

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 16.

Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1972

SEID HUKOVIĆ*, KAMENKO BRANKOV I SVETOZAR MILETIĆ

RAZLIČITI UTICAJI HOLINESTERAZNIH OTROVA DATIH NA SEROZNU ILI MUKOZNU STRANU IZOLIRANOG INERVIRANOG ŽELUCA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 20. I 1971. god.)

SINOPSIS. Spastički otrovi aplicirani na seroznu stranu izoliranog želuca štakora dovode do povećanja efekta stimulacije holinergičnih nerava. Obratno aplicirani na stranu sluznice nemaju efekta ili čak dovode do inhibicije. Pretpostavlja se da se ekscitatorni receptori motornih efekata nalaze blizu mukoze. Sluznica i zid želuca su nepropustivi za vegetativne otrove in vitro.

UVOD

Ispitujući farmakološki uticaj inhibitora holinesteraze (IHe) i acetilholina (Ach) te njihovih kombinacija in vitro, zapaženo je da otrovi aplicirani na seroznu stranu vrlo brzo dovode do spastičkih reakcija želuca poslije istovremene ravnomjerne stimulacije pripadajućih nervnih ograna holinergičkih rr. anteriores gastrici n. vagi. Ako se aplikacija ostvari na sluznicu, onda nema ekscitacije motornih efekata vagusa. U nekim slučajevima može se poslije IHe aplicirane na mukozu uočiti inhibicija efekata stimulacije holinergičkih nerava.

Cilj ovog rada je da se detaljno ispita navedeni fenomen aplicirajući razne otrove sa obje strane zida želuca, da se pokuša aplicirati Ach poslije IHe i da se ustanovi mukozna barijera za IHe.

METODE

Želudac sa pripadajućim holinergičnim nervom preparira se poslije dekapitacije štakora. Izvrše se laparatomija i parasternalni rezovi, nađe i oslobodi ezofagus sve do želuca, pazeći na njegovu adventiciju. U adventiciji se nalaze ezofagealni ogranci vagusa, koji prelaze u rr. anteriores gastrici n. vagi. Oslobode se oba nerva sve do ulaska

* Adresa autora: Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo.

** Ovaj rad je finansiran sredstvima Saveznog fonda za naučni rad SFRJ, Beograd.

u želudac i zavežu, a zatim prerežu. Ezofagus se presiječe na kardiji, a duodenum na ulazu u pilorus. Pilorus se veže za stakleni štapić, a fundus za frontalnu pisaljku. Kroz štapić se pušta karbogen. Povećanje na pisaljci je 1:5, a opterećenje 1 g (Huković, et al., 1970). U slučaju da se eksperimenti vrše tako da se supstance apliciraju na mukozu, onda se želudac izvrne kao prst na rukavici. Želudac se izvrće na taj način što se konac zavezan za fundus pomoću igle provede kroz pilorus i polako poteže. Nervi se u tom slučaju provuku kroz kardiju na sluzničku stranu. Izvrnuti želudac se relaksira jedino pod uslovom da se konstantno ispire serozna strana sa oksigeniziranim Tyrodeovim rastvorom (Huković and Hallasmøller, 1971).

Organ je suspendiran u posudi za izolirane organe u 40 ml Tyrodeovog rastvora, zagrijanog na temperaturi 33°C. Nerv je uvučen u potopljenu elektrodu (Burn and Rand, 1960).

Stimulira se svake dvije minute u trajanju od 10 sek stimulansom od 20 V, 1 msek duljine i 30 Hz. Prvo se registruje 5 kontrolnih kontrakcija, aplicira ili infundira ispitivana supstanca, registruje se daljnjih 5—10 kontrakcija, iza čega se posuda ispire. Upotrijebljene su slijedeće supstance: acetilholin hlorid, soman, tiholinski analozi somana, armini fizostigmin salicilat.

