

Z Zakładu Patologii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: doc. dr J. Billewicz-Stankiewicz

Jarosław BILLEWICZ-STANKIEWICZ
i Czesław POPIK

Analiza sympatykomimetycznego działania histaminy na izolowane jelito cienkie

**Анализ симпатикомиметического действия гистамина
на изолированные тонкие кишки**

**Analysis of the sympathicomimetic action of histamine
on the isolated small intestine**

Histamina powoduje u zwierząt stałocieplnych takich, jak kot, pies, królik, morska świnka, szczur wzmaganie się ruchów robaczkowych i wadłowych jelit przy równoczesnym zwiększaniu się napięcia mięśni gładkich. Jest to działanie głównie obwodowe, gdyż utrzymuje się ono, jak wykazały prace Popielskiego, po przecięciu nerwów jelit oraz zniszczeniu rdzenia kręgowego (Popielski, Dale i Laidlaw). Według Dale'a i Laidlaw'a wrażliwość na histaminę izolowanych jelit cienkich kota, zawieszonych w płynie Ringera, ma być większa w porównaniu z jelitem, pozostającym w łączności naczyniowej z ustrojem.

Jak stwierdził Gasser, działanie histaminy na wewnętrzną warstwę mięśni gładkich jelita, pozbawioną elementów nerwowych, jest bardzo słabe i ujawnia się tylko przy znacznych stężeniach histaminy. Według van Esvelda wrażliwość preparatów pozbawionych zwojów nerwowych jest 100—500 razy mniejsza w porównaniu z wrażliwością preparatów nie odnerwionych.

Olivecrona zajął się badaniem działania wyższych stężeń histaminy (1 : 75000 — 1 : 500) na mięśniówkę podłużną jelit kota i królika. Jego zajmowało przede wszystkim zagadnienie, czy histamina podobnie, jak na macicę, również i na jelito może działać hamująco. Okazało się, że duże dawki histaminy hamują w pierwszym rzędzie rytmiczne ruchy wadłowe, mogą jednak osłabiać również tonus mięśniowy. W doświadczeniach Olivecrony działanie hamujące poprzedzone było zazwyczaj przejściową znaczną zwiększoną napięciem. Przy niższych stężeniach histaminy (1 : 75000 — 1 : 750000 po wzroście

tonusu zachodził stopniowo i powoli jego spadek często poniżej wartości wyjściowych. Rytmiczne ruchy wahadłowe początkowo wzmagaly się lub te ulegały osłabieniu albo znikaly zupełnie. Zahamowanie ruchów wahadłowych jelit królika następowało bez poprzedzającego zwiększania się napięcia. Po pewnym czasie rytmiczne ruchy wahadłowe i wahania tonusu powraca i zazwyczaj tym później, im większe było stężenie histaminy. Jak wykazał Olivecrona, histamina nie ulega przy tym rozkładowi lub unieczynnieniu. Ponowne pojawianie się normalnej czynności ruchowej jelita tłumaczy. Olivecrona wzajemnym znoszeniem się pobudzającego i hamującego działania histaminy. To wyjaśnienie, jak słusznie podkreślają Feldberg i Schilf, nie jest przekonywujące, gdyż histamina działa na macicę szczura podobnie, chociaż jej wpływ pobudzający jest minimalny.

Hamowanie ruchów jelit przypomina w swej istocie działanie adrenaliny (sympatyny). W związku z tym nasunęła się nam myśl, czy „sympatykomimetyczny” okres działania histaminy nie jest spowodowany powstawaniem w ścianie jelita sympatyny. Ponieważ zarówno w starszym, jak i w nowszym piśmiennictwie nie znaleźliśmy prac, dotyczących wyjaśnienia dwufazowego działania histaminy na jelito, uważaliśmy za wskazane zająć się tym zagadnieniem i postanowiliśmy zbadać, czy i w jaki sposób zmieniają się właściwości farmakologiczne płynu Tyrode'a, w którym znajduje się jelito poddane działaniu histaminy.

Badania własne

W naszych doświadczeniach posługiwaliśmy się wyosobnionymi jelitami królików. Jako materiału użyliśmy 36 królików. Króliki usypialiśmy wodnikiem chlorału (0,35/kg wagi), po czym wycinaliśmy pętle jelita cienkiego długości 2—3 cm i zawieszaliśmy w płynie Tyrode'a (o składzie: NaCl 9,0, KCl 0,42, Ca Cl₂ · 6 H₂O 0,12, NaHCO₃ 0,3, MgCl₂ 0,1, glukozy 1,0, wody podwójnie przefiltrowanej 1000,0). Objętość płynu w naczynku wynosiła 50—60 ml. Ciepłota utrzymywana była na poziomie 38°C przy pomocy ultratermostatu Hoeplera. Płyn nasycaliśmy obficie tlenem. Ruchy wahadłowe zapisywaliśmy w zwykły sposób na walcu okopconym przy pomocy pisaka szwedzkiego.

