

MIECZYSLAW FILCZEWSKI, MALGORZATA SZYMAŃSKA-KOSMAŁA

Badania przeciwanemicznych właściwości nowego preparatu miedzi (C-79)*

Zakład Farmakologii, Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa

Miedź — obok innych pierwiastków śladowych — stanowi element enzymów lub systemów enzymatycznych, pełniąc w nich rolę aktywatora lub inhibitora reakcji biochemicznych ustroju. Niedobór bądź naruszenie propozycji z innymi mikroelementami zaburza prawidłową przemianę komórkową. Ze znanych funkcji miedzi na szczególną uwagę zasługuje rola w procesie erytropoezy i syntezy hemowej części hemoglobiny. Przy niedoborze miedzi występuje niedokrwistość niedobarwliwa, mikrocytarna, trudna do odróżnienia od występującej przy niedoborze żelaza. Ponadto obserwuje się leukopenię i normoblastyczną hiperplazję szpiku (7).

Wychodząc z założenia, że niedobór elementów śladowych w ustroju można określić przez wykazanie subnormalnych ilości danego pierwiastka w narządach chorych zwierząt bądź przez skuteczne przeciwdziałanie objawom jego niedoboru, w przedstawionych badaniach wykorzystano zasadę drugą. W tym celu wywołano doświadczalną anemię u szczurów przy użyciu diety niskożelazowej. Zespół objawów charakterystycznych dla stanu anemii pociąga za sobą czynnościowy przerost mięśnia sercowego i śledziony. Zmiany w ciężarach tych narządów wykorzystano dodatkowo w analizie przeciwanemicznej skuteczności preparatu C-79. Badano również wpływ preparatu C-79 na stężenie tkankowych katecholamin w wybranych narządach celem ewentualnego ujawnienia aktywizującego wpływu miedzi na wspomniane neurohormony.

Material i metody

Doświadczalną anemię wywoływano u 21-dniowych szczurów, samców stada Ipf:RIZ, przez zastosowanie niskożelazowej diety w formie sproszkowanego mleka krowiego (FE=1,2 mg%, Cu=0,4 mg% w przeliczeniu na suchą masę). Urodzone przez kilka matek w ciągu trzech dni mioty szczurze zredukowano równomiernie celem wyrównania warunków ich rozwoju. Do 21 dni młode pozostawały z matką, a po tym okresie oddzielono samce, wśród których losowo utworzono 8 grup doświadczalnych po 10 zwierząt wg następującego schematu:

- grupa I — kontrolna — dieta standardowa,
- grupa II — kontrolna — dieta niskożelazowa,
- grupa III — dieta niskożelazowa + preparat C-79 w dawce 0,5 mg/kg i.m.,
- grupa IV — dieta niskożelazowa + preparat C-79 w dawce 0,1 mg/kg i.m.,
- grupa V — dieta niskożelazowa + preparat C-79 w dawce 0,2 mg/kg i.m.,

- grupa VI — dieta niskożelazowa + Ferrodex w dawce 0,8 mg/kg i.m.,
- grupa VII — dieta niskożelazowa + Ferrodex w dawce 0,8 mg/kg i.m. + preparat C-79 w dawce 0,05 mg/kg i.m.,
- grupa VIII — dieta niskożelazowa + Ferrodex w dawce 0,8 mg/kg i.m. + preparat C-79 w dawce 0,1 mg/i.m.

Zakres dawek ustalono w oparciu o wyniki uzyskane we wcześniejszych badaniach, w których stosowano dawki od 0,4 do 1,6 mg/kg i.m., stwierdzając wyraźne przeciwanemiczne działanie preparatu.

Dawkę żelaza ustalono na podstawie średniej wielkości dziennego zapotrzebowania osesków. Dodatnią interakcją między żelazem i miedzią badano przy użyciu podprogowej i progowej (w tekście przeciwanemicznym) dawki miedzi. Preparaty podawano jeden raz w tygodniu, a doświadczenie prowadzono przez okres 12 tygodni. Wpływ diety niskożelazowej i stosowanych preparatów analizowano na podstawie określenia: przyrostu ciężaru ciała, poziomu hemoglobiny, liczby hematokrytowej, stężenia tkankowych katecholamin oraz przyrostu ciężaru mięśnia sercowego i śledziony.

