

Udział układu histaminergicznego w działaniu resuscytacyjnym wywołanym pobudzeniem ośrodkowych receptorów melanokortynowych typu 4 u szczurów we wstrząsie krwotocznym

Involvement of the histaminergic system in the central melanocortin type 4 receptors stimulation-induced resuscitating effect in haemorrhagic shock in rats

Jerzy Jochem, Karolina Walas, Damian Nowak

STRESZCZENIE

WSTĘP

Ośrodkowa regulacja układu krążenia we wstrząsie krwotocznym podlega wpływom wielu układów neuronalnych, w tym melanokortynergicznego i histaminergicznego. Celem pracy było zbadanie udziału układu histaminergicznego w efekcie resuscytacyjnym wywoływany przez agonistę receptorów melanokortynowych typu 4 (MC4) Ro 27-3225.

MATERIAŁ I METODY

Badania zostały przeprowadzone u szczurów samców szczepu Wistar, z wykorzystaniem modelu nieodwracalnego wstrząsu krwotocznego, polegającego na wywołaniu kontrolowanego krwawienia, aż do stabilizacji średniego ciśnienia tętniczego (*mean arterial pressure* – MAP) na poziomie 20–25 mmHg. W 5 min krytycznej hipotensji do komory bocznej mózgu (icv) podawano Ro 27-3225 bądź 0,9% roztwór NaCl (grupa kontrolna).

WYNIKI

Hipowolemii towarzyszyło zmniejszenie ciśnienia tętna (*pulse pressure* – PP), częstości rytmu serca (*heart rate* – HR) oraz nerkowego przepływu krwi (*renal blood flow* – RBF). W grupie kontrolnej nie stwierdzono wzrostów wartości badanych parametrów, a wskaźnik przeżycia 2 h wynosił 0%. Ro 27-3225 (10 nmol, icv) wywoływał długotrwały wzrost MAP, PP i RBF, a także zwiększenie do 100% wskaźnika przeżycia 2 h. Premedykacja antagonistą receptorów histaminowych H₁, chlorfenyraminą (50 nmol, icv), hamowała wzrosty MAP, PP i RBF wywoływane przez Ro 27-3225, nie wpływała natomiast na HR i wskaźnik przeżycia 2 h (100%). Antagoniści receptorów histaminowych H₂ i H_{3/4} – ranitydyna (50 nmol, icv) i tioperamid (25 nmol, icv) nie mieli wpływu na efekty działania Ro 27-3225. W grupach kontrolnych antagoniści receptorów histaminowych podawani oddzielnie nie wpływali na badane parametry układu krążenia w porównaniu z grupą kontrolną.

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych
Wydziału Zdrowia Publicznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Jochem
Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych
Wydziału Zdrowia Publicznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Piekarska 18
41-902 Bytom
tel. +48 32 397 65 45
e-mail: jjochem@poczta.onet.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2014, 68, 2, 94–100
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
eISSN 1734-025X

WNIOSKI

Układ histaminergiczny uczestniczy w działaniu resuscytacyjnym wynikającym z pobudzenia ośrodkowych receptorów MC4 u szczurów we wstrząsie krwotocznym, co związane jest z aktywacją receptorów histaminowych H₁.

SŁOWA KLUCZOWE

histamina, receptor MC4, szczury, krwotok

ABSTRACT**INTRODUCTION**

Central cardiovascular regulation in haemorrhagic shock is influenced by many neuronal systems, including the melanocortinergic and histaminergic systems. The aim of the study was to examine the involvement of the histaminergic system in the resuscitating effect of melanocortin type 4 (MC4) receptor agonist Ro 27-3225.

MATERIALS AND METHODS

Studies were carried out on male Wistar rats subjected to irreversible haemorrhagic shock with a mean arterial pressure (MAP) of 20–25 mmHg. In the 5th minute of critical hypotension, the animals were injected intracerebroventricularly (icv) with Ro 27-3225 or a 0.9% NaCl solution (control group).