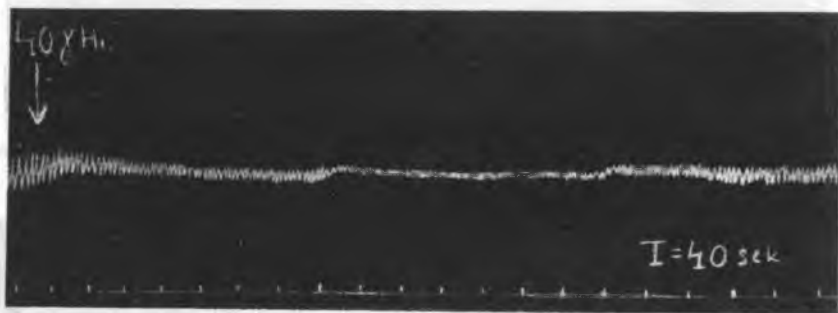
Posługiwaliśmy się chlorowodorkiem histaminy (Imido-Roche).

Po dodaniu do płynu Tyrode'a histaminy i wystąpieniu ze strony jelita odczynu w poszczególnych jego fazach pobieraliśmy przy pomocy długiej tępej igły, połączonej ze strzykawką, płyn z bezpośredniego sąsiedztwa jelita w ilości około 2 ml i badaliśmy właściwości płynu przy pomocy sprawdzianów biologicznych (testów).

Jako sprawdzianami posługiwaliśmy się: 1) drugą pętlą jelitową tego samego królika, zawieszoną w płynie Tyrode'a w innym naczynku, 2) trzecią powieką kota, uspiętego uretanem (1,5 g/kg wagi), przy czym płyn badany

wstrzykiwany był kotu do tętnicy szyjnej zewnętrznej, zaś zmiany tonusu trzeciej powieki zapisywane były przy pomocy miografu izotonicznego na kimigrafie oraz 3) preparatem naczyniowym żaby według Laewena-Trendelenburga w modyfikacji Pissemskiego (Kabak). (Skład płynu, używanego do perfuzji preparatu, był następujący: NaCl 6,0, KCl 0,075, $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 0,1, NaHCO_3 0,1, wody podwójnie przekrojonej 1 000,0). Odpływ żylny cieczy z preparatu oznaczaliśmy bądź bezpośrednio przez liczenie kropeł w ciągu minuty, bądź też zapisywaliśmy przy pomocy urządzenia rejestrującego na kimigrafie.

W naszych doświadczeniach izolowane jelita królików reagowały w sposób wyraźny na działanie histaminy. Tylko w 4 doświadczeniach na 36 pętla jelitowa była na histaminę niewrażliwa. Histaminę dodawaliśmy do płynu, gdy amplituda ruchów wahadłowych ustalała się na pewnym poziomie tworząc odpowiednie tło dla oceny porównawczej. Dawki histaminy od 50 do 100 mikrogramów na 60 ml płynu (stężenie 1 : 1 200 000 — 1 : 600 000) wywoływały przeważnie dwufazowy odczyn ze strony jelita: początkowo wzrost wysokości ruchów wahadłowych przy zwiększonym napięciu pętli, później wyraźne zahamowanie amplitudy skurczów poniżej wysokości wyjściowej przy zachowanym zwiększonym napięciu (ryc. 1) lub też na tle napięcia, które powróciło do poziomu prawidłowego (ryc. 2).