Wskaźnik przyrostu ciężaru serca i śledziony do masy ciała (3) obliczano wg wzoru:

$$\frac{\text{ciężar badanego narządu}}{\text{ciężar ciała}} \times 100$$

Wskaźnik średniego stężenia hemoglobiny w krwince (MCHC) obliczano wg wzoru:

$$\frac{\text{hemoglobina g\%}}{\text{hematokryt}} \times 100$$

Kontroli przyrostu ciężaru ciała dokonywano codziennie, a poziom hemoglobiny oraz hematokrytu oznaczano co 2 tygodnie. Krew do oznaczeń pobierano przez nacięcie koniuszka ogona. Poziom hemoglobiny oznaczano metodą cyjanowodorową wg Drabkina (4) i wyrażano w g%. Hematokryt oznaczano w heparynizowanych rurkach metodą mikrohematokrytową. Stężenie katecholamin w mięśniu serca (noradrenalina — NA), mózgu (dopamina — DA i noradrenalina — NA) i nadnerczach (adrenalina — A) oznaczano u zwierząt wszystkich grup po okresie 12 tygodni wg metody Changa i Brodiego (1, 2). Ciśnienie tętnicze krwi u narkotyzowanych szczurów (uretan etylowy — 1,2 mg/kg i.p.), mierzono metodą krwawą w tętnicy szyjnej, przy użyciu elektromagnetometru EMT-31 i przetwornika do pomiaru ciśnienia EMT-35. Rejestrację zmian ciśnienia z równoczesnym pomiarem częstości skurczów serca prowadzono na Mingografie 61 f-my Elema-Schönander. W celu zabezpieczenia drożności dróg oddechowych wykonano tracheotomię zachowując samoistną czynność oddechową. Badano wpływ domięśniowego podania preparatu C-79 w dawkach 10- (2 mg/kg) i 20-krotnie (4 mg/kg) wyższych od najmniejszej dawki efektywnej (0,2 mg/kg).

Wyniki i omówienie

Wskaźnik przyrostu masy ciała i ciężaru narządów. Średnie ciężary ciała zwierząt badanych grup doświadczalnych i kontrolnych przed rozpoczęciem badań były zbliżone (róż-

* Opracowany w Instytucie Przemysłu Farmaceutycznego w Warszawie preparat o symbolu C-79 stanowi kompleksowe połączenie miedzi z dekstranem do parenteralnego podawania.

nice statystycznie nieistotne). Już po 1-tygodniowym okresie obserwacji wystąpiły istotne różnice między ciężarem ciała zwierząt żywionych dietą standardową, a ciężarem ciała zwierząt żywionych dietą niskożelazową oraz zwierząt grup badanych z wyjątkiem grupy otrzymującej preparat C-79 w dawce 0,2 mg/kg. Po upływie 2 tygodni i do końca obserwacji ciężar ciała zwierząt żywionych dietą standardową był statystycznie istotnie wyższy od ciężaru ciała zwierząt pozostałych grup. Najmniejsza (około 60 g) różnica przyrostu ciężaru występowała u zwierząt otrzymujących 0,2 mg/kg preparatu C-79, największa u zwierząt żywionych dietą niskożelazową oraz otrzymujących sam Ferrodex. Ciężar ciała zwierząt pozostałych grup był zbliżony i w ostatnim tygodniu różnił się od ciężaru ciała zwierząt żywionych dietą standardową o około 100 g (ryc. 1).

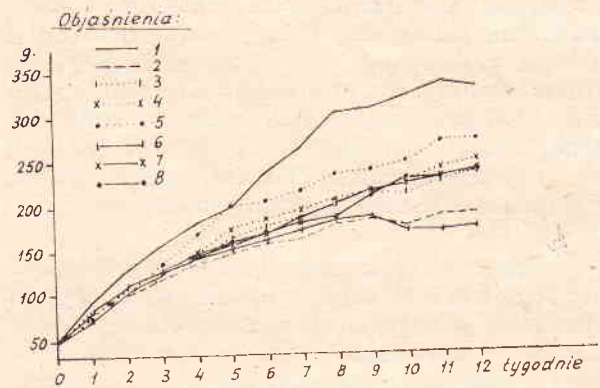
W analizie wskaźnika przyrostu ciężaru serca do masy ciała stwierdzono znaczny jego wzrost u zwierząt żywionych dietą niskożelazową oraz u zwierząt, którym podawano sam Ferrodex (w porównaniu do zwierząt żywionych dietą standardową). Po każdej z zastosowanych dawek preparatu C-79 oraz w wyniku ich skojarzonego podania z Ferrodexem, wskaźnik ten był niższy niż u kontrolnych zwierząt anemicznych, ale statystycznie istotnie wyższy niż u zwierząt żywionych dietą standardową (ryc. 2).

