



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

## **RADOVI XXXIV, knj. 13.**

**Stern, Pavao**

**1967**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/47536be5-1618-4858-9176-4512eae2696c>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

KNJIGA XXXIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 13.

Urednik

PAVEL ŠTERN,

redovni član Akademije nauka i umjetnosti  
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO

1967

PAVAO ŠTERN I ENISA BAŠAGIĆ

## HISTAMINSKA ASTMA MIŠA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 23. IX 1968. g.)

Već je dugo poznata pojava da je miš izvanredno neosjetljiv na histamin (H). Tako, npr., Bergman i Munoz<sup>1</sup> navode da je LD<sub>50</sub> i. p. za miša 750—1000 mg/kg, dok je prema Fühneru<sup>2</sup> kod supkutnog davanja čak 1500 mg/kg. Ne postoji zadovoljavajuće tumačenje ove interesantne pojave koja u principu vrijedi i za štakora, iako je on nešto manje rezistentan na H nego miš<sup>3</sup>. Treba, primjerice, spomenuti da adrenalektomirani miš postaje neusporedivo osjetljiviji na ovaj biogeni amin nego normalni<sup>4</sup>. Isto tako, poznato je da i endotoksin Bordetella pertussis čini miša osjetljivijim na H<sup>5</sup>. 1962. god. pokazali su Fishel i saradnici<sup>6</sup> da tretiranje miševa beta-adrenergičnim blokatorima (AR) čini ovu životinju osjetljivijom na H. Oni su istovremeno upozorili da miš postaje osjetljiviji ne samo na H nego i na serotonin. Ova senzibilizacija miševa na H, nakon blokade beta-adrenergičnih receptora, javlja se periferno i centralno. Bergman i Munoz<sup>1</sup> su primjerice pokazali da se hipersenzibilizacija na H nakon tretiranja miševa AR-om može spriječiti davanjem adrenalina ili noradrenalina. Životinja, u stvari, umire uslijed jedne jake hipotenzije, pa je spasava davanje adrenalina ili noradrenalina. Time se može tumačiti i već spomenuta činjenica da adrenalektomirani miševi također postaju hipersenzibilni na H<sup>4</sup>. Ovo govori o perifernom djelovanju AR-a. Spomenuli smo da postoji i centralna senzibilizacija na H nakon davanja AR-a. Tako smo mi nedavno mogli pokazati da AR senzibilira životinju na male doze oxotremorina<sup>7</sup>. Oxotremorin je jedna supstanca koja povisuje količinu acetilholina u CNS-u<sup>8</sup> i na taj način izaziva statički tremor. U jednom prethodnom radu uspjeli smo u jednoj čitavoj seriji eksperimenata pokazati da povišenje H u CNS-u senzibilira životinju na acetilholin<sup>9</sup>. Ako se, primjerice, pomoću CuCl<sub>2</sub>, jednim inhibitorom imidazol-n-metiltransferaze<sup>10</sup>, spriječi razaranje H u CNS-u, vrlo male doze oxotremorina izazvaće vrlo jak statički tremor, neusporedivo jači nego bez inhibicije spomenutog fermenta<sup>9</sup>. Obrnuto, ako se, npr., pomoću spermidina smanji količina acetilholina u mozgu, može se potpuno spriječiti izazivanje statičkog tremora pomoću oxotremorina<sup>11</sup>. Prema tome, vidimo da se stvarno radi o senzibilizaciji jednog bio-



genog amina pomoću drugog. To vrijedi i za procese na periferiji. Mi smo mogli nedavno dokazati da inhibicija diaminooksidaze, dakle onog fermenta koji razara H izvan CNS-a<sup>12</sup>, dovodi do produžavanja života miševa otrovanih smrtnom dozom botulinus toksina A<sup>13</sup>. Uzrok smrti od trovanja botulinus toksinom je posljedica sprečavanja oslobađanja acetilholina na završecima motornih nerava<sup>14</sup>. Prema tome, povećanje H na periferiji senzibiliziralo je životinje na one količine acetilholina koje se još oslobađaju i produžilo na taj način život zatrovanih miševa.

