

ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN — POLONIA

VOL. XXIII, 11

SECTIO D

1968

Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr Wiesław Hołobut

Stanisław Zbigniew ŁOZOWSKI

**Wpływ jednoczesnego i opóźnionego działania histaminy  
na noradrenalinowy rozkurcz jelita cienkiego królika**

Влияние одновременного и позднейшего введения гистамина на расслабляющую  
деятельность норадреналина в тонкой кишке у кроликов

The Influence of Simultaneous and Belated Effect of Histamine on Noradrenaline  
Relaxation of the Small Intestine in the Rabbit

Współdziałanie różnych substancji biologicznie czynnych w ich działaniu na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego było przedmiotem licznych badań, których celem jest poznanie mechanizmu czynności motorycznych tego narządu oraz oddziaływania substancji o działaniu przeciwnym na mięśniówkę jelitową (4, 5, 6, 15, 22, 27, 28).

Obserwacji dotyczących współdziałania katecholamin i histaminy na mięśniach gładkich przewodu pokarmowego dokonali Kosterlitz i Robinson oraz Beleslin i Varagić. Podając histaminę na tle pełnego efektu rozkurczowego adrenaliny i noradrenaliny na wyosobnione jelito cienkie świnki morskiej stwierdzili oni, że histamina nie przywracała aktywności ruchowej jelita, zahamowanej przez te aminy. Ci sami autorzy obserwowali występujące niekiedy w warunkach łączności jelita z całością ustroju, pobudzające działanie histaminy na odruchową czynność perystaltyczną jelita cienkiego świnki morskiej zablokowanej uprzednio przez katecholaminy. Beleslin badał również wpływ noradrenaliny na następcze reakcje histaminowe jelita cienkiego świnki morskiej i stwierdził, że efekt ich zależy od rodzaju odcinka jelita. Końcowy odcinek jelita cienkiego (*ileum terminale*) nie reagował na histaminę, podczas gdy inne odcinki wykazywały skurcz histaminowy mimo uprzednio podanej noradrenaliny.

W dotychczasowych pracach badano współdziałanie histaminy i katecholamin przez wywieranie wpływu jednego środka na wyrażony w pełni efekt wywołany działaniem drugiego, nie uwzględniając zachodzących w czasie zmian pobudliwości mięśnia gładkiego obserwowanych podczas jego aktywności skurczowej (16).

W związku z tym wydało się interesujące podjęcie dalszych badań nad współdziałaniem katecholamin i histaminy na mięśniówkę gładką przewodu pokarmo-

wego, przeprowadzając je zarówno przy ściśle jednoczesnym podaniu tych środków, jak również z drugiej strony stosując histaminę w dokładnie określonym odstępie czasu od chwili podania noradrenaliny.

#### METODYKA

Badania wykonano na 15 królikach samcach, wagi od 1,80 do 2,50 kg. Do badania pobierano końcowy odcinek jelita cienkiego, który po przemyciu płynem Tyroda dzielono na odcinki długości 3 cm. Doświadczenia wykonywano według metody Magnusa, na zestawie aparatury Jaqueta do badania wyosobnionych narządów. Jako płynu odżywczego używano roztworu Tyroda przy stałym dopływie tlenu i stałym pH, wynoszącym w poszczególnych doświadczeniach od 7,2 do 7,4. Łażnię wodną utrzymywano w stałej temperaturze wynoszącej 36,8°C. Skurcze badanego odcinka jelita rejestrowano w warunkach izotonicznych przy pomocy dźwigni dwuramiennej i pisaka czołowego.

Jako ciał czynnych używano wodnych roztworów noradrenaliny (Levonor "Polfa") i histaminy (Histaminum hydrochloricum "Schuchardt"), które w objętości 0,5 ml wprowadzono do naczynia zawierającego 60 ml płynu odżywczego. Noradrenalinę podawano w dawce 0,01 mg a histaminę w dawce 5 mg.

