

WPLÝW HISTAMINY I ŚRODKÓW PRZECIWHISTAMINOWYCH NA CZYNNÓŚĆ UKŁADU SIATECZKOWO — ŚRÓDBŁONKOWEGO

Z Pracowni Farmakologicznej Instytutu Gruźlicy

Dyr. Instytutu: prof. dr J. Misiewicz

Z Zakładu Farmakologii Doświadczałnej Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: prof. dr P. Kubikowski

W roku 1947 opublikował *Jancso* swoje spostrzeżenia nad wpływem histaminy na układ siateczkowo-śródbłonkowy. Szczególnie ciekawą cechą tych prac jest wykazanie w prostym doświadczeniu, że zwykle śródbłonki naczyniowe normalnie nie posiadające zdolności fagocytarnych, pod wpływem histaminy przemieniają się w czynne i fagocytujące elementy układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Spostrzeżenia te potwierdzili m. in. A. G. i M. *Matoltsy* posługując się techniką *Jancso* polegającą na zwilżeniu ograniczonego odcinka skóry roztworem histaminy i dożylnym wstrzyknięciu tuszu.

W miejscach zmoczonych histaminą gromadzi się tusz, co uwidacznia się pod postacią ciemnych plam, pojawiających się na skórze. Ścisłe umiejscowienie tuszu w komórkach śródbłonka naczyń skórnych można wykazać badaniem histologicznym. Dla wywołania opisanego zjawiska w pełnym natężeniu niezbędne są odpowiednie powiązania czasowe pomiędzy wstrzyknięciem tuszu a okładem z histaminy.

Podobnie jak po histaminie pobudzenie zdolności fagocytarnych śródbłonek naczyń obserwować można w skórze oparzonej, odmrożonej, jak też uszkodzonej ciałami drażniącymi.

Tak *Jancso* jak i *Matoltsy* badali wpływ działania związków przeciwhistaminowych na powyższe zjawisko i stwierdzili, że natężenie ich może być za pomocą tych ciał znacznie ograniczone, lub nawet całkowicie zniesione.

Doświadczenia nad wpływem histaminy i związków przeciwhistaminowych na fagocytozę przeprowadzili na wyosobnionych leukocytach *Ludany* i *Vajda*. Również i oni wykazali wzmożenie leukocytozy po histaminie a także i jej osłabienie wskutek zastosowania związków przeciwhistaminowych.

W opisanych poniżej doświadczeniach własnych, postanowiliśmy przebadać wpływ omawianych preparatów na układ siateczkowo-śródbłonkowy jako całość, *in situ*, za pomocą próby czynnościowej z czerwienią Kongo (*Harrison*).

METODYKA

Czerwień Kongo w 1% roztworze wstrzykiwano królikowi dożylnie do żyły brzeżnej ucha w dawce 2,5 mg/kg. Krew w ilości 5 ml pobierało z żyły drugiego ucha do próbówki z heparyną. Pierwszego pobrania dokonywano w 4 minuty po iniekcji, przyjmowane ono było jako wyraz maksymalnego natężenia barwy.

Ubytek barwy określono w próbówce krwi pobranej po jednej godzinie, przyjmując pierwszą barwę w pierwszej próbce jako wzorzec.

Wg *Harrisona* u zdrowych osób ubytek natężenia barwy w czasie między pierwszym, a drugim pobraniem wynosi od 10—30%, większy ubytek świadczy o uszkodzeniu nerek lub skrobiawicy.

Obserwowany prawidłowo ubytek od 10—30% barwnika spowodowany jest prawie wyłącznie odkładaniem się czerwieni Kongo w komórkach u. s. ś. Ponieważ w naszym przypadku pracowaliśmy na zwierzętach zdrowych, wszelkie wahania szybkości ubywania barwnika spowodowane były zatem zmianami w aktywności u. s. ś. Ogółem dokonano 38 pomiarów.

Histamina lub preparaty przeciwhistaminowe wstrzykiwano dożylnie, lub też podskórnice, w różnych odstępach czasu, przed iniekcją czerwieni Kongo.

WYNIKI

Całość przeprowadzonych doświadczeń podzielić można na 5 serii.

