

R A D O V I

KNJIGA LXXX

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 22

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

Tehnički urednik
ENES EKIĆ



SARAJEVO
1984

IVAN SELAK, ALEKSANDAR NIKULIN, PAVLE PLAMENAC
i EDITA GMAZ-NIKULIN

ISPITIVANJE FAGOCITARNE AKTIVNOSTI RETIKULOENDO- TELIJALNOG SISTEMA POMOĆU RADIOAKTIVNOG ZLATA Au^{198} U POKUSNOM HISTAMINSKOM ŠOKU

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 17. XI. 1983. na osnovu recenzija prof.
dra Dž. Rezakovića i prof. dra. I. Brkića)

U V O D

Premda je od prvih spoznaja o funkciji retikuloendotelijalnog sistema (RES) prošlo više decenija (Aschoff, 1924; Kyono, 1920; Roulet, 1930; Rössle, 1939; Pasteur Vallery-Radot, 1957. i dr.), ona ni do danas do tančina nije poznata. U novije vrijeme se RE-sistemu pripisuje značajna uloga u patogenezi šoka te diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC), kao i drugih sličnih stanja (Altura and Herschey, 1967, 1968; Gabrieli, 1968; Fine, 1959; Malm, 1966; Rittenbury, 1967; Zimmermann, 1969; Schildt, 1972; Zweifach, 1958. i dr.).

Veći broj radova o patogenezi histaminskog šoka (Nikulin i sar., 1959—1980), morfološke studije RES-a u stanjima šoka na humanom materijalu, te submikroskopska proučavanja ovog sistema u histaminskom šoku (Nikulin i sar., 1977, 1978 i 1979), podstakla su nas da funkcionalno ispitamo RES i njegovu fagocitarnu aktivnost u stanju eksperimentalnog histaminskog šoka, o čemu u literaturi nalazimo relativno malo podataka.

Cilj ovog rada je ispitivanje kinetike iščezavanja intravenozno unesenih elektronegativnih koloidalnih radioaktivno markiranih čestica zlata (Au^{198}) iz krvi i njihovog zadržavanje u ćelijama koje pripadaju RES-u u jetri, slezeni i koštanoj srži kod eksperimentalnih životinja (kunića) u protrahiranom šoku izazvanom histamin-liberatorom (Polymyxin- B-sulfatom).

VLASTITA ISTRAŽIVANJA I REZULTATI

U našem eksperimentu upotrijebili smo 25 kunića oba spola prosječne tjelesne težine 1 800 grama. Životinje su jedan mjesec prije početka pokusa provele pod jednakim uslovima života, kao i na jednakoj standardnoj ishrani. Za kontrolu je

služilo 5 kunića, a ostali pokusni kunići, ukupno 20 životinja, podjeljeni su u četiri grupe. Kod pokusnih životinja izazivan je težak, ali ne smrtonosan šok. One su analizirane i žrtvovane po oporavku od histaminskog šoka u sljedećim vremenskim intervalima: 20 minuta, 6 sati, 24 sata i 48 sati nakon šoka.

Šok je izazivan intravenskim injiciranjem Polymyxin-B-sulfata (histamin-liberator) u dozi od 8 mg/kg tjelesne težine. Injiciranje je vršeno postepeno i lagano, kap po kap. Šok koji je nastajao bio je izrazito manifestan, trajao je oko 20 minuta, ali nije završavao smrću.

U cilju praćenja fagocitarne aktivnosti RES-a pokusnim životinjama smo injicirali stabilan svježe pripremljen koloidalni rastvor radioaktivnog zlata (Au^{198}) u dozi od 0,05386 do 0,00081 μC na gram tjelesne težine. Razrijeđeni i pripremljeni radioaktivni koloidalni rastvor je injiciran intravenozno (marginalna vena uha), a injiciranje je izvedeno brzo i ne duže od 10 sekundi. U vremenskim razmacima od 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5 i 6 minuta iz vene drugog uha uzimani su uzorci krvi hepariniziranom automatskom mikropipetom (0,01 ml) i vršeno je mjerenje radioaktiviteta na minijaturnom detektoru gama-zračenja u poluprovodničkoj izvedbi, proizvodu „Boris Kidrič” iz Vinče. Sva mjerenja vršena su izotopom Au^{198} iste starosti.

Za određivanje dinamike fagocitarne aktivnosti RES-a u histaminskom šoku koristili smo dva dobro reproducirajuća parametra fagocitarne aktivnosti (Biozzi i sar., 1953):

$$1. \text{ „Fagocitarni indeks } K\text{”} \quad K = \frac{-\log 2}{\text{PVE}}$$

$$2. \text{ „Poluvrijeme eliminacije PVE”} \quad \text{PVE} = \frac{-\log 2}{K}$$

Kao mjeru eliminacije radioaktiviteta iz krvi uzimamo poluvrijeme eliminacije (PVE), odnosno vrijeme za koje aktivitet padne na polovinu vrijednosti, tj.:

$$C/M_2 = \frac{1}{2} C/M_1.$$

Kao trenutak t_1 uzimali smo 30 sek. od momenta injiciranja izotopa. Trenutak t_2 nalažen je matematskim putem. Za svaku grupu eksperimentalnih životinja nađene su vrijednosti K_{sr} i PVE_{sr} . Na osnovu tih vrijednosti dobijen je dijagram K/t , odnosno PVE/t .

Za utvrđivanje aktiviteta u gramu uzorka tkiva jetre, slezene i koštane srži u periodu oporavka nakon histaminskog šoka, korištene su životinje kod kojih je prethodno mjerena dinamika iščezavanja intravenozno apliciranog rastvora koloidalnog zlata. Nakon završenog uzimanja uzoraka krvi sve životinje su žrtvovane. Vršeno je vaganje cijele jetre i slezene, a zatim su uzimani manji uzorci, koji su vagani na analitičkoj vagi, zatim su stavljani u epruvete i vršeno je mjerenje aktiviteta na minijaturnom detektoru gama — zračenja. Koštana srž uzimana je iz dugih kostiju zadnjih ekstremiteta. Brojanje impulsa vršeno je tri puta, a zatim je određivana srednja vrijednost broja impulsa i standardne devijacije za svaki uzorak. Na osnovu poznatih elemenata (aktiviteta μC u uzorku i težine uzorka), matematskim putem je izračunata vrijednost aktiviteta u gramu uzorka jetre, slezene i koštane srži.