Ovaj uvod bio je potreban da se upozori na različite faktore koji bi mogli dovesti do boljeg tumačenja djelovanja AR-a na senzibilizaciju za H. Nama se čini da se kod ovog procesa radi ne samo o farmakološkoj blokadi beta-adrenergičnog sistema, nego istovremeno i o pojačanju holinergičnog sistema, centralno i periferno. Iz tih razloga interesiralo nas je da li će miševi postati osjetljivi na H i pri inhalaciji ovog biogenog amina, što bi dovelo do astmatskog disanja. Izazivanje astmatskog disanja bilo inhalacijom, bilo izazivanjem alergičke reakcije redovno se izvodi na zamorcu — dakle, životinja koja je fantastično osjetljiva na H<sup>3</sup>. Tako, npr., LD<sub>50</sub> s. c. za zamorca iznosi svega 7 mg<sup>15</sup>, a za miša, rekli smo, 2500 mg<sup>2</sup>. Prema tome, zamorac je najmanje 350 puta osjetljiviji od miša na H. Budući da bi izazivanje astmatskog disanja na mišu moglo dobro poslužiti kao farmakološki model, smatrali smo interesantnim i potrebnim da izvedemo te pokuse. Kako smo rekli, miševi postaju hipersenzibilni i na serotonin<sup>9</sup>, pa smo vršili eksperimente za izazivanje astme na mišu i serotoninom. Isto tako, interesiralo nas je djelovanje bradikina, koji se danas smatra uzročnikom za veći dio manifestacija kod kontrakcija bronha<sup>16</sup> i nađen je povišen u krvi astmatičara<sup>17</sup>.

#### METODA

U pokusu su bili bijeli miševi oba spola, težine 15—25 g, hranjeni kolačićima »Kalinovica«. Vodu su životinje dobivale ad libitum. Astmatski napadaj izazivali smo inhalacijom 1% H-HCl ili 1%-nom inhalacijom serotin-kreatininsulfata, ili inhalacijom 0,1% sintetskog bradikina »SANDOZ«\*). Od AR-a upotrijebili smo Kö 592 /1-(3-Methylphenoxy)-3-isopropylaminopropanol(2)-Hydrochlorid<sup>18</sup> i propranolol<sup>19</sup> /1-isopropilamino-3-(1-naphthyl-2-yl)-propan-2-ol/. U kavezu za inhalaciju je bila uvijek grupa od 6 miševa, koji su prethodno dobili jedan od AR-a, i to 60' prije inhalacije. Kao antagoniste za histaminsku astmu upotrebljavali smo mepiramid-maleat<sup>20</sup>, za serotoninastmu BOL (dietilamid-2-bromlisergične kiseline)<sup>21</sup>, a za bradikinastmu acidum-acetilsalicilicum<sup>22</sup>. Inhalacija jednog od sredstava za izazivanje astme trajala je maksimum 15'. Ukoliko u to vrijeme životinja ne dobije astmatski napadaj, pokus se završava. Najprije smo tražili najpogodnije vrijeme koje je za AR potrebno da se dâ prije inhalacije astmogene supstance, i pokazalo se da je 60' najpogodnije vrijeme. Ispitali smo i uticaj atropina kao eventualnog antiastmatika.

\*) Firmi »SANDOZ« AG, Basel zahvaljujemo se za sintetski bradikinin.

Zaštitna supstanca	Broj životinja u svakoj pojedinoj grupi	Kö 592 100 mg/kg i. p.			Propranolol 10 mg/kg i. p.			Opaska
		Hi-sta-min	Se-ro-to-nin	Bra-diki-nin	Hi-sta-min	Se-ro-to-nin	Bra-diki-nin	
Mepiramin 40	12	—	○	○	—	○	○	
BOL 2	12	○	—	○	○	—	○	
Aspirin 25	12	○	○	—	○	○	—	
Atropin 5	12	○	○	○	○	○	○	
Kontrole	16	○	○	○	○	○	○	0,1% otopina H također izaziva astmatički napad, ali slabiji nego kod inhalacije 1% H
		Kontrolni miševi koji nisu tretirani za AR						
Kontrole	20	—	—	—				