W I serii zamierzaliśmy ustalić przeciętne natężenie pochłaniania barwnika przez u. s. ś. naszych królików. Zwierzęta te, którym poza czerwienią Kongo nie wstrzykiwano innych substancji, stanowią grupę kontrolną, względem której obliczaliśmy efekt wstrzykiwania histaminy i ciał przeciwhistaminowych. W 7 tego rodzaju doświadczeniach uzyskaliśmy następujące wyniki.

Procent ubytku 21, 19, 17, 17, 26, 36, 14, średnio $21,4 \pm 2,82$ (1).

W II serii doświadczeń zamierzaliśmy wykazać ewentualny wpływ histaminy na szybkość znikania czerwieni Kongo z krwi. W tym celu wstrzykiwaliśmy histaminę podskórnice w dawce 0,3 mg/kg w dniu poprzedzającym iniekcję barwnika oraz z rana w dniu doświadczenia, jak też dożylnie w dawce 0,1 mg/kg w dwie godziny po drugim wstrzyknięciu histaminy, a na jedną godzinę przed wstrzyknięciem czerwieni Kongo. W 6 doświadczeniach uzyskaliśmy następujące wyniki:

Procent ubytku 41, 43, 29, 36, 84, 63, średnio $49,3 \pm 7,07$ (2).

Jak widać różnica pomiędzy szybkością znikania barwnika w I i II serii jest wyraźna nawet bez statystycznej oceny różnicy i świadczy o pobudzeniu u. s. ś. przez histaminę.

Celem wykazania, czy leki przeciwhistaminowe powodują osłabienie czynności u. s. ś. w III i IV serii doświadczeń, wstrzykiwaliśmy zwierzętom pyribenzaminę i antistynę w dawkach podskórnych 5 mg/kg i dożylnie 2 mg/kg w takim samym rozkładzie czasowym, jak w drugiej serii z histaminą. W 8 doświadczeniach III serii uzyskaliśmy następujące wyniki:

Procent ubytku 7, 0, 16, 9, 0, 21, 20, 15, średnio $11,0 \pm 2,95$ (3).

Analogiczne doświadczenia z antistyną (IV seria) dały w 8 przypadkach następujące wyniki:

Procent ubytku 2, 15, 12, 20, 15, 16, 7, 3, średnio $11,25 \pm 2,23$ (4).

Dla wykazania, czy w tym układzie doświadczalnym leki przeciwhistaminowe są w stanie znieść działanie histaminy, w V serii doświadczeń wstrzykiwaliśmy łącznie antistynę i histaminę w czasie i dawkach takich, jak dla każdego z tych preparatów oddzielnie, co dało dla 9 doświadczeń następujące wyniki.

Procent ubytku 6, 11, 9, 25, 22, 4, 32, 15, 13, średnia $15,22 \pm 3,18$ (5).

W zestawieniu uzyskane we wszystkich seriach wyniki przedstawiają się następująco:

| Nr serii | Liczba zwierząt | Średni wynik |
|-------------------------|-----------------|--------------|
| I kontrolna | 7 | 21,4 ± 2,82 |
| II histamina | 6 | 49,3 ± 7,07 |
| III pyribenzamina | 8 | 11,0 ± 2,95 |
| IV antistyna | 8 | 11,25 ± 2,23 |
| V antistyna + histamina | 9 | 15,22 ± 3,18 |

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Dla powyższych V serii doświadczeń obliczyliśmy różnicę znaczącą K, $K = \frac{m_1 - m_2}{E_1 - E_2}$ przyjmując średnią I serii za wartość prawidłową, wobec której ocenialiśmy znaczenie różnicy. Dla poszczególnych serii wynosi ona:

| Nr serii | Znacząca różnica |
|----------|------------------|
| II | 3,06 |
| III | 2,55 |
| IV | 2,85 |
| V | 1,45 |

Jak wynika z powyższego zestawienia, wartość różnicy znaczącej przekracza granice błędu, tj. 2 dla serii II, III, IV jest niższa od 2 w przypadku serii V. Oznacza to, że w naszych warunkach doświadczalnych tak histamina jak i użyte środki przeciwhistaminowe zmieniają zdolności chłonne u. s. ś. w stopniu przekraczającym błąd doświadczenia. Oba te ciała podane łącznie (seria V) powodują zmniejszenie pochłaniania barwnika przez u. s. ś. w stosunku do wartości prawidłowych, jednakże różnica ta jest w stopniu małym i najprawdopodobniej mieszczącym się w błędzie doświadczenia.

