

---

Z Katedry i Zakładu Fizjologii Człowieka Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej  
w Lublinie

Kierownik: prof. dr med. Wiesław Hołobut

Henryk SKURZAK

**Efekt działania histaminy na naczynia wieńcowe izolowanego  
serca królika \***

**Эффект действия гистамина на венечные сосуды изолированного  
сердца кролика**

**The Effect of the Histamine on the Coronary Vessels of the  
Isolated Heart of the Rabbit**

Efekt działania histaminy na izolowane serce królika był przedmiotem licznych badań, których wyniki nie są całkowicie zgodne. Badania lat dawniejszych (1913) podkreślają, że w rozcieńczeniach dużych, jak 1:500.000 i 1:1.000.000 histamina działa przyspieszająco i pobudzająco na akcję serca. Natomiast w perfuzji roztworów bardziej stężonych, jak np. 1:30.000 występuje wyraźne działanie ino- i chronotropowe ujemne, spowodowane obkurczaniem się naczyń wieńcowych serca (2, 3). Inne badania z tego okresu, przeprowadzone przez Viottiego (6) wykazały, że histamina w dawkach małych i dużych powoduje zwiększenie siły skurczów, oraz przyspieszenie akcji serca, podczas gdy jej dawki średnie działają ino- i chronotropowo ujemnie, przy czym ten deprymujący efekt działania histaminy, zazwyczaj poprzedzany jest krótkotrwałą, przejściową fazą działania pobudzającego. W latach ostatnich Czubalski i wsp. (1) spostrzegli w swych doświadczeniach, wykonanych na izolowanych sercach króliczych, różnorodne, na przemian zmieniające się efekty fazowego działania histaminy, już to ino- i chronotropowe dodatnie, już to ino- i chronotropowe ujemne. Ujemne zmiany chrono- i inotropowe występowały najczęściej przy stosowaniu dużych dawek histaminy, wynoszących ponad 100 µg. Autorzy stwierdzają, że niezależnie od typu zmian, zwiększenie sprawności serca, oraz przyspieszenie i pogłębienie jego czynności, obserwowano jako najczęściej występujący i najbardziej charakterystyczny objaw działania histaminy na izolowane serce królika. Z doświadczeń Czubalskiego i wsp. wydaje się wynikać, że histamina działa obkurczająco na naczynia wieńcowe serca króliczego. Dwufazowość zmian, działanie depresyjne, a następnie pobudzające w kardiogramie izolo-

---

\*) Praca wygłoszona na VII Krajowym Zjeździe Polskiego Tow. Fizjol. w Warszawie 16—19.IX.1957 r.

wanego serca po podaniu histaminy, obserwowali Went i wsp. (7). Van remoortere i wsp. (5), wykazali na sercach króliczych, używając metody Langendorffa, że wpływ histaminy na serce zatrzymane lub bijące rytmicznie jest niezależny od wielkości zastosowanej dawki i wyraża się zawsze zmniejszeniem przepływu wieńcowego. Natomiast serce będące w stanie migotania komór reaguje na małe dawki rozszerzeniem naczyń wieńcowych. Wobec wciąż jeszcze niezupełnie jasnego obrazu działania histaminy na izolowane serce królika wydaje się celowe podjęcie badań w tym kierunku na nowo.

#### METODYKA

Badania przeprowadzono w oparciu o klasyczną metodę Langendorffa, nieznacznie zmodyfikowaną w niektórych szczegółach. Celem uniknięcia powstawania ewentualnych skrzepów natychmiast po wycięciu serca perfundowano naczynia wieńcowe. Do perfuzji używano płynu Ringer-Locka, ogrzewanego ultratermostatem Höpplera do stałej temperatury, nie zmieniającej się w ciągu trwania poszczególnego doświadczenia. Temperatury wynosiły dla różnych doświadczeń 26, 37, 38°C. Płyn odżywczy był obficie nasycony tlenem, a ciśnienie było zawsze stałe i wynosiło 65 cm H<sub>2</sub>O. Rejestracja kropli spływających z koniuszka serca, odbywała się za pomocą urządzenia elektromagnetycznego, zapisującego pojedyncze krople na kimografii. Jednocześnie przy pomocy dźwigni Engelmana połączonej z koniuszkiem serca rejestrowano jego akcję.

