

Tabela 1

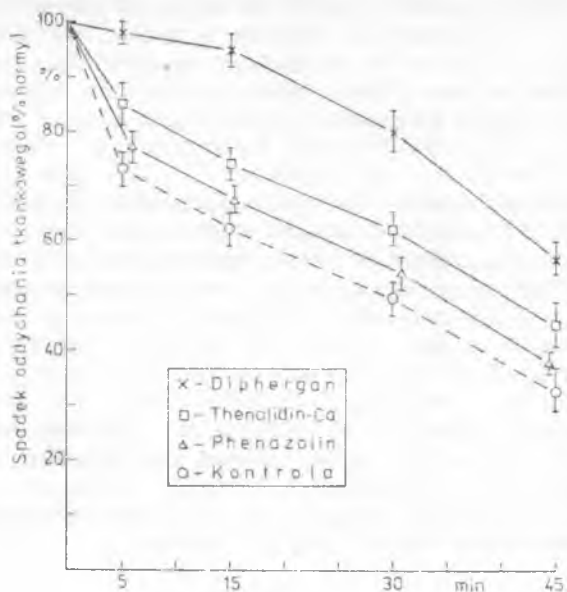
Grupa zwierząt	-5-0		I 0-5		II 5-15		III 15-30		IV 30-45		I-IV 0-45	
	$\bar{x} \pm SE$	%	$\bar{x} \pm SE$	$\Delta\%$	$\bar{x} \pm SE$	$\Delta\%$	$\bar{x} \pm SE$	$\Delta\%$	$\bar{x} \pm SE$	$\Delta\%$	$\bar{x} \pm SE$	$\Delta\%$
Kontrola (n=30)	12,2 ±1,6	100	8,9 ±1,1	-27	7,7 ±0,6	-38	6,1 ±0,5	-50	4,0 ±0,2	-67	6,7 ±0,8	-45
Phenazolin (n=25)	10,9 ±1,2	100	8,4 ±1,0	-23	7,7 ±0,7	-32	5,9 ±0,5	-46	4,1 ±0,3	-62	6,5 ±0,9	-41
Thenalidin-Ca (n=29)	13,5 ±1,4	100	11,5 ±0,9	-15	10,0 ±1,0	-26	8,4 ±0,7	-38	6,1 ±0,5	-55	6,6 ±0,8	-34
Diphergan (n=27)	9,6 ±0,9	100	9,4 ±0,8	-2	9,1 ±0,9	-5	7,7 ±0,8	-20	5,5 ±0,5	-43	7,9 ±0,6	-18

Zużycie tlenu w makrolitrach w ciągu 1 minuty przez 1 g świeżej tkanki skrawków mięśnia sercowego szczurów grupy kontrolnej oraz grup traktowanych uprzednio środkami przeciwhistaminowymi przed (5-0 min.) i po podaniu 2 µg histaminy w czterech okresach.

imidazolinum hydrochloricum) w dawce 100 mg/kg. Grupę kontrolną (IV) stanowiły szczury, którym wstrzykiwano płyn Ringera. W każdym doświadczeniu po narkozie eterowej zabijano szczury przez dekapitację, wycinano serca pochodzące od czterech szczurów po jednym z każdej grupy i krojono na skrawki o ciężarze 160—180 mg. Gotowe skrawki umieszczano w naczynkach aparatu Warburga, w których znajdowało się 3 ml lodowatego płynu Ringera-Krebsa z moderatorem fosforanowym o pH 7,4. Dwutlenek węgla pochłaniany był przez 25% KOH w ilości 0,2 ml, którym zwilżona była bibuła filtracyjna o powierzchni 100 cm². Fazę gazową stanowiło powietrze atmosferyczne. Łaźnia wodna miała temp. 37±0,01°C. Naczynka kołysały się 80 razy na minutę. Po okresie adaptacji naczynek do temperatury łaźni pierwsze oznaczenie zużycia tlenu przez wszystkie skrawki przeprowadzano po upływie 5 minut i to służyło jako wartość wyjściowa. Dopiero po tym oznaczeniu przelewano z bocznych naczyń do komór głównych 2 µg chlorowodoru histaminy. Skrawki następnie inkubowano w ciągu następnych 45 minut, a odczyty manometrów przeprowadzano w następujących odstępach czasu: 5, 15, 30 i 45 minut. Zużycie tlenu przez skrawki wyrażono w mikrolitrach na 1 g świeżej tkanki w ciągu 1 minuty. Porównano zużycie tlenu przez skrawki pod wpływem histaminy u każdej z trzech grup zwierząt otrzymujących uprzednio preparaty przeciwhistaminowe z grupą zwierząt otrzymujących płyn Ringera. Analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono metodą testu „t” Studenta.