RESULTS

Hypovolaemia was accompanied by a decrease in pulse pressure (PP), heart rate (HR) and renal blood flow (RBF). In the control group, there were no increases in the measured parameters, and a survival rate of 2 h was 0%. Ro 27-3225 (10 nmol, icv) evoked long-lasting rises in MAP, PP and RBF as well as 100% survival at 2 h. Pre-treatment with histamine H₁ receptor antagonist chlorpheniramine (50 nmol, icv) inhibited Ro 27-3225-induced increases in MAP, PP and RBF, with no influence on HR and survival at 2 h (100%). In contrast, the antagonists of H₂ and H_{3/4} receptors – ranitidine (50 nmol, icv) and thioperamide (25 nmol, icv), respectively, had no influence on the Ro 27-3225 action. In the control groups, histamine receptor antagonists given alone did not affect the measured parameters in comparison to the saline-treated group.

CONCLUSIONS

The histaminergic system participates in the resuscitating effect induced by the activation of central MC4 receptors in haemorrhagic shock in rats, and histamine H₁ receptors are involved.

KEY WORDS

histamine, MC4 receptor, rats, haemorrhage

WSTĘP

Wraz z utratą krwi dochodzi do uruchomienia nerwowych i humoralnych mechanizmów kompensacyjnych układu krążenia, na podstawie czego wyróżniono dwie fazy regulacji we wstrząsie krwotocznym, tj. fazę pobudzenia, a następnie hamowania aktywności układu współczulnego [1]. Pierwszą zapoczątkowuje odbarczenie baroreceptorów tętniczych, prowadzące do odruchowego zwiększenia aktywności w układzie współczulnym. W drugiej – na skutek uwypuklenia się ścian lewej komory serca w kierunku jej światła, przy

zbyt małym wypełnieniu komory krwią – dochodzi do paradoksalnego pobudzenia zlokalizowanych tam mechanoreceptorów, a także odbarczenia receptorów w niskociśnieniowej części układu krążenia, co łącznie wywołuje odruchowy wzrost aktywności w układzie przywspółczulnym i hamowanie układu współczulnego, z wyjątkiem części unerwiającej rdzeń nadnerczy [1].

Ośrodkowa regulacja układu krążenia we wstrząsie krwotocznym podlega wpływom wielu układów neuronalnych, które pod względem czynnościowym można podzielić na dwie grupy – opioidowe i nieopiodowe [2,3]. Neuromodulatory pierwszej grupy hamują

czynność neuronów przedwspółczulnych w przedniej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (*rostral ventrolateral medulla* – RVLm), a tym samym mogą uczestniczyć w zapoczątkowywaniu drugiej fazy regulacji układu krążenia we wstrząsie (faza hamowania czynności układu współczulnego) [2,3]. Neuroprzekazniki i neuromodulatory drugiej grupy wykazują z kolei działanie przeciwstawne – mogą bezpośrednio bądź pośrednio stymulować aktywność neuronów RVLm, przedłużać czas trwania pierwszej fazy regulacji (faza pobudzenia układu współczulnego), a także inicjować reakcję presyjną i zapoczątkowywać odwracalność wstrząsu krwotocznego, mimo istniejącej krytycznej hipowolemii [2].

Do nieopiodowych neuromodulatorów wpływających na regulację układu krążenia w stanie hipowolemii należą peptydy melanokortynowe (hormon α -, β -, γ -melanotropowy [α -, β -, γ -MSH], hormon adrenokortykotropowy [ACTH]). Są one pochodnymi proopiomelanokortyny (*pro-opiomelanocortin* – POMC), wytwarzanymi głównie w neuronach jądra łukowego podwzgórza, warstwy niepewnej oraz w jądrze pasma samotnego, skąd wysyłają aksony drogami wstępującymi i zstępującymi do innych struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [4]. Peptydy te wykazują działanie biologiczne przez wpływ na pięć rodzajów receptorów melanokortynowych, z których cztery (MC1, MC3, MC4 i MC5) zlokalizowano w OUN [4]. Badania Guariniego i wsp. wykazały, że peptydy melanokortynowe wywołują w stanie wstrząsu długotrwały efekt resuscytacyjny, wynikający z pobudzenia ośrodkowych receptorów MC4 [5]. Potwierdzona oryginalna teoria Guariniego i wsp. wskazuje na istnienie odśrodkowej drogi neuronalnej, biegnącej w obrębie nerwów błędnych (*vagal anti-inflammatory pathway*), której pobudzenie po podaniu agonistów receptorów MC4 prowadzi do wzrostu wydzielania acetylocholinozylu z zakończeń nerwów błędnych [6]. Ta z kolei, łącząc się z podjednostką $\alpha 7$ receptorów nikotynowych, powoduje hamowanie wydzielania cytokin prozapalnych (czynnik martwicy guza α , interleukina 1) w tkankach obwodowych [7]. Ma to szczególne znaczenie w stanie wstrząsu krwotocznego, gdy cytokiny te mogą zapoczątkowywać uogólnioną reakcję zapalną przyczyniającą się do wzrostu śmiertelności.

