

BIOLOGJA LEKARSKA

WYDAWANA POD KIERUNKIEM DR. S. OTOLSKIEGO

Rok X. — Nr. 6

Październik—Listopad 1931

SYNTEZA I ROZKŁAD HEMOGLOBINY W USTROJU.

Podał

Prof. Dr. WŁ. LINDEMAN.

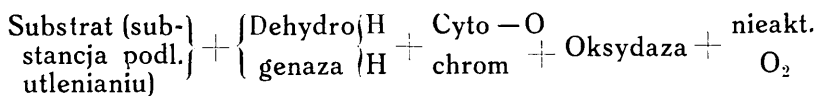
1. Mechanizm oddychania wewnętrznego, czyli tkankowego, przemiany gazowej pomiędzy krwią, a zarodnią żywych komórek, który zdawał się być tak nieskomplikowanym jeszcze jakieś dziesięć lat temu, stał się w ostatnich czasach jedną z najwięcej zagadkowych spraw biologji, a przez to również toksykologii i farmakoterapii. Jest już ściśle ustalone, że sama obecność tlenu, bądź to w postaci wolnego molekularnego tlenu powietrza, jak to mamy w przypadku oddychania skórniego w razie braku specjalnych narządów oddechowych, albo w razie dostarczenia powietrza bezpośrednio do żywych tkanek u stawonogich, posiadających oddychanie tchawkowe, bądź też w postaci nietrwałych, łatwo odszczepiających tlen połączeń organicznych lub nieorganicznych, nie zabezpiecza jeszcze powstania procesów utleniania w ustroju. Dlatego są niezbędne jeszcze specjalne pomocnicze czynniki, których miejscem działania jest żywa zaródź i które występują pod postacią specjalnych zacyzynów oddechowych — *dehydrogenaz*, *reduktaz*, *peroksydaz*, *oksydaz* i *katalaz*. Proces utleniania już przestał być tylko spalaniem się organicznej substancji przez połączenie z tlenem i przemianą na wodę i kwas węglowy, względnie na przejściowe produkty, zawierające więcej tlenu, niż substancja pierwotna, lecz przybrał charakter złożonego swoistego odczynu.

Dzięki pracom Hopkinsa, Wielanda, Warburga, Oppenheimera i ich bardzo licznych uczniów, sprawa ta

została w ciągu ostatnich lat już w wystarczającym stopniu wyświetlona i obecnie przedstawia się ona w postaci dwóch teorii, związanych z nazwiskami Wielanda i Warburga. (Oppenheimer's Handb. Ergänz. Band 1930). Istota tych dwóch teorii jest bardzo zbliżona. Teoria Wielanda uznaje istnienie zaczynów aktywujących w podlegającej utlenianiu cząsteczce wodoru, które noszą nazwę *dehydraz*, czyli *dehydrogenaz*. Wodór ten odszczepia się od molekuly i łączy się z tlenem aktywowanym przez współdziałanie specjalnego składnika zarodzi, zawierającego żelazo, barwnika *cytochromu* *) pod wpływem działania drugiego specjalnego zaczynu *oksydazy*, względnie *peroksydazy*, wskutek czego powstaje z tego wodoru i tlenu woda, względnie nadtlenek wodoru. Nadmiar ostatniego usuwa się przez działanie nowych zaczynów *katalaz*. Dehydrogenazy ustroju są bardzo liczne i wyraźnie specyficzne, t. j. działają one tylko na ściśle określone związki. Oksydaza, działająca na cytochrom, t. j. powodująca jego utlenienie, jest identyczna z oksydazą, powodującą utlenienie mieszaniny dwumetyloparafenylenldwuaminy i z naftolu z utworzeniem błękitnego barwnika, błękitu indofenolowego **).

Schemat przebiegu odczynu utleniania według teorii Wielanda jest następujący:

1. Schemat Kejlina



Hamowana
przez nar-
kotyki.

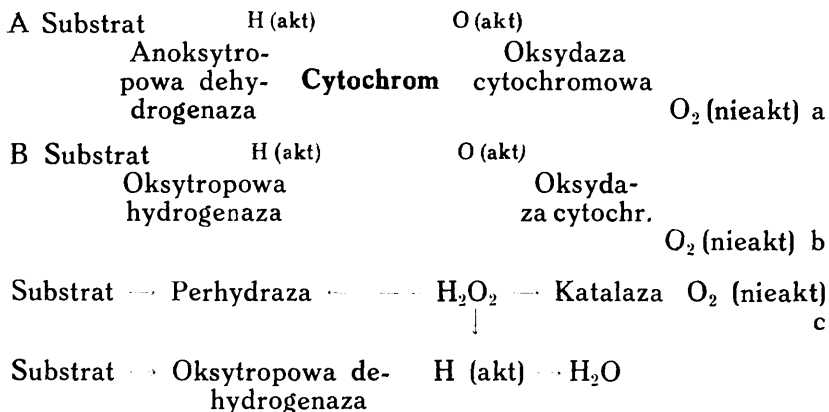
(Błękitny
odczyn „Nadi”
bezbarny)

Hamowana
przez HC N,
H₂S, CO.

*) Cytochrom wykryty przez Kejlina w 1929 r. (Proc. Roy. Soc. 104).

**) Odczynnik ten otrzymał nazwę odczynnika „Nadi”, a potrzebna dla powstania błękitu indofenolowego oksydaza — oksydazy indofenolowej.

2. Schemat D i x o n a.



Istota działania zaczynów polega na własności cytochromu łączenia tlenu, aktywowanego przez oksydazę, z wodorem, aktywowanym przez dehydrogenazę. Cytochrom działa przytem albo jako czynnik utleniający, albo odtleniający (odczyn „Nadi”). Dehydrogenaza, posiadająca powyższe własności, nazywa się anoksytropową. (A). Anoksytropowa hydrogenaza nie potrzebuje ani cytochromu, ani specyficznej oksydazy, lecz daje z nieaktywowanym tlenem i aktywowanym przez nią wodorem, nadtlenek wodoru, który przy współdziałaniu zaczynu peroksydazy utlenia substrat. Nadmiar H₂O₂ zostaje zniszczony przez zaczyn — katalazę.

Działanie tych zaczynów może być zahamowane, jak i wzmożone pod wpływem niektórych ciał. Ciałami hamującymi dla hydrogenaz są narkotyki, dla oksydaz — tlenek węgla, kwas pruski i siarkowodór. Dodatniemi katalizatorami są ciężkie metale i ich sole, przedewszystkiem żelazo, miedź i mangan, prawdopodobnie również tytan i german.

Teorja W a r b u r g a uznaje tylko jedyny czynnik, mianowicie „zaczyn oddechowy”, który powoduje wszystkie charakterystyczne dla oddychania tkankowego odczyny.

Według W a r b u r g a, zaczyn oddechowy jest pochodną pirolu, zawierającą żelazo w połączeniu z azotem tej grupy, podobnie do połączenia Fe w hemoglobinie. Ilość tego zaczynu

w zarodki jest znikomą małą. Zasadniczą jego własnością jest łatwość łączenia się z tlenem drobinowym i taka sama łatwość odszczepienia tego tlenu w obecności ciała, podlegającego utlenieniu.

Działanie tego zaczynu, według *Thanaberga*, wyraża się wzorem: $RFe + O_2 \rightleftharpoons RFeO_2$ oraz $RFeO_2 + 2A \rightleftharpoons RFe + 2AO$, gdzie A jest ciałem, podlegającym utlenianiu, a RFe — zaczynem oddechowym, zawierającym żelazo.

2. Nie zastanawiając się dalej na szczegółach jeszcze niewyjaśnionego procesu utleniania, podkreślimy, że dla jego zakończenia jest, według obydwóch poglądów, potrzebny *molekularny tlen*, którego źródłem w ustroju przeważnej części żywych istot są składniki krwi — tak zwane, ciała oddechowe. U kręgowców takim ciałem jest *hemoglobina*. Jedynie tylko *Amphioxus lanceolatus* jest kręgowcem, pozbawionym tego barwnika *).

U rozmaitych bezkręgowców spostrzega się albo brak składników, odpowiadających hemoglobinie, albo inne ciała, podobne do niej, zwykle mocno i jaskrawie zabarwione i zawierające ciężkie metale. Dotychczas znane są następujące barwniki „oddechowe”.

1. *Hemoglobina* — czerwony barwnik krwi kręgowców i niektórych mięczaków (*Planorbis*) i robaków (*Arenicola*, *Lumbriacus*, *Terebella*), zawierający żelazo (Fe). U ślimaków (*Helix*) spotyka się również czerwony barwnik, który otrzymał nazwę *helikorubina*. Z helikorubiny otrzymuje się helikohematynę, dającą następnie hemoporfirynę — zasadniczy składnik hemoglobiny (*Dhéré i Vegezzi*. 1917).

2. *Chlorokruoryna*, zielony barwnik, zawierający żelazo, znaleziony we krwi niektórych robaków morskich (*Sabella*, *Serpula*). (*Griffiths*. 1892).

3. *Hemoerytryna*, barwnik oddechowy pewnych robaków morskich, zawierający żelazo. Jest on barwy różowo-czerwonej; w stanie utlenionym przybiera barwę żółto-zieloną, a przy odtlenieniu odbarwia się zupełnie (*Krukenberg*. 1880).

*) Przez pewien okres czasu hemoglobiny nie stwierdza się również u *Leptocephalus*, poczwarki węgorza.

Acetylsarsan

Nr. Nr. Reg. 1166, 1167

WYBITNY LEK PRZECIWKŁOWY STOSOWANY DOMIĘSNIOWO

Wyrób krajowy



Wyrób krajowy

Acetylsarsan stanowi obojętny roztwór Oksyacetyloamino-fenylsarsynianu dwuetyloaminu.

Acetylsarsan przygotowuje się w dawkach dla dorosłych i dla dzieci.

Opakowanie: Acetylsarsan dla dorosłych Pudełko zaw. 10 amp. po 3 cm.³
 „ „ dzieci „ „ 10 „ „ 2 „

PRÓBY I LITERATURĘ WYSYŁAMY WPP. LEKARZOM NA KAŻDE ŻĄDANIE

SPIESS — RHONE — POULENC
 Specjalności Farmaceutyczne. Spółka Akcyjna
 Warszawa — ul. Daniłowiczowska 16.

Stovarsol

(Nr. reg. 689)

Pierwszy i jedyny preparat przeciwkrętkowy, leczniczy i zapobiegawczy, do stosowania *per os*, posiada pozatem wybitne zalety środka przeciwczerwiowego oraz silnego tonicum.



Sposób stosowania:

3 — 4 tabletki jednorazowo naczczo, zapijając wodą (zapobiegawczo).

1 — 3 tabletki dziennie w celach kuracyjnych.

OPAKOWANIE: { Flakon zawiera: 28 tabletek po 0,25 g.
" " 200 " " 0,01 g.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

4. *Hemocyanina*, barwnik oddechowy licznych mięczaków i raków, zawierający miedź. W stanie utlenionym posiada on jaszkrawą, błękitną barwę, przy odtlenieniu staje się bezbarwnym (F r e d e r i q u e. 1878).

5. We krwi zachw (*Ascidiae*) znajduje się brązowy barwnik oddechowy, zawierający wanad (H e n z e. 1911).

Najlepiej zbadanymi barwnikami są: hemocyanina i przede wszystkim hemoglobina. Obydwa te ciała są złożone z zasadniczej masy specyficznego białka, odmiennego od innych białek ustroju, i ze specjalnej barwnej części (t. zw. grupy prostetycznej). Grupa ta stosunkowo łatwo daje się oddzielić od znacznie obfitszego białka, w przypadku hemoglobiny, przez działanie małych ilości kwasów pyrydyny (M ü l l e r i B i s k l e r; Oppenheimer's Handb. 1924). W przypadku hemocyaniny, wskutek mniejszej trwałości i odporności, otrzymanie substancji, odpowiadającej barwnej grupie hemoglobiny, jest bardzo trudne. Tem nie mniej de F i l i p p i (1919. Zeits. phys. Chem.) osiągnął to za pomocą działania zasad.

Barwna grupa hemoglobiny (tworząca około 5% tej substancji) jest znana oddawna pod nazwą *hematyny*, wzgl. *hemochromogenu*. Barwna substancja hemocyaniny, otrzymana przez de F i l i p p i, jest proszkiem ciemno - zielonym, nie krystalizującym, nierozpuszczalnym w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych. Dla obydwóch tych barwnych ugrupowań cha-

rakterystyczna jest obecność pochodnych pirolu NH $\begin{array}{l} \text{CH=CH} \\ | \\ \text{CH=CH} \end{array}$ wśród produktów rozkładu. Pirol i jego pochodne (porforyny) są prawdopodobnie zasadniczym składnikiem wszystkich ciał oddechowych. Drugim niezbędnym składnikiem jest atom ciężkiego metalu, ze zmienną wartościowością, posiadający więc dwa stopnie utlenienia. Takimi metalami dla hemoglobiny jest żelazo, dla hemocyaniny — miedź. Żelazo jest zawarte w hemoglobinie w postaci Fe⁺⁺⁺, w hemochromogenie — Fe⁺⁺ (H. F i s c h e r. 1924), miedź znajduje się w barwnej hemocyaninie i substancji, otrzymanej przez de F i l i p p i w postaci Cu⁺⁺,

w bezbarwnych odtlenionych pochodnych prawdopodobnie w postaci Cu. Hematyna ($C_{34}H_{32}O_4N_4Fe.OH$) zawiera 9,35% Fe*), Hemoglobina, zależnie od pochodzenia i stopnia oczyszczenia, zawiera 0,35 — 0,51 Fe: przeciętnie według najlepszych analiz (Hüfner) 0,34% Fe. Dla hemocyjaniny mamy, według analiz Griffiths'a i Henze (Müller i Biehler), 0,34—0,38% Cu, ciało, wydzielone przez de Filippi, zawiera 10,9% Cu.

Jako stały składnik popiołu zwłok zwierzęcych, żelazo zostało wykryte w r. 1713 przez Lamery i Geoffroy (Starkenstein. Naturwissensch. 1930); jako normalny, stały składnik krwi zwierzęcej, przez Menghini, który podkreśla, że dotyczy to samych tylko krwinek (in sola sanguinis parte globulari). Miedź w popiołach mięczaków morskich znalazł po raz pierwszy Bartolomaeo Bizio w r. 1834. Obecność miedzi w niebieskawym składniku krwi ośmiornicy (*Octopus vulgaris*), nazwanym przez niego *hemocyjaniną*, ustalił Frederique, w r. 1878. Tak żelazo jak i miedź znajdują się w tych ciałach w połączeniu zwanem „kompleksowem”, t. j. obecność ich nie daje się ustalić za pomocą zwykłych odczynników wskazujących na jony Fe^{++} , Fe^{+++} , Cu^+ i Cu^{++} . Dla hemocyjaniny, która jest znacznie mniej stałym związkiem niż hemochromogen lub hemoglobina, twierdzenie to jest względne. Hemocyjanina nie daje odczynu (czarnego strątu) z siarczkiem amonu, lecz daje odczyn biuretowy (różowo-fioletkowe zabarwienie po dodaniu kropli KOH, przechodzące w błękitne zabarwienie po dodaniu NH_3 i w obecności małej ilości kwasów — nawet kwasu octowego) i odczyn z żelazocjankiem potasu. Müller i Biehler (Oppenheimers Hand. d. Biochemie. Bd. I. str. 419) mówią z tego powodu o „półkompleksowym” wiązaniu miedzi w hemocyjaninie. Ścisła postać tego połączenia jest jeszcze nieustalona.