Nie stwierdzono wyraźnych różnic w bezwzględnych wartościach ciężarów serca, mózgu i nadnerczy u zwierząt poszczególnych grup.

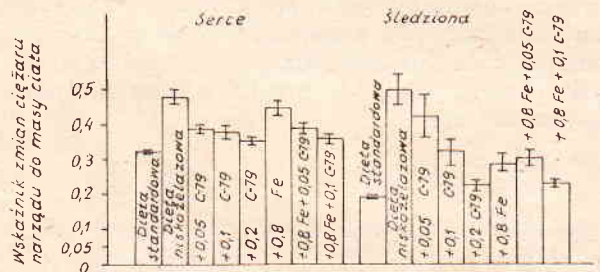
Bezwzględny ciężar śledziony, jak i obliczony wskaźnik ciężaru tego narządu do masy ciała u kontrolnych zwierząt żywionych dietą niskożelazową, był ponad dwukrotnie wyższy niż u zwierząt pozostających na diecie standardowej. Preparat C-79 zmniejszał wskaźnik przyrostu śledziony wywołany anemią proporcjonalnie do zastosowanej dawki. Ferrodex podany zarówno samodzielnie, jak i w skojarzeniu z preparatem C-79 wywierał podobne, hamujące przyrost działanie (ryc. 2).

Poziom hemoglobiny. Poziom hemoglobiny we krwi zwierząt żywionych dietą standardową w okresie 12 tygodni wzrastał z 13,9 g% do 17,4 g%. U zwierząt pozostających na diecie

anemiotwórczej poziom hemoglobiny obniżał się stopniowo, a począwszy od 4 tygodnia utrzymywał się w granicach 7 g%. W przyjętych warunkach doświadczalnych Ferrodex nie przeciwdziałał postępującemu spadkowi zawartości hemoglobiny we krwi, której stężenie po 12 tygodniach wynosiło, podobnie jak w grupie kontrolnej, około 7,0 g%. Podanie zwierzętom anemicznym preparatu C-79, utrzymywało po 12 tygodniach poziom hemoglobiny w granicach wartości wyjściowych, a nawet powyżej po dawce najwyższej 90,2 mg/kg. Podobny efekt obserwowano u zwierząt, którym poda-



Ryc. 1. Zmiany ciężaru ciała u szczurów po podaniu preparatu C-79, 1 — dieta standardowa, 2 — dieta niskożelazowa, 3 — dieta niskożelazowa + 0,05 mg/kg i.m. C-79, 4 — dieta niskożelazowa + 0,1 mg/kg i.m. C-79, 5 — dieta niskożelazowa + 0,2 mg/kg i.m. C-79, 6 — dieta niskożelazowa + 0,8 mg/kg i.m. Fe, 7 — dieta niskożelazowa + 0,8 mg/kg i.m. Fe + 0,05 mg/kg i.m. C-79, 8 — dieta niskożelazowa + 0,8 mg/kg i.m. Fe + 0,1 mg/kg i.m. C-79



Ryc. 2. Zmiany wskaźnika przyrostu ciężaru serca i śledziony do masy ciała u szczurów po podaniu preparatu C-79

Tab. 1. Wpływ różnych dawek preparatu C-79 i Ferrodexu (Fe) na zmiany stężenia hemoglobiny u szczurów wywołane dietą niskożelazową

Tygodnie	Dieta standardowa	Dieta niskożelazowa	Dieta niskożelazowa + C-79 w mg/kg			Dieta niskożelazowa + Fe i C-79 w mg/kg		
			0,05	0,1	0,2	Fe - 0,8	Fe - 0,8 + C-79 - 0,05	Fe - 0,8 + C-79 - 0,1
Stężenie hemoglobiny w g %								
0	13,90 ± 0,26	13,05 ± 0,41	11,82 ± 0,39	11,51 ± 0,40	11,99 ± 0,37	14,26 ± 0,33	13,53 ± 0,31	13,40 ± 0,44
2	14,26 ± 0,31	11,24 ± 0,23	12,24 ± 0,26	11,62 ± 0,29	11,69 ± 0,37	10,25 ± 0,16	10,16 ± 0,23	11,79 ± 0,41
4	16,59 ± 0,50	10,34 ± 0,17	11,52 ± 0,20	11,56 ± 0,35	12,02 ± 0,19	9,22 ± 0,34	9,12 ± 0,46	11,44 ± 0,23
6	17,70 ± 0,28	6,73 ± 0,26	9,52 ± 0,37	11,02 ± 0,35	13,19 ± 0,25	7,98 ± 0,49	10,21 ± 0,39	11,89 ± 0,43
8	18,04 ± 0,28	6,97 ± 0,20	9,80 ± 0,36	10,84 ± 0,55	12,89 ± 0,21	8,50 ± 0,46	10,64 ± 0,43	12,58 ± 0,26
10	17,43 ± 0,29	7,94 ± 0,51	10,05 ± 0,27	11,58 ± 0,48	13,45 ± 0,17	8,78 ± 0,30	11,61 ± 0,50	12,34 ± 0,47
12	17,39 ± 0,19	7,91 ± 0,51	9,96 ± 0,32	11,58 ± 0,49	13,65 ± 0,22	6,79 ± 0,52	10,87 ± 0,59	12,72 ± 0,44