We wcześniejszych badaniach wykazano również wpływ układu histaminergicznego na ośrodkową regulację układu krążenia we wstrząsie [8]. Neurony histaminergiczne skupione są w jądrze guzowo-suteczki podwzgórza, skąd wysyłają aksony drogami wstępującymi i zstępującymi do wielu części OUN [9]. Wpływ działającej jako ośrodkowy neuroprzekaznik histaminy na regulację układu krążenia we wstrząsie wynika z aktywacji kompensacyjnych mechanizmów nerwowych (pobudzenie układu współczulnego [10]) oraz humoralnych (wzrost aktywności układu renina-angiotensyna [11], zwiększenie wydzielania

wazopresyny [12] i peptydów pochodnych POMC [13]). Celem obecnej pracy było zbadanie udziału układu histaminergicznego w działaniu resuscytacyjnym wywołanym przez selektywnego agonistę receptorów MC4 Ro 27-3225 u szczurów we wstrząsie krwotocznym.

MATERIAŁ I METODY

Badania zostały przeprowadzone u dorosłych (4–6-miesięcznych) szczurów samców szczepu Wistar o masie 215–270 g. Do czasu przeprowadzenia badań zwierzęta przebywały w oddzielnych klatkach i miały zapewnioną stałą temperaturę (20–22°C), wilgotność powietrza 50–60%, 12-godzinny cykl dzień/noc oraz pokarm i wodę *ad libitum*. Protokoły doświadczeń zostały zaaprobowane przez Lokalną Komisję Etyczną ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Katowicach (uchwały nr 44/2011 i 67/2013).

Badania wykonano u zwierząt w znieczuleniu ogólnym przy użyciu ketaminy (100 mg/kg) i ksylazyny (10 mg/kg) podawanych dootrzewnowo. Na 3–5 dni przed właściwym badaniem dokonywano u znieczulonych zwierząt kaniulacji prawej komory bocznej mózgu, zgodnie z wcześniej opisaną metodą [8].

W dniu właściwego doświadczenia, po ponownym znieczuleniu zwierząt, w celu pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz wytworzenia drogi kontrolowanego krwawienia preparowano prawą tętnicę i żyłę udową, a następnie wprowadzano do nich kaniule wypełnione heparynizowanym roztworem 0,9% NaCl (100 IU/ml). Wszystkie badania przeprowadzono w godzinach od 12.00 do 16.00.

Do pomiaru skurczowego (*systolic blood pressure* – SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (*diastolic blood pressure* – DBP) oraz częstości rytmu serca (*heart rate* – HR) użyto miernika ciśnienia tętniczego (TAM-A module) firmy Hugo Sachs Elektronik (March-Hugstetten, Niemcy). Wartość średniego ciśnienia tętniczego (*mean arterial pressure* – MAP) obliczano na podstawie wartości SBP i DBP. W celu pomiaru przepływów obwodowych wykorzystywano dopplerowskie czujniki przepływu (typ 1RB oraz 2.5SB), połączone z zestawem pomiarowym Transit Time Flowmeter Type 700 (Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten, Niemcy). Odczyt wyjściowych wartości badanych parametrów układu krążenia rozpoczynano po trwającym około 30 min okresie adaptacji.

Nieodwracalny wstrząs krwotoczny wywoływano metodą Guariniego i wsp. [6], stosując przerywane krwawienie przez kaniulę umieszczoną w prawej żyłce udowej do kalibrowanego polietylenowego drenu w czasie 15–25 min, aż do obniżenia i stabilizacji MAP w zakresie 20–25 mmHg. Okresy krwawienia

(co około 3–5 min, maksymalna szybkość wypływu krwi 1 ml/min) trwały 1–2 min. Zastosowany model należy do modeli nieodwracalnego wstrząsu krwotocznego, a czas przeżycia zwierząt w grupie kontrolnej nie przekracza 30 min.