Do doświadczeń używano histaminy krystalicznej firmy Merck, której świeży roztwór każdorazowo sporządzano. Badaną dawkę histaminy rozpuszczoną w 1 cm<sup>3</sup> płynu Locka wstrzykiwano do odcinka dosercowego systemu perfuzyjnego w niewielkiej odległości od serca tak, aby czas utajenia był jak najkrótszy i aby badana dawka histaminy ulegała jak najmniejszemu rozcieńczeniu. W każdym doświadczeniu kilkakrotnie podawano badaną dawkę histaminy w odstępach czasu od kilku do kilkunastu minut. W 9 doświadczeniach obserwowano działanie histaminy na serce wprowadzone w stan migotania komór przy pomocy ekscytatora neonowego, produkującego pulsujący prąd stały. Bodźce elektryczne o napięciu od 3 do 10 V i częstości 10—20 cykli aplikowano do mięśnia lewej komory poprzez parę cieniutkich stalowych elektrod, umieszczonych w odległości 5 mm od siebie. W każdym doświadczeniu stosowano próby kontrolne z podawaniem 1 cm<sup>3</sup> czystego płynu Ringer-Locka. Przeprowadzono ogółem 26 doświadczeń, których wyniki zestawiono w 3 grupach w zależności od wielkości stosowanych dawek histaminy.

#### BADANIA WŁASNE

##### Działanie dużych dawek histaminy.

Do grupy pierwszej zaliczono doświadczenia z podawaniem dużych dawek histaminy. Stwierdzono, że dawki 100, 250, 500 µg wpływają zasadniczo depresyjnie na akcję serca, obniżając zarówno amplitudę, jak i zwalniając rytm. Efekt ten występuje niejednokrotnie od razu, niekiedy zaś po kilku minutach od chwili podania badanej dawki, zawsze posiada ten sam charakter i jest długotrwały. Często jednak efekt ten poprzedzany jest krótkotrwałą fazą (1—3 min.) wzmożonej czynności serca, wyrażającą się wzrostem amplitudy skurczów, a niekiedy i przyspieszeniem rytmu. We wszystkich doświadczeniach tej grupy, wystę-

powołało regularnie zjawisko zwolnienia rytmu wypływających kropeł płynu perfuzyjnego. Zwolnienie przepływu płynu odżywczego zachodziło równocześnie z wystąpieniem zmiany kardiograficznego obrazu akcji serca i to niezależnie od jej charakteru.

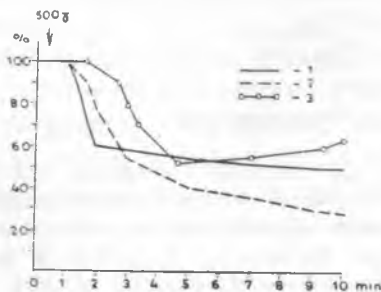
Jedno z doświadczeń tej serii przedstawione jest na ryc. 1. Po iniekcji 100  $\mu\text{g}$  histaminy początkowy wzrost amplitudy ustępuje w 4 minucie



Ryc. 1. Kimogram przedstawia efekt działania 100  $\mu\text{g}$  histaminy. Oznaczenia od góry: akcja serca, rejestracja kropeł perfuzatu, sygnał określający czas podawania histaminy, sygnał czasu.

Kimogram showing the effect of 100  $\mu\text{g}$  of histamine. Explanation reading from the top: heart action, registration of drops of perfusate, signal determining the moment of administration of histamine, time signal.

depresji, pogłębiającej się stopniowo tak, że w 9 minucie wysokość skurczów serca wynosi połowę wartości wyjściowej. Również częstość skurczów serca ulega, począwszy od 4 minuty po podaniu histaminy, znacznemu zwolnieniu. Zmianom tym towarzyszy wybitne zmniejszenie perfuzji przez naczynia wieńcowe. Przy podaniu 500  $\mu\text{g}$  histaminy równolegle spadają zarówno częstość i amplituda serca, jak i wydatek przez naczynia wieńcowe (ryc. 2).