W barwnym składniku hemoglobiny - hemochromogenie, wzgl. hematynie, żelazo jest związane bardzo mocno. Hematyna otrzymuje się przez trawienie oksyhemoglobiny w sztucznym soku żołądkowym albo przez gotowanie jej z ługiem sodowym. Przy

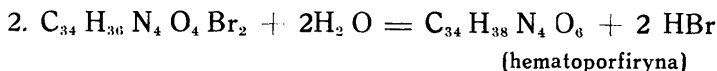
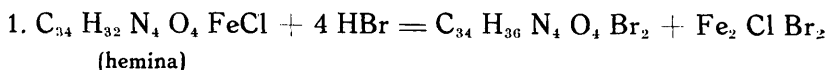
*) Według Mellera (1909) hemoglobina zawiera około 4% hemochromogenu z 8,8% Fe.

działaniu na krew wzgl. oksyhemoglobinę lub hematynę stężonego kwasu octowego i soli kuchennej powstaje krystaliczny związek *hemina*. Różnicę pomiędzy hematyną a heminą wyjaśniają ich wzory empiryczne. Wzór heminy: $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$, a hematyny: $C_{34}H_{32}O_4N_4FeOH$. Chlor heminy daje się łatwo zastąpić przez Br i J, oraz rodniki organicznych kwasów—mrówkowego i octowego. W molekuale obydwóch związków są zawarte dwa ugrupowania karboksylowe, wobec czego można otrzymać z nich estry (mono i dwualkilowe). Wzory estrów dwumetylowych są: dla heminy $C_{32}H_{30}N_4 - (COOCH_3)_2$ (roztwór brązowy), a dla hematyny $C_{32}H_{30}N_4 - (COOCH_3)_2$ (roztwór czerwony).

$C_{32}H_{30}N_4 - (COOCH_3)_2$ (roztwór czerwony).
 $FeCl$

Żelazo hemochromogenu, prostetycznej *) grupy hemoglobiny, otrzymanej bez tlenu (H o p p e S e y l e r 1864), daje się łatwo odszczepić, za pomocą mineralnych kwasów. Hematyna oddaje swoje żelazo tylko przy ogrzewaniu do 150° C. ze stężonym kwasem solnym lub siarkowym w postaci Fe_2O_3 . M. N e n c k i (1888) znalazł wygodniejszy sposób takiego odszczepiania, mianowicie przez działanie kwasu bromowodorowego, rozpuszczonego w stężonym kwasie octowym. Według tej metody można otrzymać pozbawiany żelaza barwny składnik hemochromogenu w dowolnych ilościach w postaci krystalicznej substancji nie tylko z hemochromogenu, lecz również z hematyny lub heminy. Otrzymane substancje nie były produktem, noszącym nazwę *hematoporfiryny*, lecz solami hematoporfiryny (chlorowodorkiem) wzgl. jej solą dwusodową (hematoporfiryna, podobnie do aminokwasów daje sole z kwasami, jak również i z zasadami). Czystą hematoporfirynę w stanie krystalicznym otrzymali W i l l s t ä t e r i M. F i s c h e r. Hematoporfiryna posiada następujący wzór empiryczny: $C_{34}H_{38}N_4O_6$. Odczyn działania mieszaniny N e n c k i e g o według dalszych badań Z a l e s k i e g o ma przebieg następujący:

*) Grupa barwna barwników oddechowych, odmienna od białka.

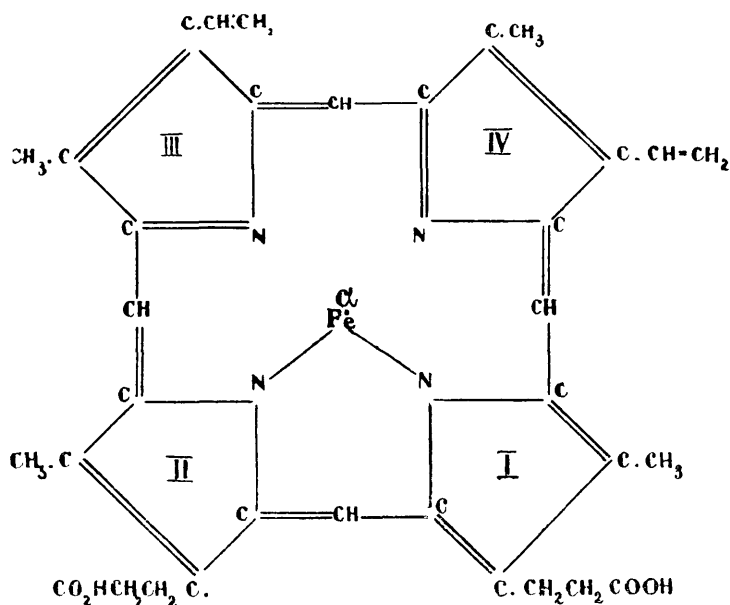


Żelazo łatwo łączy się z powrotem z hematoporfiryną, jak również z niektórymi innymi pokrewnymi jej ciałami (barwnikami pirołowymi). Synteza ta wykryta została również przez M. Nenckiego. Dla wykonania tego nadzwyczajnie ważnego, z punktu widzenia teoretycznego, odczynu do roztworu hematoporfiryny w amoniaku dodaje się FeSO_4 i kilka kropel 50% roztworu hydrazyny. Powstaje hemochromogen, z którego w obecności tlenu powietrza tworzy się hematyna. Zaleski (1904) otrzymał przez działanie octanu żelaza na hematoporfirynę w obecności NaCl , rozpuszczonych w stężonym kwasie octowym — *heminę*.

Przy odtlenianiu za pomocą roztworu KOH w alkoholu metylowym z domieszką pirydyny, z hematoporfiryny daje się usunąć O_2 i otrzymać nowy związek $\text{C}_{33} \text{H}_{38} \text{O}_4 \text{N}_4$ — *hemoporfirynę* (Willstätter i Fischer) izomeryczny z otrzymaną przez Nenckiego i Zaleskiego, przy działaniu HJ i jodku fosfonjum (PH_4J), *mezoporfiryną*. Związek ten przy ogrzewaniu z wapnem sodowanym odszczepia 2CO_2 i przetwarza się w *etioporfirynę* $\text{C}_{31} \text{H}_{38} \text{N}_4$. Etioporfirynę można otrzymać również z tak zwanych *fillin*, magnezowych soli porfiryń, przez ogrzewanie ich soli potasowych z wapnem sodowanym (Willstätter), przytem nie tylko z filliny hemoporfirynowej, lecz również i z fillin, pochodzących z chlorofilu np. *fillofilliny* lub *etiofilliny*. W ten sposób etioporfiryna staje się łącznikiem pomiędzy porfirydami pochodzenia zwierzęcego i roślinnego.

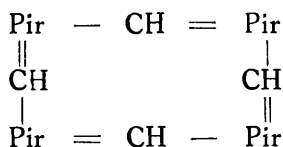
Zdolność przyłączania żelaza jest własnością wspólną dla wszystkich porfiryń. Stosownie do tego Marchlewski otrzymał z filloporfiryny początkowo związek, zawierający żelazo — *fillohematynę*, a następnie, przez odtlenienie — *hemochromogen*.

Stosownie do tych danych strukturalny wzór heminy przedstawia się w następującej postaci:



Hemina
 $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{FeCl}$.

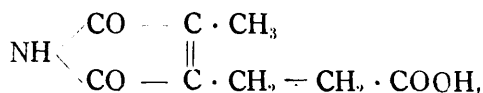
Hemoporfirynę udało się otrzymać w sposób sztuczny (Hans Fischer) według ogólnej metody, stosowanej dla syntezy porfiryń. Z pochodnych pirolu można otrzymać aldehydy i kwasy karbonowe z rodnikiem pirolowym, które łączą się dość łatwo w związki metynowe: — Pir — CH = Pir, a te — w związki porfinowe



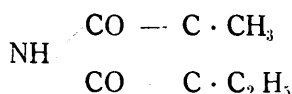
W ten sposób synteza heminy stała się sprawą rozwiązana, ponieważ synteza samego pirolu jest już oddawna znana.

Przy dalszym rozkładzie drobin porfiryń powstają stosunkowo proste składniki, mianowicie przy silnem utlenianiu — kwasy hematynowe, a przy odtlenianiu — homologii pirolu.

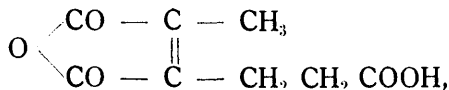
Przy utlenianiu hematyny, hematoporfiryny lub filloporfiryny w kwaśnym roztworze przy pomocy kwasu chromowego, dwuchromianu potasu lub nadtlenu wodoru, powstają 2 kwasy jednokarbonowe, i, obok dalszych kwaśnych produktów rozkładu kwasy bursztynowy i szczawinowy. Jeden z kwasów jednokarbonowych jest oczywiście pochodnym pirolu i zawiera grupę imidową. Jest to kwas hematynowy ze wzorem:



który przy odszczepianiu CO_2 przetwarza się w imid kwasu metyloetylomaleinowego (Karrer—Lehrb. d. org. Chemie 1928.



Drugi kwas nie zawiera azotu i powstaje przez zastąpienie ugrupowania imidowego NH pirolu przez tlen. Wzór jego jest następujący:



lub po odszczepieniu CO_2 : $\text{O} \begin{array}{l} \diagup \text{CO} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CO} - \text{C} - \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$.

Jest to pochodna furanu : $\text{O} \begin{array}{l} \diagup \text{CH} : \text{CH} \\ \diagdown \text{CH} : \text{CH} \end{array}$

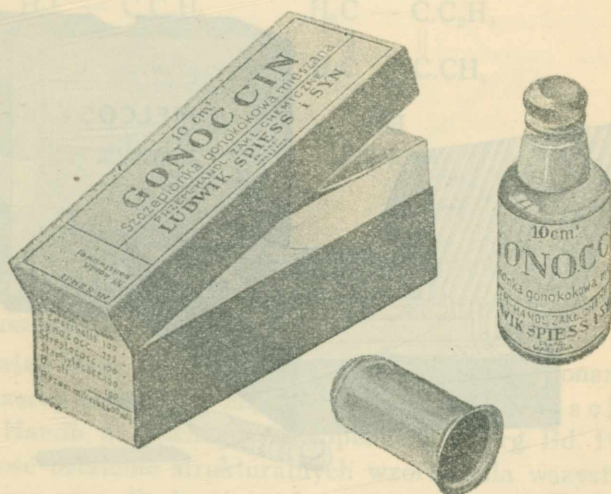
Przy dłuższem działaniu kwasu jodowodorowego i jodku fosfonium, substancje, zawierające porfiryny dają, jak to stwierdziły prace Willstättera, H. Fischera i Piloty, mieszaninę homologów pirolu i kwasów jednokarbonowych z mniejszą zawartością tlenu niż w kwasach otrzymanych przez utlenianie.

W przypadku odtleniania heminy powstają *hemopirol*, *kryptopirol*, *fillopirol* i kwasy *hemopirolokarbonowy*, *kryptopirolokarbonowy* i *fillopirolokarbonowy*.

GONOCIN

SZCZEPIONKA PRZECIWGONOKOKOWA

WE FLASZKACH-AMPUŁKACH ZAMKNIĘTYCH SZCZELNIE
PRZY POMOCY KAUCZUKOWEJ NASADKI.



FLAKON ZAWIERA 10 cm.³ SZCZEPIONKI.—
NA KAŻDY cm³ PŁYNU PRZYPADA:

1000	miljonów	gonokoków.
200	"	synokoków,
100	"	streptokoków,
100	"	stafilokoków,
100	"	mikrokoków kataralnych.

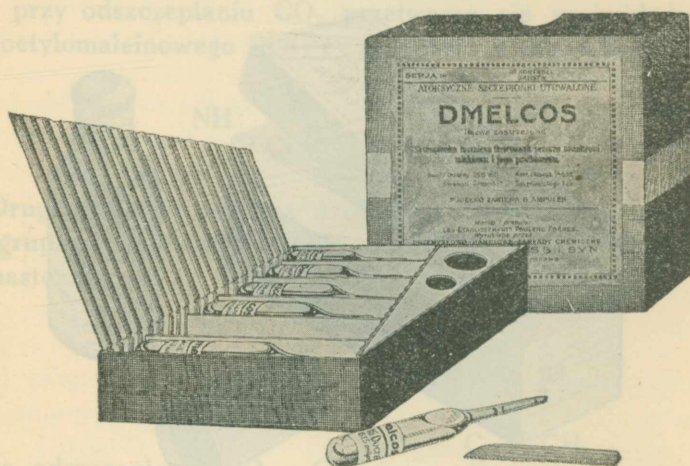
Sposób stosowania:

Dawkowanie indywidualne (domięśniowe zastrzyki).

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

DMELCOS

ATOKSYCZNA SZCZEPIONKA DO LECZENIA



WRZODU MIĘKKIEGO

(ULCUS MOLLE)

SPOSÓB STOSOWANIA:

Dożylnie co 2 — 3 dni — 1 amp., poczynając od $\frac{1}{4}$ cm.³ wzwyż.

OPAKOWANIE:

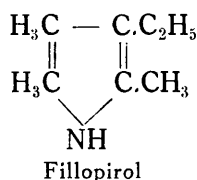
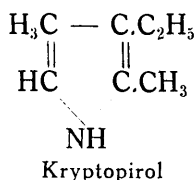
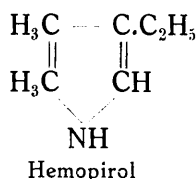
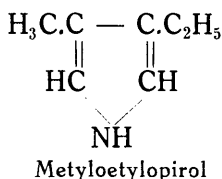
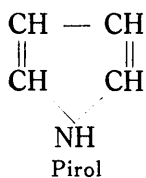
Pudełko zaw. 6 ampulek od 1 cm.³ do 3 cm.³ lub Flakony po 10 cm.³ z hermetyczną gumową nasadką (do indywidualnego dawkowania).

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE

LUDWIK SPIESS I SYN

SP. AKC. — WARSZAWA

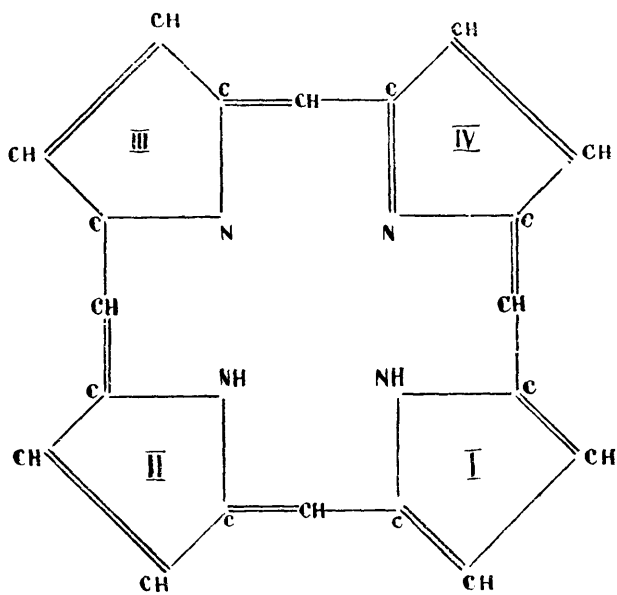
Wzory tych związków są następujące:



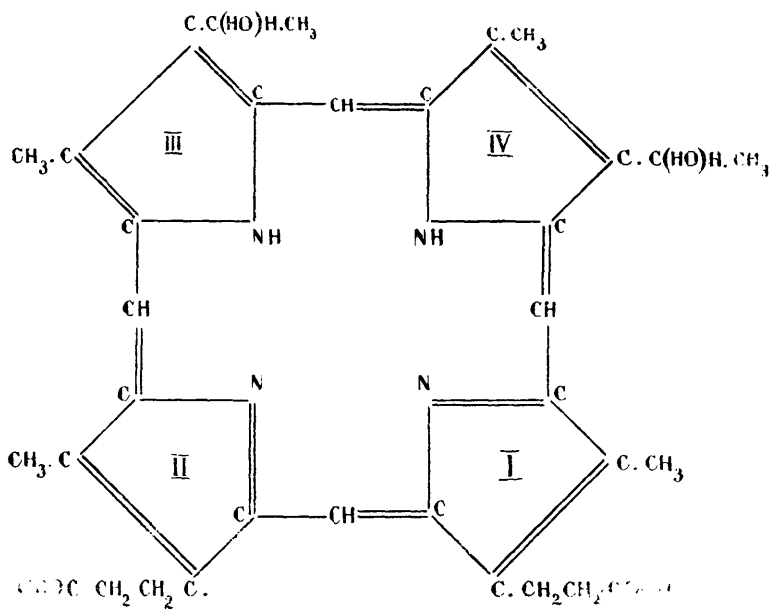
Odpowiednie kwasy powstają przez zastąpienie w tych pirolach alkilu C_2H_5 przez ugrupowanie CH_2 , CH_2 , COOH . (resztę kwasu propionowego).