Po osiągnięciu krytycznej wartości MAP u zwierząt podzielonych na grupy ($n = 5$) podawano do komory bocznej mózgu (icv) antagonistów receptorów histaminowych H_1 , H_2 i $H_{3/4}$ – chlorfenyraminę (50 nmol), ranitydynę (50 nmol) i tioperamid (25 nmol) bądź 0,9% roztwór NaCl, a 5 min później – agonistę receptorów MC4 – Ro 27-3225 (10 nmol). W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie 0,9% roztwór NaCl w objętości 5 μ l. Dawki antagonistów receptorów histaminowych zaczerpnięto z piśmiennictwa [8,14], dawka Ro 27-3225 odpowiadała zakresowi wcześniej zastosowanych dawek agonistów receptorów MC4 [15]. W celu ograniczenia liczby wykorzystywanych zwierząt, zgodnie z zaleceniami Lokalnej Komisji Etycznej, nie powtarzano uprzednio przeprowadzonych badań w grupach kontrolnych z zastosowaniem antagonistów receptorów histaminowych, a jedynie przytoczono wcześniej opublikowane wyniki, wskazując publikację źródłową.

Uzyskane wyniki podano jako średnie arytmetyczne \pm odchylenie standardowe (SD), uznając za znamienne statystycznie $p < 0,05$. Analizę parametrów hemodynamicznych (MAP, PP, HR, RBF) przeprowadzono testem Kruskala-Wallisa, natomiast różnice we wskaźnikach przeżycia zwierząt we wstrząsie krwotocznym (2 h) oceniano bezpośrednim testem Fishera.

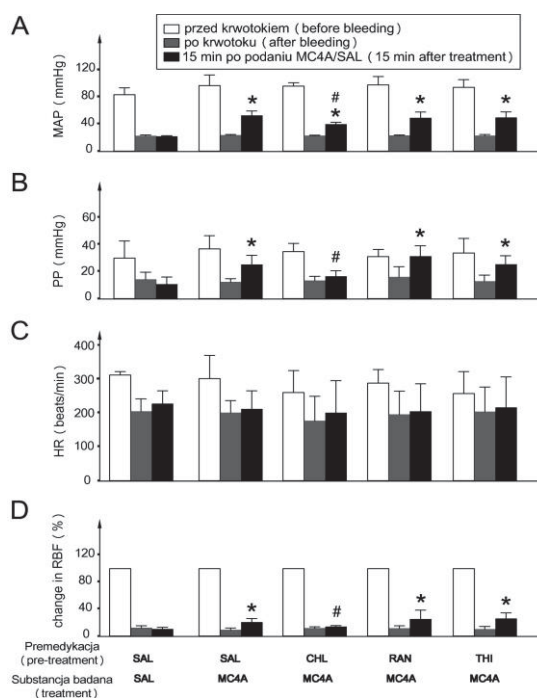
WYNIKI

Wyjściowe wartości mierzonych parametrów układu krążenia w grupie kontrolnej wynosiły odpowiednio – MAP: $83,5 \pm 10,3$ mmHg, PP: $30,0 \pm 12,7$ mmHg, HR: 313 ± 10 skurczów/min i RBF: $4,08 \pm 0,87$ ml/min (ryc. 1). Nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie badanych parametrów.

Objętość traczonej krwi niezbędna do osiągnięcia MAP 20–25 mmHg wynosiła w grupie kontrolnej $2,34 \pm 0,56$ ml/100 g m.c. Nie stwierdzono różnic w zakresie tego parametru między grupami.

W grupie kontrolnej krytycznie obniżonemu ciśnieniu tętniczemu towarzyszyło zmniejszenie PP do $14,2 \pm 5,4$ mmHg, HR do 205 ± 37 skurczów/min i RBF do $0,5 \pm 0,15$ ml/min (ryc. 1), a podanie icv 0,9% roztworu NaCl nie powodowało wzrostu badanych parametrów. Średni czas przeżycia wynosił $24 \pm 3,2$ min. Podanie icv agonisty receptorów MC4 wywoływało długotrwały efekt presyjny (ryc. 1A), który rozpoczął się 3–5 min po podaniu i utrzymywał do końca okresu obserwacji (2 h). Wzrostowi MAP towarzyszyło zwiększenie PP (ryc. 1B) oraz RBF (ryc. 1D). Wskaźnik przeżycia 2 h wynosił w tej grupie 100% ($p < 0,05$ w porównaniu z grupą kontrolną).

