

72 14831

AKTIVNOSTI IZ OBLASTI  
FARMACIJE - MEDICINSKI FAKULTET  
1993. god. II. 1

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Prof. Dr. Dušan Stokich,  
Prof. Dr. Miroslav Stokich,  
Prof. Dr. Miroslav Stokich,  
Prof. Dr. Miroslav Stokich.

FARMAKOLOŠKA ANALIZA TIPOVA MUSKARINSKIH RECEPTORA  
U GLATKOM MIŠIĆU TELA ŽELUCA  
-DOKTORSKA DISERTACIJA-



Slobodan M. Janković

Beograd, 1993.

УНИВЕРЗИТЕТСКА БИБЛИОТЕКА  
„СВЕТОСАР И ФРОНТИ“ - БЕОГРАД  
И. Бр. 98998

1384 3

UNIVERSITY OF BELGRADE  
LIBRARY

UNIVERSITY OF BELGRADE  
LIBRARY



Z A H V A L J U J E M   S E:

Prof. Dr. Dušanu Beleslinu,  
Prof. Dr. Ranki Samardžić,  
Doc. Dr. Danici Mičić,  
i supruzi Snežani.

# S A D R Ź A J

	strana
Uvod.....	1
Cilj rada.....	13
Metod.....	14
Rezultati.....	20
Cirkularni mišić tela želuca čoveka.....	20
Spontana aktivnost.....	20
Dejstvo muskarinskih agonista.....	20
Dejstvo ganglijskih stimulatora.....	22
Dejstvo ne-muskarinskih antagonista.....	31
Neselektivni muskarinski antagonista.....	41
M1-selektivni muskarinski antagonisti.....	41
M2-selektivni muskarinski antagonisti.....	48
M3-selektivni muskarinski antagonisti.....	48
Longitudinalni mišić tela želuca čoveka.....	56
Spontana aktivnost.....	56
Dejstvo muskarinskih agonista.....	56
Dejstvo ganglijskih stimulatora.....	61
Dejstvo ne-muskarinskih antagonista.....	61
Neselektivni muskarinski antagonista.....	78
M1-selektivni muskarinski antagonisti.....	78
M2-selektivni muskarinski antagonisti.....	85
M3-selektivni muskarinski antagonisti.....	85
Cirkularni mišić tela želuca mačke.....	93
Spontana aktivnost.....	93
Dejstvo muskarinskih agonista.....	93
Dejstvo ganglijskih stimulatora.....	98
Dejstvo ne-muskarinskih antagonista.....	104
Dejstvo muskarinskih antagonista.....	111



Dejstvo na toničke kontrakcije izazvane acetilholinom.....	111
Neselektivni muskarinski blokator.....	111
M1-selektivni muskarinski blokatori.....	111
M2-selektivni muskarinski blokatori.....	119
M3-selektivni muskarinski blokatori.....	119
Dejstvo na toničke kontrakcije izazvane betaneholom.....	126
Neselektivni muskarinski blokator.....	126
M1-selektivni muskarinski blokatori.....	126
M2-selektivni muskarinski blokatori.....	130
M3-selektivni muskarinski blokatori.....	134
Dejstvo na toničke kontrakcije izazvane karbaholom.....	140
Neselektivni muskarinski blokator.....	140
M1-selektivni muskarinski blokatori.....	140
M2-selektivni muskarinski blokatori.....	144
M3-selektivni muskarinski blokatori.....	148
Longitudinalni mišić tela želuca mačke.....	155
Spontana aktivnost.....	155
Dejstvo muskarinskih agonista.....	155
Dejstvo ganglijskih stimulatora.....	161
Dejstvo ne-muskarinskih antagonista.....	161
Dejstvo muskarinskih antagonista.....	169
Dejstvo na toničke kontrakcije izazvane acetilholinom.....	169
Neselektivni muskarinski blokator.....	169
M1-selektivni muskarinski blokatori.....	175
M2-selektivni muskarinski blokatori.....	179
M3-selektivni muskarinski blokatori.....	183

Dejstvo na toničke kontrakcije izazvane betaneholom.....	187
Neselektivni muskarinski blokator.....	187
M1-selektivni muskarinski blokatori.....	187
M2-selektivni muskarinski blokatori.....	191
M3-selektivni muskarinski blokatori.....	196
Dejstvo na toničke kontrakcije izazvane karbaholom.....	201
Neselektivni muskarinski blokator.....	201
M1-selektivni muskarinski blokatori.....	201
M2-selektivni muskarinski blokatori.....	209
M3-selektivni muskarinski blokatori.....	209
Diskusija.....	216
Cirkularni mišić tela želuca čoveka.....	216
Longitudinalni mišić tela želuca čoveka.....	219
Cirkularni mišić tela želuca mačke.....	222
Longitudinalni mišić tela želuca mačke.....	226
Komparativni pregled.....	229
Karakter antagonizma.....	231
Klinički značaj dobijenih rezultata.....	232
Zaključci.....	234
Literatura.....	237

Faint, illegible text at the top of the page, possibly bleed-through from the reverse side.

U V O D

Faint, illegible text in the middle section of the page, appearing as a block of mirrored or bleed-through text.

Faint, illegible header text

Faint, illegible text in the bottom section of the page, continuing the bleed-through or mirrored text.





Da bi odigrao svoje fiziološke uloge u organizmu gastrointestinalni trakt mora sekreciju i motilitet da prilagodi zahtevima koje postavlja njegov sadržaj. Da bi odgovor gastrointestinalnog trakta bio pravovremen i odgovarajuće jačine, neophodno je postojanje velikog broja regulatornih mehanizama visokog stepena složenosti. Morfološku osnovu ovih mehanizama čine endokrini i vegetativni nervni sistem. Za mnoštvo supstanci otkrivenih u gastrointestinalnom traktu se pretpostavlja neurotransmitterska, neuromodulatorska, parakrina ili endokrina priroda, ali je to potvrđeno samo za neke od njih. Acetilholin je jedan od sigurnih neurotransmitera, prisutan celom dužinom gastrointestinalnog trakta (Feldberg and Lin, 1950). Njegov značaj je shvaćen vrlo rano. Još je Sir Henry Dale 1914. otkrio acetilholin i pokazao da on ima dva različita dejstva: jedno se može blokirati nikotinom, a drugo atropinom (Dale, 1914). To je bila osnova za definisanje nikotinskog i muskarinskog receptora. Posle ovog otkrića sledio je niz doprinosa poznavanju uloge acetilholina u regulaciji motiliteta gastrointestinalnog trakta, koji je kulminirao otkrićem nekoliko tipova muskarinskih receptora (Hulme et al, 1990). Najnovija istraživanja iz ove oblasti usmerena su ka utvrđivanju tipova muskarinskih receptora u pojedinim segmentima gastrointestinalnog trakta i ka razumevanju njihove funkcije.

#### Anatomija želuca sisara

Oblik želucu daje mišićni sloj u njegovom zidu svojim rasporedom i tonusom. Na osnovu rasporeda kosih vlakana mišićnog sloja postoje tri osnovna tipa želuca sisara: prosti (unilokularni) tip (kod insektivora i mesoždera), bilokularni tip (kod hrčka - cricetus-a) i trilokularni tip (kod preživara). Unilokularni želudac se sastoji od fundus-a, corpus-a i pars pylorica (ovaj deo se dodatno deli





na antrum pyloricum i canalis pyloricus).Kosa vlakna mišićnog sloja obuhvataju fundus i deo corpus-a uz veliku krivinu(slika I;Kostić,1950).Kod bilokularnog želuca kosa vlakna obuhvataju prvu komoru želuca koja odgovara corpus-u i fundus-u unilokularnog želuca.Trilokularni želudac predstavlja dalju segmentaciju prve želudačne komore,pri čemu su svi segmenti obuhvaćeni kosim vlaknima mišićnog sloja.

Na osnovu ovog kratkog uporedno-anatomskog pregleda proizilazi da se želudac mesoždera(znači i čoveka i mačke) sastoji iz dve morfološke celine:jednu čine zajedno fundus i corpus,a drugu pars pylorica ventriculi(Radovanović,1965).

#### Histologija želuca čoveka i mačke

Zid želuca čoveka se sastoji od četiri sloja,idući od unutra ka spolja:sluzokože(mukoze),podsluzokože(submukoze), mišićnog sloja i peritonealnog omotača(seroze).Sluzokoža se sastoji od jednoslojnog cilindričnog epitela,laminae propriae(vezivnog sloja sluzokože) i laminae muscularis mucosae(mikroskopski tanak sloj glatkih mišićnih ćelija).Podsluzokoža se sastoji od rastresitog veziva i sadrži nervni splet-plexus submucosus Meissneri.Mišićni sloj ima tri zasebna sloja,počev od spolja ka unutra:longitudinalni,cirkularni i kosi(Šljivić,1948).Longitudinalni sloj je najjači na maloj i velikoj krivini želuca,dok je na prednjem i zadnjem zidu razređen.Cirkularni sloj je najjači mišićni sloj,neprekidan u svim delovima želuca.Između longitudinalnog i cirkularnog mišićnog sloja nalazi se nervni splet:plexus myentericus Auerbachii.Kosi sloj je najslabiji.Prisutan je u fundusu i delu tela želuca,ali je u tim regijama sačinjen od mnogobrojnih snopića glatkih mišićnih ćelija sa različitim pravcem pružanja(Popović et al,1981).Vlakna kosog sloja takođe obuhvataju levu polovinu kardije i produžuju se naniže sa obe strane

male krivine do u blizinu pilorusa. To je tzv. gastrički "sling" mišić (Wheeler and Kohatsu, 1980). Spolja od mišićnog sloja nalazi se seroza.

Mišićni sloj želuca mačke poseduje iste podslojeve kao i mišićni sloj želuca čoveka (Plank, 1932).

### Motilitet želuca čoveka i mačke

U funkcionalnom smislu želudac čoveka i mačke se može podeliti na dva dela. Jedan deo čine fundus i corpus želuca sa primarnim zadatkom da deponuju i vare hranu, a drugi deo je predstavljen antrumom i pilorusom koji mešaju sadržaj želuca i evakušu ga (Moody et al, 1989). Proksimalni želudac ima svojstvo akomodacije: sa porastom njegove zapremine (sadržaja) intraluminalni pritisak se znatno povećava. Za postojanje akomodacije neophodan je intaktan n. vagus (Wilbur and Kelly, 1973). Tonus proksimalnog dela želuca obezbeđuje neophodni gradijent intraluminalnih pritisaka koji potiskuje hranu u duodenum. Elektrofiziološkim merenjima je potvrđeno da u proksimalnom delu želuca nema ritmičkih promena membranskog potencijala glatkih mišićnih ćelija (El-Sharkawy et al, 1978).

S druge strane, u distalnom želucu se javljaju peristaltički pokreti sa distalnom propagacijom koji mešaju i evakušu sadržaj želuca u duodenum. Ovi pokreti se javljaju sa učestalošću od 3-5 u minutu. Njihovu elektrofiziološku osnovu čine tzv. spori talasi: ritmičke promene membranskog potencijala glatkih mišićnih ćelija distalnog želuca (Hinder and Kelly, 1977). Svaki spori talas na svom vrhu "okida" niz akcionih potencijala koji kao krajnji rezultat imaju peristaltičku kontrakciju (Kuriyama et al, 1967). Učestalost sporih talasa je ista kao učestalost peristaltičkih pokreta (Kelly et al, 1969).

Električni fenomeni i pokreti želuca mačke su veoma slični sa odgovarajućim pojavama u želucu čoveka i psa (Kochemasova et al, 1969).



### Inervacija želuca čoveka i mačke

U zidu želuca su do sada potvrđene dve vrste ganglijskih ćelija: holinergički ekscitatorni neuroni i inhibitorni neuroni (Beani et al, 1971). Aksoni obe ove grupe ganglijskih ćelija se završavaju direktno na glatkim mišićnim ćelijama. Stimulacija holinergičkih neurona dovodi do kontrakcije, a stimulacija inhibitornih neurona do relaksacije glatkih mišićnih ćelija. Obe vrste neurona su pod uticajem vagalnih vlakana koja ih aktiviraju (Langley, 1898). Vagalna vlakna koja stimulišu inhibitorne neurone uključena su u proces akomodacije želuca i u pojavu receptivne relaksacije proksimalnog želuca (Jahnberg et al, 1977). Vagalna vlakna koja stimulišu ekscitatorne holinergičke neurone učestvuju u izazivanju antralne peristaltike. Noradrenergička vlakna poreklom iz simpatičkog nervnog sistema izazivaju presinaptičku inhibiciju ekscitatornih vlakana koja se završavaju na holinergičkim intramuralnim neuronima. Pored toga, senzorni neuroni u zidu želuca svojim aksonima stimulišu kako holinergičke ekscitatorne tako i inhibitorne intramuralne neurone.

### Fiziološke uloge acetilholina u gastrointestinalnom traktu

Acetilholin je prva supstanca za koju je potvrđena neurotransmitterska uloga u gastrointestinalnom traktu. On se najvećim delom sintetiše u enteričkim neuronima (kako u njihovim telima, tako i u presinaptičkim aksonskim završecima) ali se izvesna količina stvara i ekstraneuralno, najviše u mukozni (Feldberg and Lin, 1950). Posebno je mienterički plexus bogat acetilholinom (Szerb, 1975). U presinaptičkim završecima acetilholin se deponuje u elektron-transparentnim agranularnim vezikulama koje se prazne u sinaptičku pukotinu egzocitozom. Oslobođeni acetilholin, pored dejstva na receptore, se razlaže pod dejstvom acetilholinesteraze na postsinaptičkoj membrani. Proces ponovnog preuzimanja acetilholina ne postoji, ali se zato holin dobijen

razlaganjem acetilholina aktivno transportuje u presinaptičke završetke (Burnstock, 1981). Oslobođeni acetilholin dovodi do depolarizacije membrane efektornih ćelija (porast propustljivosti membrane za  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), pojave akcionog potencijala i aktivacije efektornih ćelija (Bülbring, 1957; Bolton, 1979).

U digestivnom traktu acetilholin se kao neurotransmiter javlja: u ekscitatornim vlaknima vagusa i pelvičkih nerava koja se završavaju na enteričkim neuronima; u enteričkim ekscitatornim neuronima koji inervišu glatke mišićne ćelije; u sekretomotornim enteričkim neuronima koji povećavaju sekreciju vode i elektrolita; u enteričkim ekscitatornim neuronima koji inervišu parijetalne ćelije želudačne mukoze i u ekscitatornim interneuronima enteričkih pleksusa.

Preganglijska vlakna vagusa i pelvičkih nerava oslobađaju acetilholin koji deluje na nikotinske receptore ganglijskih ćelija i izaziva njihovu depolarizaciju (stimulaciju). Na jednom broju inhibitornih ganglijskih ćelija (enteričkih neurona) acetilholin se vezuje za muskarinske receptore takođe dovodeći do depolarizacije i stimulacije tih ćelija (Goyal, 1988).

Pokazano je još da holinergički ekscitatorni enterički neuroni inervišu cirkularni mišićni sloj donjeg ezofagusa, želuca, tankog i debelog creva, longitudinalni mišićni sloj tankog i debelog creva, glatke mišićne bilijarnog trakta i neke sfinktere (Costa and Furness, 1982; Roman, 1982; Gonella et al, 1977). Receptori za acetilholin na glatkim mišićnim ćelijama digestivnog trakta su uvek muskarinskog tipa (Daniel, 1982).

U nervnim pleksusima želudačnog zida prisutni su holinergički neuroni koji svojim aksonima direktno inervišu parijetalne ćelije želudačne mukoze. Njihova aktivacija povećava sekreciju HCl putem oslobađanja acetilholina i njegovog vezivanja za muskarinske receptore na membrani parijetalnih ćelija (Soll and Walsh, 1979). Na sekreciju vo-



de i elektrolita u digestivnom traktu utiče više tipova enteričkih sekretomotornih neurona, od kojih je tek jedan tip holinergički. Aktivacija ovih holinergičkih neurona povećava sekreciju vode i elektrolita atropin-senzitivnim mehanizmom (Keast et al, 1985).

#### Acetilholin i drugi neurotransmiteri u digestivnom traktu

Veza acetilholina sa drugim neurotransmiterima u digestivnom traktu se ogleda u dva zasebna procesa: kotransmisiji i presinaptičkoj neuromodulaciji.

Stari Dejlov princip da svaka nervna ćelija stvara i oslobađa samo jedan transmiter je izgubio na značaju. Različitim metodama potvrđeno je postojanje kotransmisije, tj. prisustva dva ili više neurotransmitera u istom neuronu. Ova pojava je prvo utvrđena za acetilholin i noradrenalin (Hill et al, 1976) u nekim simpatičkim neuronima, a zatim za acetilholin i ATP u električnom organu Torpedo-a (Burnstock, 1976). Kasnije se uvidelo da su acetilholin i VIP kotransmiteri u neuronima koji inervišu pljuvačne žlezde mačke (Burnstock, 1986). Kotransmisija u neuronima digestivnog trakta predstavlja oblast u kojoj tek treba napraviti krupnije korake.

Autoinhibicija oslobađanja acetilholina je potvrđena sa sigurnošću (Vizi, 1979), ali acetilholin pored toga smanjuje oslobađanje noradrenalina stimulacijom presinaptičkih muskarinskih receptora na završecima aksona adrenergičkih neurona. S druge strane, noradrenalin inhibira oslobađanje acetilholina stimulacijom adrenergičkih receptora na završecima holinergičkih vlakana (Paton and Vizi, 1969). Ovu funkcionalnu vezu adrenergičkih i holinergičkih završetaka potvrđuje njihova anatomsko bliskost: često su smešteni u istom Švanovom omotaču (Burnstock and Costa, 1975). Pored toga, adenozin smanjuje oslobađanje acetilholina iz ekscitatornih nervnih vlakana u zidu creva (Vizi and Knoll,

1976). Na završecima ovih vlakana identifikovani su purinergički P1 receptori.

Sve ovo govori da proces neurotransmisije u autonomnom nervnom sistemu uvek podrazumeva učešće većeg broja transmitera koji pored dejstva na efektorne ćelije imaju značajnu ulogu u kontroli kako sopstvene tako i transmisije ostalim medijatorima. Zato se često ne mogu razumeti efekti egzogenih transmitera u farmakološkim eksperimentima kada se oni koriste izolovano. Istovremena primena više agonista bi verovatno doprinela boljem shvatanju fiziološke uloge svakog od njih.

### Tipovi muskarinskih receptora

Poslednjih godina došlo se do saznanja da muskarinski receptori predstavljaju jednu vrlo heterogenu familiju, znatno heterogeniju nego što se to do skora mislilo (Beleslin et al, 1988). Do sada su otkrivena četiri farmakološka tipa muskarinskih receptora: M1, M2, M3 i M4. Ova karakterizacija je izvršena na osnovu postojanja selektivnih antagonista za pojedine tipove muskarinskih receptora. Još uvek nisu pronađeni selektivni agonisti koji bi aktivirali samo jedan ili samo neke od tipova muskarinskih receptora, tako da jedino upotreba antagonista pruža dovoljno informacija (Mutschler et al, 1990). Nedovoljno selektivni agonisti M1 receptora su McN-A-343 i AFlo2B (Birdsall et al, 1978). N-etilguvacin propargil estar je pokazao nešto veću selektivnost za M2 receptore, dok (S)-3-Acetoksi-N-metil-piperidin metjodid najjače aktivira M3 receptore (tabela I).

Selektivni antagonisti za pojedine tipove muskarinskih receptora su: pirenzepin, telenzepin i triheksifenidil (M1); galamin, pankuronijum, AF-DX 116, metoktramin, mefurtramin i himbacin (M2; Giachetti et al, 1986); heksociklijum i heksahidro-difenidol (M1 > M3); para-fluoro-heksahidrosiladifenidol (Lambrecht et al, 1988) i (S)-p-fluoro-heksbutinol (M3). Za





M4 tip muskarinskih receptora ne postoji još uvek selektivni antagonist, već se on definiše malim afinitetom za pirenzepin a velikim za metoktramin i sila-heksociklijum.

Posle određivanja broja i redosleda aminokiselina u muskarinskim receptorima dobijenim kloniranjem u ćelijskim linijama sisara, pokazalo se da postoji pet molekularnih tipova muskarinskih receptora: m1, m2, m3, m4 i m5. Prva četiri tipa odgovaraju farmakološkim tipovima, dok m5 molekularni tip još uvek nema svoj farmakološki pandan (Mutschler et al, 1990).

Do sada je potvrđeno nekoliko lokalizacija muskarinskih receptora. M1 receptori se nalaze na ganglijskim ćelijama autonomnih ganglija, u cerebralnom korteksu i u hipokampusu. M2 receptori su prisutni u srcu a M3 receptori na glatkim mišićnim ćelijama i na ćelijama egzokrinih žlezda. Najveći broj M4 receptora je otkriven u corpus striatum-u.

#### Muskarinski receptori u mišićnom sloju želuca

Ubrzo po otkrivanju pojedinih tipova muskarinskih receptora ispitivano je njihovo prisustvo u većini tkiva, pa tako i u mišićnom sloju želuca. Prvo je otkriveno da postoji razlika između muskarinskih receptora koji se nalaze u mukozi i u mišićnom sloju želuca psa. Pirenzepin ima visok afinitet za mukozne receptore a nizak za mišićne (Hammer, 1980). Isto je potvrđeno u želucu svinje (Herawi et al, 1988). Ispitivanja izolovanih glatkih mišićnih ćelija fundusa želuca zamorčeta pokazala su da na njima postoje najmanje dva različita tipa muskarinskih receptora (Seidel and Johnson, 1983). Otkriće novih tipova muskarinskih receptora omogućilo je dalju diferencijaciju njihove distribucije u želucu. Prema Goyal-u (Goyal, 1988) na enteričkim i submukoznim neuronima nalaze se M1 receptori, dok su na glatkim mišićnim ćelijama i završecima ner-

vnih vlakana u zidu želuca tzv. mišićni M2 receptori. Na želucu pacova je pokazano da acetilholin izaziva kontrakciju glatkih mišićnih ćelija vezujući se za mišićne M2 receptore prisutne na njihovoj membrani (Ujii et al, 1988). Isti rezultat dobijen je na antralnim glatkim mišićnim ćelijama odraslih (Moummi et al, 1988) i novorođenih (Tomomasa et al, 1988) zečeva.

Na četvrtom internacionalnom simpozijumu o tipovima muskarinskih receptora održanom u Wiesbaden-u u Nemačkoj 1989. godine utvrđena je nova nomenklatura muskarinskih receptora, tako da su do tada otkriveni farmakološki tipovi označeni kao M1, M2 i M3 (Levine and Birdsall, 1989; Pitschner et al, 1989). Receptori ranije označavani kao M1 nisu menjali svoje obeležje. Kardijalni M2 receptori, ranije označavani kao M2alfa i M2a sada su dobili oznaku M2. Glandularni i mišićni M2 receptori, obeležavani kao M2beta i M2b dobili su novu oznaku: M3.

Eksperimenti koji su usledili na glatkom mišiću želuca žabe pokazali su da većinu muskarinskih receptora u tom tkivu čini M3 tip (88%), dok je M2 tip zastupljen u maloj meri (12%). Prisustvo M1 tipa muskarinskih receptora je bilo isključeno (Lucchesi et al, 1989). Istovremeno, na zamorčetu i pacovu je utvrđeno da u Auerbahovom pleksusu celom dužinom digestivnog trakta postoje M1 muskarinski receptori locirani na presinaptičkim završecima holinergičkih i adrenergičkih nervnih vlakana. Njihova stimulacija agonistima dovodi do povećanja oslobađanja neurotransmitera iz nervnih završetaka (Vizi et al, 1989; Kawashima et al, 1990). Drugačiji rezultati su dobijeni na Auerbahovom pleksusu ileuma psa (Kostka et al, 1989) gde je kao presinaptički receptor identifikovan M3 tip muskarinskih receptora.

Noviji eksperimenti su usmereni ka otkrivanju regionalnih razlika u sastavu tipova muskarinskih receptora u mišićnom sloju želuca. Tako je potvrđeno da u mišićnom sloju



antruma svinje dominiraju M3 nad M2 receptorima, dok je situacija obrnuta u fundusu i korpusu želuca (Hanack and Pfeiffer, 1990). Učinjeni su i pokušaji da se ispituju tipovi muskarinskih receptora u pojedinim mišićnim slojevima želudačnog zida. Kod zamorčeta je pokazano da longitudinalni i cirkularni mišićni sloj fundusa i korpusa želuca sadrže različite muskarinske receptore (Li et al, 1989).

S obzirom na teškoće skopčane sa nabavkom humanih preparata ne iznenađuje što su eksperimenti na glatkim mišićima humanog želuca izuzetno retki. Tek nedavno je pokazano da u mišićnom sloju humanog želuca postoje dva tipa muskarinskih receptora. Jedan je lociran u longitudinalnom mišićnom sloju korpusa i fundusa želuca, a drugi u longitudinalnom sloju antruma i u cirkularnom mišićnom sloju celog želuca. Međutim, nije izvršena bliža karakterizacija ova dva tipa (Li et al, 1990).

TABELA I. Agonisti i antagonisti pojedinih tipova muskarinskih receptora.

Vrsta receptora	Agonist	Antagonist
M1	McN-A-343	Pirenzepin
	4Cl-McN-A-343	Telenzepin
	AFlo2B	Triheksifenidil
	AHR-602	Heksociklijum
	Pilokarpin	Heksahidro-difenidol
	Betanehol	Atropin
	Karbahol	
	Metaholin Acetilholin	
M2	N-etilguvacin pro-pargil estar	Galamin
	Bis-arecaidin estar 2-butine-1,4-diol-a	Pankuronijum
	Metaholin	AF-DX 116
	Acetilholin	Metoktramin
		Mefurtramin
		Himbacin
		Atropin
M3	(S)-3-Acetoksi-N-metil-piperidin metijodid	Para-fluoro-heksahidro-sila-difenidol (pFHHSiD)
	Pilokarpin	(S)-p-fluoro-heksbutinol
	Betanehol	Atropin
	Karbahol	
	Metaholin	
	Acetilholin	
M4	Acetilholin	Nizak afinitet za pirenzepin, a visok za sila-heksociklijum i metoktramin Atropin



TABELA II. Lokalizacija i fiziološki značaj pojedinih tipova muskarinskih receptora.

Tip muskarinskog receptora	Lokalizacija	Specijes	Aktivnost
M1	Ganglijske ćelije Hipokampus, Cortex cerebri	Čovek, mačka, pas, zamorče, pacov	Depolarizacija Nedefinisana
M2	Srce SA čvor  Pretkomore  AV čvor  Komore  Glatki mišić	Čovek, mačka, pas, zamorče, pacov       Čovek, pas, svinja, mačka	Usporena spontana depolarizacija  Skraćen akcijski potencijal, pad snage kontrakcije  Smanjenje brzine sprovođenja  Neznatno smanjenje snage kontrakcije  Kontrakcija
M3	Glatki mišić  Egzokrine žlezde	Čovek, mačka, pas, zamorče, pacov, svinja	Kontrakcija  Porast sekrecije
M4	Corpus striatum	Zamorče, pacov	Nedefinisana

C I L J   R A D A

Cilj rada je utvrđivanje tipova muskarinskih receptora u longitudinalnom i cirkularnom mišićnom sloju tela želuca mačke i čoveka.



The first part of the paper is devoted to a description of the experimental apparatus and the results obtained in the study of the effect of the concentration of the solution on the rate of the reaction.

EXPERIMENTAL APPARATUS AND PROCEDURE

The reaction was carried out in a glass vessel of 100 ml capacity. The reactants were introduced into the vessel through two separate tubes. The reaction mixture was stirred by a magnetic bar. The temperature of the reaction was maintained constant by a water bath. The rate of the reaction was determined by measuring the volume of gas evolved at different times.

M E T O D

The reaction was carried out in a glass vessel of 100 ml capacity. The reactants were introduced into the vessel through two separate tubes. The reaction mixture was stirred by a magnetic bar. The temperature of the reaction was maintained constant by a water bath. The rate of the reaction was determined by measuring the volume of gas evolved at different times. The concentration of the solution was varied by adding different amounts of the reactants. The results are given in the following table.

Farmakološka analiza tipova muskarinskih receptora je obavljena na izolovanim preparatima mišićnih slojeva tela želuca čoveka i mačke.

#### Preparati mišićnih slojeva tela humanog želuca

Preparati su uzeti od 42 bolesnika lečena i operisana na Hirurškoj klinici Medicinskog fakulteta u Kragujevcu u periodu od 1990. do 1992. godine. Bolesnici su bili stari između 29 i 69 godina, većinom muškarci (2:1). Šesnaest bolesnika je operisano zbog karcinoma želuca, 12 zbog duodenalnog ulkusa i 14 zbog benignog želudačnog ulkusa. U slučaju karcinoma želuca rađena je totalna gastrektomija, a u slučaju ulkusa želuca i duodenuma dvotrećinska resekcija distalnog želuca.

U operativnoj sali, odmah po kompletiranju gornje resekcionne linije, isecan je deo prednjeg zida želuca kvadratnog oblika (2 x 2 cm) uz veliku krivinu, a sa proksimalnog kraja reseciranog dela želuca. U slučaju totalne gastrektomije deo prednjeg zida kvadratnog oblika (2 x 2 cm) je isecan uz veliku krivinu, oko 3 cm ispod nivoa gastroezofagealnog spoja. Isečeni komadići su odmah potapani u sud sa Tyrode-ovim rastvorom (složen fiziološki rastvor na litar rastvora sadrži: NaCl 137 mMol, KCl 2.68 mMol, CaCl<sub>2</sub> 1.8 mMol, MgCl<sub>2</sub> 0.1 mMol, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.417 mMol, NaHCO<sub>3</sub> 11.9 mMol, dekstroza 5.5 mMol) i nošeni u laboratoriju. Prosečno oko 20 minuta kasnije, u laboratoriji, mukoza je odvajana od ostalih slojeva oštrom disekcijom kroz submukozu. Zatim su od preostalog zida pravljene preparati cirkularnog i longitudinalnog mišićnog sloja prema modifikovanoj metodi Vane-a (Vane, 1957). Preparati cirkularnog i longitudinalnog mišića su isecani tako da im je duža osovina bila paralelna sa pravcem pružanja odgovarajućeg mišićnog sloja. Preparati su bili široki 0.5 cm, a dugi 1.5 cm, i obuhvatali su sve slojeve zida sem mukoze. Svi preparati su zatim skalpelom prosecani po uzdužnoj osovini 4 puta, sa razmakom od

jednog milimetra. Na taj način su presećani svi drugi mišićni slojevi sem onog koji se ispituje datim preparatom (slika II).

#### Preparati mišićnih slojeva tela želuca mačke

Preparati su uzeti od 109 mačaka neodređene sorte, teških između 1 i 4 kilograma, oba pola. Posle 24-časovnog gladovanja mačke su anestetisane intraperitonealnom injekcijom tiopenton-natrijuma (30mg/kg TT), a zatim iskrvarene presećanjem karotidnih arterija. Želudac je u celini odstranjivan kroz levu subkostalnu laparotomiju i otvaran duž velike krivine. Sa prednjeg zida želuca mukoza je odstranjivana oštrom disekcijom kroz sloj submukoze. Zatim su isecani preparati longitudinalnog i cirkularnog mišićnog sloja (široki 0.5cm i dugi 1.5cm) sa prednjeg zida, odmah uz veliku krivinu, oko 0.5cm distalno od nivoa ezofagogastričkog spoja. Preparati su isecani tako da im je duža osovina bila paralelna sa pravcem pružanja odgovarajućeg mišićnog sloja. Svi preparati su zatim skalpelom prosećani po uzdužnoj osovini 4 puta, sa razmakom od jednog milimetra. Na taj način su presećani svi drugi mišićni slojevi sem onog koji se ispituje datim preparatom (slika III).

#### Kupatilo za izolovani organ i pisaljka

Preparati su montirani u kupatilo za izolovani organ zapremine 15ml, ispunjeno Tyrode-ovim rastvorom. Temperatura rastvora je održavana na 37°C, a aeracija je vršena mešavinom 95% O<sub>2</sub> i 5% CO<sub>2</sub>. Jedan kraj preparata je fiksiran za dno kupatila, a drugi za kraći krak izotoničke pisaljke. Humani preparati su bili opterećivani tegom od 1-og grama, a preparati uzeti od mačaka sa tegom od 0.5 grama. Odnos dužeg kraka pisaljke prema kraćem kraku je bio 8:1. Pisaljka je ostavljala trag po nagaravljenom papiru montiranom na kimograf.



### Agonisti i antagonisti

Posle montiranja preparati su ostavljeni 45 minuta bez dodavanja supstanci i uz povremena ispiranja da bi se postigla stabilizacija bazalnog tonusa. Svi agonisti su dodavani u kupatilo kumulativno (bez ispiranja između pojedinih doza). Posle registracije efekta poslednje doze kupatilo je pražnjeno, tri puta ispirano i ponovo ispunjavano svežim Tyrode-ovim rastvorom. Između dve doze agoniste vremenski interval je bio 1 minut. Između dve kumulacije agoniste pravljena je pauza od 15 minuta neophodna za oporavak preparata i povratak tonusa na bazalni nivo. Preparati su bili izloženi dejstvu antagonista 10 minuta pre upotrebe agoniste.

### Supstance

U eksperimentima su korišćene sledeće supstance: acetilholin-hlorid, betanehol-hlorid, karbamilholin-hlorid (karba-hol), pilokarpin-hlorid, AHR-602, nikotin, 1,1-dimetil-4-fenilpiperazinijum jodid (DMPP), mekamilamin-hidrochlorid, propranolol-hidrochlorid, fentolamin-mesilat, lidokain-hidrochlorid, heksametonijum-hlorid, cimetidin, pirilamin-maleat, metizergid, nikardipin, para-fluoro-heksahidrosiladifenidol (pFHHSiD), pankuronijum-bromid, heksociklijum-metilsulfat, telenzepin-dihidrochlorid, pirenzepin-hidrochlorid, skopolaminbutilbromid, atropin-sulfat, galamin-trietijodid i triheksifenidil-hidrochlorid.

### Statistička analiza

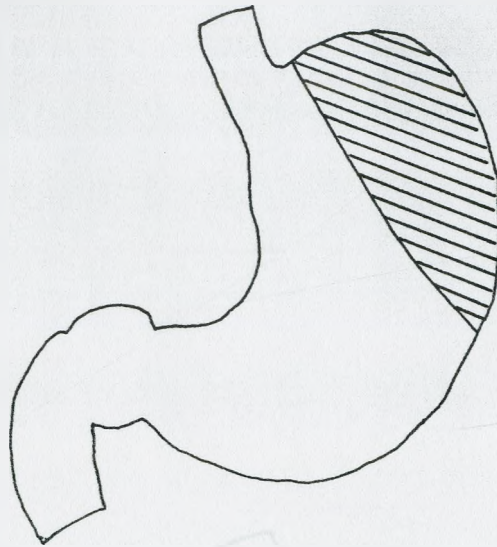
Linije doza agoniste-odgovor su konstruisane korišćenjem linearne regresije po metodi najmanjih kvadrata (Bowman and Rand, 1980). Određivan je koeficijent korelacije ( $r$ ) doza agoniste i odgovora kao mera međuzavisnosti tih dvaju veličina. Rezultati su smatrani statistički značaj-

nim ako je verovatnoća nulte hipoteze bila manja ili jednaka  $0.05$  ( $p \leq 0.05$ ). Za svaku liniju doza-odgovor izračunavani su efektivna doza  $50$  ( $ED_{50}$ =doza agoniste koja izaziva odgovor preparata ravan polovini maksimalnog odgovora) i njene granice poverenja ( $1.96 \times$  standardna greška; Kenakin, 1984).

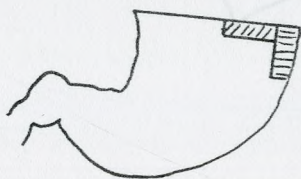
Posebним testom (Bowman and Rand, 1980) proveravana je značajnost pomeranja linije doza-odgovor pod dejstvom različitih koncentracija antagonista. Na osnovu Schild-ove analize (Arunlakshana and Schild, 1959; Tallarida et al, 1979; Tallarida and Murray, 1987) određivane su konstante disocijacije pojedinih antagonista muskarinskih receptora, njihove  $pA_2$  vrednosti ( $pA_2$ =negativan logaritam koncentracije antagoniste pri kojoj je odgovor preparata na istu dozu agoniste dvostruko manji) i nagibi regresionih linija (slopes).

a

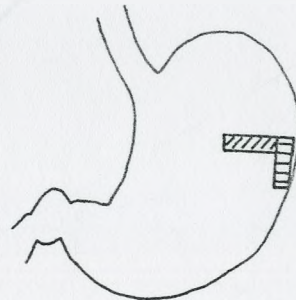
b



Slika I. Rasprostranjenost kosog mišićnog sloja u zidu unilokularnog želuca.



a

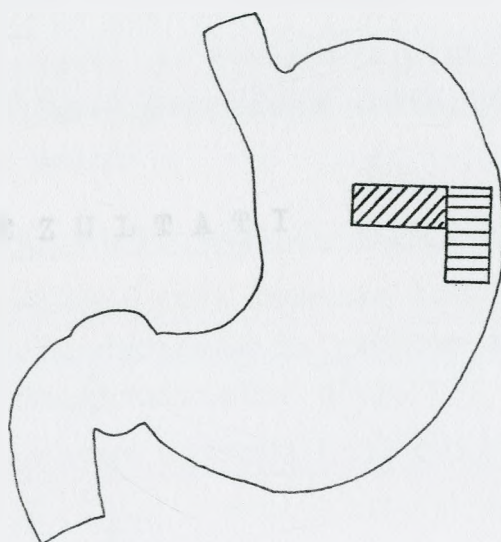


b

Slika II. Preparati longitudinalnog i cirkularnog mišićnog sloja tela želuca mačke.

Slika II. Preparati longitudinalnog i cirkularnog mišićnog sloja tela humanog želuca: a) u slučaju resekcije želuca i b) u slučaju totalne gastrektomije.





Slika III. Preparati longitudinalnog i cirkularnog mišićnog sloja tela želuca mačke.

The first part of the report describes the experimental setup and the results of the measurements. The second part discusses the theoretical background and the comparison of the experimental results with the theoretical predictions. The third part presents the conclusions and the outlook for future work.

## REZULTATI

The results of the measurements are presented in the following tables. The first table shows the dependence of the measured quantity on the parameter  $x$ . The second table shows the dependence of the measured quantity on the parameter  $y$ .

### TABLE I

The data in Table I were obtained from the measurements at different values of the parameter  $x$ . The values of the measured quantity are given in the first column, and the values of the parameter  $x$  are given in the second column. The error bars represent the standard deviation of the measurements.

The data in Table II were obtained from the measurements at different values of the parameter  $y$ . The values of the measured quantity are given in the first column, and the values of the parameter  $y$  are given in the second column. The error bars represent the standard deviation of the measurements.

The results of the measurements are compared with the theoretical predictions in the following figure. The theoretical predictions are shown as a solid line, and the experimental results are shown as open circles with error bars.

Analiza tipova muskarinskog receptora je učinjena na izolovanim preparatima glatkih mišića tela želuca čoveka i mačke. Preparati su uzeti sa želuca 42 bolesnika lečenih i operisanih na Hirurškoj klinici KBC-a "Kragujevac" u Kragujevcu u periodu od 1990. do 1992. godine. Bolesnici su bili stari između 29 i 69 godina, većinom muškarci (2:1). Šesnaest bolesnika je operisano zbog karcinoma želuca, 12 zbog duodenalnog ulkusa i 14 zbog benignog želudačnog ulkusa.

Pored toga, uzeti su preparati glatkih mišića tela želuca od 109 mačaka neodređene sorte, teških između 1 i 4 kilograma, oba pola.

### GLATKI MIŠIĆ TELA HUMANOG ŽELUCA

U glatkom mišiću tela humanog želuca ispitana su dva mišićna sloja sa definisanim pravcem pružanja vlakana: cirkularni i longitudinalni sloj.

### CIRKULARNI MIŠIĆNI SLOJ TELA ŽELUCA

#### A) Spontana aktivnost

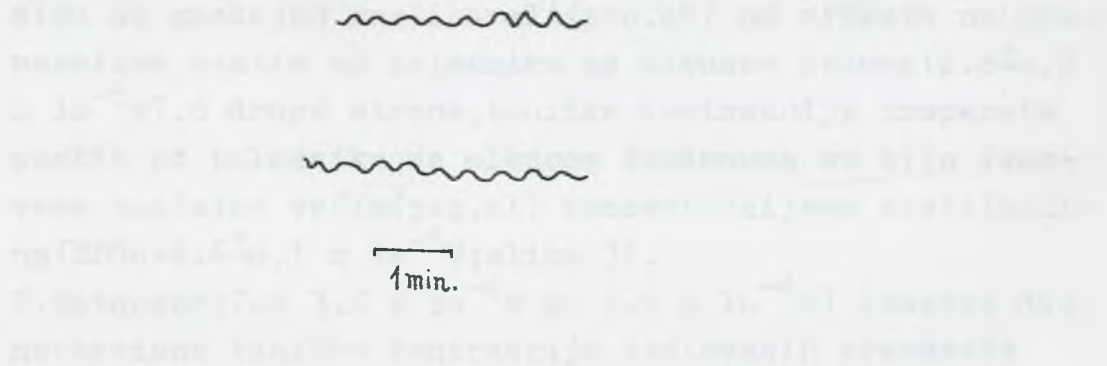
Preparati cirkularnog sloja glatkog mišića tela želuca čoveka su svega u 20% pokazivali spontanu aktivnost. Ona se sastojala od fazičkih kontrakcija amplitude između 2 i 6 mm i učestalosti između 2 i 4 ciklusa/minut. Preparati kod kojih se javljala spontana aktivnost su je zadržavali sve do kraja eksperimenta (u proseku oko 5 časova; slika 1).

#### B) Dejstvo agonista muskarinskog receptora

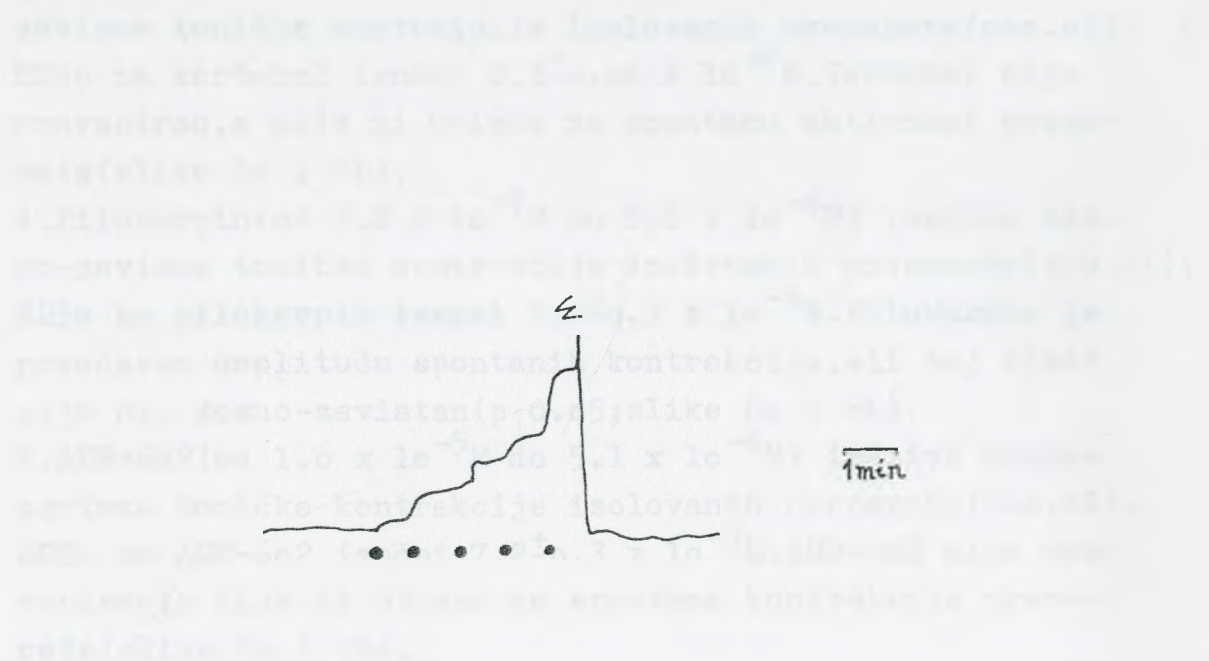
1. Acetilholin (od  $3.7 \times 10^{-6} M$  do  $6.4 \times 10^{-4} M$ ) je izazivao dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja ( $p < 0.01$ ; slika 2a i 2b). Istovremeno, on nije pokazao nikakav uticaj na spontane kontrakcije preparata. ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.6 \pm 0.26 \times 10^{-5} M$ .

Acetilholin je dozno-zavisno kontrahovao preparate uzete kako od bolesnika sa karcinomom želuca ( $p < 0.01$ ), tako i od bolesnika sa ulkusom želuca ( $p < 0.01$ ) i duode-





Slika 1. Spontana aktivnost izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka.



Slika 2a. Dejstvo acetilholina na izolovani preparat cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačkaka acetilholin je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $3.7 \times 10^{-6}M$ ,  $1.5 \times 10^{-5}M$ ,  $5.2 \times 10^{-5}M$ ,  $1.3 \times 10^{-4}M$  i  $2.7 \times 10^{-4}M$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.

numa ( $p < 0.01$ ). Efekti acetilholina na preparatima uzetim od bolesnika sa karcinomom želuca ( $ED_{50} = 3.0 \pm 0.1 \times 10^{-5} M$ ) nisu se značajno razlikovali ( $p > 0.05$ ) od efekata na preparatima uzetim od bolesnika sa ulkusom želuca ( $2.8 \pm 0.2 \times 10^{-5} M$ ). S druge strane, toničke kontrakcije preparata uzetih od bolesnika sa ulkusom duodenuma su bile izazvane značajno većim ( $p < 0.01$ ) koncentracijama acetilholina ( $ED_{50} = 4.6 \pm 0.1 \times 10^{-5} M$ ; slika 3).

2. Betanehol (od  $3.4 \times 10^{-6} M$  do  $6.6 \times 10^{-4} M$ ) izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja ( $p < 0.05$ ).  $ED_{50}$  za betanehol iznosi  $7.9 \pm 0.3 \times 10^{-5} M$ . Betanehol niti je provocirao, niti je uticao na spontanu aktivnost preparata (slike 4a i 4b).

3. Karbahol (od  $1.4 \times 10^{-8} M$  do  $2.5 \times 10^{-7} M$ ) izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata ( $p < 0.05$ ).  $ED_{50}$  za karbahol iznosi  $8.3 \pm 0.06 \times 10^{-8} M$ . Karbahol nije provocirao, a nije ni uticao na spontanu aktivnost preparata (slike 5a i 5b).

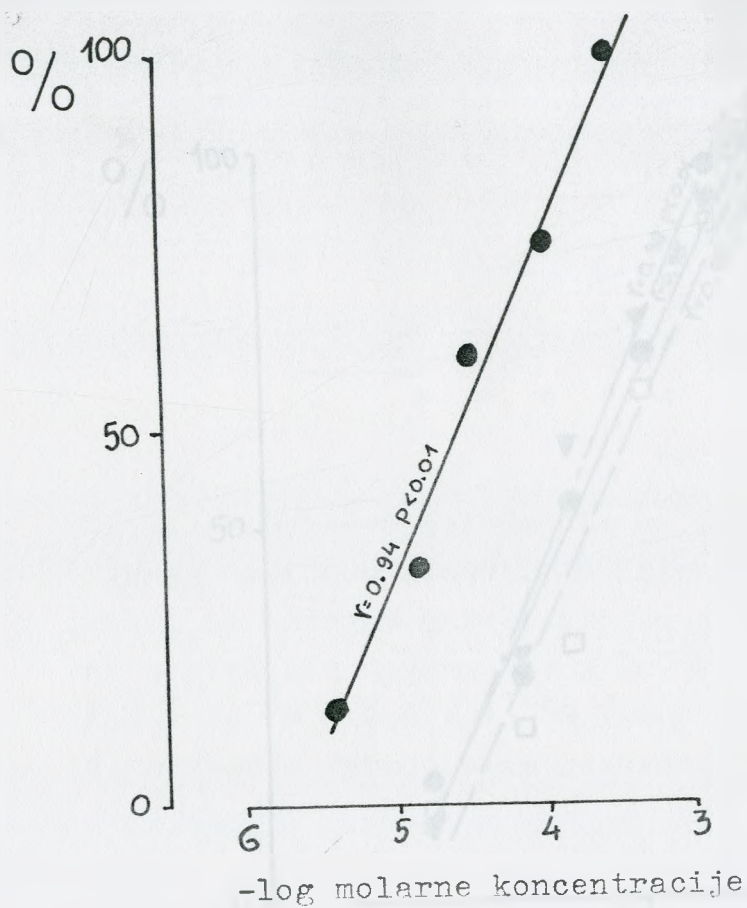
4. Pilokarpin (od  $3.2 \times 10^{-7} M$  do  $8,8 \times 10^{-4} M$ ) izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata ( $p < 0.01$ ).  $ED_{50}$  za pilokarpin iznosi  $2.6 \pm 0.3 \times 10^{-5} M$ . Pilokarpin je povećavao amplitudu spontanijh kontrakcija, ali taj efekt nije bio dozno-zavistan ( $p > 0.05$ ; slike 6a i 6b).

5. AHR-602 (od  $1.0 \times 10^{-5} M$  do  $5.1 \times 10^{-4} M$ ) izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata ( $p < 0.01$ ).  $ED_{50}$  za AHR-602 iznosi  $7.2 \pm 0.3 \times 10^{-5} M$ . AHR-602 nije provocirao, a nije ni uticao na spontane kontrakcije preparata (slike 7a i 7b).

Na slici 8 i tabeli 1 upoređene su linije doza-odgovor za svih 5 agonista, pri čemu je odgovor na acetilholin uzet kao poredbena veličina.

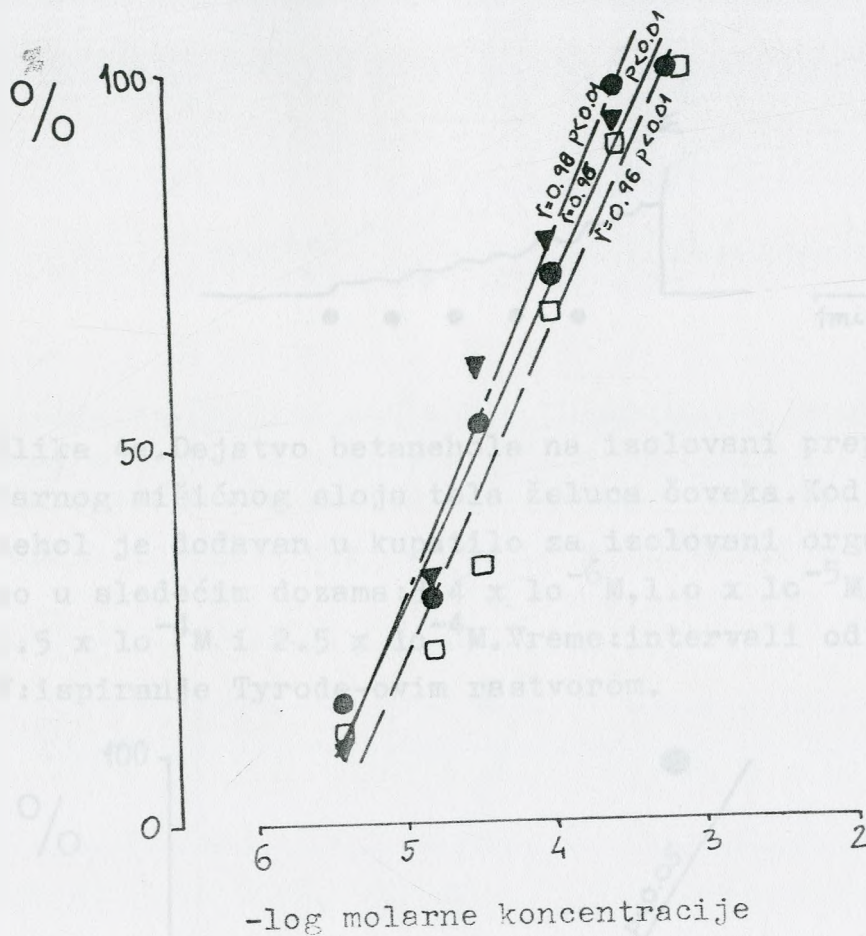
### C) Dejstvo ganglijskih stimulatora

Ganglijski stimulatori nikotin (od  $4.11 \times 10^{-8} M$  do  $2.06 \times 10^{-3} M$ ) i 1,1-dimetil-4-fenilpiperazinijum (od  $2.10 \times 10^{-7} M$  do  $2.10 \times 10^{-4} M$ ) nisu uticali ni na tonus ni na spontane kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka.



