

DJELOVANJE OTROVA POSKOKA

(*Vipera ammodytes ammodytes*)

NA IZOLIRANO SRCE

I. IVANČEVIĆ

Farmakološki institut Medicinskog fakulteta u Zagrebu

(Primljeno 20. III 1963)

Otrov poskoka (*Vipera ammodytes ammodytes*) izaziva niz različitih patohistoloških promjena na izoliranom srcu žabe i zamorčeta. Za ove kompleksne promjene bit će da su odgovorni visoko molekularne proteinske sastavine otrova, a da su spojevi malih molekula manje značajni. Potrebno je dalje istraživati izolirane frakcije ovog zmijskog otrova.

Suvremene fizikalne, imunobiološke i eksperimentalne metode istraživanja uvelike su unaprijedile analizu i tumačenja djelovanja zmijskih otrova. Općenito se smatra da su za njihova djelovanja suodgovorni osim pravih toksina odnosno toksičnih proteina (1) i ne malobrojni enzimi kao i ostale više ili manje kemijski definirane, dobrim dijelom malomolekularne i dijalizabilne sastavine. Danas se mnogo ispituju djelovanja pojedinih frakcija otrova, i na čitavoj životinji i na izoliranim organima, napose u srcu. Ova posljednja istraživanja započela su prije nekoliko decenija i nastavljaju se sve do danas (Elliot 1904, Epstein 1930, Isawe 1933, Nakamura 1933, 1934, Kusnetow 1936, Schaumann 1936 i dr.).

Staro je iskustvo da izolirano životinjsko srce, nakon perfuzije jačih koncentracija otrova, relativno brzo prelazi u isprva reverzibilnu, a doskora ireverzibilnu sistoličku kontrakturu. Međutim je poznato da različiti agensi, dobro definirani i homogeno građeni, razvijaju kardi-tonička djelovanja i konačno zaustavljaju izolirano srce u sistoličkoj kontrakturi. Studirajući histopatološke slike sistoličkih kontraktura pod djelovanjem nekih dobro definiranih otrova, naišli smo (2) na neočekivano zanimljive promjene, koje su dijelom donekle zajedničke, a dijelom za pojedini otrov specifične. Svima je zajednički edem, ali i tu postoje neke međusobne razlike u lokalizaciji i intenzitetu edema. Sistolička kontraktura ima nakon perfuzije histamina, osim edema, karakte-

ristične promjene na krvnim žilicama kojih endotel predstavlja prvi cilj specifične histaminske alteracije. Pri tom postoje u sarkoplazmi ne suviše izraženi znaci granularne degeneracije. Strofantin proizvodi sistoličku kontrakturu također s edemom, ali je taj smješten značajno pod endokardom. Duž mišićnih vlakana gusto su posijane fine granule, a to bi odgovaralo izravnom djelovanju toga kardiotonika na samu kontraktilnu supstanciju miokarda, napose na membransku lokalizaciju. Druge promjene zabilježene poslije perfuzije histamin-liberatora 48/80. Tu je edem vrlo istaknut i dovodi do atrofije stanica, očito zbog pritiska tekućine. Lokalizacija edema oko žilica prilično je istaknuta. Svakako, slika nije samo histaminska.