Zestawiając dane analizy oraz wyniki syntez wykonanych przez cały szereg badaczy w ciągu ostatnich lat (p. Fischer i Theib s. Handb. d. Biochemie v. Oppenheimer. Erg. Bd. 1930) mamy możliwość ustalenie strukturalnych wzorów dla wszystkich prawie porfiryń oraz dla heminy i hemochromogenu. Wzór zasadniczego wyjściowego ciała *porfiny* tworzy złożony pierścień, który składa się z czterech pierścieni pirolowych, połączonych zapomocą czterech grup metynowych ($-\text{CH}=\text{}$). Teoretyczny wzór *porfiny* podany jest na str. 256.

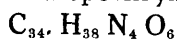
Etjoporfiryna jest czteroetyloczterometyloporfiną i posiada cztery tautomeryczne postacie. Hematoporfiryna jest czterometylodwuoksyetyloporfiną, w której grupa oksyetylowa posiada budowę $\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$, a więc połączona z dwoma resztkami kwasu propionowego $=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ jest kwasem dwukarbowym i równocześnie podwójnym drugorzędowym alkoholem



Porfina.



Hematoporfiryna



Z hematoporfiny przez usunięcie wody z ugrupowania CHOHCH_3 powstaje protoporfirina z dwoma alkylami winylowymi $\text{CH}_2 = \text{CH}$. Przez przyłączenie do tego związku $\text{Fe Cl}''$, który łączy się z azotem grup amidowych pierścieni pyrolowych III i IV, powstaje *hemina* (H. Fischer. 1929).

Porfiryryny posiadają czerwone zabarwienie, lecz w niektórych przypadkach mogą istnieć również niezabarwione ich leuko-związki. Jako przykład może służyć mezoporfirynogen, produkt odtlenienia heminy. Czerwona barwa krwi nie jest więc zależna od obecności żelaza; istnieją bowiem zarówno porfiryryny innego zabarwienia, zawierające żelazo (chlorokruorina) jak i czerwony barwnik porfinowy, zawierający miedź (turacyna — barwnik opierzenia pewnych podzwrotnikowych gatunków ptaków — Turaco, *Corythaeola cristata*).

Rola substancji oddechowych, jako przenosicieli tlenu w ustroju jest całkowicie zależna od obecności złożonych połączeń z ciężkimi metalami. Połączenia te dzięki zmiennej wartościowości żelaza i miedzi są odwracalne; w odniesieniu do hemoglobiny, według Küstera (Ber. Ch. Ges. 1910), sprawa ta występuje jak poniżej.

Hemoglobina (R Fe) składa się z globiny i hemochromogenu, zawierającego atom dwuwartościowego żelaza. Pod wpływem tlenu żelazo to staje się trójwartościowym i przyłącza wodorotlenek, tworząc trwałe połączenie R Fe OH , czyli *metemoglobinę*. W warunkach jednak istniejących w zarodku żywej komórki (krwinki) zamiast wodorotlenku przyłączają się drobiny tlenu

w postaci nadtlenu, stosownie do wzoru: $\text{R Fe} \begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{matrix} - \text{Hemo-}$

globina chłonie na jedną drobinę barwnika (t. j. na jeden atom żelaza) 1 drobinę tlenu, (względnie $1,33 \text{ cm}^3$ tlenu na 1 g. hemoglobiny, co odpowiada 405 cm^3 . O_2 na 1 g. Fe), przy całkowitem nasyceniu w warunkach normalnego (760 mm) ciśnienia i temperatury ciała. Stosunek ten jest stały dla hemoglobiny dowolnego pochodzenia. Odmienne od tego, w przypadku hemocyjaniny, mamy wybitną różnicę pomiędzy barwnikami rozmaitego pochodzenia. Hemocyjanina ze krwi mięczaków wykazuje stosunek

$1 \text{ cm}^3 \text{ O}_2 = 135$, gdy w barwniku krwi raków stosunek
 $\frac{\text{1g. Cu}}{\text{ten}} = 224$.

Gdy hemochromogen względnie hematyna różnego pochodzenia są jednakowe, to skład krystalicznej hemoglobiny podlega dość znacznym wahaniom. Hemoglobina krwi ptaków zawiera np. fosfor (A b d e r h a l d e n), zawartość w niej żelaza waha się od 0,33 do 0,51 %.

Zawartość siarki w hemoglobinie waha się od 0,39 do 0,59 % (u wiewiórki), a nawet 0,86 % (J a q u e t — u kury). Zawartość azotu waha się od 16,09 do 17,45 % (u świni). Zależy to od dość znacznych wahań zawartości hemochromogenu w hemoglobinie (4 — 5 %), niejednakowego składu białkowej części hemoglobiny, prawdopodobnie swoistej dla poszczególnych gatunków zwierząt, oraz trudnych do uniknięcia zanieczyszczeń, jak np. kwasami nukleinowymi w przypadku analizy hemoglobiny krwi ptaków, których krwinki posiadają jądra.

Połączenie hemochromogenu i globiny jest zjawiskiem wybitnie absorpcyjnym, podobnem do barwienia ciał koloidalnych. Globina, białkowy składnik hemoglobiny, należy do swoistej grupy białek, zwanych chromoproteinami, zbliżonych do histonów, lecz zawierających odmiennie od histonów duże ilości zasad heksonowych (histydyny, argininy i lizyny). Według A b d e r h a l d e n a wśród produktów hydrolitycznego rozszczepienia globiny (z hemoglobiny konia) znajduje się 10,96 % histydyny, 5,42 % lizyny i 4,24 % argininy.

Substancje oddechowe mogą pochłaniać i odszczepiać ściśle określoną ilość tlenu, z którym następnie tworzą połączenia chemiczne, na czym właśnie i polega ich rola w procesie oddychania. Stosownie do tego zawartość ich we krwi powinna odpowiadać życiowym wymaganiom danego ustroju i waha się dla każdego gatunku istot w bardzo wąskich granicach. Wychylenie poza tę granicę jest zjawiskiem patologicznem tak w przypadku (dość rzadkiego) powiększenia jak i w przypadku (pospolitszego) obniżenia. Wahania te są dotychczas dokładniej zbada-
 ne tylko dla oddechowej substancji kręgowców — hemoglobiny, a z kręgowców prawie tylko dla ssaków i przede wszystkim dla człowieka. Z badań tych wynika, że hemoglobina jest ciałem

bardzo nietrwałem stale podlegającym w ustroju rozkładowi, wobec czego dla trzymania jej ilości niezbędna jest, nawet w warunkach normalnych, nieprzerwana synteza. Przebieg syntezy hemoglobiny — jednego z najwięcej złożonych składników ustroju, jeszcze niedawno był zupełnie zagadkowym i o rozwiązaniu tej sprawy trudno było nawet marzyć. Obecnie sprawa ta jest prawie całkowicie rozwiązana i przytem nie tylko *in vitro*. Za wykonanie tej syntezy H. Fischer otrzymał nagrodę Nobla; nawet w zawiłych warunkach regeneracji krwi w ustroju. Wyświetlenie przebiegu tej syntezy jest treścią danego artykułu.

Synteza hemoglobiny w ustroju, rozpoczyna się przede wszystkim od powstania globiny; synteza ta występuje nie różniąc się od innych swoistych białek ustroju. Miejscem tworzenia się globiny, są niewątpliwie komórki narządów krwiotwórczych, z których zarodzią związana jest powstająca hemoglobina. Wnioskujemy to z braku globiny w innych tkankach ustroju. Tworzenie się drugiego składnika, będące czynnością tych samych komórek, odbywa się prawdopodobnie przez powstanie z prostszych składników, zawierających pierścień pyrolowy (podobnych do kwasów hematynowych), złożonych pierścieni porfinowych z jednoczesnem przyłączeniem żelaza. W warunkach normalnych powstałe ciała, zawierające żelazo (hemochromogen i hematyna), oraz przejściowy produkt hematoporfiryna, pozostają w zarodku tych komórek (hematoblastów), względnie powstałych z nich czerwonych krwinek i występują pod postacią hemoglobiny lub produktów jej rozkładu, o których będzie mowa niżej.

W warunkach nienormalnych, jak naprz. zatrucie sulfonalem, trionalem i tetronalem, przy chorobach zakaźnych, połączonych z wysoką ciepłotą, niekiedy w przypadkach zatrucia ołowiem, oraz w postaci wrodzonej anomalji, w moczu zjawia się czerwony barwnik, który daje się łatwo wyługować eterem po dodaniu kwasu octowego. Barwnik ten otrzymał nazwę *uroporfiryny*. Z początku nie odróżniano go od hematoporfiryny. Spotyka się on również u zwierząt, mianowicie u nierogacizny przy swoistej chorobie, przy której obok czerwonego zabarwienia moczu spotyka się brązowe zabarwienie kości szkieletu. Według nowszych danych (H. Fischer) barwnik ten jest zupełnie odmienny od

hematoporfiryny i posiada wzór empiryczny $C_{40} H_{36} N_4 O_{10}$. Przez odszczepienie czterech karboksylów przetwarza się on w koproporfirynę, normalny składnik kału, w którym znajduje się w postaci leukozwiązku, powstającego wskutek odtleniania. Wzór koproporfiryny, którą spotyka się również w moczu, jest $C_{36} H_{36} N_4 O_8$. Hematoporfiryna posiada następujący wzór: $C_{32} H_{34} N_4 O_4$. Czy te porfiryny są przejściowymi produktami syntezy hemochromogenu, czy też produktami stopniowego nie-normalnego rozkładu, jest jeszcze niewyjaśnione. W każdym razie brak objawów wyraźnej porfyrinurji w przypadkach masowego rozkładu krwinek w zatruciach truciznami hemolitycznymi, w przypadkach hemoglobinemji, hematurji (hemoglobinurji) rozmaitego pochodzenia oraz przy żywieniu ludzi i zwierząt pokarmem obfitującym w hemoglobinę. Z drugiej strony stwierdzono obecność koproporfiryny w kale, przy wyłącznie roślinnej djecie (bez chlorofilu). Przemawia to raczej na korzyść przypuszczenia, że porfiryny te są przejściowymi produktami syntezy, a nie rozkładu hemoglobiny, odbywającego się w inny sposób, mianowicie przez tworzenie się barwników żółciowych.

Z tworzeniem się pierścienia porfinowego łączy się sprawa źródła potrzebnych dla budowy tego pierścienia — pierścieni pirolowych. Czy są one dostarczane w postaci porfiryń, pochodzących z chlorofilu, względnie hemoglobiny, znajdujących się w pokarmie, czy powstają one w postaci prostszych pochodnych pirolu w samym ustroju?

Chlorofil dla zwierząt roślino- i wszystkożernych mógłby być obfitem źródłem porfiryń. Chlorofil jak to ustalono w ciągu ostatnich lat, jest estrem alkoholu metylowego specyficznego alkoholu fitolu ($C_{20} H_{20} OH$) i złożonego kwasu dwukarbowego, zwanego chlorofiliną. Przy odtlenieniu oraz odszczepieniu $2CO_2$, chlorofilina przetwarza się w etjofilinę — połączenie już omówionej wyżej etjoporfiryny z magnezem, związanym, podobnie do żelaza hematyny, z azotem pierścienia porfinowego.

Etjoporfiryna chlorofilu oraz hematoporfiryna, względnie powstające z nich produkty, zawierające pierścień pirolowy, mogłyby łatwo stać się źródłem ponownej syntezy hemoglobiny. Z drugiej strony źródłem tworzenia się pierścienia pirolowego w ustroju mogą być dość liczne ciała łatwo z niego powstające.

„PROPIDON“

SZCZEPIONKA PROF. DELBET'A

W postaciach dogodnych do miejscowego naskórnego leczenia.

PROPIDON
OPATRUNEK

STOSOWANY DO MIEJSCOWEGO NASKÓRNEGO LECZENIA
SZCZEPIONKĄ PROF. DELBET'A — „PROPIDON“
Pudełko zaw. 2 amp. Propidonu po 10 cm³
oraz 2 sterylizowane opaski.

PROPIDEX
MAŚĆ ZAWIERAJĄCA PROPIDON PROF. DELBET'A
Tuba pojemności 30 g.

„Opatrunek Propidonowy“
oraz maść „Propidex“

Stosuje się we wszystkich tych
przypadkach, które wymagają
miejscowego leczenia rop-
nych zapaleń skóry, oparzeń,
owrzodzeń, ran zakażonych,
czyraków i t. p.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE

LUDWIK SPIESS I SYN

Sp. Akc.

WARSZAWA.

PROPIDON

Buljonowa szczepionka mieszana Prof. DELBET'A



Wskazania:

Karbunkuł. Wrzodzianki. Wrzodowatość mnoga. Ropnie. Róża. Zapalenie szpiku kostnego.

Dawkowanie:

Dla dorosłych dawka 4 cm.³, t. j. zawartość ampułki.

Dla dzieci ustala się dawki w stosunku do wagi i wieku:

dla noworodków	1/5 cm. ³
do roku	2/3 cm. ³
do trzech lat	1 cm. ³
do dziesięciu lat	2 cm. ³
do piętnastu lat	3 cm. ³

Wstrzykiwania powtarzać należy co trzy dni.

Wyniki osiąga się najpóźniej po trzech wstrzyknięciach.

Sposób stosowania:

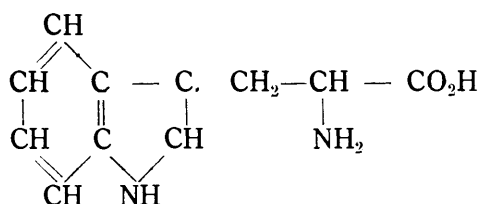
Domięśniowo lub podskórnie po 1 amp. co 3 — 4 dni.

Ostrożnie przy zbyt silnej reakcji.