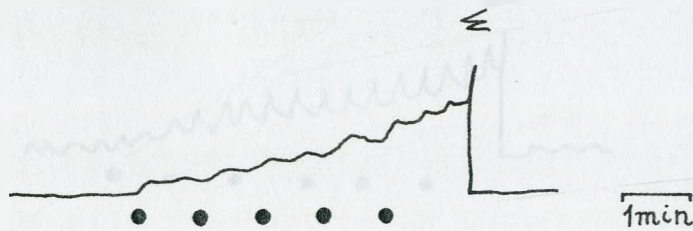
Slika 2b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka na acetilholin. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 8 različitih preparata.



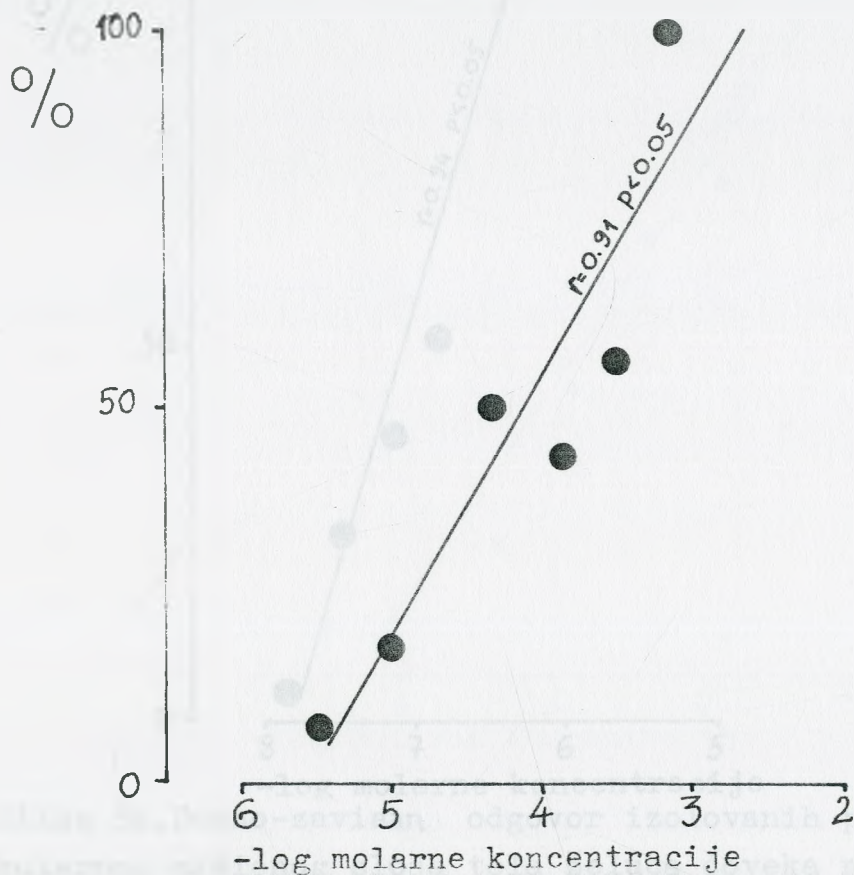


—●— Acetilholin-toničke kontrakcije-preparati uzeti od bolesnika sa karcinomom želuca  
 - - - (□) Acetilholin-toničke kontrakcije-preparati uzeti od bolesnika sa ulkusom duodenuma  
 - - - (▼) Acetilholin-toničke kontrakcije-preparati uzeti od bolesnika sa ulkusom želuca.

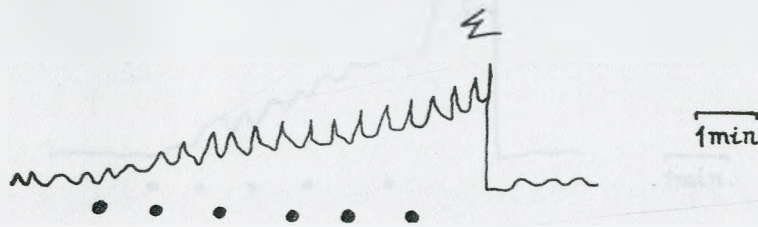
Slika 3. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka na acetilholin, kod bolesnika sa karcinomom želuca, ulkusom želuca i ulkusom duodenuma. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 5 različitih preparata.



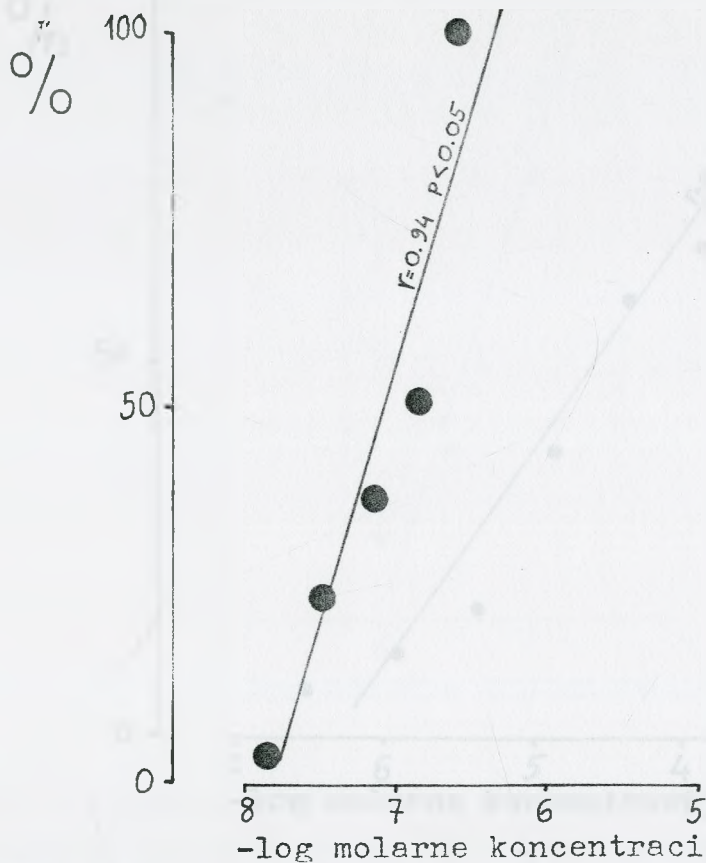
Slika 4a. Dejstvo betanehola na izolovani preparat cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačaka betanehol je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $3.4 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$ ,  $4.4 \times 10^{-5} \text{M}$ ,  $1.5 \times 10^{-4} \text{M}$  i  $2.5 \times 10^{-4} \text{M}$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 4b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na betanehol. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

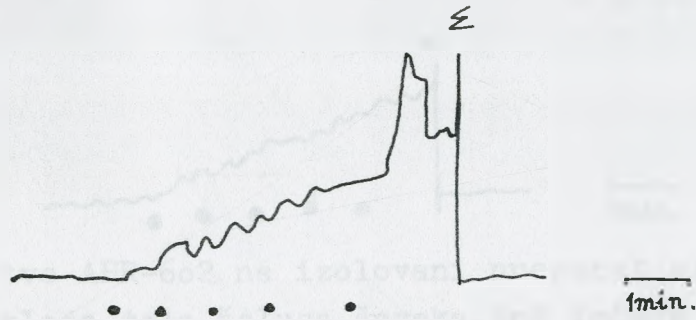


Slika 5a. Dejstvo karbahola na izolovani preparat cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačaka karbahol je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.4 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $3.6 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $7.2 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $1.4 \times 10^{-7} \text{ M}$ ,  $2.5 \times 10^{-7} \text{ M}$  i  $6.1 \times 10^{-7} \text{ M}$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.

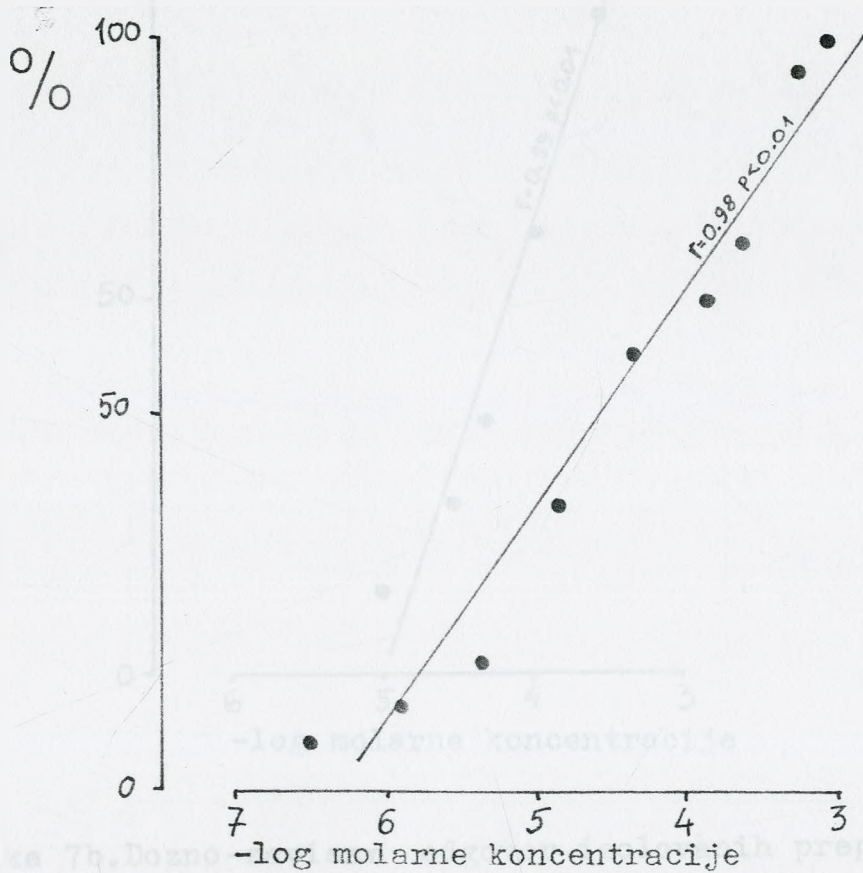


Slika 5b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na karbahol. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

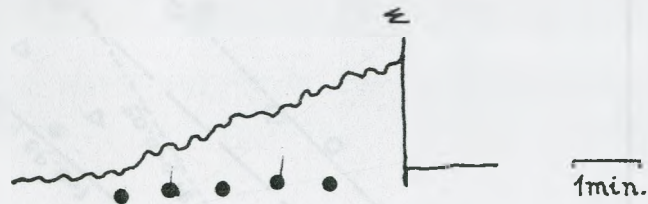




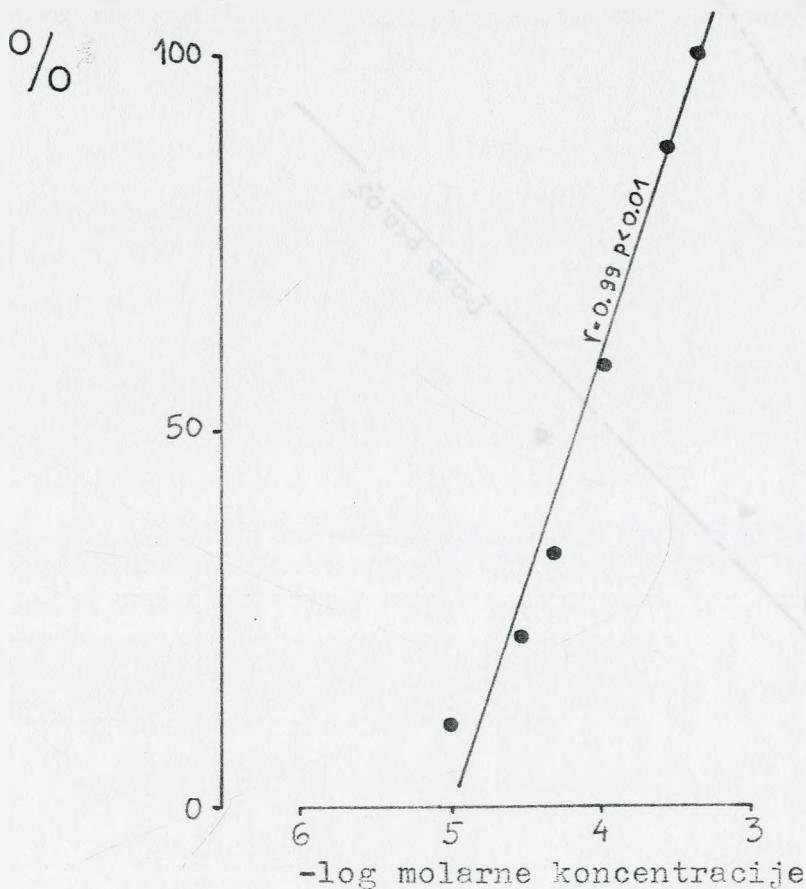
Slika 6a. Dejstvo pilokarpina na izolovani preparat cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačaka pilokarpin je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $3.2 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $1.3 \times 10^{-5} \text{M}$ ,  $4.5 \times 10^{-5} \text{M}$ ,  $1.4 \times 10^{-4} \text{M}$  i  $2.4 \times 10^{-4} \text{M}$ . Vreme: intervali od 1-og minuta; W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



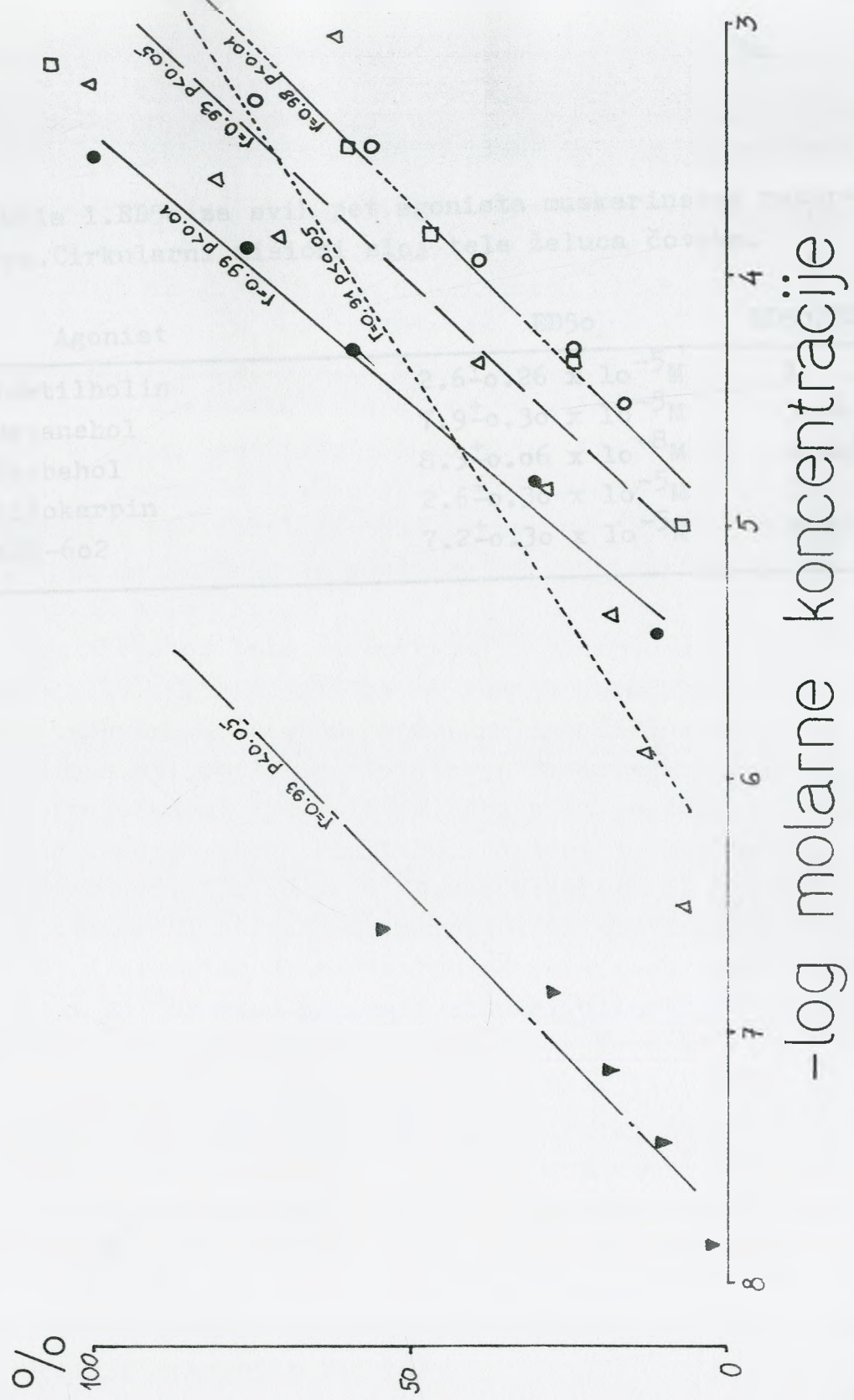
Slika 6b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na pilokarpin. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.



Slika 7a. Dejstvo AHR-602 na izolovani preparat cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačaka AHR-602 je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.0 \times 10^{-5}M$ ,  $3.0 \times 10^{-5}M$ ,  $5.0 \times 10^{-5}M$ ,  $1.1 \times 10^{-4}M$  i  $3.1 \times 10^{-4}M$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 7b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na AHR-602. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.



Slika 8. Dozno-zavisni odgovori izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka na muskarinske agoniste. Svi odgovori su izraženi kao procenat maksimalnog odgovora na acetilholin.

- (●) Acetilholin
- ..... (▲) Pilokarpin
- (○) AHR-602
- (◻) Betanehol
- (▼) Karbahol



Tabela 1. ED50 za svih pet agonista muskarinskog receptora. Cirkularni mišićni sloj tela želuca čoveka.

Agonist	ED50	ED50/ED50 Ach
Acetilholin	$2.6 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{ M}$	1
Betanehol	$7.9 \pm 0.30 \times 10^{-5} \text{ M}$	3.04
Karbahol	$8.3 \pm 0.06 \times 10^{-8} \text{ M}$	0.003
Pilokarpin	$2.6 \pm 0.30 \times 10^{-5} \text{ M}$	1
AHR-602	$7.2 \pm 0.30 \times 10^{-5} \text{ M}$	2.77

#### D) Dejstvo ne-muskarinskih antagonista

Blokatori nikotinskih receptora mekamilamin ( $6.5 \times 10^{-5} \text{M}$ ) i heksametonijum ( $1.22 \times 10^{-4} \text{M}$ ) nisu blokirali kontrakcije cirkularnog mišića izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ; slike 9 i 10).  $ED_{50}$  za acetilholin u prisustvu mekamilamina iznosi  $2.50 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{M}$ , dok je  $ED_{50}$  za acetilholin u prisustvu heksametonijuma  $3.29 \pm 0.18 \times 10^{-5} \text{M}$ .

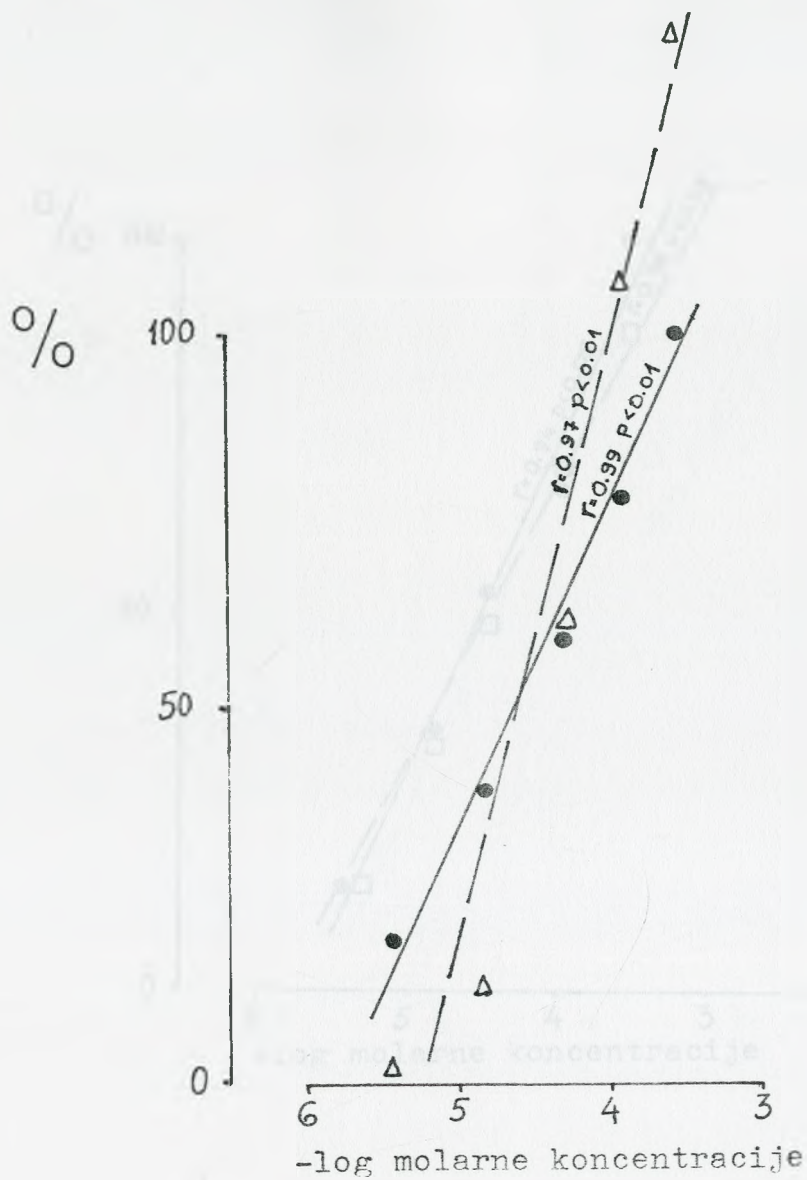
Lokalni anestetik lidokain ( $1.39 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je efikasno blokirao efekt acetilholina na tonus izolovanih preparata. On je doveo do značajnog ( $p < 0.01$ ) pomeranja linije koncentracija acetilholina-tonička kontrakcija u desno (slika 11), tako da je  $ED_{50}$  za acetilholin u prisustvu lidokaina  $1.50 \pm 0.32 \times 10^{-4} \text{M}$ .

Dok blokator beta adrenergičkih receptora propranolol ( $2.30 \times 10^{-5} \text{M}$ ) nije uticao na toničke kontrakcije izolovanih preparata izazvane acetilholinom ( $ED_{50} = 4.63 \pm 0.28 \times 10^{-5} \text{M}$ ,  $p > 0.05$ ), dotle je blokator alfa adrenergičkih receptora fentolamin ( $2.10 \times 10^{-5} \text{M}$ ) doveo do značajnog pomeranja linije koncentracija acetilholina-tonička kontrakcija u desno ( $ED_{50} = 5.67 \pm 0.28 \times 10^{-5} \text{M}$ ;  $p < 0.05$ ; slike 12 i 13).

Blokator H1 histaminskih receptora pirilamin ( $1.67 \times 10^{-7} \text{M}$ ) i blokator H2 histaminskih receptora cimetidin ( $2.64 \times 10^{-6} \text{M}$ ) nisu pokazali nikakav uticaj na toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ).  $ED_{50}$  za acetilholin u prisustvu pirilamina iznosi  $3.78 \pm 0.28 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 14).  $ED_{50}$  za acetilholin u prisustvu cimetidina iznosi  $2.85 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$  (sl. 15).

Takođe, neselektivni blokator receptora za serotonin, metizergid ( $1.42 \times 10^{-6} \text{M}$ ), nije uticao na efekte acetilholina na izolovane preparate ( $ED_{50} = 6.61 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$  u kontrolnom eksperimentu, a  $ED_{50} = 10.25 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$  u prisustvu metizergida;  $p > 0.05$ ; slika 16).

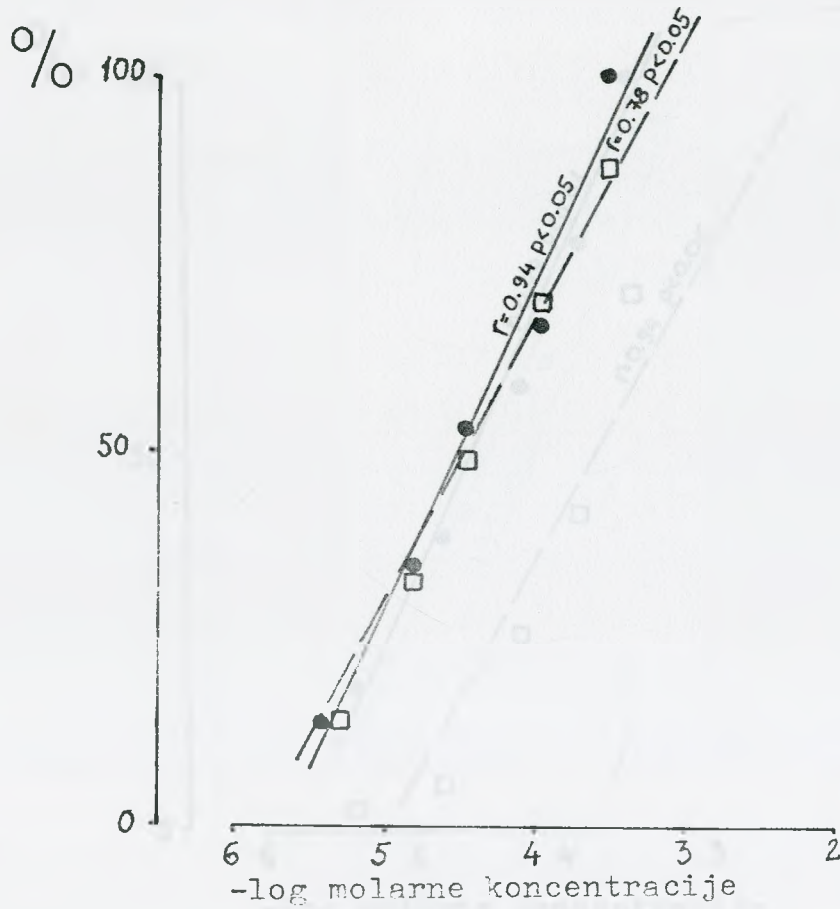
Blokator kalcijumskih kanala nikardipin ( $1.29 \times 10^{-8} \text{M}$  i  $1.29 \times 10^{-7} \text{M}$ ) je tek u većoj koncentraciji značajno pomerio liniju koncentracija acetilholina-tonička kontrakcija u desno ( $ED_{50}$  je  $5.69 \pm 0.28 \times 10^{-5} \text{M}$  u prisustvu manje koncentracije nikardipina, i  $8.87 \pm 0.29 \times 10^{-5} \text{M}$  u prisustvu veće koncentracije;  $p < 0.05$ ; slika 17).



Slika 9. Deјstvo mekamilamina na dozno-zavisne toniĉke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca ĉoveka izazvane acetilholinom. Svaka taĉka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 razliĉita preparata.

- (●) Acetilholin-kontrola  
 - - - (Δ) Acetilholin +  $6.50 \times 10^{-5} \text{ M}$  mekamilamina

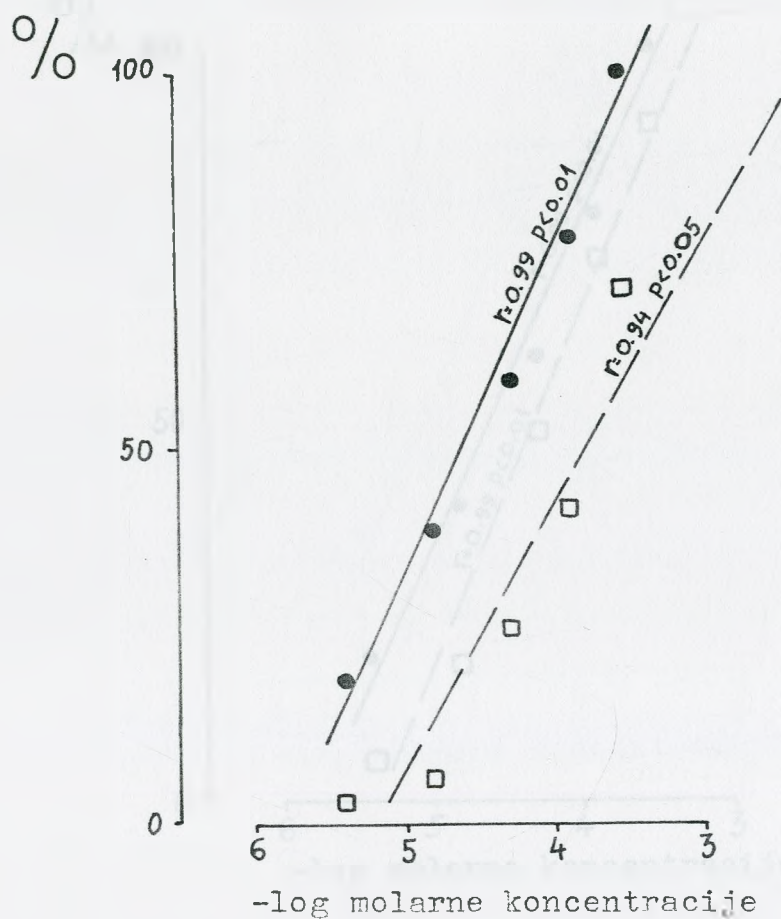




Slika 10. Dejstvo heksametonijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

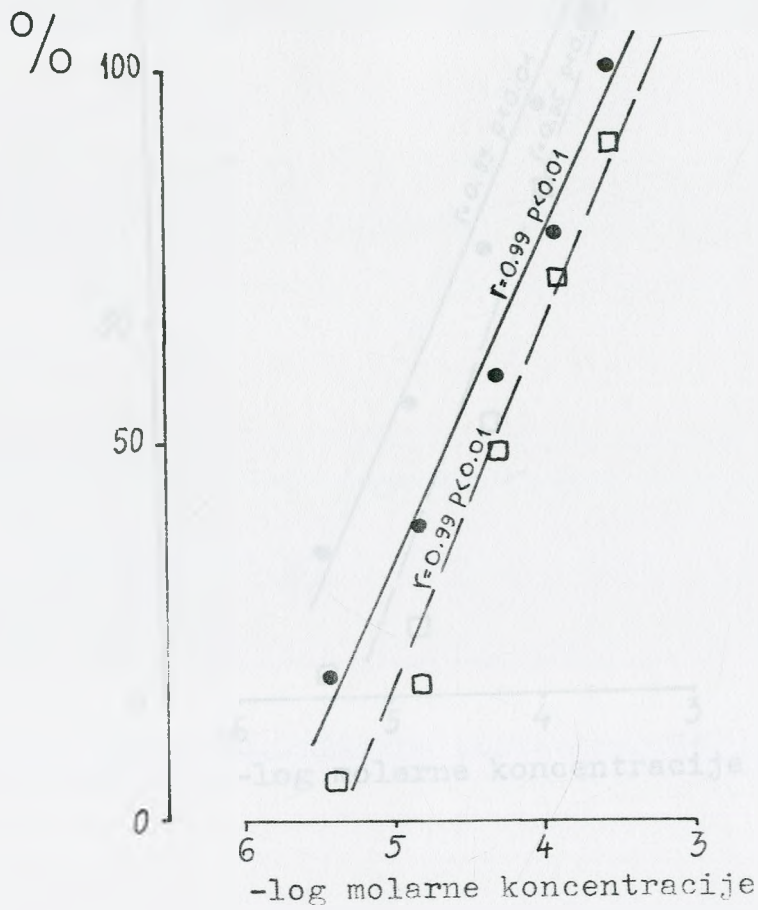
———— (●) Acetilholin-kontrola

- - - - (□) Acetilholin +  $1.22 \times 10^{-4} M$  heksametonijuma



Slika 11. Dejstvo lidokaina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

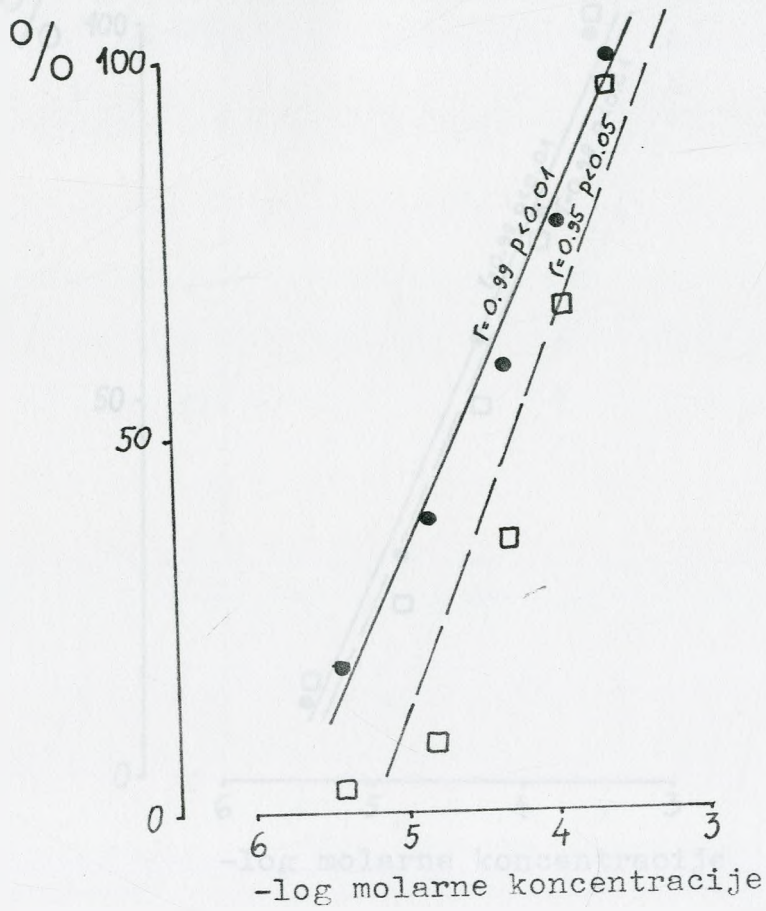
- (●) Acetilholin-kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $1.39 \times 10^{-4}$  M lidokaina



Slika 12. Deјstvo propranolola na dozno-zavisne toniĉke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela Źeluca ĉoveka izazvane acetilholinom. Svaka taĉka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 razliĉita preparata.

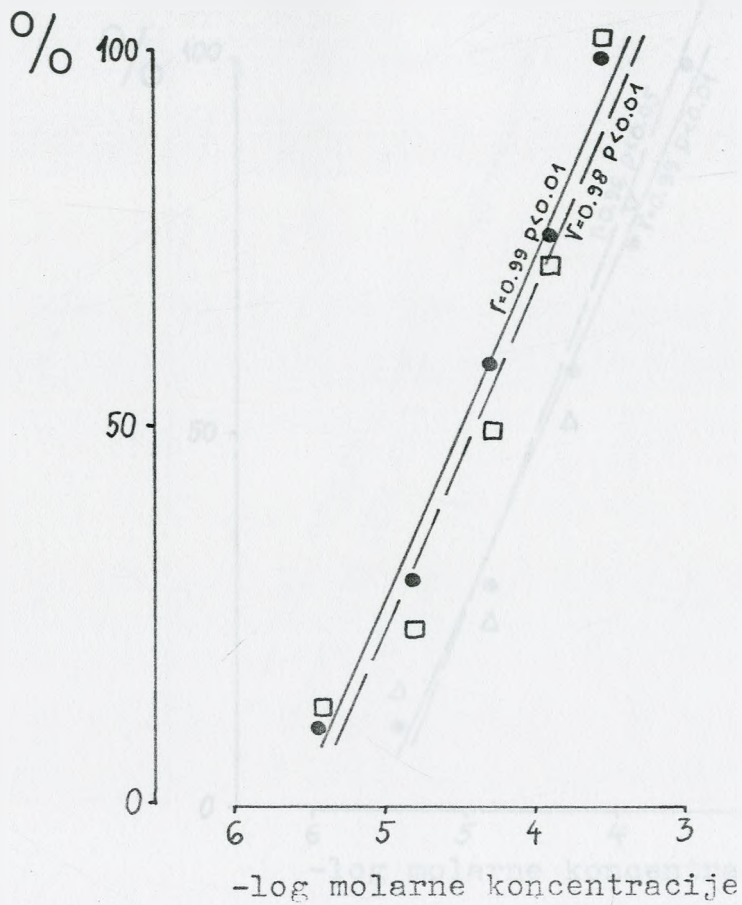
————— (●) Acetilholin-kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $2.30 \times 10^{-5} \text{ M}$  propranolola





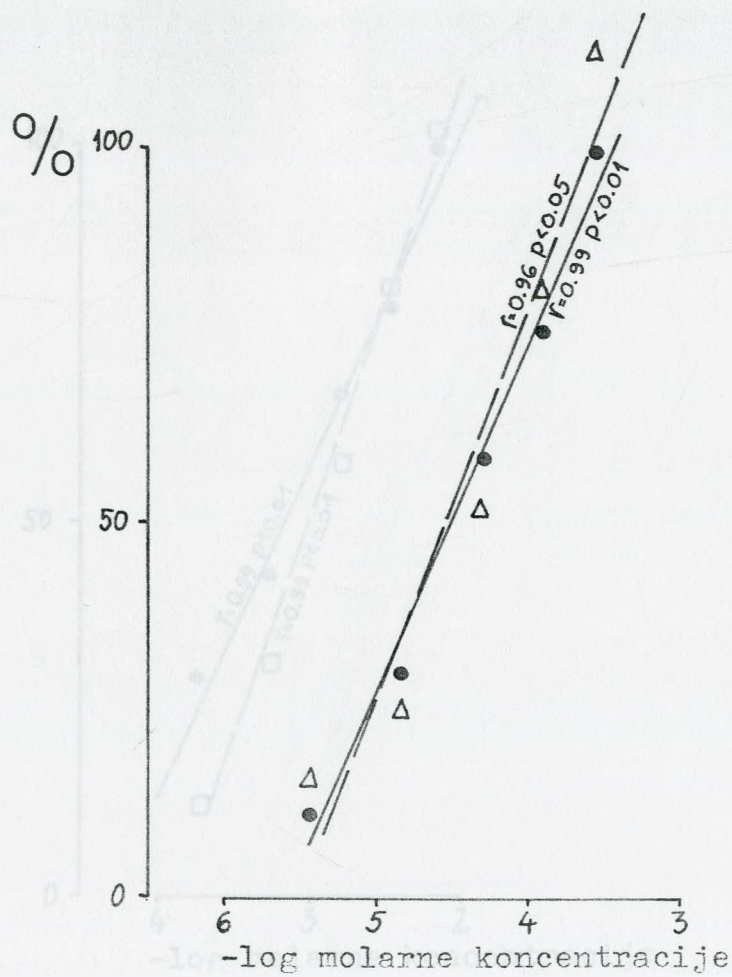
Slika 13. Dejstvo fentolamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin-kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $2.10 \times 10^{-5}M$  fentolamina



Slika 14. Dejstvo pirilamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

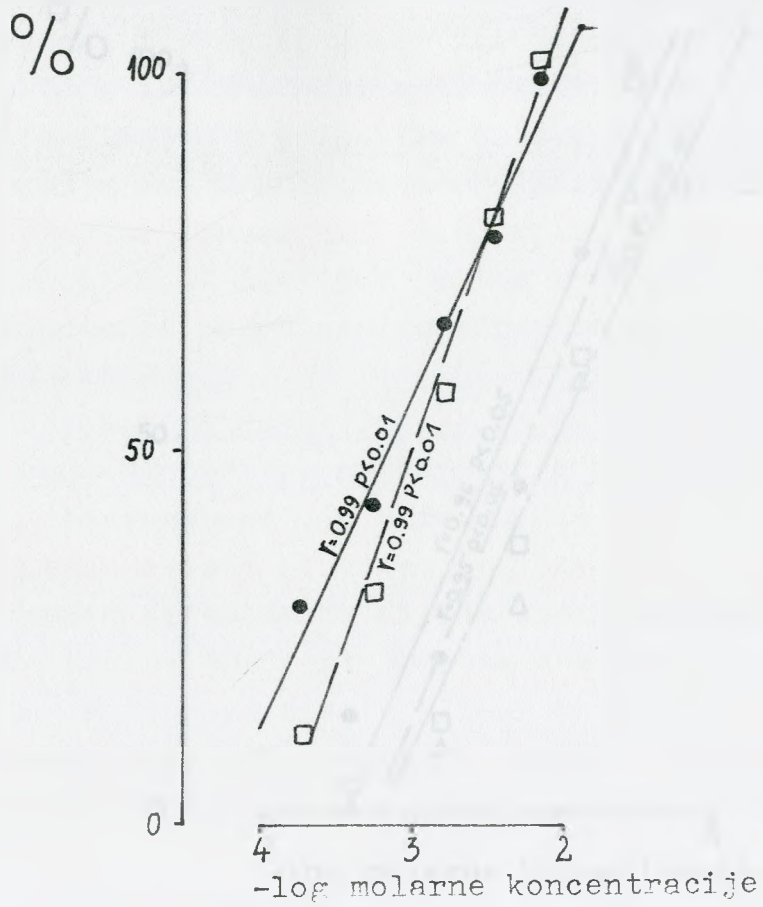
- (●) Acetilholin-kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $1.67 \times 10^{-7}$  M pirilamina



Slika 15. Dejstvo cimetidina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

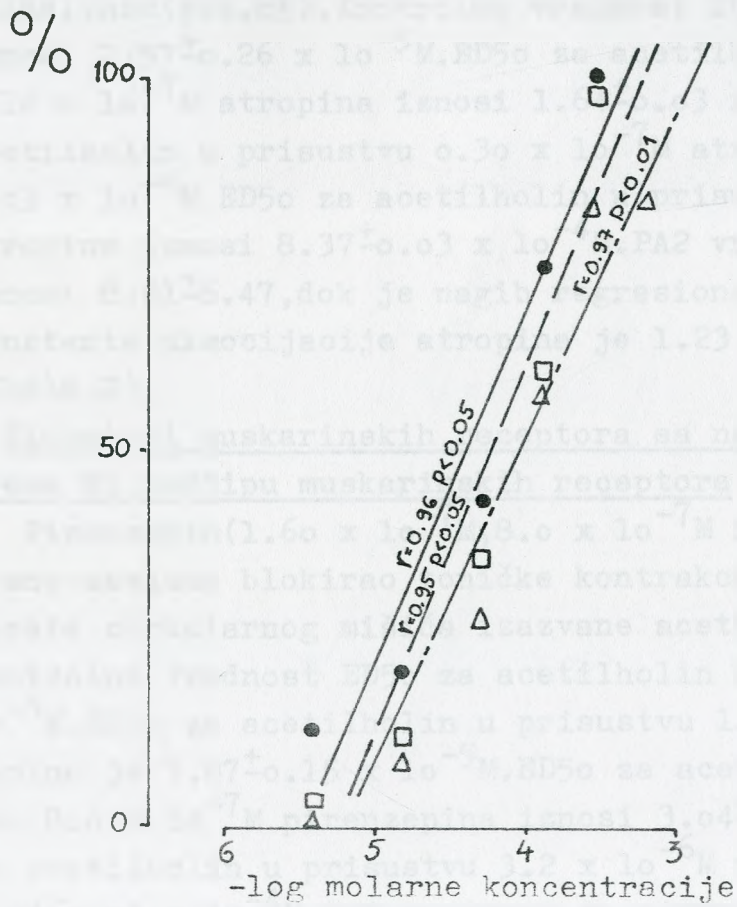
- (●) Acetilholin-kontrola  
 - - - - (Δ) Acetilholin +  $2.64 \times 10^{-6}$  M cimetidina  
 ······ (□) Acetilholin +  $2.64 \times 10^{-7}$  M cimetidina





Slika 16. Dejstvo metizergida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin-kontrola  
 - - - (□) Acetilholin +  $1.42 \times 10^{-6}$  M Metizergida



Slika 17. Dejstvo nikardipina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin-kontrola
- - - (□) Acetilholin +  $1.29 \times 10^{-8}$  M nikardipina
- · - (Δ) Acetilholin +  $1.29 \times 10^{-7}$  M nikardipina

E) Neselektivni blokator muskarinskih receptora

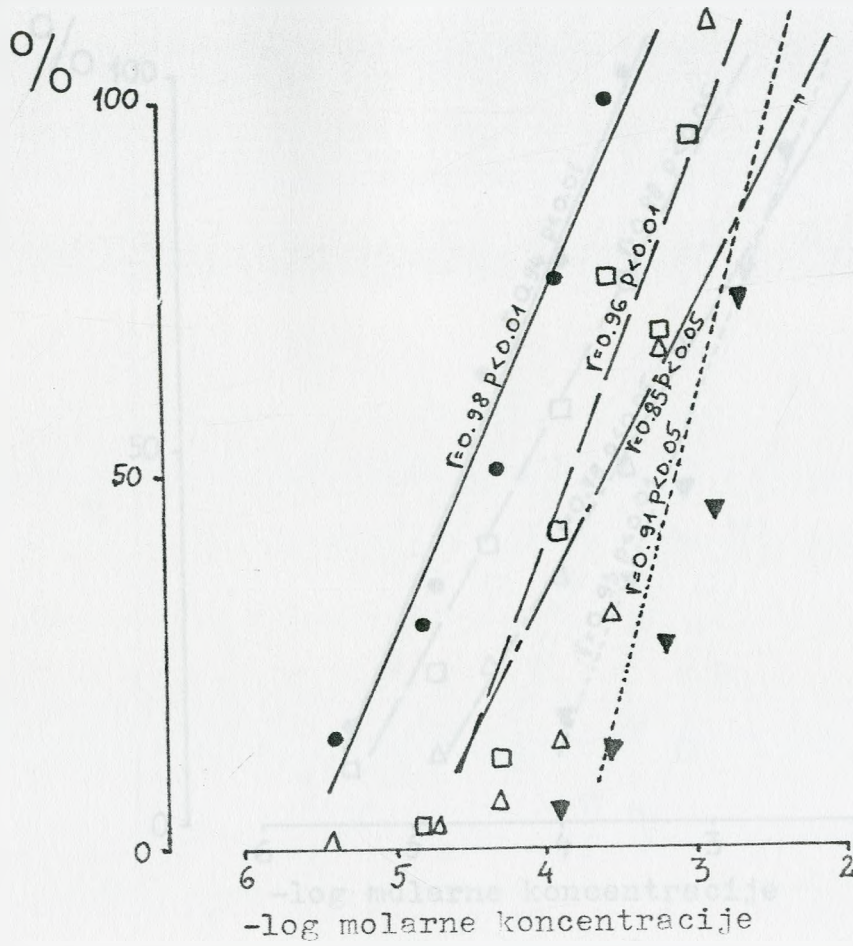
Atropin ( $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.30 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.57 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$  atropina iznosi  $1.64 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $0.30 \times 10^{-7} \text{M}$  atropina iznosi  $2.70 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$  atropina iznosi  $8.37 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za atropin iznosi  $8.91 \pm 6.47$ , dok je nagib regresione linije  $-0.75 \pm 0.53$ . Konstanta disocijacije atropina je  $1.23 \times 10^{-9} \text{M}$  (slika 18, tabela 2).

F) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M<sub>1</sub> podtipu muskarinskih receptora

Pirenzepin ( $1.60 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $8.0 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $3.2 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.64 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $1.60 \times 10^{-7} \text{M}$  pirenzepina je  $7.87 \pm 0.15 \times 10^{-5} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $8.0 \times 10^{-7} \text{M}$  pirenzepina iznosi  $3.04 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $3.2 \times 10^{-6} \text{M}$  pirenzepina je  $6.64 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pirenzepin iznosi  $7.41 \pm 6.97$ , dok je nagib regresione linije  $-0.64 \pm 3.23$ . Konstanta disocijacije pirenzepina je  $3.89 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 19, tabela 2).

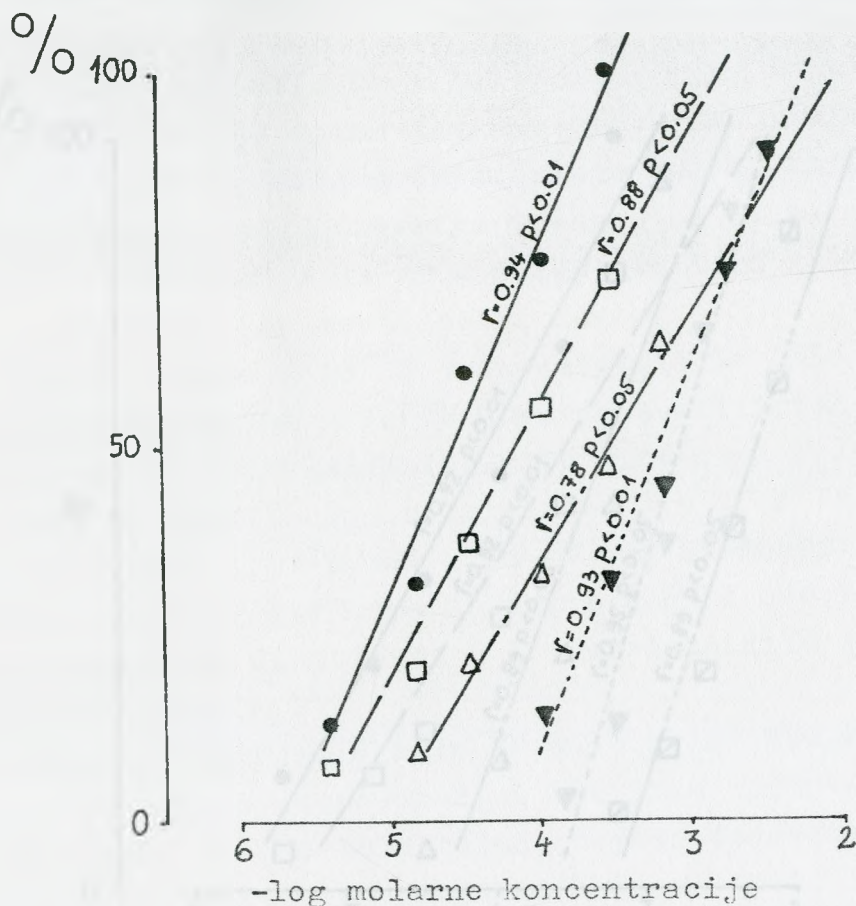
Telenzepin ( $0.75 \times 10^{-9} \text{M}$ ,  $3.0 \times 10^{-9} \text{M}$ ,  $3.0 \times 10^{-8} \text{M}$  i  $3.0 \times 10^{-7} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $5.10 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $0.75 \times 10^{-9} \text{M}$  telenzepina iznosi  $1.68 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $3.0 \times 10^{-9} \text{M}$  telenzepina je  $4.00 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $3.0 \times 10^{-8} \text{M}$  telenzepina iznosi  $13.06 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $3.0 \times 10^{-7} \text{M}$  telenzepina je  $4.02 \pm 0.001 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za telenzepin iznosi  $9.86 \pm 0.60$ , dok je nagib regresione linije  $-0.58 \pm 0.16$ . Konstanta disocijacije telenzepina je  $1.38 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 20, tabela 2).





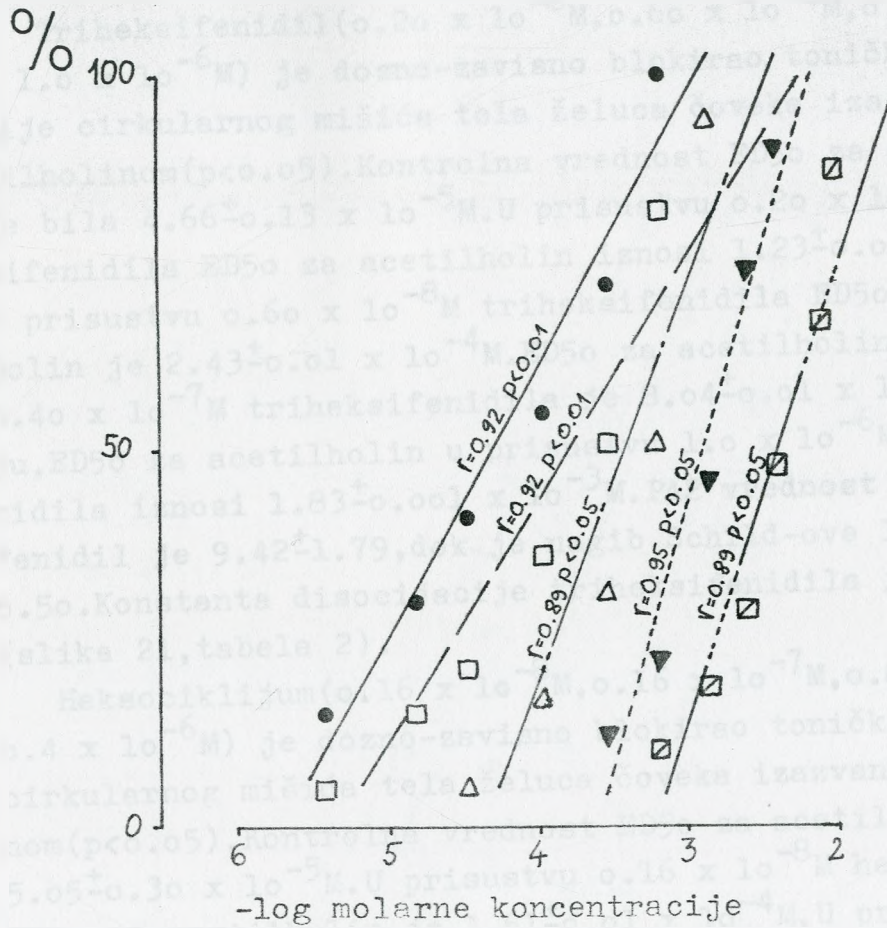
Slika 18. Dejstvo atropina na doзно-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 5 različitih preparata.