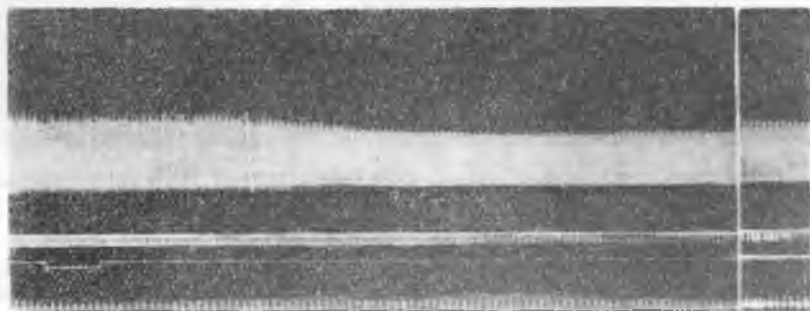


Ryc. 2. Efekt działania 500  $\mu\text{g}$  histaminy. Wartości wyjściowe oznaczono jako 100%. Strzałka, moment rozpoczęcia podawania badanej dawki. 1 — krople, 2 — amplituda, 3 — rytm.

Effect of 500  $\mu\text{g}$  of histamine. Initial values fixed as 100 per cent. Arrow indicates the moment when the administration of the studied dose is started. Explanations: 1 — drops, 2 — amplitude, 3 — rhythm.

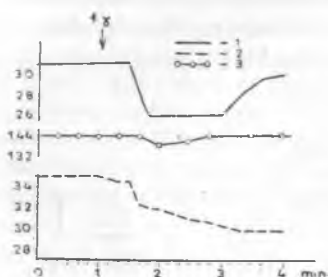
## Działanie małych dawek histaminy

Wykonano 9 doświadczeń (testów 49). Wartości dawek wahały się w granicach od 0,01  $\mu\text{g}$  do 5  $\mu\text{g}$  histaminy w 1  $\text{cm}^3$ . W tej grupie stwierdzono, że małe dawki histaminy działają zasadniczo hamująco na pracę serca, doprowadzając przede wszystkim do obniżenia amplitudy skurczów oraz zmniejszenia przepływu wieńcowego (ryc. 3). W nielicznej części doświadczeń zaobserwowano ponadto nieznaczne i krótkotrwałe zwolnienie akcji serca (ryc. 4).



Ryc. 3. Efekt działania 0,1  $\mu\text{g}$  histaminy. Oznaczenia jak na ryc. 1. Ujemne zmiany inotropowe, zmniejszenie ilości kropli wypływającego z naczyń wieńcowych serca płynu odżywczego.

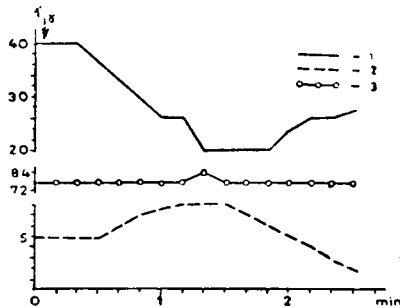
Effect of 0.1  $\mu\text{g}$  of histamine. Explanations as in Fig. 1. Negative inotropic changes; the number of drops of perfusate oozing from the coronary vessels is decreased.



Ryc. 4. Efekt działania 1  $\mu\text{g}$  histaminy. Oznaczenia jak na ryc. 2. Na rzędnej podano wartości od góry: szybkość wypływu kropli perfuzatu mierzona w odcinkach 10 sek., rytm pracy serca w przeliczeniu na minutę, amplituda skurczów w mm. Effect of 1  $\mu\text{g}$  of histamine. Explanations as in Fig. 2. On the ordinate (reading from the top) are given the values of: velocity of flow of drops of perfusate measured at 10-second intervals, rhythm of heart action (per minute), amplitude of contractions in mm.