Opakowanie: Pudełko zawiera 3 amp. po 4 cm.³.
lub 6 „ „ 2 „

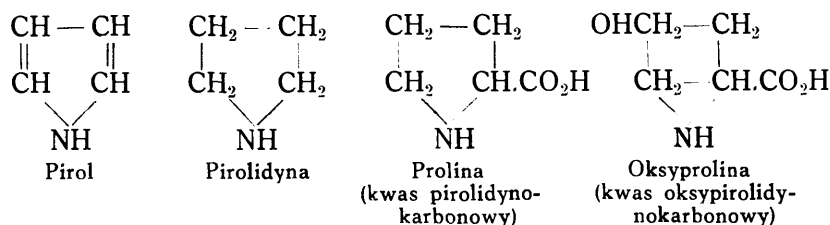
PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

N e n c k i uznawał za takie źródło tryptofan

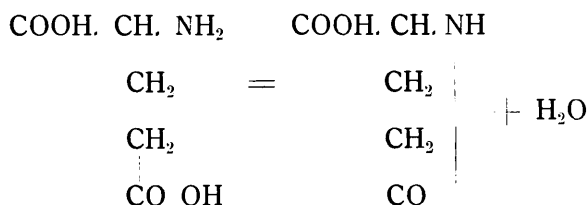


w którym pirol wchodzi w skład pierścienia indolowego. A b d e r h a l d e n uznaje za takie źródło oksyprolinę oraz łatwo powstający z kwasu glutaminowego kwas pirolidynokarbonowy — oba związki są, jak i tryptofan, produktami hydrolizy białka.

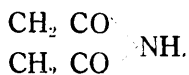
Oksyprolina, produkt hydrolizy żelatyny (E. F i s c h e r), jest kwasem oksypirolidynokarbonowym, którego stosunek do pirolu jest widoczny z następujących wzorów:



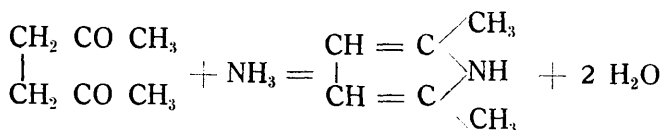
Z otwartego łańcucha kwasu glutaminowego, pochodne pyrołu powstają w sposób następujący:



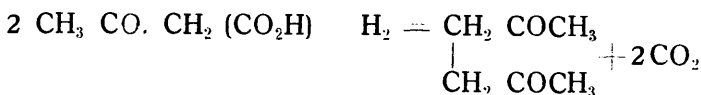
Związek $\text{NH} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \text{ CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \end{array}$, zwany pirolidonem jest laktonem imidu kwasu masłowego $\text{CH}_3 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ COOH}$. Powstaje on łatwo przez elektrolityczne odtlenienie imidu kwasu bursztynowego.



Hans Fischer (*Oppenheimers Handb. d. Biochemie Bd. I. 1924*) podaje, że źródłem pochodnych pirolowych może również być działanie amoniaku na dwuketony.



Dwuketon powstaje przez utlenianie kwasu acetoctowego.



Stąd wnioskujemy, że w ustroju nie brak źródeł dla powstawania pierścieni pirolowych poza porfirynami.

Do utworzenia pierścieni pirolowych pierścienia porfirowego potrzebne są pewne specjalne warunki. Pirol jako taki, w postaci $\text{C}_4 \text{H}_5 \text{N} \cdot \text{HCl}$, obok wybitnej jego jadowitości (1,0 — 1,5 g/kg zabija królika), zostaje w krótkim czasie wydzielony z moczem w ilości 50 — 60%. Reszta spala się, z wydzielaniem N pod postacią mocznika. (J. Novello *J. Biol. Chem. LXXIV. str. 33*).

Losy oksyproliny, proliny oraz kwasu pirolidinokarbonowego nie są jeszcze dokładnie zbadane. Kwas pirolokarbonowy $\text{C}_4\text{H}_5\text{N} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ zostaje wydzielony w stanie niezmienionym (Oswald — *Chem. Konst. u. pharm. Wirk. 1924*).

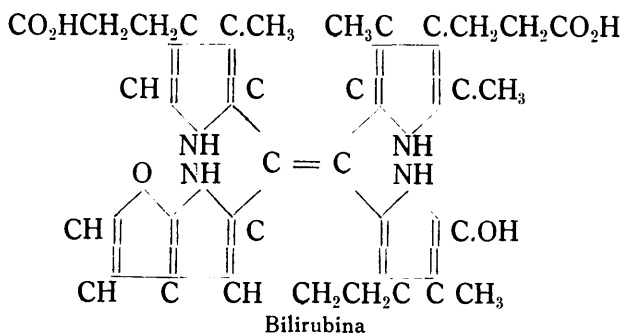
Do tego trzeba jeszcze dodać, że powstające w ustroju porfiryny są ciałami toksycznie czynnymi. Są one mocnymi fotosensibilizatorami i czynią skórę, u jednostek cierpiących na przyrodzoną porfiryneurję, bardzo wrażliwą na działanie światła (spostrzegano nawet przypadki martwicy skóry). W r. 1928 Rectlinger i Klee *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 127*), wykryli jeszcze inną ich własność. Już w bardzo małych dawkach, poczynając od 1/50.000) wywołują

one zwiększenie napięcia jelit, a w stężeniu 1/25.000 nawet skurcz. Doświadczenia wykonano na wydzielonych jelitach świnek morskich, królików i kotów. Odwrotnie do zdolności fotosensibilizacyjnej, najczynniejszymi okazały się w tym przypadku mniej utlenione porfiryny. Hematoporfiryna z dwoma karboksylami jest czynniejsza od koproporfiryny ($4\text{ CO}_2\text{ H}$) i obie te porfiryny są czynniejsze od uroporfiryny ($8\text{ CO}_2\text{ H}$). Działanie to nie posiada nic wspólnego z działaniem cholinyl i nie ustępuje pod wpływem atropiny. Autorowie tłumaczą w ten sposób ataki kolki pospolitej u cierpiących na porfirinurę. Szybkie dołączenie żelaza w warunkach normalnego przebiegu przemiany materji nabiera więc znaczenia odczynu chemicznej regulacji, podobnej do odtrucia fenolów przez połączenie ich z kwasem siarkowym. Dla skutecznego wykonania tego odtrucia porfiryn, ustroj musi zawsze posiadać potrzebny do tego celu zapas żelaza.

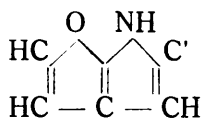
Jak już wyżej powiedziano, porfiryny, nawet koproporfiryna, normalny składnik kału, są prawdopodobnie przejściowymi produktami syntezy hemoglobiny lub rozpadu barwnika krwi, który jest również stałą czynnością ustroju zwierzęcego i jest zadaniem śledziony i wątroby. Rozpad ten przybiera zupełnie inny przebieg, mianowicie, po odszczepieniu żelaza, którego szczegóły, jak też postać odszczepionego związku są jeszcze prawie nieznanne, prostetyczna grupa hemoglobiny staje się źródłem powstawania barwników żółciowych, w pierwszej linii bilirubiny. Według dawnych poglądów, bilirubina jest, zbliżoną do hematoporfiryny. Nowe badania wykazały jednak niestuszność tego poglądu. Bilirubina jest wprawdzie też barwnikiem pirolowym, lecz nie zawiera pierścienia porfinowego. Empiryczny wzór bilirubiny: $\text{C}_{83}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8$ a hematoporfiryny: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$. (K ü r s t e r). Przy odtlenieniu (działanie wodoru w obecności palladu), bilirubina przetwarza się w mezobilirubinę $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$, a ta ostatnia w mezobilirubinogen, identyczny z urobilinogenem moczu. Przy parenteralnem wprowadzeniu hematyny do ustroju (B r u g s c h i I a c h i m o t u. *Zeit. f. exper. Pat. u. Ther.* VIII, 1911) wydzielala się ona z żółcią pod postacią bilirubiny. Bilirubina łatwo podlega utlenieniu, przyczem z pomarańczowo-żółtej staje się zieloną, co zależy od powstania biliwerdyny $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$. Bilirubina i biliwerdyna normalnie powstają nie tylko w wątrobie, lecz, w pew-

nych przypadkach, również i w innych tkankach (w łożysku dra-
pieżników, starych ogniskach krwotocznych, gdzie bilirubina wy-
stępuje w stanie krystalicznym w postaci t. zw. hematoidyny,*).

Wzór strukturalny bilirubiny jest, według H. Fischera
i Treibsa (1930), następujący:



Najważniejsza różnica pomiędzy tym wzorem i związkami,
należącymi do grupy porfiryn, z których bilirubina niewątpliwie
pochodzi, jest obecność ugrupowania pirolofuranowego.



Oraz zanik ugrupowań metynowych $\text{CH} =$, które zostały
zastąpione przez ugrupowanie $> \text{C} = \text{C} <$ łączące cztery
pierścienie pirolowe:

Tem nie mniej nie ulega wątpliwości, że jedynym źródłem
barwników żółciowych jest hematoporfiryna krwi, która daje tak
jak bilirubina, odczyn Gmelina, daje te same kwasy hema-
tynowe, przy działaniu czynników utleniających i ten sam hemo-
pyrol, przy odtlenieniu. Przy mniej energicznym odtlenieniu
z obydwóch tych związków powstaje hydrobilirubina. Tylko te
gatunki zwierząt, w których krwi jest zawarta hemoglobina, wy-
dzielają wraz z żółcią bilirubinę i wraz z moczem — urobilinę.

*) Identyeczność hematoidyny i bilirubiny została ustalona przez
Fischera i Reindla w r. 1923 (*Zeit f. phys. Chem.*).

Urobilina, najważniejszy barwnik moczu, nie jest identyczna z hydrobilirubiną, lecz identyczna z wydzieloną z kału strobiliną. Przy odtlenianiu przetwarza się ona w bezbarwny urobilinogen. Największa część powstającej w jelitach, wskutek fermentacji bakteryjnej, urobiliny względnie urobilinogenu, jest zatrzymana w wątrobie i dostaje się z powrotem do jelit pod postacią bilirubiny żółci. W razie nadmiernej ilości urobilina zjawia się w żółci w stanie niezmienionym i obfituje wtedy również w moczu. Uszkodzenie tkanki wątrobowej powoduje wyraźną urobilinurję. Jest bardzo wątpliwem, żeby proces tworzenia się barwników żółciowych mógł być odwracalnym, t. j. żeby te barwniki mogły stać się materiałem dla powtórnej syntezy hemoglobiny. Są one materiałem przeznaczonym do usunięcia z ustroju. Jadowitość barwników żółciowych, wykazywana przez Bouchard'a, jest bardzo wątpliwa (Kobert, *Lehrbuch d. Intoxicat.*).

Co się tyczy losów odszczepionego od hematochromogenu żelaza, to wiadomo, że tylko znikoma jego część zostaje wydalona z ustroju. W razie intensywnego niszczenia hemoglobiny, w miejscach takiego niszczenia powstaje żółto-brązowy bezpostaciowy, nierozpuszczalny w wodzie barwnik *hemosideryna*, dający odczyny na żelazo, podobne do nieorganicznych żelazopochodnych. Barwi się ona na niebiesko przy działaniu żelazocjanku potasu w kwaśnym roztworze. Po upływie dłuższego czasu hemosideryna, nie daje barwnego odczynu z K_4FeCN_6 i przetwarza się w *hemofusynę*.

Przypuszczenie Hueka (1912) (*Pigmentstud. München. Hab. Schr.*) poparte przez H. Fischera, że hemosideryna jest wodorotlenkiem żelaza, a może nawet metalicznym żelazem, którego cząsteczki są pokrytą powłoką z $Fe(OH_3)$ — jest mało prawdopodobnem. Mamy tutaj do czynienia raczej z białkanem (albuminatem) żelaza. Hemosideryna jest normalnym składnikiem śledziony i wątroby u ludzi i u niektórych zwierząt, jak np. u konia. Składnik ten zanika przy postępującej niedokrwistości i w ciężkich postaciach takich chorób, jak np. złośliwa anemja (*anaemia infectiosa*) lub hemoglobinurja u konia i może zniknąć całkowicie. Należy go uważać jako zapas potrzebny dla regeneracji krwi względnie hemoglobiny. Postępujący zanik he-

mosideryny we wszystkich zawierających ją narządach ustalił jeszcze w r. 1904. Tartakowski i Laudenbacha (*Arch. f. d. ges. Phys. 101*), u psów karmionych mlekiem i ryżem i podlegających powtórny upustom krwi.

W warunkach normalnych powstałe substancje tak zawierające żelazo (hemochromogen i hematyna jak i przejściowy, pozbawiony żelaza produkt hematoporfiryna, pozostają w zarodki komórek (hematoblastów) względnie powstałych z nich czerwonych krwinek dają się zauważyć pod postacią hemoglobiny albo produktów jej rozkładu.

Na podstawie nowszych badań morfologicznych można przypuścić, że pod nazwą hemosideryny były opisywane dość rozmaite ciała. Obok zwykłej hemosideryny, dającej odczyn związku żelazowego (osad błękitu pruskiego z K_4FeCy_6) niewątpliwie istnieje, częściowo traktowany jako hemofuscyna, związek z dwuwartościowym żelazem dający odczyn z K_3FeCy_6 (błękit Turnbullowski). Z drugiej strony odczyny te nie wykluczają możliwości istnienia nie jednego, a całego szeregu związków z jonizowanym żelazem. Bardzo trwała hemosideryna, powstająca w miejscu uprzednich krwotoków, nie znikająca np. pod okostną w ciągu długiego szeregu lat, prawdopodobnie nie jest identyczna z bardzo nietrwałą hemosideryną normalnej śledziony i wątroby. Ta ostatnia postać hemosideryny, o ile można sądzić z wyników badań morfologicznych, występuje również w kilku odmiennych postaciach. W śledzionie, która prawdopodobnie jest głównym miejscem nagromadzenia złogów żelaza w ustroju, przybiera ona postać grubych ziarenek, zabarwionych na brązowo, leżących pomiędzy komórkami, mięszu rzucających się w oczy, nawet w preparatach nie obrobionych K_4FeCy_6 . W wątrobie mamy albo drobnoziarniste komórki Kupfera (układu śródbłonkowo-siateczkowego), albo rozlane błękitne zabarwienie zarodki tak tych komórek, jak i komórek wątrobianych (Lintzel *Ergeb. d. Physiol. Bd. 31. 1931*). Trzeba podkreślić, że zawartość żelaza w wątrobie i śledzionie, ustalona przy pomocy analizy chemicznej, bardzo często nie odpowiada wynikom badań mikroskopowych. Zwykle ilość żelaza jest znacznie większa od spodziewanej. Stosownie do tego musimy przypuścić istnienie w tkankach jeszcze innych

składników, zawierających żelazo, nie dających odczynów jonowych, a więc zawierających żelazo w postaci połączeń sprzężonych. Takie połączenia nie są produktem rozkładu hemoglobiny, względnie dalszych zmian hemosideryny, mogą one powstawać w sposób syntetyczny z żelaza pobranego z pokarmami, być może, że żelazo rozłożonej hemoglobiny też staje się w części składnikiem tych sprzężonych połączeń. Ponieważ hemosideryna jest nierozpuszczalna we krwi i chłonce, przeto staje się niezbędną obecność ciał, które mogłyby brać udział w transporcie żelaza do zarodki komórek aparatu krwiotwórczego. Jest bardzo prawdopodobnem, że rolę tę spełniają sprzężone organiczne połączenia żelaza.