Objaśnienia: n — minimum 10 zwierząt, * p<0,05 lub 0,02 w porównaniu do wartości wyjściowych, ** p<0,01 lub 0,001 w porównaniu do diety standardowej, *** p<0,01 lub 0,001 w porównaniu do diety niskożelazowej.

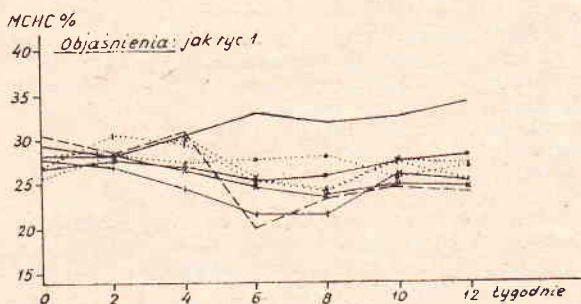
wano preparat C-79 łącznie z Ferrodexem. Po żadnej z zastosowanych dawek preparatu C-79 podanej zarówno oddzielnie jak i łącznie z Ferrodexem, poziom hemoglobiny nie osiągał wartości jakie stwierdzano u zwierząt żywionych dietą standardową (tab. 1).

Wskaźnik hematokrytowy. W grupie zwierząt żywionych dietą standardową po upływie 2 tygodni wskaźnik hematokrytowy statystycznie istotnie wzrastał od wartości 47,9% do 52,9%. U zwierząt kontrolnych żywionych dietą niskożelazową obserwowano postępujący spadek wartości hematokrytu z 42,8% do 33,6% w końcowym okresie obserwacji. Podobne obniżenie wartości tego wskaźnika obserwowano po najmniejszej dawce preparatu C-79 (0,05 mg/kg) oraz po samym Ferrodexie. Preparat C-79 w dawce 0,1 mg/kg oraz Ferrodex łącznie z badanym preparatem wywierały podobne działanie, utrzymując po 12 tygodniach wartość hematokrytu na poziomie zbliżonym do wyjściowego. Po preparacie C-79 w dawce 0,2 mg/kg w ciągu całego okresu obserwacji, hematokryt łagodnie wzrastał uzyskując w 12 tygodniu wartość bardzo zbliżoną do uzyskanej u zwierząt żywionych dietą standardową (tab. 2).

Wskaźnik średniego stężenia hemoglobiny w krwince — MCHC. Wyraźnemu obniżeniu wartości MCHC u zwierząt żywionych dietą niskożelazową nie zapobiegał żaden z badanych preparatów w przyjętych dawkach, ale najłagod-

niejsze zmiany obserwowano po dawce 0,2 mg/kg oraz po Ferrodexie połączonym z dawką 0,1 mg/kg (ryc. 3).

Stężenie katecholamin w sercu, mózgu i nadnerczach. Stwierdzono znaczne zmniejszenie stężenia NA w miocardium zwierząt żywionych dietą niskożelazową w porównaniu do zawartości tej aminy w tkance zwierząt żywionych dietą standardową. Spadkowi temu nie zapobiegało podanie samego Ferrodexu oraz z preparatem C-79 w dawce 0,05 mg/kg. Zastosowanie Ferrodexu z preparatem C-79 w dawce 0,1 mg/kg oraz samego preparatu w dawce 0,05 mg/kg utrzymywało zawartość NA na poziomie



Ryc. 3. Zmiany wskaźnika MCHC u szczurów po podaniu preparatu C-79, 1 — dieta standardowa, 2 — dieta niskożelazowa, 3 — dieta niskożelazowa + 0,05 mg/kg i.m. C-79, 4 — dieta niskożelazowa + 0,1 mg/kg i.m. C-79, 5 — dieta niskożelazowa + 0,2 mg/kg i.m. C-79, 6 — dieta niskożelazowa + 0,8 mg/kg i.m. Fe, 7 — dieta niskożelazowa + 0,8 mg/kg i.m. Fe + 0,05 mg/kg i.m. C-79, 8 — dieta niskożelazowa + 0,8 mg/kg i.m. Fe + 0,1 mg/kg i.m. C-79