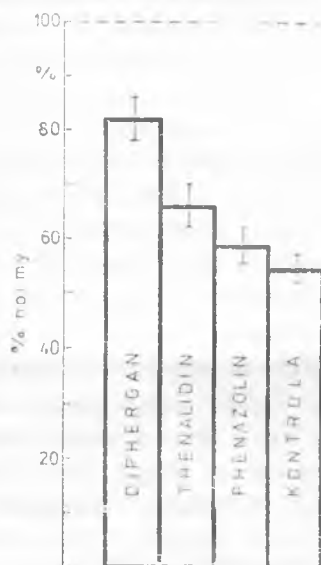
WYNIKI

Wyniki doświadczeń w wartościach liczbowych przedstawiono w tab. 1. Wstępne pomiary przed podaniem histaminy wskazują na to, że zużycie tlenu przez skrawki jest różne w poszczególnych grupach. Te wartości przyjęto za normę wyjściową dla danej grupy i oznaczono jako 100%. Następne pomiary zużycia tlenu pod wpływem histaminy w poszczególnych grupach i przedziałach czasu obliczono w procentach w stosunku do normy wyjściowej i porównano oddychanie skrawków mięśnia sercowego trzech grup traktowanych różnymi preparatami przeciwhistaminowymi z grupą kontrolną. Wykres na ryc. 1 obrazuje zachowanie się średniego zużycia tlenu w ciągu jednej minuty w poszczególnych okresach. W miarę trwania inkubacji skrawków w obecności histaminy zużycie tlenu zmniejsza się w każdej grupie doświadczalnej. Najintensywniej jednak przebiega to w skrawkach grupy kontrolnej, tj. u szczurów otrzymujących płyn Ringera. Najbardziej łagodnie opada krzywa zużycia tlenu przez skrawki mięśnia sercowego pod wpływem histaminy w grupie zwierząt otrzymujących uprzednio diphergan. Porównanie spadku zużycia tlenu między obydwojma wymienionymi grupami doświadczalnymi w każdym z czterech okresów jest wysoce statystycznie znamienne ($p < 0,001$). Znamienność statystyczną wykazuje również różnica w zużyciu tlenu przez skrawki zwierząt otrzymujących thenalidynę w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,01$). Przebieg krzywej zużycia tlenu grupy zwierząt otrzymujących fenazolinę jest podobny do krzywej grupy kontrolnej ($p < 0,5$). Porównano średnie zużycie tlenu przez skrawki każdej z czterech grup doświadczal-



Ryc. 1. Zużycie tlenu przez skrawki mięśnia sercowego szczurów trzech grup otrzymujących środki przeciwhistaminowe i grupy kontrolnej w poszczególnych przedziałach czasu pod wpływem $2 \mu\text{g}$ histaminy, wyrażone w procentach w stosunku do wartości wyjściowej

Oxygen uptake by the cardiac muscle strips of three groups of rats treated with antihistamines and of the control group influenced by $2 \mu\text{g}$ histamine in several period intervals (in per cent of control values)