Pomimo dużego znaczenia tych ciał, jako głównego źródła żelaza w syntezie hemoglobiny, dotychczas żadne z nich nie jest wydzielone w czystym stanie. Prace, dotyczące powyższego zagadnienia wykonano przeważnie w końcu ubiegłego stulecia i wyniki ich są zupełnie niewystarczające. Początkiem szeregu tych badań jest praca B u n g e ' g o , która miała w swoim czasie wybitne znaczenie, ponieważ po raz pierwszy podkreśliła istnienie syntezy hemoglobiny w ustroju zwierzęcym. W tych czasach (osiemdziesiąte lata XIX w.) panowało jeszcze przekonanie, że ustrój zwierzęcy nie posiada zdolności do samodzielnych złożonych syntez i jest uzależniony od syntez, odbywających się w ustroju roślin. B u n g e zwrócił uwagę, że przy wylęganiu jajka kurzego, nie zawierającego hemoglobiny, oraz jonizowanego żelaza (zwanego wtedy żelazem nieorganicznym), już w pierwszym okresie rozwoju powstaje krew i że hemoglobina krwi zarodka jest pochodzenia syntetycznego. W popiele z jajka daje się łatwo wykryć żelazo. Na podstawie tego B u n g e doszedł do przekonania, że w żółtku jajka znajduje się związek, zawierający żelazo w połączeniu organicznym. Według B u n g e g o związkiem tym jest resztką, pozostająca nierozpuszczalną przy trawieniu żółtka z jajka kurzego w sztucznym soku żołądkowym. Ciało to otrzymało od niego nazwę *hematogen*. Zawiera ono 5,19% P przy 0,29% Fe, t. j. 33 atomy fosforu na jeden atom żelaza. Według S c h m i e d e b e r g ' a jest to reszta witelin żółtka (fosfoprotein), zawierająca fosfor, zanieczyszczona żelazem. (B u n g e. *Zeit. phys. Chem.* IX. 1885).

Następnie Zaleski (1886. *Zeit. f. phys. Chemie X*), wydzielił z wątroby *hepatynę*, uważaną za „organiczne” połączenie żelaza. *Hepatyna* zawiera jednak tylko 0,00017% Fe, a więc jeszcze mniej od hematogenu Bunge’go; tak małą ilość żelaza należy uważać raczej za zanieczyszczenie.

Nie obalając wybitnego teoretycznego znaczenia pracy Bunge’go musimy uznać, że jego hematogen nie może być źródłem żelaza w syntezie hemoglobiny i nawet samo jego istnienie jest wątpliwe.

Znacznie później (w. r. 1894) sprawą tą zajął się słynny O. Schmiedeberg, który wydzielił pierwotnie z wątroby, a następnie i z innych narządów, bezpostaciowy brązowy proszek, rozpuszczalny w wodzie (przy odczynie zasadowym), zawierający 6% Fe. Według poglądów autora związek ten jest sprzężeniem połączeniem żelaza, mianowicie solą sodową kwasu żelazowobiałkowego. Związek ten otrzymał nazwę *feratyny* i był szeroko stosowany przed 40-tu laty, jako środek leczniczy. Obecnie jest on prawie zapomniany. Ostatnią pracą doświadczalną, tyącą feratyny, jest praca Oeruma (*Zeit. f. exp. Pat. u. Ther. 1906*). Według nowszych danych (Lintzel 1931) feratyna należy do dość licznych preparatów żelaza (albuminaty, saccharaty), w których wodorotlenek żelaza $\text{Fe}(\text{OH})_3$ znajduje się pod postacią roztworu koloidalnego. Feratyna, według Schmiedeberga, nie daje odczynu z $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ (w obecności kwasu octowego) i przy elektrolizie odkłada się na biegunie dodatnim (jako kation), nie dając jonów żelaza. Przy działaniu NH_4OH . $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ odczyn przebiega bardzo wolno, tak, że strącenie żelaza wymaga kilku godzin.

Musimy jednak stwierdzić, że feratyna jest nie pierwotnym składnikiem tkanek, lecz sztucznym preparatem, powstającym z produktów alkalicznej hydrolizy białka i jonizowanych pochodnych żelaza tkanek (hemosideryny?). Schmiedeberg twierdzi (*Lehrb. d. Pharmak. VIII Auf. v. Faust. 1921*), że z łatwością można otrzymać „sztuczne” feratyny z białczanów żelaza (białka strąconego przez Fe_2Cl_6) przy gotowaniu ich z zasadami i następnego strącania kwasami organicznymi. Dla otrzymania „naturalnej” feratyny należy wątrobę, zawierającą zawsze hemosiderynę, gotować w rozcieńczonym wodnym roztworze

sody, poczem z odwaru strącić feratynę kwasem winnym. Musimy więc uznać, że feratyna również nie jest tym związkiem, z którego organizm czerpie żelazo.

Po pracy Schmie deb erg a nie było dalszych prób wydzielenia podobnego związku i sprawa przybrała zupełnie inny kierunek. Czy wogóle jest koniecznem dla podtrzymania przemiany żelaza w ustroju istnienie rozpuszczalnego we krwi związku i do tego w tak znacznych ilościach, w jakich znajdują się inne składniki krwi?

Należy stwierdzić, że surowica, względnie osocze krwi, prawie nie zawierają żelaza. Jest to ściśle dla krwi tętniczej (G. v. W e n d t, *Oppenheimers Hndb. VIII. S. 240*). Z drugiej strony stwierdzono, że białe krwinki odbfitują w żelazo, chociaż zawartość ta waha się w szerokich granicach. Dzięki badaniom S c h n e i d e r a, wiemy również, że w każdej komórce jądra zawierają więcej żelaza niż zaródź i dlatego wysięki, obfitujące w ciała ropy, zawierają zawsze sporo żelaza. Fagocytarne własności leukocytów tworzą również warunki dodatnie dla nagromadzenia w ustroju dość znacznej ilości nierozpuszczalnych połączeń żelaza, a przedewszystkiem produktów rozkładu hemoglobiny.

Ilość żelaza krążącego w ustroju jest tak mała (kilka mg.), że ten czynnik ustroju może okazać się, w warunkach normalnych, zupełnie wystarczającym.

W ten sposób sprawa transportu żelaza jest ściśle połączona ze sprawą czynności fagocytarnych ustroju, t. j. z rolą tak zwanego układu siateczkowo-śródbłonkowego, która odgrywa taką miarodajną rolę we wszystkich procesach, gdzie mamy do czynienia z koloidalnymi rozczynami, względnie zawiesinami.

Już sam fakt istnienia hemosideryny, oraz możność jej powstawania z żelaza pokarmu, świadczy, że w ustroju obok hemoglobiny znajdują się jeszcze inne połączenia żelaza, odgrywające poważną rolę fizjologiczną i mogące być źródłem syntez.

Jaka jest chemiczna postać żelaza w tkankach zwierzęcych, poza aparatem krwiotwórczym i składnikami pochodzącymi ze krwi? Dawne analizy B u n g e'go i jego uczniów wykazały, że po odliczeniu ilości żelaza, pochodzącego ze spalania całej he-

moglobiny, w popiele pozostaje jeszcze duża reszta żelaza, która musi mieć inne źródło pochodzenia. Odsetek żelaza, zawartego w składnikach ustroju, po za hemoglobina, jest największy u noworodków i obniża się stale w czasie żywienia samem mlekiem. Jako przykład załączamy wyniki dwóch doświadczeń A b d e r h a l d e n a z młodei królikami (*Lehrb. d. phys. Chemie 1921*).

Pierwsza serja:

Wiek w dniach	A. Ilość żelaza hemoglobiny na 1 kg. żyw. wagi	B. Ogólna ilość żelaza w popie- le na 1 kg. ży- wej wagi.	Stosunek A do B w 0/0/0
1	42	139	30,2
3	37	99	37,3
6	22	85	25,8
10	16	43	37,2
14	13	45	28,9
18	11	43	25,7
22	8	43	18,5

Druga serja:

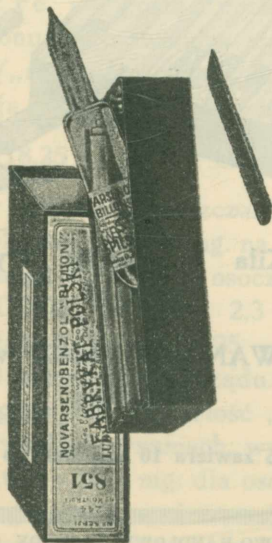
1	45	139	32,4
3	38	99	38,3
8	22	60	36,6
12	18	43	41,0
18	14	43	32,7
22	10	43	23,2
28	18	34	52,9

Z danych tych można wnioskować, że: 1) stosunkowa zawartość żelaza w ustroju (ilość Fe na 1 kg. wagi) obniża się w miarę wzrostu zwierzęcia z 13,9% do 3,4 — 4,3% żywej wagi, 2) żelazo hemoglobiny pozostaje w stałym stosunku do ogólnej zawartości żelaza w ustroju, wahając się w czasie żywienia tylko mlekiem (22 dni u królika) między 25 a 40% ogólnej ilości Fe

Żelazo jest zawarte w dużych, stosunkowo, ilościach w tkankach pozbawionych naczyń krwionośnych, a więc i hemoglobiny,

NOVARSENOBENZOL

JD 10 LAT PRODUKOWANY W POLSCE



*Sól Sodowa Dwuoksyduamidoarsenobenzolo
Metyleno-Sulfoksylatu.*

AMPUŁKI ZAWIERAJĄ PO:

0,15—0,30—0,45—0,60—0,75—0,90 g.

WSKAZANIA: KŁA — DUR POWROTNY — ANGINA VINCENTI — ZIMNI-

CA — ZGORZEL PŁUC — ZAKAŻENIA POŁOGOWE I T. P.

SPOSÓB STOSOWANIA:

Wlewania dożylnie co 4 dni.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE

LUDWIK SPIESS & SYN, SP. AKC. — WARSZAWA

LUATOL

(Nr. reg. 372).

BISMUTO - WINIAN - SODOWO - POTASOWY
w ROZCZYNIE WODNYM

po 0,1 g. w 1 cm.³



WSKAZANIA: Kiła i choroby wywołwane przez krętki.

SPOSÓB STOSOWANIA: Głębokie wstrzykiwania domięśniowe.

Pudełko zawiera 10 ampulek po 1 cm.³

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

mianowicie w soczewce oka, w rogówce, naskórku, chrząstce szklistej oraz w tkankach (przedewszystkiem wątrobie) bezkręgowców. W tkankach kręgowców zawartość żelaza (ogólna) waha się w znacznych granicach. Jest ona największa dla wątroby, śledziony i płuc (600 — 700 mg. na 1 kg.), najmniejsza dla mięśnia sercowego (45 mg.), mózgu (83 mg.), jądra (45 mg.). (Narządy z trupa ludzkiego, Magnus Levy, *Bioch. Zeit.* 24 Bd.). Ogólna przeciętna wartość żelaza w dorosłym ustroju ludzkim wynosi 0,005%. Stosownie do tego dorosły człowiek zawiera około 3,5 g. żelaza.

Według poglądów przeważnej części autorów obecność żelaza w postaci związków nieorganicznych w żywym i zdrowym ustroju jest bardzo nieprawdopodobna. (Aron i Gralka, *Oppenheimer's Hdb. Bd. I. S. 18. 1924*). Jest ona możliwa tylko w treści jelitowej (w jelitach grubych) w razie sztucznego wprowadzenia nieorganicznych związków, które w tych warunkach mogą dać nierozpuszczalny siarczek żelaza. Temu twierdzeniu przeczą jednak nowsze dane Starkensteina, który ustalił, że tak we krwi, jak i w tkankach znajduje się zawsze pewną ilość żelaza (Fe^{++} oraz Fe^{+++}) w postaci pochodnych, dających odczyn z siarczkiem amonu, więc związków nieorganicznych. Związki te są przeważnie („*zum überwiegenden Theil*”), nierozpuszczalne w wodzie i dają się wykryć tylko w wyciągach otrzymanych za pomocą $\frac{5}{n}$ (18,25%) kwasu solnego. Sok żołądkowy (0,4% HCl) związków tych nie rozpuszcza. W takiej postaci żelazo znajduje się u królików w ilości 1 mg. na 1 kg. żywej wagi (we krwi razem z krwinkami), 0,34 mg. w osoczu po strąceniu białek przy pomocy CCl_3COOH , w ilości 2,3 mg./kg. w wątrobie (5,2 i 8,2 na 100, świeżego narządu) i 0,25 — 0,41 kg. w śledzionie 31,8 i 66,6 mg. na 100 g. świeżego narządu. We krwi człowieka (w warunkach patologicznych) zawartość „nieorganicznego” żelaza waha się w dość wąskich granicach, wynosi ona 0,13 — 0,18 mg. dla całej krwi i 0,03 — 0,04 mg. dla osocza. Są to w każdym razie ilości, które mogą odgrywać wyraźną rolę w przebiegu przemiany żelaza w ustroju. Czy są to jednak rzeczywiste połączenia nieorganiczne, a nie produkty rozkładu pod wpływem HCl? W pokarmie żelazo znajduje się pod postacią sprężonych

połączeń. W tkankach przeważają, prawdopodobnie, połączenia z białkami, nukleoproteidami, nukleoalbuminami oraz, prawdopodobnie, z lecytyną i innymi fosfolipidami. Powstające przy rozkładzie tych substancji jony żelaza łączą się natychmiast z innymi składnikami organicznymi, tworząc połączenie sprzężone i z tych składników najważniejszą rolę odgrywają oczywiście pochodne pirolowe.

Czy ta synteza, a przede wszystkim synteza barwnika krwi, odbywa się wskutek zetknięcia się odpowiednich składników z jonami żelaza, czy też potrzebne są dodatkowe czynniki, podobnie do tego, jak to mamy zwykle w syntezach ustrojowych, jest sprawą dotychczas ledwie rozpoczętą. Warunki normalnego istnienia wymagają tak nieznacznej uzupełniającej syntezy, że wahania w wydzielaniu i pochłanianiu składnika, którego losy jest najłatwiej śledzić, są również tak nieznaczne, że prawie uniemożliwiają jakiegokolwiek ścisłe wnioskowanie. Dlatego właśnie sprawa przemiany żelaza, rozpoczęta jeszcze w czasach B u n g e g o, głównie zaś w znaczeniu tych lub innych preparatów leczniczych, pozostaje i dotychczas niezupełnie jeszcze rozwiązana, tak samo, jak nie jest ostatecznie rozwiązana sprawa bilansu żelaza w ustroju oraz zagadnienie stosunku pomiędzy jego wprowadzeniem, gromadzeniem się w ustroju i wydalaniem.

Według danych H o r n e m a n a ilość żelaza zawarta w normalnym pokarmie jest dla dorosłego mężczyzny przeciętnie 54,66 mg. pro die, dla kobiety 31,8 mg., dla dzieci 18,76 mg. (*Zeit. f. Hyg.* 1913). D o m i n i c i podaje 7 — 28,65 mg., przeciętnie 15,79 (*Bull. Soc. Biol.* 1928). S t o c k m a n n (1895) — tylko 8 — 11 mg., L i n t z e l (1931) — 11 — 14 mg. maximum 30 mg. na dobę. Z powyższej ilości żelaza wprowadzonego do ustroju, podlega, w normalnych warunkach, resorbcji tak nieznaczna część, że wyniki analizy leżą w granicach omyłek. Resorbcja oraz wydzielanie żelaza szybko osiągają prawie zupełną równowagę, przy wahaniami, wynoszących kilka miligramów na dobę, z przewagą raz wchłaniania to znów wydzielania. Wprowadzenie do przewodu pokarmowego normalnego zwierzęcia większych ilości żelaza (60 — 130 mg. p. d.) powoduje tylko nieznaczne zatrzymanie się żelaza w ustroju (około 15 mg.). Przy

ogólnej ilości 3,5 mg. tworzy to różnicę $\pm 0,0043\%$. Takie wahania nie odbijają się oczywiście na zawartości we krwi hemoglobiny.

