

Golgiego i substancji Nillsa, dwa typy pęcherzyków, z których jedno, tak zwane synaptyczne podobne są do pęcherzyków innych części układu nerwowego, natomiast drugie są charakterystyczne tylko dla nerwów układu podwzgórzowo-przysadkowego. Te pęcherzyki, przy barwieniu chromohemateiną z floksyną, zachowują się podobnie jak neurosekretoryczne ziarenka komórek jąder podwzgórza i włókien osiowych, co wskazywałoby na identyczność ich czynności sekretorycznej.

Oksytocyna i wazopresyna są odkładane w części nerwowej przysadki, nie jako wolne hormony, lecz jako nieaktywne połączenia z białkiem, tak zwane proteiny Van Dyka.

Według *Olivecrona* (26) jądra przykomorowe mają wydzielać głównie oksytocynę, a jądra nadwzrokowe wazopresynę. *Van Dyke* (3) stwierdził, że stosunek wazopresyny do oksytocyny w jądrach przykomorowych podwzgórza wielbiada wynosi 0,26. *Heller* (21) natomiast w badaniach przeprowadzonych na owcach stwierdził, że stosunek wazopresyny do oksytocyny w jądrach przykomorowych u tych zwierząt wynosi 0,66 a w nadwzrokowych 3,3. Powyższe dane wskazywałyby, że istnieje różnicowanie zdolności wydzielniczej jąder podwzgórza.

Wydaje się, że uwalnianie oksytocyny z części nerwowej przysadki mózgowej jest skomplikowanym procesem, którego mechanizm różni się znacznie od mechanizmu uwalniania innych hormonów.

Uwolnienie hormonów z większości gruczołów wewnętrznych wydzielenia zachodzi przy współdziałaniu układu humoralnego. Na przykład uwalnianie insuliny z trzustki jest uzależnione od ilości cukru gronowego we krwi, uwalnianie parathormonu z przytarczyc zależy od poziomu wapnia itp.

Uwalnianie oksytocyny przedstawił bardzo dokładnie *Cross* (12) w 1961 r. i zdaniem tego badacza uwalnianie jej pozostaje całkowicie pod kontrolą układu nerwowego. Uwalnianie oksytocyny z przysadki zachodzi u samic w pewnych okresach związanych z rozrodem. W tym okresie hormony podwzgórzowe spełniają specyficzną rolę powodując kurczliwość macicy w czasie krycia i porodu, względnie w czasie karmienia młodych wywołując kurczliwość nabłonka mięśniowego pęcherzyków gruczołu mlecznego. W czasie porodu i ssania zostają pobudzone receptory zakończeń nerwowych w macicy względnie strzykach i następnie przekazują bodźce nerwami czuciowymi do rdzenia kręgowego.

Fergusson (18) wykazał, że u królików w 26 godzin po porodzie sztuczne rozszerzenie macicy powoduje wzmoczoną jej kurczliwość. *Fitzpatrick* (19) w badaniach przeprowadzonych na krowach i kozach wykazał, że palpacja szyjki macicy, względnie samej macicy powoduje uwalnianie oksytocyny, którą wywołuje kurczliwość macicy, albo powoduje wydzielanie się mleka z gruczołu mlecznego. Strzyki są zaopatrzone w otorbione lub nieotorbione zakończenia nerwowe, które są wrażliwe na bodźce termiczne i mechaniczne. *Graczev* (20) sugeruje, że receptory, oprócz występowania w strzykach, znajdują się także w tkance gruczołu mlecznego. *Eayrs* i *Baddley* (14) przeprowadzali przecięcie rdzenia szczurów i wykazali, że przy przecięciach wentralnych i dorsalnych sznurów, laktacja u szczurów utrzymywała się, natomiast zahamowanie jej następowało przy przecięciach sznurów głębokich lateralnych. *Andersson* (1) drażniąc prądem elektrycznym przyśrodkową wstęgę rdzenia uzyskał u kozy opróżnienie gruczołu mlecznego. *Cross* sugeruje, że droga odruchu gruczołu mlecznego włącza dośrodkowe układy siateczkowe oraz wstążkowe i przechodzi bezpośrednio do podwzgórza. Pobudzanie niektórych układów przodomózgowia, jak *fimbria fornicis*, *septum* i *area praeoptica* również uwalnia oksytocynę. Przy podrażnieniu gruczołu mlecznego i narządów rozrodczych występuje szeroko rozprzestrzenione pole elektryczne w przodomózgowiu.