Za utvrđivanje procentualnih vrijednosti aktiviteta kod kontrolnih, kao i eksperimentalnih životinja upotrijebljen je isti materijal. Na bazi srednjih vrijednosti broja impulsa u ispitivanim uzorcima jetre slezene i koštane srži, vrijednosti aktiviteta $\mu\text{C}/\text{gr}$. uzorka i date doze ispitivanoj životinji, matematskim putem se dobije procentualna vrijednost aktiviteta u gramu uzorka u odnosu na datu dozu.

Testiranje dobivenih vrijednosti vršeno je pomoću obrasca za ispitivanje značajnosti razlike između aritmetičkih sredina malih nezavisnih uzoraka:

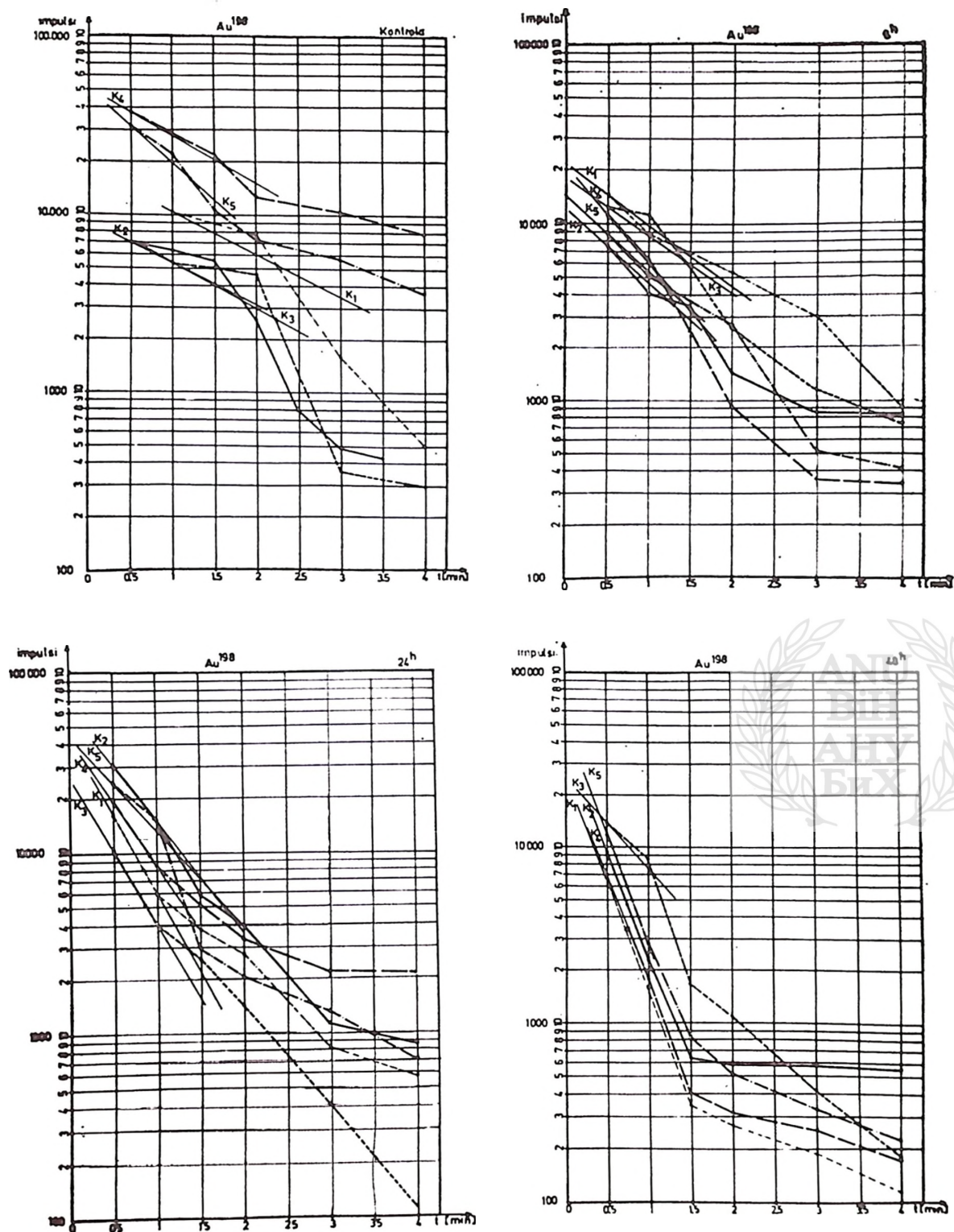
$$T = \frac{\frac{X_1 - X_2}{S_1}}{\frac{S_2}{X_1 X_2}}$$

Kinetika iščezavanja intravenski injiciranog koloidalnog radioaktivnog zlata (Au^{198}) prikazana je padom aktiviteta, gdje aktivitet kao eksponencijalna funkcija vremena na semilogaritamskom papiru predstavlja pravu liniju čija je okomitost uslovljena brzinom iščezavanja radioaktivnog izotopa iz krvi. Takvi grafički prikazi, bazirani na numeričkim vrijednostima rezultata, izrađeni su pojedinačno u toku analize za kontrolnu grupu i pokusne grupe od 6 sati, 24 sata i 48 sati oporavka nakon histamin-liberacije (slika 1).