- (●) Acetilholin-kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-7}$  M atropina
- · - · - (Δ) Acetilholin +  $0.30 \times 10^{-7}$  M atropina
- (▼) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-6}$  M atropina



Slika 19. Dejstvo pirenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin-kontrola
- (□) Acetilholin +  $1.60 \times 10^{-7} M$  pirenzepina
- · — · — (Δ) Acetilholin +  $8.0 \times 10^{-7} M$  pirenzepina
- ..... (▼) Acetilholin +  $3.2 \times 10^{-6} M$  pirenzepina



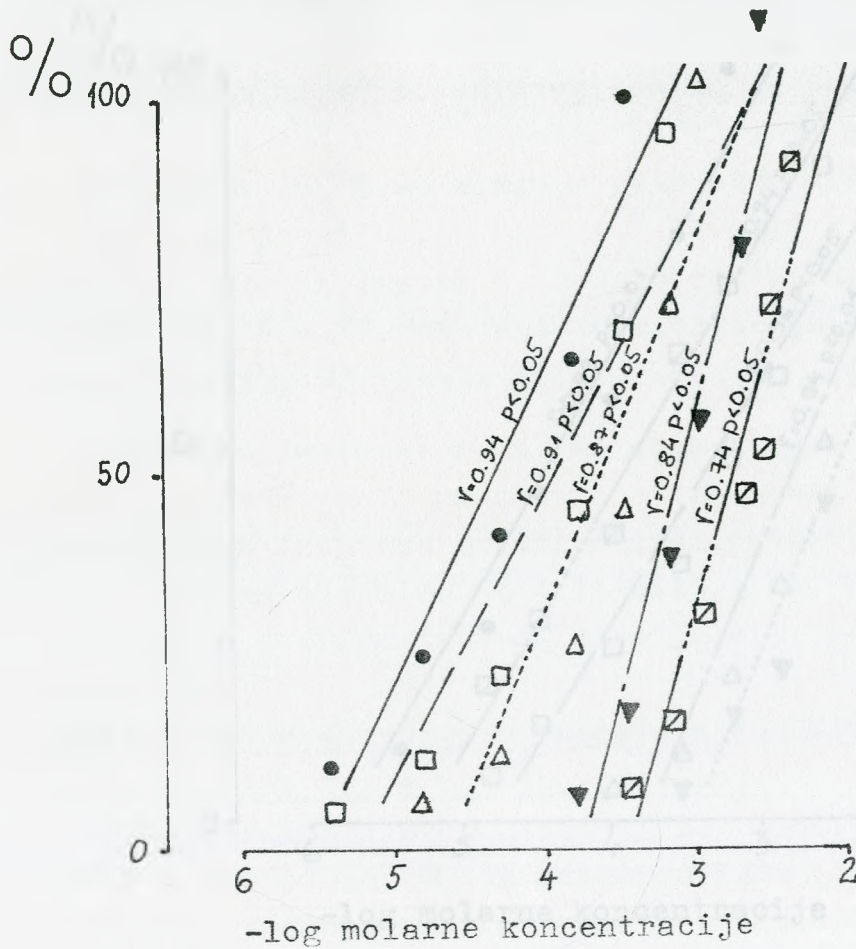
Slika 20. Deјstvo telenzepina na dozno-zavisne toniĉke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca ĉoveka izazvane acetilholinom. Svaka taĉka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 razliĉita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-9}$  M telenzepina
- ..... (Δ) Acetilholin +  $3.0 \times 10^{-9}$  M telenzepina
- · - · - (▼) Acetilholin +  $3.0 \times 10^{-8}$  M telenzepina
- (◻) Acetilholin +  $3.0 \times 10^{-7}$  M telenzepina



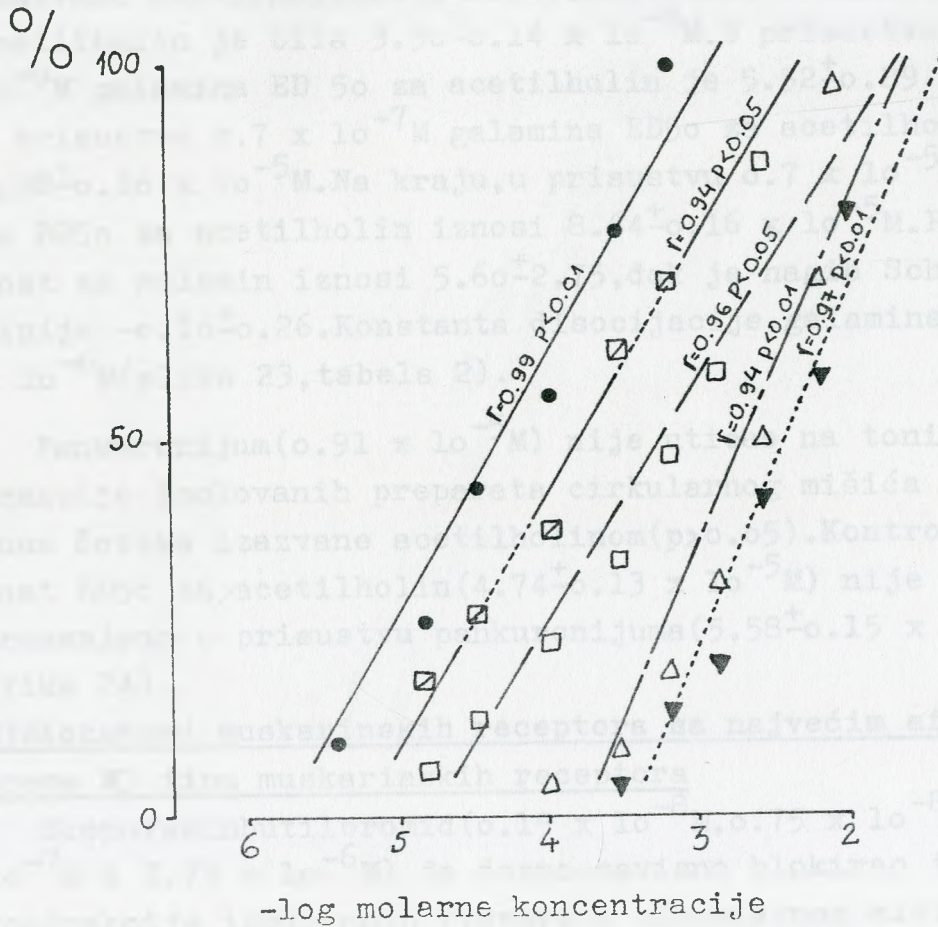
Triheksifenidil ( $0.20 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.60 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.40 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin je bila  $4.66 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.20 \times 10^{-8} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.23 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.60 \times 10^{-8} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.43 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $0.40 \times 10^{-7} \text{M}$  triheksifenidila je  $8.04 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . Na kraju, ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu  $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$  triheksifenidila iznosi  $1.83 \pm 0.001 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za triheksifenidil je  $9.42 \pm 1.79$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.50 \pm 0.50$ . Konstanta disocijacije triheksifenidila je  $3.80 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 21, tabela 2).

Heksociklijum ( $0.16 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.16 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.8 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.4 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin je bila  $5.05 \pm 0.30 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-8} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.61 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-7} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je bilo  $5.32 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.8 \times 10^{-7} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.04 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.4 \times 10^{-6} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $3.75 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za heksociklijum iznosi  $9.92 \pm 1.53$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.53 \pm 0.32$ . Konstanta disocijacije heksociklijuma je  $1.20 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 22, tabela 2).



Slika 21. Dejstvo triheksifenidila na doзно-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin-kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.20 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila
- ..... (△) Acetilholin +  $0.60 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila
- (▼) Acetilholin +  $0.40 \times 10^{-7}$  M triheksifenidila
- (◻) Acetilholin +  $1.0 \times 10^{-6}$  M triheksifenidila



Slika 22. Dejstvo heksociklijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- (⊠) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- - - - (□) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma
- (△) Acetilholin +  $0.8 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma
- (▼) Acetilholin +  $0.4 \times 10^{-6}$  M heksociklijuma



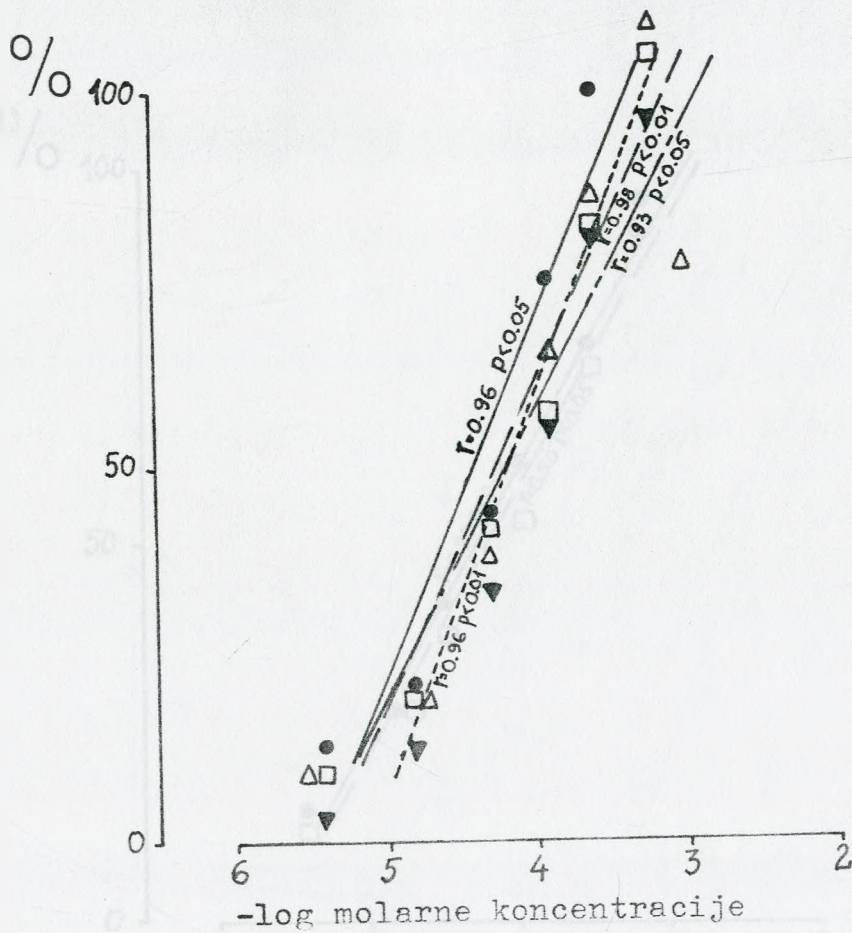
G) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M2 tipu muskarinskih receptora

Galamin ( $0.7 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.7 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.7 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je samo u najvećoj koncentraciji blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin je bila  $3.90 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.7 \times 10^{-8} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $5.52 \pm 0.29 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.7 \times 10^{-7} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $5.98 \pm 0.30 \times 10^{-5} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.7 \times 10^{-5} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $8.64 \pm 0.16 \times 10^{-5} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za galamin iznosi  $5.60 \pm 2.75$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.16 \pm 0.26$ . Konstanta disocijacije galamina je  $2.51 \times 10^{-6} \text{M}$  (slika 23, tabela 2).

Pankuronijum ( $0.91 \times 10^{-5} \text{M}$ ) nije uticao na toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $4.74 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$ ) nije značajno promenjena u prisustvu pankuronijuma ( $5.58 \pm 0.15 \times 10^{-5} \text{M}$ ; slika 24).

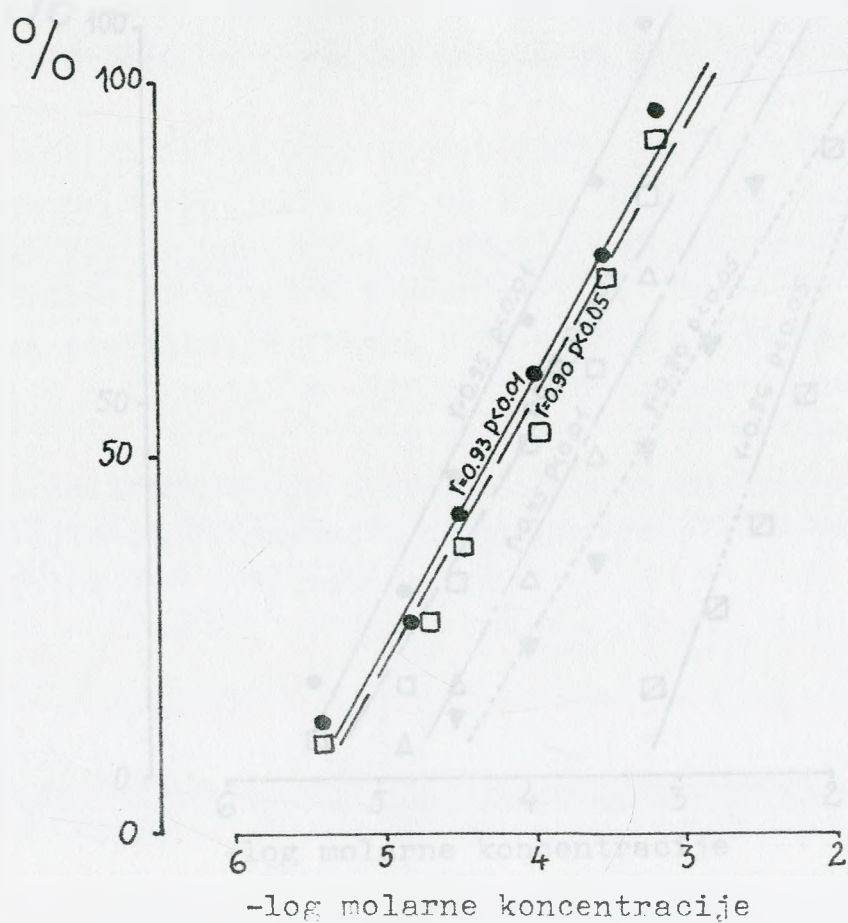
H) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M3 tipu muskarinskih receptora

Skopolaminbutilbromid ( $0.15 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.75 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.75 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $3.75 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin je bila  $4.84 \pm 0.12 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-8} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.57 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-8} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $3.56 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-7} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $9.12 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $3.75 \times 10^{-6} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $4.97 \pm 0.001 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za skopolaminbutilbromid iznosi  $9.68 \pm 0.61$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.48 \pm 0.11$ . Konstanta disocijacije skopolaminbutilbromida je  $2.09 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 25, tabela 2).



Slika 23. Dejstvo galamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.7 \times 10^{-8} \text{ M}$  galamina
- · - · - (△) Acetilholin +  $0.7 \times 10^{-7} \text{ M}$  galamina
- · · · · (▼) Acetilholin +  $0.7 \times 10^{-5} \text{ M}$  galamina

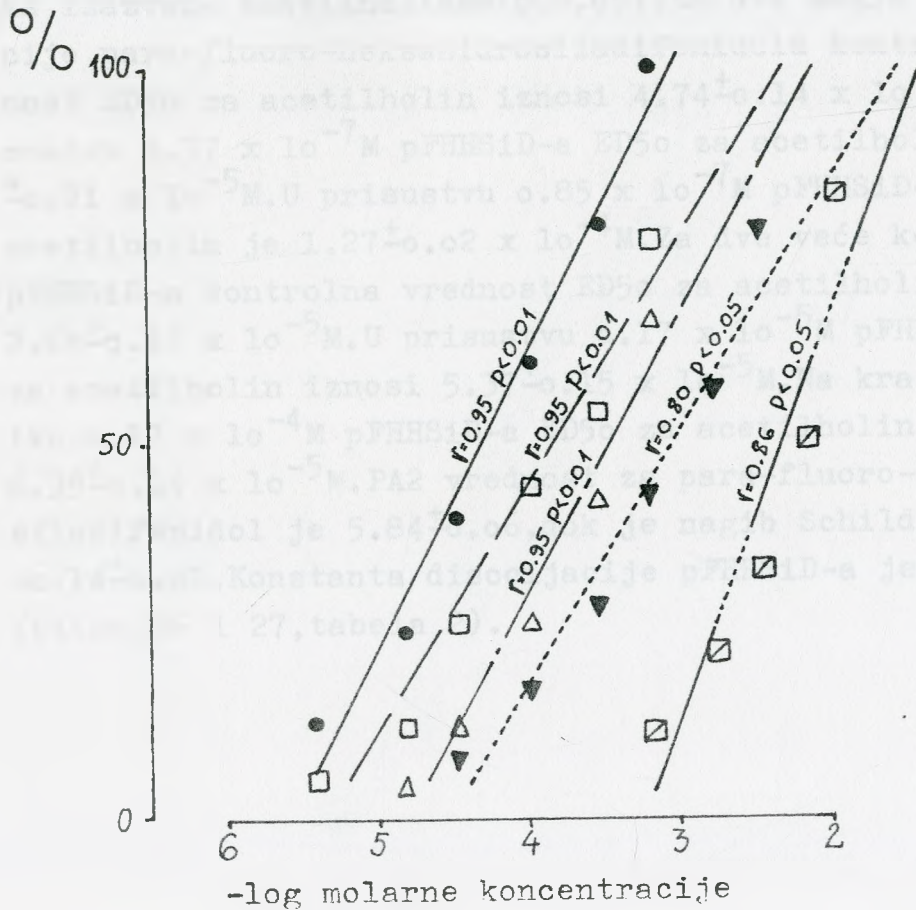


Slika 24. Dejstvo pankuronijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

—(●) Acetilholin - kontrola

- - - (□) Acetilholin +  $0.91 \times 10^{-5} \text{ M}$  pankuronijuma

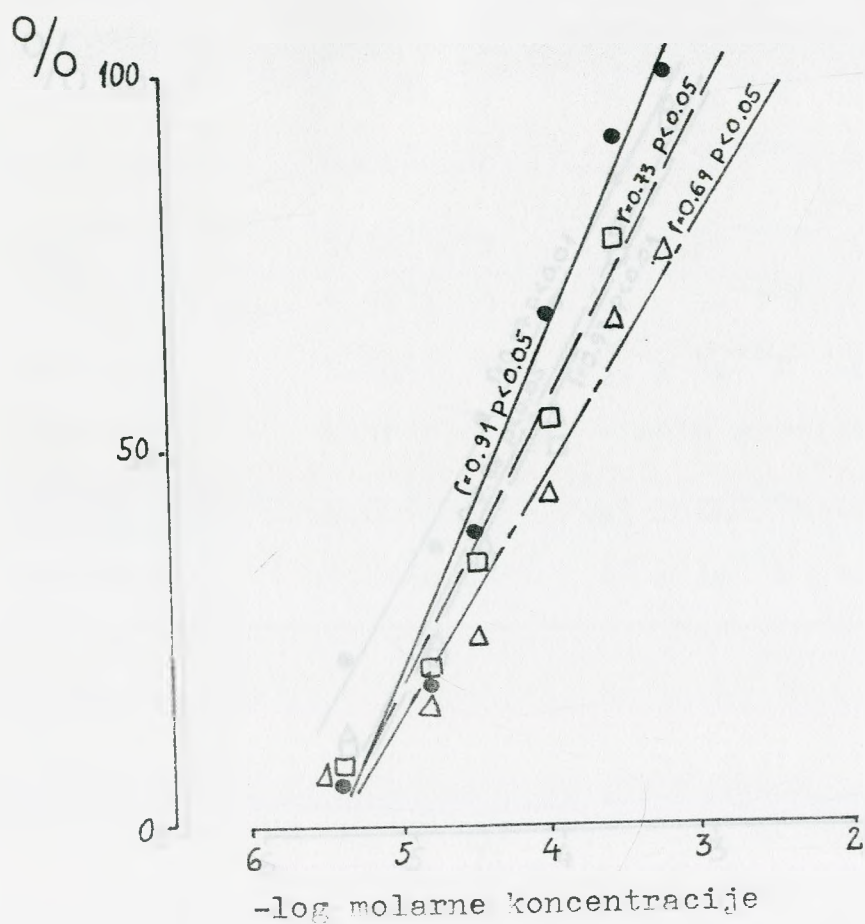




Slika 25. Deјstvo skopolaminbutilbromida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.15 \times 10^{-8}$  M skopolaminbutilbromid
- (Δ) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-8}$  M skopolaminbutilbromid
- ..... (▼) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-7}$  M skopolaminbutilbromid
- ..... (◻) Acetilholin +  $3.75 \times 10^{-6}$  M skopolaminbutilbromid

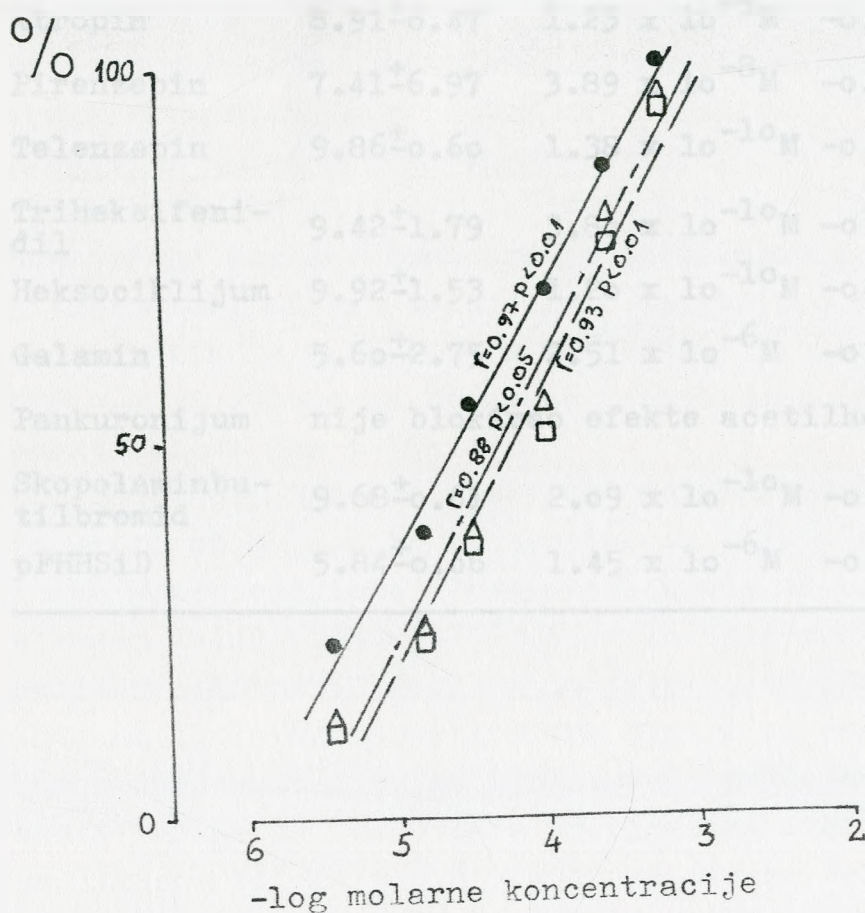
Para-fluoro-heksahidrosiladifenidol ( $0.17 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.17 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $0.17 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je u svoje tri veće koncentracije dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Za dve manje koncentracije para-fluoro-heksahidrosiladifenidola kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $4.74 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.17 \times 10^{-7} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $7.26 \pm 0.21 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.27 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . Za dve veće koncentracije pFHHSiD-a kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.64 \pm 0.12 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.17 \times 10^{-5} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $5.37 \pm 0.15 \times 10^{-5} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.17 \times 10^{-4} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $6.39 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za para-fluoro-heksahidrosiladifenidol je  $5.84 \pm 0.06$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.14 \pm 0.02$ . Konstanta disocijacije pFHHSiD-a je  $1.45 \times 10^{-6} \text{M}$  (slike 26 i 27, tabela 2).



Slike 26. Dejstvo manjih koncentracija para-fluoro-heksahidrosiladifenidola na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- (□) Acetilholin +  $0.17 \times 10^{-7}$  M pFHHSiD-a
- (Δ) Acetilholin +  $0.85 \times 10^{-7}$  M pFHHSiD-a





Slika 27. Dejstvo većih koncentracija para-fluoro-heksahidrosiladifenidola na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - (Δ) Acetilholin +  $0.17 \times 10^{-5} M$  pFHHSiD-a
- - - (□) Acetilholin +  $0.17 \times 10^{-4} M$  pFHHSiD-a

Tabela 2. PA2 vrednosti, konstante disocijacije i nagibi Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Cirkularni mišić tela želuca čoveka.

Antagonista	PA <sub>2</sub> <sup>±CL</sup>	K <sub>B</sub>	slope <sup>±CL</sup>
Atropin	8.91 <sup>±6.47</sup>	1.23 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.75 <sup>±0.53</sup>
Pirenzepin	7.41 <sup>±6.97</sup>	3.89 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.64 <sup>±3.23</sup>
Telenzepin	9.86 <sup>±0.60</sup>	1.38 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.58 <sup>±0.16</sup>
Triheksifeni- dil	9.42 <sup>±1.79</sup>	3.80 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.50 <sup>±0.50</sup>
Heksociklijum	9.92 <sup>±1.53</sup>	1.20 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.53 <sup>±0.32</sup>
Galamin	5.60 <sup>±2.75</sup>	2.51 x 10 <sup>-6</sup> M	-0.16 <sup>±0.26</sup>
Pankuronijum	nije blokirao efekte acetilholina		
Skopolaminbu- tilbromid	9.68 <sup>±0.61</sup>	2.09 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.48 <sup>±0.11</sup>
pFHHSiD	5.84 <sup>±0.06</sup>	1.45 x 10 <sup>-6</sup> M	-0.14 <sup>±0.02</sup>

LONGITUDINALNI MIŠIĆNI SLOJ TELA ŽELUCA ČOVEKAA) Spontana aktivnost

Spontanu aktivnost je pokazalo oko 10% izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka. To su bile fazičke kontrakcije amplitude između 3 i 7mm, i učestalosti između 3 i 5 ciklusa u minutu (slika 28). Preparati koji su pokazivali spontanu aktivnost zadržavali bi je do kraja eksperimenta (prosečno oko 5 časova).

B) Dejstvo muskarinskih agonista

1) Acetilholin (od  $3.7 \times 10^{-6}M$  do  $2.7 \times 10^{-4}M$ ) izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka ( $p < 0.01$ ).  $ED_{50}$  za acetilholin je  $2.65 \pm 0.26 \times 10^{-5}M$ . Acetilholin nije provocirao, a ni uticao na spontane kontrakcije izolovanih preparata (slike 29a i 29b).

Acetilholin je dozno-zavisno kontrahovao kako preparate uzete od bolesnika sa karcinomom želuca ( $ED_{50} = 2.19 \pm 0.13 \times 10^{-5}M$ ;  $p < 0.05$ ), tako i preparate uzete od bolesnika sa ulkusom želuca ( $ED_{50} = 3.75 \pm 0.15 \times 10^{-5}M$ ;  $p < 0.05$ ) i ulkusom duodenuma ( $ED_{50} = 5.17 \pm 0.13 \times 10^{-5}M$ ;  $p < 0.05$ ). Efekti acetilholina na izolovanim preparatima uzetim od bolesnika sa ulkusom duodenuma nisu se razlikovali značajno od efekata acetilholina na izolovanim preparatima uzetim od bolesnika sa ulkusom želuca ( $p > 0.05$ ). S druge strane, toničke kontrakcije izolovanih preparata uzetih od bolesnika sa karcinomom želuca su bile izazvane značajno manjim koncentracijama acetilholina ( $p < 0.05$ ; slika 30).

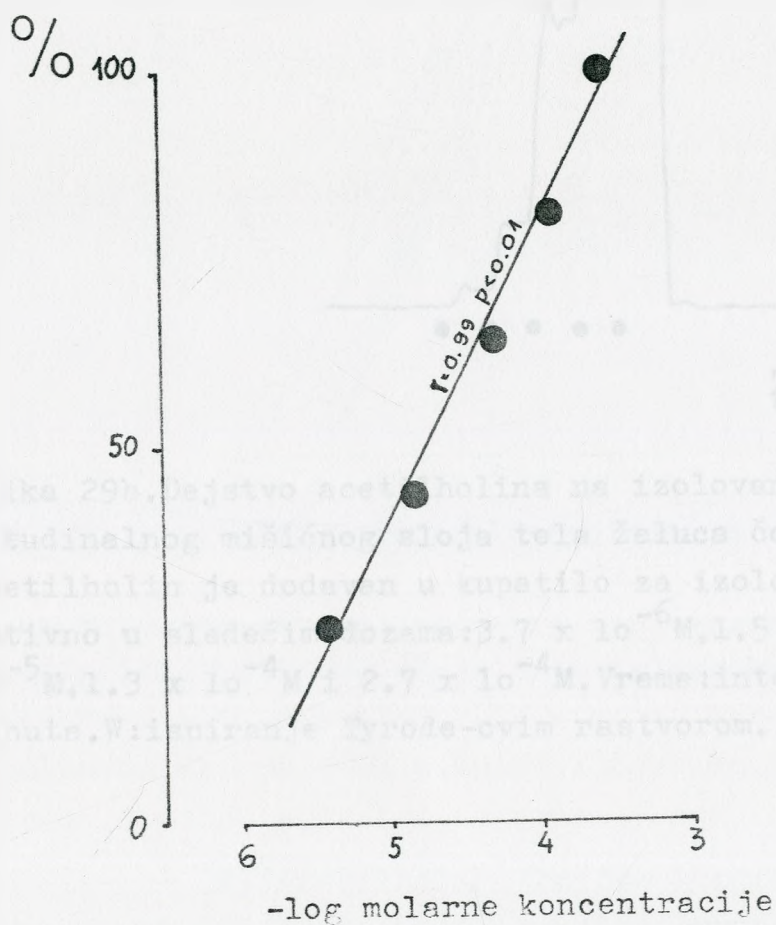
2) Betanehol (od  $0.34 \times 10^{-7}M$  do  $1.51 \times 10^{-5}M$ ) izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka ( $p < 0.05$ ).  $ED_{50}$  za betanehol iznosi  $0.81 \pm 0.03 \times 10^{-6}M$ . Betanehol nije provocirao, a ni uticao na spontane kontrakcije izolovanih preparata (slike 31a i 31b; tabela 3).



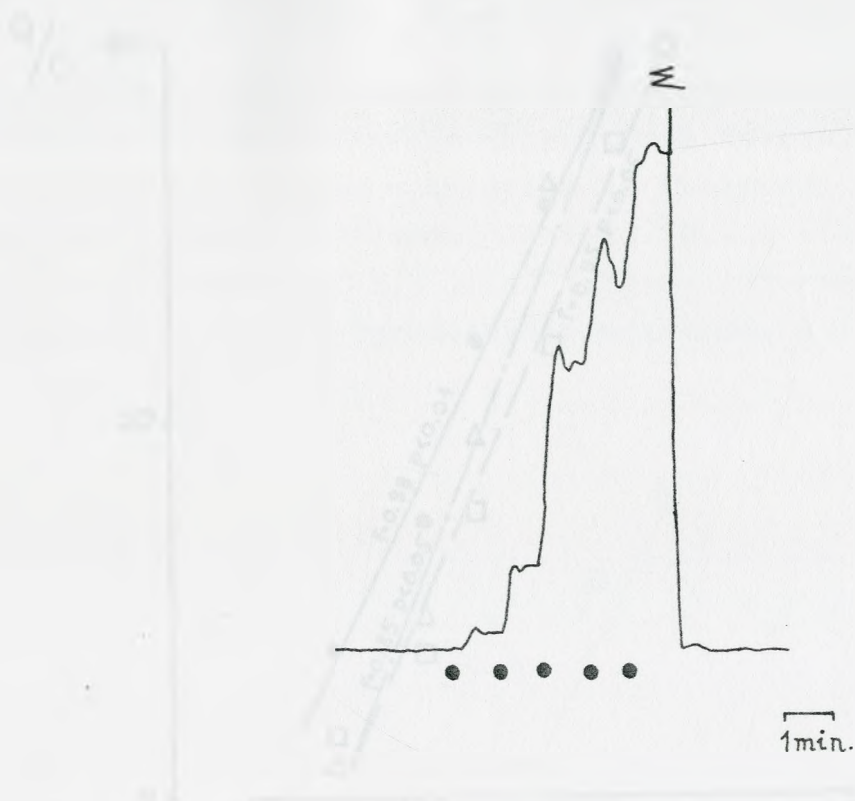


1 min

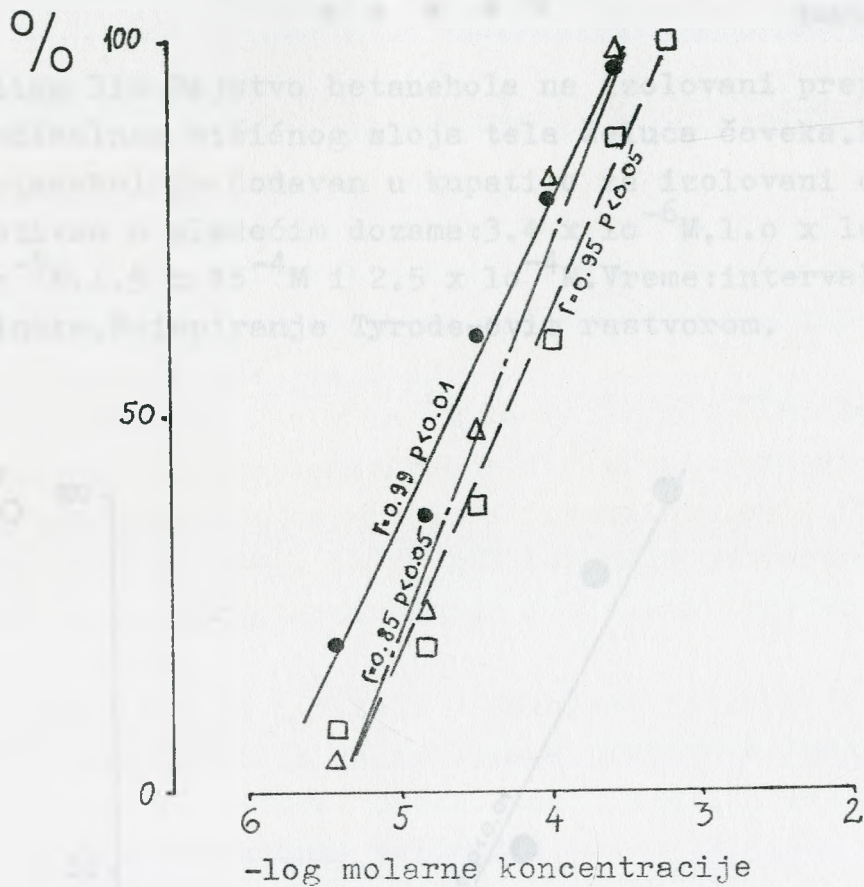
Slika 28. Spontana aktivnost preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka.



Slika 29a. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na acetilholin. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 8 različitih preparata.



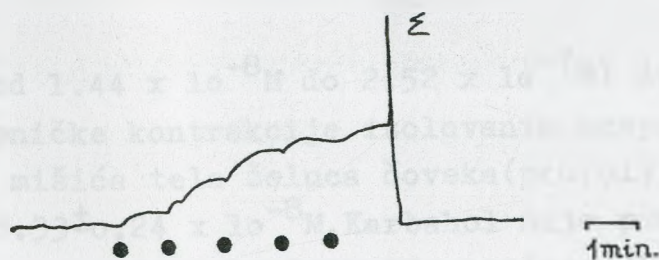
Slika 29b. Dejstvo acetilholina na izolovani preparat longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačaka acetilholin je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $3.7 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  $1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $5.2 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $1.3 \times 10^{-4} \text{ M}$  i  $2.7 \times 10^{-4} \text{ M}$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



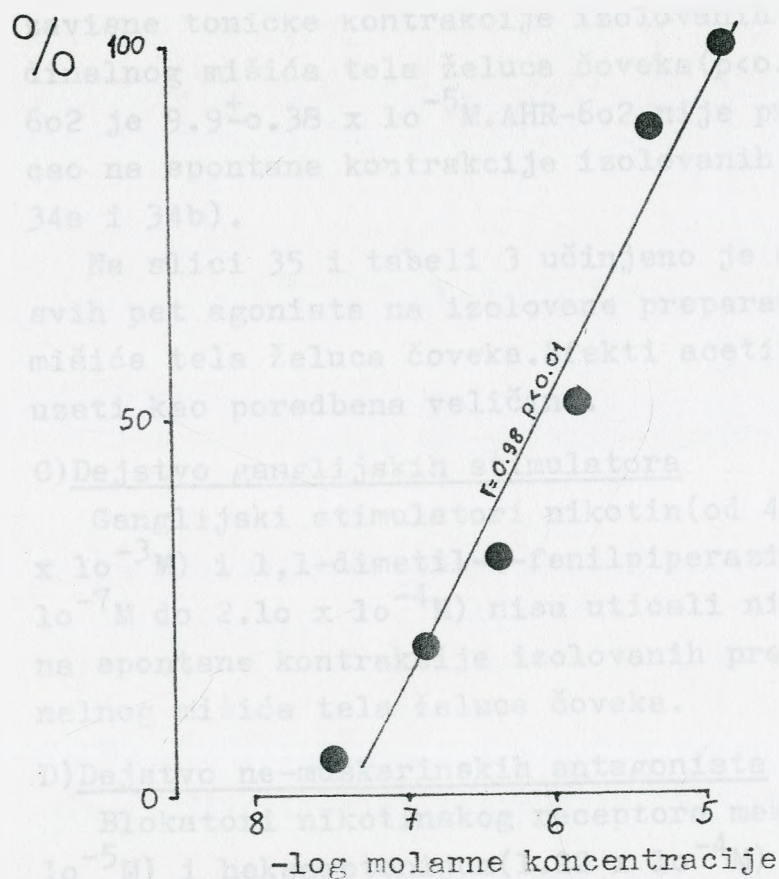
Slika 30. Dozno-zavisni odgovori izolovanih preparata longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na acetilholin: preparati uzeti od bolesnika sa karcinomom želuca, sa ulkusom želuca i sa ulkusom duodenuma. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin-toničke kontrakcije-karcinom želuca
- - - - - (Δ) Acetilholin-toničke kontrakcije-ulkus želuca
- · - · - (◻) Acetilholin-toničke kontrakcije-ulkus duodenuma





Slika 31a. Dejstvo betanehola na izolovani preparat longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačkaka betanehol je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $3.4 \times 10^{-6}M$ ,  $1.0 \times 10^{-5}M$ ,  $4.4 \times 10^{-5}M$ ,  $1.5 \times 10^{-4}M$  i  $2.5 \times 10^{-4}M$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 31b. Dozno-zavisian odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na betanehol. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

3) Karbahol (od  $1.44 \times 10^{-8} \text{ M}$  do  $2.52 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka ( $p < 0.01$ ). ED<sub>50</sub> za karbahol je  $5.33 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{ M}$ . Karbahol nije provocirao, a ni uticao na spontane kontrakcije izolovanih preparata (slike 32a i 32b).

4) Pilokarpin (od  $0.64 \times 10^{-7} \text{ M}$  do  $2.36 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka ( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za pilokarpin iznosi  $3.20 \pm 3.17 \times 10^{-6} \text{ M}$ . Pilokarpin nije provocirao, a ni uticao na spontane kontrakcije izolovanih preparata (slike 33a i 33b).

5) AHR-602 (od  $2.0 \times 10^{-6} \text{ M}$  do  $10.22 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka ( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za AHR-602 je  $9.9 \pm 0.38 \times 10^{-5} \text{ M}$ . AHR-602 nije provocirao, a ni uticao na spontane kontrakcije izolovanih preparata (slike 34a i 34b).

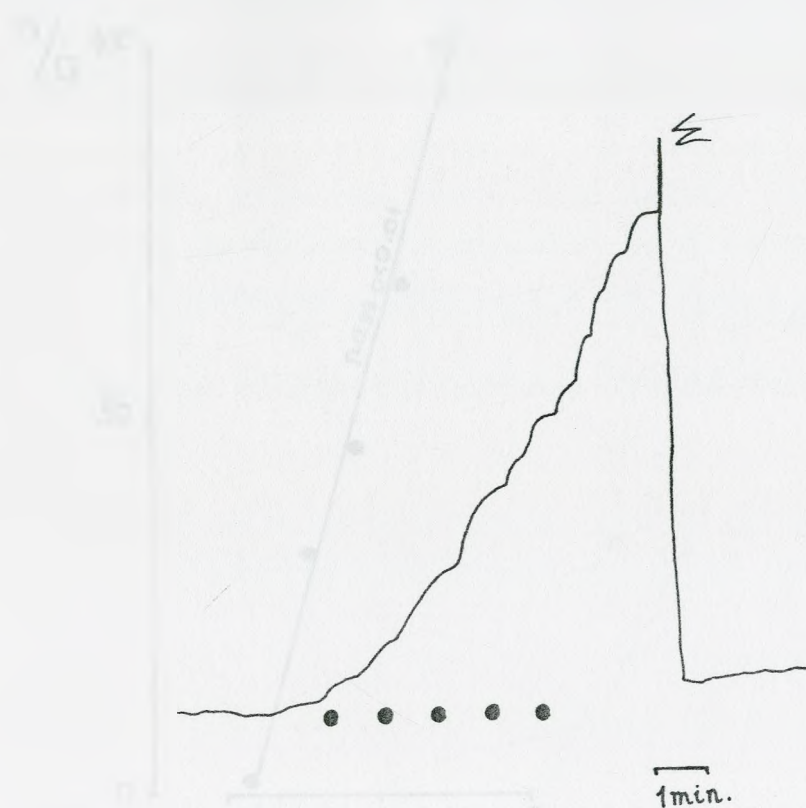
Na slici 35 i tabeli 3 učinjeno je upoređenje efekata svih pet agonista na izolovane preparate longitudinalnog mišića tela želuca čoveka. Efekti acetilholina su pritom uzeti kao poredbena veličina.

#### C) Dejstvo ganglijskih stimulatora

Ganglijski stimulatori nikotin (od  $4.11 \times 10^{-8} \text{ M}$  do  $2.06 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) i 1,1-dimetil-4-fenilpiperazinijum (od  $2.10 \times 10^{-7} \text{ M}$  do  $2.10 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) nisu uticali niti na tonus niti na spontane kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka.

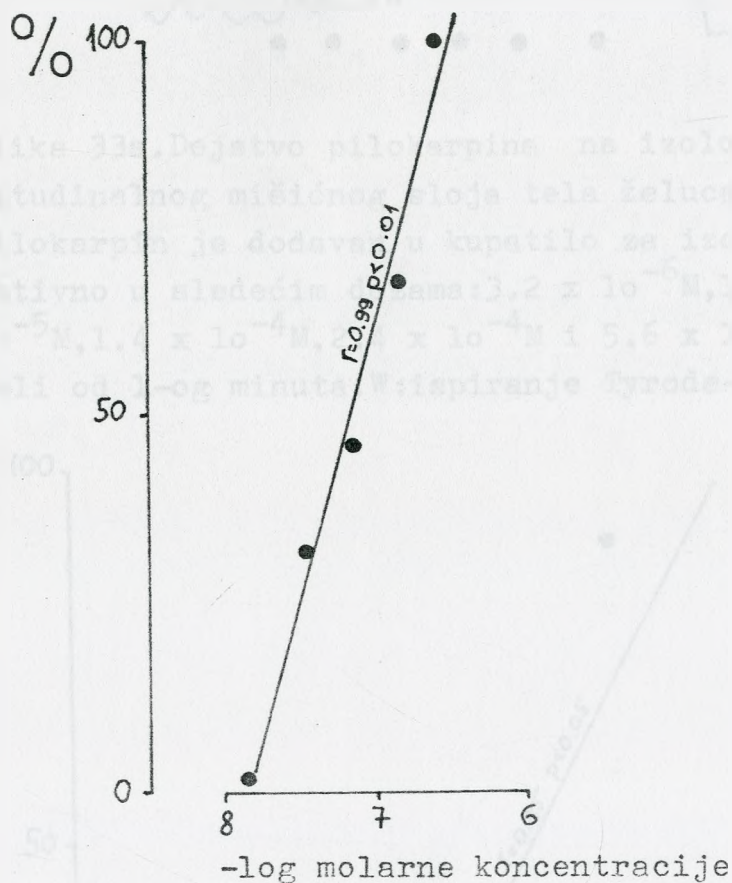
#### D) Dejstvo ne-muskarinskih antagonista

Blokatori nikotinskog receptora mekamilamin ( $6.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) i heksametonijum ( $1.22 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) su pokazali različita svojstva. Dok mekamilamin nije uticao na kontrakcije izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ), heksametonijum ih je značajno blokirao ( $p < 0.01$ ). ED<sub>50</sub> za acetilholin u prisustvu mekamilamina je  $1.59 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{ M}$ . Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $1.85 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) heksametonijum je pomerio u desno:  $1.34 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{ M}$  (slike 36 i 37).

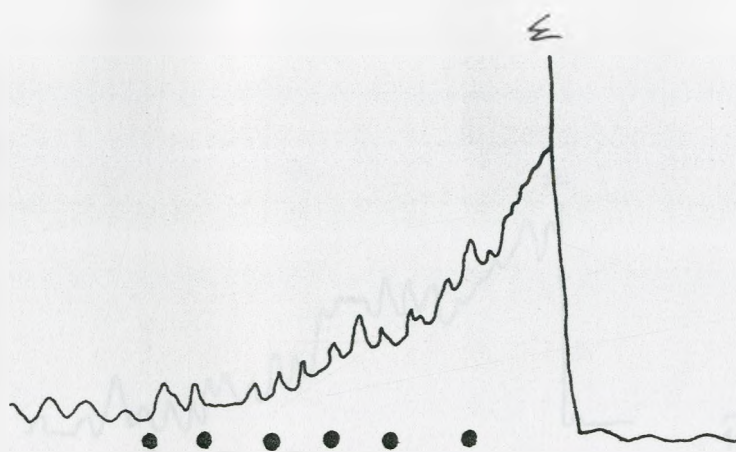


Slika 32a. Dejstvo karbahola na izolovani preparat longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačaka karbahol je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.4 \times 10^{-8}$  M,  $3.6 \times 10^{-8}$  M,  $7.2 \times 10^{-8}$  M,  $1.4 \times 10^{-7}$  M i  $2.5 \times 10^{-7}$  M. Vreme: intervali od jednog minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.

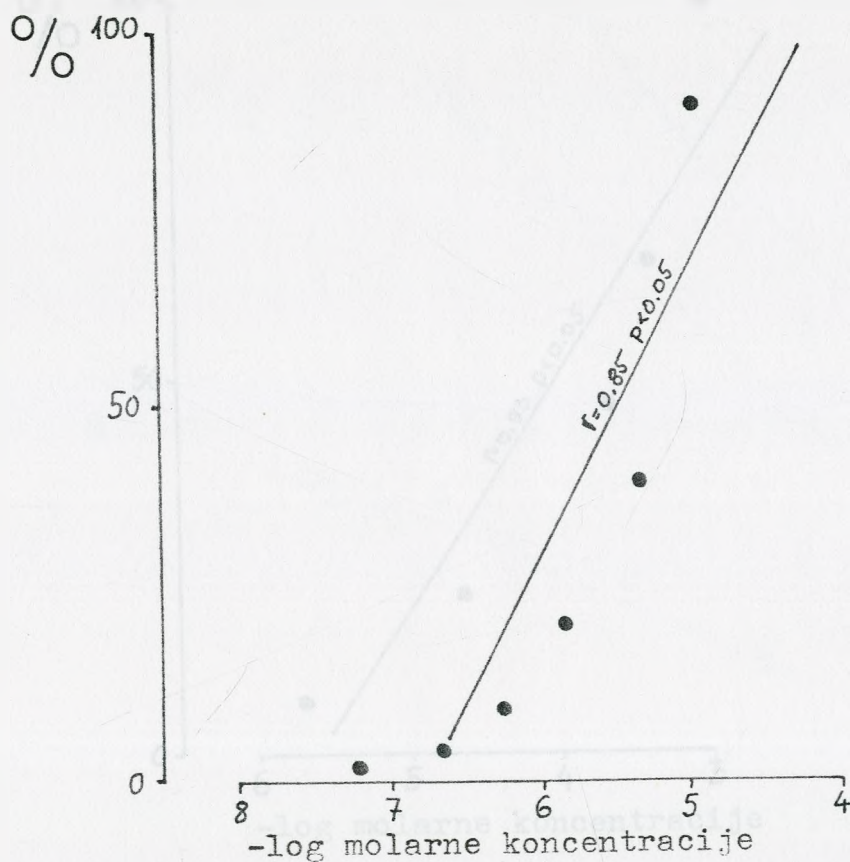




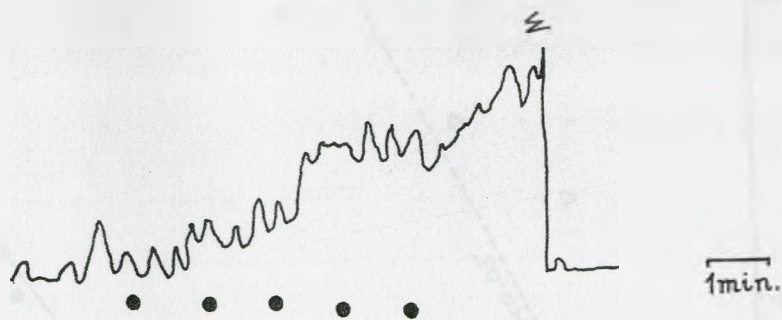
Slika 32b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na karbahol. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.