Końcowe drogi dla wszystkich tych pobudzeń nerwowych obejmują komórki nerwowe jąder nadwzrokowych i przykomorowych i ich włókna osiowe, biegnące do części nerwowej przysadki. Wprowadzenie mikroelektrod do powyższych komórek nerwowych wykazuje, że, oprócz właściwości sekrecyjnych, posiadają one potencjał czynnościowy. Oprócz naturalnych bodźców, przy uwalnianiu oksytocyny, dużą rolę odgrywa ciśnienie osmotyczne krwi tętnicy szyjnej.

Andersson (2) oraz *Holland* (22) wykazali, że u owiec i królików wprowadzenie roztworu chlorku sodu do tętnicy szyjnej wywołuje wzmoczoną ruchliwość macicy oraz oddawanie mleka.

Szczególnie dyskusyjnym problemem jest to, czy oksytocyna uwalnia się oddzielnie, czy też wspólnie z wazopresyną. Zasadnicza różnica w zapotrzebowaniu powyższych hormonów przez ustrój jest ta, że regulacja ciśnienia krwi wymaga stałego wydzielania małych ilości wazopresyny, natomiast zapotrzebowanie na oksytocynę jest większe przez krótki okres czasu. Na podstawie licznych badań można sugerować, że w warunkach fizjologicznych występuje równoczesne uwalnianie oksytocyny i wazopresyny, przy czym ilości oksytocyny są większe, aniżeli wazopresyny. Możliwe, że równoczesne uwalnianie obu hormonów łączy się z ich wspólnym działaniem i jeden z nich bierze udział w modyfikującej czynności drugiego. Uwalniania do krwi oksytocyna, na zasadzie odruchów bezwarunkowych i warunkowych, osiąga pewien poziom i następnie znika.

Oksytocyna oraz jej pochodne spełniają następujące czynności w ustroju: u samic ssaków powodują kurczliwość macicy w okresie krycia oraz w czasie porodu, kurczliwość nabłonka mięśniowego w czasie ssania i doju, regulują u obu płci ciśnienie krwi oraz czynność wydalniczą nerek. U ptaków oksytocyna obniża ciśnienie krwi, zaś u kur wzmaga kurczliwość macicy w czasie znoszenia jaja. Ponadto u ptaków niefrakcjonowane wyciągi tylnego płata przysadki znacznie przyspieszają wchłanianie wody przez skórę, cewki nerkowe i pęcherz moczowy.

Lekarza weterynarii może najbardziej interesować rola oksytocyny warunkująca kurczliwość macicy oraz nabłonka mięśniowego pęcherzyków mlecznych.

W 1954 r. *Vandemark* i *Hays* (28) wykazali, że w czasie naturalnego krycia i przy sztucznej inseminacji krów występują silne skurcze macicy, które ułatwiają przenoszenie nasienia z macicy do jajowodów. Plemniki, na skutek tych skurczów, w ciągu 2 do 4 minut po inseminacji, przesuwają się do przyjajnikowej części jajowodu. Podobne zjawisko skurczu macicy uzyskiwano po podaniu dożylnym 15 jednostek oksytocyny. Autorzy wykazali, że wprowadzona oksytocyna zwiększa napięcie mięśni macicy oraz powoduje ich kurczliwość. Doświadczenie prowadzone na wyizolowanych macicach krów, które eliminowały układ nerwowy potwierdziło ich pierwotne obserwacje. Podobne doświadczenia były przeprowadzane na samicach innych gatunków zwierząt i obecnie przymiemy się, że w czasie kopulacji u samic zwierząt domowych jest uwalniania oksytocyna wywołująca skurcze macicy.

Działanie oksytocyny na komórki mięśniowe macicy w czasie porodu nie jest całkiem jasne. Prawdopodobnie, pod koniec ciąży obniżający się poziom estrogenów we krwi sorowadza odblokowanie oksytocyny, w następstwie czego występuje poród. Oksytocyna przyspiesza i koordynuje rozprzestrzenianie się fali skurczowej w macicy. Mechanizm działania oksytocyny na macicę wyraża się w działaniu na błonę komórkową mięśniową, a nie na kurczliwa myoepitelmie. Oksytocyna podnosi przepuszczalność błony dla potasu obniżając tym samym próg pobudliwości. Pod wpływem oksytocyny prawdopodobnie większa liczba włókien mięśniowych odpowiada na każdy spontaniczny bodziec.