REZULTATI

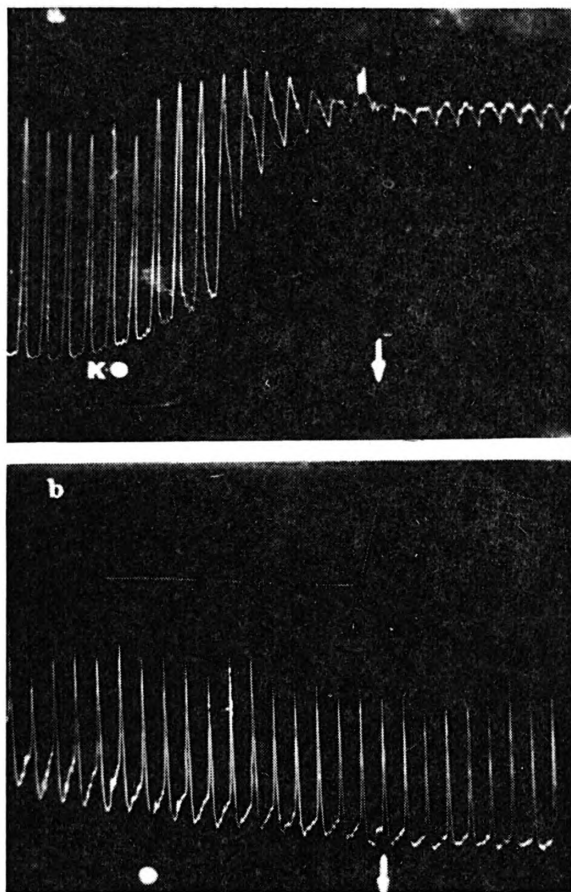
a) Efekti električne stimulacije

1. Serozna strana želuca okrenuta prema van (kontrolni uslovi). Ravnomjerne kontrakcije izoliranog želuca štakora mogu se registrovati ako se konstantnim električnim stimulansima svake 2 min stimuliraju gastrički nervi. Kontrahuje se fundus želuca.

2. Mukozna strana želuca vani (izvrnuti želudac). Konstantni električni stimulansi aplicirani svake 2 min izazivaju ravnomjerne kontrakcije. Kontinuiranim ispiranjem serozne strane osigurava se dobra relaksacija.

b) Efekti infundiranja otrova

1. Aplikacija na seroznu stranu. Infuzija raznih koncentracija holinesteraznih inhibitora (IHe) izaziva slične reakcije. Soman infundiran u koncentraciji 10^{-8} M/min dovodi nakon druge minute, tj. u koncentraciji 2 puta 10^{-8} M, do snažnog povećanja efekta stimulacije. Iza ovoga daljnjom infuzijom dolazi do maksimalnog efekta pri konc. 4×10^{-8} M. Tiholinski analog somana sa kvarternim N dovodi do maksimuma u koncentraciji 6×10^{-6} M (sl. 1a). Drugi tiholinski analog somana sa tercijalnim N izaziva maksimalan efekt u koncentraciji 5×10^{-7} M. Armin počinje da djeluje u koncentraciji 10^{-7} M, a dostigne maksimum pri 4×10^{-7} M. Fizostigmin počinje da djeluje u koncentraciji 5×10^{-6} M, a maksimum postiže u koncentraciji 10^{-5} M. Acetilholin djeluje odmah u koncentraciji 2 puta 10^{-7} M, a dostiže maksimum u koncentraciji $1,4 \times 10^{-6}$ M. Nakon ispiranja supstanci iz posude za izolirane organe, organ se relaksira jedino poslije davanja acetilholina. Nema relaksacije nakon IHe.



Sl. 1.

*Registracija kontrakcija izoliranog želuca štakora izazvanih stimulacijom n. vagusa (10 V, 1 msec, 30 Hz, svake 2 min po 10 sek. Pri tački K infuzija tiholinskog analoga somana sa kvarternim N 10^{-6} M u min.
a) infuzija na seroznu stranu, b) infuzija na mukoznu stranu*

2. Aplikacija supstanci na mukoznu stranu. Sve ispitivane supstance IHe i Ach infundirane na stranu sluznice u koncentracijama 10 do 50 puta većim nego na seroznu stranu nisu izazvale povećanje efekta stimulacije motornih holinergičnih nerava. U jednoj trećini eksperimenata davanje navedenih IHe izaziva smanjenje efekta stimulacije nerva (sl. 1b).

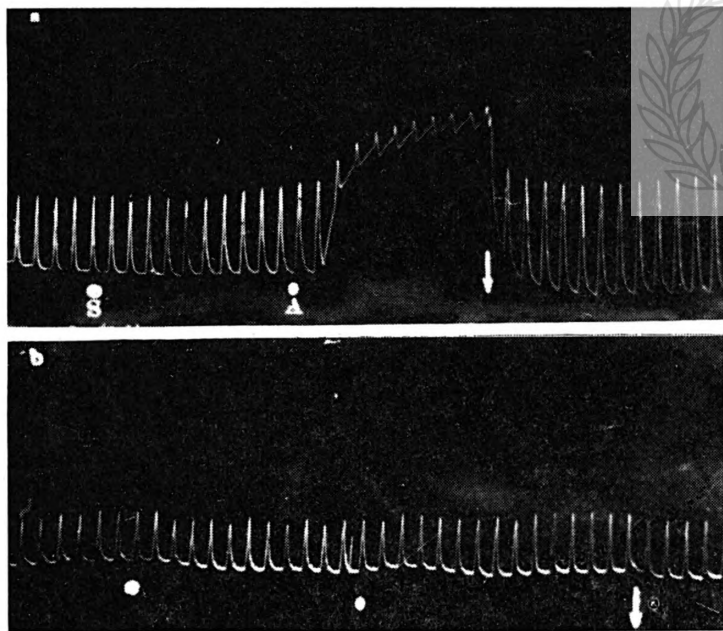
3. Aplikacija Ach poslije antiholinesteraznih otrova. Aplikacija acetilholina na seroznu stranu dovodi mnogo brže do spastičke reakcije ako se acetilholin infundira poslije IHe (sl. 2a). Ach ne dovodi ni do kakvih promjena kada se aplicira na stranu sluznice, pa čak ni poslije prethodnog tretiranja somanom ili drugim vegetativnim otrovima, upotrijebljenim u ovom eksperimentu (sl. 2b).