W dwóch pierwszych testach jednego doświadczenia zauważono, że wpływ histaminy na pracę serca wyrażony był krótkotrwałym wzrostem wysokości skurczów z jednoczesnym, kilka sekund trwającym przyspieszeniem rytmu (ryc. 5). Natomiast następne, takie same dawki

histaminy wywoływały już efekt depresyjny. W wyżej cytowanym przykładzie wystąpiło zwolnienie przepływu płynu perfuzyjnego, podobnie jak w innych doświadczeniach tej serii.



Ryc. 5. Wpływ 1  $\mu\text{g}$  histaminy na izolowane serce królika. Oznaczenia, jak na ryc. 2 i 4. Wyjątkowy wypadek wzrostu amplitudy skurczów serca.  
Effect of 1  $\mu\text{g}$  of histamine on isolated heart of rabbit. Explanations as in Figs. 2 and 4. Exceptional case of increased amplitude of heart contractions.

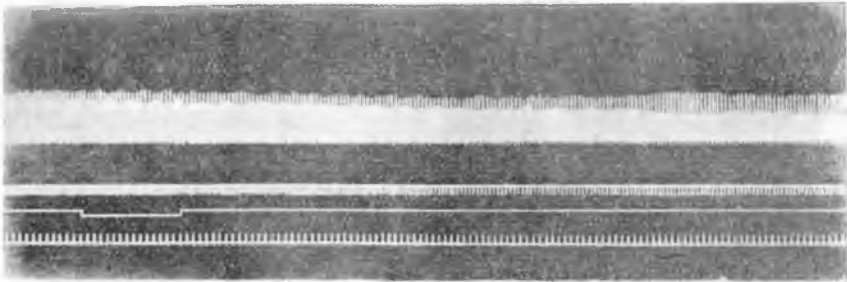
#### Wpływ małych i dużych dawek histaminy na naczynia wieńcowe serca będącego w stanie migotania komór

Aby wyjaśnić problem w jakim stopniu reagują naczynia wieńcowe serca izolowanego, poddanego działaniu histaminy, wywoływano migotanie komór według sposobu podanego w metodyce. Wywołanie migotania komór w sposób sztuczny eliminuje wpływ reakcji mięśniowej i pozwala z dużym prawdopodobieństwem obserwować reakcję samych tylko naczyń wieńcowych na działanie histaminy. Bódcze elektryczne były stosowane w danym doświadczeniu bez żadnych zmian w okresie do 4 minut. Migotanie trwające dłużej odbijało się zdecydowanie ujemnie na pracy serca. Między poszczególnymi testami przerwy wynosiły od 14 do 20 minut. Wykonano 9 doświadczeń (testów 42). W tej grupie podawano histaminę w dawkach małych od 0,1  $\mu\text{g}$  do 2  $\mu\text{g}$ , oraz w dawkach powyżej 100  $\mu\text{g}$ . Stwierdzono, że dawki małe wywołują zwięźnienie naczyń wieńcowych, co wyraża się zwolnieniem szybkości wypływu kropeł perfuzatu (ryc. 6, 7, 8).

W części testów tej grupy, szczególnie kolejnych w tym samym doświadczeniu, nie zaobserwowano jednakowoż żadnej reakcji po podaniu histaminy. Natomiast w 2 testach zauważono nieznaczne przyspieszenie rytmu wypływających kropeł perfuzatu. Efekt powyższy był nieznaczny i krótkotrwały.

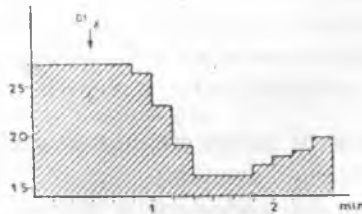
Wpływ dużych dawek histaminy na naczynia wieńcowe serca, znajdującego się w stanie migotania komór, jest zdecydowany i wyraża się

znacznym zwolnieniem wypływu kropli płynu perfuzyjnego. Efekt działania obkurczającego trwa długo, gdy w wypadku działania małych dawek histaminy efekty były krótkotrwałe.