Tab. 2. Wpływ różnych dawek preparatu C-79 i Fer rodexu (Fe) na zmiany hematokrytu u szczurów wywołane dietą niskożelazową

Tygodnie	Dieta standardowa	Dieta niskożelazowa	Dieta niskożelazowa + C-79 w mg/kg			Dieta niskożelazowa + Fe i C-79 w mg/kg		
			0,05	0,1	0,2	Fe-0,8	Fe-0,8 + C-79-0,05	Fe-0,8 + C-79-0,1
Hematokryt w %								
0	47,9 ± 0,12	42,8 ± 1,46**	43,7 ± 4,42	41,8 ± 0,77**	42,7 ± 1,35**	52,2 ± 1,29**	52,1 ± 1,12**	51,2 ± 0,96***
2	51,0 ± 1,96	40,0 ± 0,73**	30,8 ± 1,23**	41,7 ± 1,57**	42,3 ± 1,76**	38,2 ± 1,13**	36,1 ± 1,12**	42,2 ± 0,99**
4	55,2 ± 0,74*	33,7 ± 1,61**	38,6 ± 1,89**	38,9 ± 0,37**	44,2 ± 1,19**	37,4 ± 1,34**	34,3 ± 1,82**	42,6 ± 0,23**
6	57,3 ± 0,91*	29,6 ± 1,24**	38,0 ± 1,37**	43,8 ± 1,61**	48,1 ± 0,72**	37,4 ± 1,07**	41,9 ± 2,00**	45,9 ± 1,35**
8	57,5 ± 0,92*	30,5 ± 0,79**	40,2 ± 1,03**	45,6 ± 1,89**	51,7 ± 1,39**	39,8 ± 1,29**	45,7 ± 1,42**	48,7 ± 0,93**
10	54,4 ± 0,95*	32,8 ± 1,83**	37,2 ± 1,56**	42,5 ± 3,33**	53,0 ± 0,53**	34,6 ± 1,77**	47,4 ± 1,46**	45,3 ± 1,43**
12	51,9 ± 0,65*	33,6 ± 2,42**	39,8 ± 0,69**	43,2 ± 2,52**	51,0 ± 0,71**	25,9 ± 2,51**	44,5 ± 1,75**	45,8 ± 1,46**

Objaśnienia: n — minimum 10 zwierząt, * p<0,05—0,02 lub 0,001 w porównaniu do wartości wyjściowych, ** p<0,01 lub 0,001 w porównaniu do diety standardowej, *** p<0,01 lub 0,001 w porównaniu do diety niskożelazowej.

Tab. 3. Wpływ różnych dawek preparatu C-79 i Ferrodexu (Fe) na zmiany stężenia katecholamin w sercu, mózgu i nadnerczach u szczurów, wywołane dietą niskożelazową

Grupa	Stężenie katecholamin w mcg/g tkanki				
	serce	mózg		nadnercza	
		NA	NA		DA
Dieta standardowa	0,8135 ± 0,034	0,6793 ± 0,031	1,2976 ± 0,083	439,15 ± 46,09	
Dieta niskożelazowa	0,3018 ± 0,005*	0,7708 ± 0,017*	1,3115 ± 0,035	430,28 ± 28,50	
Dieta niskożelazowa + C-79 w mg/kg	0,05	0,7307 ± 0,053**	0,6666 ± 0,031**	1,3396 ± 0,053	470,24 ± 40,73
	0,1	0,9911 ± 0,078**	0,6347 ± 0,031**	1,1987 ± 0,029	536,11 ± 40,31**
	0,2	1,1372 ± 0,056**	0,5724 ± 0,013**	1,2696 ± 0,023	640,40 ± 69,43**
	Fe-0,8	0,3781 ± 0,067*	0,7574 ± 0,039	1,2866 ± 0,049	380,75 ± 96,53
Dieta niskożelazowa + Fe w mg/kg i C-79 w mg/kg	Fe-0,8 + C-79-0,05	0,5389 ± 0,045*	0,6721 ± 0,45	1,2810 ± 0,074	414,15 ± 54,02
	Fe-0,8 + C-79-0,1	0,8203 ± 0,036**	0,7307 ± 0,05	1,3812 ± 0,068	610,88 ± 59,63**

Objaśnienia: n — minimum 7 zwierząt, * p<0,01 lub 0,001 w porównaniu do diety standardowej, ** p<0,02 lub 0,001 w porównaniu do diety niskożelazowej.

zbliżonym do wartości określonych u zwierząt standardowej grupy kontrolnej. Po dawkach preparatu C-79 0,1 i 0,2 mg/kg stężenie tej aminy było statystycznie istotnie wyższe niż u zwierząt kontrolnych (tab. 3).