Badania doświadczalne z syntezą hemoglobiny w ustroju możliwe są tylko w warunkach patologicznych. Takiemi warunkami są:

1) głód żelaza — ustalenie takich warunków żywienia, w których zawartość żelaza w ustroju byłaby w znacznym stopniu obniżona.

2) usuwanie z ustroju żelaza przez upuszczenie względnie niszczenie krwi w ustroju zapomocą trucizn.

3) spostrzeżenia nad przebiegiem odrodzenia krwi w przypadkach niedokrwistości oraz nad wpływem zabiegów terapeutycznych, dążących do wyleczenia niedokrwistości,

4) sztuczne wzmożenie tworzenia się hemoglobiny za pomocą trwałego działania obniżonego ciśnienia (przewlekły głód tlenowy),

5) wprowadzenie nadmiernych ilości połączeń żelaza do ustroju parenteralnie, lub doustnie.

Zwykle stosowano kilka zabiegów jednocześnie.

Zawarte w ustroju żelazo występuje w trzech zasadniczych postaciach:

- a) żelazo zaczynów oddechowych,
- b) żelazo złogowe zawarte w tkankach narządów, przede wszystkim wątroby, śledziony i szpiku kostnego. Główną jego masę zawiera wątroba, największy odsetek — śledziona. Jest ono ściśle związane z losami hemoglobiny,
- c) żelazo hemoglobiny krwi.

Zawartość żelaza w postaci zaczynów oddechowych jest jeszcze prawie nieznana i tak znikoma, że prawdopodobnie nie podlega wahaniom, które możnaby było ustalić przy pomocy analizy chemicznej.

W a r b u r g (*Naturwissenschaften*, XVI Nr. 45 — 47) podaje, że zawartość żelaza w postaci zaczynu oddechowego w zarodku jest mniejsza od 10^{-10} co odpowiada 1/1.000.000.000 wagi żywej substancji.

Zawartość żelaza złogowego, jak już powiedziano, jest jednym z zasadniczych warunków prawidłowej syntezy hemoglobiny. W razie braku tych złogów regeneracja krwi nie przebiega prawidłowo i upust krwi powoduje wyraźną, trwałą niedokrwistość. Bezpośrednie ilości tej postaci żelaza ustroju dają się ustalić stosunkowo przez określenie zawartości żelaza w śledzionie i wątrobie po usunięciu z nich krwi.

Żelazo hemoglobiny daje się obliczyć z zawartości samej hemoglobiny we krwi danej jednostki. Metodyka tych określeń jest dobrze opracowana. Dopóki nie są wyczerpane złogi żelaza w ustroju, ilość hemoglobiny pozostaje wielkością mniej więcej stałą, względnie szybko powraca do normy, o ile synteza pozostaje w normalnych granicach. Dlatego też określenie zawartości hemoglobiny we krwi jest właśnie najlepszą metodą, służącą do wykrycia charakteru zaburzeń jej syntezy.

Stosunek ilości hemoglobiny do żywej wagi ciała jest swoistą cechą danego gatunku i dlatego pozostaje dość stałym. W łączności z tem, jeżeli ilość żelaza, jako głównego jej składnika w ustroju, nie będzie podlegać stałemu powiększeniu, to u rosnącego młodego zwierzęcia anemja jest nieuniknionym skutkiem samego procesu rozrostu. Żeby zapobiec temu, młode zwierzę musi albo otrzymać jeszcze w czasie rozwoju embrjonalnego duże zapasy żelaza złogowego, które wystarczą na okres wzmagającej się syntezy hemoglobiny, albo musi czerpać żelazo z pokarmu, na wzór zwierzęcia dorosłego. U przeważnej ilości ssaków pokarm noworodka — mleko, zawiera znikomo małe ilości żelaza — 1,3 mg. (L e n t z e l) względnie 2,4 mg. (E l v e h e i m) na 1 litr (mleko krowy). Ścisłych porównawczych danych dotyczących zawartości żelaza w mleku poszczególnych gatunków zwierząt w piśmiennictwie jeszcze brak, lecz istniejące dane doświadczone, przede wszystkim analizy L i n t z e l a, dają podstawy do przypuszczenia, że u niektórych gatunków, a w tej liczbie i u człowieka, mleko odgrywa wybitniejszą rolę jako

GONACRIN

(Nr. reg. 1357).

ENERGICZNY ŚRODEK ODKAŻAJĄCY,

pod względem bakterjobójczym przewyższający związki srebra.

DZIAŁANIE WYBIÓRCZE NA GONOKOKI.



Wskazania: Wszelkie sprawy chorobowe, spowodowane zakażeniem gonokokami i innymi drobnoustrojami.

Sposób użycia: Przemycania miejscowe (1:1000 — 10000) oraz wstrzykiwania dożylna (2:100) 3 razy na tydzień po 1 ampule.

Opakowanie: Inject, Gonacrin 2% Pud, zawiera 3 amp. po 5 cm³

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

AUROSAN

Nr. Reg. 1017.

SÓL ZŁOŻONA TIOSIARCZANU SODOWEGO ZŁOTA.



WSKAZANIA. Gruźlica płuc i krtani. Gruźlica chirurgiczna. Gruźlicze zapalenie opon mózgowych.

OPAKOWANIE. Pudełko zawiera 1 amp. preparatu i 1 amp. 10 cm.³ wody destylowanej.

AUROSAN przygotowujemy w dawkach po 0,05 g., 0,1 g. i 0,25 g.

LECZENIE GRUŹLICY PRZETWORAMI ZŁOTA.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

źródło żelaza krwi, niż to mamy u królika i prawdopodobnie u krowy.

W przypadkach, gdzie mleko zawiera tylko małe ilości żelaza, a wprowadzenie jego z innym pokarmem rozpoczyna się dość późno, występuje zawsze obecność znacznej ilości żelaza złogowego, o czym można wnioskować z zawartości żelaza w wątrobie noworodka. Gatunki, które prawie natychmiast mogą się żywić zwykłym pokarmem, są tych złogów pozbawione. Również są one nieznaczne u gatunków, których mleko przypuszczalnie zawiera sporo żelaza.

Na podstawie tych danych Lintzel podaje dla zbadanych przez niego gatunków następujący schemat stosunkowego znaczenia poszczególnych postaci żelaza dla noworodka.

SCHEMAT LINTZELA.

	Zawartość żelaza w wą- trobie nowo- rodka	Zawartość hemoglobiny we krwi w chwili naro- dzenia	Zawartość żelaza w mle- ku	Wprowadze- nie innego pokarmu poza mlekiem w ciągu pierw. dni
Szczur	b. duża	duża	bardzo znaczna	brak.
Pies	mała	b. duża	bardzo znaczna	brak.
Świnia	b. duża	b. duża	bardzo znaczna	brak.
Człowiek	b. duża	b. duża	b. duża	brak.
Kot	brak	b. duża	mała	brak.
Królik	b. duża	znaczna	mała	brak.
Bydło rogate	b. duża	?	mała	brak.
Świnka morska	brak	znaczna	mała	b. znaczne
Koza	brak	brak	mała	znaczne

Dla konia i owcy danych jeszcze brak.

W warunkach żywienia młodych zwierząt mlekiem krowiem, najczęściej nadają się do badań doświadczalnych młode

szczury, u których anemja jest bardzo wyraźna i dzięki szybkiemu wzrostowi występuje też dość szybko. Mało różni się od szczurów myszy, u noworodków których udało się zmniejszyć w dość znacznym stopniu zawartość żelaza złogowego przez wywołanie „głodu żelaza” w poprzednich kilku pokoleniach. U starszych zwierząt mleko jest pokarmem niewystarczającym i dla takiego pokarmu koniecznym jest dodawanie węglowodanów. Do pokarmów obfitujących w węglowodany, a zawierających małą ilość żelaza, należy przedewszystkiem ryż.

Wobec tego, że w warunkach normalnych minimalne ilości żelaza wystarczają dla podtrzymania równowagi przemiany materji, przeto sam „głód żelaza” nie jest w stanie spowodować poważniejszych zaburzeń w syntezie hemoglobiny i odgrywa, w większej ilości doświadczeń, tylko rolę pomocniczą.

Co się tyczy szczególnych postaci metod wywoływania sztucznych zaburzeń syntezy hemoglobiny u zwierząt, to najlepiej zbadane są niżej podane.

Najprostszą metodą sztucznego wywoływania niedokrwistości u dorosłego osobnika jest t. zw. „głód żelaza”. Wyżej omówiliśmy, że inne składniki hemoglobiny: jej składnik białkowy-globina i ugrupowanie porfinowe, mogą powstać w ustroju niezależnie od składu pokarmu, gdy żelazo znajduje się w ustroju pod postacią złogów, albo jest wprowadzone z zewnątrz.

Obecnie można uważać za fakt ustalony, że cała resorbcja żelaza polega na rozkładzie i częściowej jonizacji wprowadzonych do przewodu pokarmowego związków. Związki nie zawierające prawdziwie sprzężonych jonów, jak $\text{Fe}(\text{CN})_6'''$ i $\text{Fe}(\text{CN})_6''''$ oraz połączenia z hematoporfiryną (hematyna, hema i hemoglobina) są zupełnie niezdolne do resorbcji przy wprowadzeniu ich drogą doustną. Związki półsprężone, jak połączenia żelaza z oksykwasami (kwasem winowym, cytrynowym, mlekowym) rezorbują się dość łatwo w warunkach odpowiedniej kwasowości. Związki o charakterze zawiesin kolloidalnych, jak *Ferrum hydroxydatum dialysatum*, *Ferratyna*, *Ferrum saccharatum*, rezorbują się bardzo łatwo, jak i typowe jonizowane związki: Fe_2Cl_6 , FeSO_4 . Najłatwiej rezorbują się związki dwuwartościowego żelaza Fe'' (ferro-związki — czyli związki żela-

zowe), które, odmiennie od pochodnych Fe''' , nie strącają białek (Starkenstein—*Arch. f. Exp. Pharm. u. Path. T. 127, 1928*). Metodami doświadczalnymi, nadającymi się do stwierdzenia istnienia rezorbcji żelaza są: 1) ustalenie stosunku pomiędzy wprowadzonym i wydzielonym żelazem; 2) metoda ustalenia nagromadzenia żelaza w wątrobie zwierząt przy żywieniu pokarmem ze zwiększoną zawartością odpowiednich związków żelaza, za pomocą analizy ilościowej zwłok; 3) wykrycie żelaza w tkankach za pomocą siarczku amonu po wprowadzeniu związków żelaza do przewodu pokarmowego; 4) ustalenie objawów zatrucia w razie takiego wprowadzenia *).

a) Doświadczenia z ustaleniem stosunku pomiędzy wprowadzonym i wydzielonym żelazem wykazały, że zatrzymanie się żelaza w ustroju daje się zauważyć tylko w razie stosowania zjonizowanych, względnie łatwo rozkładających się (z tworzeniem zjonizowanych związków) preparatów, dających dodatni odczyn z NH_4OH (NH_4)₂ S. Doświadczenia te polegają na żywieniu ludzi, względnie zwierząt, pokarmem ze znaną zawartością żelaza oraz określenia ilości żelaza, którą wydzielano w ciągu kilku dni takiego żywienia. Różnica między ilością żelaza

*) Według danych Starkensteina (*Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 118, 127 i 134*) własności trujące posiadają tylko pochodne Fe'' . Wywołują one objawy bardzo podobne do zatrucia magnezem: z początku stan ogólnej narkozy w końcu śmiertelnego zatrucia, — ataki skurczów i śmierć. Przy wprowadzeniu dożylnem jadowitość porównawcza poszczególnych soli żelazowych (Fe'') była następująca (dla królika): chlorek 2, siarczan 2, azotan 3, octan 3, mleczan 4, jabłczan 0,35, winian 0,1, cytrynian 0,17. Liczby te oznaczają miligramo-ekwiwalenty, t. j. jednostką jest nie mg/kg żyw. wagi, a $\frac{mol}{2}$ dla pochodnych Fe'' , oraz $\frac{mol}{3}$ dla pochodnych Fe''' dla każdego związku. Oznaczenie dawki jest więc liczbą miligramową związku, wprowadzoną do ustroju, podzieloną na $\frac{1}{2}$ wzgl. $\frac{1}{3}$ ciężaru molekularnego danego związku. Np. jadowitość chlorku żelazowego = 2 na kg., co znaczy: molekularny ciężar chlorku żelazowego $FeCl_2 = 127$; $127 : 2 = 63,5$. Dla śmiertelnego zatrucia trzeba więc 2 takie dawki (w mg.) na 1 kg. czyli 0,127 mg./kg. Dla $Fe SO_4$ z tą samą liczbą 2, mamy $Fe SO_4 = 152$; $152 : 2 = 76$ mg. 2 ekw. = 0,152. Najbardziej jadowitymi są pochodne oksykwasów dwukarboowych, dające sprzężone połączenie dość trwałe w ustroju, t. j. pozostające w stanie rozpuszczonym (Starkenstein *Arch. f. exp. Pharm. u. Pat. T. 118*).

wprowadzonego z pokarmem i ilością żelaza wydalonego (żelazo, nawet w razie parenteralnego wprowadzenia, wydziela się przeważnie, z wyjątkiem nierozkładających się prawie w ustroju żelazi i żelazocjanów, z kałem), jest miarą zatrzymania żelaza w ustroju. Przytaczamy najnowsze dane Lintzela (1931) przeliczone na % wprowadzonego Fe.

A. *Jonizowane pochodne Fe⁺⁺*

$\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$ 31,2%, 29,4%

B. *Jonizowane pochodne Fe⁺⁺*

$\text{Fe Cl}_2 + \text{NaCl}$ 27,2%, 30,2%

Fe SO_4 31,2%, 31,4%

$\text{Fe (C}_3 \text{H}_5 \text{O}_3)_2$ (mleczan) 32,6%, 29,2%

C. *Półłożone połączenia z organicznymi oksykwasami.*

Fe⁺⁺

Cytrynian żelazowy $[\text{Fe}_3 (\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2] + 1\%$ cytrynian sodu $[\text{Na}_3 (\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)]$;

Cytrynian żelazowy + 4,2% kwas cytrynowy ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$).

Mleczan żelazowy $[\text{Fe (C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2] + 0,8\%$ mleczan sodu $[\text{NaC}_3\text{H}_5\text{O}_3]$.

Fe⁺⁺⁺.

Mleczan żelazowy $[\text{Fe (C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_3] + 0,4\%$ kwas mleczny $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3]$.

D. *Połączenia sprzężone.*

Hemoglobina 0,2%, 3,4%, 1,3%

Żelazocjanek potasu 1,3%, 0,23%, 1,6%

E. *Pokarm obfitujący w żelazo.*

szpinak (wprowadzono 28,1 g. Fe) 40,9%

kapusta (wprowadzono 17,5 g. Fe) 40%

b) Doświadczenia z nagromadzeniem żelaza w ustroju polegają na porównaniu przeciętnej zawartości Fe w ustroju, lub poszczególnych narządach zwierząt, żywionych w sposób zwykły, z narządami (względnie ustrojem) zwierząt, które otrzymywały przez czas dłuższy codzienne ilości żelaza, niekiedy 5 — 6 razy większe od zwykłej zawartości Fe w całym ich ustroju. Są to, zdaniem Schmie de b e r g a, warunki wybitnie patologiczne.

