 10 sekundi. Na svaki električni stimulus pluća se kontrahuju i daju pojedinačnu kontrakciju. Apsolutna visina kontrakcije je visina od mjesta polaska do vrha dobijene krivulje nakon kontrakcije. Bazalna linija pokazuje to-

nus pluća. Kao relativna visina kontrakcije računa se razlika u visini od vrha kontrakcione krivulje do bazalne linije. Kontrolna bazalna linija i visina kontrakcije određivane su u odnosu na tri prethodne kontrolne kontrakcije.

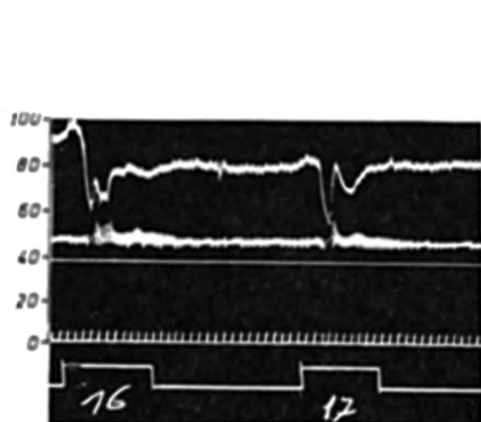
REZULTATI

I. Ispitivanje sistemskog i plućnog pritiska psa pod uticajem raznih supstanci

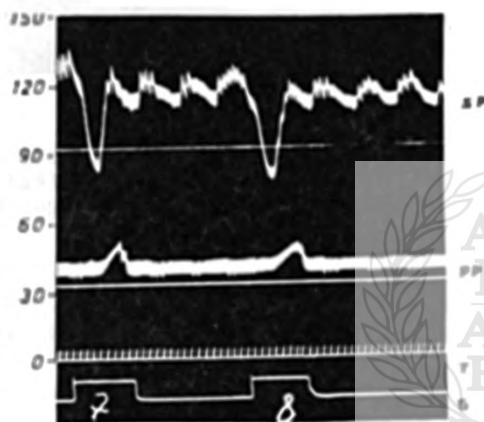
Efekti supstanci na plućni arterijski pritisak ispitivani su kod pasa u toku ventilacije pluća sobnim zrakom.

a) Uticaj acetilholina i histamina

Acetilholin i histamin izazivaju porast plućnog arterijskog pritiska i smanjenje sistemskog pritiska (Sl. 1 a i b).



Sl. 1a



Sl. 1b

Kinetogram sistemskog i plućnog arterijskog pritiska nakon aplikacije
a) acetilholina (2 i 5 ug/kg) i b) histamin-hidrohlorida (2 i 5 ug/kg)

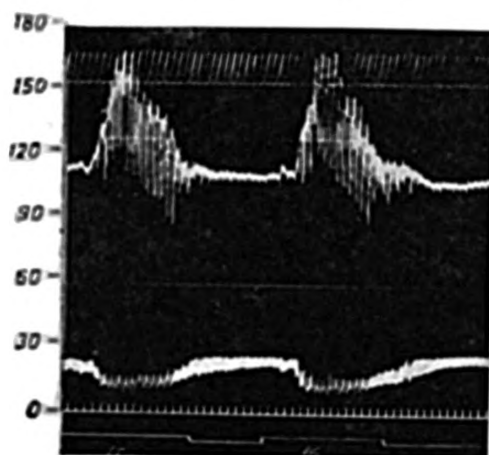
b) Uticaj adrenalina i serotonina

Adrenalin injiciran u dozi od 30 i više ug/kg izaziva izrazito povećanje sistemskog, a smanjenje plućnog pritiska. Presijecanje vagusa kod iste životinje mijenja reakciju prema adrenalinu u plućnom krvotoku. Reakcija je inverzna, vagotomirana životinja reagira prema adrenalinu povećanjem i sistemskog i plućnog pritiska (Sl. 2 a i b).

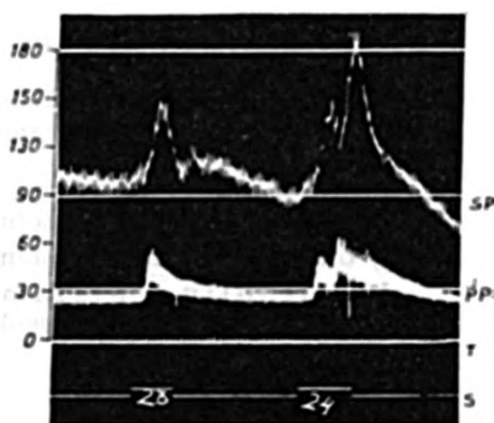
c) Uticaj nukleotida

Adenozintrifosfat injiciran u dozi od 50 ug/kg izaziva pad sistemskog, a porast plućnog proizvoda. U dva slučaja, nakon infuzije ATPa, porast plućnog pritiska praćen je laganim padom, tj. reakcija je bifazična.