W mózgu zawartość NA u zwierząt anemicznych była statystycznie istotnie wyższa niż u zwierząt żywionych dietą standardową. Po zastosowaniu samego preparatu C-79, po wszystkich trzech dawkach, stężenie tej aminy było zbliżone do wartości stwierdzanych u grupy standardowej i niższe od wartości określonych dla zwierząt żywionych dietą niskożelazową. W mózgu zwierząt, które otrzymywały sam Ferrodex oraz łącznie z preparatem C-79, zawartość NA nie różniła się istotnie od jej stężenia w mózgu zwierząt obydwu grup kontrolnych. W zawartości DA mózgowej nie stwierdzono istotnych różnic między zwierzętami poszczególnych grup (tab. 3).

W nadnerczach nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniu A między grupami kontrolnymi, chociaż stężenie tej aminy u zwierząt anemicznych było niższe. Po dawkach 0,1 i 0,2 mg/kg preparatu C-79 oraz Ferrodexu podanego łącznie z dawką 0,1 mg/kg preparatu C-79, stwierdzono zwiększoną zawartość tej aminy w porównaniu do zwierząt żywionych dietą niskożelazową. W pozostałych grupach doświadczalnych stężenie A w nadnerczach nie różniło się od zawartości stwierdzanych dla zwierząt grup kontrolnych (tab. 3).

Wpływ na ciśnienia tętnicze krwi i czynność serca u szczurów. Badany preparat w dawkach 2 i 4 mg/kg nie wywierał istotnego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi i czynność serca w porównaniu z wynikami uzyskanymi u zwierząt kontrolnych, którym podawano część składową preparatu — dekstran.

W następstwie stosowanej diety niskożelazowej u szczurów, stwierdzono typowe dla anemii objawy obniżenie przyrostu ciężaru ciała, spadku stężenia hemoglobiny oraz podwyższenie wskaźnika ciężaru śledziony i serca do masy ciała. Obniżeniu ulegało również stężenie katecholamin w *miocardium*. O ile pierwsze cechy są klasycznym przejawem działania stosunkowo krótko trwającej anemii, o tyle pozostałe dwie z racji złożoności czynników towarzyszących ich powstawaniu wymagają szerszego omówienia. Wiadomo, że przyrost masy narządu może następować poprzez powiększenie masy już istniejących komórek, zwiększenie ilości komórek lub występowanie obydwu zjawisk łącznie. Mięsień sercowy, podobnie jak szkieletowy i gładki, na zwiększone w pewnych granicach obciążenie pracą, odpowiada wzrostem zdolności do jej wykonywania. Ponieważ wielkość wykonywanej pracy jest funkcją objętości minutowej serca i średniego oporu, to zwiększenie tych wartości np. w wysiłku, nadciśnieniu czy hipoksji (anemia) powiększa zapotrzebowanie na wytwarzanie energii poprzez taki sam fizjologiczny wpływ na poziomie komórkowym. Nasileniu ulega synteza ATP w obrębie błon mitochondrialnych jako wyraz zwiększonego zapotrzebowania na powiększenie siły skurczu serca. W procesie tym wybitną rolę odgrywają miofibryle, mitochondria i sarkoplazmatyczne retikulum, zaliczane do elementów kurczliwych i dostarczających energii niezbędnej do czynności serca (5). Komórki tkanki łącznej, endotelialne i nerwowe współuczestniczą w procesie przero-

stu serca, jednakże w oparciu o różne mechanizmy. Komórki mięśniowe podlegają podziałowi mitotycznemu w okresie embrionalnym i jeszcze przez pewien czas po urodzeniu (9, 11). U szczurów aktywność ta ustaje już po około 28 dniach, a u ludzi np. w okresie 3—6 miesięcy komórki tkanki łącznej, endotelialne i inne „niemięśniowe” podlegają podziałowi dalej. Wollenberger i Schulze (10) wyrażają pogląd, że tempo przyrostu miofibryli jest wyższe niż mitochondriów, a McCallister i Brown (8) stwierdzili równoległy ich wzrost przynajmniej w sercu szczura.