Przy ssaniu oksytocyna, uwolniona do krwiobiegu, dopływa do naczyń włosowatych pęcherzyków mlecznych. Pęcherzyki mleczne oraz mleki przewody posia-

dają specjalny układ komórek nabłonkowo-mięśniowych, tak zwane komórki koszykowe, które pod wpływem oksytocyny kurczą się. Następnym tego jest wzrost ciśnienia w pęcherzykach mlecznych i małych przewodach oraz wyciśnięcie mleka do przewodów większych i zatoki gruczołu mlecznego (10). Od ruch kurczliwości nabłonka mięśniowego u królika uzyskuje się w 7 do 15 sek. po wprowadzeniu dożylnym oksytocyny, w 13—25 sek. po elektrycznym pobudzeniu szlaku podwzgórzowo - przysadkowego oraz w 30—90 sek. po przyłączeniu młodych. Oksytocyna, uwalniana w czasie ssania lub doju, ma pobudzać także syntezę składników mleka. *Benson i Folley* (5) wykazali, że oksytocyna działa pobudzająco na uwalnianie się prolaktyny i innych hormonów z części gruczołowej przysadki, przy czym zjawisko powyższe zachodzi przy współudziale krwi przepływającej przez układ bramny przysadki.

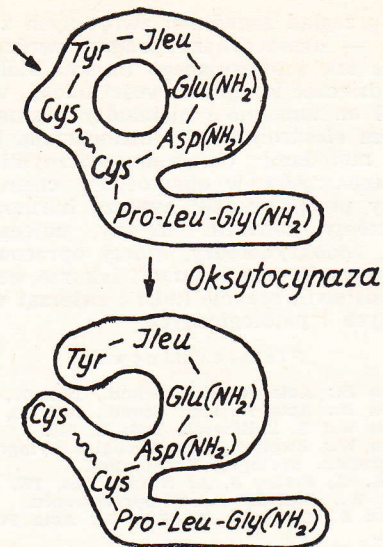
Zjawiskiem interesującym jest to, że oksytocyna występuje nie tylko u samic, lecz również u osobników męskich, niemniej jednak rola jaką spełnia u nich nie jest znana.

Cross (11), w oparciu o badania przeprowadzone na królikach, pierwszy sugeruje, że oksytocyna może mieć związek z przesuwaniem się plemników w jądrach, a także w najądrzach i nasieniowodach. *Mitowanow i wsp.* (25) po wprowadzeniu dożylnym buhajem 6 j. oksytocyny wykazali zwiększenie ilości plemników w pierwszym ejakulacie, średnio o 248%, zaś w drugim o 187%. Podobne doświadczenia przeprowadzili *Bielanski i Zapletal* (6), którzy też wprowadzali dożylnie wyciągi tylnego płata trykom i stwierdzali zwiększone ilości plemników w ejakulacie. Dla bliższego wyjaśnienia powyższego zjawiska były przeprowadzane w naszym zakładzie doświadczenia na trykach z przetoką nasieniowodów, (15) oraz nad określeniem ilości oksytocyny we krwi tryków po ejakulacji (16). Trykom wprowadzano rurki polietylenowe do nasieniowodów, a następnie określano liczbę wydzielanych plemników. Po wprowadzeniu dożylnym 2 j. oksytocyny występowało w pierwszej godzinie zwiększenie (3 — 20-krotne) wydzielania plemników w stosunku do średniej z ostatnich 3 godzin przed podaniem oksytocyny. W doświadczeniu, w którym określaliśmy oksytocynę w krwi tryków przed ejakulacją w czasie i po ejakulacji stwierdziliśmy, że: w czasie ejakulacji wartości wzrastały około 2 do 4-krotnie w stosunku do ilości hormonu przed i po ejakulacji. Przedstawione doświadczenia wskazują na możliwość udziału oksytocyny w przesuwaniu się plemników w drogach wyprowadzających nasienie.