DISKUSIJA

Efekt stimulacije gastričkih ogranaka vagusnog nerva je kontrakcija fundusa izoliranog želuca (Huković et al., 1970). Sličnu preparaciju su analizirali Paton and Vane, 1962. Ravnomjerne kontrakcije poslije konstantne stimulacije nerava vide se kada se želudac prevrne kao prst na rukavici (Huković and Hallasmøller, 1971).

Otrovi holinesteraze dovode do jakog povećanja motornih efekata holinergičkih nerava kada se apliciraju na serozu, dok nemaju spastičkog efekta aplicirani na mukozu *in vitro*. Slično djeluje Ach. Pokazano je u ovom eksperimentu da veoma otrovni IHe ne povećavaju prolaznost Ach do receptora odgovornih za spastičku reakciju kroz sluznicu i zid želuca. Efekt otrova apliciranih na sluznicu u trećini slučajeva je inverzan, tj. može se vidjeti relaksacija mjesto očekivanog spazma.

Tumačenje mehanizma nedjelovanja IHe apliciranih na sluznicu može se učiniti pomoću 2 modela. Prema prvom modelu postoje relaksantni holinergički nervi (Burnstock, 1969) čiji Ach ide vrlo vjerovatno na one receptore koji su odgovorni za relaksaciju i koji su blizu sluznice. Prema drugom modelu sluznica želuca *in vitro* nepropusna je za IHe i Ach, pa oni ne mogu da dođu do receptora koji se nalaze blizu seroze.



Sl. 2.

Registracija kontrakcija izoliranog želuca štakora izazvanih stimulacijom n. vagusa (10 V, 1 msec, 30 Hz, svake 2 min. po 10 sek). Kod tačke S dat je sočan $10^{-8}M$, kod tačke A infuzija acetilholina $10^{-7}M$ u min.

a) kontrolni preparat — seroza vani, b) izvrnuti želudac — seroza unutra.

ZAKLJUČAK

Holinesterazni otrovi i Ach aplicirani na seroznu stranu izoliranog želuca izazvali su povećanje motornih efekata holinergičkih ekstrinzičkih nerava. Isti otrovi aplicirani na mukozu nemaju spastički nego u trećini slučajeva relaksantni efekt.

Efekt acetilholina apliciranog na sluznicu želuca ne može se registrirati niti poslije prethodno datih vegetativnih otrova.

Smatra se da je sluznica barijera za holinesteratne otrove u uslovi-
ma *in vitro*.

HUKOVIĆ, S., BRANKOV, K. AND MILETIĆ, S.

DIFFERENT INFLUENCE OF ANTICHOLINESTERASE POISSONS GIVEN ON SEROSE OR MUCOSE SIDE OF ISOLATED INNERVATED STOMACH

SUMMARY

Spastic poisons applied on serose side of isolated rat's stomach produce the increase of the effect of cholinergic nerves stimulation. Vice versa the anticholinesterases applied on mucose side do not have spastic effect but even produce relaxation. It is suggested that the receptor for excitatory reaction could be near the serose and the receptors for relaxation near mucose. The mucose and other parts of wall of the rats stomach are impermeable for vegetative poisons *in vitro*.

LITERATURA

- Burn, J. H. and Rand, M. J.: The relation of circulating noradrenaline to the effect of sympathetic stimulation. *J. Physiol. (London)* 150, 295—305, 1960.
- Burnstock, G.: Evolution of the autonomic innervation of visceral and cardiovascular systems in vertebrates. *Pharmacolog. Rev.* 21, 247—324, 1969.
- Huković, S. Begić, M. i Radivojević, M.: Izolirani želudac štakora i miša sa pripadajućim nervima kao model-sistem za ispitivanja u farmakologiji, *Akademija nauka i umjetnosti SR BiH, Radovi* 15, 111—118, 1970.
- Huković, S. and Halasmøller, I.: The effect of Application of serotonin and other drugs on mucose and serose membrane on the responses of the isolated stomach to electrical nerve. *Folia Fac. Med. univ. Saraev.* 6, 115—125, 1971.
- Paton, W. D. M. and Vane, J. R.: An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs. *J. Physiol. (Lond)* 165, 10—46, 1963.