Obserwowany wzrost syntezy RNA w okresie ostrego przerostu serca jest proporcjonalny do jego wielkości. Stwierdzono ponadto nasilenie aktywności polimerazy RNA. Nie wiadomo dotąd, czy wzrost aktywności tego kluczowego enzymu spowodowany jest aktywacją enzymu, utratą inhibitora, obniżeniem funkcji szablony DNA tworzącego nowe miejsca dostępne do transkrypcji RNA, czy syntezę nowych jednostek polimerazy. W kardiomegalii zwiększa się także zawartość DNA wraz ze wzrostem masy serca, ale u dorosłego zwierzęcia prawie całkowity przyrost DNA można odnieść do wzrostu drogą podziału komórek tkanki łącznej i endotelialnej. Opisane zmiany morfologiczno-biochemiczne są prawdopodobnie odpowiedzialne również, przynajmniej częściowo, za obniżenie zawartości NA w przerośniętym sercu. We wcześniejszych badaniach wykazano proporcjonalną zależność między stopniem przerostu serca, a zawartością NA, tzn. im wyższy przyrost ciężaru serca, tym większy spadek stężenia endogennych amin (6).

Zależność ta może wynikać z faktu, że w procesie kardiomegalii następuje dysproporcja między szybkim wzrostem włókien mięśniowych, mitochondriów i sarkoplazmatycznego retikulum, a tylko nieznacznym przyrostem komórek adrenergicznego układu nerwowego. Ponieważ unieczynnienie krążących we krwi katecholamin następuje głównie przez wychwyt, obserwowane różnice ich stężenia mogą być również następstwem zaburzeń transportu i magazynowania w zakończeniach adrenergicznych dotkniętego przerostem mięśnia sercowego.

Wykazano, że preparat C-79 w zastosowanych dawkach wyraźnie łagodził ujemny wpływ diety niskożelazowej na przyrost ciężaru ciała szczurów. I tak średni ciężar ciała szczurów, którym podawano jeden raz w tygodniu dawki 0,05, 0,1 i 0,2 mg/kg preparatu C-79 był wyższy po 12 tygodniach od średniego ciężaru ciała zwierząt kontrolnych, anemicznych odpowiednio o 26,2 %, 32,4% i 45,4%. Ferrodex podany oddzielnie w dawce 0,8 mg/kg nie wywierał takiego wpływu, a po połączeniu z niższymi dawkami preparatu obserwowano działanie zbliżone do efektu wywieranego przez sam preparat C-79.

Podobne do opisanego wyżej działanie badanych preparatów stwierdzono w odniesieniu do hamowania wywołanej anemią kardiomegalii. W testach tych nie ujawnił się wzajemny wpływ żelaza i miedzi. Wyraźne działanie synergistyczne tych preparatów wystąpiło natomiast w przypadku ich wpływu na stężenie hemoglobiny, liczby hematokrytowej oraz wskaźnika przerostu śledziny. Ujawnienie pobudzającego wpływu miedzi na inkorporację jonów żelaza do hemowej części hemoglobiny tylko w typowych charakteryzujących bezpośrednio stan anemii sugeruje, że użyte dawki są wystarczające do odnowy subtelnych mechanizmów biochemicznych zaburzonych w czasie anemii, ale zbyt słabe, by przeciwdziałać miotropowym efektem kompensacyjnym. Taką sugestią zdają się potwierdzać również zmiany w stężeniu tkankowych katecholamin. Z analizy tych zmian wynika, że preparat C-79 sam, jak i podany łącznie z Ferrodexem przeciwdziała spadkom stężenia katecholamin w sercu i nadnerczach, a w dawkach wyższych nawet podwyższa poziom tych neurohormonów. Efekt ten może być następstwem zwiększonego stężenia jonów miedzi w organizmie i ich udziału w aktywnym centrum enzymu beta-oksydazy dopaminowej oraz pobudzenia hydroksylacji dopaminy do noradrenaliny. Wyniki stężenia katecholamin w mózgu zwierząt poszczególnych grup nie dostarczyły jednoznacznych dowodów udziału anemii i badanych preparatów w zmianach stężenia katecholamin, poza wyraźną sugestią małej podatności na te czynniki równowagi neurohormonalnej mózgu. Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi, chociaż krócej od obecnych trwającymi badaniami dowodzącymi braku wyraźnego wpływu czynników występujących w doświadczalnej anemii u szczurów na tempo biosyntezy katecholamin mózgowych (6).

Wnioski

1. Preparat C-79 podawany szczurom w dawkach wyższych zapobiega skutkom hematologicznym, biochemicznym i miotropowym występującym w doświadczalnej anemii, a w dawkach niższych osłabia ich nasilenie.