W pierwszej serii doświadczeń podawano równocześnie noradrenalinę i histaminę. W drugiej serii histaminę podawano 5 sek. później po podaniu noradrenaliny. W doświadczeniach kontrolnych podawano wyłącznie noradrenalinę lub histaminę. W porównywaniu działania tych dwu środków na mięśnie gładkie jelita brano pod uwagę zmiany napięcia mięśniówki odnoszone do poziomu napięcia rozkurczowego czynności spontanicznej jelita przed zadziałaniem badanymi środkami.

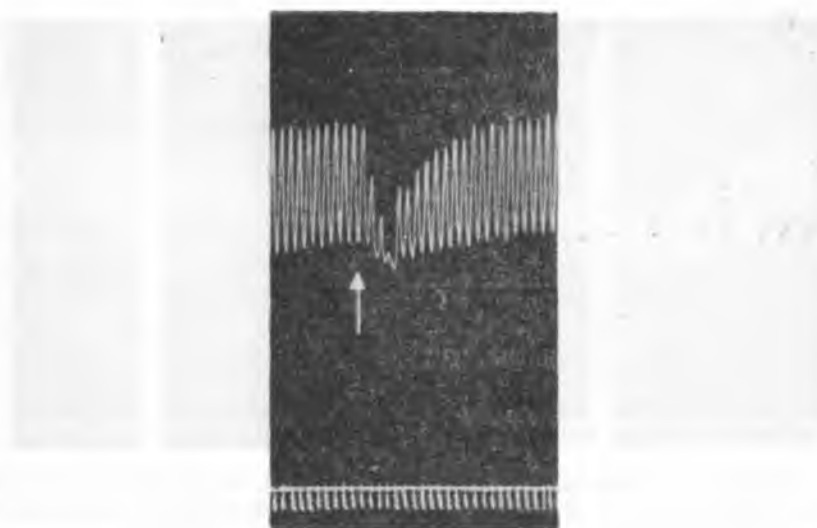
#### WYNIKI

Wyosobniony odcinek jelita cienkiego królika wykazuje dużą ruchliwość spontaniczną, charakteryzującą się regularnymi i rytmicznymi skurczami o stałej amplitudzie i napięciu.

Podanie noradrenaliny do płynu odżywiającego jelito cienkie wywołuje przejściowo spadek napięcia mięśni gładkich oraz zmniejszenie amplitudy skurczów spontanicznych (ryc. 1). Maksymalna zmiana napięcia występowała w 20 sek. od momentu podania noradrenaliny, po czym napięcie powoli wzrastało i osiągało poziom wyjściowy w ciągu 60 sek.

Podanie histaminy do płynu odżywiającego wyosobniony odcinek jelita powoduje skurcz o bardzo szybkiej fazie narastania i długotrwałej fazie rozkurczu (ryc. 2). Napięcie mięśni gładkich osiąga wartość maksymalną między 20 a 30 sek. od momentu podania histaminy a następnie powoli opada, osiągając połowę swej maksymalnej wartości w 6 minucie a poziom spoczynkowy dopiero w 13 minucie.

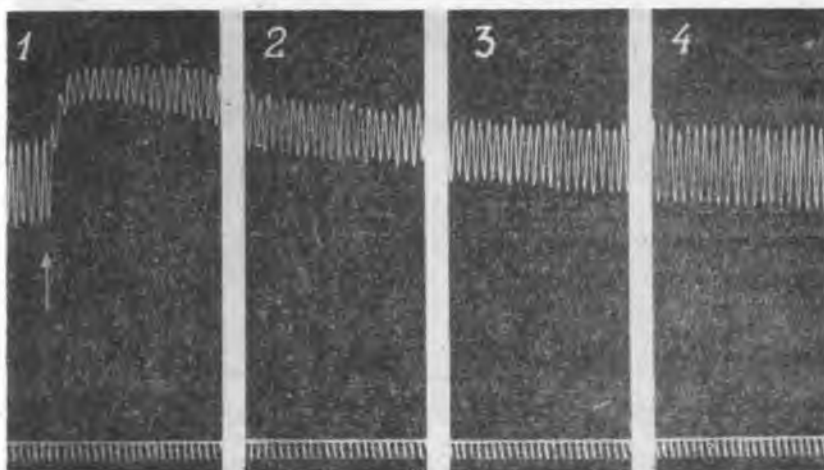
Równoczesne podanie noradrenaliny i histaminy powoduje rozkurcz badanego odcinka jelita (ryc. 3). Napięcie mięśni gładkich szybko spada