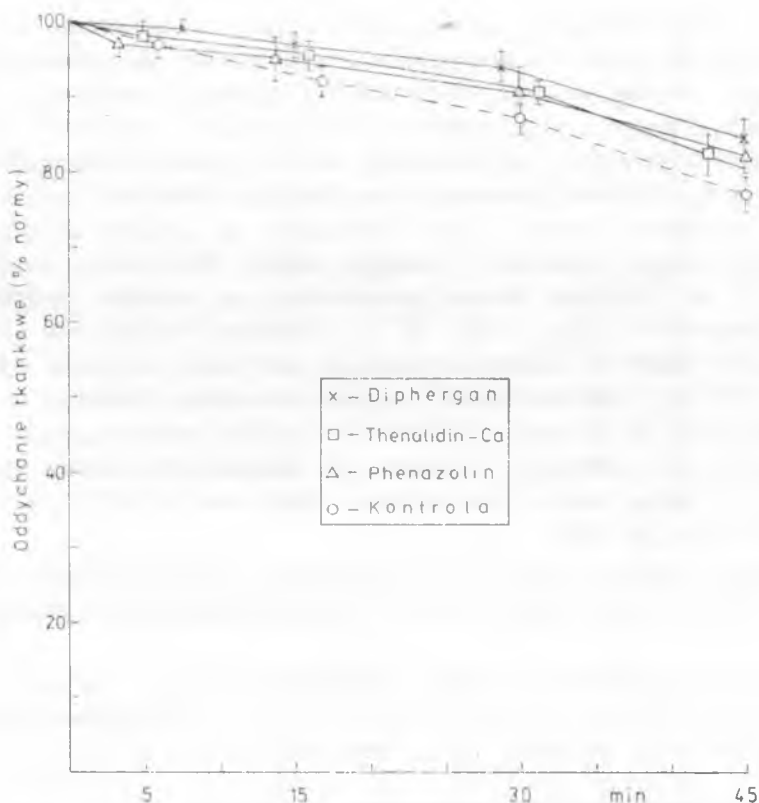


Ryc. 2. Porównanie zużycia tlenu przez skrawki mięśnia sercowego czterech grup szczurów w okresie 45 minut inkubacji pod wpływem $2 \mu\text{g}$ histaminy, wyrażone w procentach w stosunku do wartości wyjściowej

Comparison between oxygen uptake by the cardiac muscle strips of four groups of rats influenced by $2 \mu\text{g}$ histamine during 45 minut incubation (in per cent of control values)

nych w ciągu całego okresu inkubacji po podaniu histaminy z średnią zużycia tlenu przed histaminą, tj. z wartością wyjściową. Wyniki przedstawiono na ryc. 2. Podobnie jak w poprzednich obliczeniach największy spadek zużycia tlenu przez mięsień sercowy pod wpływem histaminy przypada na grupę kontrolną, nieco mniejszy na grupę zwierząt otrzymujących fenazolinę ($p < 0,5$). Wyraźną różnicę wykazują skrawki mięśnia sercowego zwierząt otrzymujących thenalidynę ($p < 0,01$):diphergan ($p < 0,001$).

Celem kontroli możliwości wpływu na oddychanie tkankowe mięśnia sercowego podawanych zwierzętom preparatów przeciwhistaminowych przeprowadzono serię doświadczeń, w których w analogiczny sposób badano zużycie tlenu przez skrawki mięśnia sercowego czterech identycz-



Ryc. 3. Wyniki kontrolnych badań zużycia tlenu przez skrawki mięśnia sercowego trzech grup szczurów, którym przez okres 7 dni podawano dootrzewnowo środki przeciwhistaminowe oraz czwartej grupy otrzymującej płyn Ringera. Wartości wyrażono w procentach

Diagram illustrating the oxygen uptake by the cardiac muscle strips of three groups of rats treated intraperitoneally with antihistamines every day during one week and the fourth group treated with Ringer solution. The values are given in per cent

nych grup szczurów, z tą różnicą, że podczas inkubacji w aparacie Warburga nie dodawano do skrawków histaminy. Wyniki tych doświadczeń przedstawiono na ryc. 3. Jak widać na wykresie, intensywność pobierania tlenu przez wszystkie skrawki jest w zasadzie jednakowa. W miarę trwania inkubacji krzywa zużycia tlenu łagodnie opada i pod koniec obserwacji, tj. po 45 minutach, oddychanie skrawków szczurów otrzymujących płyn Ringera wynosi średnio 77% wartości wyjściowej, otrzymujących fenazolinę 82%, thenalidynę 81%, diphergan — 85%. Na podstawie tego należy wykluczyć możliwość bezpośredniego wpływu badanych preparatów na intensywność oddychania mięśnia sercowego szczurów.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki badań świadczą jednoznacznie o tym, że histamina w dawce 2 μg powoduje wyraźne zmniejszenie intensywności oddychania mięśnia sercowego szczurów w ciągu 45-minutowej inkubacji. Pod koniec obserwacji średnie zużycie tlenu spada do 33% wartości wyjściowej, podczas gdy oddychanie skrawków bez histaminy do 77%. Dowodzi to bezpośrednio hamującego wpływu histaminy na metabolizm oddechowy mięśnia sercowego szczurów. Ujemny wpływ histaminy na procesy metaboliczne mięśnia sercowego wykazano w szeregu badań. Stwierdzono między innymi (11), że histamina działa katabolicznie na wysoko energetyczne związki fosforowe. Ch o i wsp. (6, 7) w badaniach zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* wykazali, że histamina zmniejsza aktywność enzymów oddechowych i ATP-azy mitochondrialnej mięśnia sercowego. Również w homogenatach nerki stwierdzono obniżenie aktywności dehydrogenazy glutaminianowej pod wpływem histaminy (2). Hamowanie układu enzymatycznego w ścianie naczyń krwionośnych skóry stwierdzili G a p o n i u k i U k ł o n s k a j a (10).