2. Za najmniejszą podaną parenteralnie dawkę działającą przeciwanemicznie w przyjętym modelu doświadczalnym można uznać 0,2 mg/kg/tydzień.

3. Preparat C-79 nasila inkorporację egzogennie podanego żelaza do hemoglobiny.

4. Preparat w dawkach 20 i 40-krotnie wyższych od najmniejszej dawki działającej, nie wywiera wpływu na ogólne ciśnienie tętnicze krwi i czynność serca.

Piśmiennictwo

1. Brodie B. B., Corner M. B., Costa E., Dlabac A.: J. Pharmac. 152, 340, 1966.
2. Chang C. C.: Int. J. Neuropharmac. 3, 643, 1964.

3. Clark A. J.: Comparative physiology of the heart. Cambridge 1972.
4. Drabkin D. L.: Proc. Symp. XVIII, 9 Congr. Europ. Soc. Haemat. Lisbon 1963, Basel N.Y., 1964.
5. Fawcett D. W., Mc Nutt N. S.: J. Cell Biol. 42, 1, 1969.
6. Filczewski M.: Acta Physiol. Pol. 26, 569, 1975.
7. Janiak T.: Życie wet. 50, 71, 1975.
8. McCallister B. B., Brown A. L.: Cardiac hypertrophy, Academic Press, N.Y., 1971, s. 14.
9. Overy H. R., Priest R. E.: Lab. Invest. 15, 1100, 1966.
10. Wollenberger A., Schulze W.: Naturwiss. 49, 161, 1962.
11. Zhinkin L. M., Andrewa L. F.: J. Embryol. Exp. Morph. 11, 353, 1963.

Adres autora: dr Małgorzata Szymańska-Kosmala, Al. Reymonta 21 m. 251, 01-840 Warszawa.

Фильчевский М., Шиманская-Косваля М. — Исследование противанемических свойств нового препарата меди (С-79).

В модели экспериментальной анемии крыс исследовали противанемические свойства комплексного соединения меди с декстраном (препарат С-79). Показали, что парентеральное введение раз в неделю в течение 12 недель даже малых (0,2 мг/кг им.) доз препарата С-79 противодействует развитию классических для анемии гематологических и миотропных симптомов, а также изменениям концентрации норадrenalина в сердце крыс. Препарат С-79, вводимый совместно с подпороговой дозой Ферродекса, интенсифицирует его противанемическое действие, что указывает целесообразность сопряженной терапии.

Filczewski M., Szymańska-Kosmala M. — Studies on antianaemic properties of a new copper preparation (C-79).

In a model of an experimental anaemia in rats antianaemic properties of a complex combination of copper and dextran (preparation C-79) was studied. It was found that a parenteral application of C-79 even at low doses (0.2 mg/kg of body weight, im), once weekly for 12 weeks counteracted the development of classical for anaemia haematological and myotropic signs and alternations of the level of noradrenaline in the heart of rats. C-79 applied along with a subthreshold dose of Ferrodex increased its antianaemic action, thus suggesting suitability of combined therapy.

DVORAK A.: Wpływ na wzrost, metabolizm oraz działanie adrenokortykotropowe jednorazowego i kilkakrotnego stosowania diazepam u prosiąt. (Growth, metabolic and adrenocortical effects of single and repeated administration of diazepam in piglets). Acta vet. Brno 49, 177—186, 1980 (3—4).

Diazepam stosowano w jednorazowej iniekcji domięśniowej w dawce 0,5 i 1,0 µg/kg u prosiąt w wieku 2 dni, oraz w iniekcji w dawce 0,5 µg/kg względnie jako dodatek do paszy w dawce 0,8 µg/kg przez 14 dni u prosiąt w wieku 4 tygodni życia. Diazepam wywierał silniejsze działanie relaksujące u noworodków w porównaniu do odsadzonych prosiąt. Pomimo obniżenia poziomu 11-hydroksykortykosterydu w płazmie nie obserwowano działania adrenokortykotropowego. U badanych prosiąt po stosowaniu diazepam nie zmieniał się poziom białka całkowitego, glukozy, mocznika, wolnych kwasów tłuszczowych i cholesterolu w płazmie. U noworodków otrzymujących diazepam masa ciała w okresie do odsadzenia wzrosła o 6,8% w porównaniu do kontroli. Natomiast u prosiąt którym podawano diazepam z karmą masa ciała w okresie 14 dni po odsadzeniu wzrosła o 21%.

G.