Bardzo szybkie znikanie oksytocyny z krwiobiegu wskazywało, że istnieje w ustroju jakiś układ enzymatyczny, który unieczynnia uwalnianą oksytocynę. Już w 1930 r. *Fekete* (17) zauważył, że surowica kobiet ciężarnych posiada zdolność niszczenia oksytocyny, a późniejsze badania (27) potwierdziły to przypuszczenie. Enzym rozszczepiający oksytocynę nazwano oksytocynazą i zaczęto badać jego biologiczne i fizyko-chemiczne właściwości. Według *Tuppy'ego* oksytocynaza rozrywa wiązanie peptydowe w cząsteczce oksytocyny, łączące końcową resztę półcystynową z przylegającą tyrozyną. Oksytocynaza surowicy krwi jest więc enzymem proteolitycznym o właściwościach aminopeptydazy.

Stwierdzono, że u kobiet występuje oksytocynaza surowicza i tkankowa, zaś u zwierząt tylko tkankowa. Oksytocynaza surowicza jest wytwarzana w czasie ciąży w łożysku i mięśniu macicy, posiada ona charakter aminopeptydazy o optimum działania przy pH od 6,5 do 7,5. W temperaturze 57° ulega powolnej dezaktywacji, natomiast temperatura 100° niszczy ją całkowicie. Oksytocynaza traci swą aktywność również w obecności EDTA (kwas etylenodwuamino-czterooctowy) i 8-oksychinolinoliny (31), a może być z powrotem uaktywniana przez jony Mn^{++} , Co^{++} , lub Zn^{++} , zawiera więc prawdopodobnie metal związany z białkiem (9).

Okazało się, że niektóre tkanki zwierzęce, jak ner-



Ryc. 2. Unieczynniające działanie oksytocynazy

ki, wątroba, trzustka, śledziona, jajniki, łożysko, gruczoł mleczny, czerwone krwinki posiadają zdolność dezaktywacji oksytocyny.

W naszej pracowni, metodą chemiczną wg *Tuppy'ego* oraz biologiczną przeprowadzono oznaczenia poziomu oksytocynazy w homogenatach tkanek krów. Udało się uszeregować narządy wg wzrastającej ilości enzymu tkankowego.

Poziomy oksytocynazy w tkankach krów, przy zastosowaniu dwóch metod oznaczania enzymu

Metoda biologiczna	Metoda chemiczna
Ilość rozłożonych j. m. oksytocyny przez 100 mg tkanki w ciągu 1 godz. inkubacji	Ilość μg uwolnionej β -naftyloaminy przez 100 mg tkanki w ciągu 1 godz. inkubacji
wątroba	1,51 \pm 0,27 *
nerki	1,24 \pm 0,22
trzustka	1,24 \pm 0,22
mięsień szk.	0,839 \pm 0,273
śledziona	0,732 \pm 0,20
macica	0,718 \pm 0,265
gruczoł mlecz.	0,685 \pm 0,077
dwunastnica	0,00
	28,9 \pm 8,44 *
	36,41 \pm 2,48
	15,9 \pm 1,87
	21,16 \pm 3,15
	15,08 \pm 1,59
	13,88 \pm 2,4
	6,99 \pm 1,85
	4,93 \pm 1,77

* odchylenie średnie.

Stwierdzono, że proces enzymatycznego rozkładu oksytocyny zachodzi u zwierząt najsilniej w nerkach, wątrobie, następnie w tkance mięśniowej, mózgu, śledzionie, trzustce, płucach, macicy, gruczole mlecznym, dwunastnicy (7). Szybkie unieczynnianie oksytocyny łączy się z zanikiem jej czynności biologicznych.

W badaniach przeprowadzonych na ptakach, wykazaliśmy obecność oksytocynazy surowicznej w krwi kur i kogutów oraz tkankowej w wątrobie i nerkach (8).

Oksytocynaza tkankowa różni się niektórymi właściwościami od oksytocynazy surowicznej, jest znacznie mniej odporna na działanie wyższej temperatury, po 24 godzinach nawet w temperaturze pokojowej traci całą aktywność.

EDTA nie działa zupełnie na oksytocynazę tkankową. *Hooper i wsp.* (23) przebadali działanie rozmaitych inhibitorów na oksytocynazę tkankową i okazało się, że jony metali Cu^{++} , Ag^{+} , Zn^{++} działają silnie dezaktywująco na oksytocynazę tkankową. Aktywność enzymu można z powrotem odzyskać przez podanie jonów CN^{-} . Optimum działania enzymu przypada na pH 7,5—8,5 (24).