Na bazi formula prikazanih u metodici ovog rada, a na osnovu izračunavanja iz vrijednosti svake podgrupe, određene su vrijednosti najčešće upotrebljavanih parametara kojima se prikazuje aktivnost RES-a.

Kretanje vrijednosti fagocitarnog indeksa „K” i poluvremena eliminacije (PVE) u zavisnosti od vremena proteklog nakon histamin-liberacije, vidi se iz tabele 1 i grafičkih prikaza (slike 2 i 3). Iz ovih prikaza se vidi da je kod pokusnih kunića 20 minuta nakon histamin-liberacije došlo do usporene eliminacije izotopa Au^{198} iz krvi, tako da se poluvrijeme eliminacije produžilo gotovo 4 puta. Već nakon 6 sati od početka histamin-liberacije vrijednosti granulopetičnog indeksa „K” i vrijednosti PVE ne pokazuju signifikantne razlike u odnosu na vrijednosti kontrolne grupe, iako je dinamika eliminacije izotopa iz krvi i ovdje nešto ubrzanija. Taj rezultat ukazuje na to da se 6 sati nakon histagmin-liberacije fagocitarna aktivnost RES-a normalizira. Srednje vrijednosti poluvremene eliminacije kod pokusnih grupa kunića, gdje je od histamin-liberacije prošlo 24 sata, a naročito kod grupe 48 sati nakon histaminskog šoka, pokazuju signifikantne razlike u odnosu na kontrolnu skupinu u smislu pojačane fagocitarne aktivnosti. PVE radioaktivnog injiciranog izotopa kod grupe od 24 sata smanjuje se na nešto manje od 3 puta, a 48 sati nakon izazvanog šoka čak 4 puta u odnosu na kontrolnu grupu. O pojačanoj fagocitarnoj aktivnosti RES-a u vremenskim periodima oporavka nakon histaminskog šoka od 24 sata i 48 sati govore i vrijednosti porasta fagocitarnog indeksa „K”.

Iz zbirne tabele 2 je vidljivo da su vrijednosti specifične aktivnosti u jetri, slezeni i koštanoj srži znatno niže kod grupe gdje je ona određivana 20 minuta nakon histamin-liberacije u odnosu na vrijednosti aktiviteta u kontrolnoj skupini životinja. Radi se o signifikantnom smanjenju aktiviteta. Vrijednosti aktiviteta u gramu uzorka jetre, slezene i koštane srži kod pokusne grupe, gdje je oporavak nakon oslobađanja histamina trajao 6 sati, vrijednosti aktivnosti u ispitivanim organima izražene u μC su neznatno veće nego u organima kontrolne skupine, no te razlike nisu signifikantne. Specifične aktivnosti u ispitivanim organima kunića kod kojih je oporavak trajao 24 sata znatno su veće i pokazuju signifikantne razlike prema kontrolnoj skupini, što govori o pojačanoj fagocitarnoj aktivnosti ćelija RES-a. Vrijednosti



Slika 1.

Grafički prikazi krvnog „clearance” radioaktivnog zlata (Au^{198}) kod kontrolnih i pokusnih životinja 6 sati, 24 sata i 48 sati nakon histamin-liberacije

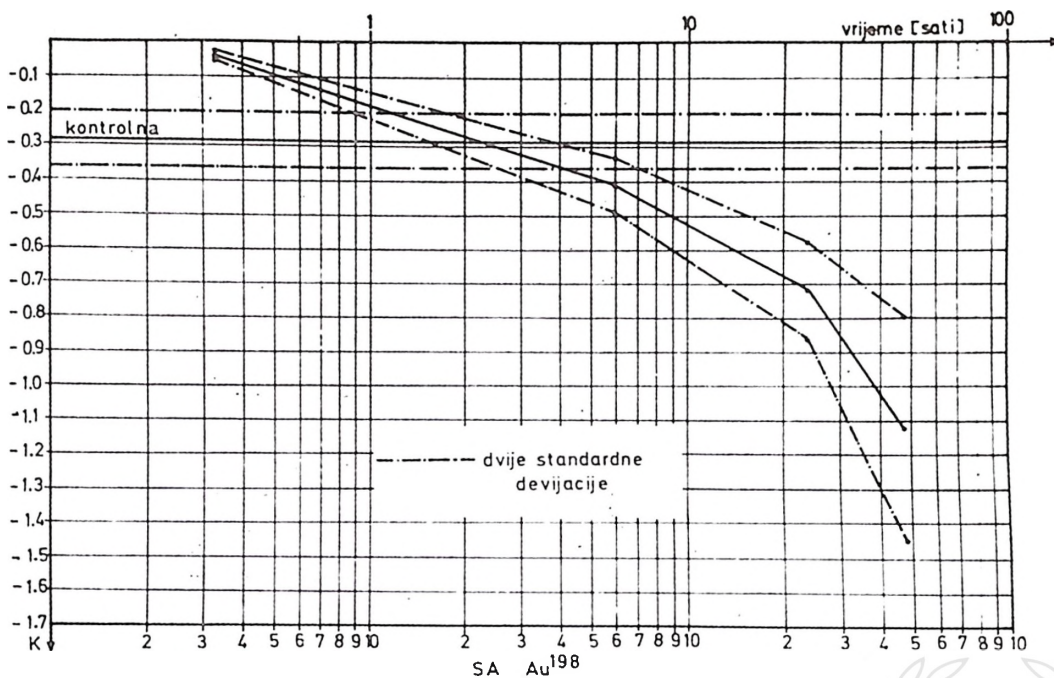
Tabela 1

SREDNJE VRIJEDNOSTI GRADIJENTA ELIMINACIJE IZ KRVI KOLOIDALNOG RASTVORA RADIOAKTIVNOG
ZLATA Au^{198} (K) POLUVREMENA ELIMINACIJE (PVE) I a/k KOD KUNIČA U PERIODU OPORAVKA
NAKON HISTAMINSKOG ŠOKA