Premedykacja chlorfenyraminą prowadziła do hamowania wzrostu MAP po podaniu Ro 27-3225 (ryc. 1A). Podobny efekt stwierdzono w odniesieniu do PP (ryc. 1B) i zmian RBF (ryc. 1D). Nie wykazano natomiast wpływu antagonisty receptorów H_1 na HR (ryc. 1C)



Ryc. 1. Wpływ premedykacji chlorfenyraminą (CHL, 50 nmol, icv), ranitydyną (RAN, 50 nmol, icv), tioperamidem (THI, 25 nmol, icv) i 0,9% roztworem NaCl (SAL, 5 μ l, icv) na MAP (A), PP (B), HR (C) i zmiany RBF (D) po icv podaniu Ro 27-3225 (MC4A, 10 nmol) bądź 0,9% roztworu NaCl w 5 min krytycznej hipotensji krwotocznej u szczurów; $n = 5$; średnie \pm SD; * $p < 0,05$ w porównaniu z wartościami po krwotoku, # $p < 0,05$ w porównaniu z grupą, w której podawano 0,9% roztwór NaCl, a następnie Ro 27-3225; w grupach kontrolnych, w których stosowano oddzielnie antagonistów receptorów histaminowych, nie stwierdzono ich wpływu na badane parametry układu krążenia w porównaniu z grupą kontrolną [8,14].
Fig. 1. Influence of pre-treatment with chlorfeniramine (CHL, 50 nmol, icv), ranitidine (RAN, 50 nmol, icv), thioperamide (THI, 25 nmol, icv) and saline (SAL, 5 μ l, icv) on MAP (A), PP (B), HR (C) and changes in RBF (D) after icv treatment with Ro 27-3225 (MC4A, 10 nmol) or saline in 5 min of critical haemorrhagic hypotension in rats; $n = 5$; means \pm SD; * $p < 0.05$ vs. after-bleeding value; # $p < 0.05$ vs. Ro 27-3225-injected saline pre-treated group; in control groups treated with histamine receptor antagonists alone, there were no changes in studied cardiovascular parameters in comparison to saline-treated group [8,14].

i wskaźnik przeżycia 2 h (100%). W grupie kontrolnej, w której stosowano chlorfenyraminę, a następnie podawano 0,9% roztwór NaCl, nie stwierdzono jej wpływu na badane parametry układu krążenia w porównaniu z grupą kontrolną [8].

Premedykacja antagonistami receptorów H_2 i $H_{3/4}$ nie miała wpływu na zmiany MAP (ryc. 1A), PP (ryc. 1B), RBF (ryc. 1D) oraz wskaźnik przeżycia 2 h (100%) po podaniu Ro 27-3225. Nie stwierdzono także we wcześniej opublikowanych badaniach, aby ranitydyna i tioperamid podawane oddzielnie wpływały na badane parametry układu krążenia we wstrząsie krwotocznym [8,14].

DYSKUSJA

Wstrząs krwotoczny i urazy wielonarządowe to najczęstsze przyczyny zgonów w następstwie wypadków komunikacyjnych oraz w środowisku pracy [16], stąd istotne są badania mające na celu poznawanie mechanizmów regulacyjnych układu krążenia oraz nowych dróg leczenia wstrząsu krwotocznego. Wyniki obecnej pracy potwierdzają działanie resuscytacyjne spowodowane pobudzeniem ośrodkowych receptorów MC_4 , a ponadto po raz pierwszy wskazują na udział układu histaminergicznego w mechanizmie działania resuscytacyjnego Ro 27-3225.

Zastosowany model wstrząsu krwotocznego należy do modeli wstrząsu nieodwracalnego; podawanie badanych substancji następuje w nim w fazie silnego hamowania czynności układu współczulnego (druga faza regulacji układu krążenia we wstrząsie). Potwierdzeniem tego jest nie tylko krytyczna wartość MAP, ale także nasilona bradykardia oraz krańcowo obniżone przepływy w naczyniach obwodowych, które charakteryzują tę fazę [5,6,7]. Model taki wielokrotnie stosowaliśmy w naszych wcześniejszych badaniach ze względu na jego powtarzalność oraz możliwość badania udziału wybranych neuroprzekaźników/neuromodulatorów w drugiej fazie regulacji układu krążenia we wstrząsie krwotocznym [10,11,12,13].