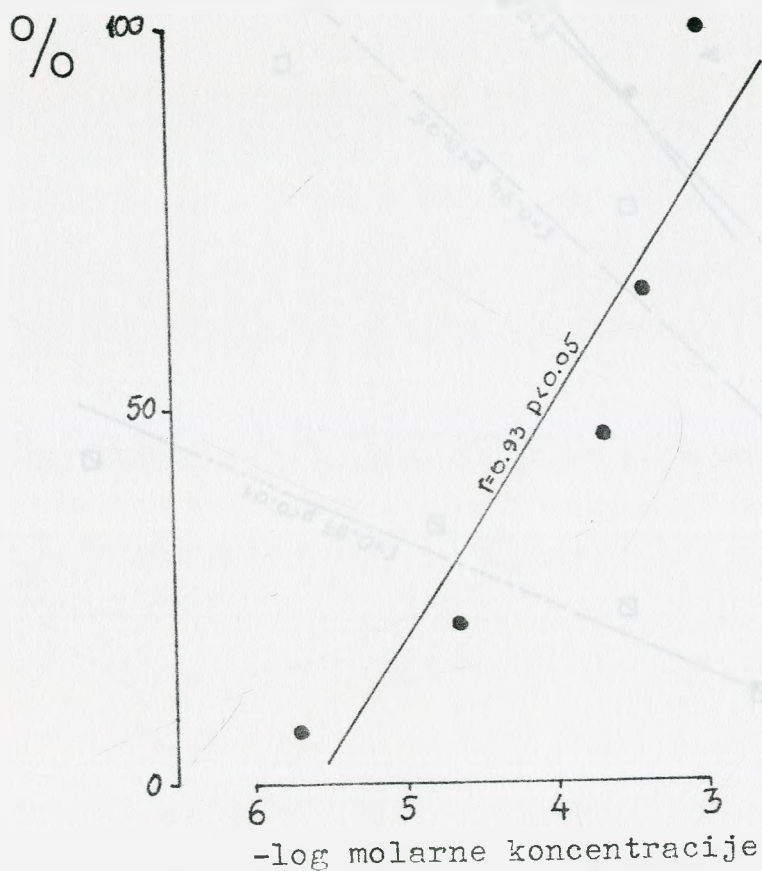
Slika 33a. Dejstvo pilokarpina na izolovani preparat longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačaka pilokarpin je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $3.2 \times 10^{-6}M$ ,  $1.3 \times 10^{-5}M$ ,  $4.5 \times 10^{-5}M$ ,  $1.4 \times 10^{-4}M$ ,  $2.4 \times 10^{-4}M$  i  $5.6 \times 10^{-4}M$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 33b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na pilokarpin. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

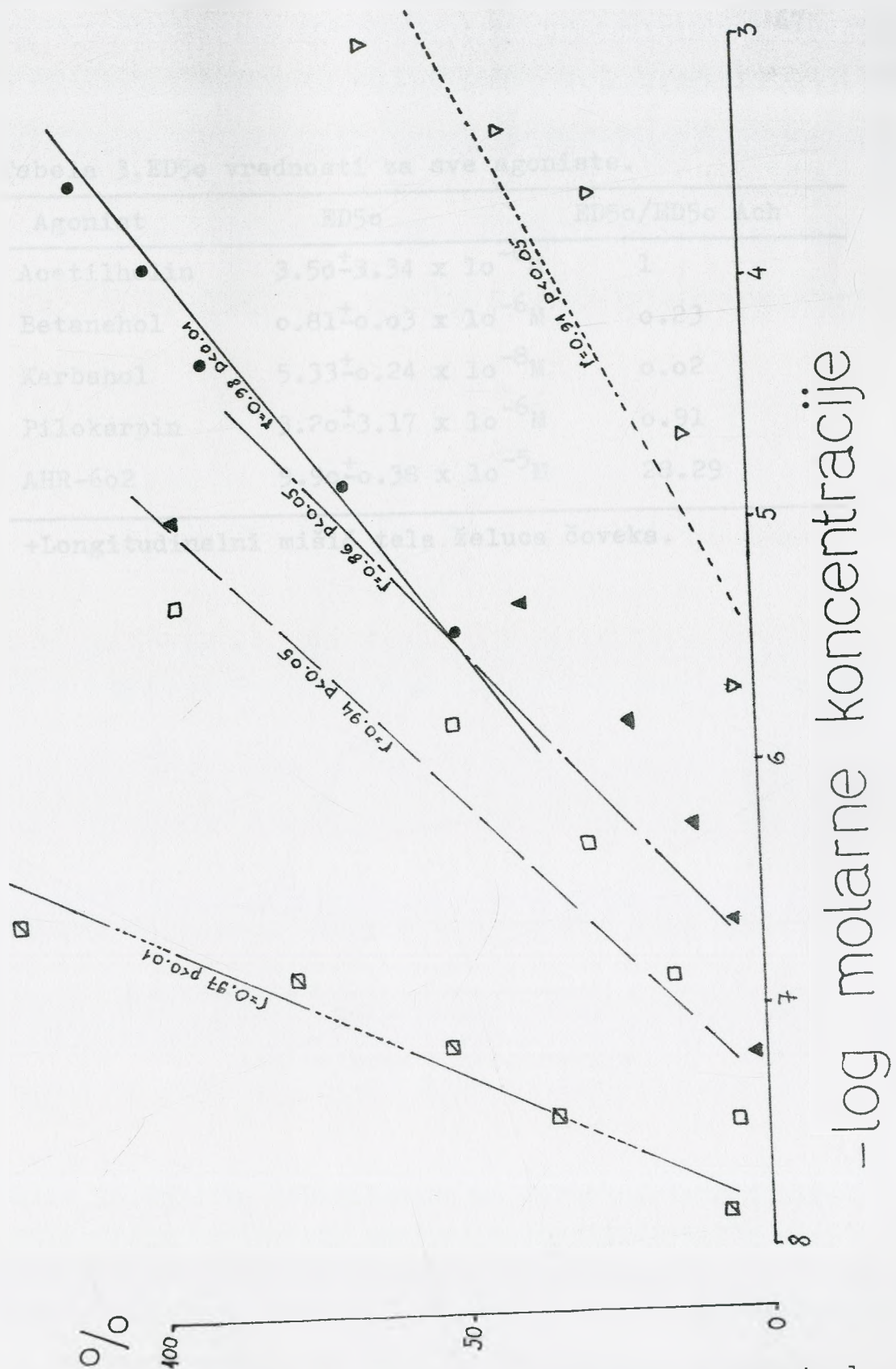


Slika 34a. Dejstvo AHR-602 na izolovani preparat longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka. Kod tačaka AHR-602 je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.0 \times 10^{-5}M$ ,  $3.0 \times 10^{-5}M$ ,  $5.0 \times 10^{-5}M$ ,  $1.1 \times 10^{-4}M$  i  $3.1 \times 10^{-4}M$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 34b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka na AHR-602. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.





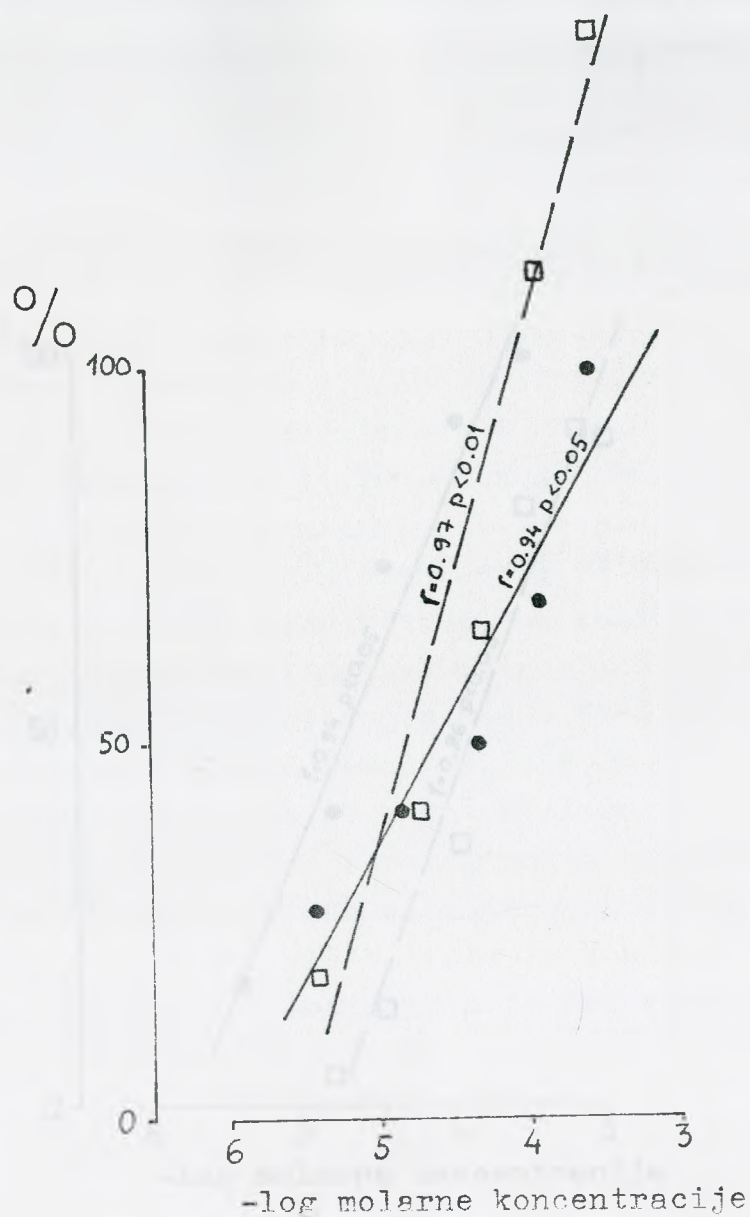
Slika 35. Dozno-zavisni odgovori izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka na svih pet agonista. Odgovori na acetilholin predstavljaju jediničnu vrednost.

- |     |             |     |            |
|-----|-------------|-----|------------|
| —●— | Acetilholin | —◻— | Karbanol   |
| —◻— | Betanehol   | —▲— | Pilokarpin |
| —   |             | —▽— | AHR-602    |

Tabela 3. ED50 vrednosti za sve agoniste.

Agonist	ED50	ED50/ED50 Ach
Acetilholin	$3.50 \pm 3.34 \times 10^{-6} \text{ M}$	1
Betanehol	$0.81 \pm 0.03 \times 10^{-6} \text{ M}$	0.23
Karbahol	$5.33 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{ M}$	0.02
Pilokarpin	$3.20 \pm 3.17 \times 10^{-6} \text{ M}$	0.91
AHR-602	$9.90 \pm 0.38 \times 10^{-5} \text{ M}$	28.29

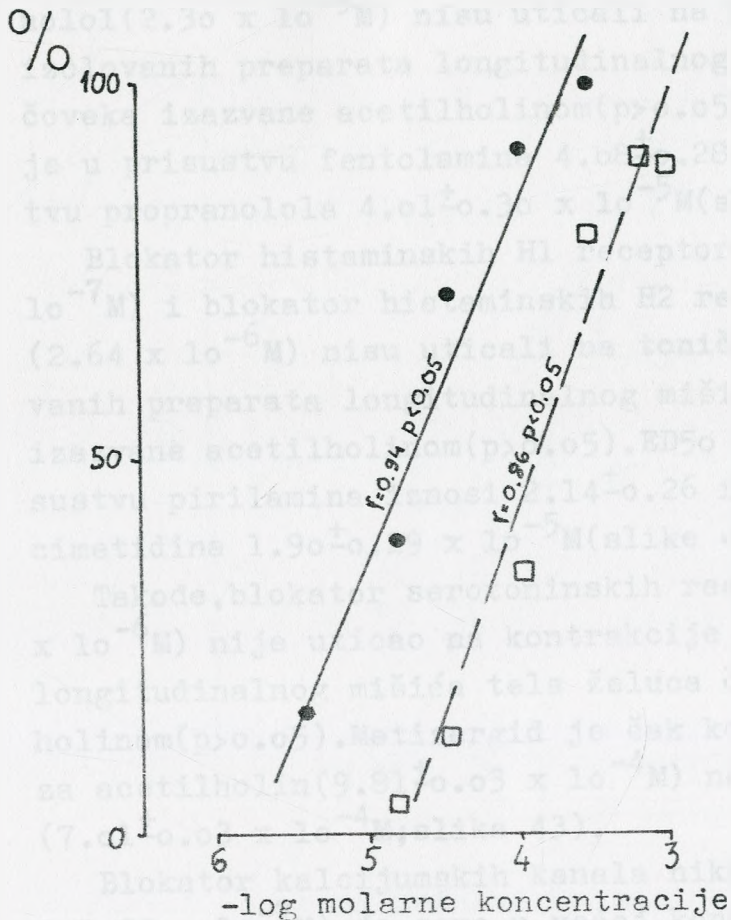
+Longitudinalni mišić tela želuca čoveka.



Slika 36. Dejstvo mekamilamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

————— (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $6.5 \times 10^{-5}$  M mekamilamina





Slike 37. Dejstvo heksametonijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvene acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $1.22 \times 10^{-4}$  M heksametonijuma

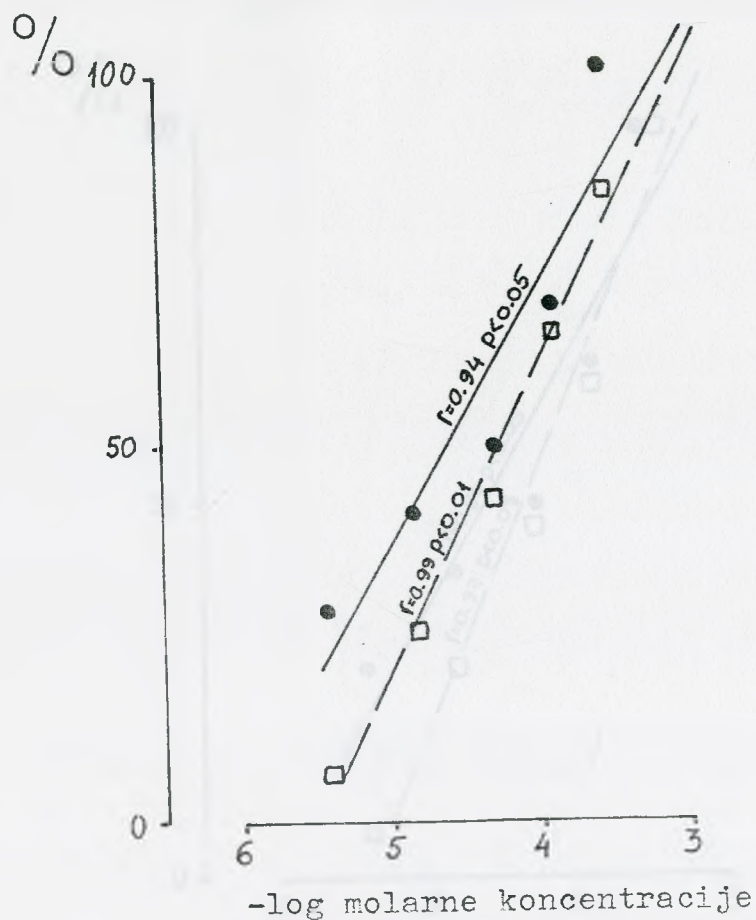
Lokalni anestetik lidokain ( $1.39 \times 10^{-4} \text{M}$ ) nije značajno uticao na toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ).  $\text{ED}_{50}$  za acetilholin u prisustvu lidokaina je  $5.36 \pm 0.30 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 38).

Blokator alfa-adrenergičkih receptora fentolamin ( $2.10 \times 10^{-5} \text{M}$ ) i blokator beta-adrenergičkih receptora propranolol ( $2.30 \times 10^{-5} \text{M}$ ) nisu uticali na toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ).  $\text{ED}_{50}$  za acetilholin je u prisustvu fentolamina  $4.08 \pm 0.28 \times 10^{-5} \text{M}$ , a u prisustvu propranolola  $4.01 \pm 0.30 \times 10^{-5} \text{M}$  (slike 39 i 40).

Blokator histaminskih H1 receptora pirilamin ( $1.67 \times 10^{-7} \text{M}$ ) i blokator histaminskih H2 receptora cimetidin ( $2.64 \times 10^{-6} \text{M}$ ) nisu uticali na toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ).  $\text{ED}_{50}$  za acetilholin u prisustvu pirilamina iznosi  $2.14 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$ , a u prisustvu cimetidina  $1.90 \pm 0.29 \times 10^{-5} \text{M}$  (slike 41 i 42).

Takođe, blokator serotoninskih receptora metizergid ( $1.42 \times 10^{-6} \text{M}$ ) nije uticao na kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Metizergid je čak kontrolnu vrednost  $\text{ED}_{50}$  za acetilholin ( $9.81 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ ) neznatno pomerio u levo ( $7.01 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ ; slika 43).

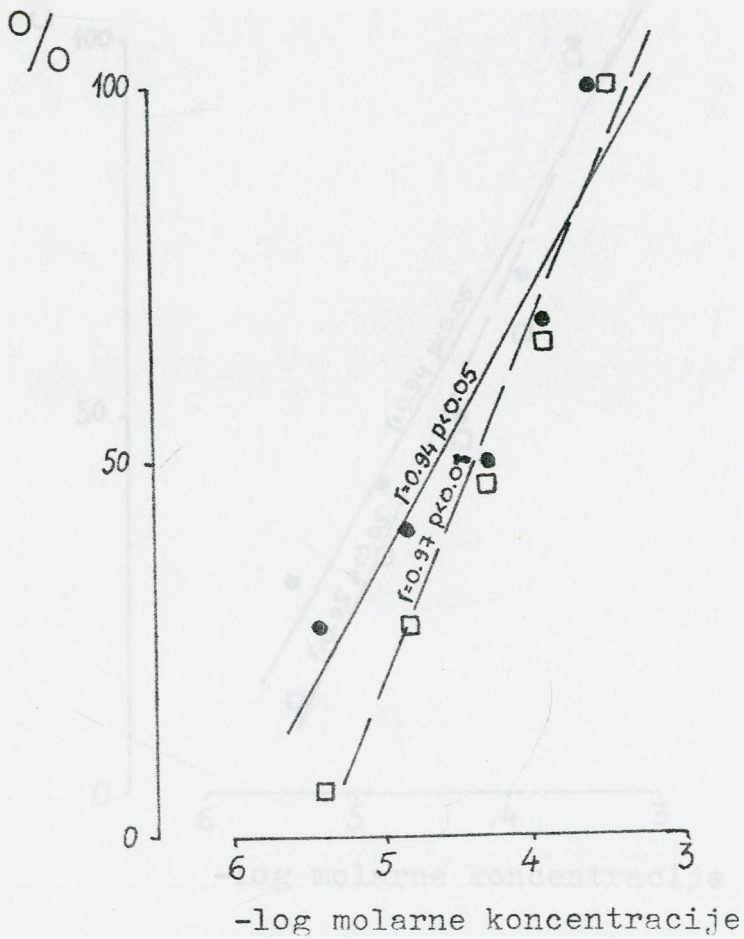
Blokator kalcijumskih kanala nikardipin ( $1.29 \times 10^{-8} \text{M}$  i  $1.29 \times 10^{-7} \text{M}$ ) je samo u većoj koncentraciji značajno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Od kontrolne vrednosti  $\text{ED}_{50}$  za acetilholin ( $3.04 \pm 0.28 \times 10^{-5} \text{M}$ ) dobijene su nove  $\text{ED}_{50}$  vrednosti u prisustvu manje ( $3.02 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ ) i veće ( $4.34 \pm 0.30 \times 10^{-5} \text{M}$ ) koncentracije nikardipina (slika 44).



Slika 38. Dejstvo lidokaina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

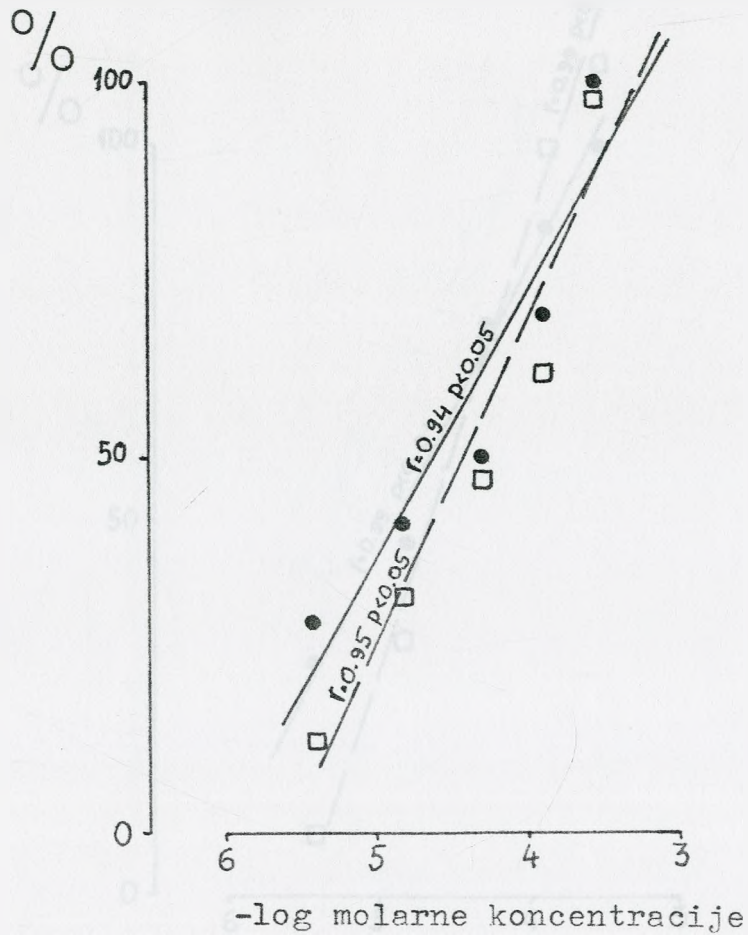
- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - (□) Acetilholin +  $1.39 \times 10^{-4}$  M lidokaina





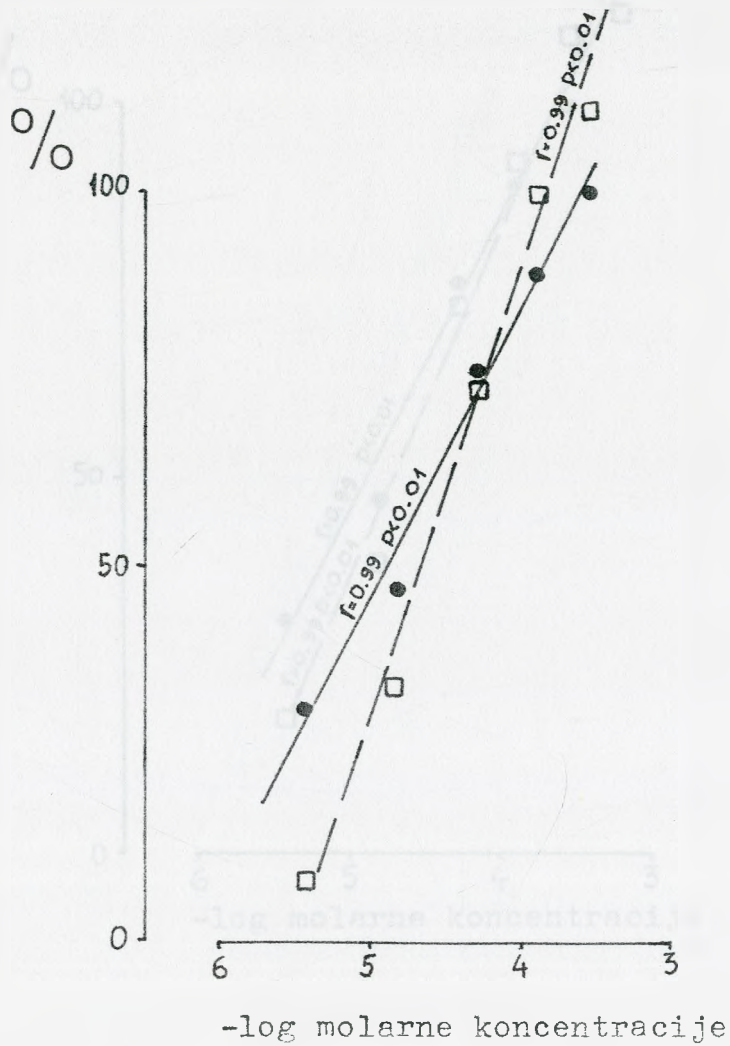
Slika 39. Dejstvo fentolamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $2.10 \times 10^{-5} M$  fentolamina



Slika 4o. Dejstvo propranolola na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

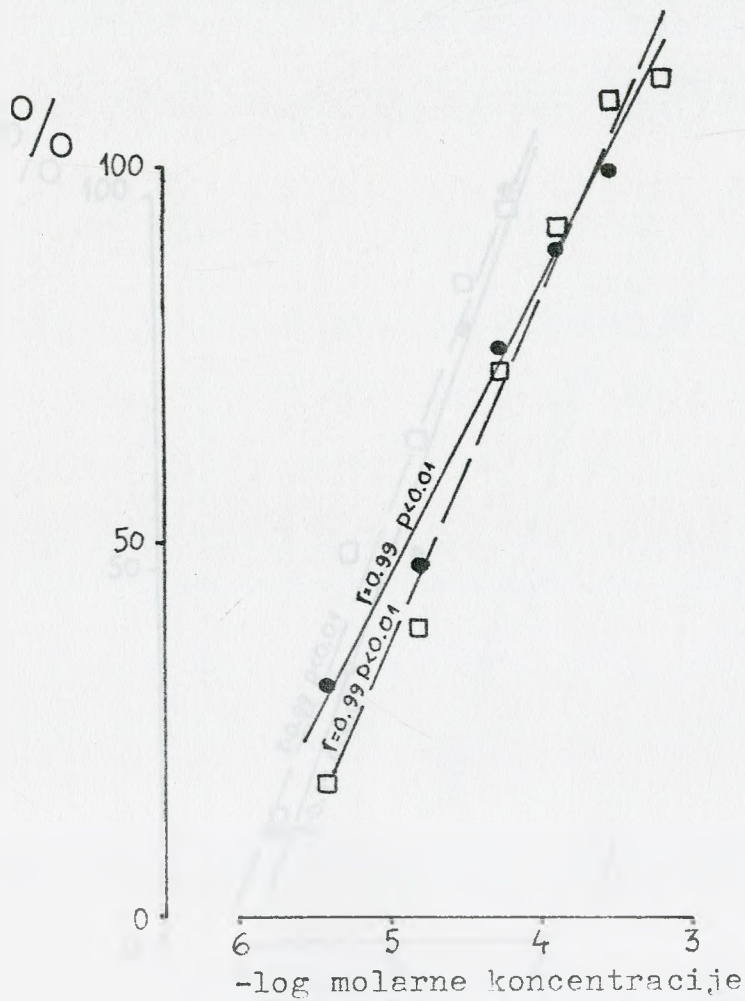
- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (◻) Acetilholin +  $2.30 \times 10^{-5}$  M propranolola



Slika 41. Dejstvo pirlamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

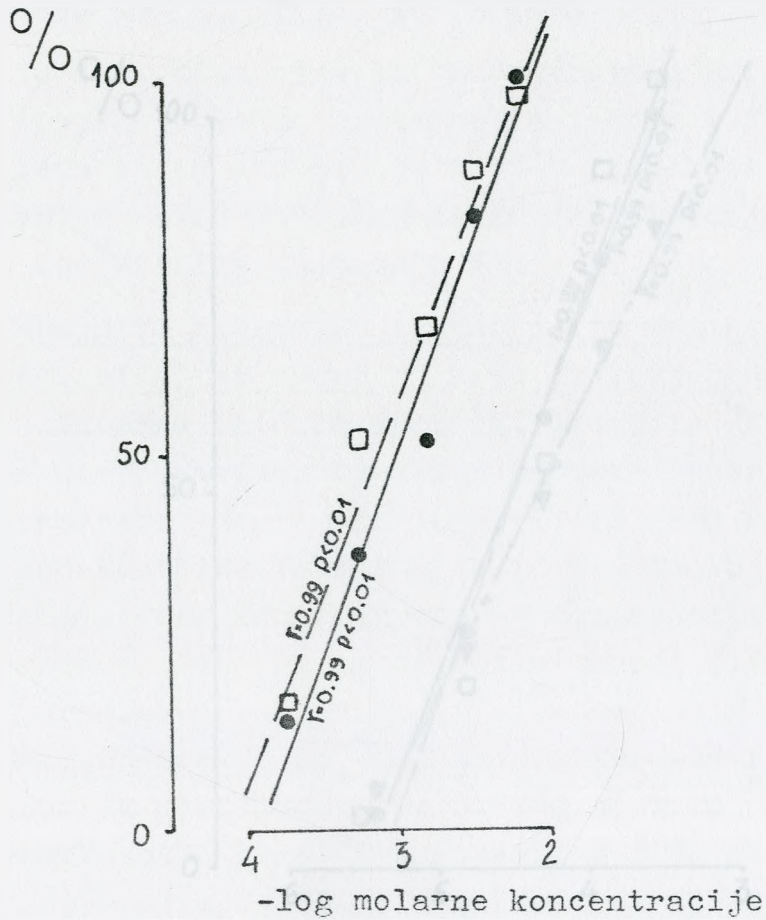
- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - (□) Acetilholin +  $1.67 \times 10^{-7} M$  pirlamina





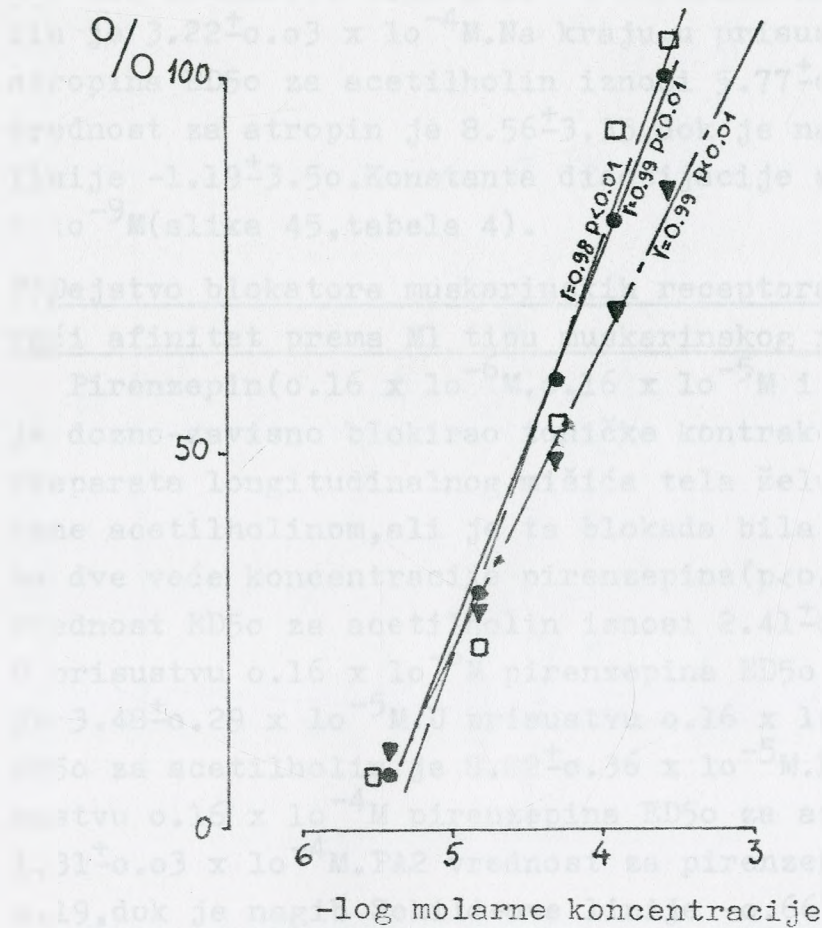
Slika 42. Dejstvo cimetidina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- Acetilholin - kontrola  
 —□— Acetilholin +  $2.64 \times 10^{-6}M$  cimetidina



Slika 43. Dejstvo metizergida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $1.42 \times 10^{-6}$  M metizergida



Slika 44. Dejstvo nikardipina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - (□) Acetilholin +  $1.29 \times 10^{-8}$  M nikardipina
- · - · (▼) Acetilholin +  $1.29 \times 10^{-7}$  M nikardipina



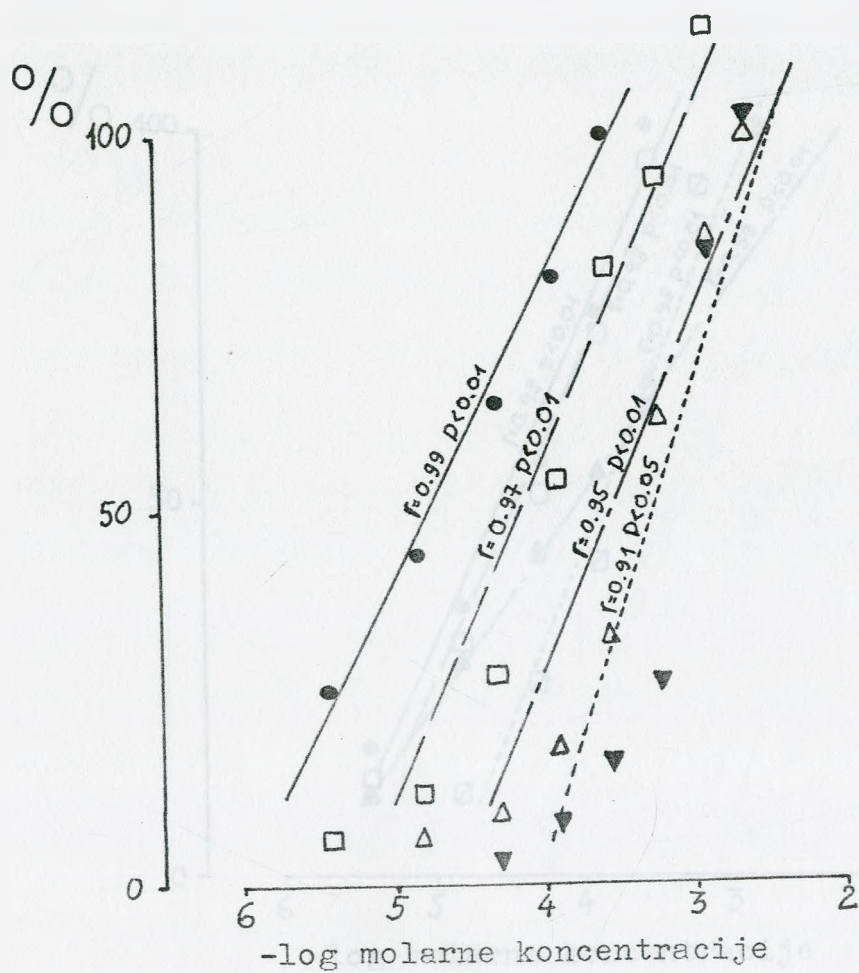
E) Dejstvo neselektivnog muskarinskog antagoniste

Atropin ( $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.30 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.15 \pm 0.29 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$  atropina ED<sub>50</sub> za acetilholin je bilo  $7.36 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.30 \times 10^{-7} \text{M}$  atropina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $3.22 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$  atropina ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $5.77 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za atropin je  $8.56 \pm 3.35$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.19 \pm 3.50$ . Konstanta disocijacije atropina je  $2.75 \times 10^{-9} \text{M}$  (slika 45, tabela 4).

F) Dejstvo blokatora muskarinskih receptora koji imaju najveći afinitet prema M<sub>1</sub> tipu muskarinskog receptora

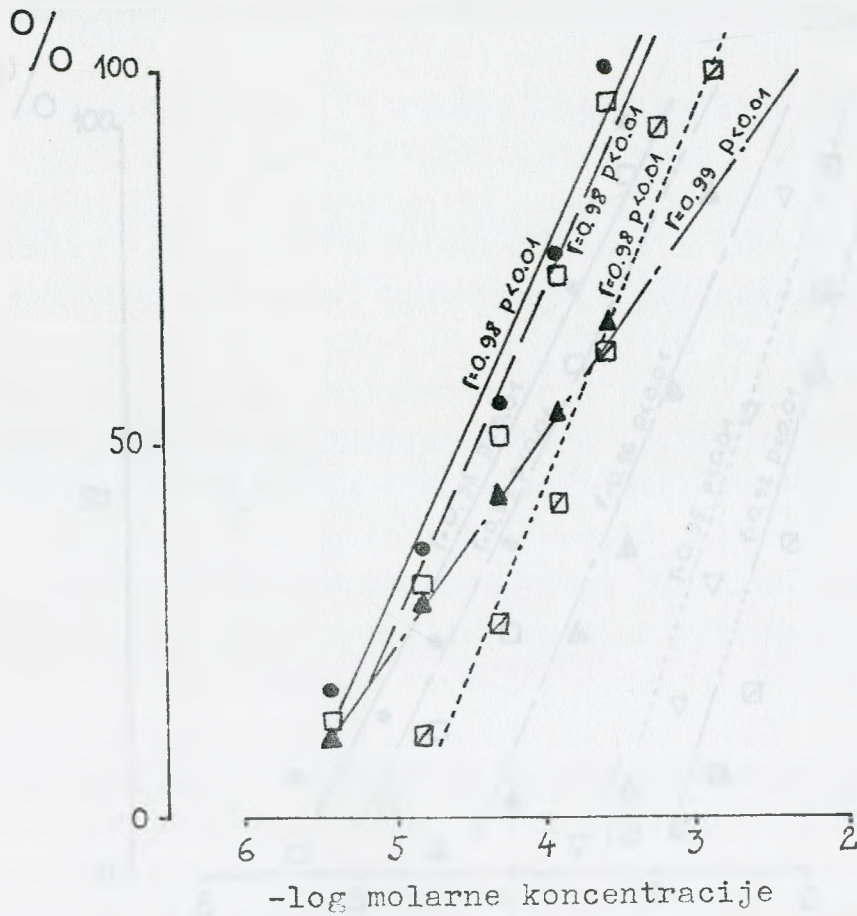
Pirenzepin ( $0.16 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $0.16 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $0.16 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom, ali je ta blokada bila značajna samo sa dve veće koncentracije pirenzepina ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.41 \pm 0.03 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-6} \text{M}$  pirenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $3.48 \pm 0.29 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-5} \text{M}$  pirenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $8.82 \pm 0.36 \times 10^{-5} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.16 \times 10^{-4} \text{M}$  pirenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.31 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pirenzepin iznosi  $6.25 \pm 0.19$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.66 \pm 0.13$ . Konstanta disocijacije pirenzepina je  $5.62 \times 10^{-7} \text{M}$  (slika 46, tabela 4).

Telenzepin ( $0.75 \times 10^{-9} \text{M}$ ,  $0.30 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.30 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.30 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $6.21 \pm 0.15 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-9} \text{M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.19 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.30 \times 10^{-8} \text{M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $6.03 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.30 \times 10^{-7} \text{M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.77 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.30 \times 10^{-6} \text{M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $6.37 \pm 0.002 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za telenzepin



Slika 45. Dejstvo atropina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

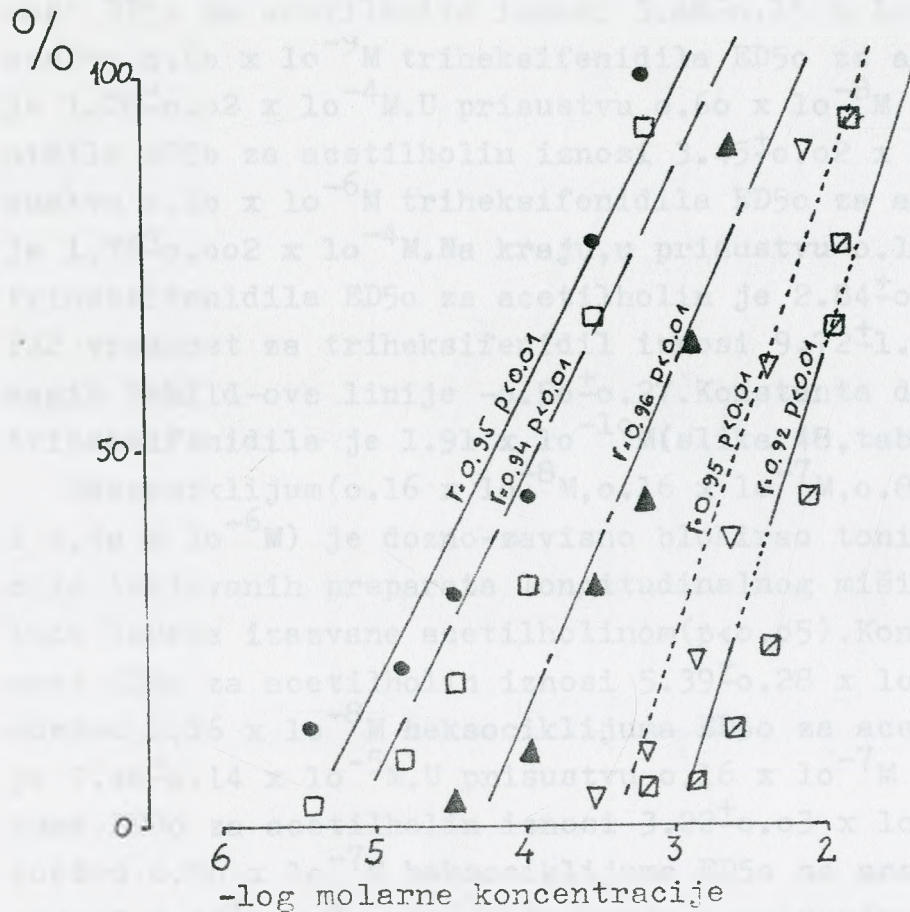
- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - (□) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-7}$  M atropina
- · - · (Δ) Acetilholin +  $0.30 \times 10^{-7}$  M atropina
- · · · (▼) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-6}$  M atropina



Slika 46. Dejstvo pirenzepina na doзно-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- (□) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-6}$  M pirenzepina
- .-.-.- (▲) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-5}$  M pirenzepina
- ..... (◻) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-4}$  M pirenzepina





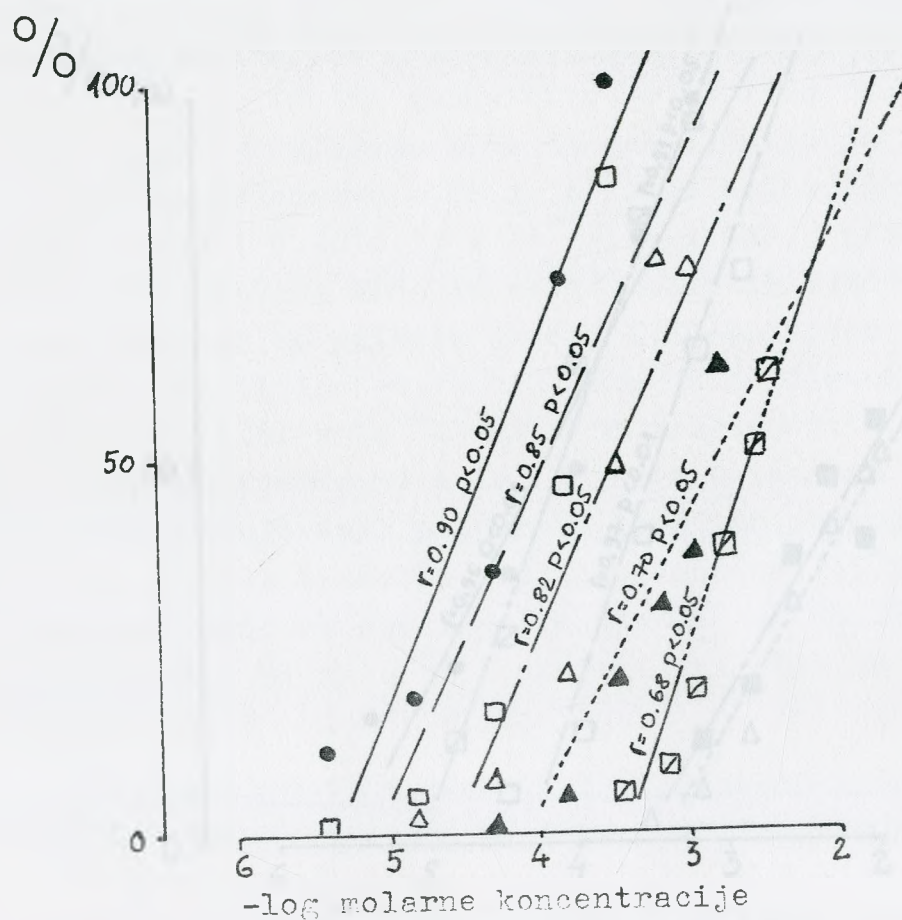
Slika 47. Dejstvo telenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- (□) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-9}$  M telenzepina
- (▲) Acetilholin +  $0.30 \times 10^{-8}$  M telenzepina
- ..... (▽) Acetilholin +  $0.30 \times 10^{-7}$  M telenzepina
- · — · — (◻) Acetilholin +  $0.30 \times 10^{-6}$  M telenzepina

iznosi  $9.37 \pm 1.68$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.76 \pm 0.73$ . Konstanta disocijacije telenzepina je  $4.27 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 47, tabela 4).

Triheksifenidil ( $0.60 \times 10^{-9} \text{M}$ ,  $0.60 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.10 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $5.08 \pm 0.15 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.60 \times 10^{-9} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.28 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.60 \times 10^{-8} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $3.45 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.76 \pm 0.002 \times 10^{-4} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.10 \times 10^{-5} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.84 \pm 0.002 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za triheksifenidil iznosi  $9.72 \pm 1.31$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.50 \pm 0.27$ . Konstanta disocijacije triheksifenidila je  $1.91 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 48, tabela 4).

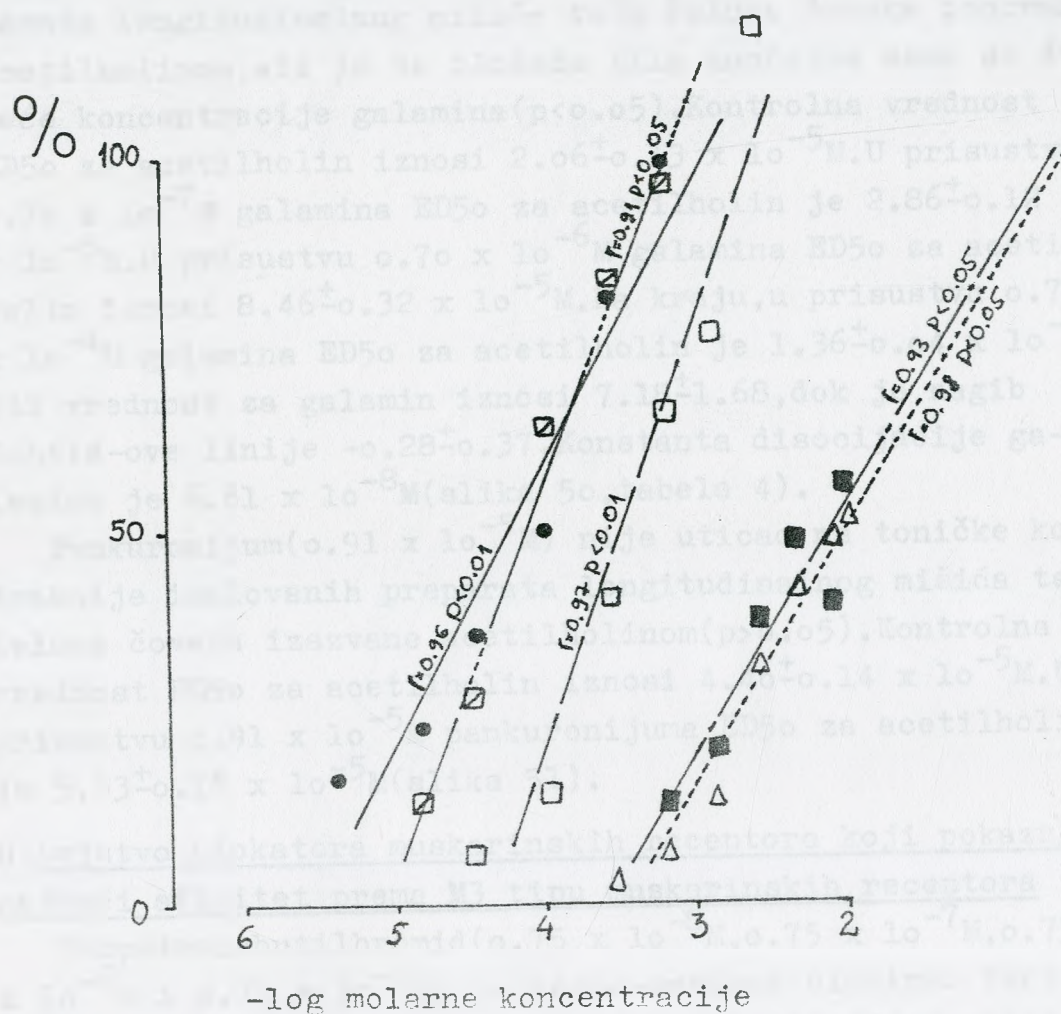
Heksociklijum ( $0.16 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.16 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.80 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.40 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $5.39 \pm 0.28 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-8} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $7.40 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-7} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $3.22 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.80 \times 10^{-7} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $8.49 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.40 \times 10^{-6} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $9.92 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za heksociklijum iznosi  $9.19 \pm 2.53$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.85 \pm 1.15$ . Konstanta disocijacije heksociklijuma je  $6.46 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 49, tabela 4).



Slika 48. Dejstvo triheksifenidila na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.60 \times 10^{-9}$  M triheksifenidila
- · - · - (Δ) Acetilholin +  $0.60 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila
- · · · · (▲) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-6}$  M triheksifenidila
- - - - - (◻) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-5}$  M triheksifenidila





Slika 49. Dejstvo heksociklijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

G) Deјstvo blokatora muskarinskih receptora koji pokazuju najveći afinitet prema M2 tipu muskarinskih receptora

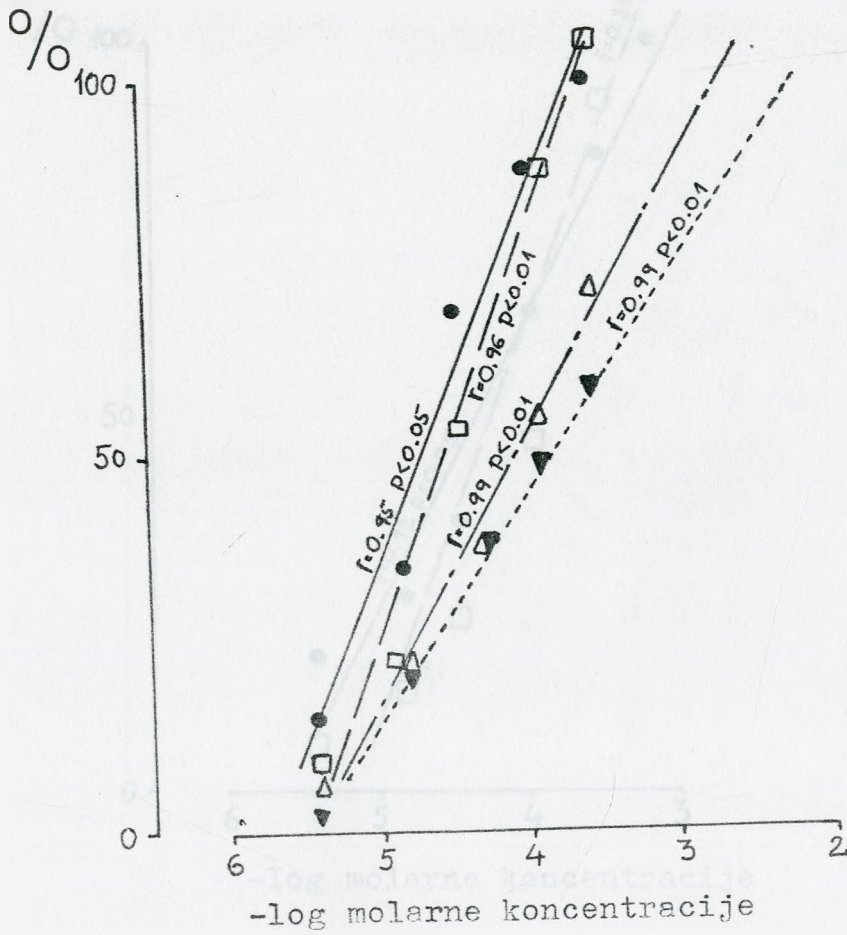
Galamin ( $0.70 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.70 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.70 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom, ali je ta blokada bila značajna samo sa dve veće koncentracije galamina ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.06 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-7} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.86 \pm 0.12 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-6} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $8.46 \pm 0.32 \times 10^{-5} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.70 \times 10^{-4} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.36 \pm 0.04 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za galamin iznosi  $7.18 \pm 1.68$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.28 \pm 0.37$ . Konstanta disocijacije galamina je  $6.61 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 50, tabela 4).

Pankuronijum ( $0.91 \times 10^{-5} \text{M}$ ) nije uticao na toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $4.40 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.91 \times 10^{-5} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $5.53 \pm 0.15 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 51).

H) Deјstvo blokatora muskarinskih receptora koji pokazuju najveći afinitet prema M3 tipu muskarinskih receptora

Skopolaminbutilbromid ( $0.75 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.75 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.75 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $7.11 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-8} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.96 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-7} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $5.62 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.87 \pm 0.002 \times 10^{-3} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.75 \times 10^{-5} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $5.00 \pm 0.002 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za skopolaminbutilbromid iznosi  $8.67 \pm 1.31$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.55 \pm 0.31$ . Konstanta disocijacije skopolaminbutilbromida je  $2.14 \times 10^{-9} \text{M}$  (slika 52, tabela 4).