Ryc. 6. Efekt działania 0,1  $\mu\text{g}$  histaminy na naczynia wieńcowe izolowanego serca będącego w stanie migotania komór. Oznaczenia jak na ryc. 1. Wyraźne zwolnienie przepływu wieńcowego.

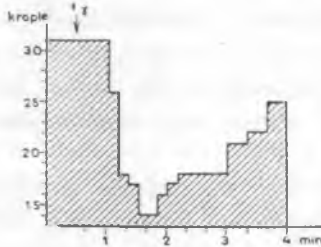
Effect of 0.1  $\mu\text{g}$  of histamine on coronary vessels of isolated heart in the condition of ventricular fibrillation. Explanations as in Fig. 1. Distinct retardation of coronary flow.



Ryc. 7. Efekt działania dawki 0,1  $\mu\text{g}$  histaminy w warunkach migotania komór serca izolowanego. Strzałka oznacza moment podania badanej dawki histaminy.

Szybkość wypływu kropli perfuzatu mierzona w odcinkach 10 sek.

Effect of 0.1  $\mu\text{g}$  of histamine on isolated heart with ventricular fibrillation. Arrow indicates the moment of administration of the studied dose. Velocity of flow of perfusate measured at 10-second intervals.



Ryc. 8. Efekt działania 1  $\mu\text{g}$  histaminy na serce będące w stanie migotania komór. Oznaczenia jak na ryc. 7. Wyższa dawka wywołuje jeszcze znaczniejsze zwolnienie przepływu wieńcowego.

Effect of 1  $\mu\text{g}$  of histamine on heart with ventricular fibrillation. Explanations as in Fig. 7. Higher dose produces more pronounced retardation of coronary flow.

## OMÓWIENIE OTRZYMANÝCH WYNIKÓW

Na podstawie wykonanych badań stwierdzić można, że histamina, niezależnie od wysokości stosowanej dawki, działa obkurczająco na naczynia wieńcowe izolowanego serca królika, co doświadczalnie wyraża się zwolnieniem wypływających kropeł perfuzatu. Potwierdzałoby to częściowo badania Lecomte i Mazzella (4), którzy do tych samych wyników doszli w zakresie dawek średnich i dużych, posługując się inną metodą.

Intensywność reakcji pohistaminowych serca izolowanego związana jest z wysokością badanej dawki i im ta ostatnia jest wyższa, tym reakcja naczyń jest silniejsza. Stosowanie dawek o małej rozpiętości (np. 0,1  $\mu\text{g}$  — 1  $\mu\text{g}$ ) wywołuje efekt naczyniowy, czy też mięśniowy, zależny od wrażliwości osobniczych danego serca i nie zawsze pokrywa się z tym, co powiedziano wyżej. Zwolnienie przepływu wieńcowego nie zależy tylko od samych naczyń, które ulegają pod wpływem histaminy obkurczeniu, ale również do pewnego stopnia od reakcji mięśnia sercowego, co daje się zauważyć szczególnie przy działaniu dużej dawki histaminy. Trzeba jeszcze dodać, że stopień reakcji pohistaminowych zależy również od szybkości przystosowania się badanego serca na wpływ histaminy. Zauważono mianowicie, że w tym samym doświadczeniu po początkowo wyraźnych reakcjach na histaminę bardzo często następne wstrzyknięcie tej samej dawki pozostawało bez efektu. Długość trwania reakcji naczyniowych na histaminę wynosi przy małych dawkach od 1—3 minut, a przy dużych od 2—5 minut i dłużej, ale jest niezależna od długości trwania reakcji mięśnia sercowego.