Adenozindifosfat i adenozinmonofosfat injicirani do 100 ug/kg nemaju konstantan i uvijek signifikantan efekt na sistemski i plućni pritisak. U polovici eksperimenata nisu dali nikakav efekt.



Sl. 2a



Sl. 2b

Kimogram sistemskog i plućnog arterijskog pritiska nakon aplikacije adrenalina (30, 40 i 15 ug/kg) a) prije i b) poslije presjecanja vagusnih nerava

II. Ispitivanje reakcije plućne parenhimatozne muskulature pod uticajem raznih supstanci

a) Uticaj acetilholina i histamina

Acetilholin i histamin izazivaju povećanje efekata stimulacije pluća. Uočena reakcija je slična, ali je acetilholin jači za jedan red veličine.

b) Uticaj adrenalina i serotonina

Adrenalin i serotonin smanjuju tonus glatke muskulature parenhima pluća i apsolutnu visinu kontrakcija.

c) Uticaj nukleotida i kreatina

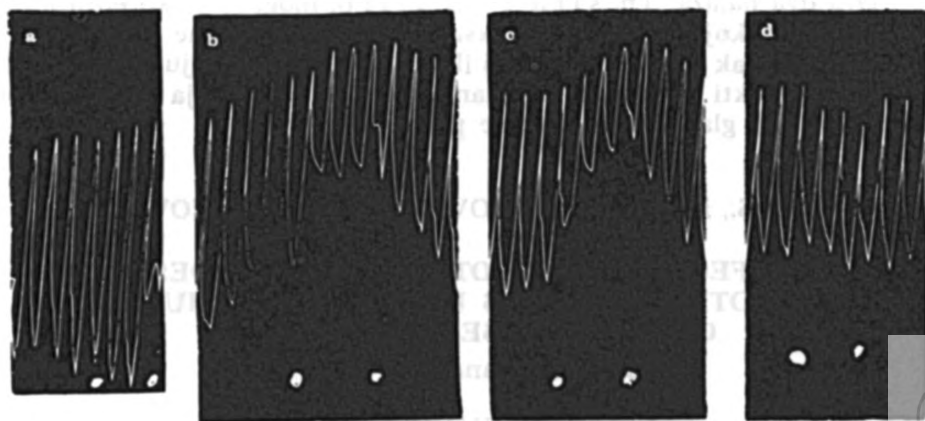
Adenozintrifosfat i adenozindifosfat aplicirani u dozama od 25 — 200 mikromolova dovode do podizanja tonusa, uz neznatne promjene u apsolutnoj visini kontrakcija izazvanih transmuralnom stimulacijom (Sl. 3).

Adenozinmonofosfat i adenozin daju suprotne efekte. Aplicirani pod isti uslovima i u istim dozama izazivaju smanjenje tonusa bez signifikantne promjene u visini kontrakcija (Sl. 3).

Kreatin apliciran na isti način kao i ATP, ADP, AMP i adenozin, i u istim dozama, nije davao nikakve efekte na tonus i visinu kontrakcija. Efekti stimulacije su bili identični prije i nakon apliciranja kreatina.

DISKUSIJA

Multifaktorijski je uticaj brojnih endogenih supstanci na organe respiratornog i cirkulatornog sistema i njihove različite receptore u brojnim fiziološkim i patološkim uslovima. Analiza pomenutog kompleksnog odnosa je teška, pa su u ovom radu vršena ispitivanja endogenih modifikatora na plućni i sistemski pritisak i glatku parenhimatoznu muskulaturu izolovanih pluća žabe. Ustavnoljena je približna korelacija: da supstance koje povećavaju plućni pritisak djeluju i na povećanje spazma parenhimatozne muskulature. Obratno, supstance koje dovode



Sl. 3.