Srednje vrijednosti K	EKSPERIMENTALNE GRUPE (N = 5)					Signifikantnost
	Kontrolna grupa K	20 min. nakon šoka E1	6 sati nakon šoka B2	24 sata nakon šoka E3	48 sati nakon šoka E4	
	—0,2827 SD $\pm 0,794$	—0,0435* $\pm 0,0148$	—0,4097* $\pm 0,0798$	—0,7171* $\pm 0,1409$	—1,249 $\pm 0,3263$	$t_1 = 0,92$ $t_2 = 1,94$ $t_3 = 2,77$ $t_4 = 3,99$
Poluvrijeme eliminacije PVE	1'3,89" SD $\pm 14,14''$	6'55,02" $\pm 2'25,31''$	44,08''* $\pm 8,39''$	25,19" $\pm 5,38''$	16,05" $\pm 8,40''$	$t_1 = 9,11$ $t_2 = 2,69$ $t_3 = 5,72$ $t_4 = 6,51$
Srednje vrijednosti a/k	164°12'55" SD $\pm 4°17'35''$	177°30'29" $\pm 1°41'27''$	157°43'16" $\pm 4°1'12''$	144°21'18" $\pm 5°41'38''$	131°38'13" $\pm 9°45'14''$	

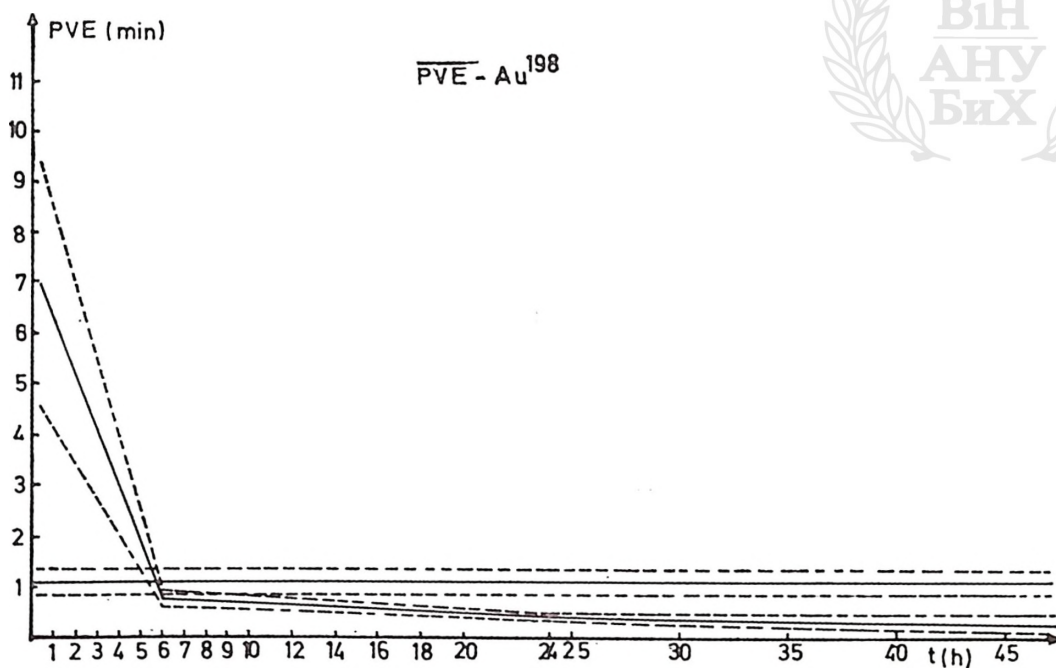
1. t_1 = vrijednost „t”-testa razlika između srednjih vrijednosti za kontrolnu grupu i grupu "20 min. nakon šoka
2. t_2 = „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ i gr. "6 sati nakon šoka
3. t_3 = „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ i gr. "24 sata nakon šoka
4. t_4 = „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ i gr. "48 sati nakon šoka

(*) = nije signifikantno u odnosu na kontrolnu grupu.



Slika 2.

Kretanje vrijednosti fogocitarnog indeksa, „ K ” kod pokusnih životinja nakon histamin-liberacije



Slika 3.

Kretanje vrijednosti poluvremena eliminacije radioaktivnog zlata (Au^{198}) iz krvi u odnosu na vrijeme proteklo od momenta histamin-liberacije

Tabela 2

AKTIVITET INTRAVENOSNO UNESENOG RADIOAKTIVNOG KOLOIDALNOG
RASTVORA ZLATA (Au^{198}) IZRAŽEN U $\mu C/G$ TEŽINE UZORKA JETRE,
SLEZNE I KOŠTANE SRŽI KOD KUNICA U PERIODU OPORAVKA
NAKON HISTAMINSKOG ŠOKA

EKSPERIMENTALNE GRUPE N = 5	JETRA SLEZENA KOŠTANA SRŽ VRIJEDNOSTI AKTIVITETA U $\mu C/G$ TEŽINE UZORKA			
KONTROLNA GRUPA K	X	2,181	0,345	0,394
	SD-	0,421	0,035	0,071
20 MIN. NAKON ŠOKA E1	X	0,328	0,025	0,064
	SD-	0,196	0,010	0,018
6 SATI NAKON ŠOKA E2	X	2,635*	0,486*	0,349*
	SD-	0,280	0,131	0,020
24 SATA NAKON ŠOKA E3	X	4,958	1,164	0,603
	SD-	0,943	0,062	0,029
48 SATI NAKON ŠOKA E4	X	0,220	1,408	0,715
	SD-	1,714	0,257	0,017
Rezultati testiranja signifikantnosti razlike između kontrolne grupe i eksperimentalnih grupa — vrijednost „t” — testa		$t_1 = 8,922$	$t_1 = 19,657$	$t_1 = 10,074$
		$t_2 = 2,01$	$t_2 = 2,33$	$t_2 = 1,364$
		$t_3 = 6,013$	$t_3 = 25,722$	$t_3 = 6,093$
		$t_4 = 8,918$	$t_4 = 9,164$	$t_4 = 9,881$