Ryc. 1. Wpływ noradrenaliny na wyosobniony odcinek cienkiego jelita królika. Oznaczenia od góry: zapis skurczów spontanicznych jelita, sygnał czasu 5 sek.

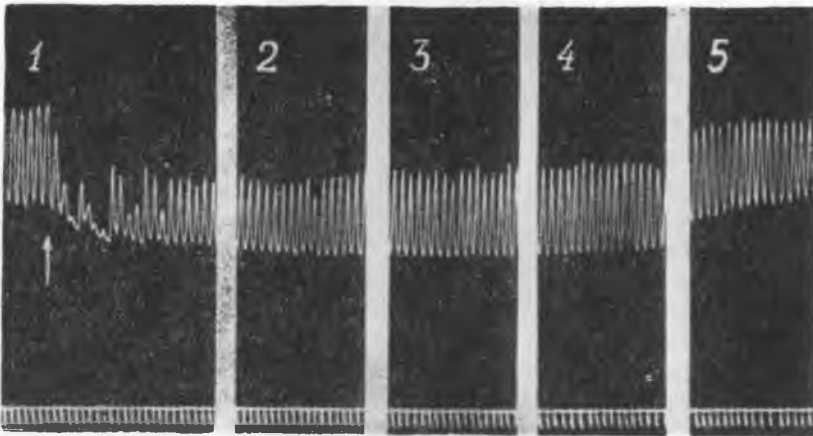
Strzałka (↑) oznacza moment podania noradrenaliny (0,01 mg)

The effect of noradrenaline on the isolated small intestine of a rabbit. Data from above downwards: kymogram of pendular movements of the intestine, time marker 5 sec. Arrow (↑) denotes application of noradrenaline (0.01 mg)

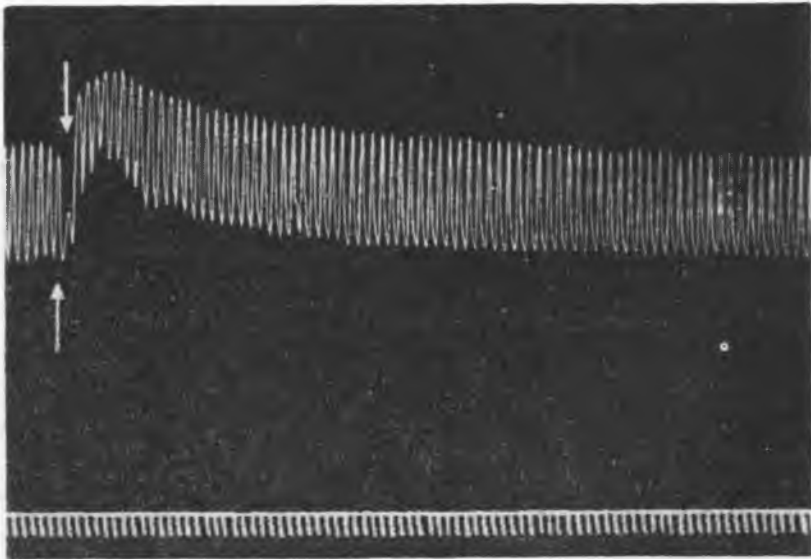


Ryc. 2. Wpływ histaminy na jelito królika. Odstępy między odcinkami 1, 2, 3, 4 wynoszą 90 sek. Oznaczenia jak na ryc. 1. Strzałka (↑) oznacza moment podania histaminy (5 mg)

