

Dejstvo galamina na kontrakcije longitudinalnog i cirkularnog glatkog mišića kurpusa želuca čoveka izazvane holinergičnim agonistima

Effects of gallamine on contractions of longitudinal and circular smooth muscle from gastric corpus in men caused by cholinergic agonists

Slobodan M. JANKOVIĆ, Dušan B. BELESLIN, Gordana SAVOVIĆ i Biljana NEDELJKOVIĆ

Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet u Kragujevcu

SAŽETAK. Acetilholin, karbapol i betanehol su dozno-zavisno kontrahovali izolovane preparate cirkularnog i longitudinalnog mišića korpusa želuca kod čoveka. Ovi muskarinski agonisti su uticali samo na bazalni tonus izolovanih preparata, a ne i na njihove spontane kontrakcije. Galamin, M2 muskarinski antagonist, u manjim koncentracijama nije uticao na kontrakcije oba mišića izazvane holinergičkim agonistima. Tek u velikim koncentracijama (10^{-6} M i 10^{-5} M) galamin je inhibirao ove kontrakcije. S obzirom na veoma visoke inhibitorne koncentracije galamina, postojanje M2 muskarinskih receptora u glatkom mišiću korpusa humanog želuca je malo verovatno.

Cljučne reči: glatki mišić, humani želudac, acetilholin, betanehol, karbapol, kontrakcije, galamin

ABSTRACT. Isolated preparations of circular and longitudinal muscle layers from human gastric corpus were contracted dose-dependently by acetylcholine, carbachol and bethanechol. These muscarinic agonists affected only basal tone of isolated strips, and spontaneous contractions did not. Gallamine, M2 muscarinic antagonist, in lower concentrations did not influence contractions of both muscles caused by cholinergic agonists. Only in very high concentrations (10^{-6} M and 10^{-5} M) gallamine inhibited these contractions. Considering very high inhibitory concentrations of gallamine, the presence of M2 muscarinic receptors in smooth muscle layers of human stomach seem uncertain.

Key words: smooth muscle, human stomach, acetylcholine, bethanechol, carbachol, contractions, gallamine

Kontraktilni efekat muskarinskih agonista na glatke mišiće zida želuca je odavno poznat i demonstriran na više vrsta. Tako acetilholin kontrahuje izolovani longitudinalni mišić korpusa želuca psa(1) i izolovane glatke mišićne čelije želuca zamorčeta(2), dok karbapol *in vivo* povećava otpor i smanjuje protok kroz pilorusni kanal kunića i mačke (3). Nasuprot tome, karbapol kod pacova *in vivo* ubrzava pražnjenje želuca (4). Sem acetilholina, i karbapol kontrahuje izolovane glatke mišićne čelije želuca zamorčeta (5). Studije vezivanja obeleženih supstancija za muskarinske receptore potvrdile su prisustvo ovih receptora na samim glatkim mišićnim čelijama (oko 500.000 receptora po čeliji) fundusa želuca zamorčeta (5).

Na osnovu brojnih studija pojavila se pretpostavka o postojanju više tipova muskarinskog receptora u glatkom mišiću želuca (6). Međutim, sve do pojave nove klasifikacije tipova muskarinskih receptora (7), postojala je velika zbrka u nomenklaturi. Prema poslednjoj klasifikaciji postoje četiri farmakološka tipa muskarinskog receptora određena na osnovu upotrebe selektivnih antagonista. Jedan od selektivnih antagonista M2 receptora je galamin, supstanca poznata od ranije po svom relaksantnom delovanju na poprečno-prugaste mišićne (7). Prisustvo M2 receptora u glatkom mišiću humanog želuca do sada

nije bilo ni potvrđeno no opovrgnuto, tako da se pojavio interes za ispitivanje efekata galamina na kontrakcije izolovanih preparata izazvane holinergičkim agonistima.

MATERIJAL I METODI

Osam pacijenata (6 muškaraca i dve žene), starih između 35 i 64 godine je operisano zbog karcinoma želuca (5 slučajeva) ili ulkusa duodenuma (3 slučajeva). Kod pacijenata sa karcinomom rađena je totalna gastrektomija, a kod pacijenata sa ulkusom dvotrećinska resekcija želuca. U operacionoj sali, odmah posle odstranjenja organa, isecan je komad prednjeg zida želuca (1,5 cm širok i 2 cm dug) daliko od tumora a na nivou gornje resekcione linije i potapan u Tirodov rastvor.

Dvadeset minuta kasnije, u laboratoriji, mukoza je odvojena od mišićnog sloja oštrom disekcijom. Zatim su isecani preparati cirkularnog i longitudinalnog mišića tako da im je uzdužna osovina paralelna sa odgovarajućim mišićnim slojem. Preparati su dugi 1,5 cm a široki 0,5 cm i sadrže celu debljinu zida sem mukoze. Svi preparati su na razmacima od 1 mm presećani u uzdužnom pravcu da bi se presećala mišićna vlakna iz sloja koji se u datom slučaju ne ispituje.

Preparati su montirani u kupatila za izolovane organe od 15 ml. Kupatila su ispunjavana Tirodovim rastvorom, aerisana sa 95% O₂ i 5% CO₂ i održavana na 37°C. Jedan kraj preparata je pričvršćen za dno kupatila, a drugi za izotoničku pialjku. Preparati su opterećivani sa 1,5 g, a korišćeno je uvećanje od 8:1. Kontrakcije su registrovane na kimografu.

Prvi agonisti su dodavani u kupatilo tek posle 45 min. od montiranja preparata. Agonisti su primenjivani kumulativno. An-