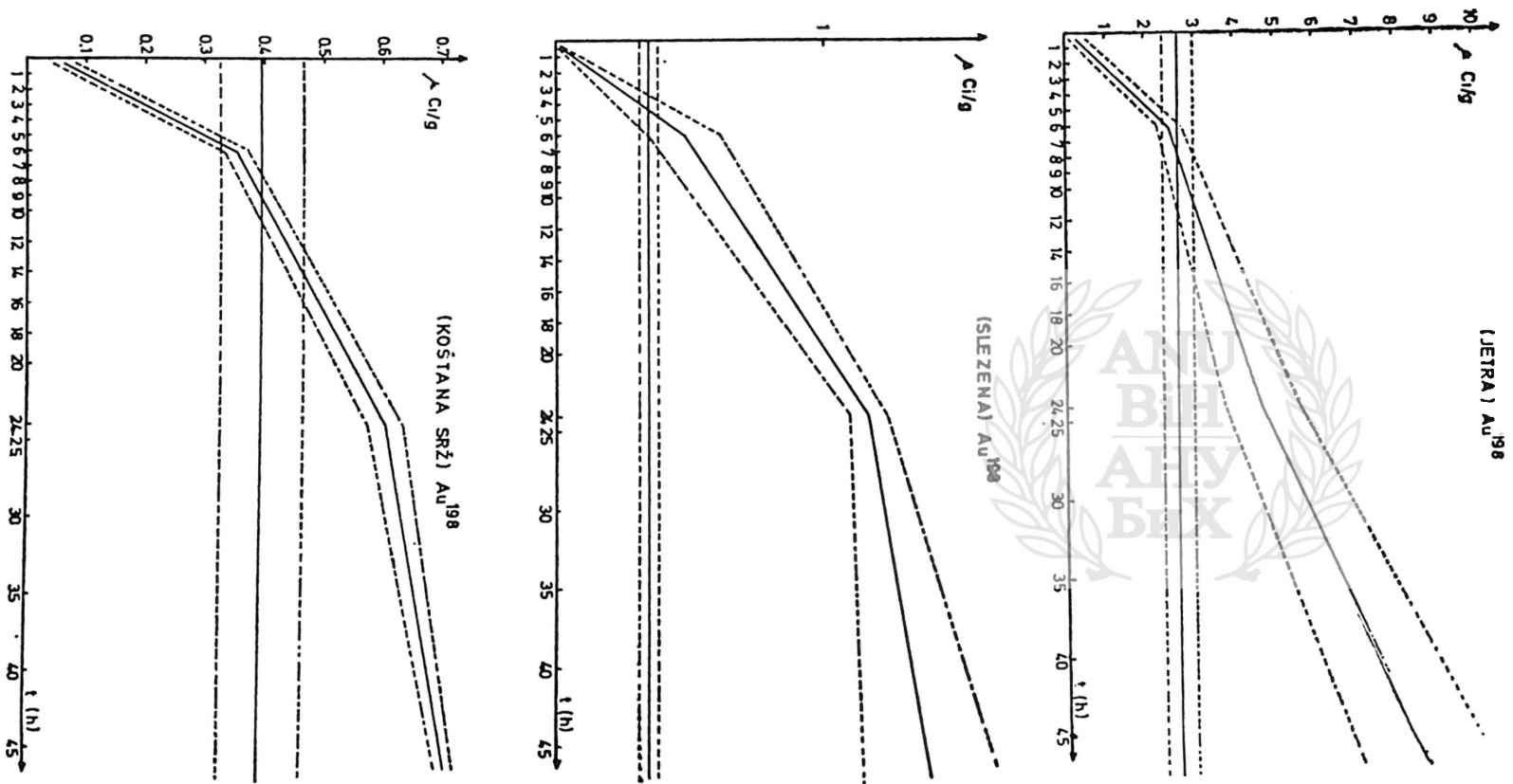
(*) = nije signifikanto u odnosu na kontrolnu grupu.

Tabela 3

PROCENTUALNE VRIJEDNOSTI DATE DOZE RADIOAKTIVNOG KOLOI-
DALNOG RASTVORA ZLATA (Au^{198}) U GRAMU UZORKA JETRE, SLEZENE
KOŠTANE SRŽI KOD KUNIČA U PERIODU OPORAVKA NAKON
HISTAMINSKOG ŠOKA