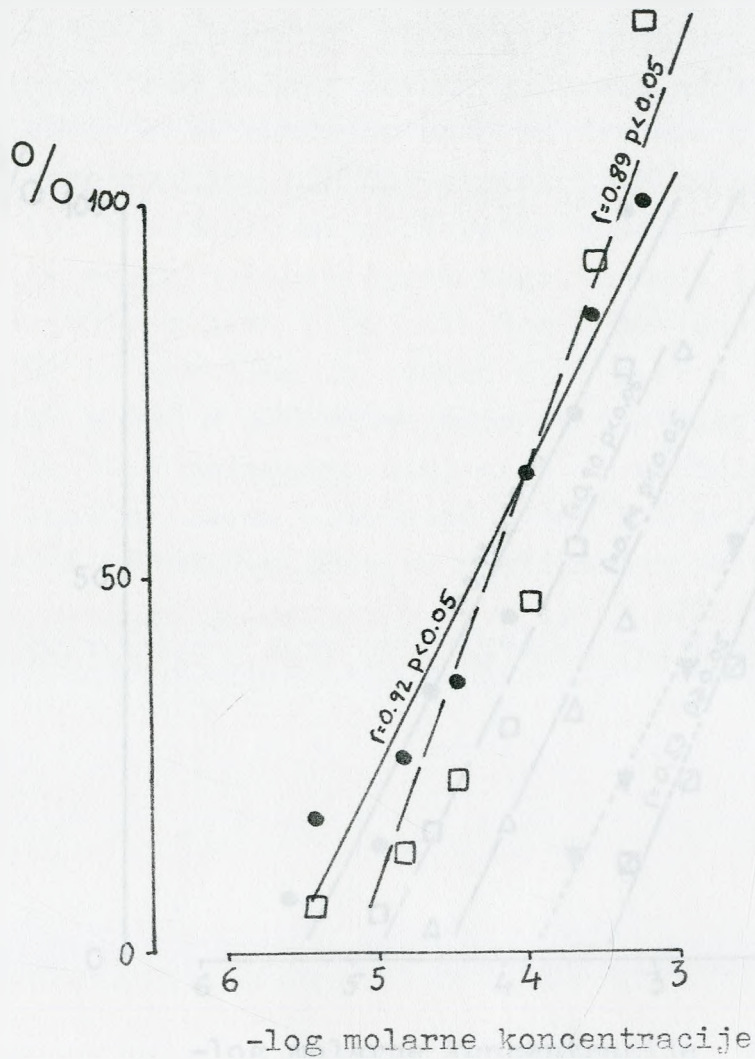




Slika 50. Dejstvo galamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

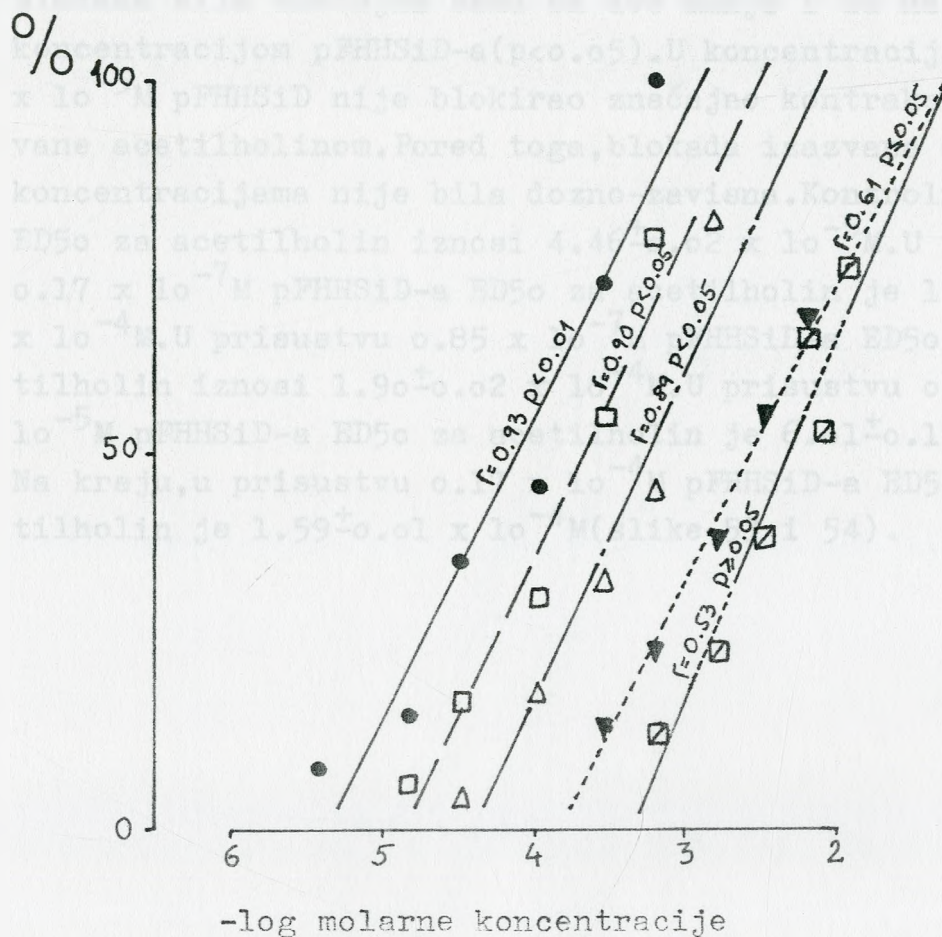
- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-7}$  M galamina
- · - · - (△) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-6}$  M galamina
- · · · · (▼) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-4}$  M galamina





Slika 51. Dejstvo pankuronijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - (□) Acetilholin +  $0.91 \times 10^{-5}$  M pankuronijuma

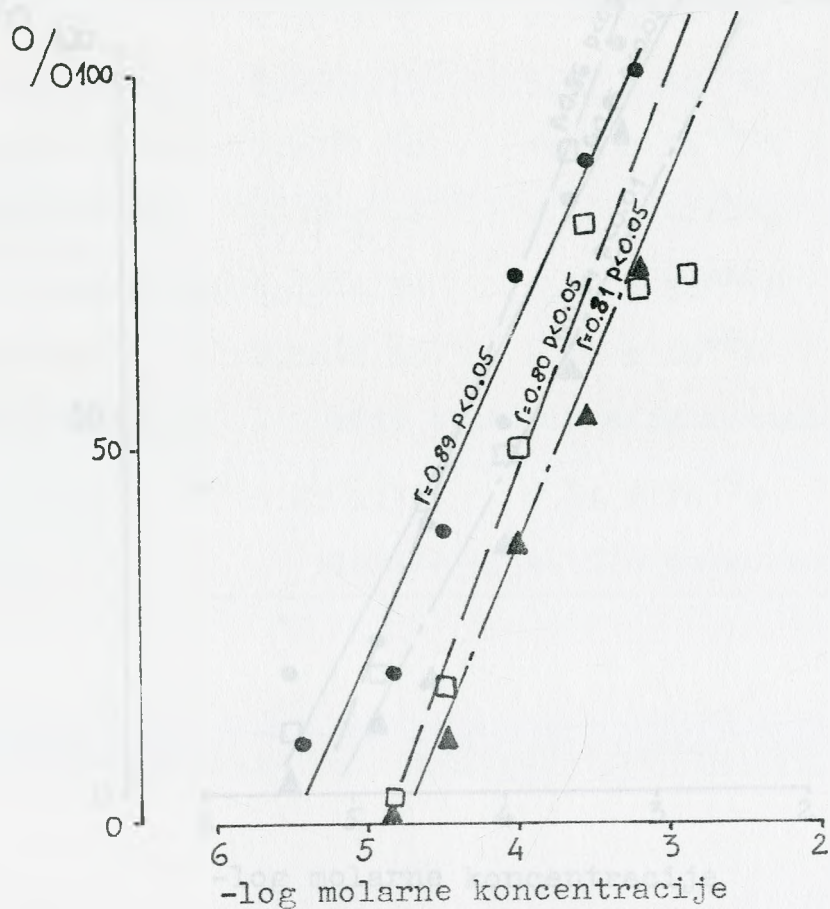


Slika 52. Dejstvo skopolaminbutilbromida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-8} M$  skopolaminbutilbromida
- (△) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-7} M$  skopolaminbutilbromida
- - - - - (▼) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-6} M$  skopolaminbutilbromida
- (◻) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-5} M$  skopolaminbutilbromida

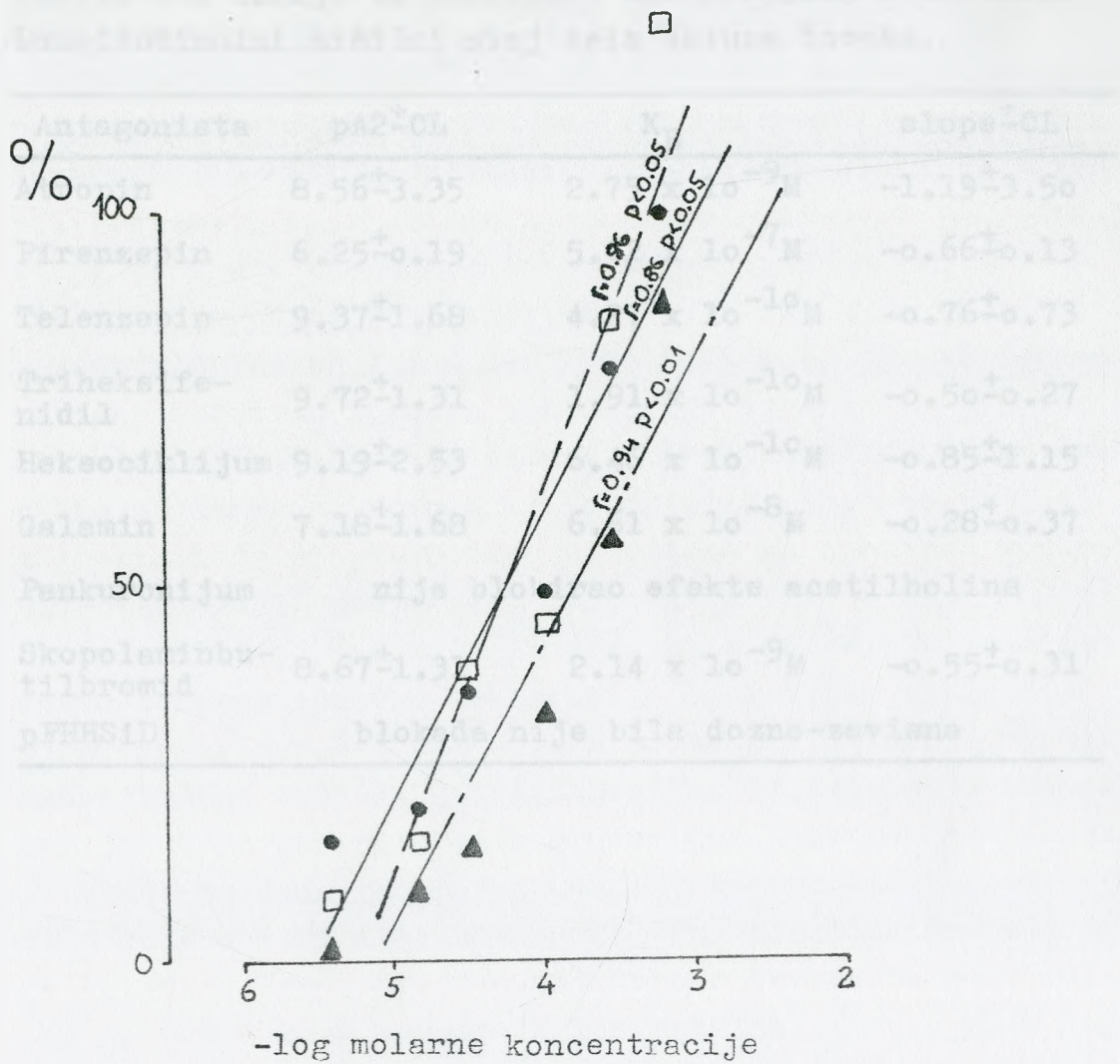
Para-fluoro-heksahidrosiladifenidol ( $0.17 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.17 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $0.17 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom, ali je blokada bila značajna samo sa dve manje i sa najvećom koncentracijom pFHHSiD-a ( $p < 0.05$ ). U koncentraciji  $0.17 \times 10^{-5} \text{M}$  pFHHSiD nije blokirao značajno kontrakcije izazvane acetilholinom. Pored toga, blokada izazvana ostalim koncentracijama nije bila dozno-zavisna. Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $4.46 \pm 0.02 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.17 \times 10^{-7} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.22 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.90 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.17 \times 10^{-5} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $6.01 \pm 0.17 \times 10^{-5} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.17 \times 10^{-4} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.59 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$  (slike 53 i 54).





Slika 53. Dejstvo manjih koncentracija para-fluoro-heksahidrosiladifenidola (pFHHSiD) na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - (□) Acetilholin +  $0.17 \times 10^{-7} M$  pFHHSiD-a
- · - · (▲) Acetilholin +  $0.85 \times 10^{-7} M$  pFHHSiD-a



Slika 54. Dejstvo većih koncentracija para-fluoro-heksahidrosiladifenidola (PFHHSiD) na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 4 različita preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.17 \times 10^{-5} M$  pFHHSiD-a
- ..... (▲) Acetilholin +  $0.17 \times 10^{-4} M$  pFHHSiD-a

Tabela 4. PA2 vrednosti, konstante disocijacije i nagibi Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Longitudinalni mišićni sloj tela želuca čoveka.

Antagonista	pA2 <sup>±</sup> CL	K <sub>B</sub>	slope <sup>±</sup> CL
Atropin	8.56 <sup>±</sup> 3.35	2.75 x 10 <sup>-9</sup> M	-1.19 <sup>±</sup> 3.50
Pirenzepin	6.25 <sup>±</sup> 0.19	5.62 x 10 <sup>-7</sup> M	-0.66 <sup>±</sup> 0.13
Telenzepin	9.37 <sup>±</sup> 1.68	4.27 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.76 <sup>±</sup> 0.73
Triheksifenidil	9.72 <sup>±</sup> 1.31	1.91 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.50 <sup>±</sup> 0.27
Heksociklijum	9.19 <sup>±</sup> 2.53	6.46 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.85 <sup>±</sup> 1.15
Galamin	7.18 <sup>±</sup> 1.68	6.61 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.28 <sup>±</sup> 0.37
Pankuronijum	nije blokirao efekte acetilholina		
Skopolaminbutilbromid	8.67 <sup>±</sup> 1.31	2.14 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.55 <sup>±</sup> 0.31
pFHHSiD	blokada nije bila dozno-zavisna		



GLATKI MIŠIĆ TELA ŽELUCA MAČKECIRKULARNI MIŠIĆ TELA ŽELUCA MAČKEA) Spontana aktivnost

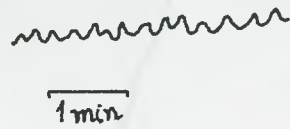
Spontana aktivnost se javljala u oko 30% izolovanih preparata. Sastojala se od fazičkih kontrakcija amplitude između 2 i 5 mm i učestalosti 3-5 ciklusa u minuti (slika 55). Preparati koji su imali spontanu aktivnost zadržavali su je do kraja eksperimenta (prosečno 5 časova).

B) Dejstvo muskarinskih agonista

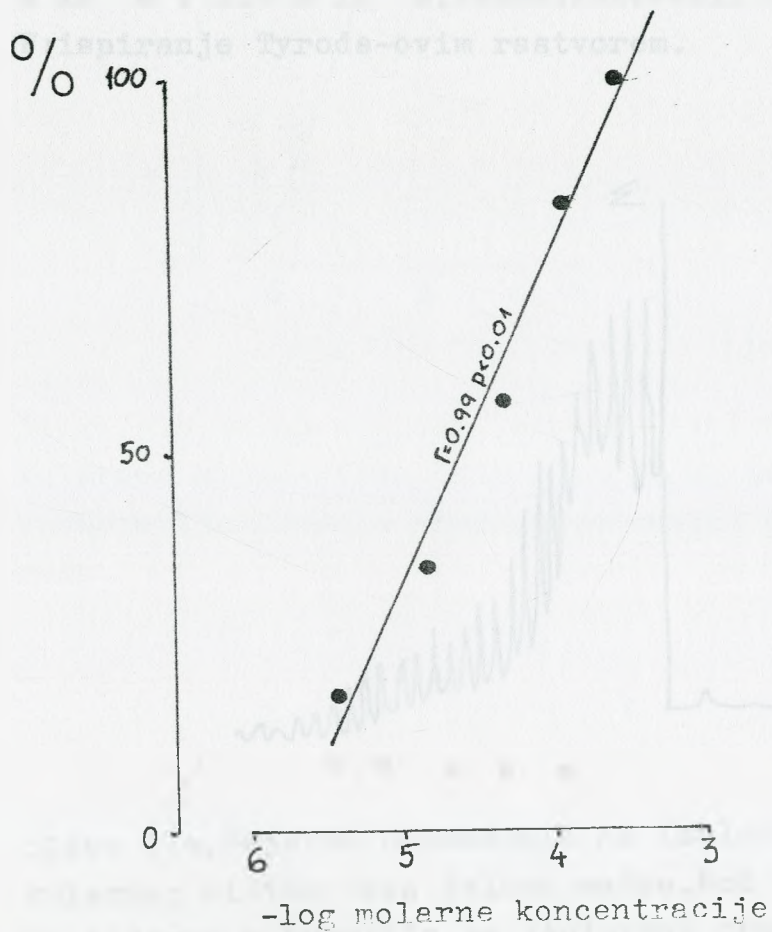
Acetilholin (od  $1.1 \times 10^{-6} \text{ M}$  do  $2.74 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno izazivao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke ( $p < 0.01$ ). ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.54 \pm 0.02 \times 10^{-5} \text{ M}$  (slika 56; tabela 5). Acetilholin nije ni provocirao ni uticao na spontane kontrakcije izolovanih preparata.

Betanehol (od  $1.6 \times 10^{-6} \text{ M}$  do  $1.26 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) je izazivao dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke ( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $6.59 \pm 1.28 \times 10^{-6} \text{ M}$  (slika 57; tabela 5). Betanehol je u oko 20% preparata provocirao spontanu aktivnost, a takođe je izazivao porast amplitude spontanijih kontrakcija koje su primarno postojale. Ovaj efekt betanehola nije bio dozno-zavistan ( $p > 0.05$ ). Takođe, betanehol nije uticao na učestalost spontanijih kontrakcija.

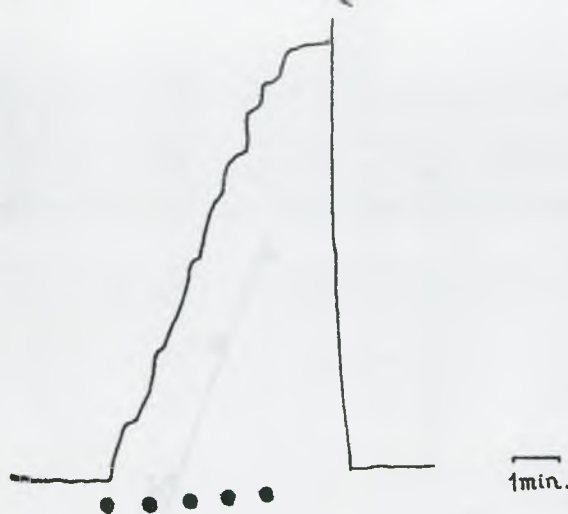
Karbahol (od  $1.08 \times 10^{-8} \text{ M}$  do  $7.74 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) je izazivao dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke ( $p < 0.01$ ). ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $1.08 \pm 0.01 \times 10^{-7} \text{ M}$  (slika 58; tabela 5). Karbahol nije uticao na spontanu aktivnost, niti ju je provocirao.



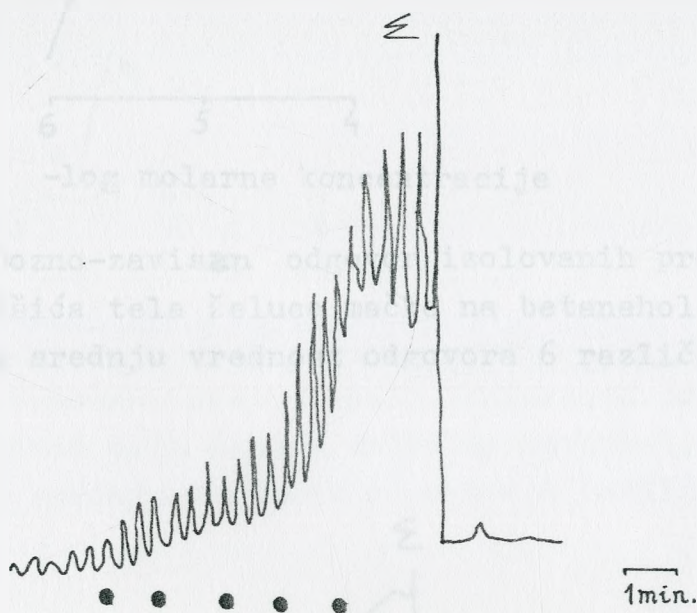
Slika 55. Spontana aktivnost izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke.



Slika 56a. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja tela želuca mačke na acetilholin. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 9 različitih preparata.

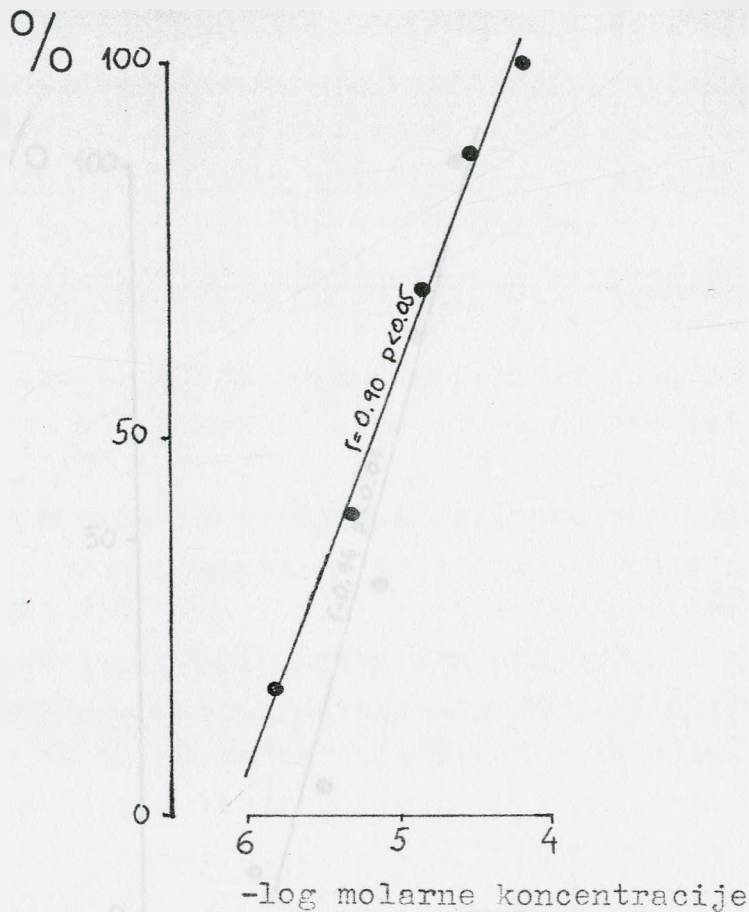


Slika 56b. Dejstvo acetilholina na izolovani preparat cirkularnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka acetilholin je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $3.7 \times 10^{-6}M$ ,  $1.5 \times 10^{-5}M$ ,  $3.3 \times 10^{-5}M$ ,  $1.1 \times 10^{-4}M$  i  $2.9 \times 10^{-4}M$ . Vreme: intervali od jednog minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 57a. Dejstvo betanecola na izolovani preparat cirkularnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka betanecol je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.6 \times 10^{-6}M$ ,  $4.8 \times 10^{-6}M$ ,  $1.4 \times 10^{-5}M$ ,  $3.0 \times 10^{-5}M$  i  $6.2 \times 10^{-5}M$ . Vreme: intervali od jednog minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.

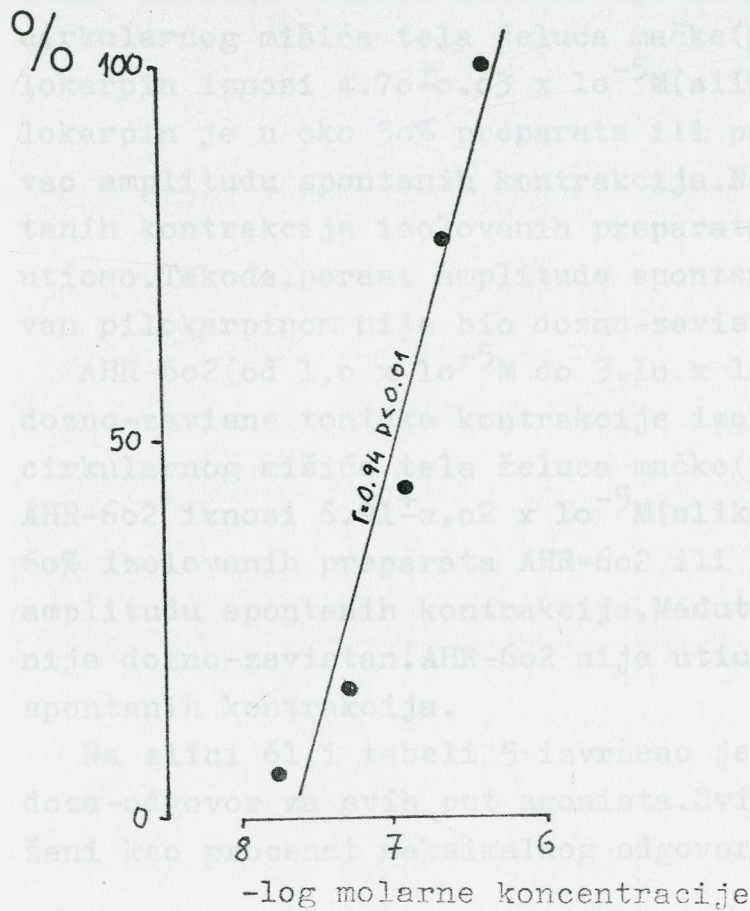




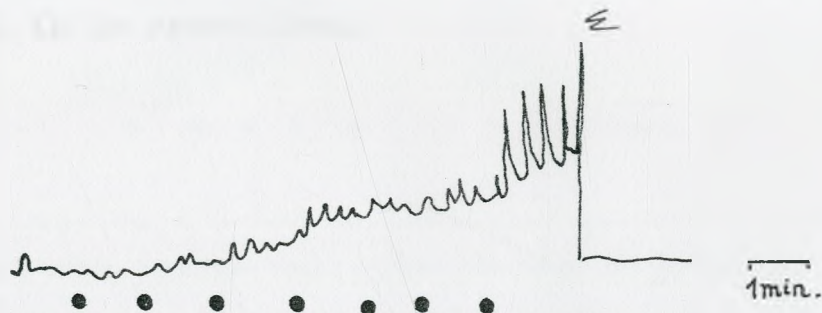
Slika 57b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuce mačke na betanecol. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.



Slika 58a. Dejstvo karbahola na izolovani preparat cirkularnog mišića tela želuce mačke. Kod tačaka karbahol je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.4 \times 10^{-8} M$ ,  $3.6 \times 10^{-8} M$ ,  $7.2 \times 10^{-8} M$ ,  $1.4 \times 10^{-7} M$  i  $2.5 \times 10^{-7} M$ . Vreme: intervali od jednog minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 58b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke na karbahol. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.



Slika 59a. Dejstvo pilokarpina na izolovani preparat cirkularnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka pilokarpin je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.3 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  $4.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  $1.4 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $4.6 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $1.4 \times 10^{-4} \text{ M}$ ,  $2.4 \times 10^{-4} \text{ M}$  i  $5.6 \times 10^{-4} \text{ M}$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.

Pilokarpin ( $3.2 \times 10^{-6} \text{M}$  do  $2.37 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je izazivao dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke ( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za pilokarpin iznosi  $4.70 \pm 0.03 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 59; tabela 5). Pilokarpin je u oko 50% preparata ili pobuđivao ili povećavao amplitudu spontanijh kontrakcija. Na frekvenciju spontanijh kontrakcija izolovanih preparata pilokarpin nije uticao. Takođe, porast amplitude spontanijh kontrakcija izazvan pilokarpinom nije bio dozno-zavistan.

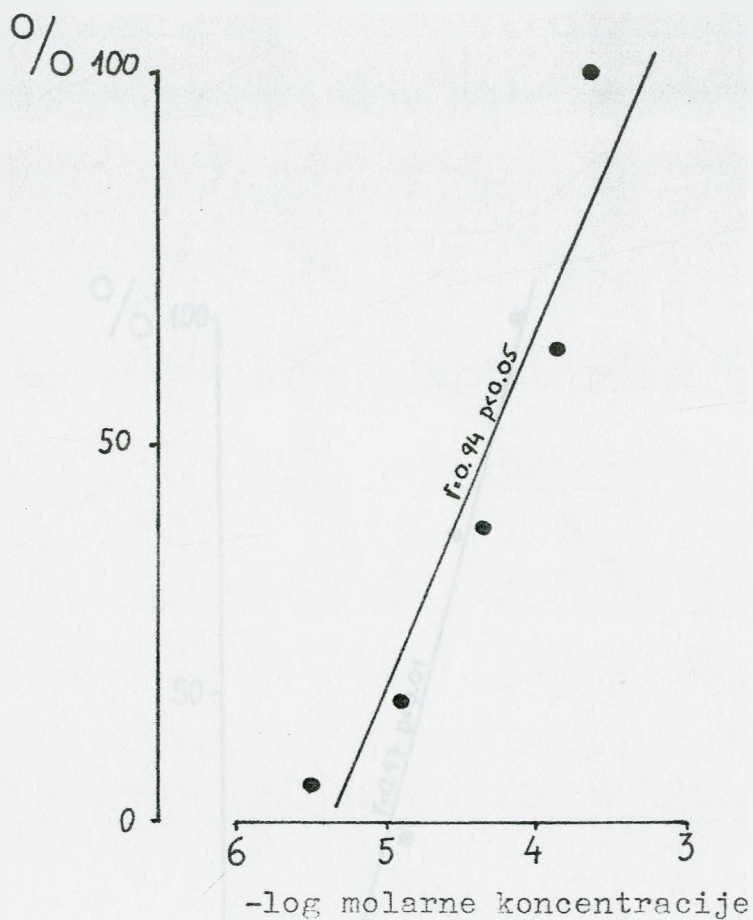
AHR-602 (od  $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$  do  $3.10 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je izazivao dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke ( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za AHR-602 iznosi  $6.91 \pm 0.02 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 60; tabela 5). U oko 60% izolovanih preparata AHR-602 ili pobuđuje ili povećava amplitudu spontanijh kontrakcija. Međutim, porast amplitude nije dozno-zavistan. AHR-602 nije uticao na učestalost spontanijh kontrakcija.

Na slici 61 i tabeli 5 izvršeno je upoređenje linija doza-odgovor za svih pet agonista. Svi odgovori su izraženi kao procenat maksimalnog odgovora na acetilholin.

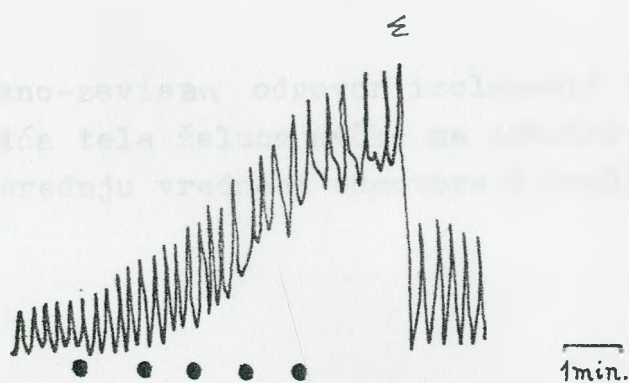
### C) Dejstvo ganglijskih stimulatora

Dok ganglijski stimulator 1,1-dimetil-4-fenilpiperazinijum (od  $2.10 \times 10^{-7} \text{M}$  do  $2.10 \times 10^{-4} \text{M}$ ) nije uticao ni na tonus ni na spontane kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića, nikotin (od  $4.52 \times 10^{-7} \text{M}$  do  $8.68 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je dovodio do dozno-zavisne relaksacije izolovanih preparata ( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za nikotin iznosi  $1.12 \pm 0.05 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 62). Nikotin nije uticao na spontane kontrakcije preparata, niti ih je provocirao.

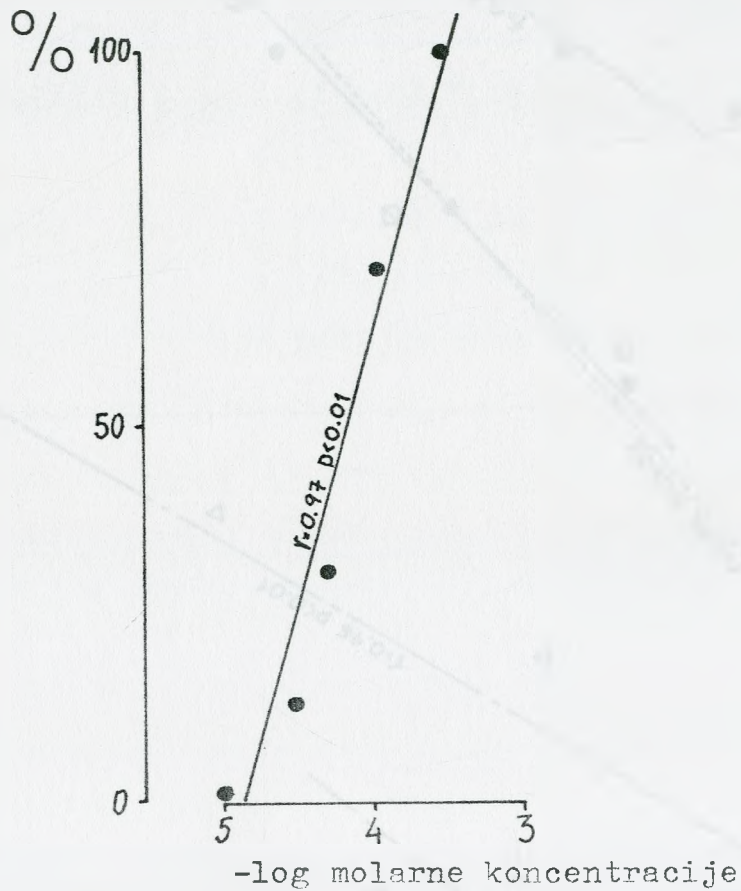




Slika 59b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke na pilokarpin. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

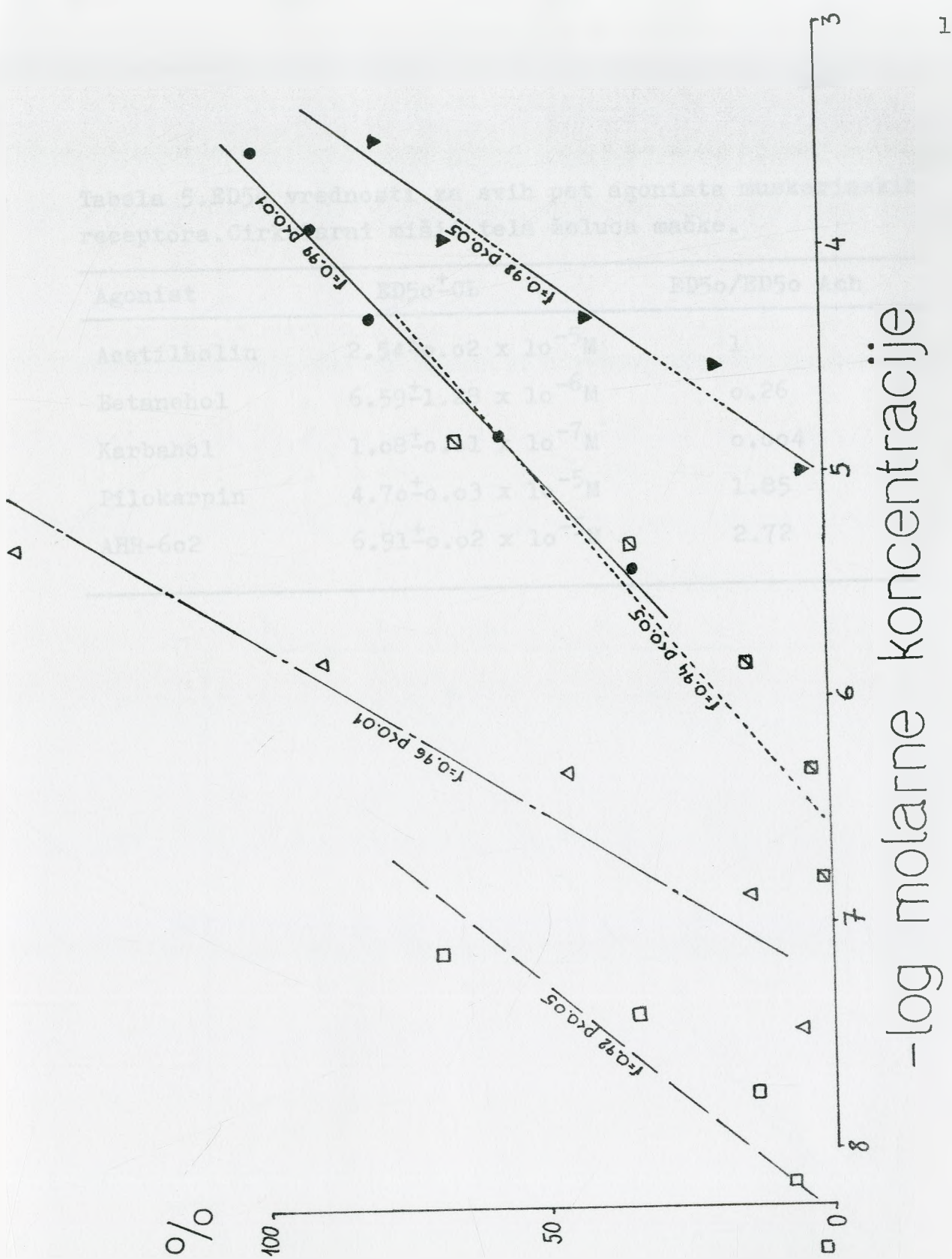


Slika 60a. Dejstvo AHR-602 na izolovani preparat cirkularnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka AHR-602 je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.0 \times 10^{-5}M$ ,  $1.5 \times 10^{-5}M$ ,  $5.0 \times 10^{-5}M$ ,  $1.1 \times 10^{-4}M$  i  $3.1 \times 10^{-4}M$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 6ob. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke na AHR-602. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.





Slika 61. Linije doza-odgovor za svih pet agonista, pri čemu odgovor na acetilholin predstavlja poredbenu veličinu.

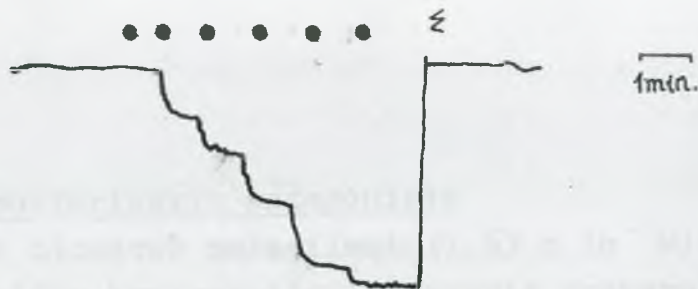
Cirkularni mišić tela želuca mačke.

- (●) Acetilholin
- (△) Betanehol
- (□) Karbahol
- - - (◻) Pilokarpin
- (▼) AHR-602

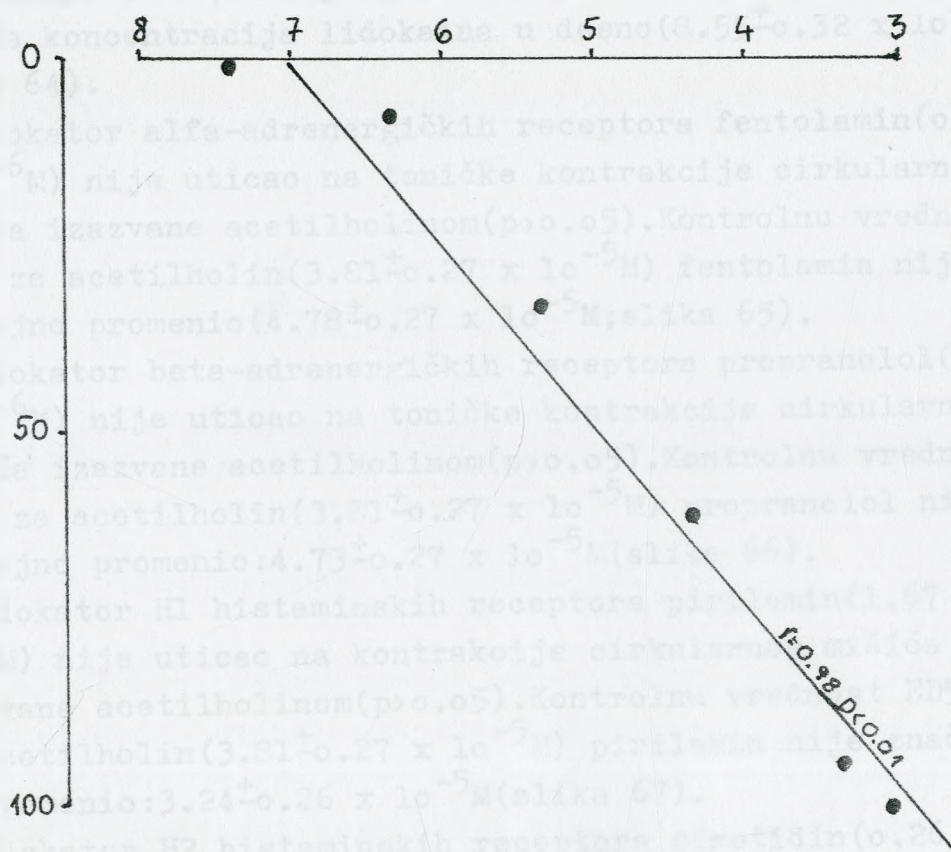


Tabela 5. ED<sub>50</sub> vrednosti za svih pet agonista muskarinskih receptora. Cirkularni mišić tela želuca mačke.

Agonist	ED <sub>50</sub> <sup>±</sup> CL	ED <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> Ach
Acetilholin	2.54 <sup>±</sup> 0.02 x 10 <sup>-5</sup> M	1
Betanehol	6.59 <sup>±</sup> 1.28 x 10 <sup>-6</sup> M	0.26
Karbahol	1.08 <sup>±</sup> 0.01 x 10 <sup>-7</sup> M	0.004
Pilokarpin	4.70 <sup>±</sup> 0.03 x 10 <sup>-5</sup> M	1.85
AHR-602	6.91 <sup>±</sup> 0.02 x 10 <sup>-5</sup> M	2.72



Slika 62a. Dejstvo nikotina na izolovani preparat cirkularnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka nikotin je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $4.1 \times 10^{-6}M$ ,  $4.5 \times 10^{-5}M$ ,  $1.2 \times 10^{-5}M$ ,  $1.2 \times 10^{-5}M$ ,  $4.1 \times 10^{-4}M$  i  $8.2 \times 10^{-4}M$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 62b. Dozno-zavisani odgovori izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke na nikotin. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

#### D) Dejstvo ne-muskarinskih antagonista

Ganglijski blokator mekamilamin ( $1.63 \times 10^{-5} \text{M}$ ) nije uticao na toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $3.81 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je pod dejstvom mekamilamina čak neznatno pomerena u levo:  $3.04 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 63).

Lokalni anestetik lidokain ( $2.32 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $4.62 \times 10^{-3} \text{M}$ ) je u svojoj manjoj koncentraciji potencirao efekte acetilholina ( $p < 0.05$ ), dok je u većoj koncentraciji blokirao toničke kontrakcije izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $3.81 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ ) manja koncentracija lidokaina je pomerila u levo ( $1.72 \pm 0.24 \times 10^{-5} \text{M}$ ), a veća koncentracija lidokaina u desno ( $8.55 \pm 0.32 \times 10^{-5} \text{M}$ ; slika 64).

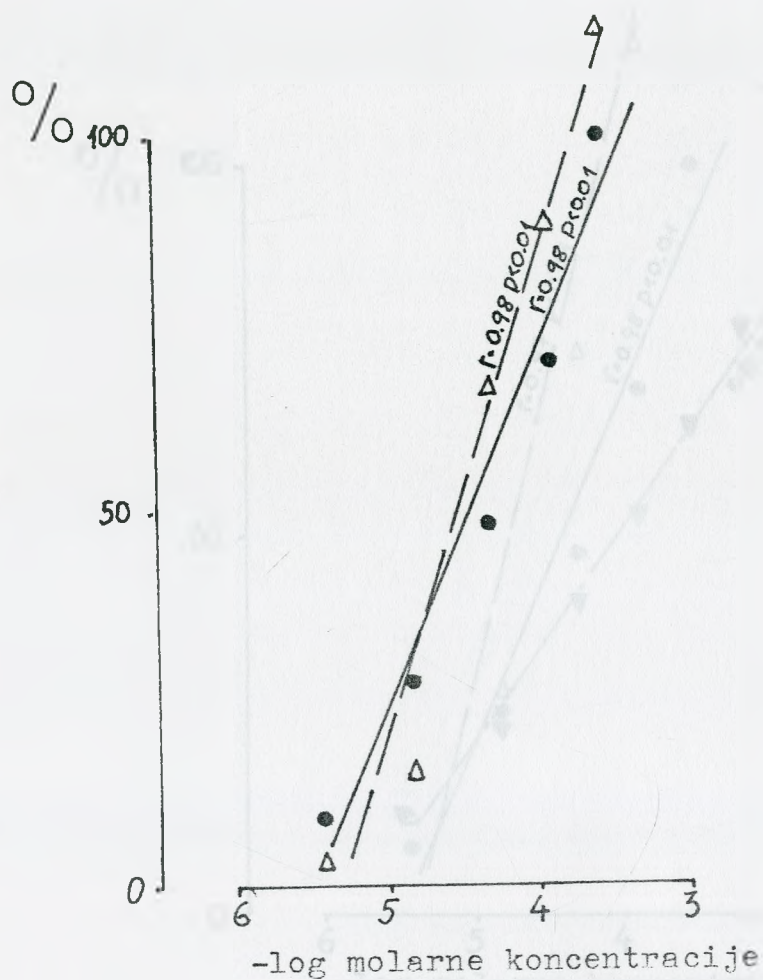
Blokator alfa-adrenergičkih receptora fentolamin ( $0.21 \times 10^{-6} \text{M}$ ) nije uticao na toničke kontrakcije cirkularnog mišića izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $3.81 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ ) fentolamin nije značajno promenio ( $4.78 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ ; slika 65).

Blokator beta-adrenergičkih receptora propranolol ( $0.23 \times 10^{-6} \text{M}$ ) nije uticao na toničke kontrakcije cirkularnog mišića izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $3.81 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ ) propranolol nije značajno promenio:  $4.73 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 66).

Blokator H<sub>1</sub> histaminskih receptora pirilamin ( $1.67 \times 10^{-7} \text{M}$ ) nije uticao na kontrakcije cirkularnog mišića izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $3.81 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ ) pirilamin nije značajno promenio:  $3.24 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 67).

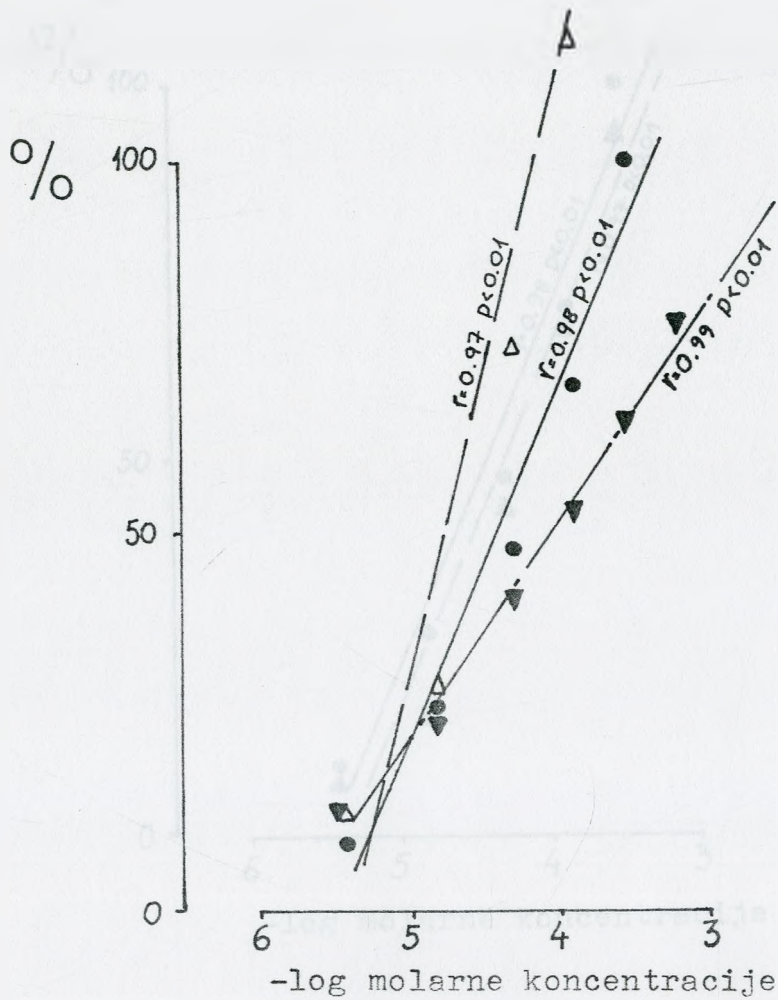
Blokator H<sub>2</sub> histaminskih receptora cimetidin ( $0.26 \times 10^{-6} \text{M}$ ) nije uticao na toničke kontrakcije cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $2.11 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{M}$ ) cimetidin nije značajno promenio:  $2.87 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 68).