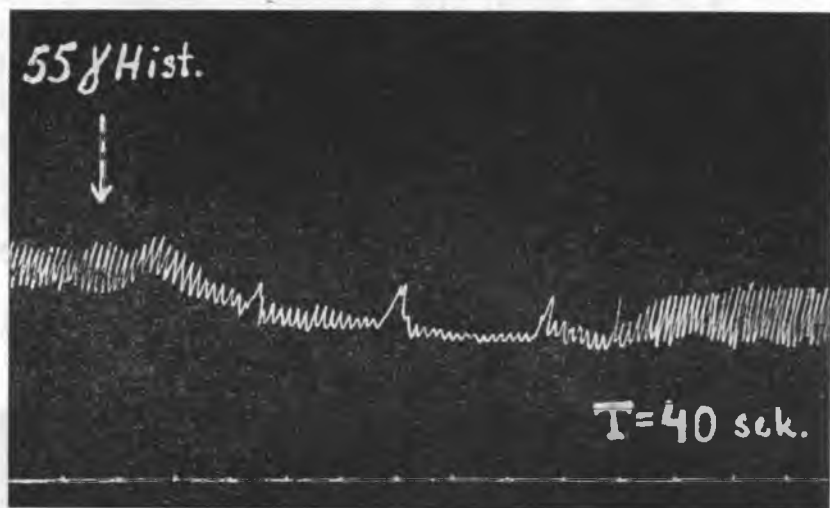
Ryc. 1. Dośw. Nr 25/III. Ruchy izolowanego jelita cienkiego królika. Podano 40 mikrogramów histaminy.

W pierwszej serii doświadczeń, jak już wspomnieliśmy, pobrane próbki płynu w ilości około 2 ml przenosiliśmy do innego naczynka, gdzie w płynie Tyrode'a zawieszona była druga pętla jelitowa. Pętlę jelitową, na którą działaliśmy histaminą i z otoczenia której pobierany był płyn, nazwaliśmy mianem „dawczej”,

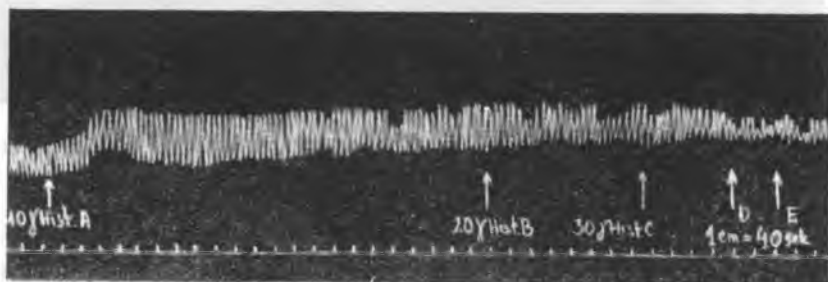
druga pętla, służąca jako sprawdzian biologiczny, nazwana została „biorczą”.

Okazuje się, że płyn pobrany z pętli dawczej w okresie jej pobudzenia, nie wywoływał żadnych zmian w rytmie pętli biorczej, natomiast wzięty w okresie hamowania powodował wyraźne przejściowe zmniejszanie się amplitudy jej ruchów (ryc. 3 a i b, 4a i b).

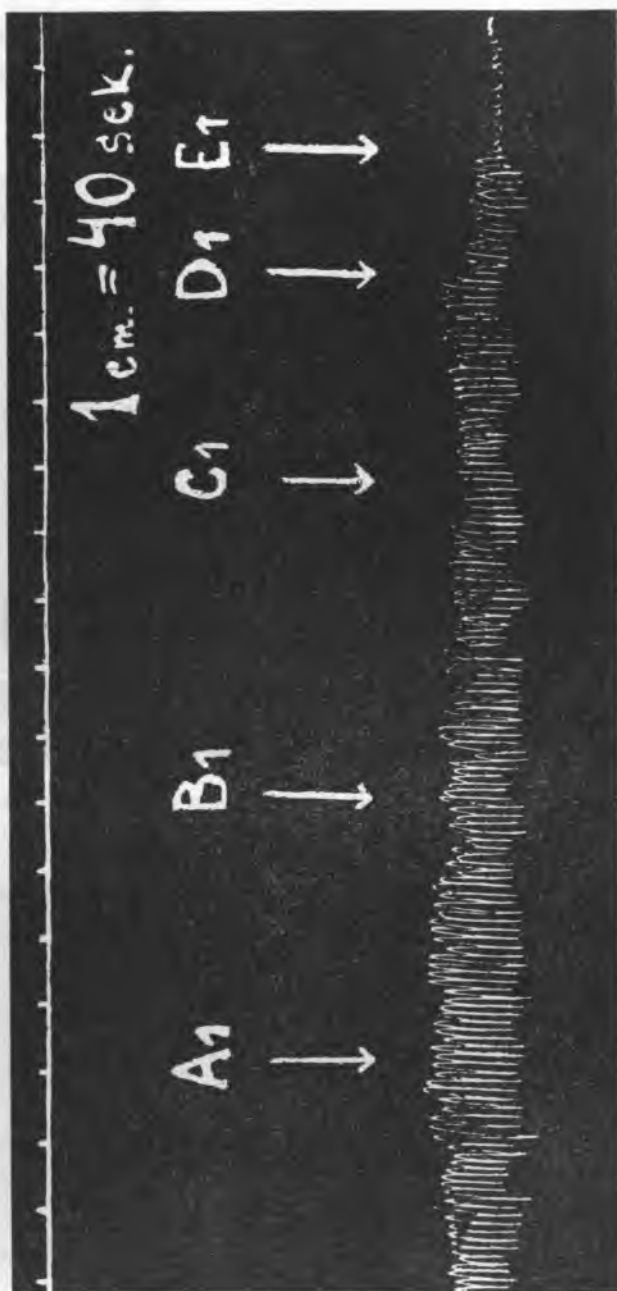
W drugiej serii doświadczeń płyn pobierany wstrzykiwaliśmy do tętnicy szyjnej zewnętrznej kota, uśpionego uretanem, u którego zapisywaliśmy zmiany tonusu trzeciej powieki. Płyn, pobrany z otoczenia jelita w pierwszej fazie działania histaminy, pozostawał