○ = nema zaštite, tj. razvija se astmatičko disanje

— = zaštita

### REZULTATI

Kako se vidi iz priložene tabele, miševi tretirani bilo sa H ili serotinom ili bradikininom dobivaju klasične astmatičke napadaje, dok kontrolni, tj. netretirani, ne pokazuju teško disanje, iako je kod nekih eksperimenata inhaliranje trajalo ne 15' nego čak 60'. Treba spomenuti da napadaj kod miševa tretiranih AR-om ipak nastupa kasnije nego, primjerice, kod inhalacije H ili serotina zamorca. Disanje nije nikad tako teško kao kod zamorca i ne dovodi do egzzitusa. Jasno su naglašeni samo teški inspirij, nemir i cijanoza. Nakon 20—30 min. životinje se potpuno oporavljaju. Iz tabele se vidi jedna jasna zakonitost: mepiramin-maleat zaštićivao je samo kod inhalacije H, a ne kod inhalacije druga dva sredstva za izazivanje astme. BOL zaštići-

vao je samo kod inhalacije serotonina, a acidumacetylosalicilikum samo kod inhalacije bradikininina. Atropin nije ni kod jedne vrste astme imao zaštitni efekt.

## DISKUSIJA

Kako vidimo, kod miša se također nakon tretiranja AR-om može izazvati astma inhalacijom svim klasičnim sredstvima za izazivanje takvog stanja. Sve je to već poznato za zamorca<sup>3</sup>. Isti antagonisti koje smo upotrebljavali i mi upotrebljavaju se, kako je poznato, vrlo često u eksperimentalnoj medicini za suzbijanje astmatskog napadaja. Collier i saradnici<sup>23</sup> su pokazali da AR pojačava kod zamorca astmu izazvanu bradikininom. Kod zamorca se može izazvati alergička astma inhalacijom bradikininina i bez prethodnog tretiranja beta-blokerima.

Iz ovih naših eksperimenata vidi se da bradikinin djeluje izvanredno jako na kontrakciju bronha miša, kako je to u literaturi već često opisivano za zamorca<sup>10</sup>. Nama je bila potrebna 100 puta manja koncentracija bradikininina nego H ili serotonina da bismo izazvali astmu istog intenziteta. Međutim, ne treba zaboraviti da bradikinin oslobađa H<sup>24</sup>, pa se vjerojatno kod inhalacije bradikininina radi o dva faktora, tj. o ovom polipeptidu samom i o H. Nešto slično smo mi već pokazali studirajući upalu u odnosu na bradikinin na štakorima<sup>25</sup>.

Astmatski napadaj se isto tako lako može izazvati acetilholinom<sup>3</sup>. To, u stvari, imitira podražaj vagusa. Mi pretpostavljamo da se i u našem slučaju, pored direktnog djelovanja H, serotonina i bradikininina na glatku muskulaturu bronha, radi i o pojačanom tonusu vagusa na bronhe. Međutim, kako se vidi iz naše tabele, atropin nije bio u stanju da spriječi astmatsko disanje izazvano supstancama koje smo mi upotrebljavali. Rekli smo u uvodu da vrlo vjerojatno do senzibilizacije miša na H dolazi zbog otpadanja zaštitnog efekta, adrenergičkog sistema, zbog čega dolazi do jačeg izražaja holinergični nervni sistem. Interesantno je u vezi s tim spomenuti da inhibicija dijaminooxidase pomoću aminoguanidina, najjačeg inhibitora ovog fermenta<sup>12, 26</sup>, ne čini miša osjetljivijim na H<sup>27</sup>. Iz toga se može zaključiti da je od bitne važnosti za podizanje osjetljivosti na H, u prvom redu, ispad adrenergične funkcije koja ima zaštitni efekt, bilo zbog djelovanja H na cirkulaciju, bilo na bronhe. Prema Moogu i Fischeru<sup>28</sup>, nije zahvatna tačka ovih supstanci na plućima zamorca jednaka. Tako, npr., bradikinin djeluje najjače na vene pluća, serotonin na arterije pluća. Da li je tako i na plućima miša, mi ne možemo reći, ali teoretski je to pojmljivo.

Mislimo da bi izazivanje astmatskog napadaja na miševima moglo poslužiti kao dobar farmakološki model, jer je životinja mala. To dolazi osobito u obzir kod izazivanja astme bradikininom do kojeg je, barem zasad, teško doći. Osim toga, ovi eksperimenti potvrđuju postojanje već opisanih komplikacija i opasnost davanja AR-a astmatskima<sup>29</sup>.