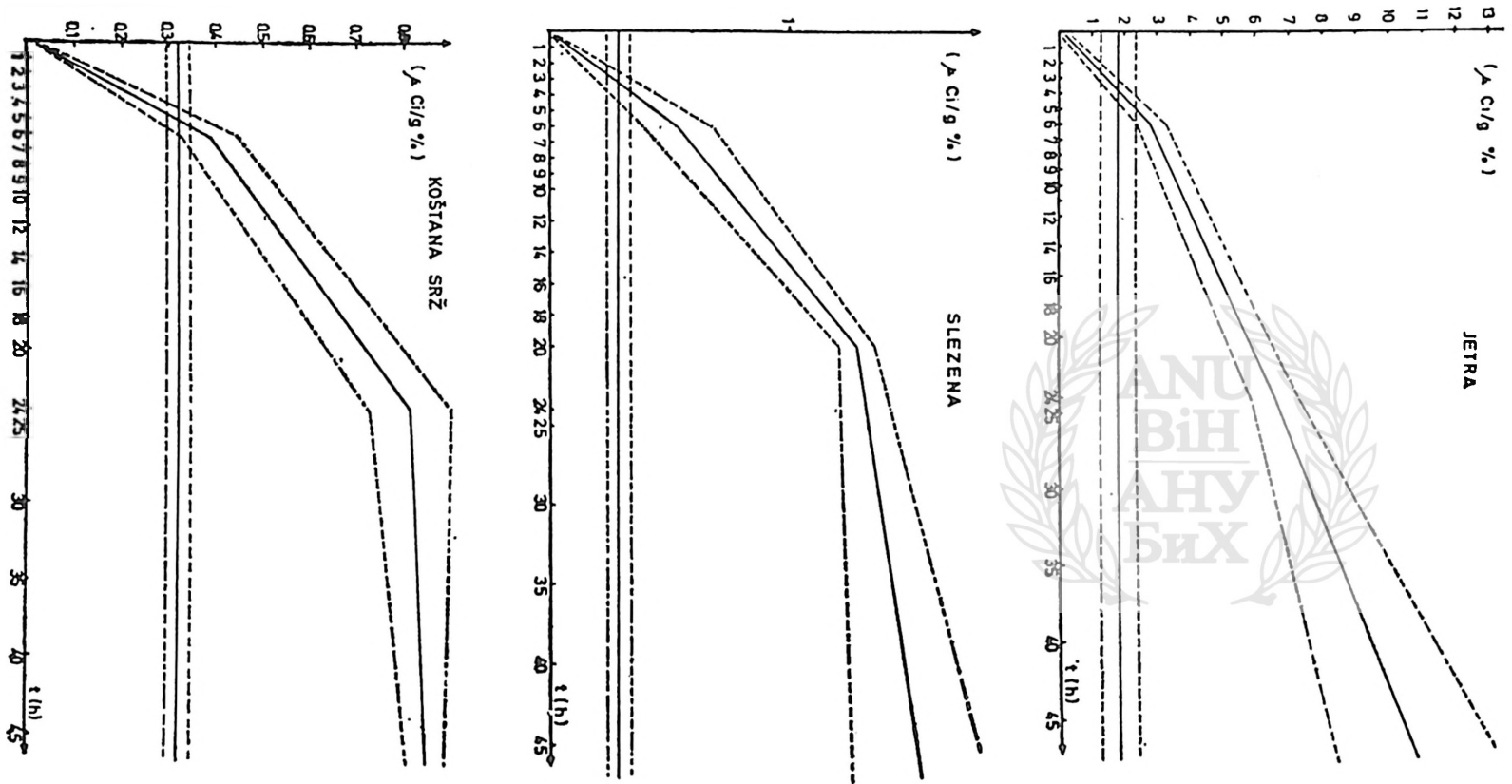
ORGAN	EKSPERIMENTALNE GRUPE (N = 5)					SIGNIFI- KANT- NOST
	KON- TROLNA GRUPA %/G K	20 MIN. NAKON ŠOKA %/G E1	6 SATI NAKON ŠOKA %/G E2	24 SATA NAKON ŠOKA %/G E3	48 SATI NAKON ŠOKA %/G E4	
JETRA X SD	1,801 0,558	0,266 0,146	2,860 0,493	6,598 0,753	10,975 2,484	$t_1 = 5,95$ $t_2 = 3,18$ $t_3 = 11,44$ $t_4 = 8,06$
SLEZENA X SD	0,283 0,053	0,020 0,008	0,511 0,029	1,509 0,195	1,653 0,217	$t_1 = 10,97$ $t_2 = 8,44$ $t_3 = 12,28$ $t_4 = 15,17$
KOŠTANA X SRŽ SD	0,316 0,028	0,043 0,009	0,379* 0,061	0,812 0,086	0,847 0,040	$t_1 = 20,76$ $t_2 = 2,10$ $t_3 = 12,26$ $t_4 = 24,32$

(*) = nije signifikantno u odnosu na kontrolnu grupu.



Slika 4.

Specifične aktivnosti izražene u μC na gram tkiva jetre, slezene i koštane srži posmatrane u raznim periodima oporavka nakon histamin-liberacije



Slika 5.
Grafički prikazi procentualnih vrijednosti aktiviteta u gramu uzorka jetre, slezene i koštane srži u odnosu na datu dozu u periodu oporavka nakon histaminskog šoka

aktiviteta u organima RES-a 48 sati nakon histaminskog šoka, u odnosu na kontrolnu grupu, u jetri su 4 puta, a u koštanoj srži 2 puta veće od vrijednosti aktiviteta u kontrolnoj skupini, što se jasno vidi iz tabele 2 i grafičkog prikaza (slika 4).

Procentualne vrijednosti aktiviteta u gramu uzorka jetre, slezene i koštane srži kod kunića u periodu oporavka nakon histaminskog šoka, u odnosu na datu dozu, dobivene matematskim putem pokazuju analogne rezultate ponašanja RES-a kao i vrijednosti aktiviteta u gramu uzorka ispitivanih organa u periodu oporavka nakon histaminskog šoka, što je vidljivo iz vrijednosti aktiviteta u zbirnoj tabeli 3 i na grafičkom prikazu (slika 5).

DISKUSIJA

U posljednje tri decenije brojni autori ističu značenje važnosti uloge retikuloendotelijalnog sistema u razvoju pojedinih fenomena u ireverzibilnom šoku (Besin, 1947; Benett, 1952; Good i Thomas, 1952. i dr.). Ispitivanja RES-a posebno su se odnosila na praćenje promjena detoksikacione i fagocitarne aktivnosti. Tumačenju ponašanja RES-a i mogućeg modificiranja endotoksindetoksicirajuće sposobnosti jetre i slezene veliki doprinos dali su Fine i sar. (1959); Blattberg i Levy (1962); Zweifach (1960), Rafael, Trey i Di Luzio (1971) i dr.

Ispitivanja fagocitarne aktivnosti RES-a u šoku uglavnom su se odnosila na endotoksinski šok, a manje brojna istraživanja vezana su za druge vrste šoka, npr. traumatski i hemoragični (Biozzi i sar., 1957; Sheagren, 1969; Altura i Hershey, 1968; Šljivić, 1970; Zweifach, 1964). Eksperimentalni radovi spomenutih autora ustanovili su da u šoku dolazi do mijenjanja funkcionalnog stanja RES-a kod pokusnih životinja. Nedvosmisleno je dokazano da se u eksperimentalnom traumatskom šoku, šoku nakon opekotina, kao i hemoragičnom šoku u početnoj fazi, javlja depresija funkcije retikuloendotelijalnog sistema, što se manifestira u smanjenju fagocitarne aktivnosti.