Porównując między sobą uzyskane w poszczególnych seriach wyniki możemy stwierdzić, że są one zgodne z opisanymi przez cytowanych autorów.

W stosowanych przez nas dawkach histamina powoduje aktywizację u. s. ś. wyrażającą się dwukrotnie szybszym znikaniem barwnika z krwi, niż w przypadkach kontroli, podczas gdy antistyna i pyribenzamina działają odwrotnie — znikanie barwnika z krwi po ich zastosowaniu odbywa się dwa razy wolniej.

Antistyna i histamina zastosowane łącznie znoszą wzajemnie swoje działanie.

Fakt istnienia tego antagonizmu nie dziwi w tym układzie eksperymentalnym i pozostaje w zgodzie z koncepcją *Gadduma*, że leki przeciwhistaminowe znoszą działanie tylko histaminy znajdującej się pozakomórkowo, tj. w okresie, kiedy jest ona transportowana przez krew, co ma miejsce m. in. w tym przypadku.

Zestawiając ze sobą dawki histaminy i środków przeciwhistaminowych powodujące podobne w natężeniu zmiany aktywności u. s. ś. rzuca się w oczy, że histamina powoduje wyraźny efekt już w dawkach 10—20 krotnie mniejszych niż antistyna i pyribenzamina.

Dalszym zamierzeniem naszym jest przebadanie wpływu omawianych preparatów na doświadczalne zakażenia u zwierząt. Ze względu na znaną rolę u. s. ś. w przebiegu spraw zakaźnych oraz w procesach odpornościowych należy się spodziewać, że histamina korzystnie wpłynie na los zwierząt poddanych badaniu.

Я. Венулет и А. Урбаньска

ВЛИЯНИЕ ГИСТАМИНА И АНТИГИСТАМИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА РЕТИКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ СИСТЕМУ

Содержание

Пользуясь техникой исследования ретикуло-эндотелиальной системы посредством пробы с пурпуром Конго, исследовано на 38 здоровых кроликах влияние гистамина, антистина и пирибензамина на скорость исчезания красящего вещества из крови — в норме (I серия) она равняется по истечении 1 часа $21,4 \pm 2,82\%$.

Гистамин (II серия) вызывает активность, которая выражается удвоением скорости исчезания пигмента ($49,3 \pm 7,07$). Пирибензамин и антистин (серия III и IV) уменьшают в двое скорость поглощения пигмента ($11,0 \pm 2,95$ и $11,25 \pm 2,25$). Гистамин и антистин, введенные вместе взаимно уничтожают свое действие (серия V — $15,22 \pm 3,18$).

Разница результатов, полученных в сериях II и IV является по сравнению с контролем значительной.

Для уничтожения действия гистамина нужно антигистаминовое средство применять в дозе 10—20 раз больше.

J. Venulet and A. UrbanŃska

ON THE EFFECT OF HISTAMINE AND ANTI — HISTAMINE SUBSTANCES ON THE FUNCTION OF THE RETICULO — ENDOTHELIAL SYSTEM

Summary

Using the method of investigating the reticulo-endothelial system (RES) activity by means of Congo red the influence of Histamine Antistine, and Pyribenzamine on the rate of disappearance of the dye from the blood has been investigated on 38 healthy rabbits.

In normal animals an average was found to be equal to $21,4 \pm 2,82$ after 1 hour (I series).

Histamine (II series) produces activation of RES expressed by double rate of disappearance of the dye from the blood $49,3 \pm 7,07$.

Pyribenzamine and Antistine (III and IV series) reduces the rate of absorption of the dye to one half ($11,0 \pm 2,95$ and $11,25 \pm 2,23$).

Histamine and Antistine when given simultaneously suppress each other's action (V series $15,22 \pm 3,18$).

The difference between the results thus obtained in series II and IV is significant with respect to the results of the control series.

It is necessary to administer the antihistamine substances in doses 10—20 times larger than histamine in order to suppress its action.

PIŚMIENNICTWO

1. Gaddum J. H.: Brit. med. journ. 1951, 4738, 987. — 2. Harrison: wyd. Churchill, Londyn 1949. — 3. Jancso N.: Nature 1947. — 4. Ludany G. i Vajda J.: Arch. inter. pharmacodyn. therap. 1951, 135, 484. — 5. Matoltsy A. G. i M.: Journ. of pharmacol. and exp. therap. 1951, 102, 237.

Otrzymano: 3. II. 1954 r.