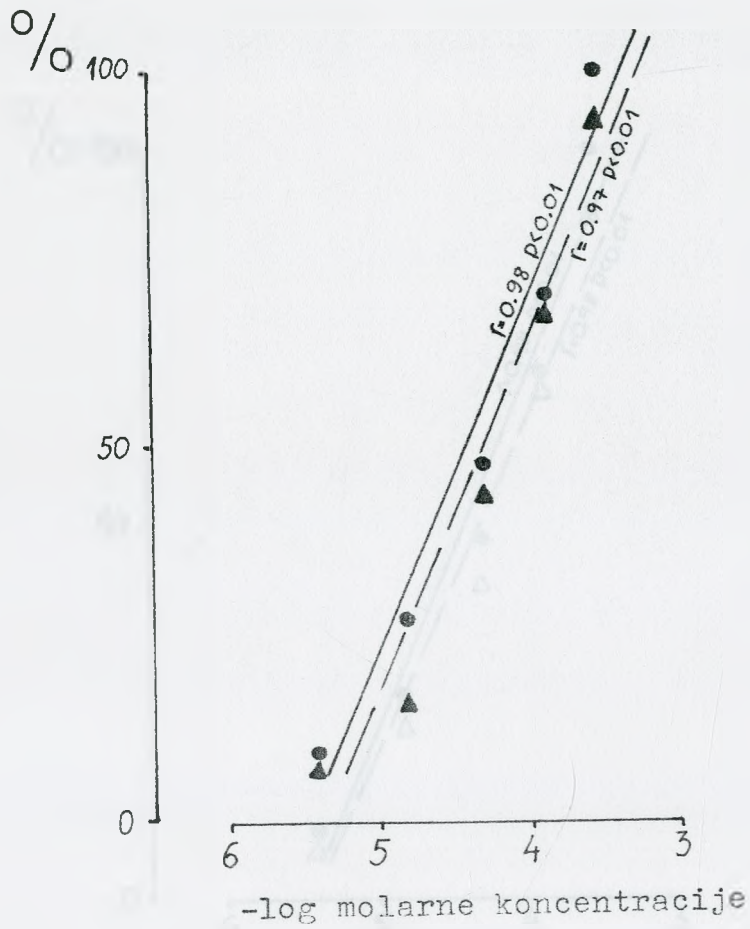
Slika 63. Dejstvo mekamilamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - (Δ) Acetilholin +  $1.63 \times 10^{-5}$  M mekamilamina



Slika 64. Dejstvo lidokaina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

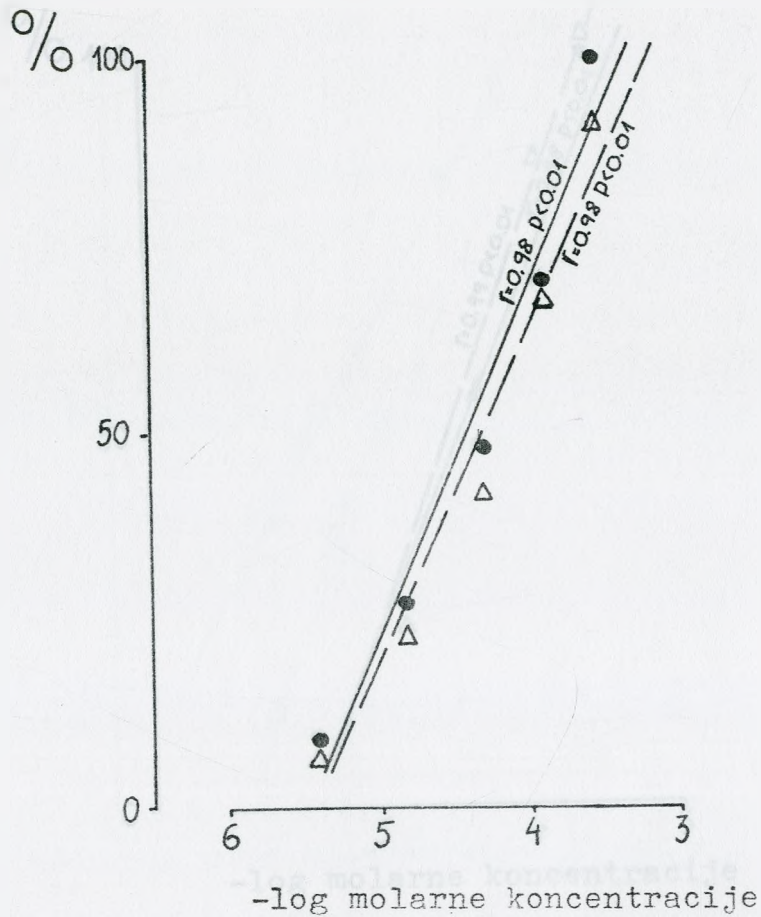
- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (Δ) Acetilholin +  $2.32 \times 10^{-5} \text{ M}$  lidokaina
- · - · - (▼) Acetilholin +  $4.62 \times 10^{-3} \text{ M}$  lidokaina



Slika 65. Dejstvo fentolamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

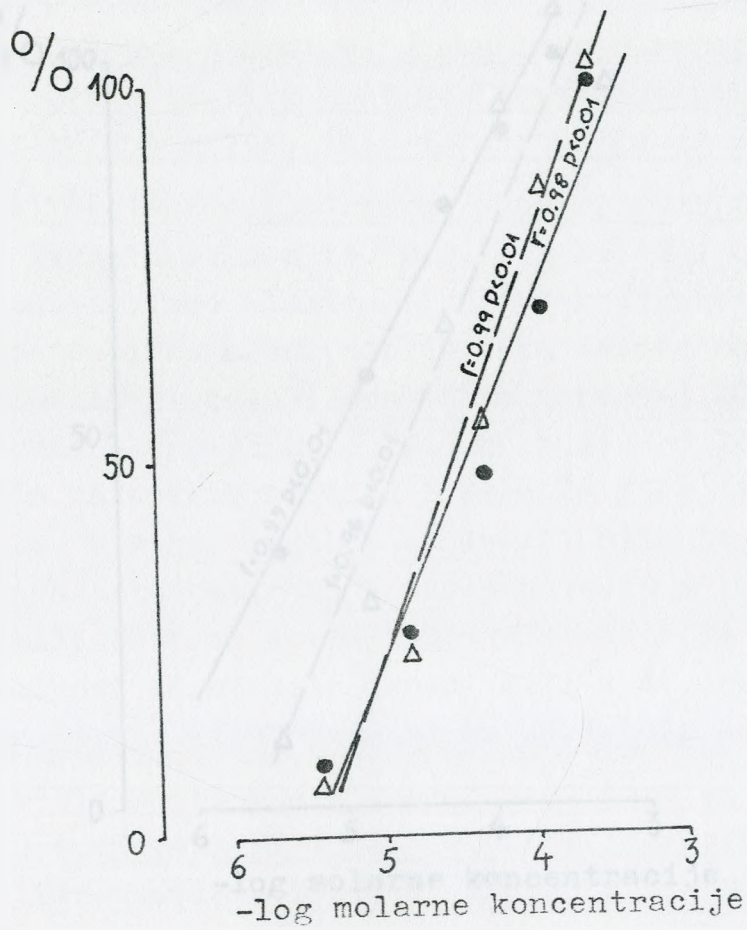
- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - (▲) Acetilholin + 0.21 x 10<sup>-6</sup> M fentolamina





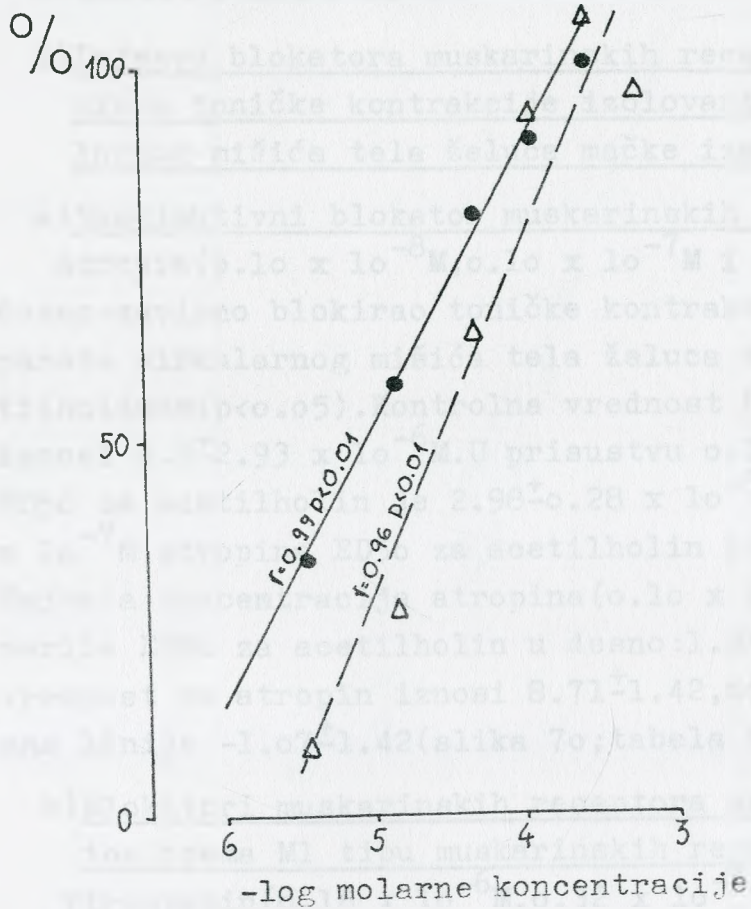
Slika 66. Deјstvo propranolola na dozno-zavisne toniĉke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela ŹelUCA maĉke izazvane acetilholinom. Svaka taĉka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 razliĉitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (Δ) Acetilholin +  $0.23 \times 10^{-6} M$  propranolola



Slika 67. Dejstvo pirlamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - (Δ) Acetilholin +  $1.67 \times 10^{-7} \text{M}$  pirlamina



Slika 68. Dejstvo cimetidina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - (Δ) Acetilholin +  $0.26 \times 10^{-6}$  M cimetidina



Nikardipin ( $0.13 \times 10^{-7} \text{M}$ ) nije uticao na toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Kontrolnu vrednost  $ED_{50}$  za acetilholin ( $3.81 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ ) nikardipin nije značajno promenio:  $4.58 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 69).

#### E) Dejstvo muskarinskih antagonista

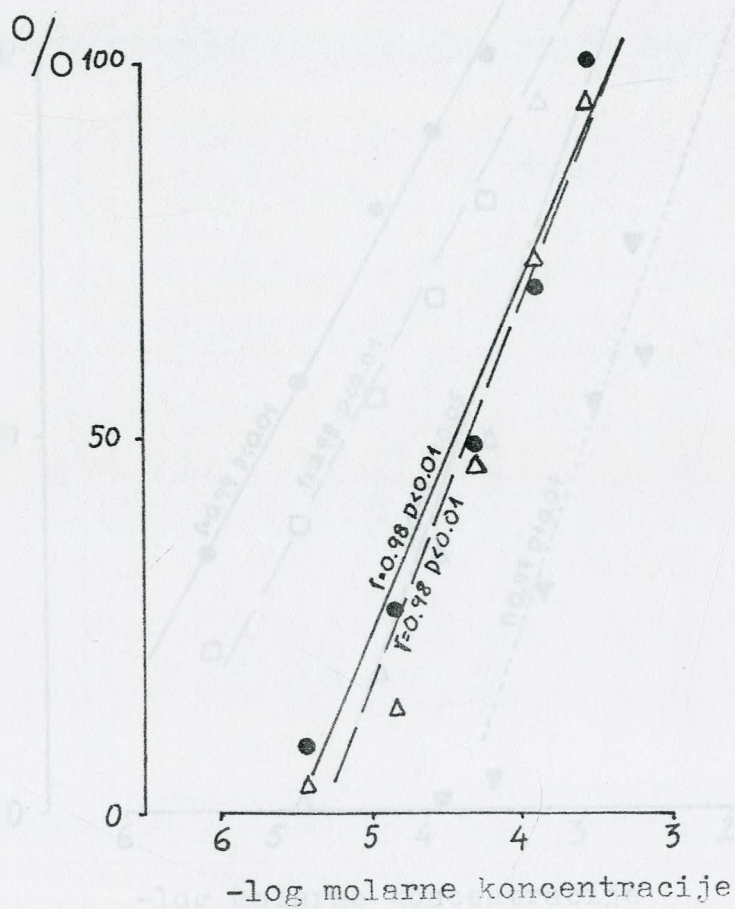
##### I) Dejstvo blokatora muskarinskih receptora na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom

###### a) Neselektivni blokator muskarinskih receptora

Atropin ( $0.10 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost  $ED_{50}$  za acetilholin iznosi  $9.5 \pm 2.93 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-8} \text{M}$  atropina  $ED_{50}$  za acetilholin je  $2.98 \pm 0.28 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$  atropina  $ED_{50}$  za acetilholin iznosi  $1.79 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . Najveća koncentracija atropina ( $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je najviše pomerila  $ED_{50}$  za acetilholin u desno:  $1.34 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ .  $PA_2$  vrednost za atropin iznosi  $8.71 \pm 1.42$ , dok je nagib regresivne linije  $-1.07 \pm 1.42$  (slika 70; tabela 6).

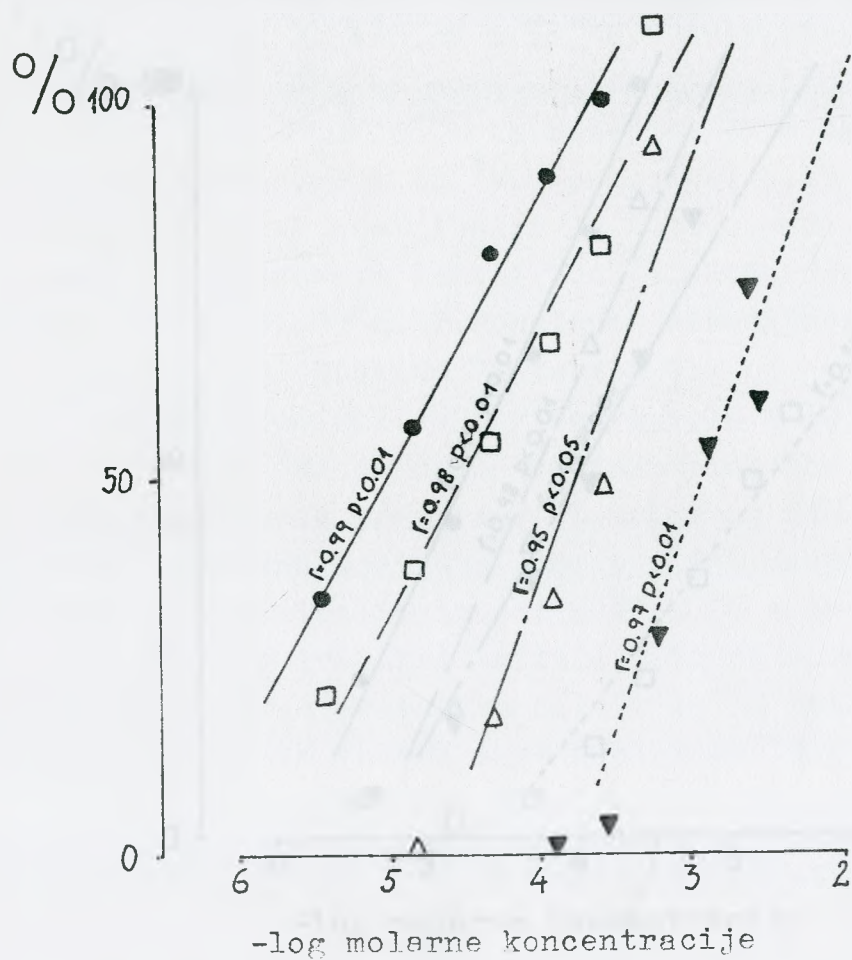
###### b) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M1 tipu muskarinskih receptora

Pirenzepin ( $0.16 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $0.32 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $0.16 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost  $ED_{50}$  za acetilholin iznosi  $2.11 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-6} \text{M}$  pirenzepina  $ED_{50}$  za acetilholin je  $6.08 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.32 \times 10^{-5} \text{M}$  pirenzepina  $ED_{50}$  za acetilholin iznosi  $1.15 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-4} \text{M}$  pirenzepina  $ED_{50}$  za acetilholin je  $2.31 \pm 0.003 \times 10^{-4} \text{M}$ .  $PA_2$  vrednost za pirenzepin iznosi  $6.44 \pm 4.68$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.44 \pm 6.50$  (slika 71; tabela 6). Konstanta disocijacije pirenzepina je  $3.63 \times 10^{-7} \text{M}$ .



Slika 69. Deјstvo nikardipina na dozno-zavisne toniĉke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog miĉiĉa tela Źeluce maĉke izazvane acetilholinom. Svaka taĉka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 razliĉitih preparata.

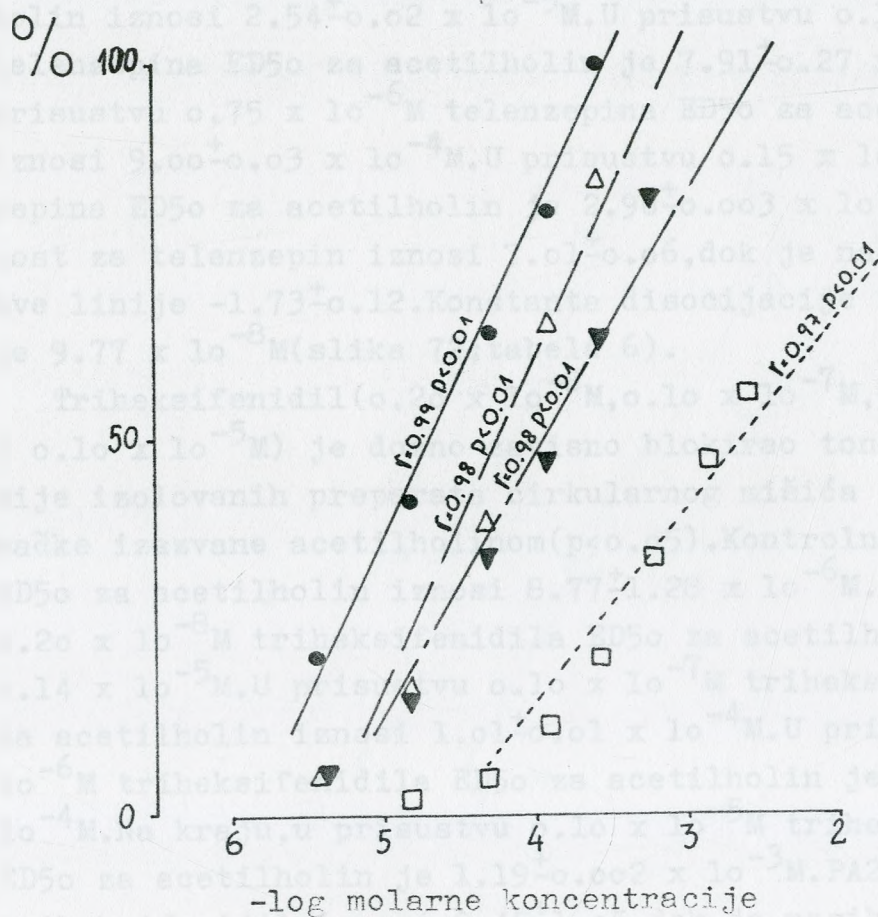
- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (Δ) Acetilholin +  $0.13 \times 10^{-7}$  M nikardipina



Slika 7o. Dejstvo atropina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - (□) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-8}$  M atropina
- ..... (△) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-7}$  M atropina
- · - · (▼) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-6}$  M atropina





Slika 71. Dejstvo pirenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

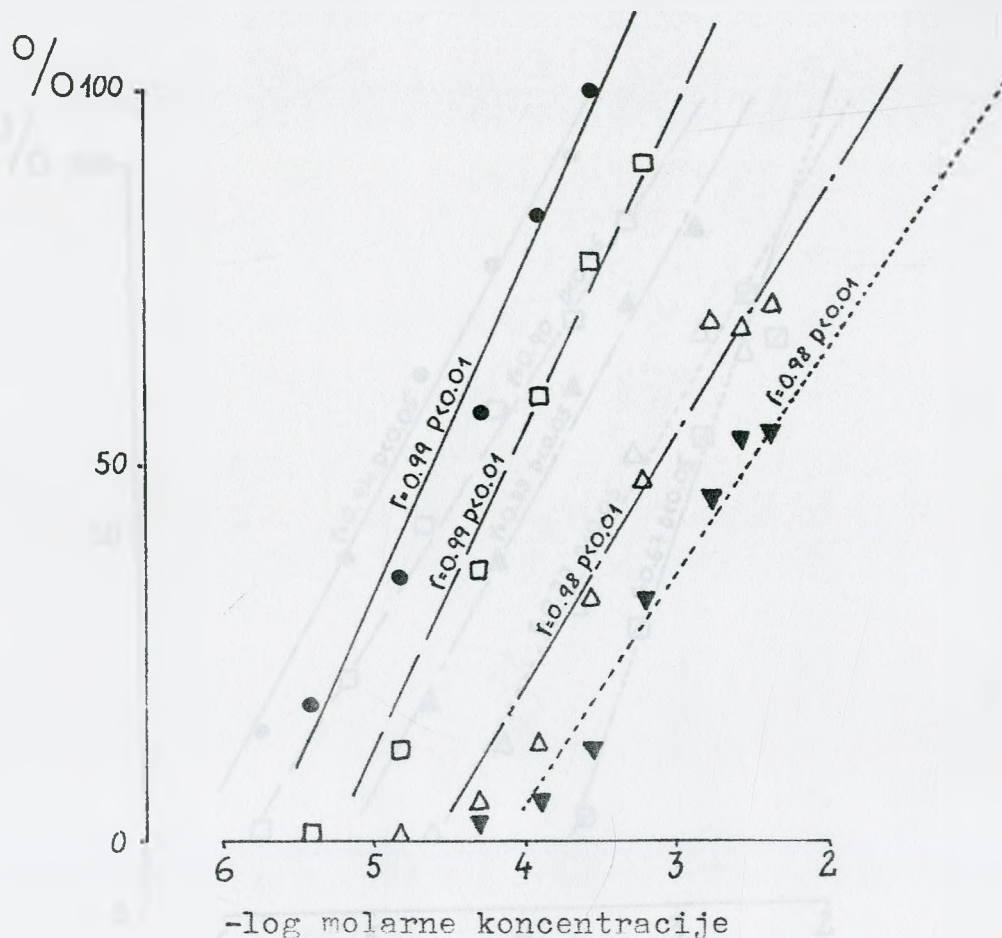
- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - (Δ) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-6}$  M pirenzepina
- (▼) Acetilholin +  $0.32 \times 10^{-5}$  M pirenzepina
- ..... (□) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-4}$  M pirenzepina

Telenzepin ( $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.15 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavosno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.54 \pm 0.02 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $7.91 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $9.00 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-5} \text{M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.90 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za telenzepin iznosi  $7.01 \pm 0.06$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.73 \pm 0.12$ . Konstanta disocijacije telenzepina je  $9.77 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 72; tabela 6).

Triheksifenidil ( $0.20 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.10 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $8.77 \pm 1.28 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.20 \times 10^{-8} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.96 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.01 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $4.39 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.10 \times 10^{-5} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.19 \pm 0.002 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za triheksifenidil iznosi  $9.45 \pm 1.05$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.65 \pm 0.30$ . Konstanta disocijacije triheksifenidila je  $3.55 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 73; tabela 6).

Heksociklijum ( $0.16 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.80 \times 10^{-8} \text{M}$  i  $0.16 \times 10^{-7} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ), ali je blokada bila značajna samo sa dve veće koncentracije heksociklijuma. Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.78 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-8} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $4.30 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.80 \times 10^{-8} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.54 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-7} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $3.24 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za heksociklijum iznosi  $8.94 \pm 0.25$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.08 \pm 0.34$ . Konstanta disocijacije heksociklijuma je  $1.15 \times 10^{-9} \text{M}$  (slika 74; tabela 6).

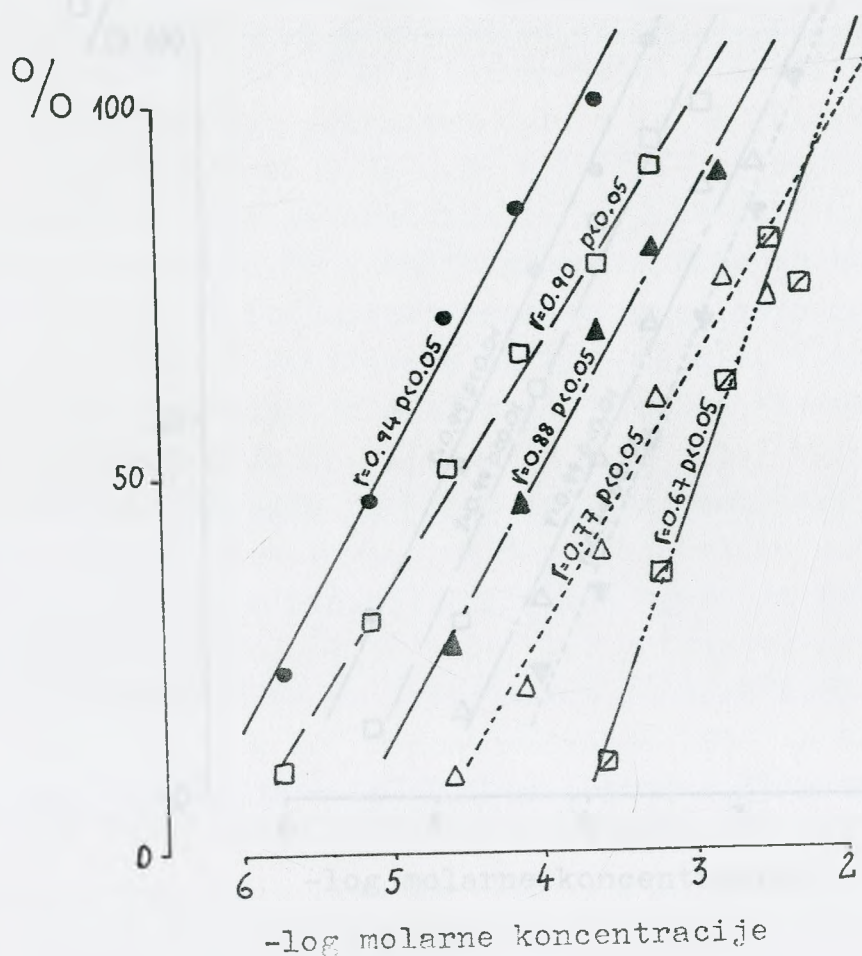




Slika 72. Dejstvo telenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

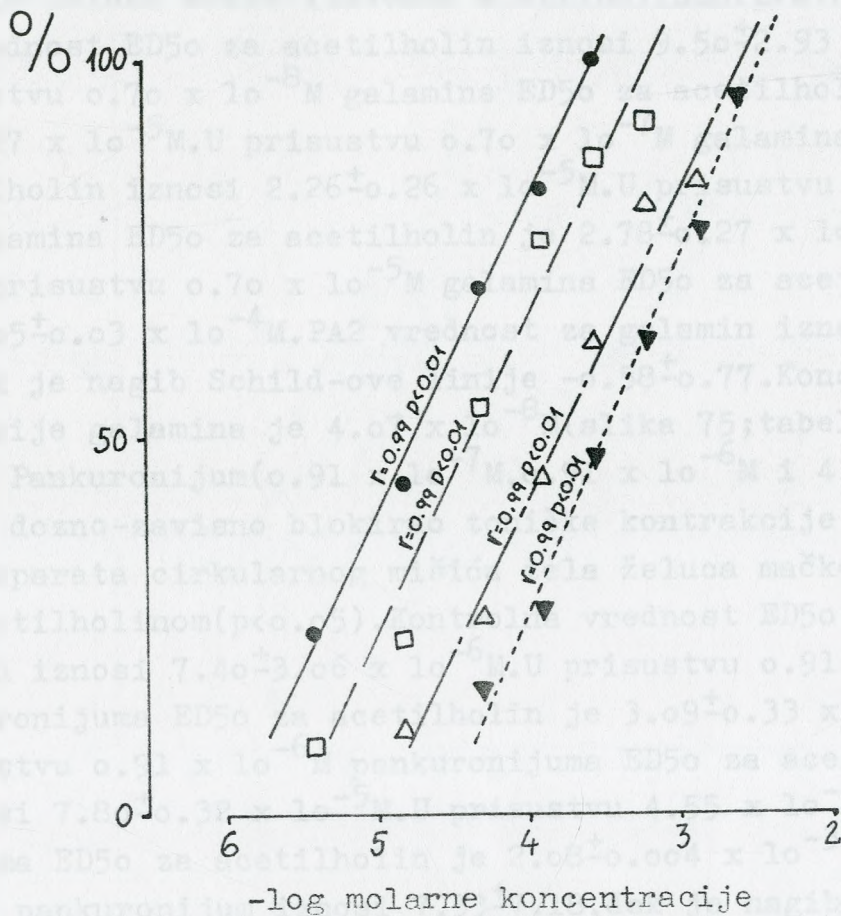
- (●) Acetilholin - kontrola
- — — — (□) Acetilholin +  $0.15 \times 10^{-6}$  M telenzepina
- · — · — (△) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-6}$  M telenzepina
- (▽) Acetilholin +  $0.15 \times 10^{-5}$  M telenzepina





Slika 73. Dejstvo triheksifenidila na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.20 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila
- (▲) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-7}$  M triheksifenidila
- ..... (△) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-6}$  M triheksifenidila
- ..... (◻) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-5}$  M triheksifenidila



Slika 74. Dejstvo heksociklijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - (□) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- (△) Acetilholin +  $0.80 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- - - - (▼) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma



c) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M2 tipu muskarinskih receptora

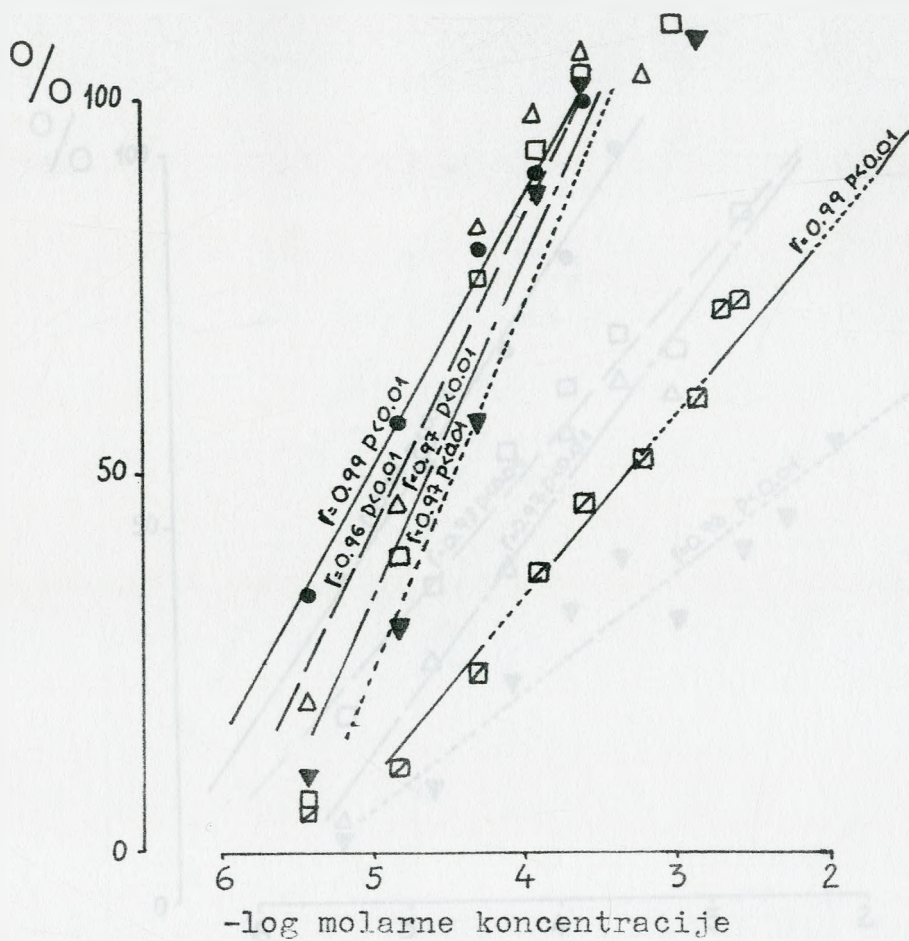
Galamin ( $0.70 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.70 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.70 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.70 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je samo u najvećoj koncentraciji značajno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $9.50 \pm 2.93 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-8} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.46 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-7} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.26 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-6} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.78 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.70 \times 10^{-5} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $4.05 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za galamin iznosi  $7.39 \pm 1.80$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.58 \pm 0.77$ . Konstanta disocijacije galamina je  $4.07 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 75; tabela 6).

Pankuronijum ( $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.91 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $4.55 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $7.40 \pm 3.06 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $3.09 \pm 0.33 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.91 \times 10^{-6} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $7.80 \pm 0.32 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $4.55 \times 10^{-6} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.08 \pm 0.004 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pankuronijum iznosi  $7.33 \pm 7.18$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.10 \pm 5.73$ . Konstanta disocijacije pankuronijuma je  $4.68 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 76; tabela 6).

d) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M3 tipu muskarinskih receptora

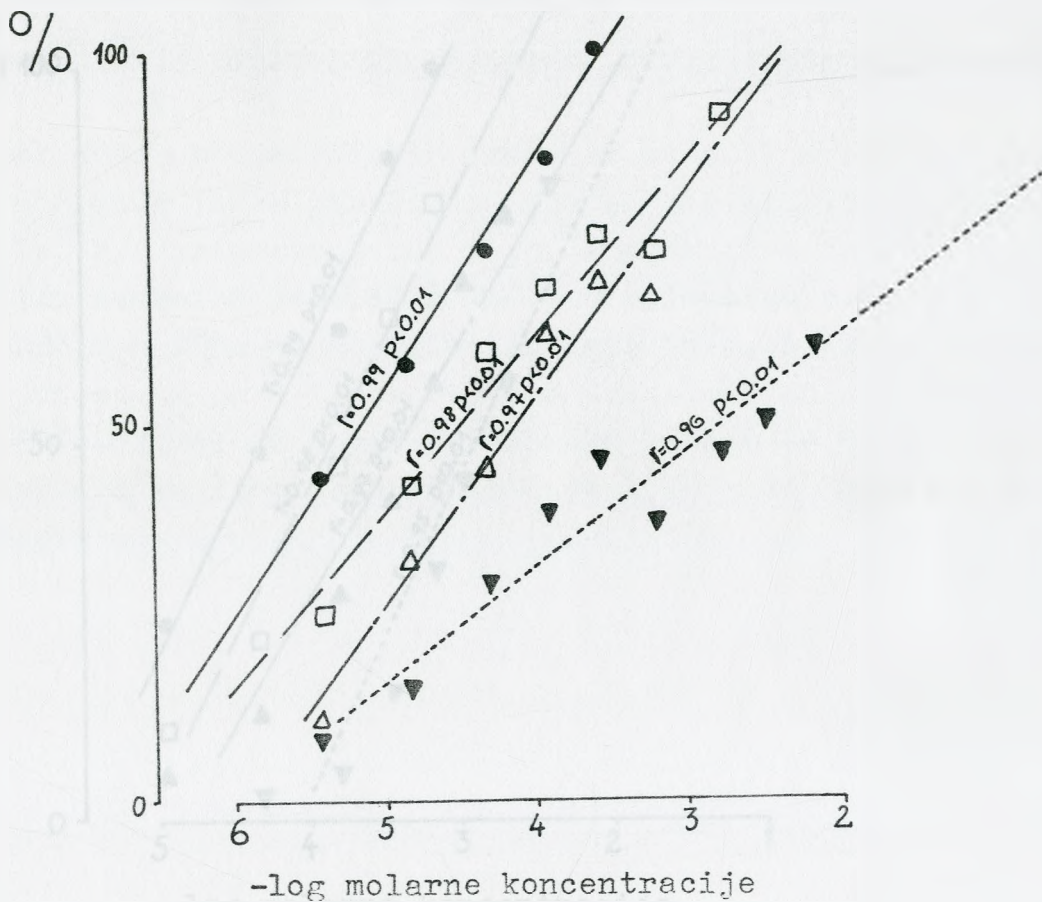
Skopolaminbutilbromid ( $0.15 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.75 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je u svoje dve veće koncentracije dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $4.84 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-7} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.43 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $3.90 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-5} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.27 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za skopol-





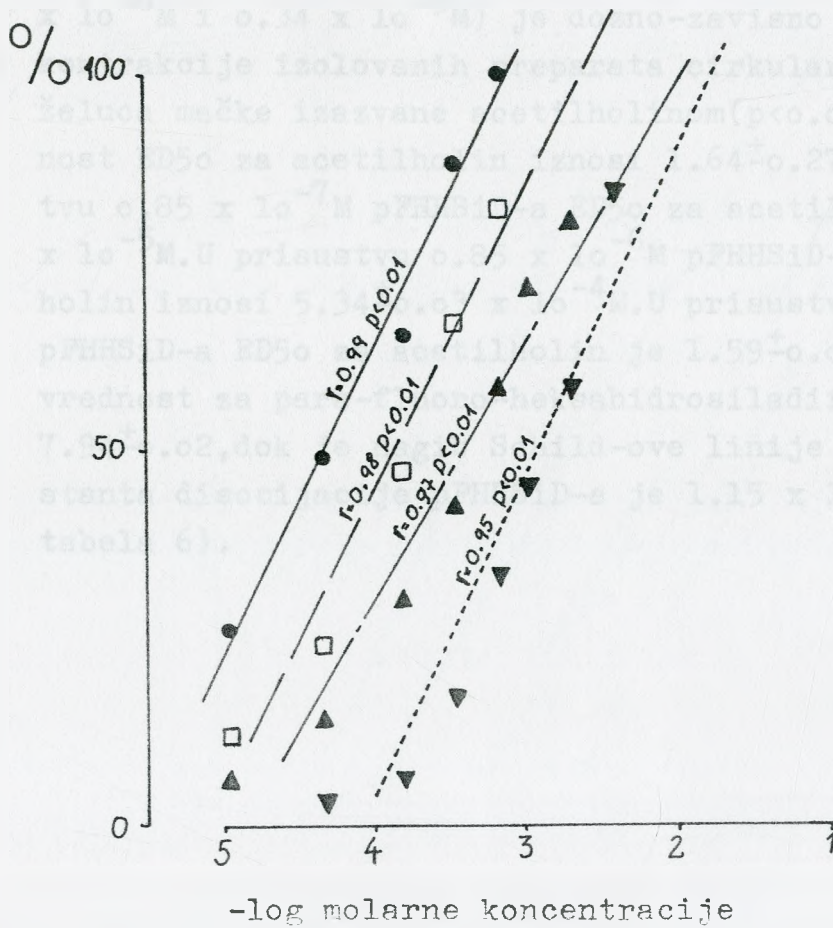
Slika 75. Dejstvo galamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - (Δ) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-8} M$  galamina
- · — · (□) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-7} M$  galamina
- · · · · (▼) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-6} M$  galamina
- · — · (⊠) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-5} M$  galamina



Slika 76. Dejstvo pankuronijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- (□) Acetilholin +  $0.91 \times 10^{-7}$  M pankuronijuma
- (Δ) Acetilholin +  $0.91 \times 10^{-6}$  M pankuronijuma
- (▼) Acetilholin +  $4.55 \times 10^{-6}$  M pankuronijuma



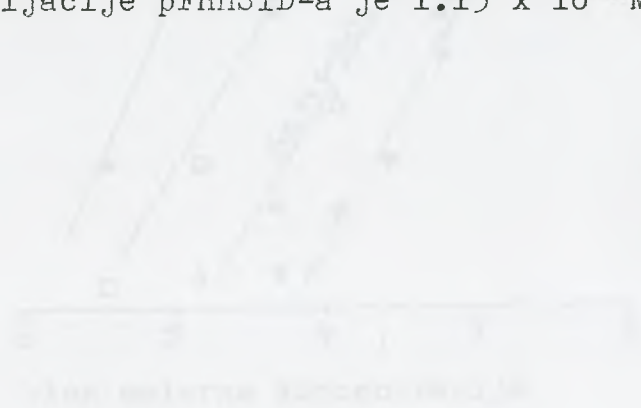
Slika 77. Dejstvo skopolaminbutilbromida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- (□) Acetilholin +  $0.15 \times 10^{-7}$  M skopolaminbutilbromida
- (▲) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-6}$  M skopolaminbutilbromida
- (▼) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-5}$  M skopolaminbutilbromida



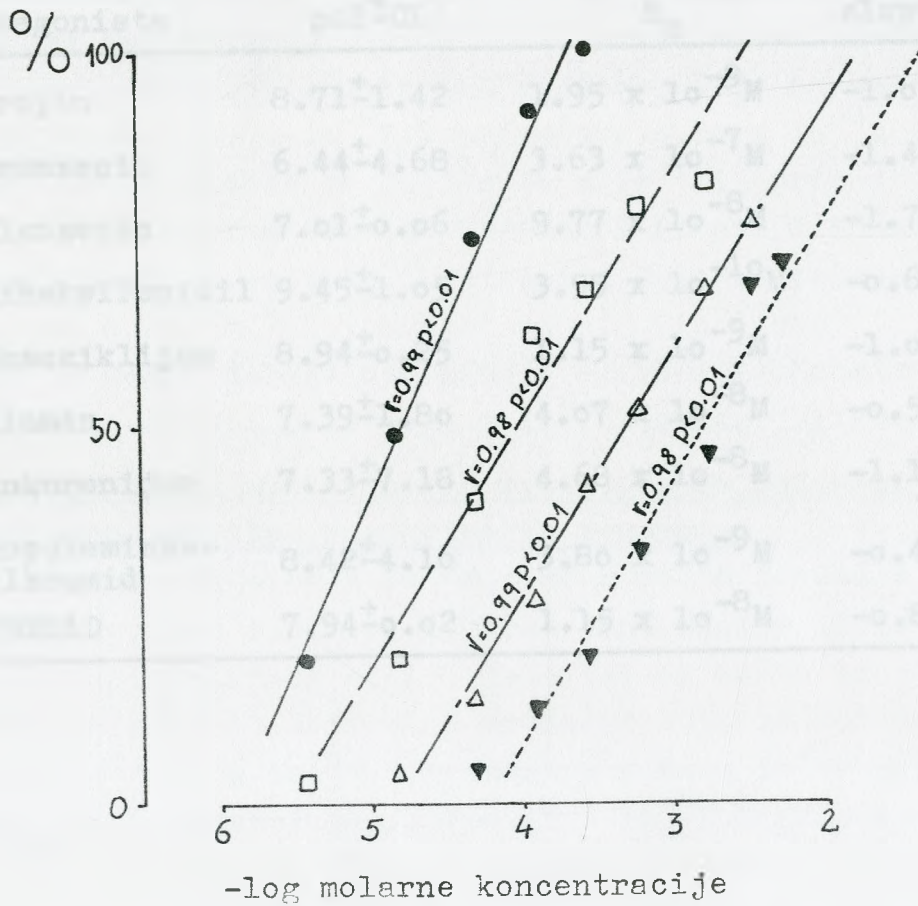
aminbutilbromid iznosi  $8.42 \pm 4.10$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.41 \pm 0.71$ . Konstanta disocijacije skopolaminbutilbromida je  $3.80 \times 10^{-9} \text{ M}$  (slika 77; tabela 6).

Para-fluoro-heksahidrosiladifenidol ( $0.85 \times 10^{-7} \text{ M}$ ,  $0.85 \times 10^{-6} \text{ M}$  i  $0.34 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.64 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.85 \times 10^{-7} \text{ M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $9.84 \pm 0.29 \times 10^{-5} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.85 \times 10^{-6} \text{ M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $5.34 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.34 \times 10^{-5} \text{ M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.59 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za para-fluoro-heksahidrosiladifenidol iznosi  $7.94 \pm 0.02$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.80 \pm 0.01$ . Konstanta disocijacije pFHHSiD-a je  $1.15 \times 10^{-8} \text{ M}$  (slika 78; tabela 6).



Slika 77. Događaj para-fluoro-heksahidrosiladifenidol (pFHHSiD) na skopolaminbutilbromid izazvanu kontrakciju izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke. Koncentracije pFHHSiD: (a) kontrola, (b)  $0.85 \times 10^{-7} \text{ M}$ , (c)  $0.85 \times 10^{-6} \text{ M}$ , (d)  $0.34 \times 10^{-5} \text{ M}$ .

- (a) kontrola
- (b) pFHHSiD  $0.85 \times 10^{-7} \text{ M}$
- (c) pFHHSiD  $0.85 \times 10^{-6} \text{ M}$
- (d) pFHHSiD  $0.34 \times 10^{-5} \text{ M}$



Slika 78. Dejstvo para-fluoro-heksahidrosiladifenidola na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.85 \times 10^{-7}$  M pFHHSiD-a
- ..... (△) Acetilholin +  $0.85 \times 10^{-6}$  M pFHHSiD-a
- · - · - (▼) Acetilholin +  $0.34 \times 10^{-5}$  M pFHHSiD-a

Tabela 6. PA2 vrednosti, konstante disocijacije i nagibi Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Kao agonist korišćen je acetilholin. Cirkularni mišić tela želuca mačke.

Antagonista	pA2 <sup>±</sup> CL	K <sub>B</sub>	slope <sup>±</sup> CL
Atropin	8.71 <sup>±</sup> 1.42	1.95 x 10 <sup>-9</sup> M	-1.07 <sup>±</sup> 1.42
Pirenzepin	6.44 <sup>±</sup> 4.68	3.63 x 10 <sup>-7</sup> M	-1.44 <sup>±</sup> 6.50
Telenzepin	7.01 <sup>±</sup> 0.06	9.77 x 10 <sup>-8</sup> M	-1.73 <sup>±</sup> 0.12
Triheksifenidil	9.45 <sup>±</sup> 1.05	3.55 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.65 <sup>±</sup> 0.30
Heksociklijum	8.94 <sup>±</sup> 0.25	1.15 x 10 <sup>-9</sup> M	-1.08 <sup>±</sup> 0.34
Galamin	7.39 <sup>±</sup> 1.80	4.07 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.58 <sup>±</sup> 0.77
Pankuronijum	7.33 <sup>±</sup> 7.18	4.68 x 10 <sup>-8</sup> M	-1.10 <sup>±</sup> 5.73
Skopolaminbu- tilbromid	8.42 <sup>±</sup> 4.10	3.80 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.41 <sup>±</sup> 0.71
pFHHSiD	7.94 <sup>±</sup> 0.02	1.15 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.80 <sup>±</sup> 0.01



II)Dejstvo blokatora muskarinskih receptora na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom

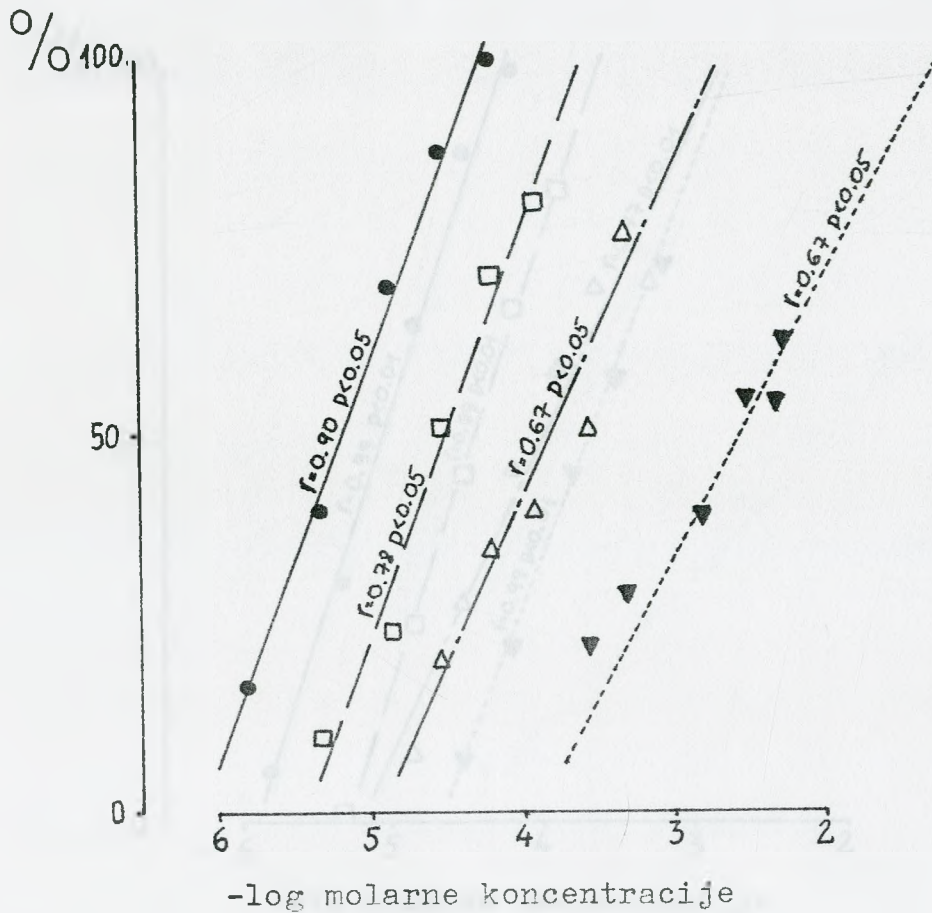
a)Neselektivni blokator muskarinskih receptora

Atropin( $0.20 \times 10^{-8}M$ ,  $0.40 \times 10^{-8}M$  i  $0.30 \times 10^{-7}M$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za betanehol iznosi  $6.59 \pm 1.28 \times 10^{-6}M$ . U prisustvu  $0.20 \times 10^{-8}M$  atropina ED50 za betanehol je  $3.13 \pm 0.14 \times 10^{-5}M$ . U prisustvu  $0.40 \times 10^{-8}M$  atropina ED50 za betanehol iznosi  $1.59 \pm 0.02 \times 10^{-4}M$ . U prisustvu  $0.30 \times 10^{-7}M$  atropina ED50 za betanehol je  $3.34 \pm 0.002 \times 10^{-3}M$ . PA2 vrednost za atropin iznosi  $9.10 \pm 0.88$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.65 \pm 1.41$ . Konstanta disocijacije atropina je  $7.94 \times 10^{-10}M$  (slika 79; tabela 7).

b)Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M1 tipu muskarinskih receptora

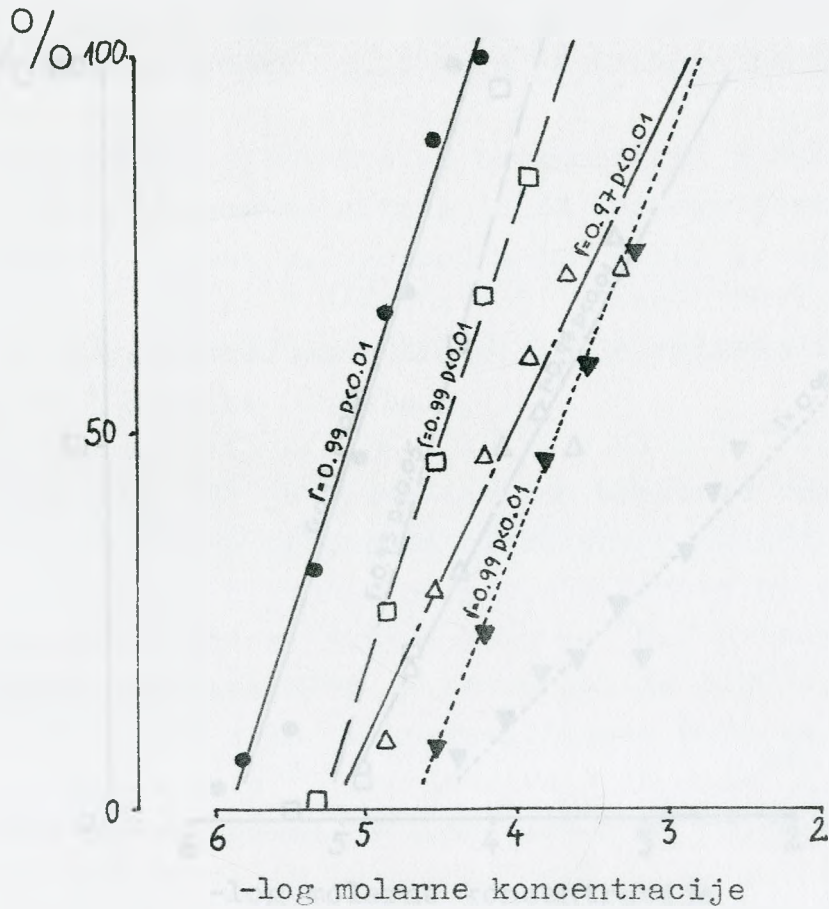
Pirenzepin( $0.80 \times 10^{-7}M$ ,  $0.80 \times 10^{-6}M$  i  $0.16 \times 10^{-5}M$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom( $p < 0.01$ ). Kontrolna vrednost ED50 za betanehol iznosi  $8.30 \pm 2.48 \times 10^{-6}M$ . U prisustvu  $0.80 \times 10^{-7}M$  pirenzepina ED50 za betanehol je  $3.37 \pm 0.25 \times 10^{-5}M$ . U prisustvu  $0.80 \times 10^{-6}M$  pirenzepina ED50 za betanehol iznosi  $9.65 \pm 0.27 \times 10^{-5}M$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-5}M$  pirenzepina ED50 za betanehol je  $2.02 \pm 0.002 \times 10^{-4}M$ . PA2 vrednost za pirenzepin iznosi  $7.76 \pm 5.03$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.70 \pm 2.33$ . Konstanta disocijacije pirenzepina je  $1.74 \times 10^{-8}M$  (slika 80; tabela 7).

Telenzepin( $0.15 \times 10^{-7}M$ ,  $0.75 \times 10^{-7}M$  i  $0.75 \times 10^{-6}M$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za betanehol iznosi  $1.31 \pm 0.24 \times 10^{-5}M$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-7}M$  telenzepina ED50 za betanehol je  $4.20 \pm 0.24 \times 10^{-5}M$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-7}M$  telenzepina ED50 za betanehol iznosi  $1.92 \pm 0.03 \times 10^{-4}M$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-6}M$  telenzepina ED50 za betanehol iznosi  $8.80 \pm 0.004 \times 10^{-3}M$ . PA2 vrednost za telenzepin iznosi  $8.00 \pm 1.52$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.45 \pm 1.84$ . Konstanta disocijacije telenzepina je  $1.00 \times 10^{-8}M$  (slika 81; tabela 7).



Slika 79. Deјstvo atropina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

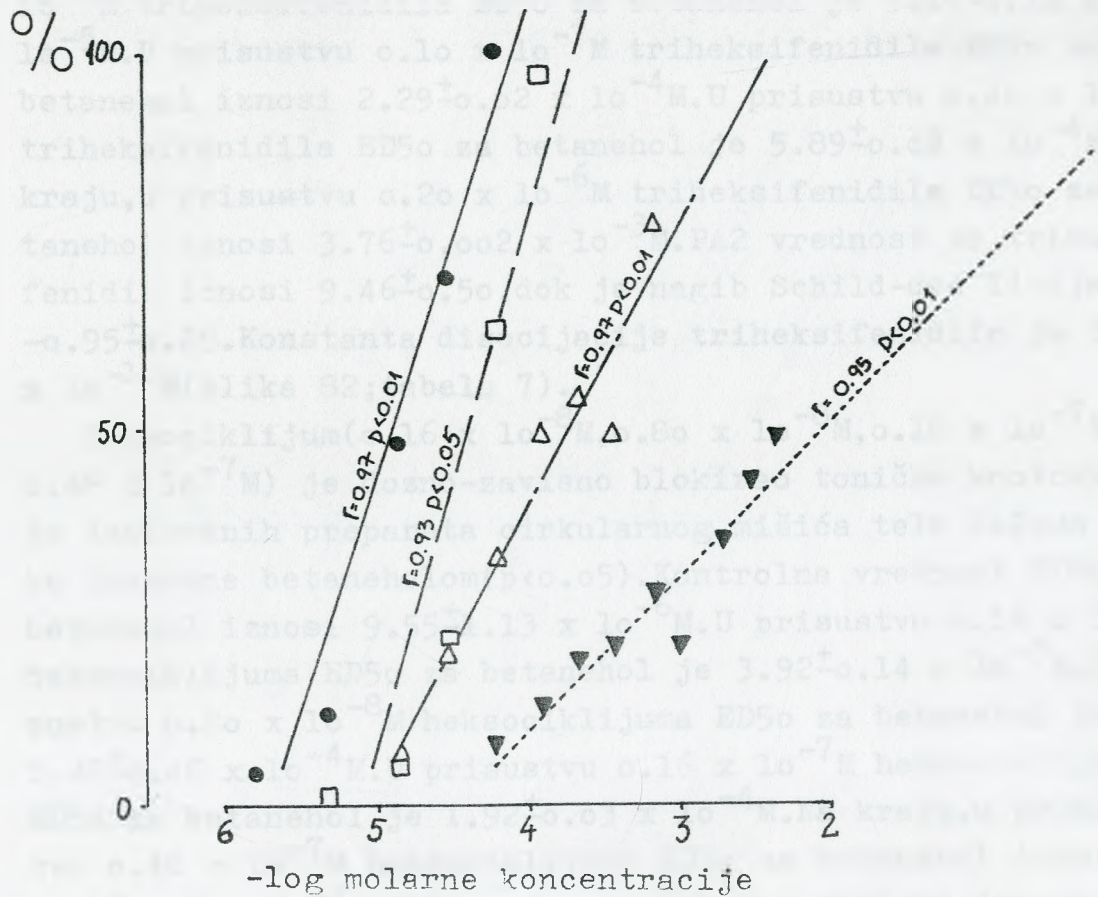
- (●) Betanehol - kontrola
- - - - (□) Betanehol +  $0.20 \times 10^{-8}$  M atropina
- · - · (Δ) Betanehol +  $0.40 \times 10^{-8}$  M atropina
- (▼) Betanehol +  $0.30 \times 10^{-7}$  M atropina



Slika 80. Dejstvo pirenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanehol - kontrola
- - - - - (□) Betanehol +  $0.80 \times 10^{-7}$  M pirenzepina
- · - · - (△) Betanehol +  $0.80 \times 10^{-6}$  M pirenzepina
- · · · · (▼) Betanehol +  $0.16 \times 10^{-5}$  M pirenzepina





Slika 81. Deјstvo telencepina na dozno-zavisne toniĉke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela Źeluce izazvane betanecolom. Svaka taĉka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 razliĉitih preparata.