W odniesieniu do pracy serca izolowanego należy stwierdzić na podstawie otrzymanych wyników, że histamina wywołuje wyraźne działanie depresyjne, szczególnie w późniejszych etapach doświadczenia, co wielokrotnie potwierdzono. Mianowicie po każdej dawce histaminy, niezależnie od efektu początkowego (patrz grupa I), występuje znaczny spadek amplitudy skurczów i niejednokrotnie — zwolnienie rytmu. Amplituda bardzo rzadko powraca do poziomu wyjściowego, a po każdym nowym podaniu histaminy jeszcze bardziej obniża się. Obserwacja pracy izolowanego serca królika bez wpływu jakichkolwiek czynników wykazuje, że spadek amplitudy jest równomierny i w czasie 3—5-godzinnego doświadczenia wynosi od 5 do 10 mm.

Efekty początkowe działania histaminy na pracę serca są różnorodne, zależne od wysokości podanej dawki. I tak dawki duże najczęściej wywołują dodatni efekt ino- i chronotropowy trwający 1—2 minuty z następującą depresją tym silniejszą, im większe było pobudzenie na początku. Jedynie dawki duże, podawane przez dłuższy okres czasu działają od samego początku zdecydowanie depresyjnie. Histamina

w małych rozcięnczeniach działa z reguły deprymująco na akcję serca, obniżając amplitudę, a niekiedy zwalniając rytm. Nie stwierdzono jako zasady, że małe dawki histaminy działają na serce wyosobnione królika pobudzająco lub pobudzająco-depresyjnie (1, 3, 7), bo jedynie w dwóch testach otrzymano początkowy efekt pobudzenia czynnościowego ze wzrostem amplitudy, po 2 minutach pobudzenie ustąpiło depresji pogłębiającej się stopniowo.

Zaburzenia przewodnictwa serca obserwowano najczęściej w grupie pierwszej doświadczeń. Często występowało zjawisko podobne do bloku serca, z na przemian wolniejszą i szybszą akcją, lub na przemian silnymi i słabymi skurczami komór serca, co zauważył już wcześniej Czubalski i wsp. Innym razem zaburzenia w przewodnictwie objawiały się występowaniem nierytmicznej akcji, skurczów o różnej wysokości, lub zatrzymaniem pracy serca na kilka sekund. Z przedstawionych tu wywodów wydaje się wynikać, że histamina bardzo silnie oddziałuje na izolowane serce królika, nawet w bardzo małych dawkach. Z drugiej strony histamina szczególnie w większych dawkach powoduje uszkodzenie mięśnia sercowego oraz wywołuje zaburzenia w przewodnictwie sercowym.

#### WNIOSKI

1. Zwolnienie przepływu płynu perfuzyjnego przez naczynia wieńcowe zachodzi na ogół równocześnie z wystąpieniem zmiany kardiograficznego obrazu akcji serca i to niezależnie od jej charakteru.

2. Histamina niezależnie od wysokości dawek wywołuje zwężenie naczyń wieńcowych serca izolowanego zarówno bijącego rytmicznie, jak i wprawionego w stan migotania komór.

3. Wpływ histaminy na akcję serca wyraża się zasadniczo działaniem depresyjnym, spowodowanym przy współdziałaniu mechanizmu zwężającego naczynia wieńcowe.

4. Serce królika jest bardzo czułe na histaminę, albowiem reaguje już wyraźnie na minimalną dawkę 0,01  $\mu\text{g}$ .

#### PISMIENNICTWO

1. Czubalski F., Kordecki R., Panasewicz J.: O działaniu małych dawek histaminy na czynność izolowanego i nieizolowanego serca. *Acta Physiol. Pol.* 5, 365—370, 1954.
2. Einis W.: cyt. wg Feldberg W., Schilf E.: *Histamin*, J. Springer, Berlin 1930, s. 222.
3. Gunn J.: cyt. wg Feldberg W., Schilf E.: *Histamin*, J. Springer, Berlin 1930, s. 298.
4. Lecomte J., Mazzella H., Vanremoortere E.: Action des anti-histaminiques de synthese et des anesthesiques locaux sur le debit coronarien du coeur isole du lapin. *Arch. Intern. Physiol.* 60, 8—24, 1952.