## SADRŽAJ

Pokazano je da adrenergički beta-blokeri (Kö 592, propraranol), za koje se zna da senzibiliziraju miša na histamin i serotonin, omogućavaju da se na toj životinji izazove astmatičko disanje inhalacijom histamina, serotoninina ili bradikininina. Tako izazvana astma mogla se suzbiti specifičnim inhibitorima. Diskutira se o značenju ovih rezultata.

Laborantici Branki Bajagić zahvaljujemo za odličnu tehničku pomoć.

PAVAO ŠTERN I ENISA BAŠAGIĆ

### HISTAMINIC ASTHMA OF MICE

#### SUMMARY

It was shown that it was possible to provoke asthmatic respiration by inhalation of histamine, 5-hydroxytryptamine, or bradykinine in mice treated with adrenergic beta blockers (Kö 592, propraranol), the substances which sensitize mice for histamine and 5-hydroxytryptamine. Asthma provoked in this way could be abolished with specific inhibitors. It has been discussed about the importance of these findings.

#### LITERATURA

1. Bergman, R. K., Munoz, J.: *Proc. Soc. exper., Biol. Med.* 122, 428 (1966).
2. Fühner, H.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 166, 437 (1932).
3. Rocha e Silva, M.: *Histamine*, Charles Thomas Publ. Springfield, 111 (1955).
4. Kind, L. S.: *Bact. Rev.* 22, 173 (1958).
5. Munoz, J., Bergman, R. K.: *Immunolog.* 97, 120 (1966).
6. Fishel, C. W., Szentivanyi, A., Talmage, D. W. J.: *Immunol.* 89, 8 (1962).
7. Stern, P., Bašagić, E., Buljubašić, S.: *Wien. klin. Wschr.* 81, 113 (1969).
8. Holmsted, B., Lundgren, G.: *Mechanisms of release of biogenic*
9. Stern, P.: *Wien. klin. Wschr.* 80, 181 (1968).
10. White, T.: *Disertation, Lund* (1961).
11. Stern, P., Igić, R.: u pripremi za štampu.
12. Roberts, M.: *J. Endocrin.* 11, 338 (1954).
13. Boras, J., Stern, P.: *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* (u štampi).
14. Lamanna, C.: *Science* 130, 763 (1959).
15. Schmidt, G., Stähelin, A.: *Z. Immunitätsforschung* 60, 222 (1929).
16. Cerletti, A., Stürmer, E.: *Deut. Med. Wschr.* 86, 678 (1961).
17. Abe, K., Watanabe, N., Kumagai, N., Mouri, T., Seki, T., Yoshinaga, K.: *Experientia* 23, 626 (1967).
18. Stock, K., Westerman, E.: *Biochem. Pharmacol.* 14, 227 (1965).
19. Black, W., Stephenson, S.: *Lancet* II, 311 (1962).
20. Bovet, D., Horelois, R., Walthert, F.: *C. r. Soc. Biol.* 138, 99 (1944).

21. Rothlin, E.: *Ann. New. York. Acad. Sci.* 66, 668 (1967).
22. Collier, H. O. J., Shorley, P. G.: *Brit. J. Pharmacol.* 15, 601 (1960).
23. Collier, H. O. J., James, G. W. L., Piper, P. J.: *J. Physiol. (Lond)* 180, 13P (1965).
24. Rocha e Silva, M.: *First inter. Pharmacological Meeting*, 9, 3 (1963).
25. Stern, P., Nikulin, A., Ferluga, J.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 140, 528 (1962).
26. Zeller, E.: *u CIBA Foundation Symposium on Histamine*. Little, Brown u. Co., Boston 1956, str. 339.
27. Angelakos, E. T., Loew, E.: *Brit. J. Pharmacol.* 119, 444 (1957).
28. Moog, E., Fischer, J.: *Archexp. Path. Pharmak.* 249, 384 (1964).
28. Moog, E., Fischer, J.: *Arch. exp. Path. Pharmak.* 249, 384 (1964).
29. Kusus, T., Schnelle, K., Lydtin, H.: *Subsidia medica*, 19, 63 (1967).