The effect of histamine on the intestine. Intervals between sections 1, 2, 3, 4 are 90 sec. Data as in Fig. 1. Arrow(↑) denotes application of histamine (5 mg)



Ryc. 3. Wpływ równoczesnego podania noradrenaliny i histaminy na jelito królika. Odstęp między odcinkami 1, 2, 3, 4, 5 wynosi 120 sek. Oznaczenia jak na ryc. 1. Strzałka ( $\uparrow$ ) oznacza moment podania noradrenaliny (0,01 mg) i histaminy (5 mg).  
 The effect of simultaneous application of noradrenaline and histamine on the intestine. Intervals between section 1, 2, 3, 4, 5 are 120 sec. Data as in Fig. 1. Arrow ( $\uparrow$ ) denotes application of noradrenaline (0.01 mg) and histamine (5 mg)

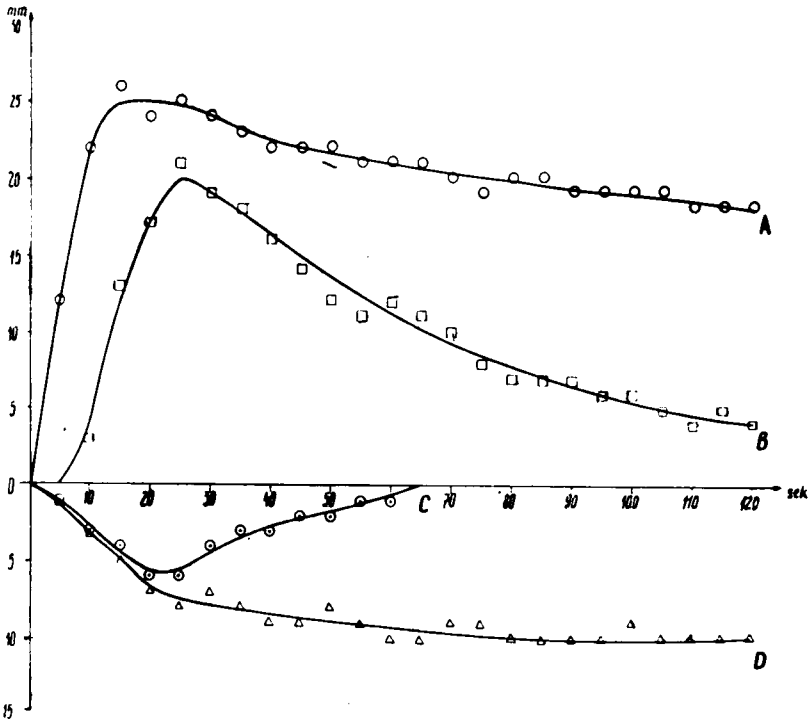


Ryc. 4. Wpływ opóźnionego o 5 sek. podania histaminy w stosunku do uprzednio podanej noradrenaliny na jelito królika. Oznaczenia jak na ryc. 1. Strzałka ( $\uparrow$ ) oznacza moment podania noradrenaliny, strzałka w dół ( $\downarrow$ ) oznacza moment podania histaminy

The effect of histamine on the intestine pretreated 5 seconds earlier with noradrenaline. Data as in Fig. 1. Arrow denotes application of noradrenaline ( $\uparrow$ ) and histamine ( $\downarrow$ )

i maksymalną wartość osiąga między 60 a 90 sek., utrzymując się na tym poziomie przez 12 minut. Następnie obserwuje się powolny wzrost napięcia osiągający poziom wyjściowy w 16 minucie.