Ryc. 2. Dośw. Nr 33/III. Ruchy izolowanego jelita cienkiego królika. Podano 55 mikrogramów histaminy.

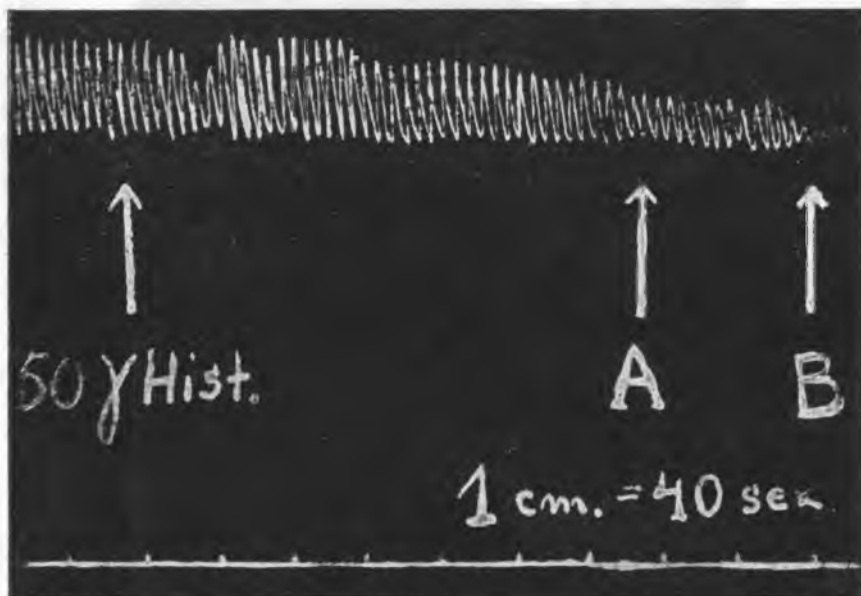


Ryc. 3a. Dośw. Nr 29/III. Ruchy izolowanego jelita cienkiego królika (pętla dawcza). Podano kolejno: 10, 20, 30 mikrogramów histaminy. A, B, C, D i E: pobrano po 2 ml płynu Tyrode'a.

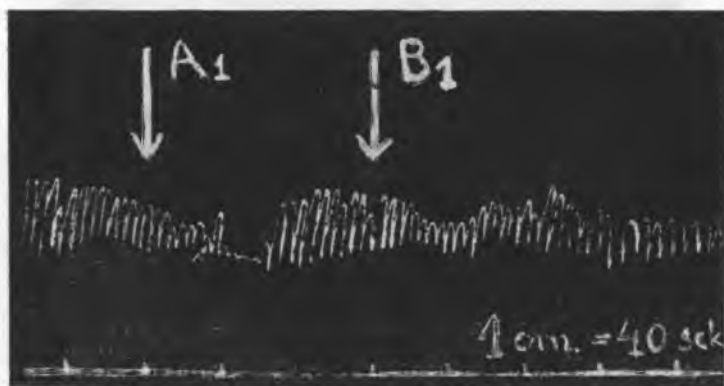


Ryc. 3b. Dośw. Nr 29/III. Ruchy izolowanego jelita cienkiego królika (pętla biorcza). A₁, B₁, C₁, D₁ i E₁ podano po 2 ml płynu Tyrode'a pobranego w odpowiednich punktach na krzywej poprzedniej.

bez wpływu na tonus trzeciej powieki, pobrany zaś w okresie hamowania ruchów prowadził do wyraźnego wzrostu napięcia trzeciej powieki (ryc. 5 a, b, c).