Hamujący wpływ histaminy na oddychanie komórek mięśnia sercowego może być więc jedną z przyczyn zapaści histaminowej układu krążenia.

Przyjmuje się obecnie, że efekty działania histaminy w ustroju są wynikiem pobudzenia receptorów typu H_1 i H_2 (1, 3, 4). Względnie specyficznymi inhibitorami receptora H_1 są mepyramina i inne środki przeciwhistaminowe należące do tej grupy, zaś receptora H_2 — burimamid, metiamid, cymetydyna i inne. Środki przeciwhistaminowe stosowane w niniejszej pracy należą do pierwszej grupy inhibitorów receptora H_1 . Przypuszczano do niedawna, że w układzie krążenia, głównie w sercu, znajdują się wyłącznie receptory typu H_2 i efekty krążeniowe histaminy miały być wynikiem ich pobudzenia. Okazało się z licznych badań, że żadna grupa środków przeciwhistaminowych sama nie powodowała całkowitego

zniesienia pohistaminowych efektów depresyjnych krążenia. Dopiero użycie inhibitorów obu typów receptorów razem dawało pożądany efekt. (3, 4, 5, 8, 9, 14, 20, 21, 22). Stąd przyjmuje się obecnie, że w sercu i w naczyniach krwionośnych zlokalizowane są dwa typy receptorów histaminowych H_1 i H_2 .

Levi i Kuye wykazali (16), że efekt dromotropowy ujemny i rozszerzenie naczyń wieńcowych u świnki morskiej pod wpływem histaminy zachodzi za pośrednictwem receptora H_1 , zaś dodatni efekt chronotropowy za pośrednictwem receptora H_2 . Powell i Brody sugerują (22), że inotropowy efekt histaminy zależny jest od pobudzenia obydwu rodzajów receptorów w sercu.

Wyniki tej pracy świadczą o tym, że diphergan i thenalidin-calcium zmniejszają efekt histaminowy hamujący oddychanie tkankowe mięśnia sercowego szczurów, nie znosząc go jednak całkowicie. Działania takiego nie stwierdzono w stosunku do fenazoliny.

Na podstawie naszych wstępnych badań trudno jest na razie konkretnie powiedzieć, z jakiego typu receptorem (jeśli w ogóle) mamy do czynienia przy działaniu histaminy na oddychanie tkankowe mięśnia sercowego.

Praca niniejsza jest przyczynkiem do poznania skomplikowanego mechanizmu działania histaminy na układ krążenia, w którym serce, jak się wydaje, odgrywa dominującą rolę. Na obecnym etapie wiedzy mechanizm ten można zgłębić jedynie przez badania na poziomie molekularnym.

Wnioski

1. Histamina w ilości 2 μ g hamuje oddychanie skrawków mięśnia sercowego szczurów.
2. Diphergan i thenalidyna podawane szczurom przez okres 7—10 dni znoszą efekt histaminowy obniżający intensywność oddychania tkankowego serca.
3. Phenazolina nie zmienia działania histaminy na serce szczura.