Histamina podana 5 sek. później niż noradrenalina powoduje skurcz jelita (ryc. 4). W momencie podawania histaminy napięcie mięśniówki jelita jest jeszcze nie zmienione podczas gdy amplituda skurczów samoistnych uległa już częściowej redukcji pod wpływem działania noradrenaliny. Działając na jelito w tym stanie, histamina powoduje szybki wzrost napięcia mięśni, które maksymalną wartość osiąga w 20 sek. od chwili jej podania. Następnie napięcie zmniejsza się, początkowo



Ryc. 5. Zmiany napięcia mięśni gładkich wyosobnionego jelita cienkiego królika wywołane osobno histaminą (krzywa A) i noradrenaliną (krzywa C) oraz przy działaniu równoczesnym (krzywa D) i przy działaniu opóźnionym histaminy w stosunku do noradrenaliny (krzywa B). Oś rzędnych — zmiany napięcia mięśniówki gładkiej jelita, oś odciętych — czas w sek.

Każdy punkt krzywej jest średnią uzyskaną z 15 doświadczeń.

Changes of muscular tonus of the intestine caused by histamine (curve A) and noradrenaline (curve C) applied separately, simultaneously (curve D), and the application of noradrenaline prior to administration of histamine (curve B). Ordinate — values of tonus in mm, abscissa — time in seconds. Every point of the curves corresponds to arithmetic mean of 15 experiments.

szybko, osiągając połowę maksymalnej wartości po 60 sek., później powoli opada do wartości spoczynkowej osiągając ją w 6 minucie.

Średnie zmiany napięcia mięśni gładkich jelita otrzymane w doświadczeniach pod wpływem działania histaminy i noradrenaliny podanych osobno (krzywe A i C) i równocześnie (krzywa D) oraz pod wpływem histaminy działającej na jelito pozostające pod wpływem działania noradrenaliny (krzywa B) przedstawiono graficznie na ryc. 5. Wykres obejmuje zmiany napięcia mięśni gładkich obserwowane w ciągu 2 minut od chwili zadziałania tymi substancjami na jelito. Wszystkie punkty wykreślające krzywe są średnimi z 15 doświadczeń. Z przebiegu krzywych A i C wynika, że noradrenalina i histamina działają względem siebie przeciwstawnie, gdyż noradrenalina powoduje spadek napięcia, a histamina wzrost napięcia mięśni gładkich jelita. Poza tym widać, że przy podaniu równoczesnym tych środków (krzywa D) napięcie zmniejsza się i przedłuża w porównaniu z rozkurczem po samej noradrenalinie (krzywa C). Spadek napięcia w okresie rozkurczu w obydwu przypadkach przebiega prawie równoległe w czasie do około 25 sek., po czym kierunki zmian napięcia rozchodzą się. Od tego momentu napięcie mięśniówki pod wpływem działania samej noradrenaliny zaczyna wzrastać, podczas gdy napięcie pod działaniem obu substancji podanych równocześnie w dalszym ciągu jeszcze obniża się. Gdy napięcie po samej noradrenalinie wraca już do stanu spoczynkowego (60 sek.) napięcie pod wpływem równoczesnego działania obu środków osiąga w tym czasie najmniejszą wartość, a następnie utrzymuje się na tym poziomie. Krzywa B przedstawia zachowanie się napięcia przy podaniu histaminy 5 sek., po noradrenalinie. Podanie histaminy po noradrenalinie odwraca kierunek zmian napięcia mięśni gładkich wywołanych jednoczesnym podaniem tych środków (krzywa D). Histamina w tym wypadku wywołuje wzrost napięcia jelita, który jest mniejszy i bardziej krótkotrwały w porównaniu ze wzrostem napięcia po samej histaminie (krzywa A).