Kończąc przegląd zagadnień związanych z układem oksytocyna — oksytocynaza pragnę zwrócić uwagę, że poznanie tak interesującego układu biologicznego można zawdzięczać kompleksowości badań, w których brali udział anatomicy i histolodzy posługujący się mikroskopem elektronowym i histochemią, biochemicy, którzy metodami chromatograficznymi poznali układy aminokwasów w oksytocynie, chemicy organicy, którzy przeprowadzili syntezę hormonu, enzymolodzy, którzy określili układy unieczynniające oksytocynę, endokrynolodzy, którzy opracowali czułe metody testowania oraz lekarze i lekarze weterynarii, którzy przedstawili reakcje ludzi i zwierząt w stanach fizjologicznych i patologicznych.

Piśmiennictwo

1. Andersson B.: Acta Physiol. Scand., 1951, 23, 1.
2. Andersson B.: Acta Physiol. Scand., 1951, 23, 8.
3. Bargmann W.: Z. Zellforsch. 1949, 34, 610.
4. Bargmann W.: Zweites Internationales Symposium über Neurosekretion. Springer, Berlin, 1958.
5. Benson K. G., Folley S. J.: Nature 1956, 177, 700.
6. Bielański W., Zapletal Z.: w opracowaniu.
7. Brzezińska E., Gotębska M., Ewy Z.: Acta Physiol. Pol. 1965, 16, 1.
8. Brzezińska E., Ewy Z.: Bulletin L'Academie Pol. des Sciences 1965, 13, 1.
9. Cihar M., Bernakova Z., Rychlik I., Sorm F.: Coll. Czechosl. Chem. Commun., 1961, 26, n. 10, 2632.
10. Cowie A. T., Folley S. J.: The Neurohypophysis, wyd. Heller, London 1957.

11. Cross B. A.: Recent Progress in the Endocrinology of Reproduction. Academic Press Inc., New York and London, 1959.
12. Cross B. A.: Oxytocin, Pergamon Press, Oxford 1961.
13. van Dyke H. B., Adamsons K., Engel S. L.: Recent Progress in Hormone Research 1955, 11, 1.
14. Eayrsy T. T., Baddeley R. M.: J. Anat., London 1956, 90, 161.
15. Ewy Z., Bielański W., Zapletal Z.: Bull. Polon. des Sci. 1963, II, 11, 3145.
16. Ewy Z.: w opracowaniu.
17. Fekete K.: Endocrinologie 1930, 7, 1.
18. Fergusson J. K.: Surg. Gynec. Obstet. 1941, 73, 359.
19. Fitzpatrick R.: The Neurohypophys. 1957, wyd. Heller H. London.
20. Graczev I. I.: Z. Obsc. Biol. 1949, 10, 401.
21. Heller H.: Oxytocin, 1961. Pergamon Press. London.
22. Holland R. C., Cross B. A., Sawyer C. H.: Amer. J. Physiol. 1959, 196, 791.
23. Hooper K. C., Jessup D. C.: J. Physiol. 1959, 146, 3, 539.
24. Hooper K.C.: J. Physiol. 1959, 148, 2, 283.
25. Miłowanow W. K., Biereźniew K. P., Gorochow Ł. N.: Wiest. Selskochozjajst. Nauki, 1962, 7, 99.
26. Olivecrona H.: Nature 1954, 173, 1001.
27. Tuppy H., Nesvadba H.: Mh. Chem. 1957, 88, 5, 977.
28. Vandemark W. L., Hays R. L.: Fertil. and Steril., 1954, 5, 131.
29. Du Vigneaud V., Livermore A. H.: J. Biol. Chem. 1949, 180, 365.
30. Du Vigneaud V., Bressler C., Trippett S.: J. Biol. Chem. 1953, 205, 949.
31. Werle E. Semm K.: Arch. Gynäk. 1956, 187, 449.

Adres autora: prof. dr Zygmunt Ewy, Kraków, ul. Grabowskiego 5.