Giuliani i wsp. [5] stwierdzili, że Ro 27-3225 (13–108 nmol/kg) podawany dożylnie wywołuje zależną od dawki długotrwałą reakcję presyjną, ze zwiększeniem wskaźnika przeżycia 2 h w zastosowanym modelu wstrząsu krwotocznego. Działanie Ro 27-3225 prowadzi do normalizacji parametrów gospodarki kwasowo-zasadowej oraz wysycenia hemoglobiny tlenem [17]. Ponadto wykazano hamowanie przez Ro 27-3225 ekspresji genów aktywowanych w stanie hipoksji towarzyszącej hipotensji krwotocznej (Atf3, Erg1, Hmox1, Fos, Jun) [17].

W obecnej pracy potwierdzono nie tylko właściwości resuscytacyjne Ro 27-3225, ale także wykazano, że miejscem jego działania jest OUN. Aby osiągnąć

ten cel, w odróżnieniu od wcześniejszych prac [5,17], agonistę receptorów MC_4 podawano ośrodkowo. Stwierdzono, że przyrosty MAP i HR po podaniu Ro 27-3225 icv występowały w podobnym czasie, jak we wcześniejszych badaniach po zastosowaniu agonisty dożylnie [5,17]. Dodatkowo w obecnej pracy po raz pierwszy zademonstrowano zwiększenie RBF, towarzyszące występującej reakcji presyjnej.

Zgodnie z hipotezą Wady i wsp. [9], ośrodkowy układ histaminergiczny wywiera wpływ na czynność całego OUN, w tym na regulację kompleksu krążeniowego w pniu mózgu. W pionierskich badaniach dotyczących wpływu histaminy, jako neuroprzekaźnika, na ośrodkową regulację układu krążenia wykazano, że u zwierząt w stanie normowolemii wywołuje ona wzrost MAP z towarzyszącą bradykardią (w przypadku badań u szczurów w stanie czuwania [18]) bądź z tachykardią (u zwierząt w stanie znieczulenia ogólnego [19]). Znacznie później odkryto działanie resuscytacyjne histaminy we wstrząsie krwotocznym, wynikające z pobudzenia ośrodkowych receptorów H_1 [8]. Stwierdzono, że jej efekt resuscytacyjny wiąże się z mobilizacją krwi zalegającej w zbiornikach w części żyłnej układu krążenia, zwiększeniem obwodowych przepływów naczyniowych, a także częściową normalizacją parametrów gospodarki kwasowo-zasadowej [20,21]. Wykazano ponadto, że zarówno w stanie normo-, jak i hipotensji stymulacja ośrodkowych receptorów H_1 wywołuje reakcję presyjną, przy czym czas jej trwania i amplituda u zwierząt we wstrząsie krwotocznym są wielokrotnie większe niż w normotensji [8,22]. W stanie wstrząsu krwotocznego pobudzenie ośrodkowego układu histaminergicznego wywołuje długotrwały efekt resuscytacyjny z wydłużeniem czasu przeżycia zwierząt, mimo istniejącej hipowolemii [10,11,12,13]. Odkrycia te potwierdziły postulowane już wcześniej znaczenie histaminy jako neuroprzekaźnika zaangażowanego w uruchamianie reakcji kompensacyjnych w stanie zaburzenia homeostazy [23].

Badania immunohistochemiczne wskazują na istnienie bezpośrednich połączeń między neuronami histaminergicznymi i melanokortynergicznymi. Stwierdzono mianowicie, iż neurony jądra łukowatego wytwarzające α -MSH wysyłają aksony bezpośrednio do neuronów histaminergicznych skupionych w jądrze guzowo-suteczki [24]. Mając na uwadze dowody morfologiczne, postanowiono zbadać, czy istnieje czynnościowa współzależność między wymienionymi układami neuronalnymi w regulacji układu krążenia we wstrząsie. W obecnej pracy po raz pierwszy wykazano, że ośrodkowy układ histaminergiczny uczestniczy w wyzwalaniu reakcji presyjnej wynikającej z pobudzenia ośrodkowych receptorów MC_4 . Świadczy o tym hamowanie efektu resuscytacyjnego Ro 27-3225 przez antagonistę receptorów H_1 – chlorfenyraminę. Nie stwierdzono natomiast, aby zablokowanie