- (●) Betanecol - kontrola
- — — — (□) Betanecol +  $0.15 \times 10^{-7}$  M telencepina
- · — · — (Δ) Betanecol +  $0.75 \times 10^{-7}$  M telencepina
- (▼) Betanecol +  $0.75 \times 10^{-6}$  M telencepina

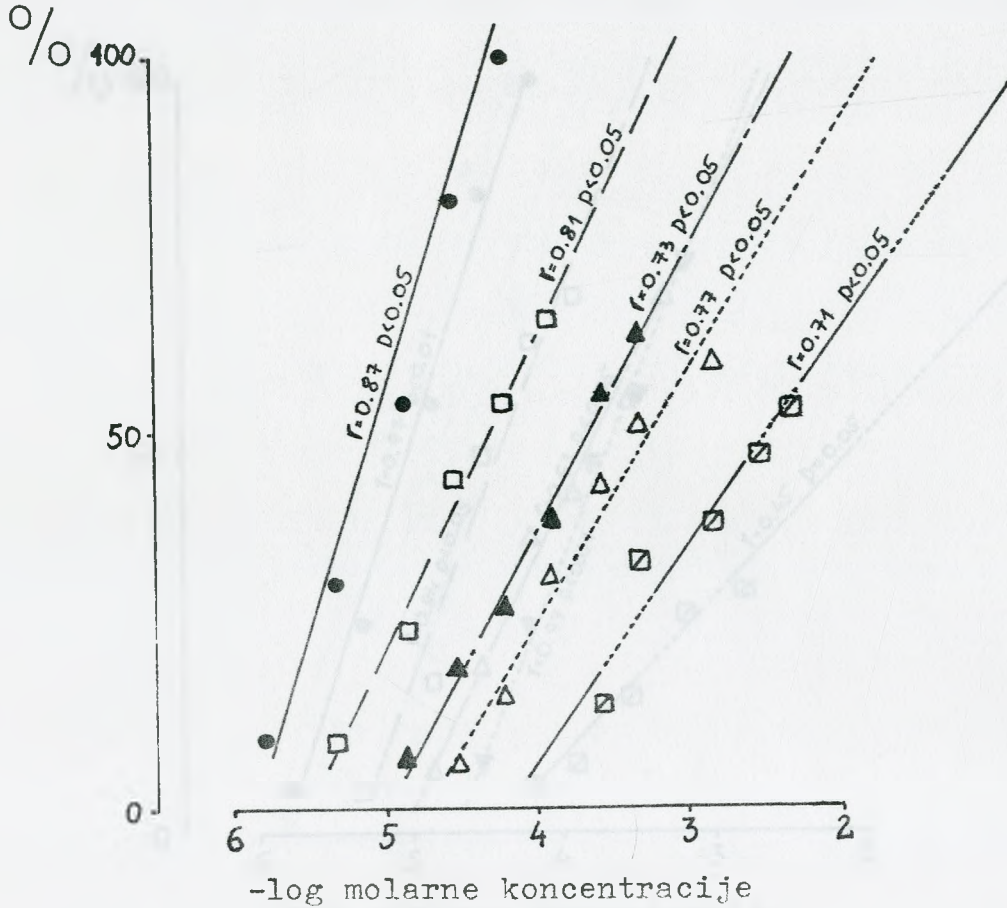
Triheksifenidil ( $0.20 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.40 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.20 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $8.33 \pm 1.26 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.20 \times 10^{-8} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za betanehol je  $5.16 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $2.29 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.40 \times 10^{-7} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za betanehol je  $5.89 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.20 \times 10^{-6} \text{M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $3.76 \pm 0.002 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za triheksifenidil iznosi  $9.46 \pm 0.50$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.95 \pm 0.25$ . Konstanta disocijacije triheksifenidila je  $3.47 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 82; tabela 7).

Heksociklijum ( $0.16 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.80 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.16 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.48 \times 10^{-7} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $9.55 \pm 1.13 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-8} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za betanehol je  $3.92 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.80 \times 10^{-8} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $1.48 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-7} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za betanehol je  $1.92 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.48 \times 10^{-7} \text{M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $8.73 \pm 0.01 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za heksociklijum iznosi  $8.96 \pm 1.54$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.55 \pm 2.18$ . Konstanta disocijacije heksociklijuma je  $1.10 \times 10^{-9} \text{M}$  (slika 83; tabela 7).

c) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M<sub>2</sub> tipu muskarinskih receptora

Galamin ( $0.70 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.18 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $0.35 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom, ali je blokada bila značajna samo sa dve veće koncentracije galamina ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $8.30 \pm 2.48 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-7} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za betanehol je  $1.82 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu

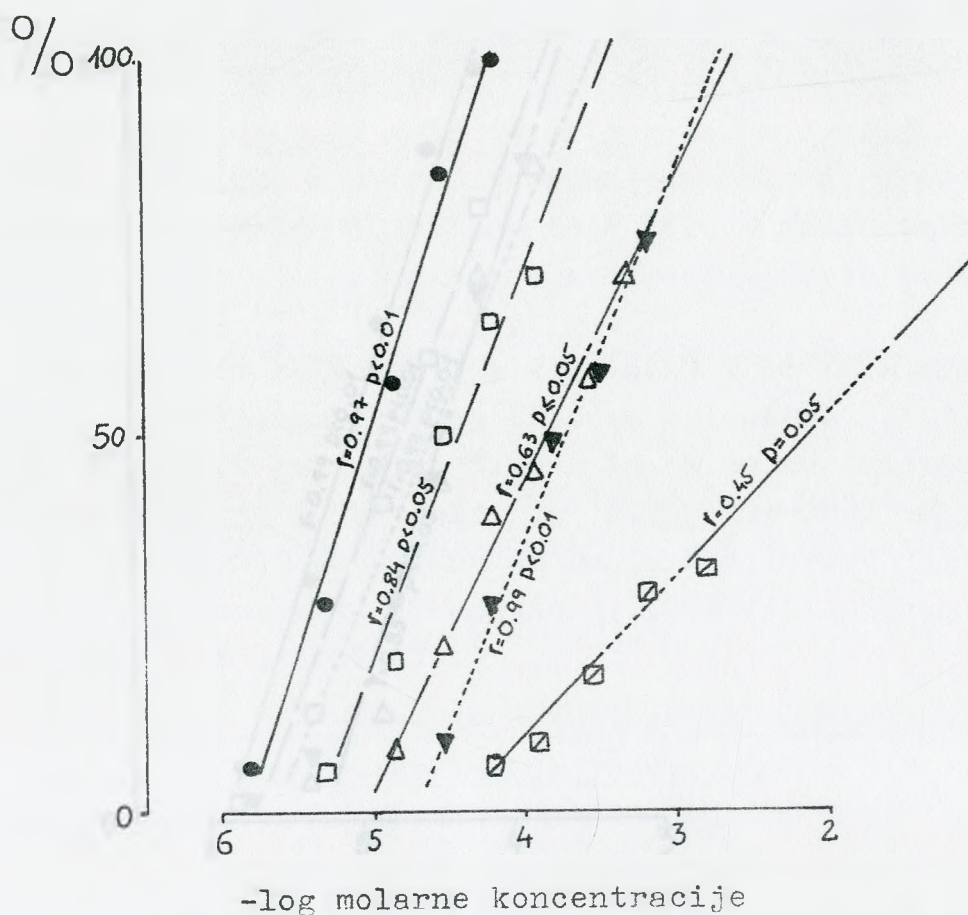




Slika 82. Dejstvo triheksifenidila na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

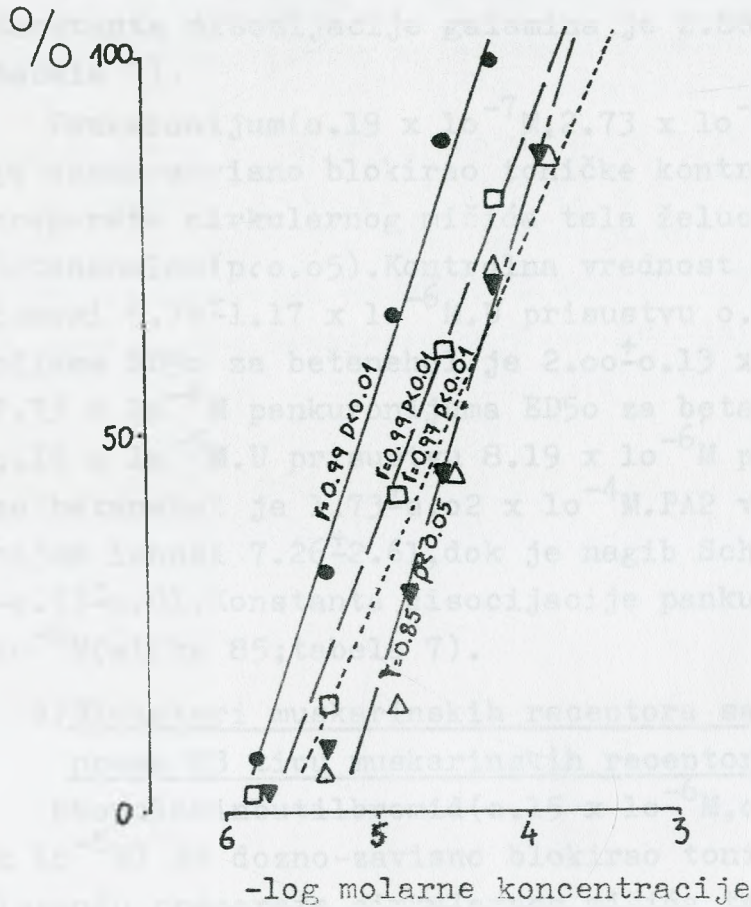
- (●) Betanehol - kontrola
- (□) Betanehol +  $0.20 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila
- (▲) Betanehol +  $0.10 \times 10^{-7}$  M triheksifenidila
- ..... (△) Betanehol +  $0.40 \times 10^{-7}$  M triheksifenidila
- (⊠) Betanehol +  $0.20 \times 10^{-6}$  M triheksifenidila





Slika 83. Dejstvo heksociklijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svake tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanehol - kontrola
- - - - - (□) Betanehol +  $0.16 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- ..... (△) Betanehol +  $0.80 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- · - · - (▼) Betanehol +  $0.16 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma
- (◻) Betanehol +  $0.48 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma



Slika 84. Dejstvo galamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanehol - kontrola
- (□) Betanehol +  $0.70 \times 10^{-7}$  M galamina
- ..... (▼) Betanehol +  $0.18 \times 10^{-5}$  M galamina
- (Δ) Betanehol +  $0.35 \times 10^{-5}$  M galamina

$0.35 \times 10^{-5} \text{M}$  galamina ED<sub>50</sub> za betanehol je  $2.83 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$ . Druga kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol ( $1.15 \pm 0.12 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je u prisustvu  $0.18 \times 10^{-5} \text{M}$  galamina promenjena u  $3.39 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za galamin iznosi  $7.54 \pm 2.88$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.17 \pm 0.30$ . Konstanta disocijacije galamina je  $2.88 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 84; tabela 7).

Pankuronijum ( $0.19 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $2.73 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $8.19 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $6.79 \pm 1.17 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.19 \times 10^{-7} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za betanehol je  $2.00 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $2.73 \times 10^{-6} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $4.70 \pm 0.15 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $8.19 \times 10^{-6} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za betanehol je  $1.73 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pankuronijum iznosi  $7.26 \pm 2.61$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.53 \pm 0.91$ . Konstanta disocijacije pankuronijuma je  $5.50 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 85; tabela 7).

d) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M<sub>3</sub> tipu muskarinskih receptora

Skopolaminbutilbromid ( $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $0.15 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $0.90 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $1.24 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za betanehol je  $7.19 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-5} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $1.86 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.90 \times 10^{-5} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za betanehol je  $1.27 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za skopolaminbutilbromid iznosi  $7.64 \pm 5.90$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.73 \pm 2.29$ . Konstanta disocijacije skopolaminbutilbromida je  $2.29 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 86; tabela 7).

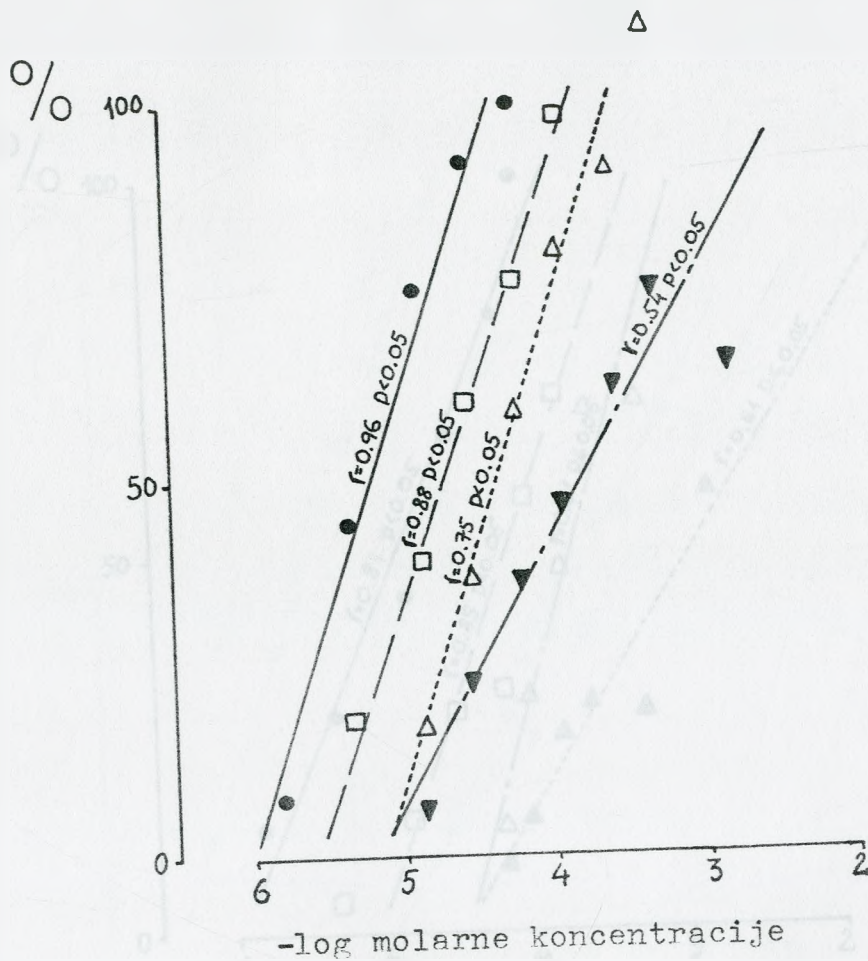


Para-fluoro-heksahidrosiladifenidol (p-FHHSiD:  $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.85 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $4.25 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $6.97 \pm 1.18 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za betanehol je  $4.03 \pm 0.12 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.85 \times 10^{-6} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $4.93 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $4.25 \times 10^{-6} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za betanehol je  $9.59 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pFHHSiD iznosi  $7.88 \pm 2.20$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.87 \pm 1.02$ . Konstanta disocijacije pFHHSiD-a je  $1.32 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 87; tabela 7).



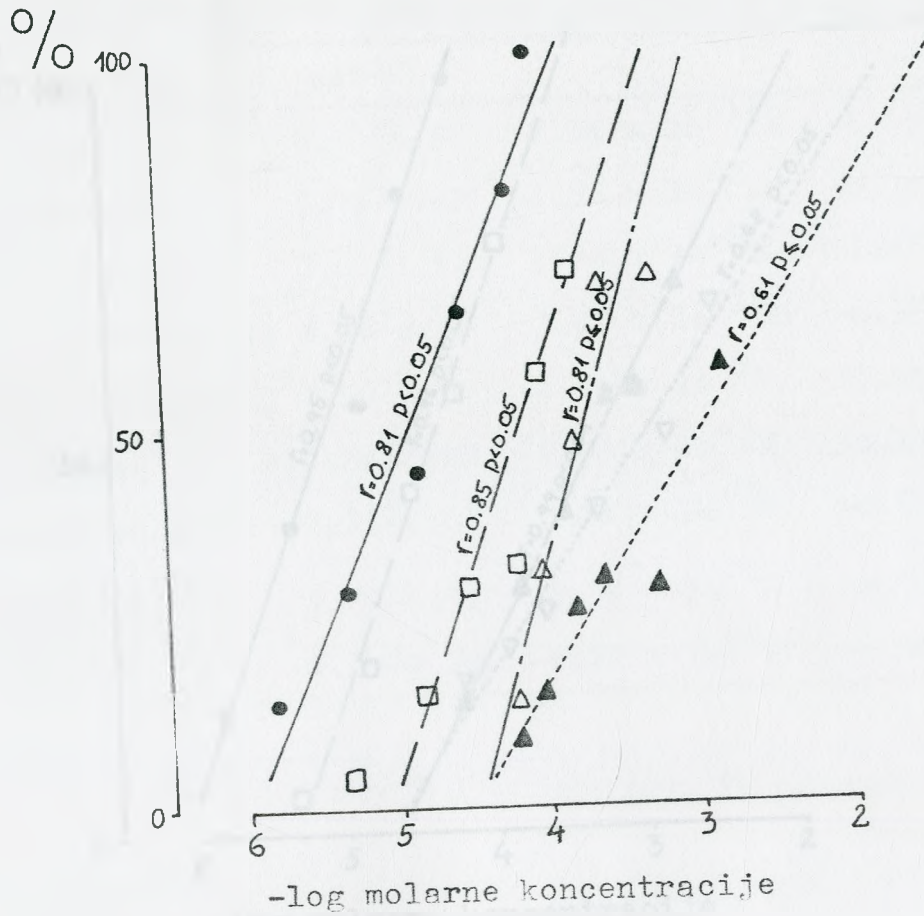
Slika 87. Dose-dependent inhibition of betanehol-induced tonic contractions of isolated guinea pig stomach muscle by pFHHSiD. The graph shows the relationship between the concentration of pFHHSiD (x-axis, logarithmic scale) and the ED<sub>50</sub> of betanehol (y-axis, logarithmic scale). Three parallel lines are shown, representing different concentrations of pFHHSiD: (1)  $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$ , (2)  $0.85 \times 10^{-6} \text{M}$ , and (3)  $4.25 \times 10^{-6} \text{M}$ . The lines indicate a dose-dependent increase in the ED<sub>50</sub> of betanehol as the concentration of pFHHSiD increases.

- (1) Betanehol +  $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$  pFHHSiD  
 (2) Betanehol +  $0.85 \times 10^{-6} \text{M}$  pFHHSiD  
 (3) Betanehol +  $4.25 \times 10^{-6} \text{M}$  pFHHSiD



Slika 85. Deјstvo pankuronijuma na dozno-zavisne toniĉke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela Źeluca maĉke izazvane betaneholom. Svaka taĉka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 razliĉitih preparata.

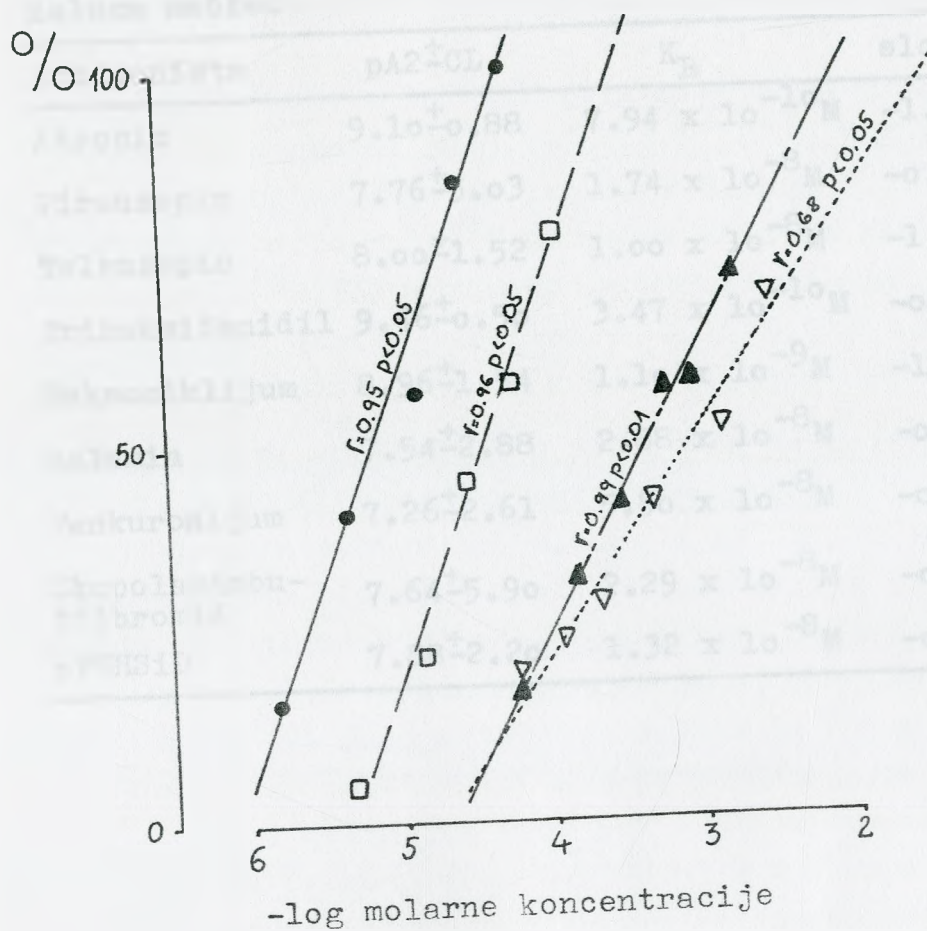
- (●) Betanehol - kontrola
- - - - (□) Betanehol +  $0.19 \times 10^{-7}$  M pankuronijuma
- ..... (△) Betanehol +  $2.73 \times 10^{-6}$  M pankuronijuma
- · - · (▼) Betanehol +  $8.19 \times 10^{-6}$  M pankuronijuma



Slika 86. Dejstvo skopolaminbutilbromida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanehol - kontrola
- - - (□) Betanehol +  $0.15 \times 10^{-6} M$  skopolaminbutilbromida
- (Δ) Betanehol +  $0.15 \times 10^{-5} M$  skopolaminbutil bromida
- ..... (▲) Betanehol +  $0.90 \times 10^{-5} M$  skopolaminbutilbromida





Slika 87. Dejstvo para-fluoro-heksahidrosiladifenidola na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanehol - kontrola
- - - - (□) Betanehol +  $0.85 \times 10^{-7}$  M pFHHSiD-a
- · - · (▲) Betanehol +  $0.85 \times 10^{-6}$  M pFHHSiD-a
- (▼) Betanehol +  $4.25 \times 10^{-6}$  M pFHHSiD-a

Tabela 7. PA2 vrednosti, konstante disocijacije i nagibi Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Kao agonist korišćen je betanehol. Cirkularni mišić tela želuca mačke.

Antagonista	PA2 <sup>±</sup> CL	K <sub>B</sub>	slope <sup>±</sup> CL
Atropin	9.10 <sup>±</sup> 0.88	7.94 x 10 <sup>-10</sup> M	-1.65 <sup>±</sup> 1.41
Pirenzepin	7.76 <sup>±</sup> 5.03	1.74 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.70 <sup>±</sup> 2.33
Telenzepin	8.00 <sup>±</sup> 1.52	1.00 x 10 <sup>-8</sup> M	-1.45 <sup>±</sup> 1.84
Triheksifenidil	9.46 <sup>±</sup> 0.50	3.47 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.95 <sup>±</sup> 0.25
Heksociklijum	8.96 <sup>±</sup> 1.54	1.10 x 10 <sup>-9</sup> M	-1.55 <sup>±</sup> 2.18
Galamin	7.54 <sup>±</sup> 2.88	2.88 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.17 <sup>±</sup> 0.30
Pankuronijum	7.26 <sup>±</sup> 2.61	5.50 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.53 <sup>±</sup> 0.91
Skopolaminbu- tilbromid	7.64 <sup>±</sup> 5.90	2.29 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.73 <sup>±</sup> 2.29
pFHHSid	7.88 <sup>±</sup> 2.20	1.32 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.87 <sup>±</sup> 1.02

III) Deјstvo blokatora muskarinskih receptora na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom

a) Neselektivan blokator muskarinskih receptora

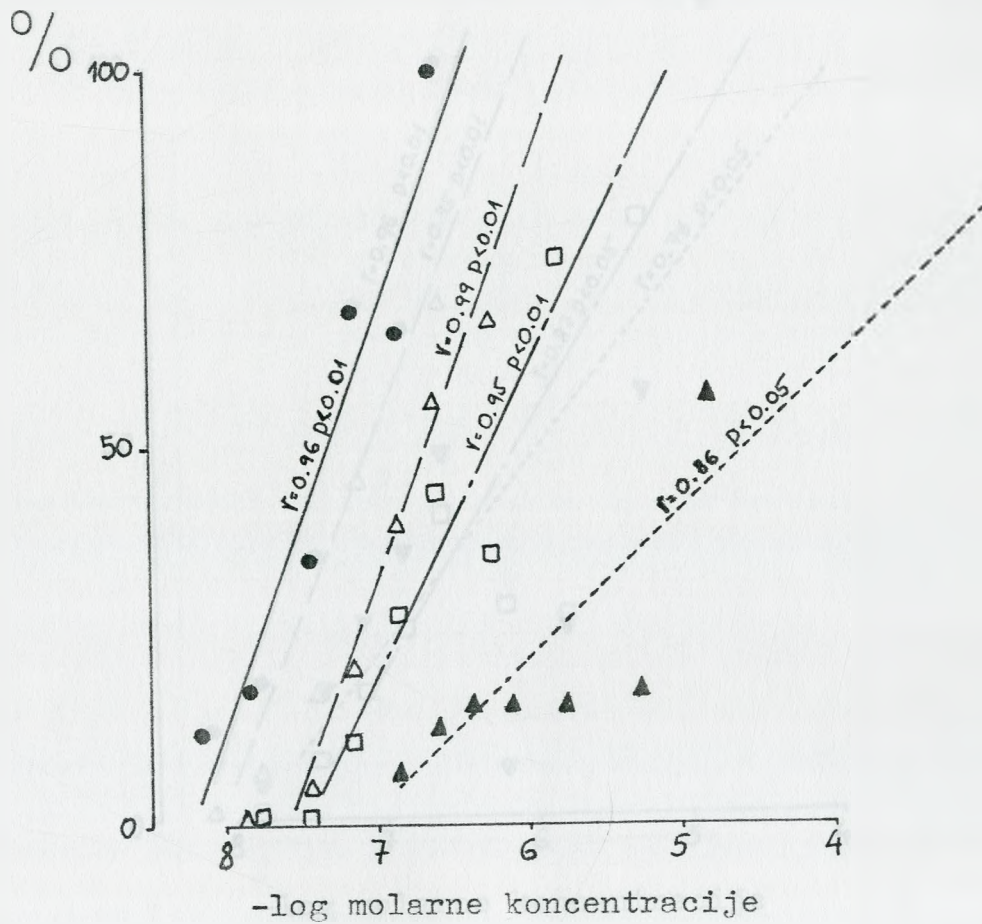
Atropin ( $0.10 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $0.50 \times 10^{-8} \text{ M}$  i  $0.20 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $7.71 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-8} \text{ M}$  atropina ED<sub>50</sub> za karbahol je  $5.79 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.50 \times 10^{-8} \text{ M}$  atropina ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $5.79 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.20 \times 10^{-7} \text{ M}$  atropina ED<sub>50</sub> za karbahol je  $3.05 \pm 0.001 \times 10^{-5} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za atropin iznosi  $9.07 \pm 4.28$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.72 \pm 8.22$ . Konstanta disocijacije atropina je  $8.51 \times 10^{-10} \text{ M}$  (slika 88; tabela 8).

b) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M<sub>1</sub> tipu muskarinskih receptora

Pirenzepin ( $0.16 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  $0.80 \times 10^{-6} \text{ M}$  i  $0.16 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Prva kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol ( $2.45 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{ M}$ ) je u prisustvu  $0.16 \times 10^{-6} \text{ M}$  pirenzepina promenjena u  $8.26 \pm 0.25 \times 10^{-6} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.80 \times 10^{-6} \text{ M}$  pirenzepina druga kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol ( $7.71 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{ M}$ ) je promenjena u  $8.09 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-5} \text{ M}$  pirenzepina druga kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol ( $7.71 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{ M}$ ) je promenjena u  $1.37 \pm 0.003 \times 10^{-6} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pirenzepin iznosi  $7.17 \pm 1.14$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.09 \pm 1.21$ . Konstanta disocijacije pirenzepina je  $6.76 \times 10^{-8} \text{ M}$  (slika 89; tabela 8).

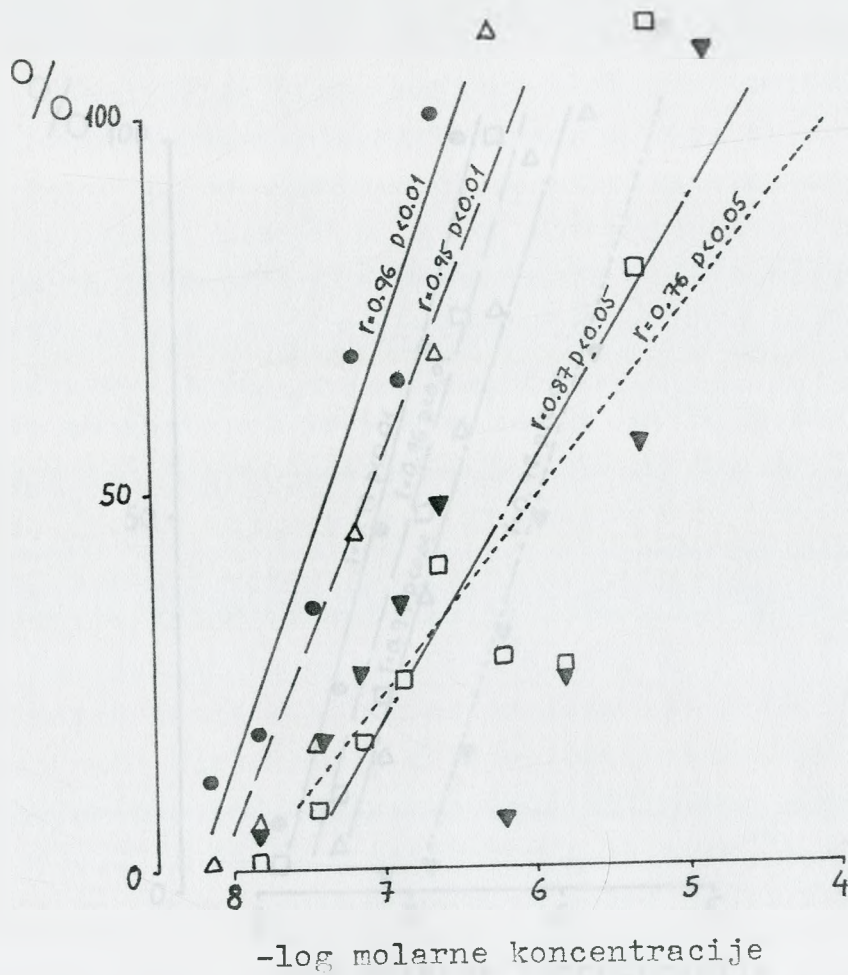
Telenzepin ( $0.15 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $0.15 \times 10^{-7} \text{ M}$  i  $0.15 \times 10^{-6} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $6.45 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-8} \text{ M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za karbahol je  $1.10 \pm 0.02 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-7} \text{ M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $1.91 \pm 0.02 \times 10^{-7} \text{ M}$ .





Slika 88. Dejstvo atropina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

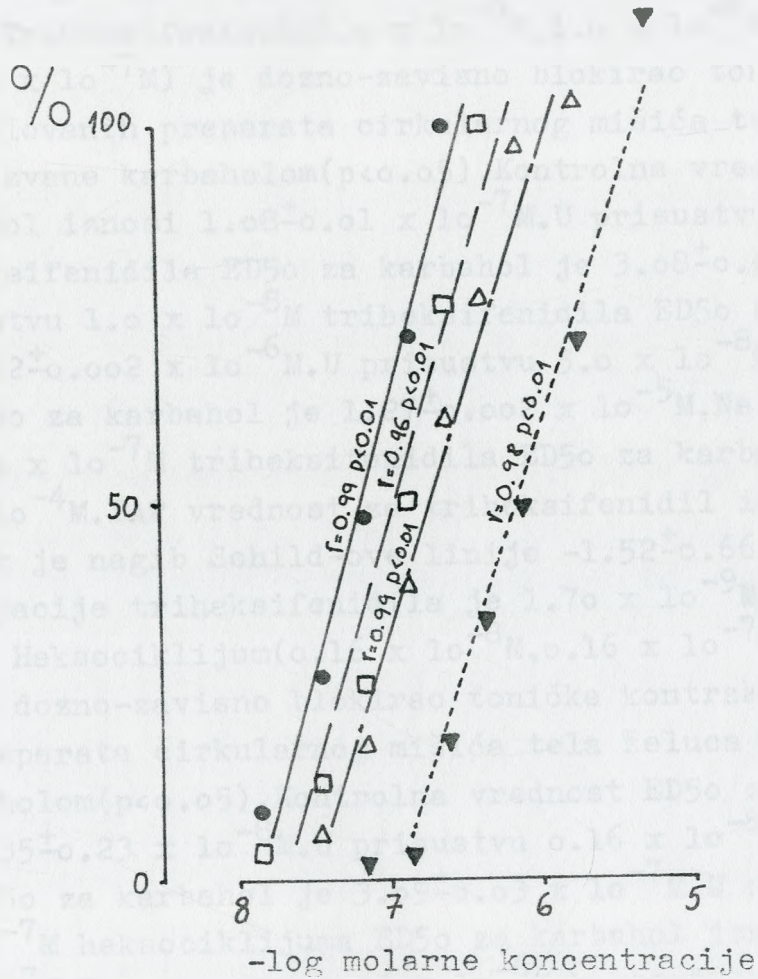
- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (▲) Karbahol + 0.10 x 10<sup>-8</sup> M atropina
- ..... (□) Karbahol + 0.50 x 10<sup>-8</sup> M atropina
- · - · - (▲) Karbahol + 0.20 x 10<sup>-7</sup> M atropina



Slika 89. Dejstvo pirenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- (Δ) Karbahol +  $0.16 \times 10^{-6}$  M pirenzepina
- (□) Karbahol +  $0.80 \times 10^{-6}$  M pirenzepina
- (▼) Karbahol +  $0.16 \times 10^{-5}$  M pirenzepina





Slika 90. Dejstvo telenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- — — — (□) Karbahol +  $0.15 \times 10^{-8} M$  telenzepina
- (△) Karbahol +  $0.15 \times 10^{-7} M$  telenzepina
- ..... (▼) Karbahol +  $0.15 \times 10^{-6} M$  telenzepina



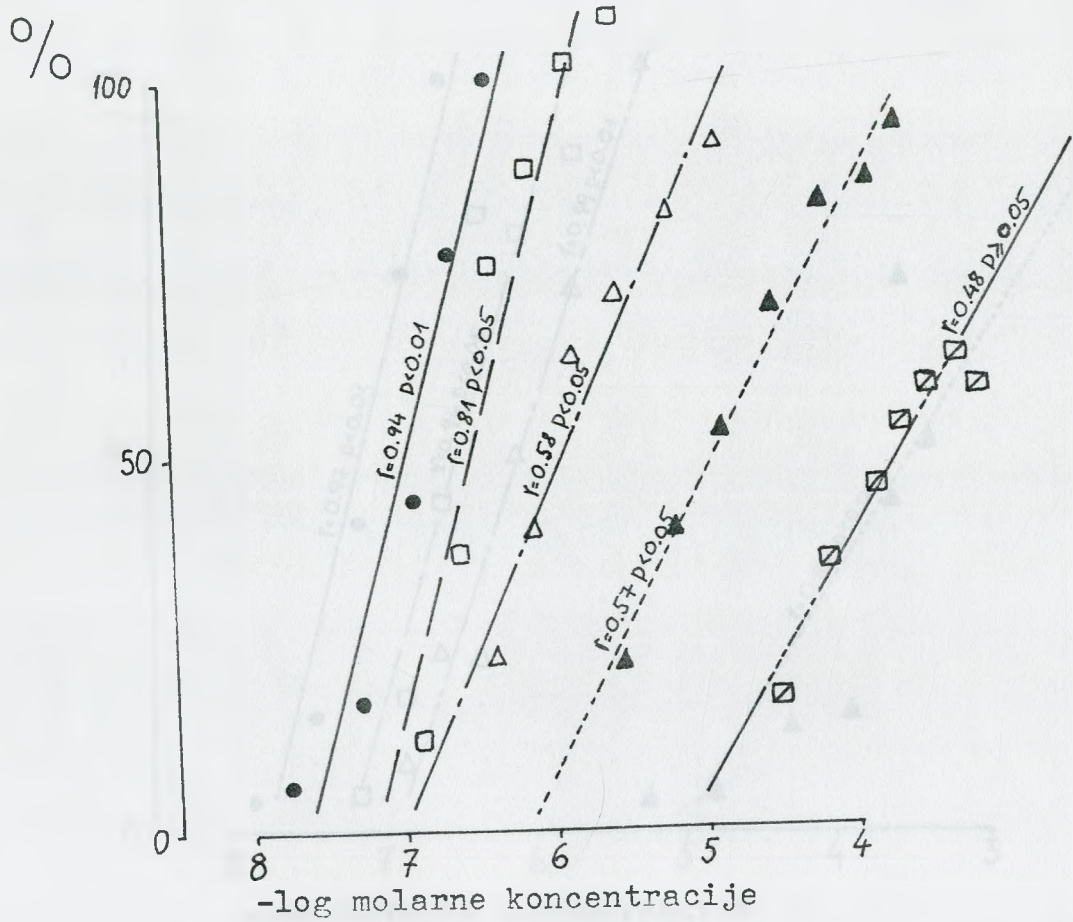
U prisustvu  $0.15 \times 10^{-6} \text{ M}$  telenzepina ED50 za karbahol je  $7.03 \pm 0.02 \times 10^{-7} \text{ M}$ . PA2 vrednost za telenzepin iznosi  $8.48 \pm 1.71$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.58 \pm 0.93$ . Konstanta disocijacije telenzepina je  $3.31 \times 10^{-9} \text{ M}$  (slika 90; tabela 8).

Triheksifenidil ( $2.0 \times 10^{-9} \text{ M}$ ,  $1.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $5.0 \times 10^{-8} \text{ M}$  i  $2.0 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za karbahol iznosi  $1.08 \pm 0.01 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $2.0 \times 10^{-9} \text{ M}$  triheksifenidila ED50 za karbahol je  $3.08 \pm 0.01 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $1.0 \times 10^{-8} \text{ M}$  triheksifenidila ED50 za karbahol iznosi  $1.22 \pm 0.002 \times 10^{-6} \text{ M}$ . U prisustvu  $5.0 \times 10^{-8} \text{ M}$  triheksifenidila ED50 za karbahol je  $1.27 \pm 0.002 \times 10^{-5} \text{ M}$ . Na kraju, u prisustvu  $2.0 \times 10^{-7} \text{ M}$  triheksifenidila ED50 za karbahol je  $2.22 \pm 0.001 \times 10^{-4} \text{ M}$ . PA2 vrednost za triheksifenidil iznosi  $8.77 \pm 0.57$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.52 \pm 0.66$ . Konstanta disocijacije triheksifenidila je  $1.70 \times 10^{-9} \text{ M}$  (slika 91; tabela 8).

Heksociklijum ( $0.16 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $0.16 \times 10^{-7} \text{ M}$  i  $0.16 \times 10^{-6} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za karbahol iznosi  $7.35 \pm 0.23 \times 10^{-8} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-8} \text{ M}$  heksociklijuma ED50 za karbahol je  $3.09 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-7} \text{ M}$  heksociklijuma ED50 za karbahol iznosi  $8.06 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-6} \text{ M}$  heksociklijuma ED50 za karbahol je  $3.14 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{ M}$ . PA2 vrednost za heksociklijum iznosi  $8.90 \pm 6.85$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.56 \pm 7.83$ . Konstanta disocijacije heksociklijuma je  $1.26 \times 10^{-9} \text{ M}$  (slika 92; tabela 8).

c) Blokatori muskarinskih recetora sa najvećim afinitetom prema M2 tipu muskarinskih receptora

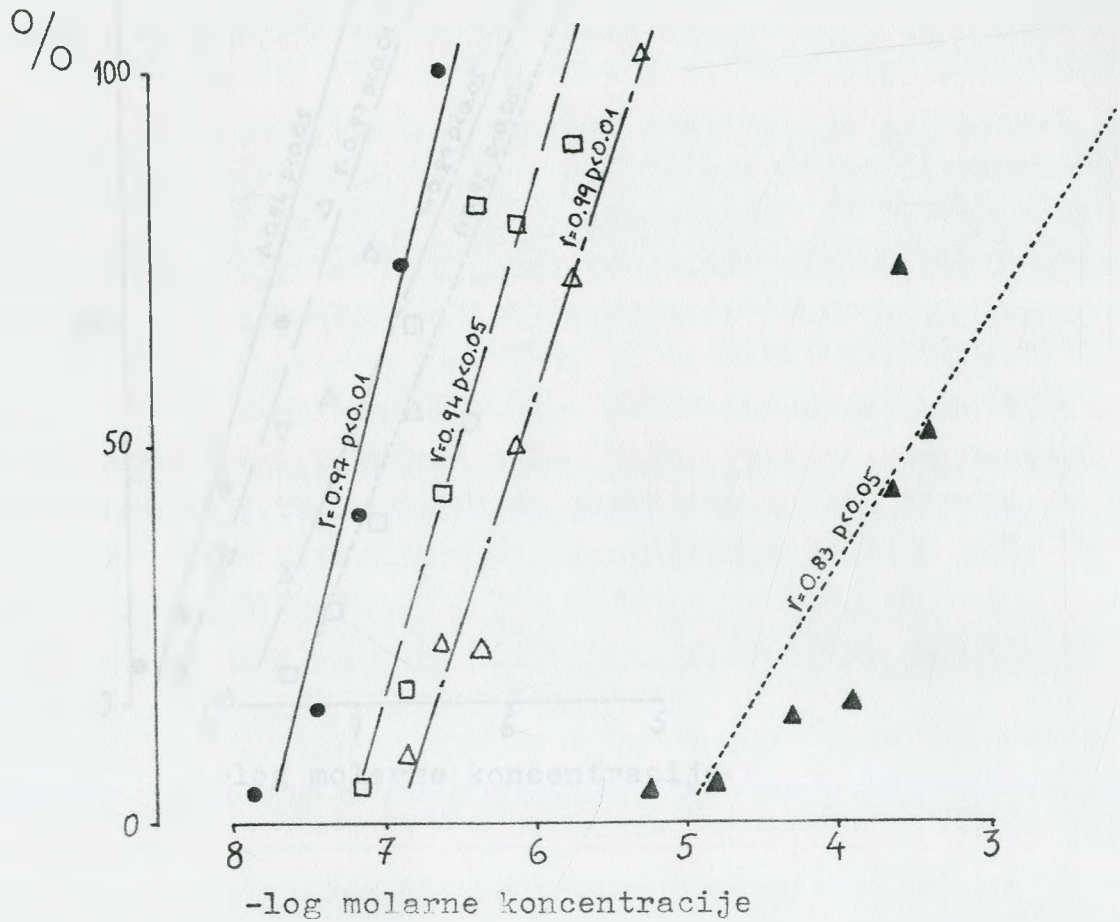
Galamin ( $0.70 \times 10^{-7} \text{ M}$ ,  $0.70 \times 10^{-6} \text{ M}$  i  $0.70 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za karbahol iznosi u prvoj grupi eksperimenata  $2.45 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{ M}$ . U prisustvu



Slika 91. Dejstvo triheksifenidila na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (◻) Karbahol +  $2.0 \times 10^{-9}$  M triheksifenidila
- · — · — (Δ) Karbahol +  $1.0 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila
- ..... (▲) Karbahol +  $5.0 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila
- · — · — (◻) Karbahol +  $2.0 \times 10^{-7}$  M triheksifenidila

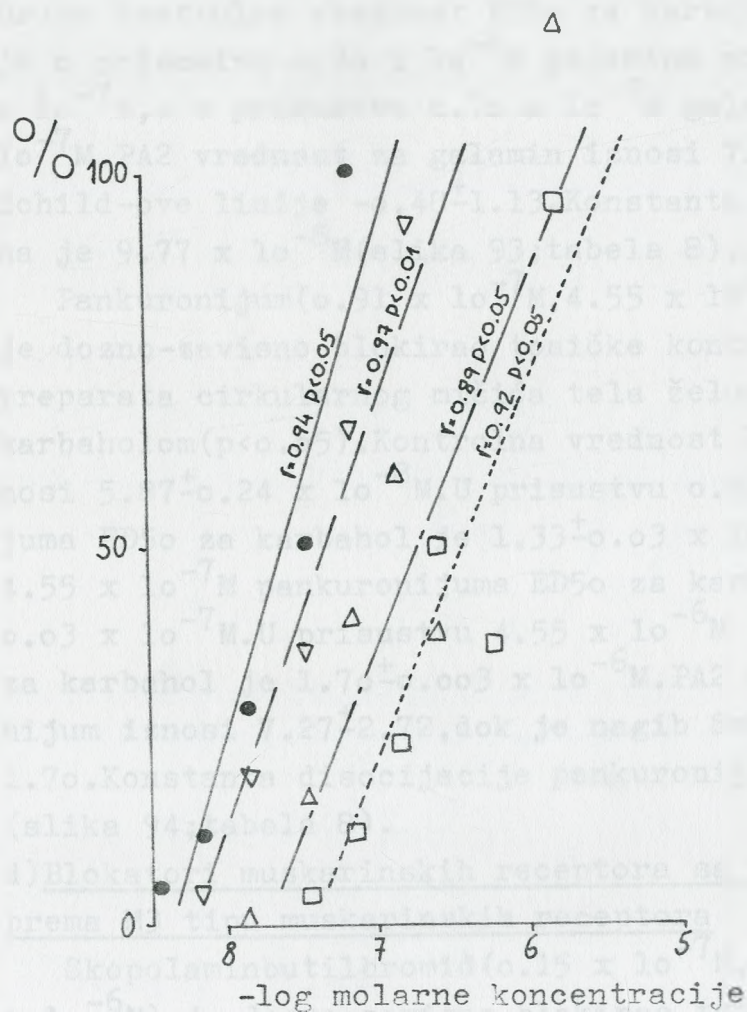




Slika 92. Dejstvo heksociklijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (□) Karbahol +  $0.16 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- · - · - (Δ) Karbahol +  $0.16 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma
- (▲) Karbahol +  $0.16 \times 10^{-6}$  M heksociklijuma





Slika 93. Dejestvo galamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- (▽) Karbahol +  $0.70 \times 10^{-7}$  M galamina
- ..... (△) Karbahol +  $0.70 \times 10^{-6}$  M galamina
- · - · - (□) Karbahol +  $0.70 \times 10^{-5}$  M galamina

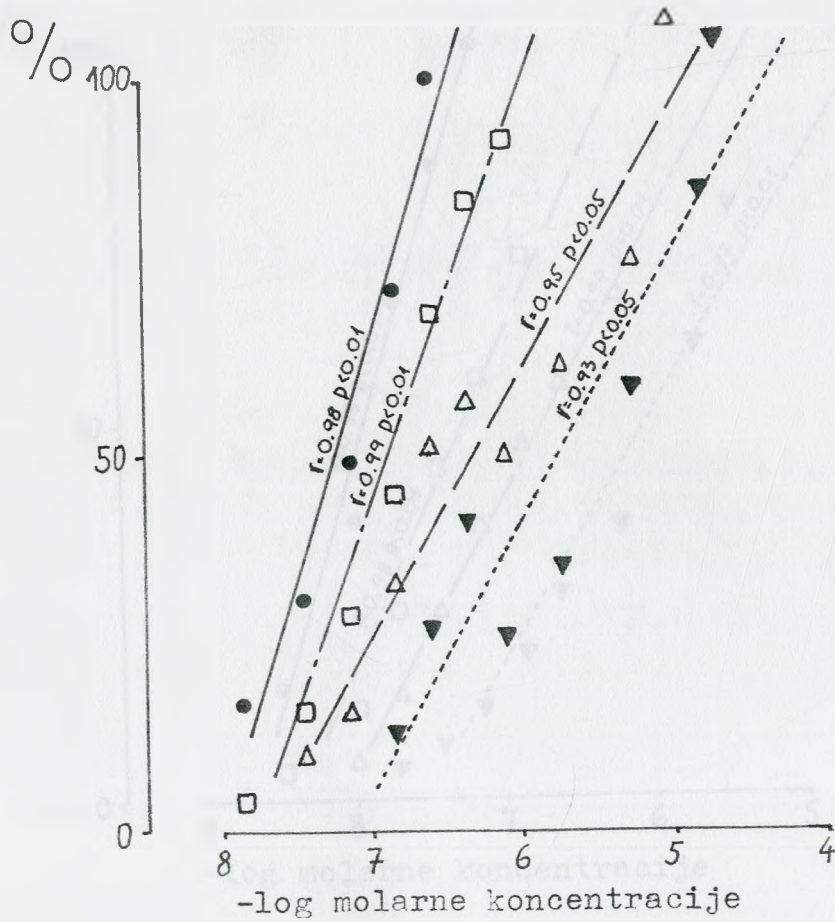
$0.70 \times 10^{-7} \text{M}$  galamina ona je promenjena u  $4.34 \pm 0.25 \times 10^{-8} \text{M}$ . Druga kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol ( $7.71 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{M}$ ) je u prisustvu  $0.70 \times 10^{-6} \text{M}$  galamina promenjena u  $1.97 \pm 0.26 \times 10^{-7} \text{M}$ , a u prisustvu  $0.70 \times 10^{-5} \text{M}$  galamina u  $3.88 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za galamin iznosi  $7.01 \pm 2.79$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.48 \pm 1.13$ . Konstanta disocijacije galamina je  $9.77 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 93; tabela 8).

Pankuronijum ( $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $4.55 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $4.55 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $5.87 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{M}$ . U prisustvu  $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za karbahol je  $1.33 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{M}$ . U prisustvu  $4.55 \times 10^{-7} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $4.77 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{M}$ . U prisustvu  $4.55 \times 10^{-6} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za karbahol je  $1.70 \pm 0.003 \times 10^{-6} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pankuronijum iznosi  $7.27 \pm 2.72$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.78 \pm 1.70$ . Konstanta disocijacije pankuronijuma je  $5.37 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 94; tabela 8).

d) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M<sub>3</sub> tipu muskarinskih receptora

Skopolaminbutilbromid ( $0.15 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.75 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $1.33 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-7} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za karbahol je  $5.71 \pm 0.26 \times 10^{-8} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-7} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $1.93 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za karbahol je  $9.51 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za skopolaminbutilbromid iznosi  $8.52 \pm 1.20$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.78 \pm 0.56$ . Konstanta disocijacije skopolaminbutilbromida je  $3.02 \times 10^{-9} \text{M}$  (slika 95; tabela 8).