PIŚMIENNICTWO

1. Ash A. S. F., Schild H. O.: Brit. J. Pharmacol. 27, 427—439, 1966.
2. Basha S. S., Swami K. S.: Ann. Allergy 26, 601—604, 1968.
3. Black J. W., Duncan W. A. M., Durant C. V., Ganellin C. L., Parsons M. E.: Nature (London) 236, 385—390, 1972.
4. Black J. W., Owen D. A. A.: Brit. J. Pharmacol. 54, 319—324, 1975.
5. Chipman P., Glover W. E.: Brit. J. Pharmacol. 56, 494—496, 1976.
6. Cho Y. W., Bonet L., Aviado D. M. Jr: Arch. int. Pharmacodyn. 161, 167—173, 1961.
7. Cho Y. W., Theogaraj J., Aviado D. M. Jr, Bellet S.: Arch. int. Pharmacodyn. 158, 314—323, 1965.

8. Flacke W., Atanackovitz D., Gillis R. A., Alper M. H.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **155**, 271—278, 1967.
9. Flynn S. B., Owen D. A. A.: *Brit. J. Pharmacol.* **55**, 181—188, 1975.
10. Gaponiuk P. J., Ukłonskaja Ł. I.: *Biul. Ekspier. Biol.* **78**, 18—20, 1974.
11. Garbuliński A., Dębowy J.: *Acta Physiol. Pol.* **15**, 643—649, 1964.
12. Garbuliński A., Strzelczyk P.: *Acta Physiol. Pol.* **7**, 223—228, 1956.
13. Hołobut W.: *Acta Physiol. Pol.* **13**, 679—693, 1962.
14. Hughes M. J., Coret I. A.: *Amer. J. Physiol.* **223**, 1257—1262, 1972.
15. Ledda F., Mantelli L., Mugelli A.: *Brit. J. Pharmacol.* **57**, 247—249, 1976.
16. Levi R., Kuye J. A.: *Eur. J. Pharmacol.* **27**, 330—335, 1974.
17. Mannaioni P. F.: *Arch. int. Pharmacodyn.* **196** Suppl. **196**, 64—78, 1972.
18. McNeil J. H., Muschek L. D.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* **4**, 611—624, 1972.
19. Modrzejewski E., Stążka W.: *Acta Physiol. Pol.* **18**, 889—897, 1967.
20. Owen D. A. A.: *Brit. J. Pharmacol.* **55**, 173—179, 1975.
21. Owen D. A. A., Parsons M. E.: *Brit. J. Pharmacol.* **51**, 123—124 P, 1974.
22. Powell J. R., Brody M. J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **196**, 1—14, 1976.
23. Stążka W.: *Acta Physiol. Pol.* **21**, 331—335, 1970.
24. Walański J.: *Acta Physiol. Pol.* **6**, 251—259, 1955.
25. Wcisło W.: *Acta Physiol. Pol.* **10**, 141—165, 1959.

Otrzymano 3 V 1976.

РЕЗЮМЕ

Исследования были проведены на крысах Вистар, разделенных на 4 группы, из которых 3 получали ежедневно внутривенно в течение 7—10 дней одно из следующих антигистаминовых средств: Diphergan, Thenalidin-Calcium, Phenazolinum, а четвертая группа — раствор Рингера.

При помощи метода Варбурга определялось потребление кислорода срезами сердечной мышцы под влиянием прибавления 2 мг хлористоводородного гистамина.

Контрольную группу составляли крысы, которым подобным образом впрыскивали эти же препараты и раствор Рингера, а потребление кислорода сердечной мышцей исследовали без применения гистамина.

Результаты опытов показали, что гистамин тормозит тканевое дыхание сердечной мышцы. Diphergan и Thenalidin-Calcium уменьшают эти эффекты, но Phenazolinum этого действия не обнаруживает.

SUMMARY

Investigations were carried out on rats in four groups, three of which were treated every day during 7—10 days with one of following antihistamines: diphergan, thenalidin-calcium, phenazolin and the fourth one with Ringer solution.

The oxygen uptake by the animals cardiac muscle strips influenced by 2 μ g of histamine hydrochloride was examined manometrically by Warburg's method.

The control group of rats was treated in the same manner with antihistamines but the oxygen uptake by the cardiac muscle was examined without the addition of histamine.

It was shown that histamine inhibits the tissue respiration of the cardiac muscle; diphergan and thenalidin-calcium reduced this effect but phenazolin did not change it.