receptorów histaminowych H_2 i $H_{3/4}$ wpływało na reakcję presyjną Ro 27-3225. Jest to zgodne z wynikami wcześniejszych badań, w których wykazano, że chlorfenyramina blokuje działanie resuscytacyjne endo- i egzogennej histaminy [8,22]. W obecnej pracy wykazano, że zablokowanie ośrodkowych receptorów histaminowych H_1 nie tylko hamuje efekt presyjny, ale także ogranicza wzrost przepływu krwi w tętnicy nerkowej, wywołwanego przez stymulację ośrodkowych receptorów MC4. Podobne wyniki uzyskano we wcześniejszych badaniach, w których wykazano hamujący wpływ chlorfenyraminy na zwiększenie przepływu nerkowego, kręgowego i w dystalnym odcinku aorty brzusznej podczas działania resuscytacyjnego egzo- i endogennej histaminy [8,22].

We wcześniejszych badaniach wykazano wielokierunkowe współzależności między układem histaminergicznym i innymi układami neuronalnymi w ośrodkowej regulacji układu krążenia we wstrząsie krwotocznym. Stwierdzono, że histamina działająca przez receptory H_1 uczestniczy w wywołaniu efektu resuscytacyjnego CDP-choliny [25] i serotoniny [26], natomiast przez receptory H_2 – w działaniu melittyny [27]. Podobne współzależności wykazano także między układami histaminergicznym oraz opioidergicznym [28], noradrenergicznym [29] i angiotensynergicznym [30] u zwierząt w stanie normotensji. Przytoczone dane mogą wskazywać na znaczenie układu histaminergicznego jako układu neuronalnego,

który koordynuje wpływ innych neuroprzekazników/neuromodulatorów na neurony RVLM.

Ograniczeniem metodologicznym obecnej pracy jest brak możliwości szczegółowego zlokalizowania neuronów uczestniczących w działaniu Ro 27-3225. Skoro jednak Fekete i Liposits wykazali obecność połączeń synaptycznych między aksonami neuronów jądra łukowatego wytwarzających α -MSH i neuronami histaminergicznymi [24], można postawić hipotezę, że po pobudzeniu receptorów MC4 przekaz sygnału do neuronów RVLM, przynajmniej częściowo, może przechodzić przez neurony histaminergiczne. Możliwe jest także uruchamianie przez układ histaminergiczny wielokierunkowych, opisanych wcześniej [10,11, 12,13] mechanizmów kompensacyjnych układu krążenia w stanie hipowolemii. Weryfikacja tych hipotez będzie tematem naszych dalszych badań.

WNIOSKI

1. Pobudzenie ośrodkowych receptorów MC4 wywołuje działanie resuscytacyjne u szczurów we wstrząsie krwotocznym.
2. Układ histaminergiczny uczestniczy w reakcji presyjnej wynikającej z aktywacji receptorów MC4 we wstrząsie. Działanie histaminy odbywa się poprzez receptor H_1 .