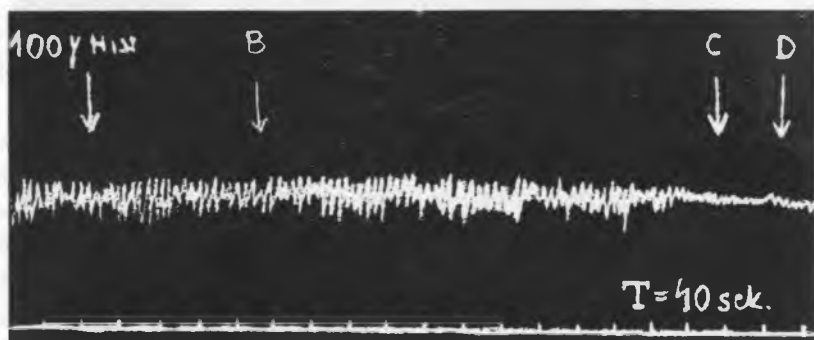


Ryc. 4a. Dośw. Nr 29/III. Krzywa ruchów jelit (pętla dawcza). Podano 50 mikrogramów histaminy. A i B pobrano po 2 ml płynu Tyrode'a.

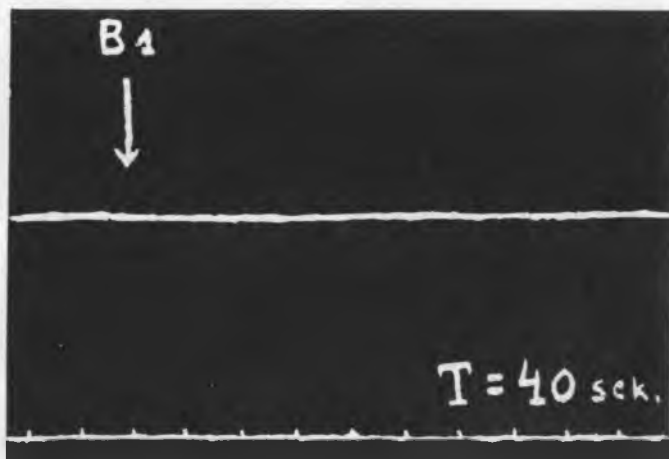


Ryc. 4b. Dośw. Nr 29/III. Krzywa ruchów izolowanego jelita cienkiego królika (pętla biorcza). A₁ i B₁ podano po 2 ml płynu Tyrode'a, pobranego w punktach A i B na krzywej poprzedniej.

W trzeciej serii doświadczeń, jak już zaznaczyliśmy, jako sprawdzianem biologicznym płynu posługiwaliśmy się preparatem naczyniowym żaby. Stwierdziliśmy, że płyn Tyrode'a, pobrany z okresu pobudzenia jelita, nie zmieniał liczby kropel cieczy, odpływającej z preparatu (ryc. 6a), natomiast wzięty w okresie hamowania wyraźnie zmniejszał odpływ żylny (rys. 6b).



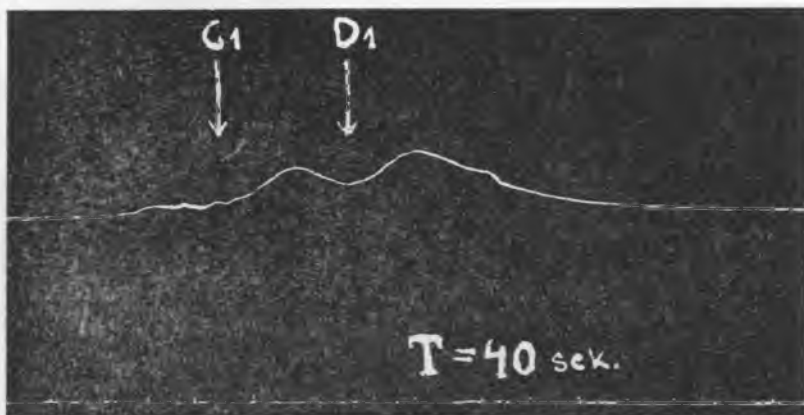
Ryc. 5a. Dośw. Nr 27/III. Ruchy izolowanego jelita cienkiego królika. Podano 100 mikrogramów histaminy. B, C, D, pobrano po 2 ml płynu Tyrode'a.