Kimogram efekata AMP-a (a), ADP-a (b), ATP-a (c) i adenoizina (d) u dozama od 200 mikromol./ml.

do relaksacije glatke muskulature pluća smanjuju plućni krvni pritisak. Može se odmah reći da odnosi nisu tako jednostavni, da postoji znatan uticaj drugih faktora, što se najbolje vidi pod uticajem vagotomije. Vagotomija mijenja efekat adrenalina od hipotonusnog prema hipertonusnom u plućima psa, kako je pokazano u ovom eksperimentu. Ovisnost o stanju intervencije opisali su Elliakim i Aviado (1961). Učinci povećanja pritiska u plućnoj arteriji nakon infuzije ATP-a mogu biti na samoj muskulaturi žila, tj. direktni ili indirektni, povećanjem minutnog volumena srca. Postoji, međutim, razlika u direktnom efektu djelovanja na muskulaturu krvnih žila pluća i drugih krvnih žila. Tako npr. ATP i AMP djeluju relaksantno na isječak aorte, koronarne i renalne arterije (Furchgott et al., 1955; Walter and Basenge, 1968). S druge strane, Gaddum i Holtz još 1933. godine našli su da ATP u dovoljnim koncentracijama izaziva pulmonalnu vakokonstrikciju *in situ*, što se slaže sa našim rezultatima *in vitro*.

S. Brkić, et al. (1971) pokazali su ovisnost plućne presorne reakcije na razne endogene supstance o stepenu prisutnog vazokonstriktorskog tonusa.

ZAKLJUČAK

Na narkotisanom psu je nađeno smanjenje sistemskog, a povećanje pritiska u plućnoj arteriji pod uticajem acetilholina, histamina i adenzin trifosfata. Adrenalin je izazivao smanjenje pritiska u plućnoj arteriji. Ostali nukleotidi su imali uglavnom nesigifikantan efekat.

Na izoliranim plućima koja se kontrahuju pod uticajem transmurane stimulacije acetilholina, histamina, ATP i ADP izazivaju povećanje spazma, uz neznatne promjene visine izazvanih kontrakcija. Obrnuto, adrenalin, serotonin, AMP i adenzin izazivaju relaksaciju.

Ova dva nalaza, *in situ* i *in vitro*, moguće je korelirati, pošto supstance koje izazivaju relaksaciju parenhimatozne muskulature smanjuju pritisak u plućnoj arteriji ili ga bar ne povećavaju. Proizilazi da su direktni efekti endogenih supstanci od velikog značaja za promjene stepena tonusa glatke muskulature pluća.

BRKIĆ S., MUJIĆ M., HUKOVIĆ S. AND KULENOVIĆ H.

THE EFFECT OF NUCLEOTIDES, AUTOCOIDES AND NEUROTRANSMITTERS UPON SMOOTH MUSCLE OF BLOOD VESELS AND LUNGS (*in situ* and *in vitro*)

SUMMARY

Acetylcholine, histamine and adenosine triphosphate induce increase of blood pressure in pulmonary artery and decrease in femoral artery of anesthetized dogs. Adrenaline and serotonin increased the pulmonary arterial blood pressure. The effect of ADP, and AMP was insignificant.

The relaxation and decrease of the response of isolated frogs lung induced adrenaline, serotonin, AMP and adenosine. The spasm of the lungs smooth muscle was found after acetylcholine, histamine, ADP and ATP.

The comparison of the results got *in vitro* with then *in situ* suggests conclusion that endogenic substances which induce relaxation of isolated lungs decrease the blood pressure in pulmonary artery. Direct effect of different active agents are rather important in regulation of respiratory movement.

LITERATURA

1. Brkić S. et al.: Unpublished results, 1971.
2. Daly I. de B., and C. P. Luck: The effects of adrenaline and noradrenaline on pulmonary hemodynamics with special reference to the role of reflexes from carotid sinus baroreceptors. *J. Physiol. London*, 145: 108—124, 1959.
3. Elliakim M. and Aviado D. M.: Effect of nerve stimulation and drugs on the extrapulmonary portion of the pulmonary vein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 133: 304—312, 1961.

4. Furchgott F. Robert: The pharmacology of vascular smooth muscle. *Physiol. Reviews*, 7/2, 195—265, 1955.
5. Gaddum J. H. and Holtz: Localisation of the action of drugs on the pulmonary vessels of dogs and cats. *J. Physiol.* 77: 139—143, 1933.
6. Huković S., Igić R., Brkić S.: Reaction of the isolated lung to electrical stimulation of the associated nerves and to the physiologically active substances. *Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta*, 2—3, 119—127, 1965.
7. Walter P. i Bassenge E. Effect of ATP, cyclic AMP, adenosine and Dipyridamole on isolated circular strip blood vessels. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 299/1: 52—65, 1968.