Nema sumnje da kod raznih otrova, pa i zmijskih, ima histamin u produkciji djelovanja na čitavoj životinji svoj znatan udio. To shvaćanje Feldberga i Kellawaya, 1937, je opće prihvaćeno. Histamin se pod djelovanjem različitih frakcija otrova oslobađa iz staničja, napose iz granula mastocita, gdje se nalazi zajedno s heparinom. Histamin oslobađa i lecitinaza A (3), također iz mastocita, a ne samo toksini. Taj je enzim nazočan i u otrovu poskoka. No histamin nema tako odlučnog djelovanja na izoliranom srcu kao što ga ima na čitavoj životinji. Naša (2) su istraživanja pokazala da otrov vipere proizvodi sasvim specifički sastavljenu sliku sistoličke kontrakture. Intersticijalni edem bio je dosljedno svuda znatno izražen, a naročito u neposrednom okolišu kapilara i venula, pa ispod endokarda. Sarkoplazma je izgubila svoju prugavost i odaje mjesta zrnate, vakuolarne i voštane degeneracije. U eksudatu ima po neki eritrocit. Ta šarolikost patoloških promjena potpuno očekivano odgovara kompleksnoj građi viperina otrova. Papirnom elektroforezom i kromatografijom separirano je (4) u njemu 5 frakcija: enzimi, toksini i nekoliko kemijski dobro definiranih supstancija, obdarenih istaknutim farmakološkim svojstvima, kao histamin, 5-OH-triptamin i acetilkolin, ali ne kardiotoksin, koji je nađen u otrovu kobre (5) i koji producira direktni sistolički zastoj na izoliranom srcu. S druge strane (1) posebno su proučeni toksični proteini poskoka.

Nameće se pitanje kojoj se frakciji viperina otrova ima pripisati glavno djelovanje na izoliranom srcu žabe i zamorca, koje bi bilo uglavnom odgovorno za kardiotonični i napokon zastojni efekt? Morfološka promatranja histoloških rezova dovela su do spoznaje da različiti otrovi mogu izazvati sistoličku kontrakturu, koje je histološka slika različita. Osobito se pokazalo da naprijed spomenuti, kemijski dobro definirani i farmakološki obdareni otrovi proizvode više-manje specifični sastav promjena koje nisu identične s otrovom poskoka i njegovim efektima. Mnogostrukost i raznoličnost histoloških promjena u raznovrsnom tkivu i staničju srca nije dosegnuo ni jedan od spomenutih otrova. No koja je frakcija viperina otrova za te promjene u prvom redu odgovorna, na to se pitanje ovim putem i načinom ne može odgovoriti. Za tu svrhu trebalo bi pojedine frakcije u dovoljnoj količini

separirati i nastaviti ispitivanja s njima. Valja istaknuti da pored jedne glavne odgovorne frakcije imaju i druge, sporedne, svoju riječ, jer mogu producirati djelovanja, koja potenciraju efekte glavne frakcije.

Nama se čini da su za sistoličku kontrakturu izoliranoga srca zamorca i žabe, perfundiranoga kompleksnim otrovom *Vipera ammodytes a.* u prvom redu odgovorni visokomolekularni, nedijalizabilni toksični proteini, tj. pravi toksini, sadržani u otrovu. Malomolekularne sastavine otrova koje su kemijski dobro definirane, poput histamina, 5-OH-triptamina i acetilkolina, igraju pri tom sporednu ulogu. Njihova važnost očituje se u općem resorptivnim djelovanju na čitavoj životinji.

Literatura

1. Muić, N.: Arh hig. rada, 10 (1959) 1.
2. Ivančević, I., Marian N. i Knežević M.: Toxicon, Vol. 2. p. – Pergamon press, Oxford.
3. Hogberg, B., Uvnäs, B.: u Halpern, B. N.: Thérapie, 16 (1961) 464.
4. Neumann, W. P., Habermann E.: u Buckley, E. E., Porges N.: Venom. Am. Ass. Adv. Sc. Publ. 44. Washington, 1956.
5. Westermann, E., Klapper W.: Arch. exp. Path. Pharm. 239 (1960) 68.

Summary

EFFECT OF VIPERA AMMODYTES AMMODYTES VENOM ON THE ISOLATED HEART

Vipera ammodytes ammodytes venom produces a great variety of histopathological changes in the isolated and perfused frog and guinea pig heart, corresponding to the complexity of snake venom. These changes suggest the conclusion that the high-molecular protein-like compounds of the venom, e. g. the genuine toxins are mainly responsible for the heart effects. The small-molecular constituents as histamine, 5-OH-tryptamine and acetylcholine play apparently herein a less important role. However, further investigations with separated fractions of the venom are desirable.

*Institute of Pharmacology, Medical
Faculty, University of Zagreb, Zagreb*

*Received for publication
March 20, 1963*