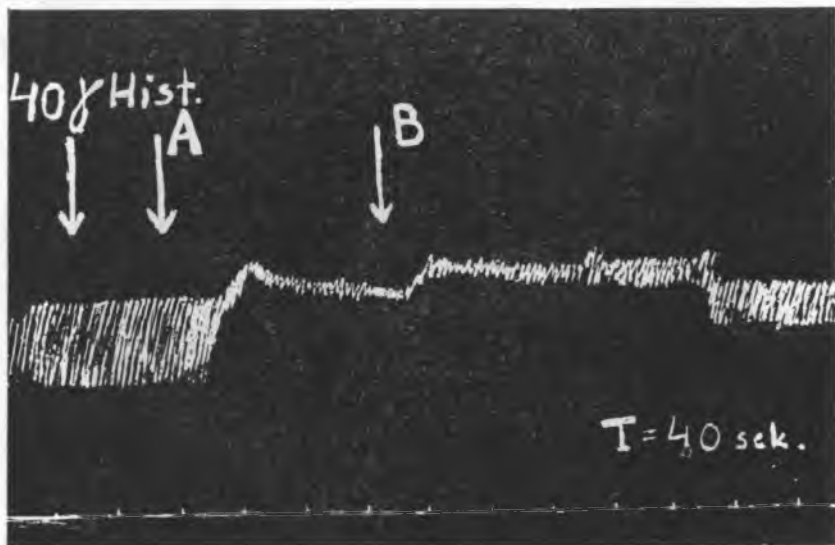
Ryc. 5b. Dośw. Nr 27/III. Krzywa tonusu trzeciej powieki kota. B₁ podano do tętnicy szyjnej zewnętrznej 2 ml płynu Tyrode'a pobranego w punkcie B na krzywej 5a.

Omówienie wyników

Stwierdzone przez nas fakty: hamowanie ruchów wahadłowych pętli jelitowej biorczej przez płyn, pobrany z otoczenia pętli dawczej w okresie hamowania histaminowego, wzrost tonusu trzeciej powieki kota po podaniu dotętnicznym tego płynu oraz



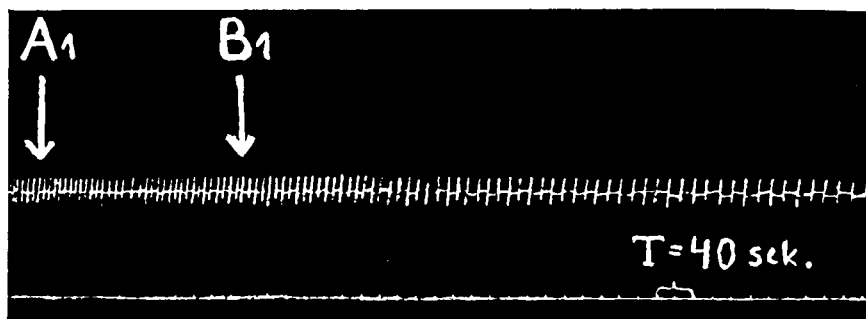
Ryc. 5c. Dalszy ciąg krzywej z rys. 5 b. C₁, D₁ podano dotętniczo po 2 ml płynu Tyrode'a pobranego w punktach C i D na krzywej 5a.



Ryc. 6a. Dośw. Nr 38/III. Krzywa ruchów izolowanego jelita cienkiego królika. Podano 40 mikrogramów histaminy. A, B pobrano po 2 ml płynu Tyrode'a.

zweżanie się naczyń krwionośnych żaby, pozwalają z dużym prawdopodobieństwem przypuszczać, że faza hamowania histaminowego ruchów jelita cienkiego wywołana jest powstawaniem w ścianie jelita substancji o właściwościach zbliżonych do sympatyny lub samej sympatyny. Nie zajmowaliśmy się zagadnieniem, jakie elementy tkankowe wytwarzają tę substancję, lecz można domyślać się, że są nimi wśródścienne sploty nerwowe. W ten sposób wyniki naszych doświadczeń są dalszym dowodem, pozwalającym na wyciągnięcie bardziej ogólnego wniosku o biologicznym działaniu histaminy, że stanowi ona bodziec sekrecyjny dla wydzielania sympatyny (adrenaliny) w różnych narządach.