5. Vanremoortere F., Mazzella H., Lecomte J.: Action de l'histamine sur le débit coronarien du coeur isolé du lapin, en fibrillation ventriculaire. Arch. Intern. Physiol. 59, 471—472, 1951.
6. Viotti A.: cyt. wg Feldberg W., Schilf E.: Histamin. J. Springer, Berlin 1930, s. 298.
7. Went I., Varga E., Szücs E., Feher O.: Eine Analyse der „sympathomimetischen“ Wirkung des Histamins an isolierten Säugetierherzpräparaten. Acta Physiol. Hungarica 5, 121—130, 1954.

## РЕЗЮМЕ

Автор в настоящей работе занялся исследованием действия гистамина на коронарные сосуды и деятельность сердца. Исследования проводились на 25 изолированных по методу Лангендорфа сердцах кролика.

Замедление течения перфузионной жидкости в венечных сосудах сердца появлялось одновременно с наступлением изменений в кардиографическом изображении деятельности сердца и то независимо от ее характера.

Гистамин независимо от величины доз вызывает сужение венечных сосудов изолированного сердца, как бьющего ритмически, так и при искусственно вызванном мерцании желудочков. Влияние гистамина на деятельность сердца в основном имеет характер подавляющего действия, вызванного при соучастии механизма суживающего коронарные сосуды.

Сердце кролика очень чувствительно к гистамину, так как реагирует вполне отчетливо на самые минимальные дозы (0,01  $\mu\text{g}$ ).

Рис. 1. Кимограмма иллюстрирует эффект действия 100  $\mu\text{g}$  гистамина. Обозначения сверху: акция сердца, запись капель перфузионной жидкости, сигнал определяющий время подачи гистамина, сигнал времени.

Рис. 2. Эффект действия 500  $\mu\text{g}$  гистамина. Исходные величины обозначены как 100%. Стрелка, момент начала подачи исследуемой дозы. Обозначения как на рис. 1.

Рис. 3. Эффект действия 0,1  $\mu\text{g}$  гистамина. Инотропные отрицательные изменения, уменьшение количества капель, вытекающей из коронарных сосудов сердца питательной жидкости. Обозначения как на рис. 1.

Рис. 4. Эффект действия 1  $\mu\text{g}$  гистамина. На ординате сверху представлены величины: скорость вытекания капель перфузионной жидкости, определяемая в десятисекундных интервалах, ритм работы сердца в одну минуту, амплитуда сокращений в мм. Обозначения как на рис. 2.

Рис. 5. Влияние 1  $\mu\text{g}$  гистамина на изолированное сердце кролика. Исключительный случай увеличения амплитуды сокращений сердца. Обозначения как на рис. 2 и 4.

Рис. 6. Эффект действия 0,1  $\mu\text{g}$  гистамина на венечные сосуды изолированного сердца, находящегося в состоянии мерцания желудочков. Отчетливое замедление течения жидкости в коронарных сосудах. Обозначения как на рис. 1.

Рис. 7. Эффект действия дозы 0,1  $\mu\text{g}$  гистамина в условиях мерцания желудочков изолированного сердца. Стрелка — момент подачи исследуемой дозы гистамина. Скорость вытекания капель перфузионной жидкости, определяемая в десятисекундных интервалах.

Рис. 8. Эффект действия 1  $\mu\text{g}$  гистамина на сердце, находящееся в состоянии мерцания желудочков. Обозначения как на рис. 7. Более высокая доза вызывает еще сильнейшее замедление течения в венечных сосудах.

---

## S U M M A R Y

The effect of histamine on the coronary vessels and action of the heart was studied on 25 hearts of rabbits isolated by the Langendorff method.

The retardation of the flow of the perfusion fluid through the coronary vessels occurred simultaneously with a change in the cardiographic picture of the action of the heart, but independently of its character.

Independently of the dosage, histamine produces a contraction of the coronary vessels of the isolated heart; this is true both of the normally beating heart and of that in the condition of ventricular fibrillation.

The influence of histamine on the action of the heart is characterized by a depressive action, to which the mechanism which contracts the coronary vessels contributes.

The heart of the rabbit is very sensitive to histamine and shows a distinct response to the minimum dose of 0.01  $\mu\text{g}$ .