Takođe je ustanovljeno da višekratno izlaganje životinja traumi ili djelovanju endotoksina dovodi do povećane rezistencije na te nokse, a same životinje doživljavaju upadnu hipertrofiju i hiperfunkciju retikuloendotelijalnog sistema.

Dok su mnogi autori isticali sve ove podatke, odgovarajućih podataka o ponašanju RES-a nastalog nakon oslobađanja endogenog histamina u svjetskoj literaturi nema.

Ispitivanja u ovom radu su pokazala da se u periodu posmatranja, počev od 20-tog minuta nakon histamin-liberacije pa do 48 sati od početka histaminskog šoka, registruju upadljive promjene u funkciji retikuloendotelijalnog sistema.

Već se iz optičko-mikroskopskih analiza (Selak, Nikulin, Plamenac i Gmaz-Nikulin, 1984) može vidjeti da 24, 48, a naročito 72 sata nakon oslobađanja histamina kod pokusnih životinja dolazi do intenzivnije fagocitoze koloidalnih ugljenih čestica u retikuloendotelijalnim ćelijama jetre, slezene, limfnih čvorova i koštane srži. Taj podatak još uvijek ne daje uvid u potpunu dinamiku zbivanja u retikuloendotelijalnim ćelijama.

Praćenje „čistača“ (clearance) čestica koloidalnog rastvora radioaktivnog zlata (Au^{198}) daje uvid u potpuniju dinamiku zbivanja u retikuloendotelijalnim ćelijama, a što potvrđuju izmijenjene vrijednosti fagocitarnog indeksa „K“ i poluvremena eliminacije (PVE) počev od 20-tog minuta nakon oslobađanja histamina.

I u histaminskom šoku, slično kao i u drugim vrstama šoka, dolazi do početne depresije fagocitarne aktivnosti ćelija RES-a. Fagocitarni indeks se vraća na normalnu vrijednost oko 6-tog sata. Počev od 24 sata te 48 sati pa nadalje, javlja se pojačana fagocitarna aktivnost, koja, u poređenju sa kontrolnim vrijednostima, pokazuje signifikantne razlike. Slično je i sa krivuljom poluvremena eliminacije.

Poluvrijeme eliminacije radioaktivnog zlata (Au^{198}) 24 sata nakon histamin-liberacije je 3 puta kraće, a 48 sati od početka šoka čak 4 puta kraće u odnosu na brzinu eliminacije kod kontrolne skupine.

Metodika praćenja aktivnosti RES-a radioaktivnim zlatom dozvoljava i zaključke u pogledu zadržavanja čestica radioaktivnog izotopa u pojedinim organima bogatim RES ćelijama. Tako se vidi da retikuloendotelijalne ćelije jetre počev od 6 sati nakon histamin-liberacije pokazuju postepen porast radioaktivnosti, koji se nešto ubrzava 24 sata nakon histamin-liberacije.

Analogne rezultate ponašanja RES-a kod kunića u periodu oporavka nakon histaminskog šoka dali su rezultati upotrijebljene metodike određivanja procen-tualnih vrijednosti aktiviteta (Au^{198}) u gramu uzetih uzoraka jetre, slezene i koš-tane srži u odnosu na datu dozu.

Sa posebnim interesom su mnogi autori pratili pojave fagocitarne aktivnosti Kupferovih ćelija jetre, tražeći objašnjenja i razloge smanjene fagocitarne aktivnosti u ranom periodu, a povećane fagocitarne aktivnosti u kasnijim periodima oporavka nakon dještva šokogenih agensa. Prema Benekeu (1969), na prvo mjesto se stavlja prokrvijenost jetre. Lošija perfuzija jetre u šoku uslovljena je, svakako, i zapuše-njem terminalne cirkulacije agregatima i aglutinatima eritrocita, te mikrotrombima (Gmaz-Nikulin, 1972; Nikulin i sar., 1959—1978. i dr.).

Submikroskopska istraživanja Kupferovih ćelija u histaminskom šoku, koja su obavili Nikulin i sar. (1978), pokazala su da u ranoj fazi nakon histamin-liberacije dolazi do prolazne funkcionalne stimulacije ćelija RES-a. Ovome u prilog govori zapaženi fenomen patološke eritrofagocitoze (Gmaz-Nikulin i A. Nikulin, 1979), nakon čega dolazi do destrukcije citoplazme i njenih organela, što bi mogao biti glavni uzrok energetske insuficijencije, a što se vremenski poklapa sa početkom pada fagocitarne, odnosno funkcionalne sposobnosti ćelija RES-a u našem ekspe-rimentu.

Eksperimentalni radovi brojnih autora, kao i naša objavljena istraživanja, potvrđuju da ćelije RES-a, a naročito Kupferove ćelije, služe kao „čistači” (clearance) stanice u krvnoj struji. Depresija fagocitarne aktivnosti, koja se javlja u početku raznih vrsta šoka pa i histaminskog, ima veliko značenje ograničavajući RES-ćelije u obavljanju „čišćenja” aktiviranih prokoagulantnih faktora.

S U M M A R Y

INVESTIGATION OF PHAGOCYTARY ACTIVITY OF RETICULOEN- DOTHELIAL SYSTEM BY MEANS OF RADIOACTIVE GOLD Au^{198} IN EXPERIMENTAL HYSTAMINE SHOCK

By model of experimental hystamine shock upon twenty five rabbits using detection of RES „clearance” was determined the phagocytary activity of RES (phagocytary index „K” and half time of „PVE” elimination i.v. taken-in electro-negative colloid solution of radioactive gold

Au¹⁹⁸). Also were used the methods for follow-up of capability of maintainance of radioactive isothopes Au¹⁹⁸ particles in organs rich with RE-cells (liver, spleen, bone-marrow) in various periods of recovery after hystamine liberation.