Doświadczenia te rozpoczął w r. 1891 K u n k e l. Ostatnim autorem, który zastosował tę metodę był S t a r k e n s t e i n (1930). Doświadczenia wykonano na psach, królikach, szczurach i myszach. Wprowadzanie żelaza trwało od $\frac{1}{2}$ do 28 dni; ogólna ilość wprowadzonego żelaza wahała się od 19,5 do 1285 mg. Badano przeważnie wątrobę. Wyniki tych doświadczeń są bardzo rozbieżne. Zwiększenie się ilości Fe w wątrobie wahało się od ułamków mg. (S a m o j ł o w 1893), (doświadczenia na szczurach) do 106 mg. (z wprowadzonych 1285 mg.). S t a r k e n s t e i n, który wykonał doświadczenia na królikach, zabitych po 12 godzinach po wprowadzeniu żelaza, znalazł w wątrobie następujące ilości Fe:

Preparat	Ilość preparatu	Zwiększenie zawartości Fe w wątrobie
$\text{Fe}_2 \text{Cl}_6$	500 mg.	8,8 mg.
Ferrum saccharatum	500 mg.	14,7 mg.
Cytrynian żelaza z cytrynianem sodu	660 mg.	4,5 mg.
Żelazocjanek sodu	630 mg.	9,6 mg.
Krew	47,5 mg.	4,1 mg.

c) Odczyn tkanek z roztworem siarczku amonu, jako podstawa tak zwanej metody „histochemicznej”, polega na tem, że wszystkie substancje, zawierające żelazo, tak w postaci zjonizowanych jak i sprzężonych związków dają w tych warunkach czarny osad siarczku żelaza bądź to natychmiast, bądź też po upływie pewnego czasu. W ostatnim przypadku tkanka barwi się z początku na zielono. In vitro odczynu tego brak tylko w przy-

padkach działania na hemoglobinę i jej pochodne oraz na prawdziwie sprzężone połączenia żelazo i żelazocjanki. W ustroju nawet te substancje, podlegając stopniowemu rozkładowi, dają wreszcie mniej więcej wyraźne zabarwienie w miejscach resorpcji, wydzielania i nagromadzenia. Przy badaniu mikroskopowym, komórki odpowiednich narządów są albo zabarwione na czarno-zielonkawo, albo zawierają czarny ziarnisty osad. Metoda ta była zastosowana po raz pierwszy przez Quincke w r. 1880 (*Deutsch. Archiv. f. Klin. Med. Bd. 25*) w celu ustalenia miejsca resorpcji żelaza w jelitach.

Quincke znalazł (co stwierdzili późniejsi badacze Gaule, Macallum, a przede wszystkim Abderhalden, 1900), że we wszystkich warunkach, t. j. niezależnie od rodzaju, wprowadzonego preparatu, resorpcja żelaza odbywa się w śluzówce dwunastnicy, której nabłonek zawiera w tym przypadku obfitą ilość czarnych ziarenek i barwi się zielonkawo. Lentzel zupełnie słusznie widzi w tem dowód, że żelazo resorbuje się wyłącznie pod postacią jonów. W ten sam sposób daje się wykryć obecność żelaza w narządach zwierząt, zarówno takich, które otrzymywały nadmiar żelaza, jak i takich, które znajdowały się w normalnych warunkach lub nawet w warunkach głodu żelaza. Z intensywności zabarwienia preparatów makroskopowych można do pewnego stopnia wnioskować o stosunkowej zawartości żelaza w narządach. Najintensywniej barwi się śledziona, wątroba, szpik kostny i gruczoły chłonne. Nerki są zwykle nie zabarwione. W razie parenteralnego wprowadzenia żelaza, ta sama metoda służy do ustalenia miejsca jego wydzielania. Ciemne zabarwienie występuje w tym przypadku w całym przewodzie jelitowym, najwyraźniej zaś w jelitach grubych.

d) Zatrucie związkami żelaza, przede wszystkim dwuwartościowego (ferrozwiązkami), użyto dotychczas przez samego tylko Starckensteina, jako dowód zdolności nieorganicznych pochodnych żelaza do resorpcji w przewodzie pokarmowym. Dotychczas trujące działanie żelaza było ustalone tylko w przypadku parenteralnego wprowadzenia (dożylnie), t. z. półsprzężonych związków — podwójnych soli oksykwasów dwukarbonowych (winianów i cytrynianów żelaza i sodu). (Mayer

GARDENAL

(Nr. reg. 1226)

Środek nasenny i uspokajający

WSKAZANIA: Padaczka, nadmierna pobudliwość układu nerwowego, dusznica bolesna, stany podniecenia psychicznego, stany manjakałne, obłęd opileczy.

Sposób stosowania:

Dorosłym 1—3 razy dziennie po 1 tabl. po 0,1 g.

Dzieciom 1—2 razy dziennie po 1 tabl. po 0,01 g.

Rurki po 20 tabl. á 0,1 g.

„ „ 80 „ á 0,01 g. (specjal. dla prakt. dziec.)

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE

LUDWIK SPIESS I SYN

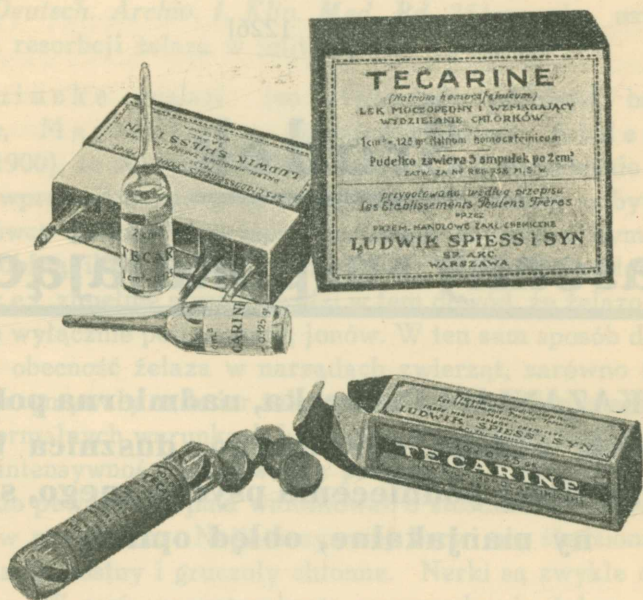
SP. AKC. — WARSZAWA



TECARIN

(Nr. Nr. reg. 758, 759).

ŚRODEK MOCZOPĘDNY



WSKAZANIA: Wysięki oraz obrzęki zastoinowe.

Puchlina brzuszna. Działanie moczopędne.

Sposób stosowania:

1 — 2 ampulki na dobę.

1 — 3 tabletki dziennie.

OPAKOWANIE: TECARIN INJECT. Pud. zaw. 5 amp. po 2 cm³.

TECARIN TABUL. Rurki zaw. 10 tabl. po 0.25 g.

PRZEMYSŁOWO-HANDŁOWE ZAKŁADY CHEMICZNE

LUDWIK SPIESS I SYN

SP. AKC. — WARSZAWA



u. Williams. *Arch. f. exper. Pharm. u. Path. Bd. XIII. 1881*). Wprowadzenie do przewodu pokarmowego rozpatrywano, jako zabieg obojętny, o ile nie chodziło o nadmierne dawki soli żelazawych, wywołujących oparzenia śluzówki, Starkenstein ustalił jednak niezbicie resorbcyjne działanie, przyczem, według jego przypuszczeń, mamy do czynienia z częściowym odtlenieniem pochodnych trójwartościowego żelaza do pochodnych dwuwartościowego jeszcze w przewodzie pokarmowym i resorbpcje w tej właśnie postaci. Trójwartościowe żelazo, jako takie zostaje natychmiast strącone przez białko przy denaturacji ostatniego i dlatego jest nietrującem. Dwuwartościowe żelazo, wprowadzone do jelit, względnie powstałe z trójwartościowego, wstępuje w połączenia z białkiem tworząc sprzężone jony, w których tworzy ono część anjonu (jak w omówionych podwójnych solach). W tej postaci dostaje się ono do żywej zarodki, gdzie przetwarza się znowu w trójwartościowy jon Fe^{+++} , który występuje jako aktywny czynnik w procesach utleniania oraz zatrucia zarodki (*Naturwissenschaften 1930 XVIII*). Wszystkie więc nieorganiczne pochodne żelaza są mniej więcej zdolne do resorbpcji i mogą spowodować zatrucie.

Organiczne związki żelaza, t. j. takie, w których atom żelaza byłby bezpośrednio połączony z atomem węgla, nie istnieją. Swoiste związki żelaza z tlenkiem węgla, tak zwane *karbonylki żelaza*, z których najlepiej zbadanym i mającym nawet zastosowanie techniczne, jako domieszka do benzyny dla silników, (Motyl czyli Motylina), jest pięciokarbonylek $Fe(CO)_5$, są jeszcze prawie niezbadane z punktu widzenia toksykologicznego. Jadowitość ich nie podlega jednak żadnej wątpliwości, lecz charakter działania jest zupełnie odmienny od działania pochodnych żelaza. Pięciokarbonylek żelaza jest oleistym, lotnym płynem, zabarwionym na żółto i łatwo rozpuszczalnym w tłuszczach. Rozkłada się łatwo z wydzieleniem CO.

Za pomocą tych czterech metod stwierdzono, że ustrój zwierzęcy jest w stanie uzupełnić brak żelaza i że źródłem tego żelaza mogą być złożone składniki pokarmu oraz najprostsze związki nieorganiczne, rozpoczynając od metalicznego żelaza (*Ferrum reductum*). Wydzielanie żelaza w zdrowym ustroju jest minimalne, a ponieważ otoczenie obfituje w żelazo, równowaga jego

przemiany jest podtrzymana nawet przy zupełnem głodzeniu. Warto zaznaczyć, że *Abderhalden* mógł osiągnąć nadające się dla porównania wyniki analiz tylko przy trzymaniu zwierząt w klatkach, do budowy których zupełnie zaniechano żelaza.

Doświadczalną anemię udaje się wywołać za pomocą „głodu żelaza” wyłącznie u zwierząt rozwijających się, u których potrzeba żelaza jest znacznie podniesiona (patrz wyżej).

Taką zwiększoną potrzebę można jednak łatwo wywołać sztucznie w przypadku niszczenia hemoglobiny, która, jak już wzmiankowano, zawiera 25 — 40% ogólnej ilości żelaza w ustroju i szybko regeneruje się na koszt żelaza złogowego. Dlatego powtórny upust krwi powoduje z początku zanik tych złogów żelaza w wątrobie i śledzionie, a następnie obniżenie zawartości hemoglobiny we krwi. W bardzo wygodnej postaci stosowali taką metodę powtórnych upustów krwi w swoich badaniach nad regeneracją hemoglobiny *Whipple* i *Robscheit* (*Am. Journ. of. Phys. Vol. 72, 1925*). Przez powtórne upusty krwi ustalono (u psów), przy żywieniu pokarmem z minimalną zawartością żelaza, pewną obniżoną zawartość hemoglobiny we krwi. U takiego zwierzęcia ilość żelaza złogowego równa się prawie zeru. Jeżeli wprowadzać jakiś dodatnio działający preparat żelaza, to zawartość hemoglobiny podnosi się i dla osiągnięcia poprzedniej obniżonej zawartości hemoglobiny potrzebne są nowe upusty krwi. Ilość zatrzymanego w ustroju żelaza równa się ilości jego w wypuszczonej krwi. *Tartakowski* (l. c.), kombinując żywienie mlekiem i ryżem z powtórными upustami krwi u młodych psów, osiągnął śmiertelne stopnie niedokrwistości, które, niestety, zostały niezbadane z punktu widzenia morfologicznego. Za pomocą $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ NH_4OH w tkankach takich psów, nie można było wykryć nawet śladu żelaza.

Takie same skutki jak upust krwi, powodują zatrucia tak zwanymi truciznami krwi, mianowicie substancjami posiadającemi działanie hemolityczne, zdolnemi powodować metemoglobineję — przemianę oksyhemoglobiny w nieczynną metemoglobinę, ulegającą następnie rozkładowi i wydzielaniu. Inne trucizny krwi posiadają często obok wspomnianych własności zdolności

wywoływania uszkodzeń, względnie zaburzeń czynnościowych w narządach krwiotwórczych, których szczytem jest aplastyczna anemja. Obraz toksycznych anemji jest więcej złożony niż anemji, wywołanych przez „głód żelaza“ lub upust krwi. Hemoglobina znajdująca się poza krwinkami, rozpuszczona w osoczu, przyspieszony rozkład uszkodzonych krwinek, złożone kompensacyjne objawy, mające na celu usunięcie produktów rozkładu, zaburzenia czynności narządów krwiotwórczych, spostrzegane nawet w najczystszych postaciach hemolizy, jak na przykład przez dożylne wprowadzenie wody destylowanej, wszystko to daje razem tak złożony obraz, że rola dodatkowych czynników, jak to zabiegów doświadczalnej terapii, staje się bardzo niejasna.

Zasadniczą cechą tych toksycznych anemji jest wzmocnienie rozkładu hemoglobiny, względnie zanik czerwonych ciałek krwi. Proces ten jest co do istoty tylko wzmocnieniem normalnej, ciągle odbywającej się zmiany krwinek czyli *linienia krwi* (Blutmauserung). W warunkach normalnych proces ten ogranicza się do tworzenia stosunkowo małych ilości hemosideryny, względnie innych, zawierających żelazo, związków złogowych w śledzionie i wątrobie oraz wydzielania normalnej ilości barwników żółciowych. W razie wzmocnienia rozkładu krwi, względnie wprowadzenia dożylnego roztworu hemoglobiny, nawet nadmiaru krwi tegoż samego gatunku, występuje z początku mniej lub więcej wyraźna urobilinurja, następnie żółtaczką, zwana *icterus haemato-genes*, lecz przeważnie zależna od wzmoczonej czynności wątroby, wreszcie hemoglobinurja, jako objaw niewystarczalności ochronnych sił ustroju. Szczytem tej niewystarczalności jest hemoglobinocholja — wydzielanie się hemoglobiny, względnie metemoglobiny z żółcią — zjawisko, które spostrzega się tylko u zwierząt z przetoką żółciową i nawet w tych warunkach bardzo trudne do wywołania. Pozostające po takim rozkładzie hemoglobiny żelazo gromadzi się w ustroju, jak to spostrzegano przy normalnym rozkładzie — *linieniu krwi*, w postaci złogów hemosideryny. Dlatego wyraźna, niekiedy bardzo znaczna hemosideroza, jest zwykłym skutkiem tego rodzaju zatrucia. Jest ona dość trwała i pozostaje na dłuższy czas nawet w razie całkowitego wyzdrowienia.

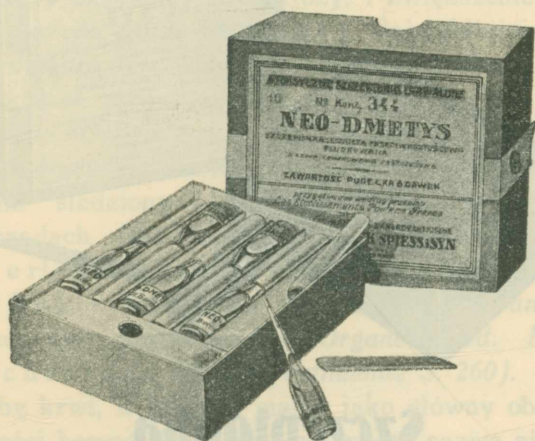
Choroby krwi, powstające niezależnie od zabiegów doświadczalnych tak u ludzi, jak i u zwierząt, oddawna służą za podstawę do ustalenia skuteczności działania preparatów terapeutycznych, zawierających żelazo, jak również jako kontrola słuszności naszych poglądów teoretycznych. Około 2.000 lat temu Plinius w swojej „*Historia animalium*” pisze, że żelazo jest wybitnym środkiem leczniczym, ponieważ psy należące do kowali zawsze posiadają bardzo małe śledziony, a Celsus stosuje już żelazo, jako środek przeciwko niedokrwistości. Rola żelaza, jako stałego składnika krwi była jednak wykryta dopiero przed 200 laty przez Lamey i Geoffroy (1745). Mimo to mechanizm powstawania chorób krwi, jak i istota działania żelaza w tych cierpieniach, wybitna skuteczność tej terapii w jednych i obojętność jej w innych przypadkach, pozostają jeszcze dotychczas zagadkami. Z wielu punktów widzenia zagadkową pozostaje również patogeneza znacznej części chorób krwi, a przede wszystkim tej choroby, w której skuteczność stosowania żelaza nie podlega żadnej wątpliwości — mianowicie *blednicy*.