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

W czasie badań nad współdziałaniem noradrenaliny i histaminy przeprowadzonych na jelicie cienkim królika stwierdzono, że w przypadku opóźnionego działania histaminy w stosunku do uprzednio podanej noradrenaliny, ta ostatnia wykazywała cechy antagonisty względem histaminy. Działanie antagonistyczne polegało na zmniejszeniu, w porównaniu ze skurczem kontrolnym, histaminowego wzrostu napięcia mięśni zachodzącego po 5 sek. od chwili uprzedniego podania noradrenaliny (krzywa B). Natomiast przy równoczesnym podaniu tych środków histamina potęgowała rozkurczowe działanie noradrenaliny, gdyż spadek napięcia

mięśni był większy i trwał wielokrotnie dłużej w porównaniu z rozkurczem kontrolnym wywołanym samą noradrenaliną (krzywa D).

Stwierdzony antagonizm noradrenaliny w stosunku do histaminy na jelicie cienkim królika *in vitro* jest w zasadzie zgodny z wynikami badań Kosterlitz'a i wsp. oraz Beleslina i wsp. otrzymanymi na jelicie cienkim świnki morskiej *in vitro* oraz *in situ*. Należy zwrócić uwagę, że Beleslin (5) obserwował antagonizm między noradrenaliną i histaminą tylko na końcowym odcinku jelita cienkiego świnki morskiej.

Aby określić charakter zaobserwowanego antagonizmu i potęgowania między noradrenaliną i histaminą należy rozpatrzyć mechanizm działania tych środków na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego. Mechanizm rozkurczu mięśni gładkich, wywołanego przez katecholaminy polega na bezpośrednim działaniu na metabolizm węglowodanowy komórki mięśni gładkich (2, 3, 19, 21, 23, 29) zapoczątkowujący proces obciążenia komórki potasem (7), doprowadzając w efekcie do zmniejszenia pobudliwości mięśni gładkich i wytworzenia hiperpolaryzacji błony komórkowej (8).

Spazmogenny efekt histaminy tłumaczono albo mechanizmem mięśniowym (11, 13), albo nerwowym (1, 25). Inni badacze uważają, że skurcz histaminowy mięśni gładkich przewodu pokarmowego jest wywołany jednoczesnym uczynnieniem komponenty nerwowej i mięśniowej (20, 24). Skurcz histaminowy mięśni jelitowych jest wywołany wejściem wapnia do komórki mięśniowej oraz równoczesnym przesunięciem jonów sodu i potasu przez błonę komórkową, doprowadzając do jej depolaryzacji (9, 10).

Zaobserwowano poza tym, że histamina w pewnych warunkach blokowania wywołuje rozkurcz mięśni gładkich przewodu pokarmowego wskazujący na jego adrenergiczne pochodzenie (20, 25). Natomiast F i s h l o c k i P a r k s stwierdzili bezpośrednio rozkurczowe działanie histaminy na wyosobnionym ludzkim jelicie grubym, nie poddanym działaniu żadnych innych środków. Na możliwość istnienia specjalnego układu histaminergicznego w układzie sympatycznym zaopatrującym przewód pokarmowy zwrócił uwagę E u l e r. Autor ten wysunął hipotezę, że histamina jest mediatorem w układzie sympatycznym. Hipotezę tę podtrzymuje S i n g h, która otrzymała rozkurcz mięśni żołądka żaby w wyniku drażnienia nerwu błędnego i stwierdziła, że był on wywołany połączonym wydzielaniem katecholamin i histaminy. Hipoteza powyższa jak i wyniki doświadczeń ostatnich lat przeprowadzonych przez W e n t a i wsp. na wyosobnionych sercach królika i szczura, świadczących o uwalnianiu się substancji adrenalinopodobnych pod wpływem histaminy oraz dane H o ł o b u t a, stwierdzające u psów podwyższenie poziomu noradrenaliny we krwi pod wpływem podania histaminy, wskazują bardzo