PIŚMIENNICTWO

1. Schadt J.C., Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: H305–H318.
2. Bertolini A. The opioid/anti-opioid balance in shock: a new target for therapy in resuscitation. *Resuscitation* 1995; 30: 29–42.
3. Jochem J., Joško J., Gwóźdź B. Endogenous opioid peptides system in haemorrhagic shock – central cardiovascular regulation. *Med. Sci. Monit.* 2001; 7: 545–549.
4. Wikberg J.E., Muceniec R., Mandrika I. i wsp. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol. Res.* 2000; 42: 393–420.
5. Giuliani D., Mioni C., Bazzani C. i wsp. Selective melanocortin MC4 receptor agonist reverse haemorrhagic shock and prevent multiple organ damage. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 150: 595–603.
6. Guarini S., Altavilla D., Cainazzo M.M. i wsp. Efferent vagal fibre stimulation blunt nuclear factor-kappa B activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation* 2003; 107: 1189–1194.
7. Giuliani D., Ottani A., Altavilla D., Bazzani C., Squadrino F., Guarini S. Melanocortins and the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 681: 71–87.
8. Jochem J. Cardiovascular effects of histamine administered intracerebroventricularly in critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2000; 51: 229–239.
9. Wada H., Inagaki N., Yamatodani A., Watanabe T. Is the histaminergic neuron system a regulatory center for whole-brain activity? *Trends Neurosci.* 1991; 14: 415–418.
10. Jochem J. Involvement of the sympathetic nervous system in the reversal of critical haemorrhagic hypotension by endogenous central histamine in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004; 369: 418–427.
11. Jochem J. Involvement of the renin-angiotensin system in central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55: 39–55.
12. Jochem J. Involvement of arginine vasopressin in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *Inflamm. Res.* 2004; 53: 269–276.
13. Jochem J. Involvement of proopiomelanocortin-derived peptides in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55: 57–71.
14. Jochem J., Rybczyk R., Irman-Florjanc T., Żwirska-Korczała K., Niwecka A. Central serotonin-induced pressor effect in rats is mediated in part via the histaminergic system. *Inflamm. Res.* 2008; 57(Suppl. 1): S35–S36.
15. Guarini S., Bazzani C., Cainazzo M.M. i wsp. Evidence that melanocortin 4 receptor mediates hemorrhagic shock reversal caused by melanocortin peptides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 291: 1023–1027.
16. Kauvar D.S., Lefering R., Wade C.E. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J. Trauma* 2006; 60(6 Suppl.): S3–S11.
17. Lonati C., Sordi A., Giuliani D. i wsp. Molecular changes induced in rat liver by hemorrhage and effects of melanocortin treatment. *Anesthesiology* 2012; 116: 692–700.
18. Finch L., Hicks P.E. The cardiovascular effects of intravenously administered histamine in the anaesthetized rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1976; 293: 151–157.
19. Poulakos J.J., Gertner S.B. Studies on the cardiovascular actions of central histamine H_1 and H_2 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 250: 500–507.
20. Jochem J. Central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats – haemodynamic studies. *J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 53: 75–84.
21. Jochem J. Haematological, blood gas and acid-base effects of central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 52: 447–458.
22. Jochem J. Central histamine-induced reversal of haemorrhagic shock versus volume resuscitation in rats. *Inflamm. Res.* 2002; 51(Suppl. 1): S57–S58.
23. Brown R.E., Stevens D.R., Haas H.L. The physiology of brain histamine. *Prog. Neurobiol.* 2001; 63: 637–672.
24. Fekete C., Liposits Z. Histamine-immunoreactive neurons of the tuberomammillary nucleus are innervated by alpha-melanocyte stimulating hormone-containing axons. Generation of a new histamine antiserum for ultrastructural studies. *Brain Res.* 2003; 969: 70–77.

25. Jochem J., Savci V., Filiz N., Rybus-Kalinowska B., Fogel W.A., Yalcin M. Involvement of the histaminergic system in cytidine 5'-diphosphocholine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010; 61: 37–43.
26. Jochem J., Zak A., Rybczyk R., Irman-Florjanc T. Interactions between the serotonergic and histaminergic systems in the central cardiovascular regulation in haemorrhage-shocked rats: involvement of 5-HT(1A) receptors. *Inflamm. Res.* 2009; 58(Suppl. 1): 38–40.
27. Altinbas B., Topuz B.B., Yilmaz M.S. i wsp. The mediation of the central histaminergic system in the pressor effect of intracerebroventricularly injected melittin, a phospholipase A2 activator, in normotensive rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2012; 87: 153–158.
28. Jochem J., Zwirska-Korczala K. Interactions between the histaminergic and opioidergic systems in the central cardiovascular regulation – haemodynamic studies. *Inflamm. Res.* 2004; 53(Suppl. 1): S63–S64.
29. Jochem J., Zwirska-Korczala K. Involvement of central noradrenergic system in the pressor effect of histamine administered intracerebroventricularly in rats-haemodynamic studies. *Inflamm. Res.* 2002; 51(Suppl. 1): S59–S60.
30. Jochem J., Zwirska-Korczala K., Sowa P., Berdowska A. Interactions between the histaminergic and angiotensinergic systems in the central cardiovascular regulation in rats. *Inflamm. Res.* 2006; 55(Suppl. 1): S69–S70.