The investigations have shown that in the observation period beginning from the twentieth minute after hystamine liberation up to 48 hours appear marked changes in the function of RES.

At the beginning phase after histamine liberation was established the reduced ability of elimination of taken-in test substance from blood.

Already 6 hours as well as 48 hours the phagocytary activity intensifies. This is confirmed by the values of phagocytary index „K” as well as values of half-time elimination „PVE” which is 3 or 5 times shorter than in control group. Besides the results of behaviour of phagocytary activity of RES in the recovery period after hystamine shock in this work have been studied the tests of activity in a gram of organ sample (liver, spleen and bone-marrow) as well as the activity in a gram of the same organ sample relating to the administered dose.

These findings represent precious explanations of series of morphologic observations in hystamine shock and fill in the findings out about its pathogenesis and repercussions.

L I T E R A T U R A

- Altura, B., and Hershey, S. (1967): *Use reticuloendothelial phagocytic function as an index in shock therapy*. Bull. N. Y. Acad. Med. 43, 759—766.
- Altura, B. and Hershey, S. (1968): *RES phagocytic function in trauma in adaptation the experimental shock*. Amer. J. Physiol. 215, 1414.
- Biozzi, G., Benacerraf, B., and Halpern, B. (1953): *Quantitative study of the granulopoietic activity of the reticuloendothelial System II*. Brit. J. exp. Pathol. 34, 441—457.
- Bennett, I. L., Beeson, B. P. (1954): *Bacteremia: a consideration of some experimental and clinical aspects*. Yale J. Biol. and Med., 26, 241.
- Beeson, P. B. (1947): *Effect of reticuloendothelial blockade on immunity to the Shwartzman phenomenon*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64, 146—149.
- Beneke, G. (1969): *Modelluntersuchungen zur reaction zwischen Mucopolysacchariden und Plasmaeiweisskorpern*. Verh. dtsh. Ges. Path. 48: 306.
- Blattberg, B., and Levy, M. (1962): *A humoral reticuloendothelial depressing substance in shock*. Amer. J. Physiol. 203/3.
- Fine, J., Rutenberg, S., Schweinburg, F. B. (1959): *The role of the reticuloendothelial system in hemorrhagic shock*. J. exp. Med. 110. 547.
- Gabrieli, E. (1968): *Importance of the reticuloendothelial system in response to different types of injuries*. In Intermedes Proc. Combined injuries and Shock, p. 165 Stockholm.
- Gmaz—Nikulin, E. (1972): *Mogućnosti morfološke dijagnostike šoka* (doktorska disertacija).
- Gmaz—Nikulin, E., Nikulin, A., Plamenac, P. (1979): *Erytrophagocytosis in experimental histamine shock*. Folia medica vol. VIV. Nol. 9—24.
- Malm, OJ. (1966): *The RES and shock resistance (in Norwegian)*. Tidsskr Nor Laegeforen 86: 665.
- Kiyono, K. (1920): *Studies of the vital staining 2. adition*. Nankodo, Tokyo.
- Nikulin, A. (1964): *O nekim morfološkim promjenama kod akutnog djelovanja histamina* (disertacija).
- Nikulin, A., Gmaz—Nikulin, E., i Plamenac, P. (1977): *Mikroskopske promjene na retikuloendotelijalnim ćelijama ljudi umrlih u šoku*. Radovi LXII, Odjeljenje medicinskih nauka, knjiga 20. 73—86.
- Nikulin, A., Hegewald, G., Gmaz—Nikulin, E., Bärenwald, G., Plamenac, P., und Tomić, I. (1978): *Veränderungen der RES Zellen (insbesondere der Kupfferschen Sternzellen) im experimentellen Histaminschock*. Verh. Dtsch. Ges. Path. 62, 256—260.
- Pasteur Vallery-Radot (1957): *Introduction in Physiopathology of the reticuloendothelial system*. Blackwells Publ. Oxford.

- Rittenbury, MS, Handback LD. (1967): *Phagocytic depression in thermal injuries*. J. Trauma 7 : 523.
- Rössle, R. (1939): *Das retotelsarcom der Lymphdrisen*. Beitr. path. Anat. 103, 385—415.
- Roulet, F. (1939): *Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarcoms der Lymphknoten und andere lymphoiden Organe*. Arch. path. Anat. 286, 702—732.
- Selak, I., Nikulin, A., Plamenac, P., i Gmaz—Nikulin, E. (1984) : *Mikroskopska i fotometrijsko-kvantitativna analiza kinetike krvnog „clearance“-a koloidalnih čestica od strane retikuloendotelijalnog sistema u histaminskom šoku* Folia medica vol. XVIII. 111—126.
- Sheagren, J., Barth, J. Edelin, J., and Malmgren, R. (1969): *Reticuloendothelial blockade produced by antilymphocyte serum*. Lancet, ang. 9, 207.
- Schildt, B. (1971): *The role of the RES in shock states*. Ann. Chir et Gynec. Fenn. 60., 165—174.
- Šljivić, V. (1970): *Radiation and the phagocytic RES function of the RES I. Enhancement of the function in X irradiated mice*. Brit. J. exp. Pathol. 51, 130.
- Thomas, L. (1957): *The role of the reticulo-endothelial system*. Blackwell Publ. Oxford.
- Zimmerman, WE., Benert, C., Knote, G., Mittermayer, Ch. (1969): *Funktionelle und biochemische Veränderungen des reticuloendothelialen System der Leber beim Verbrenungsschock und deren mögliche Auswirkung auf die Infektion*. In Verbrenungskrankheit. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Zweifach, BW, Benacerraf, B. (1958): *Effect of hemorrhagic shock on the phagocytic function of Kupffer cells*. Circ Res. 6: 83.

nstitut za patologiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu, Jugoslavija