Od czasu prac M e l t z e r a i A u e r a wiadomo, że desympaty-zowane mięśnie tęczówki stają się nadwrażliwe na działanie adrenaliny. D a l e wykazał, że po dożylnym wprowadzeniu 0,01—0,1 mg histaminy następuje u kota rozszerzanie się źrenicy po tej stronie, gdzie został usunięty górny zwój współczulny. Według D a l e'a bezpośrednią przyczyną rozszerzenia źrenicy jest wydzielanie adrenaliny przez nadnercza. Wyniki doświadczeń D a l e'a potwierdzone zostały przez L e w i n a i S c h i l f a. Dokładnym rozbiorem tego zjawiska zajęli się później K e l l a w a y i C o w e l l, którzy wykazali, że po usunięciu nadnerczy rozszerzanie się desympaty-zowanej źrenicy pod wpływem histaminy nie następuje. Natomiast histamina powoduje rozszerzanie się źrenicy również po obustronnym przecięciu nerwów trzewnych, co przemawia za tym, że histamina jest bodźcem wydzielniczym, działającym bezpośrednio na istotę rdzenną nadnerczy. W a d a, F u z i l, S i b u t a i S a-



Ryc. 6b. Dośw. Nr 38/III. Wykres liczby krotek cieczy odpływającej z preparatu naczyniowego żaby. A₁ — początek perfuzji płynu Tyrode'a pobranego w punkcie A. B₁ — płynu pobranego w punkcie B na krzywej 6a.

k u r a i oznaczyli zależność ilościową między histaminą a wydzielaniem adrenaliny. W 5 minut po dożylnym wprowadzeniu 1—5 mg histaminy zwiększa się u psa wydzielanie adrenaliny przez nadnercza z 0,02—0,03 γ na 0,3—0,7 γ /g, a więc 10—20-krotnie.

W e n t, V a r g a, S z ü c s i F e h e r badając dwufazowe działanie histaminy na serce izolowane wykazali, że faza druga wzmacniania amplitudy skurczów wywołana jest wytwarzaniem się sympatyny.

Po ukończeniu części doświadczalnej niniejszej pracy doszła do naszych rąk publikacja L é v y i M i c h e l - B e r, w której autorki stwierdzają, że faza hamowania histaminowego nie występuje w jelicie izolowanym świnki morskiej, jeżeli uprzednio zadziałało na nie johimbiną. Spostrzeżenie powyższe przemawia również za tym, że histaminowe hamowanie jest pochodzenia adrenergicznego.

Zjawiska analogiczne, a mianowicie powstawanie w narządach wyosobnionych sympatyny pod wpływem działania acetylocholino i naodwrot acetylocholino pod wpływem sympatyny (adrenaliny) zostały opisane dawniej przez D a n i e l o p o l u i współpracowników, a potwierdzone niedawno w badaniach na izolowanym sercu przez W e n t a, S z ü c s a i K o v a c s a.

Te wszystkie fakty świadczą o istnieniu filogenetycznie starych obwodowych mechanizmów regulacyjnych, biorących udział w utrzymywaniu stanu równowagi czynnościowej, a podporządkowanych w warunkach pracy ustroju jako całości wyższemu ośrodkom układu centralnego.

Streszczenie

Autorzy wykazują przy pomocy metod biologicznych, że fazę hamowania ruchów wahadłowych izolowanego jelita cienkiego królika, spowodowaną przez histaminę, odnieść należy do powstającej w tkankach sympatyny.

Histamina działając na izolowane jelito w stężeniu 1:1 200 000—1:600 000 powoduje początkowo wzrost wysokości ruchów wahadłowych przy zwiększonym napięciu pętli, później wyraźne zahamowanie amplitudy skurczów poniżej wysokości wyjściowej przy zachowanym zwiększonym napięciu (ryc. 1) lub też na tle napięcia, które powróciło do poziomu prawidłowego (ryc. 2). Płyn Tyrode'a

pobrany z bezpośredniego otoczenia pętli w okresie hamowania, przeniesiony do innego naczynka z drugą pętlą, powoduje zahamowanie ruchów tej ostatniej. Płyn ten wstrzyknięty do tętnicy szyjnej kota w uśpieniu uretanem powoduje wzrost napięcia trzeciej powieki (ryc. 5c), zaś przetaczany przez preparat naczyniowy żaby wywołuje wyraźne zmniejszenie liczby kropel odpływającej cieczy (ryc. 6a, b).

Autorzy zwracają uwagę, że opisywane zjawisko stanowi fragment bardziej ogólnego biologicznego działania histaminy jako bodźca sekrecyjnego dla wydzielania sympatyny (adrenaliny) w różnych narządach.