ELIGIUSZ MODRZEJEWSKI

Premedykacja dolantynowo-atropinowa u psów (zmiany w składzie gazowym krwi)

Z Zakładu Fizjologii Człowieka AM w Lublinie

Kierownik: prof. dr W. HOŁOBUT

Pies jest zwierzęciem, u którego dość trudno uzyskać stałą i dogodną co do głębokości narkozę, niezbędną do przeprowadzania zabiegów operacyjnych, zarówno w doświadczeniach fizjologicznych, jak i w praktyce klinicznej. Dlatego też konieczne jest przygotowanie psa do narkozy na drodze odpowiedniej premedykacji. Dotychczas panowało powszechne przekonanie (22, 25, 32), że najlepszą premedykacją dla psa jest podanie w odpowiedniej dawce samej morfiny lub morfiny z atropiną, chociaż inni autorzy zalecali podawanie morfiny z wodnikiem chloralu (6), chloropromazyny (15, 16, 30), czy dolantyny (13, 18). Obecnie jednak, opierając się na wynikach badań wielu autorów (2, 23, 24) przeprowadzonych na dość obfitym materiale, przyjąć należy, że najlepszym farmakologicznym przygotowaniem psa do narkozy jest premedykacja dolantynowo-atropinowa, która spełnia wszystkie podstawowe cechy dobrej premedykacji tzn. osłabia napięcie centralnego układu nerwowego, osłabia reakcje odruchowe, ułatwia rozprowadzenie anestetyku po organizmie, zmniejsza sekrecję w drogach oddechowych.

Jednak w dotychczas prowadzonych badaniach, tak istotne dla oceny premedykacji dolantynowo-atropinowej zmiany w składzie gazowym krwi nie zostały w pełni wyświetlone, chociaż niektórzy autorzy (7, 8, 9) stwierdzili, że u ludzi po dolantynie z atropiną, a nawet samej atropinie (26) wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem maleje do 93%, a nawet do 87,8%. Dlatego też celem niniejszej pracy jest zaobserwowanie w jakim stopniu premedykacja dolantynowo-atropinowa zmienia wysycenie hemoglobiny tlenem oraz zawartość tlenu i dwutlenku węgla, zarówno we krwi tętniczej, jak i żyłnej.

Metody

Doświadczenia przeprowadzono na 25 psach wagi 10—22 kg. Każde doświadczenie składało się z dwu

etapów. W pierwszym etapie badań, po uprzednim miejscowym znieczuleniu nakłuwno tętnicę i żyłę udową i pobierano krew do oznaczeń oksy- i manometrycznych. W drugim etapie badań podawano podskórnie 5 mg/kg wagi dolantyny (Dolargan Chinoin) i 0,025 mg/kg wagi atropiny (*Atropinum sulfuricum* Polfa), odślaniano tętnicę i żyłę udową i wprowadzono do obu naczyń poliwinylowe cewniki. Dożylnie podanie 1,5 mg/kg wagi heparyny zapewniało swobodny przepływ krwi w obu naczyniach i przez pętlę cewników. W 45 minut po podaniu premedykacji oznaczano po raz drugi wysycenie i zawartość tlenu oraz zawartość dwutlenku węgla we krwi. Tym razem jednak pomiarów oksymetrycznych dokonywano czujnikiem oksymetru założonym na cewniki wprowadzone do naczyń, zaś pomiary gazometryczne wykonywano na próbkach krwi pobranych z bocznych odprowadzeń cewników. Oznaczeń wysycenia dokonywano oksymetrem f-my Stanley Cox Ltd. (31), przy oznaczaniu zawartości tlenu i dwutlenku węgla we krwi posłużono się klasyczną metodą Van Slykea (28). Ponadto tak przed jak i po premedykacji obliczano ilość oddechów na minutę i częstość tętna.

Otrzymane dane liczbowe posłużyły do obliczenia różnicy tętniczo-żyłnej i współczynnika wykorzystania tlenu, a po obliczeniu średnich zostały zestawione w tabeli.

Wyniki

Psy poddane w odpowiedniej dawce premedykacji dolantyną z atropiną zmieniają wyraźnie swoje zachowanie. Stają się osowiałe, mało ruchliwe, a jeżeli uprzednio były agresywne, to obecnie są spokojne i dostępne do wstępnych zabiegów operacyjnych. Obrona podczas przywiązywania zwierzęcia jest niewielka, a po miejscowym znieczuleniu można w sposób bezbolesny odślonić tętnicę i żyłę udową. Nie stwierdzono także, by u psów po podaniu dolantyny