Najwybitniejszym objawem chorób krwi jest niedokrwistość (anemia), której treścią jest zmniejszenie zawartości hemoglobiny we krwi. W przeważnej ilości przypadków takie zmniejszenie jest znaczniejsze, niż zmniejszenie liczby krwinek i dlatego powstaje obniżenie współczynnika zabarwienia czyli *oligochromemia*. Odwrotny stosunek (*polichromemia*) spotyka się nie tak często, lecz zwykle występuje ona w najgroźniejszych postaciach anemii. Powiększenie liczby krwinek tyczy się przede wszystkim ciałek białych, w przypadkach przejściowych wahań ich liczby (leukocytozy), a zatem, w połączeniu w wyraźnym obniżeniem zawartości hemoglobiny, w przypadkach białaczki (leukemji). Możliwość powiększenia liczby krwinek czerwonych ponad normę ustalono stosunkowo niedawno pod postacią przystosowania się ustroju do warunków obniżonego ciśnienia tlenu w otaczającym powietrzu (wpływ klimatu górskiego). Postaci powiększenia liczby erytrocytów bez zaburzeń patologicznego charakteru w szpiku kostnym, nazywają się *erytrocytozami*. (Erytrocytoza góriska nie jest jedynym przykładem tej zmiany składu krwi. Zwiększenie się liczby krwinek czerwonych ponad

NEO-DMETYS

Atoksyczna szczepionka
lecnicza przeciwkrztuściowa

utrwalona fluorkiem



Leczenie krztuśca we wszystkich okresach.

Stosowana w postaci wstrzykiwań
domięśniowych lub podskórnych.

Pudełko zawiera 6 ampulek po 1 cm.³

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

ACNYL



Szczepionka lecznicza przeciwtrądzikowa LECZENIE TRĄDZIKÓW ZWYKŁYCH I POWIKŁANYCH

Pudełko zawiera 6 ampulek po 1 cm³.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

normę stwierdzono również w cierpieniu, zbliżonem do białaczki, zależnem od zaburzeń czynności aparatu krwiotwórczego: *polycythaemia rubra*. Obecnie *polycythaemia rubra*, czyli *erythraemia* jest znana w dwóch postaciach. typu *Vaqueza* (1892), gdzie obok typowych zmian krwi występuje hyperplazja śledziony, i typu *Gaisböcka* (1905), gdzie brak powiększenia śledziony, lecz spostrzega się wyraźnie podniesienie ciśnienia krwi. *Mosse* (*Berl. Klin. Woch.* 1921) opisał jeszcze trzecią postać, dla której typową jest wybitna urobilinurja i marskość wątroby. Zmiany krwi składają się z nadzwyczajnego powiększenia liczby krwinek czerwonych (do 20.000.000) (*Jedwabnik — Disert., Berlin.* 1913), niekiedy znacznej leukocytozy, i zwiększenie zawartości hemoglobiny aż do 240% (*Köster*). Najwybitniejszym zjawiskiem jest *pleihora vera*—powiększenie ogólnej ilości krwi. *Haldane* ustalił za pomocą swojej metody w jednym przypadku 250% normy, a *Boykott* aż 300%. Ciekawem jest, że mimo obfitych krwotoków w rozmaitych narządach i nadzwyczajnego przekrwienia śledziony i wątroby zawartość hemosyderyny w tych narządach jest raczej obniżona w porównaniu z normą (*Eppinger*), a żółć zawiera bardzo mało bilirubiny (*Retzlaff*) (p. *Schittenhelm. Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Bd. II. Artyk. H. Hirschfelda. Die Polycythaemie* S. 260).

Choroby krwi, w których mamy jako główny objaw obniżenie zawartości hemoglobiny we krwi, noszą nazwę niedokrwistości (anemja) i mogą być podzielone: na zależne od uszkodzeń, względnie niszczenia gotowych już krwinek, co występuje albo wskutek krwotoków, albo wskutek działania czynników toksycznych (trucizn i zakażeń) i na zależne od zaburzeń regeneracji krwi, t. j. czynności aparatu krwiotwórczego, przedewszystkiem szpiku kostnego, narządu wykonującego obok innych czynności, syntezę hemoglobiny. Zaburzenia czynności szpiku kostnego mogą być skutkiem: a) zastąpienia jego przez inne tkanki — nowotwory (przerzuty raków, lymfomy, myelomy), lub tkankę tłuszczową; b) specyficzną postać zwyrodnienia i zaniku szpiku kostnego — *anaemia aplastica*; c) toksyczne uszkodzenie, powodujące również aplastyczne postacie niedokrwistości, do których należą postacie niedokrwistości, wywołane przez pasorzyty, np. *Bothrio-*

cephalusanaemie (u człowieka); d) zaburzenia czynności aparatu krwiotwórczego pochodzenia hormonalnego, zależne od nieprawidłowej czynności narządów wydzielania wewnętrznego. (Do tej grupy należy prawdopodobnie i blednica); e) zaburzenia pochodzenia alimentarnego, zależne od składu pokarmu — braku odpowiednich składników, niezbędnych dla regeneracji krwi: „głód żelaza”, pewne awitaminozy (skazy krwotoczne).

Według dawnego podziału rozmaite postacie niedokrwistości dzielone na *pierwotne* czyli idiopatyczne, których patogenеза pozostaje zagadkową (przeważnie zaburzenia czynności szpiku kostnego) i *wtórne*, gdzie niedokrwistość możnaby tłumaczyć jako następstwo innych chorób, niezależnych od aparatu krwiotwórczego, wywołanych przeważnie przez znane czynniki zewnętrzne.

Z punktu widzenia powstania morfologicznych zmian krwi zasługuje na uwagę podział proponowany przez B ü r g e r'a (*Schittenhelms Handbuch*).

B ü r g e r rozróżnia:

1) Anemje z embrjonalnym typem (z powstaniem megaloblastów) przebiegu tworzenia się krwi.

Anemje hyperchromatyczne (A. perniciosaj).

2) Anemje z postembryonalnym typem regeneracji (bez powstania megaloblastów, z samymi tylko normoblastami):

a) Wszystkie wtórne anemje, bez wyraźnej oligochromemji,

b) Anemje oligochromatyczne (hypochromatyczne).

Według doświadczeń Lintzela i Radeffa. (*Biochem. Zeitschr.* 203. 1928) erytrocytoza może być też wywołana sztucznie w warunkach laboratoryjnych. Młode szczury, umieszczone w aparacie z obniżonem ciśnieniem powietrza, wykazują znaczne zwiększenie liczby czerwonych ciałek krwi, tak samo jak to ustalono dla ludzi i zwierząt, znajdujących się w miejscowościach górskich. Ogólna zawartość żelaza w ustroju w warunkach żywienia pokarmem pozbawionym żelaza, pozosta-

je w ciągu kilku tygodni prawie bez zmiany. Stosunek żelaza, zawartego w hemoglobinie krwi i żelaza złogowego podlega jednak w tych doświadczeniach wyraźnemu przesunięciu, jak to wiadać z następującego przykładu:

	Fe w postaci hemoglobiny mg/kg	Fe złogowe (śledziona i wątroba) mg/kg	Ogólna zawartość Fe w ustroju mg/kg
Normalne warunki	19,9	16,6	53,2
Po 3 tygodniach pobytu w aparacie z obniż. ciśn.	29,6	6,1	58,4
Po 3 tygodniach po powro- cie do norm. warunków	22,1	14,4	56,2

U młodych zwierząt, znajdujących się w stanie wyraźnej anemji wskutek trwającego w ciągu kilku tygodni „głodu żelaza“, u których zawartość żelaza złogowego sprowadza się prawie do zera, umieszczenie w takim aparacie pozostaje bez skutku. Dostarczenie wystarczającej ilości żelaza z pokarmem powoduje bardzo szybkie podniesienie się ilości hemoglobiny w krwi, aż do liczb dwa razy większych od normy.

Dzięki temu zabiegowi mamy możliwość regulowania syntezy hemoglobiny w ustroju nie tylko w kierunku jej obniżenia, lecz również w kierunku podniesienia.

W ścisłej łączności z ustaleniem możliwości sztucznego podniesienia intensywności syntezy hemoglobiny w ustroju stoi sprawa zawartości hemoglobiny we krwi, w warunkach obecności nadmiaru żelaza w ustroju. Jak omówiono, ustrój posiada nieograniczone źródła zarówno dla syntezy porfiryn, jak i globiny i здаwałoby się, że jedynym czynnikiem, utrzymującym syntezę hemoglobiny na odpowiednim poziomie jest dopływ żelaza. Doświadczenia na zwierzętach wykazały jednak, że takie przypuszczenie jest zupełnie niesłuszne. Jest bardzo łatwo zwiększyć kilkadziesiąt razy we krwi zawartość żelaza, nie związanego z porfiryń, zapomocą dożylnych wstrzykiwań preparatów żelaza, nie strącających białka np. podwójnych soli kwasów winowego i cytrynowego. Wprowadzone w ten sposób żelazo pozo-

zostaje we krwi w ciągu kilku godzin i zwolna gromadzi się w tkankach, przede wszystkim w wątrobie. Jednak, o ile można sądzić z nieistniejących danych, nie bierze ono udziału w syntezie hemoglobiny i jeżeli wogóle może być zużytkowane w tym celu, to nie wcześniej niż przybierze postać żelaza złogowego wątroby i śledziony.

Chociaż próby podskórnego wprowadzania żelaza były wykonywane przez niektórych klinicystów w celu leczenia blednicy, jednak nie uzyskały one szerszego rozpowszechnienia (L i n t z e l). Doświadczenia ze znajdującymi się w stanie sztucznej anemii zwierzętami, dały tylko ujemne wyniki. Z tych doświadczeń zasługują na wzmiankę dane z roku 1928 i 1929, (W h i p p l e i R o b s c h e i t oraz C h a t e e r j e) otrzymane na psach, a przede wszystkim bardzo dokładne dane badań L i n t z e l'a (1929).

Pierwsi autorowie badali wpływ dożylnego, względnie podskórnego wprowadzenia cytrynianu żelazoamonowego na przebieg anemii u psów, u których był wywołany znaczny stopień niedokrwistości za pomocą powtórnych upustów krwi i „głodu żelaza”. Takie sposoby wprowadzenia nie okazały żadnego wpływu na regenerację krwi. L i n t z e l wstrzykiwał młodym szczeniom i kotom, których żywiono pokarmem nie zawierającym żelaza, podskórnym, względnie dożylnym, koloidalnym wodorotlenkiem, siarczanem i cytrynianem żelaza, podczas gdy zwierzęta kontrolne otrzymywały w ciągu tegoż czasu takie same dawki tych preparatów z pokarmem. Zawartość hemoglobiny u kontrolnych zwierząt była znacznie większa. U zwierząt, które otrzymywały żelazo parenteralnie, w niektórych przypadkach zauważono nawet zupełny brak jakiegokolwiek regeneracji krwi. L i n t z e l i R a d e f f wstrzykiwali preparaty żelaza podskórnym i wprowadzali z pokarmem takie same dawki szczeniom, u których niedokrwistość wywoływano za pomocą „głodu żelaza” w połączeniu z przebywaniem w aparacie z obniżonym ciśnieniem powietrza. U zwierząt, które otrzymywały żelazo parenteralnie, zwiększenia zawartości hemoglobiny nie zauważono. U zwierząt, znajdujących się cały czas w warunkach „głodu żelaza”, które otrzymywały wstrzykiwania żelaza przed umieszczeniem do aparatu, można

było zauważyć nieznaczną regenerację, oczywiście na koszt powstałego w wątrobie żelaza złogowego.

Wstrzykiwanie podskórne produktów trawienia hemoglobiny za pomocą trypsyny powoduje u zwierząt znajdujących się w stanie niedokrwistości, wzmożenie regeneracji (Whipple i Robscheit), jak również może okazać się dodatniem źródłem żelaza. Wprowadzenie nadmiaru żelaza do przewodu pokarmowego zwykle nie posiada żadnego wpływu na syntezę hemoglobiny u normalnego zwierzęcia, przedewszystkiem nie powoduje nadmiernej syntezy. Jest to zupełnie zrozumiałem ze względu na omówione już wyżej stosunki resorpcji żelaza, prawie niezależnej od jego zawartości w pokarmie ponad pewne, dość nieznaczne, minimum. W niektórych zaś warunkach taki nadmiar może sam spowodować niedokrwistość (Lintzel). Co do działania nadmiaru żelaza w warunkach tak sztucznych, jak i samoistnie powstałych postaci niedokrwistości, to trzeba podkreślić oddawna znany fakt, że obok wybitnie skutecznego działania w przypadku blednicy, mamy brak jakiegokolwiek polepszenia przy anemji złośliwej u człowieka.

Ujemne wyniki otrzymano również przy próbach leczenia zakaźnej złośliwej anemji u koni (*Fröhner u. Zwick. Lehrb. d. spec. Path. u. Ther. der Haustiere*). Przy wtórnych anemjach spostrzega się zwykle dodatni wpływ preparatów żelaza, przedewszystkiem w przypadkach anemji, wynikającej z „głodu żelaza“.

Żelazo jest skuteczne w leczeniu oligochromowych postaci anemji z obniżonym współczynnikiem zabarwienia, natomiast w postaciach anemji z wyraźną hyperchromemją, jak np. anemja złośliwa, żelazo jest bezskuteczne.

(Dokończenie nastąpi).

REDAKTOR Dr. S. OTOLSKI

Wydawca: Przemysłowo-Handlowe Zakłady Chemiczne Ludwik Spieß i Syn, Sp. Akc. — Warszawa

Zakł. Druk. F. Wysztyński i S-ka, Warecka 15

EPARSENO



Utrwalony i jałowy roztwór Amino-arseno-fenolu, stosowany jako środek arsenowy przy leczeniu kły drogą wstrzykiwań domięśniowych

WSKAZANIA:

Zamiast wstrzykiwań dożylnych w arsenoterapii.

Opakowanie: Pudełko zawiera 5 ampulek po 1 cm³

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

REMEDIIUM SEDATIVUM HAEMOSTATICUM

(Nr. reg. 15)

(EXTR. VIBURNI COMPOSIT.)



**ŚRODEK PRZECIWKRWOTOCZNY
STOSOWANY WZAMIAN**

EXTR. HYDRASTIS CANADENSIS.

Sposób stosowania:

3 — 4 razy dziennie, po 10 do 40 kropel.

Flakony po 10 G. i po 20 G.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

CONVALLEX

(Nr. reg. 961)

Zawiera Extr. Convallariae fl. spcl. prepar.



Stosuje się przy nerwicy serca i w przerwach pomiędzy stosowaniem naporstnicy, po 10 — 20 kropeł 3 razy dziennie w herbacie lub mleku, po jedzeniu.

Flakony po 20 cm.³

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA