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

Jarosław BILLEWICZ-STANKIEWICZ,
Dionizy GÓRNY i Michał CZERMIŃSKI

Histamina a oddychanie tkankowe

Роль гистамина в тканевом дыхании

Histamine and tissue respiration

Wyrażony przez niektórych autorów pogląd, że histamina względnie ciała histaminopodobne uwalniać się mają w przebiegu wstrząsu urazowego, nasuwa pytanie, jaki jest wpływ histaminy na oddychanie tkankowe i czy powstające w przebiegu wstrząsu zmniejszenie zużycia tlenu nie jest częściowo związane z działaniem histaminy na procesy oksydacyjne. Zagadnienie powyższe wyłoniło się również w związku ze stwierdzeniem przez Hołobuta i Sławika wpływu histaminy na zakończenia nerwowe w zatoce tętnicy szyjnej. Powstało pytanie, czy histamina nie oddziałuje na metabolizm tkanki nerwowej i czy zmiany te nie powodują wahań w zużyciu tlenu w obrębie tej tkanki.

W dostępnym nam piśmiennictwie znaleźliśmy pracę Gyermeka. Autor ten stwierdził, że zużycie tlenu przez szczury, uśpione uretanem, znacznie wzrasta po podskórnym podaniu histaminy w ilości 8—10 mg/kg wagi, gdy temperatura otoczenia wynosi 30°C. Widoczny jest przy tym wyraźny wzrost ciepłoty ciała. W temperaturze otoczenia 24°C histamina prowadzi do nieznacznego tylko wzrostu zużycia tlenu, przy czym ciepłota ciała pozostaje niezmienną. W temperaturze 20°C zużycie tlenu nie zmienia się a ciepłota ciała ulega obniżeniu. U szczurów, pozbawionych nadnerczy, histamina nie wzmacnia zużycia tlenu. Działanie histaminy na przemianę materii szczurów wykazuje wahania sezonowe podobne do wahań w działaniu adrenaliny.

Crane i Davis badali zmiany zużycia tlenu błony śluzowej żołądka żaby, występujące pod wpływem histaminy, i stwierdzili, że zużycie tlenu wzrasta równoległe do wzmagania się czynności wydzielniczej.

Jak wynika z obu tych prac, histamina posiada raczej wtórny wpływ na przemianę materii; wzmożenie przemiany materii u szczurów zachodzi tylko w przypadku zachowanych nadnerczy, a więc pośrednio, najprawdopodobniej poprzez wzmożenie wydzielania adrenaliny, która, jak wiadomo, wzmagą procesy utleniania. Żołądek żaby zużywa więcej tlenu w związku ze zwiększoną syntezą i wydzielaniem HCl.

Nie znaleźliśmy w dostępnej nam literaturze prac, które zajmowałyby się bezpośrednim działaniem histaminy na przemianę tkanek izolowanych. Dlatego uważaliśmy za wskazane zajęcie się tym zagadnieniem.

Metodyka i wyniki doświadczeń

Zużycie tlenu tkanek wyosobnionych oznaczaliśmy w atmosferze czystego tlenu w aparaturze Warburga. Wykonane zostały trzy serie pomiarów: pierwsza główna na skrawkach wątroby, dwie inne orientacyjne z zawiesiną komórek wątroby i mózgu. Skrawki wątroby króliczej miały grubość nie przekraczającą 0,3 mm. Grubość skrawków kontrolowana była za pomocą ważenia skrawka i mierzenia jego powierzchni przy uwzględnieniu ciężaru gatunkowego tkanki wątrobowej (Dixon oraz Umbreit, Burris i Stauffer). Skrawki osuszane były bibułą i ważone na wadze torsyjnej. Waga skrawków wahała się w granicach 118—460 mg. Płyn Ringera-Krebsa przygotowywaliśmy przez zmieszanie 100 ml 0,9% NaCl, 2 ml 1,2% KCl, 2 ml 1,76% $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i 20 ml 1,26% NaHCO_3 . Dwutlenek węgla pochłaniany był przez bibułę, zwilżoną trzema kroplami 20% NaOH. Ubywanie tlenu odczytywane było na skalach manometrów w odstępach dziesięciominutowych w ciągu 50—60 minut. Wyniki były przeliczane i wyrażane w zużyciu tlenu w mm^3 na gram tkanki i godzinę. Histaminę dodawaliśmy do płynu Ringera w trzech stężeniach 1 : 6 000, 1 : 5 000 i 1 : 3 000. W równoległe prowadzonych pomiarach kontrolnych warunki doświadczeń były dokładnie takie same, tylko, że nie dodawaliśmy histaminy. Objętość płynu Ringera-Krebsa w naczyn-

kach manometrów wynosiła od 2,5 ml do 3,0 ml w zależności od używanego stężenia histaminy. Wyniki pomiarów podane są w tabelach I, II, III. Średni błąd wartości średniej (σ_M) wahał się w granicach od 4% do 13%. Różnice średnich z pomiarów kontrolnych i pomiarów z dodatkiem histaminy oceniane były sposobem powszechnie stosowanym w statystyce matematycznej. Różnice dzieliliśmy przez średni błąd różnicy $\gamma = \sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}$, a otrzymaną liczbę porównywaliśmy przy pomocy tablic statystycznych Kollera z wartością „t”, odpowiadającą danej liczbie stopni swobody (liczbie pomiarów zmniejszonej o 2). W ten sposób mogliśmy ocenić czy badane różnice są statystycznie istotne, czy też są one tylko przypadkowe, a więc niezależne od działania histaminy.

Druga i trzecia seria pomiarów była przeprowadzona na 30% zawiesinie tkanki wątrobowej (30 g miazgi + 100 ml płynu Ringera-Krebsa) oraz na 20% zawiesinie tkanki mózgowej (20 g miazgi + 100 ml płynu Ringera-Krebsa) białych myszy. Objętość zawiesiny w naczynkach aparatu Warburga wynosiła 1 ml. Pomiaru kontrolne wykonywane były bez histaminy, reszta z dodatkiem histaminy

Tabela I

Lp	Zużycie O ₂ w mm ³ na gram tkanki i godzinę. Wątroba w płynie Ringera-Krebsa (pomiaru kontrolne)	d	d ²	Lp	Zużycie O ₂ w mm ³ na gram tkanki i godzinę. Wątroba w płynie Ringera-Krebsa + histamina 1 : 6000	d	d ²
1	2094,8	- 126,5	16 000	1	2013,2	+ 75,7	5 730
2	2606,2	+ 384,9	148 200	2	1905,8	- 31,7	1 005
3	1963,7	- 257,6	66 036	3	2060	+ 122,5	15 000
$M_1 \pm \sigma M_1 = 2221,3 \pm 195,9$				4	2466,2	+ 528,7	279 500
				5	1533	- 404,5	163 620
				6	1646,7	- 290,8	84 570

$$M_2 \pm \sigma M_2 = 1937,5 \pm 135,3$$

$$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}} = 1,19 : t_r = 4,53.$$

Ponieważ 4,53 > 1,19 różnica

$M_1 - M_2 = 283,8$ jest nieistotna

w stężeniach 1 : 2 000, 1 : 3 000, 1 : 5 000. Tkanki miażdżyliśmy w cylindrycznym naczyniu szklanym z ściśle dopasowanym tłoczkiem. Niedogodność tej metody polega na tym, że przez zmiżdżenie tkanki powoduje się nie tylko dezintegrację poszczególnych elementów tkankowych, lecz również uszkodzenie struktury komórek, co pociągało za sobą osłabienie czynności szeregu enzymów tkankowych. Poza tym uzyskana zawiesina w trakcie pipetowania bardzo szybko sedymentowała, co było przyczyną nie zupełnie równomiernego rozmieszczenia masy miazgi tkankowej w poszczególnych próbkach. Ponieważ jednak błąd systematyczny przy pobieraniu próbek kontrolnych i „badanych” w poszczególnych seriach był ten sam, wyniki, które otrzymaliśmy, pomimo znacznego rozsiewu wzięliśmy pod uwagę jako uzupełniające do tych, które uzyskane zostały na skrawkach. Pomiaru zużycia tlenu przez zawiesiny tkankowe nie wykazały jakichkolwiek istotnych różnic, występujących pod wpływem histaminy, ani też stałej kierunku zmiany w obrębie wahań statystycznie nieistotnych.

Tabela II

Lp	Zużycie O ₂ w mm ³ na gram tkanki i godzinę. Wątroba w płynie Ringera—Krebsa (pomiar kontrolne)	d	d ²	Lp	Zużycie O ₂ w mm ³ na gram tkanki i na godzinę. Wątroba w płynie Ringera—Krebsa + histamina 1 : 5000	d	d ²
1	1063,7	— 516,8	267100	1	1058,7	— 393,2	154600
2	1541,2	— 39,3	1544	2	1032	— 419,9	176500
3	2061,5	+ 481	231400	3	1352,6	— 99,3	9860
4	1655,6	+ 75,1	564	4	1944,7	+ 492,8	242900
$M_1 \pm \sqrt{\sigma M_1} = 1580,5 \pm 204,2$				5	1550,7	+ 98,8	9761
				6	1671,6	+ 219,7	48260
				7	1552,8	+ 100,9	10190

$$M_2 \pm \sqrt{\sigma M_2} = 1451,9 \pm 125,5$$

$$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{\sigma M_1^2}{2} + \frac{\sigma M_2^2}{2}}} = 0,53 : t_0 = 4,09. \text{ Ponieważ } 4,09 > 0,53 \text{ różnica}$$

$$M_1 - M_2 = 128,6 \text{ jest nieistotna}$$

Tabela III

Lp	Zużycie O ₂ w mm ³ na gram tkanki i na godzinę. Wątroba w płynie Ringera— Krebsa (pomiar- y kontrolne)	d	d ²	Lp	Zużycie O ₂ w mm ³ na gram tkanki i na godzinę. Wątroba w płynie Ringera— Krebsa + histami- na 1 : 3000	d	d ²
1	1798,4	— 16,25	264	1	1645	— 244,8	59930
2	1837,7	+ 23,05	531,3	2	1738	— 151,8	23043
3	2080,8	+266,15	70870	3	2200,9	+ 311,1	96160
4	1963,6	+148,95	22200	4	1998	+ 108,2	11700
5	2022,6	+207,95	43260	5	1872,8	— 17	289
6	2136,6	+321,95	103000	6	1771,2	— 118,6	14060
7	2140,7	+326,05	106400	7	1997,9	+ 108,1	11680
8	1490,4	—324,25	105200	8	1609,3	— 280,5	78680
9	2462	+647,35	419100	9	2605,4	+ 715,6	512100
10	2196	+381,35	144700	10	2108,3	+ 218,5	47730
11	1766,7	— 47,95	2299	11	1573,6	— 316,2	99990
12	771,6	—1043,5	1088000	12	1363,5	— 526,3	277000
13	1923,4	+108,75	11830	13	1889,3	— 0,5	0,25
				14	2084,4	+ 194,6	37870

$$M_1 \pm \sqrt{\sigma M_1} = 1814, \pm 116,5$$

$$M_2 \pm \sqrt{\sigma M_2} = 1889,8 \pm 83,5$$

$$\frac{M_2 - M_1}{\sqrt{\frac{\sigma M_1^2}{2} + \frac{\sigma M_2^2}{2}}} = 0,52 : t_{25} = 3,33. \text{ Poniewa\z}z 3,33 > 0,52 \text{ r\o}wnica$$

$$M_2 - M_1 = 75,1 \text{ jest nieistotna}$$

Omówienie wyników

Jak wynika z danych wszystkich serii doświadczeń, różnice wartości średnich zużycia tlenu pomiarów kontrolnych i pomiarów z dodatkiem histaminy nie są istotne w znaczeniu statystyki matematycznej. Na podstawie tego możemy wyciągnąć wniosek o znaczeniu ogólnym, że zużycie tlenu przez skrawki izolowanej

tkanki wątrobowej, jak również przez zawiesinę komórek wątroby oraz układu nerwowego, nie ulega zmianie pod wpływem histaminy.

Wyniki nasze, jako uzyskane na tkankach wyosobnionych, znajdujących się poza ustrojem w warunkach środowiska sztucznego, wymagają ostrożnego wnioskowania. Tym nie mniej, jeżeli uwzględnimy dane prac Gyermeka oraz Crane'a i Davisa, wspomniane we wstępie, i zestawimy z naszymi wynikami, to można uznać za pewne, że w warunkach pracy ustroju, jako całości, histamina nie wywołuje w tkankach zmian zużycia tlenu. Działanie histaminy na tkanki nie jest więc związane z tlenową fazą metabolizmu, co zdaje się być w zgodzie z danymi E. Miętkiewskiego (doniesienie ustne na I Konf. Pol. Tow. Fizjol. w Lublinie), że hypotensyjny efekt histaminy nie ulega zmianie w przebiegu hypotermii u psa, podczas gdy zużycie tlenu wyraźnie zmniejsza się.

Streszczenie

W pracy niniejszej wykonano przy pomocy aparatu Warburga pomiary zużycia tlenu przez skrawki wątroby królika, przy czym nie stwierdzono, aby histamina w stężeniach 1:3 000—1:6 000 powodowała zmiany w zużyciu tlenu przez tkankę wątroby. Podobne wyniki uzyskano w pomiarach na zawiesinach komórek wątroby i układu nerwowego białych myszy.

PIŚMIENNICTWO

1. Crane E. E., Davis R. E.: *Bioch. J.* **49**, 169—175 (1951).
2. Dixon M.: *Manometric Methods*. III Ed. Cambridge 1951.
3. Gyermek L.: *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **209**, 456—464 (1950).
4. Hołobut W., Sławik Z.: *Annales UMCS sect. D* **6**, 361 (1951).
5. Koller S.: *Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen*. Dresden 1943.
6. Umbreit W. W., R. H. Burris, J. F. Stauffer: *Manometric techniques and tissue metabolism*. Minneapolis 1951.

РЕЗЮМЕ

Авторы занялись исследованием в аппарате Варбурга потребления кислорода срезками печеночной ткани кроликов, а также суспензией (взвесью) клеток нервной ткани и печени белых мышей. Гистамин, добавленный к раствору Рингера—Кребса в концентрациях от 1:2000 до 1:6000, не вызывал в количественном отношении никаких существенных изменений в потреблении кислорода изолированными тканями.

Сопоставляя результаты собственных исследований с данными научной литературы, авторы приходят к заключению, что и в условиях работы организма, как единого целого, гистамин не вызывает непосредственно изменений в потреблении кислорода тканями.

SUMMARY

The authors examined in Warburg's apparatus the consumption of oxygen by slices of liver tissue of rabbits, by suspensions of cells of nervous tissue and liver of white mice. Histamine added to Ringer-Kreb's solution in concentrations 1:2000 to 1:6000 did not cause statistically significant changes of consumption of oxygen by isolated tissues.

On the basis of comparison of the authors' results with data from the literature a conclusion is reached, that also under working conditions of the organism as a whole histamine does not cause directly any changes of consumption of oxygen by tissues.

E R R A T A

Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, sectio D vol. X, 23 (1955)

wydrukowano

powinno być

str. 525 w. 1 od dołu	$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma^2 M_1 + \sigma^2 M_2}} = 1,19 : t_7 = 4,53$	$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma M_1 + \sigma M_2}} = 1,19 : t_7 = 4,53$
str. 526 w. 1 od dołu	$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma^2 M_1 + \sigma^2 M_2}} = 0,53 : t_9 = 4,09$	$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma M_1 + \sigma M_2}} = 0,53 : t_9 = 4,09$
str. 526 w. 3 od dołu	$M_2 \pm \sqrt{\sigma M_2} = 1451,9 \pm 125,5$	$M_2 \pm \sigma M_2 = 1451,9 \pm 125,5$
str. 526 w. 5 od dołu	$M_1 \pm \sqrt{\sigma M_1} = 1580,5 \pm 204,2$	$M_1 \pm \sigma M_1 = 1580,5 \pm 204,2$
str. 527 w. 8 od dołu	$\frac{M_2 - M_1}{\sqrt{\sigma^2 M_1 + \sigma^2 M_2}} = 0,52 : t_{25} = 3,33.$	$\frac{M_2 - M_1}{\sqrt{\sigma M_1 + \sigma M_2}} = 0,52 : t_{25} = 3,33$
str. 527 w. 9 od dołu	$M_1 \pm \sqrt{\sigma M_1} = 1814, \pm 116,5$	$M_1 \pm \sigma M_1 = 1814,7 \pm 116,5$
str. 527 w. 9 od dołu	$M_1 \pm \sqrt{\sigma M_2} = 1889,8 \pm 83,5$	$M_1 \pm \sigma M_2 = 1889,8 \pm 83,5$