wyraźnie na istotne fizjologiczne powiązania czynnościowe histaminy i amin katecholowych. Mogą one być wyjaśnione zarówno znanym od dawna antagonizmem czynnościowym, występującym w naszych doświadczeniach bardzo wyraźnie w pomniejszonym pohistaminowym efekcie skurczowym na tle uprzednio podanej noradrenaliny (krzywa B), jak również i w synergizmie czynnościowym, występującym w pogłębionym i przedłużonym efekcie rozkurczowym przy równoczesnym działaniu na jelito obu amin biogennych (krzywa D). O ile w pierwszym wypadku skurcz histaminowy hamowany jest przez uprzednio podaną noradrenalinę, to w drugim przypadku, przy równoczesnym podaniu noradrenaliny i histaminy, rozkurcz noradrenalinowy pogłębia się i przedłuża, stwarzając logiczne przesłanki do przypuszczenia, że histamina przyczynia się w myśl mechanizmów ujawnionych przez Wenta i wsp. oraz przez Hołobuta, do jeszcze większego podniesienia poziomu noradrenaliny przez dodatkowe jej wydzielanie z adrenergicznych zakończeń nerwowych samego badanego narządu.

### Wnioski

1. Badano współdziałanie noradrenaliny i histaminy na wy osobnym jelicie cienkim królika, stosując jednoczesne podanie obu środków oraz stosując histaminę z opóźnieniem w stosunku do momentu podania noradrenaliny.

2. Histamina potęgowała rozkurczowy efekt noradrenaliny przy równoczesnym podaniu tych środków, prawdopodobnie w wyniku zablokowania działania skurczowego histaminy oraz nakładania się działania rozkurczowego noradrenaliny podanej oraz noradrenaliny wydzielonej dodatkowo pod wpływem histaminy z adrenergicznych zakończeń jelita.

3. Noradrenalina zmniejszała skurczowy efekt następczego działania histaminy, przypuszczalnie na skutek antagonizmu czynnościowego, zachodzącego w tych warunkach pomiędzy oboma środkami.

### PISMIENICTWO

1. Ambache N.: *J. Physiol.* **110**, 164—172, 1951.
2. Axelsson J., Bueding E., Bülbring E.: *J. Physiol.* **148**, 62—63 P, 1959.
3. Axelsson J., Bueding E., Bülbring E.: *J. Physiol.* **156**, 357—374, 1961.
4. Bass A. D., Setliff J. A.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **130**, 469—473, 1960.
5. Beleslin D.: *Acta Med. Jugosl.* **15**, 136—143, 1951.
6. Beleslin D., Varagić V.: *Arch. int. Pharmacodyn.* **148**, 123—134, 1964.
7. Burn G. V. R., Bülbring E.: *J. Physiol.* **131**, 690—703, 1956.



8. Burnstock G.: *J. Physiol.* **143**, 183—194, 1958.
9. Carron C.: *J. Physiol.* **59**, 17, suppl. 1967.
10. Daniel E. E.: *Ann. Rev. Pharmacol.* **4**, 189—222, 1964.
11. Emmelin N., Feldberg W.: *J. Physiol.* **106**, 482—502, 1947.
12. Euler U. S. von: *Acta Physiol. Scand.* **19**, 85—95, 1949.
13. Feldberg W. S.: *J. Physiol.* **113**, 485—505, 1951.
14. Fishlock D. J., Parks A. G.: *Brit. Med. J.* **5358**, 666—667, 1963.
15. Former J. B., Lehrer D. N.: *J. Pharm. Pharmacol.* **18**, 642—656, 1966.
16. Herlinger D. J., Lülmann H., Schuh F.: *Arch. Pharmacol. und Exptl. Pathol.* **256**, 348—359, 1967.
17. Hołobut W.: *Arch. int. Pharmacodyn.* **163**, 32—37, 1966.
18. Kosterlitz H. W., Robinson J. A.: *J. Physiol.* **136**, 249—262, 1957.
19. Laborit H., Brue F.: *C. R. Soc. Biol.* **156**, 234—237, 1962.
20. Lévy J., Michel-Ber E.: *J. Physiol.* **46**, 11—24, 1954.
21. Lundholm-Mohme E.: *Acta Physiol. Scand.* **29**, 108, suppl. 1953.
22. Łozowski S. Z.: *Acta Physiol. Polon.* **17**, 945—955, 1966.
23. Matray F.: *Path. Biol.* **8**, 2107—2112, 1960.
24. Parrot J. L., Thouvenot J.: *J. Physiol.* **49**, 1149—1170, 1957.
25. Paton W. D. M., Vane J. R.: *J. Physiol.* **165**, 10—46, 1963.
26. Singh I.: *J. Physiol.* **59**, 245—250, 1967.
27. Sjöstrand N.: *Acta Physiol. Scand.* **49**, 57—61, 1960.
28. Sjöstrand N.: *Acta Physiol. Scand.* **52**, 343—349, 1961.
29. Sutherland E. W., Rall T. W.: *Pharmacol. Rev.* **12**, 265—289, 1960.
30. Went I., Varga E., Szucs E., Feher O.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. Exper. Path. u. Pharmakol.* **215**, 129—132, 1952.