PIŚMIENNICTWO

1. Cannon W. B., Rosenblueth A.: The Supersensitivity of Dener-
vated Structures. Law of Denervation, 1949 (tłum. rosyjskie Moskwa, 1951
I. L.). 2. Danielopolu D.: Système nerveux de la vie végétative. Masson,
1943 Paris. (cyt. wg Danielopolu (3). 3. Danielopolu D.: Schw. Med.
Wschr. 78, 765—767 (1948). 4. Dale H. H., P. P. Laidlaw: J. of Physiol. 41,
318 (1910/11), (cyt. wg Feldberga i Schilfa (5). 5. Dale H. H.: Brit.
Journ. exper. Med. 1, 103 (1920), (cyt. wg Feldberga i Schilfa (5). 6. van
Esveld L. W.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 134, 347 (1928), (cyt. wg
Feldberga i Schilfa (5). 7. Feldberg W., Schilf E.: Histamin seine
Pharmakologie und Bedeutung für Humoralphysiologie, Berlin 1930, Sprin-
ger Verl. 8. Gasser H. S.: J. Pharmacol. 27, 395 (1926), (cyt. wg Feldberga
i Schilfa (5). 9. Guggenheim M.: Die biogenen Amine. Basel-New-
York 1951. Karger. 10. Kabak J. M.: Praktikum po endokrinologii, Moskwa
1945. „Sowetskaja Nauka“. 11. Kellaway C. H., Cowell S. J.: J. of Phy-
siol. 57, 82 (1923), (cyt. wg Feldberga i Schilfa (5). 12. Lewin H.,
E. Schilf.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 142, 70 (1929) (cyt. wg Feld-
berga i Schilfa (5). 13. Lévy J., E. Michel-Ber: Journ. Physiol. 46,
11—24 (1954). 14. Meltzer S. J., Auer C. M.: Amer. J. Physiol. 11, 28—51
(1904) (cyt. wg Cannona i Rosenbluetha (1). 15. Olivecrona H.:
J. Pharmacol. 17, 141 (1921) (cyt. wg Feldberga i Schilfa (5). 16. Po-
pielski L.: Pflüg. Arch. ges. Physiol. 178, 214 (1920) (cyt. wg Feldberga
i Schilfa (5). 17. Wada, Fuzil, Sibuta, Sakurai: Endocrinol. 26, 1107
(1940) (wg Guggenheima (9). 18. Went I., E. Varga, E. Szücs,
O. Feher: Acta Physiol. Hung. 5, 121—129 (1954). 19. Went I., E. Szücs,
T. Kovacs: Acta Physiol. Hung. 6, 47—55 (1954).

Р Е З Ю М Е

Авторами при помощи биологических методов исследования, показано, что фазу торможения маятникообразных движений в изолированных тонких кишках кролика, вызванную гистамином, следует приписать образующемуся в тканях симпатину.

Гистамин, действуя на изолированные тонкие кишки в концентрации 1:1200000 — 1:600000, первоначально вызывает увеличение высоты маятникообразных движений при увеличенном тоне петли, но затем наступает отчетливо выраженное заторможение амплитуды сокращений ниже исходной высоты при сохранившемся увеличенном тоне (рис. 1), или при тоне вернувшимся к своему нормальному состоянию (рис. 2 а б). Жидкость Тирода, взятая с непосредственного соседства петли в период торможения, влитая в другой сосудик со второй петлей, вызывает заторможение последней. Жидкость эта введенная в сонную артерию кошки, усыпленной посредством уретана, вызывает увеличение тона третьего века (рис. 5с), а переливаемая через сосудистый препарат лягушки вызывает заметное уменьшение количества капель вытекающей жидкости (рис. 6а, б).

В заключении работы авторы обращают внимание, что описанное ими явление является лишь фрагментом более общего влияния гистамина как секреторного стимула, вызывающего выделение симпатина (адреналина) в разных органах.

SUMMARY

Using biological methods the authors prove that the inhibitory phase of pendular movements of the isolated small intestine of the rabbit caused by histamine should be related to sympathin released in tissues.

Histamine acting on the isolated intestine in concentration: 1 : 200 000—1 : 600 000 causing initially an increase in the amplitude of pendular movements at an increased tonus of the loop, later causes distinct inhibition of the amplitude of contractions below the initial level at a maintained raised tonus (fig. 1), or on the background of the tonus, which returned to the normal level (fig. 2). Tyrode's solution collected from the direct surrounding of the loop during inhibition, transferred to another vessel with another loop, causes inhibition of movements of the latter. This solution introduced into the carotid artery of a cat anaesthetized with urethane causes increased tonus of the nictitating membrane (fig. 5c), perfused through a blood vessel preparation of a frog causes a distinct decrease of the number of drops of the solution flowing away. (fig. 6a, b).

The authors draw attention, to the fact that the described phenomenon is a fragment of a more general biological action of histamine as a secretory impulse for the secretion of sympathin (adrenalin) in various organs.