Otrzymano 11 IX 1968.

## РЕЗЮМЕ

Исследования проводились на гладких мышцах изолированной тонкой кишки кроликов. Изучаемые вещества вводились в 60 мл раствора Тирода отдельно, одновременно или гистамин вводился позже, чем норадреналин. Гистамин (5 мг), подаваемый отдельно, вызывал сильное, продолжительное сокращение кишки, а норадреналин (0,01 мг) — временное её расслабление. При одновременной подаче норадреналина и гистамина наблюдалось продолжительное расслабление кишки, в начале которого мышечный тонус быстро понижался и достигнув максимальной величины оставался на этом уровне в течение 12 минут. Норадреналин, введенный на 5 сек. раньше гистамина, уменьшал сократительный эффект его последующего действия, во время которого тонус гладких мышц был меньше и возвращался к исходному уровню в два раза быстрее, чем контрольные сокращения.

Проведенные исследования указывают, что предварительно введенный норадреналин влияет антагонистически на последовательное

сократительное действие гистамина, тогда как при одновременном введении обоих веществ гистамин усиливает расслабляющее действие норадреналина. Автор считает, что торможение норадреналином гистаминного сокращения кишки происходит вследствие функционального антагонизма между этими веществами. Усиление гистамином норадреналинового расслабления является, по-видимому, результатом блокирования сократительного действия гистамина, зависящим от суммирования расслабляющего действия введенного норадреналина и норадреналина, выделенного из адренергических нервных окончаний под влиянием гистамина.

### S U M M A R Y

The interaction of noradrenaline and histamine in isolated small intestines of rabbits was studied. The experiments were carried out under isotonic conditions in 60 ml of Tyrode's solution. Histamine and noradrenaline were administered separately, simultaneously, and noradrenaline was given prior to histamine. When given separately, histamine in a dose of 5 mg caused contraction of the small intestine. Noradrenaline in a dose of 0.1 mg caused relaxation of the intestine. Simultaneous administration of noradrenaline and histamine resulted in longlasting relaxation; the muscle tension dropped fast and after reaching the lowest value it maintained this level for 12 minutes. The administration of noradrenaline five seconds prior to the application of histamine reduced contractile activity of the small intestine. The increase of muscle tension was smaller than in the case of noradrenaline, and its period of decrease to the initial level was observed to be twice shorter when compared with that in control rabbits. The results have shown that the administration of noradrenaline prior to histamine has an antagonistic effect on the subsequent contractile activity of histamine. Simultaneous administration of histamine with noradrenaline intensified the relaxing effect of noradrenaline. The observations suggest that the inhibition of histamine contraction by noradrenaline is due to the active antagonism of the two substances. Increased noradrenaline relaxation by histamine is possibly due to the blocking of the contractile activity of histamine and, especially, to the synergy between the noradrenaline applied and that released by adrenergic nerve endings under the influence of histamine.