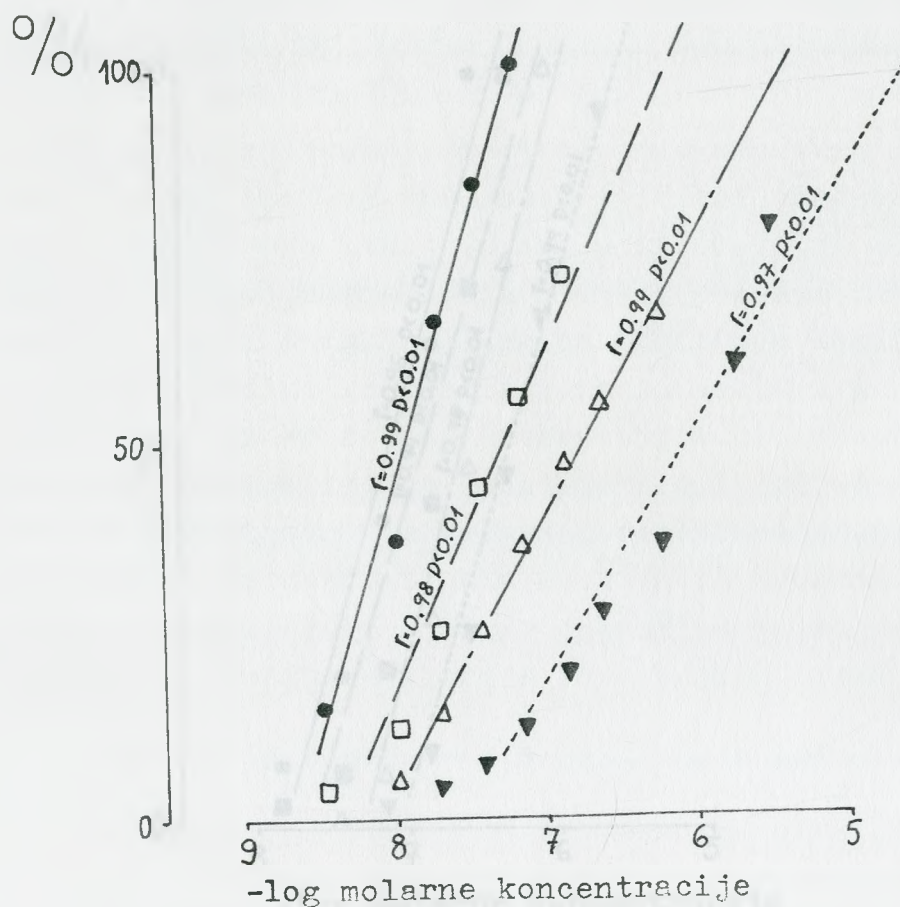
Para-fluoro-heksahidrosiladifenidol ( $p\text{FHHSiD}$ :  $0.17 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.85 \times 10^{-8} \text{M}$  i  $4.25 \times 10^{-8} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna



Slika 94. Dejstvo pankuronijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

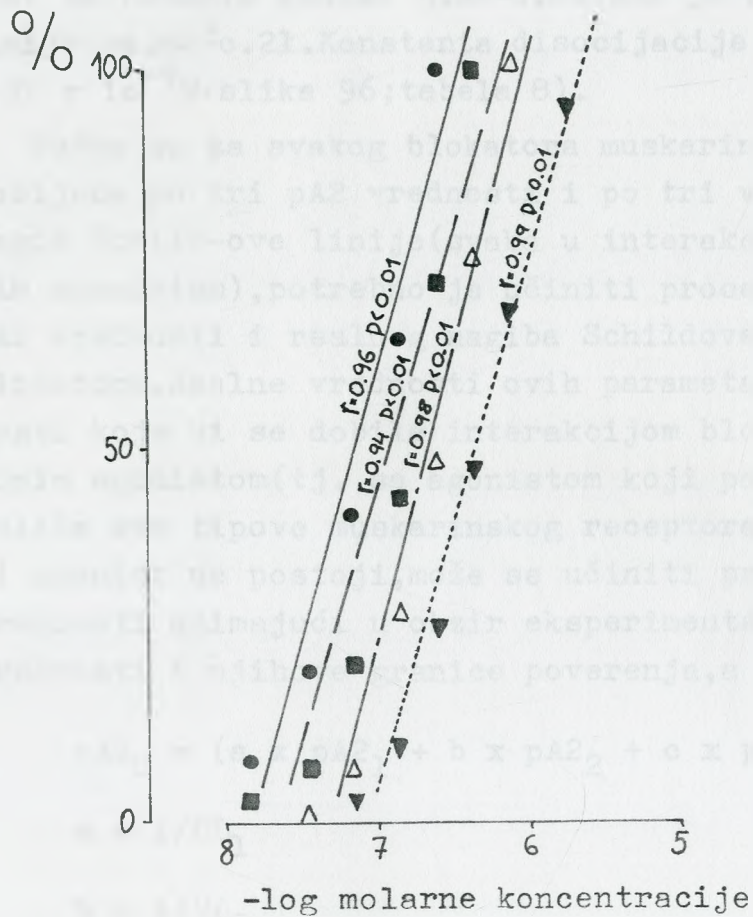
- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (□) Karbahol +  $0.91 \times 10^{-7}$  M pankuronijuma
- ..... (△) Karbahol +  $4.55 \times 10^{-7}$  M pankuronijuma
- · - · - (▼) Karbahol +  $4.55 \times 10^{-6}$  M pankuronijuma





Slika 95. Dejstvo skopolaminbutilbromida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (□) Karbahol +  $0.15 \times 10^{-7}$  M skopolaminbutilbromida
- ..... (Δ) Karbahol +  $0.75 \times 10^{-7}$  M skopolaminbutilbromida
- ..... (▼) Karbahol +  $0.75 \times 10^{-6}$  M skopolaminbutilbromida



Slika 96. Deјstvo para-fluoro-heksahidrosiladifenidola na dozno-zavisne toniĉke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela Źeluca maĉke izazvane karbaholom. Svaka taĉka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 razliĉitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- — — — (■) Karbahol +  $0.17 \times 10^{-8} \text{ M}$  pFHHSiD-a
- · — · — (Δ) Karbahol +  $0.85 \times 10^{-8} \text{ M}$  pFHHSiD-a
- (▼) Karbahol +  $4.25 \times 10^{-8} \text{ M}$  pFHHSiD-a

vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $7.47 \pm 0.24 \times 10^{-8}$  M. U prisustvu  $0.17 \times 10^{-8}$  M pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za karbahol je  $1.23 \pm 0.02 \times 10^{-7}$  M. U prisustvu  $0.85 \times 10^{-8}$  M pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $2.18 \pm 0.02 \times 10^{-7}$  M. U prisustvu  $4.25 \times 10^{-8}$  M pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za karbahol je  $4.58 \pm 0.02 \times 10^{-7}$  M. PA<sub>2</sub> vrednost za pFHHSiD iznosi  $8.48 \pm 0.24$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.64 \pm 0.21$ . Konstanta disocijacije pFHHSiD-a je  $3.31 \times 10^{-9}$  M (slika 96; tabela 8).

Pošto su za svakog blokatora muskarinskih receptora dobijene po tri pA<sub>2</sub> vrednosti i po tri vrednosti za nagib Schild-ove linije (svaka u interakciji sa različitim agonistom), potrebno je učiniti procenu tzv. realne pA<sub>2</sub> vrednosti i realnog nagiba Schildove linije za svakog blokatora. Realne vrednosti ovih parametara su one vrednosti koje bi se dobile interakcijom blokatora sa idealnim agonistom (tj. sa agonistom koji podjednako stimuliše sve tipove muskarinskog receptora). Pošto idealni agonist ne postoji, može se učiniti procena realnih vrednosti uzimajući u obzir eksperimentalno dobijene vrednosti i njihove granice poverenja, a prema formuli:

$$pA_{2R} = (a \times pA_{21} + b \times pA_{22} + c \times pA_{23}) / (a + b + c)$$

$$a = 1/CL_1$$

$$b = 1/CL_2$$

$$c = 1/CL_3$$

Legenda: pA<sub>2R</sub> - realna vrednost pA<sub>2</sub> za odgovarajućeg antagonistu; pA<sub>21</sub> - eksperimentalna vrednost pA<sub>2</sub> za odgovarajućeg antagonistu dobijena u interakciji sa acetilholinom; CL<sub>1</sub> - granice poverenja pA<sub>21</sub>; pA<sub>22</sub> - eksperimentalna vrednost pA<sub>2</sub> za odgovarajućeg antagonistu dobijena u interakciji sa betaneholom; CL<sub>2</sub> - granice poverenja pA<sub>22</sub>; pA<sub>23</sub> - eksperimentalna vrednost pA<sub>2</sub> za odgovarajućeg antagonistu dobijena u interakciji sa karbaholom; CL<sub>3</sub> - granice poverenja pA<sub>23</sub>.



Potpuno istu formulu možemo upotrebiti za procenu realnih vrednosti nagiba Schild-ove linije, s tim što se u formulu umesto pA2 vrednosti unose vrednosti nagiba. Procene realnih vrednosti pA2 i nagiba Schild-ove linije za svih devet blokatora muskarinskih receptora su navedene u tabeli 9.

Blockator	$pA_2$	$n$	$r$
Atropin	$7,07 \pm 0,14$	$6,70 \pm 0,16$	$-0,97 \pm 0,01$
Hexamethilamin	$6,60 \pm 0,11$	$6,22 \pm 0,14$	$-0,95 \pm 0,01$
Triacetilholin	$6,77 \pm 0,17$	$6,39 \pm 0,16$	$-0,95 \pm 0,01$
Hexametilamin	$6,50 \pm 0,09$	$6,02 \pm 0,14$	$-0,95 \pm 0,01$
Atropin	$7,01 \pm 0,15$	$6,71 \pm 0,16$	$-0,97 \pm 0,01$
Hexametilamin	$7,07 \pm 0,17$	$6,70 \pm 0,16$	$-0,97 \pm 0,01$
Triacetilholin	$6,87 \pm 0,10$	$6,49 \pm 0,16$	$-0,97 \pm 0,01$
Hexametilamin	$6,40 \pm 0,14$	$6,11 \pm 0,16$	$-0,95 \pm 0,01$

Tabela 9. Procena realnih vrednosti nagiba Schild-ove linije za svih devet blokatora muskarinskih receptora.

Blockator	$pA_2$	$n$	$r$
Atropin	$7,07$	$6,70 \pm 0,16$	$-0,97$
Hexametilamin	$6,60$	$6,22 \pm 0,14$	$-0,95$
Triacetilholin	$6,77$	$6,39 \pm 0,16$	$-0,95$
Hexametilamin	$6,50$	$6,02 \pm 0,14$	$-0,95$
Atropin	$7,01$	$6,71 \pm 0,16$	$-0,97$
Hexametilamin	$7,07$	$6,70 \pm 0,16$	$-0,97$
Triacetilholin	$6,87$	$6,49 \pm 0,16$	$-0,97$
Hexametilamin	$6,40$	$6,11 \pm 0,16$	$-0,95$

Tabela 8. PA<sub>2</sub> vrednosti, konstante disocijacije i nagibi Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Kao agonist korišćen je karbahol. Cirkularni mišić tela želuca mačke.

Antagonista	pA <sub>2</sub> <sup>±</sup> CL	K <sub>B</sub>	slope <sup>±</sup> CL
Atropin	9.07 <sup>±</sup> 4.28	8.51 x 10 <sup>-10</sup> M	-1.72 <sup>±</sup> 8.22
Pirenzepin	7.17 <sup>±</sup> 1.14	6.76 x 10 <sup>-8</sup> M	-1.09 <sup>±</sup> 1.21
Telenzepin	8.48 <sup>±</sup> 1.71	3.31 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.58 <sup>±</sup> 0.93
Triheksifenidil	8.77 <sup>±</sup> 0.57	1.70 x 10 <sup>-9</sup> M	-1.52 <sup>±</sup> 0.66
Heksociklijum	8.90 <sup>±</sup> 6.85	1.26 x 10 <sup>-9</sup> M	-1.56 <sup>±</sup> 7.83
Galamin	7.01 <sup>±</sup> 2.79	9.77 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.48 <sup>±</sup> 1.13
Pankuronijum	7.27 <sup>±</sup> 2.72	5.37 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.78 <sup>±</sup> 1.70
Skopolaminbutilbromid	8.52 <sup>±</sup> 1.20	3.02 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.78 <sup>±</sup> 0.56
pFHHSiD	8.48 <sup>±</sup> 0.24	3.31 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.64 <sup>±</sup> 0.21

Tabela 9. Procene realnih vrednosti pA<sub>2</sub>, konstante disocijacije i nagiba Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Cirkularni mišić tela želuca mačke.

Antagonista	pA <sub>2</sub>	K <sub>B</sub>	slope
Atropin	8.96	1.10 x 10 <sup>-9</sup> M	-1.39
Pirenzepin	7.14	7.24 x 10 <sup>-8</sup> M	-1.01
Telenzepin	7.09	8.13 x 10 <sup>-8</sup> M	-1.59
Triheksifenidil	9.20	6.31 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.93
Heksociklijum	8.94	1.15 x 10 <sup>-9</sup> M	-1.16
Galamin	7.32	4.79 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.32
Pankuronijum	7.28	5.25 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.66
Skopolaminbutilbromid	8.38	4.17 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.63
pFHHSiD	7.98	1.05 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.79

## LONGITUDINALNI MIŠIĆ TELA ŽELUCA MAČKE

### A) Spontana aktivnost

Izolovani preparati longitudinalnog mišića tela želuca mačke su pokazivali spontanu aktivnost u oko 10% slučajeva. Spontana aktivnost se sastojala od fazičkih kontrakcija amplitude između 2 i 8 mm, a učestalosti između 3 i 5 ciklusa u minutu. Preparati koji su imali spontanu aktivnost zadržavali su je do kraja eksperimenta (prosečno oko 5h; slika 97).

### B) Dejstvo muskarinskih agonista

Acetilholin (od  $3.70 \times 10^{-6}M$  do  $6.62 \times 10^{-4}M$ ) je izazivao dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke ( $p < 0.01$ ). ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $6.00 \pm 3.02 \times 10^{-6}M$  (slike 98a i 98b; tabela 10). Acetilholin nije ni pobuđivao ni uticao na spontane kontrakcije izolovanih preparata.

Betanehol (od  $1.60 \times 10^{-6}M$  do  $9.44 \times 10^{-5}M$ ) je izazivao dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke ( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $8.40 \pm 2.42 \times 10^{-6}M$  (slike 99a i 99b; tabela 10). Betanehol nije pobuđivao spontane kontrakcije, niti je na njih uticao.

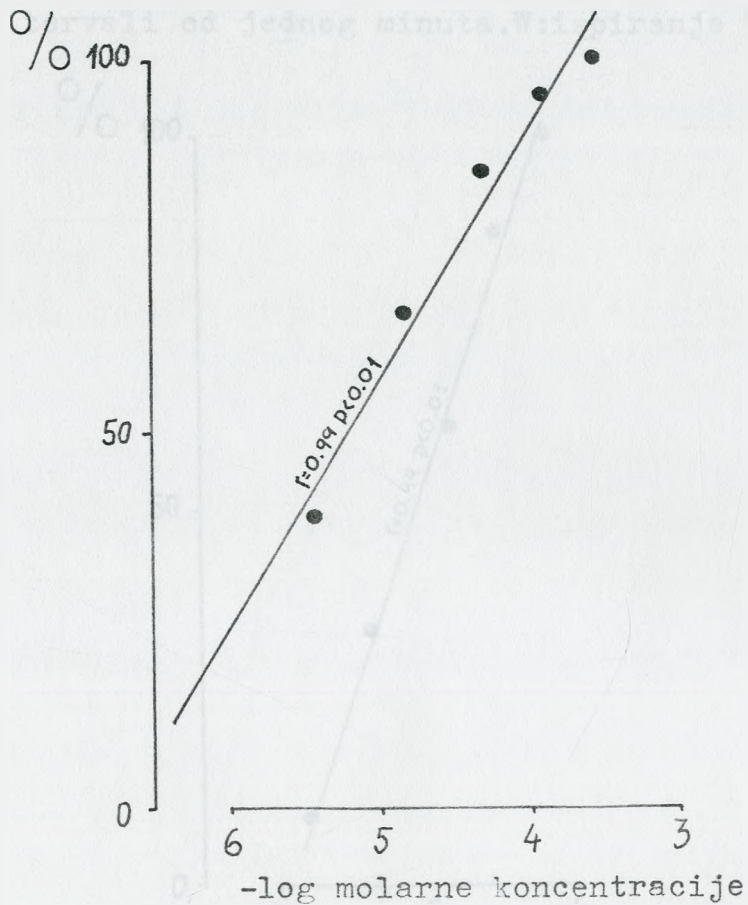
Karbahol (od  $5.40 \times 10^{-9}M$  do  $2.52 \times 10^{-7}M$ ) je dozno-zavisno izazivao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke ( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $2.03 \pm 0.12 \times 10^{-8}M$  (slike 100a i 100b; tabela 10). Karbahol nije pobuđivao spontane kontrakcije izolovanih preparata, niti je na njih uticao.

Pilokarpin (od  $3.20 \times 10^{-6}M$  do  $2.37 \times 10^{-4}M$ ) je izazivao dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke ( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za pilokarpin iznosi  $3.68 \pm 0.26 \times 10^{-5}M$  (slike 101a i 101b; tabela 10). Pilokarpin je u 50% preparata ili pobuđivao ili povećavao amplitudu spontanih kontrakcija, dok na njihovu učestalost nije uticao. Međutim, porast amplitude spontanih kontrakcija pod dejstvom pilokarpina nije bio dozno-zavistan ( $p > 0.05$ ).

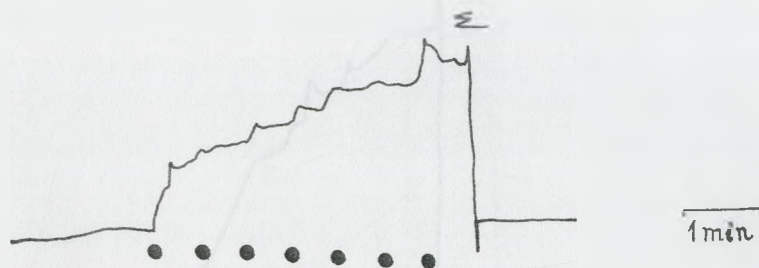




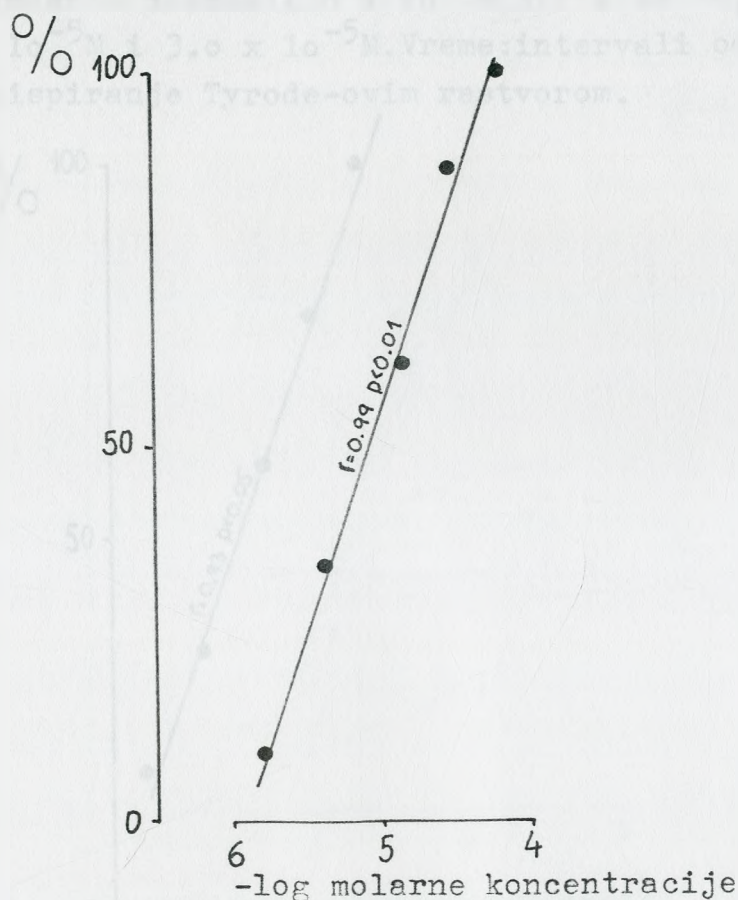
Slika 97. Spontana aktivnost izolovanog preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke.



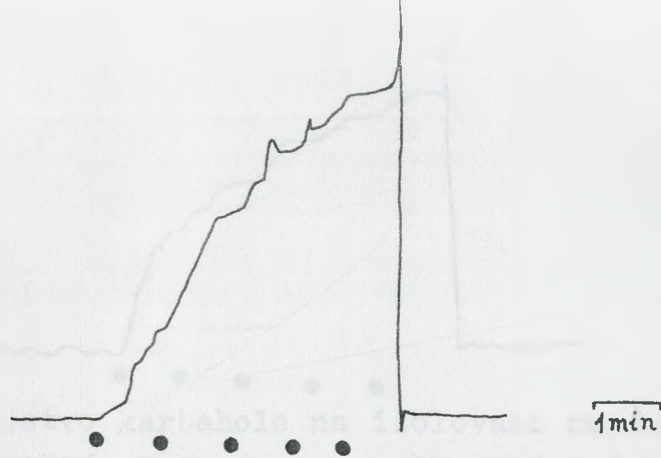
Slika 98a. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke na acetilholin. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.



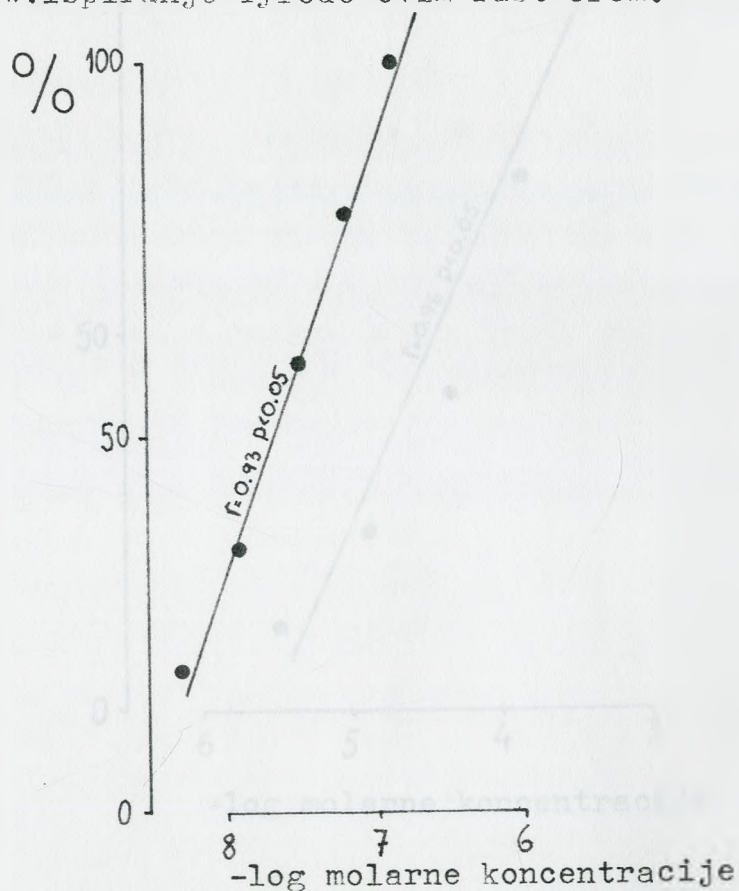
Slika 98b. Dejstvo acetilholina na izolovani preparat longitudinalnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka acetilholin je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.1 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $3.0 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $1.04 \times 10^{-5} \text{M}$ ,  $2.89 \times 10^{-5} \text{M}$ ,  $1.03 \times 10^{-4} \text{M}$ ,  $1.20 \times 10^{-4} \text{M}$  i  $2.10 \times 10^{-4} \text{M}$ . Vreme: intervali od jednog minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 99a. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke na betanehol. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.



Slika 99b. Dejstvo betanehola na izolovani preparat longitudinalnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka betanehol je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.6 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  $3.2 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  $9.6 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  $1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$  i  $3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ . Vreme: intervali od jednog minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.

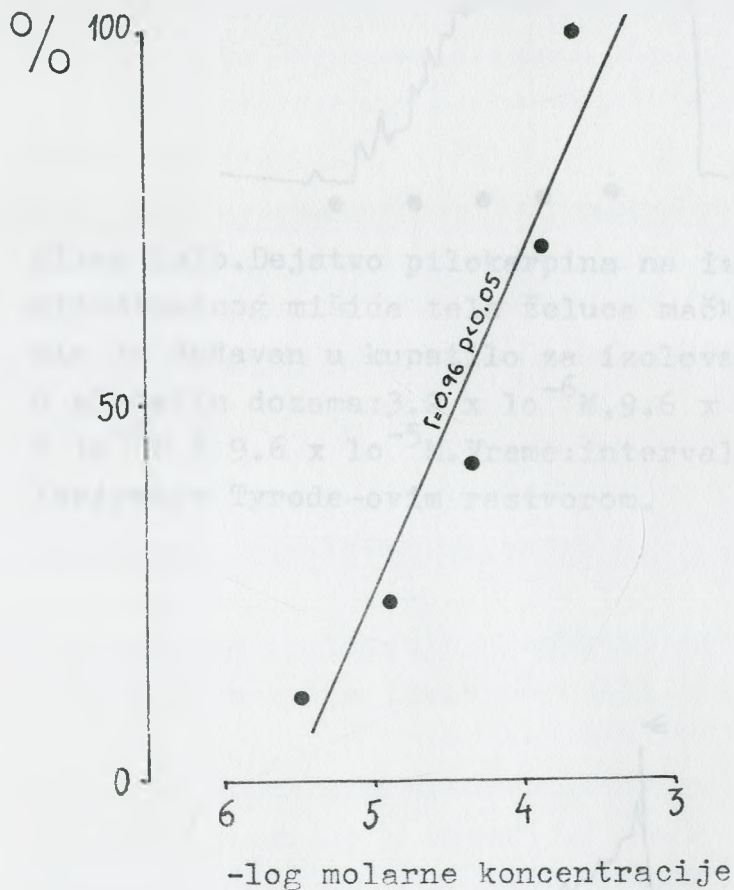


Slika 100a. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke na karbahol. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

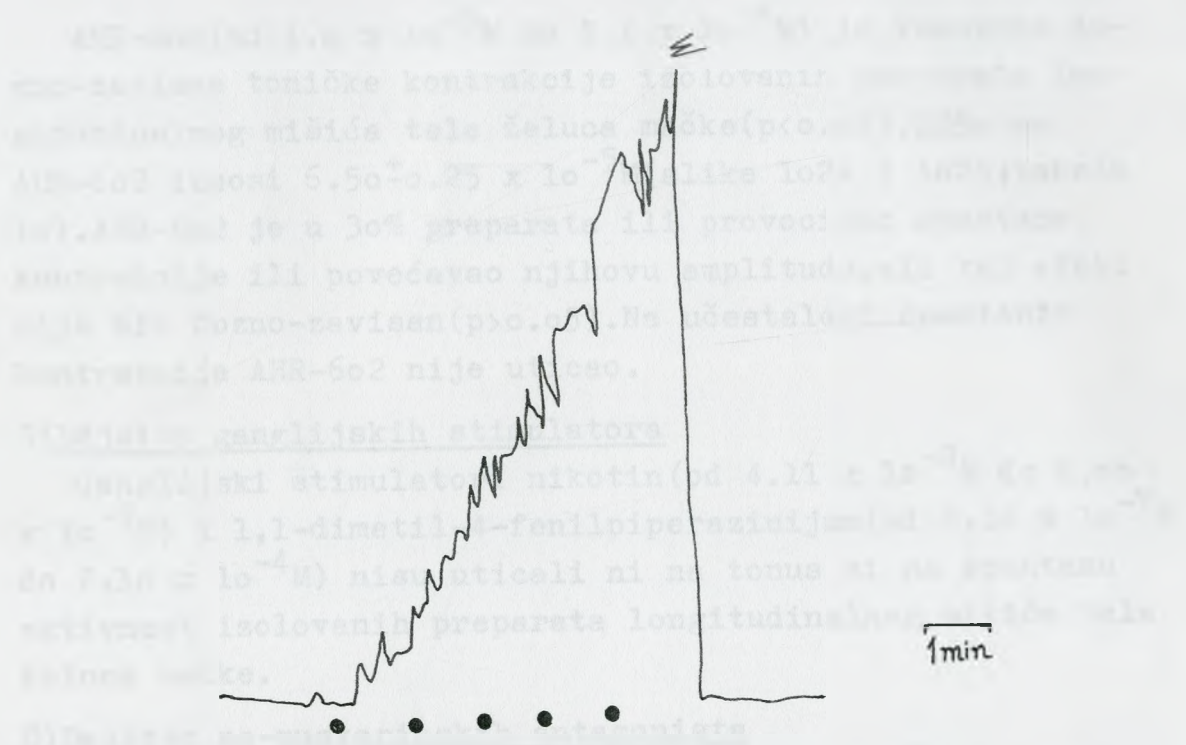




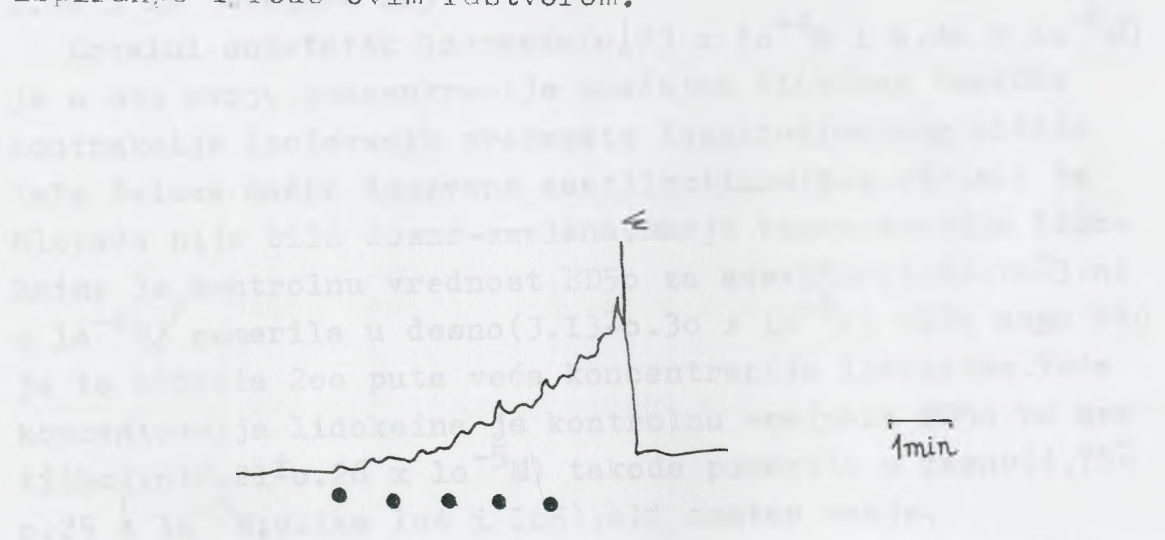
Slika loob. Dejstvo karbahola na izolovani preparat longitudinalnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka karbahol je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $14.4 \times 10^{-9} \text{M}$ ,  $2.0 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $3.6 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $7.2 \times 10^{-8} \text{M}$  i  $1.1 \times 10^{-7} \text{M}$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika lola. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke na pilokarpin. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.



Slika 101b. Dejstvo pilokarpina na izolovani preparat longitudinalnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka pilokarpin je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $3.2 \times 10^{-6}M$ ,  $9.6 \times 10^{-6}M$ ,  $3.2 \times 10^{-5}M$ ,  $9.6 \times 10^{-5}M$  i  $9.6 \times 10^{-5}M$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.



Slika 102a. Dejstvo AHR-602 na izolovani preparat longitudinalnog mišića tela želuca mačke. Kod tačaka AHR-602 je dodavan u kupatilo za izolovani organ kumulativno u sledećim dozama:  $1.0 \times 10^{-5}M$ ,  $2.0 \times 10^{-5}M$ ,  $2.0 \times 10^{-5}M$ ,  $6.0 \times 10^{-5}M$  i  $2.0 \times 10^{-4}M$ . Vreme: intervali od 1-og minuta. W: ispiranje Tyrode-ovim rastvorom.

AHR-602(od  $1.0 \times 10^{-5}M$  do  $5.1 \times 10^{-4}M$ ) je izazivao dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke( $p < 0.05$ ). ED<sub>50</sub> za AHR-602 iznosi  $6.50 \pm 0.25 \times 10^{-5}M$ (slike 102a i 102b; tabela 10). AHR-602 je u 30% preparata ili provocirao spontane kontrakcije ili povećavao njihovu amplitudu, ali taj efekt nije bio dozno-zavisan( $p > 0.05$ ). Na učestalost spontanijh kontrakcija AHR-602 nije uticao.

#### C) Dejstvo ganglijskih stimulatora

Ganglijski stimulatori nikotin(od  $4.11 \times 10^{-8}M$  do  $2.06 \times 10^{-3}M$ ) i 1,1-dimetil-4-fenilpiperazinijum(od  $2.10 \times 10^{-7}M$  do  $2.10 \times 10^{-4}M$ ) nisu uticali ni na tonus ni na spontanu aktivnost izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke.

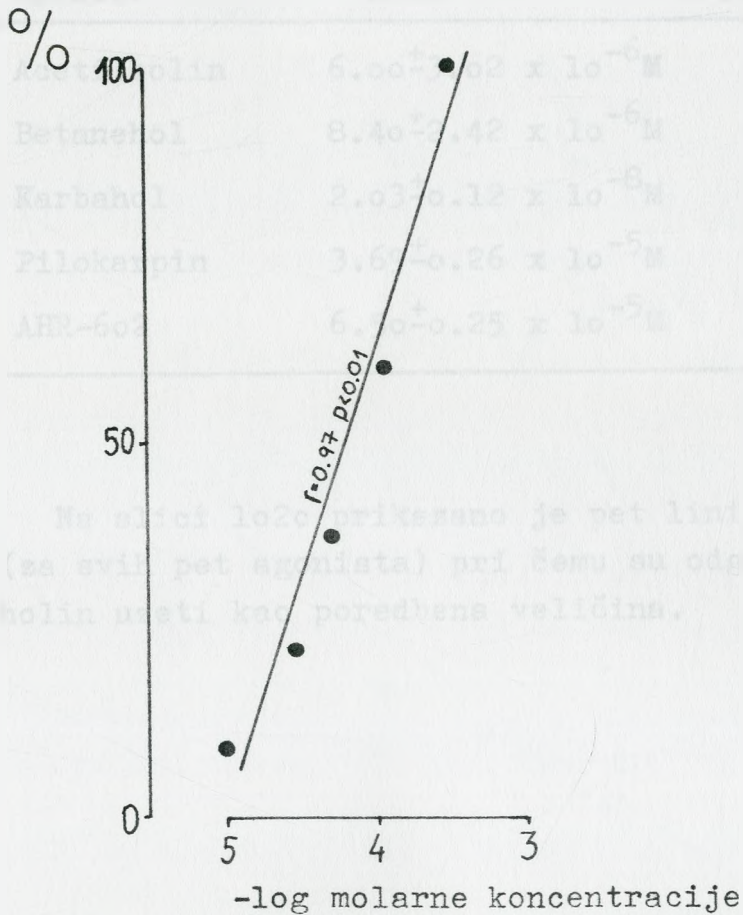
#### D) Dejstvo ne-muskarinskih antagonista

Ganglijski blokator mekamilamin( $1.62 \times 10^{-5}M$ ) je značajno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom( $p < 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $6.70 \pm 3.01 \times 10^{-6}M$ ) mekamilamin je pomerio u desno:  $9.48 \pm 0.31 \times 10^{-5}M$ (slika 103).

Lokalni anestetik lidokain( $0.23 \times 10^{-4}M$  i  $0.46 \times 10^{-2}M$ ) je u obe svoje koncentracije značajno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom( $p < 0.05$ ), ali ta blokada nije bila dozno-zavisna. Manja koncentracija lidokaina je kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin( $6.70 \pm 3.01 \times 10^{-6}M$ ) pomerila u desno( $3.13 \pm 0.30 \times 10^{-5}M$ ) više nego što je to učinila 200 puta veća koncentracija lidokaina. Veća koncentracija lidokaina je kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin( $2.21 \pm 0.26 \times 10^{-5}M$ ) takođe pomerila u desno( $4.75 \pm 0.25 \times 10^{-5}M$ ; slike 104 i 105), ali znatno manje.

Blokator alfa-adrenergičkih receptora fentolamin( $2.1 \times 10^{-7}M$ ) nije uticao na kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom( $p > 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $6.70 \pm 3.01 \times 10^{-6}M$ ) fentolamin je neznatno pomerio u desno:  $9.80 \pm 3.10 \times 10^{-6}M$ (slika 106).





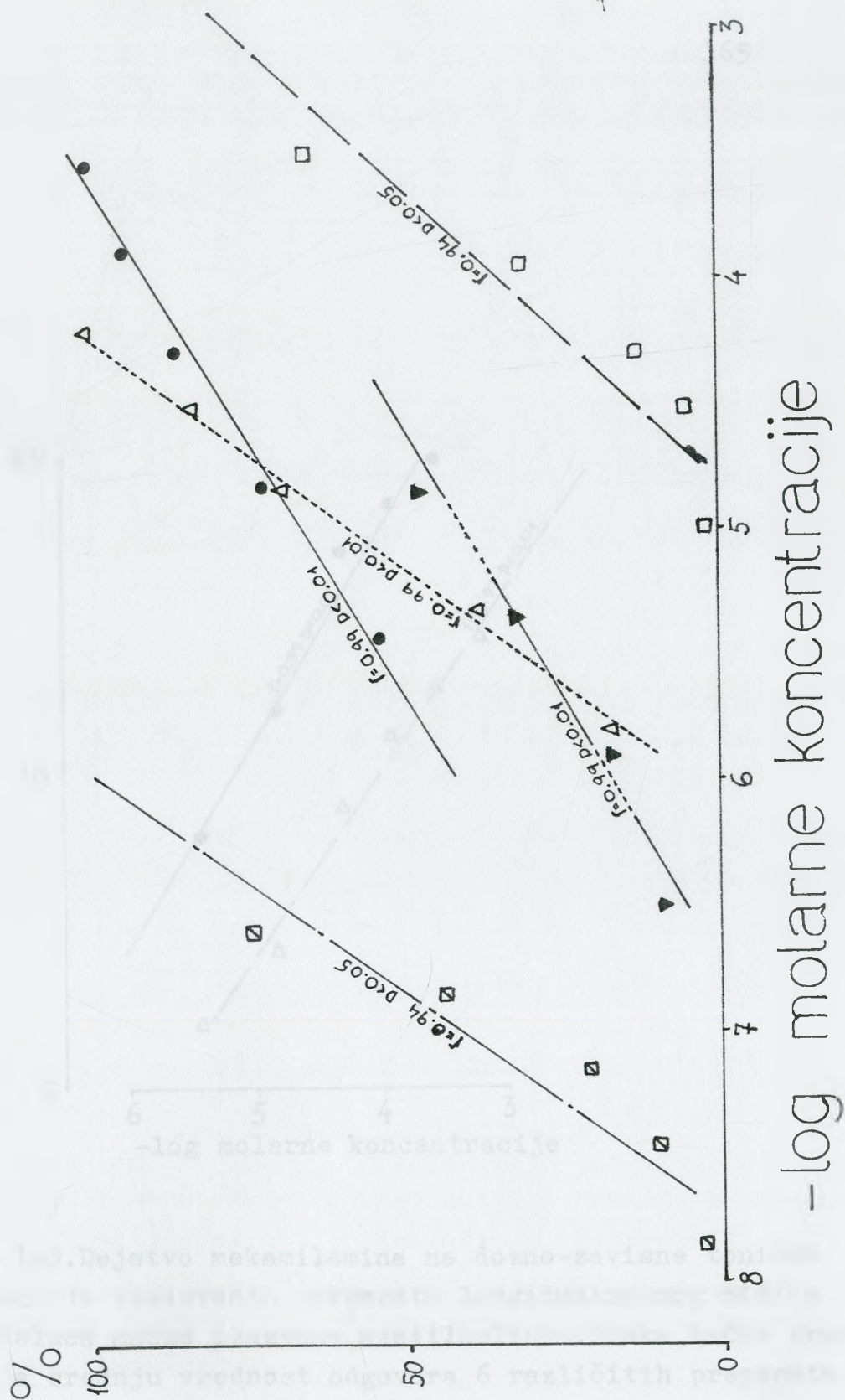
Na slici 102b prikazano je pet linija vanjskih mišića (sa svih pet strana) pri čemu su odgovori na holin ueti kao poređbena veličina.

Slika 102b. Dozno-zavisan odgovor izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke na AHR-602. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

Tabela 10. Upoređenje ED50 vrednosti za svih pet agonista, pri čemu je ED50 vrednost za acetilholin poredbena veličina. Longitudinalni mišić tela želuca mačke.

Agonist	ED50	ED50/ED50 Ach
Acetilholin	$6.00 \pm 3.02 \times 10^{-6} \text{ M}$	1
Betanehol	$8.40 \pm 2.42 \times 10^{-6} \text{ M}$	1.40
Karbahol	$2.03 \pm 0.12 \times 10^{-8} \text{ M}$	0.0034
Pilokarpin	$3.69 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{ M}$	6.15
AHR-602	$6.50 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{ M}$	10.83

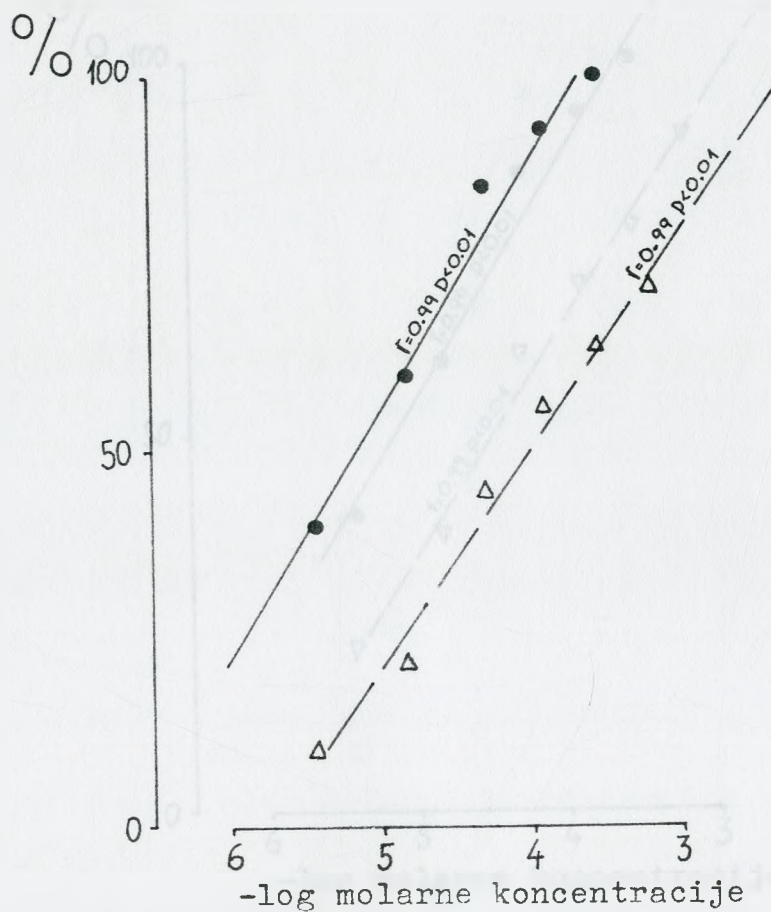
Na slici 102c prikazano je pet linija doza-odgovor (za svih pet agonista) pri čemu su odgovori na acetilholin uzeti kao poredbena veličina.



Slika 102c. Linije doza-odgovor za svih pet agonista, pri čemu su odgovori na acetilholin poredbena veličina. Longitudinalni mišić tela želuca mačke. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost 6 eksperimentalnih odgovora.

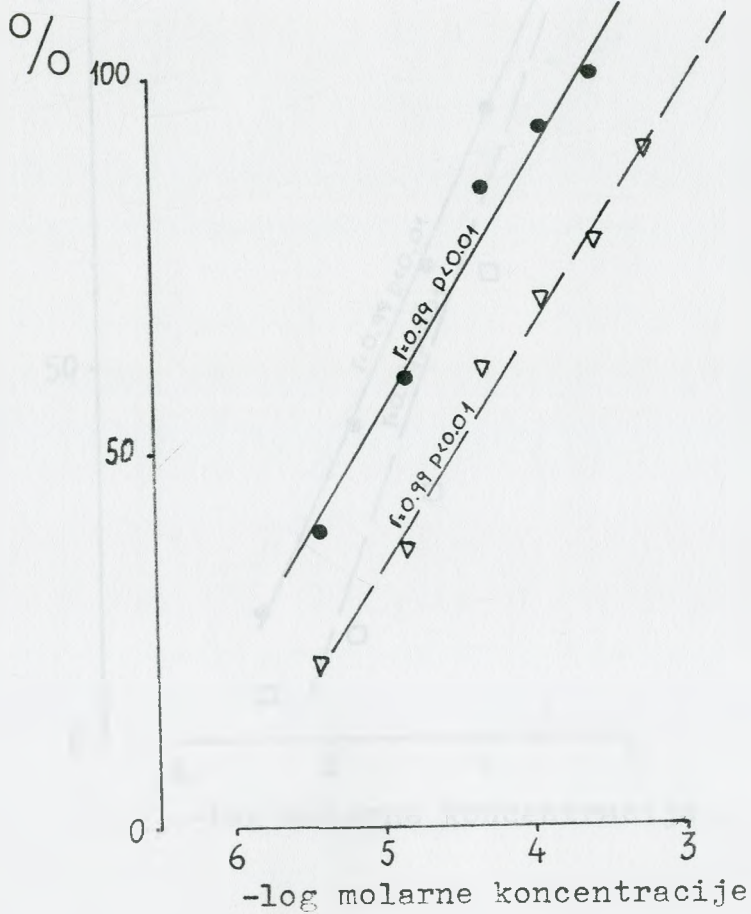
- |                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| ————— (●) Acetilholin | ----- (▼) Pilokarpin |
| ----- (Δ) Betanehol   | ----- (◻) AHR-602    |
| ————— (◻) Karbahol    |                      |





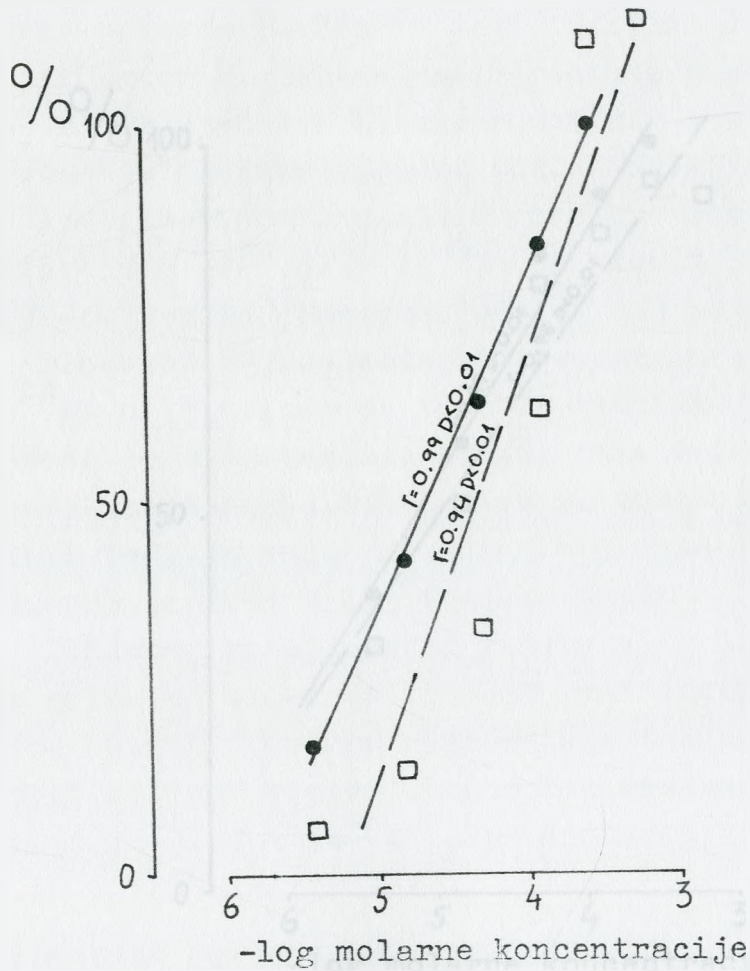
Slika 103. Dejstvo mekamilamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (Δ) Acetilholin +  $1.62 \times 10^{-5} \text{ M}$  mekamilamina



Slika 104. Dejstvo manje koncentracije lidokaina na doznazavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

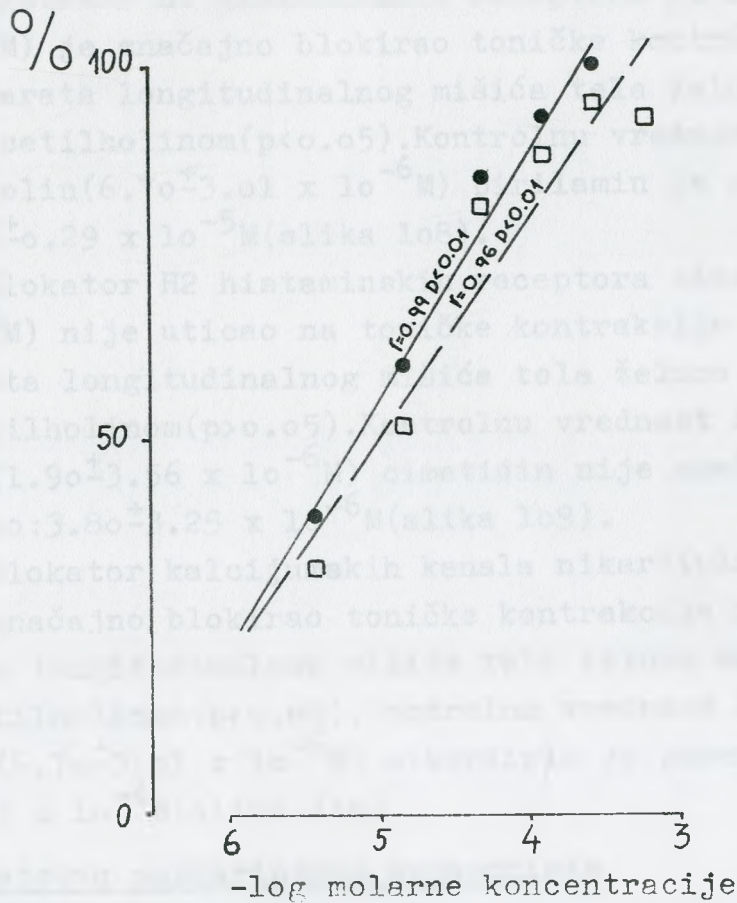
- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (▽) Acetilholin +  $0.23 \times 10^{-4} M$  lidokaina



Slika 105. Deјstvo veće koncentracije lidokaina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

—————(●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $0.46 \times 10^{-2} M$  lidokaina





Slika 106. Dejstvo fentolamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $2.1 \times 10^{-7}$  M fentolamina

Blokator beta-adrenergičkih receptora propranolol ( $0.23 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je značajno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $6.70 \pm 3.01 \times 10^{-6} \text{M}$ ) propranolol je pomerio u desno:  $1.92 \pm 0.29 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 107).

Blokator H<sub>1</sub> histaminskih receptora pirilamin ( $1.67 \times 10^{-7} \text{M}$ ) je značajno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $6.70 \pm 3.01 \times 10^{-6} \text{M}$ ) pirilamin je pomerio u desno:  $3.38 \pm 0.29 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 108).

Blokator H<sub>2</sub> histaminskih receptora cimetidin ( $0.26 \times 10^{-6} \text{M}$ ) nije uticao na toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p > 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $1.90 \pm 3.56 \times 10^{-6} \text{M}$ ) cimetidin nije značajno pomerio u desno:  $3.80 \pm 3.25 \times 10^{-6} \text{M}$  (slika 109).

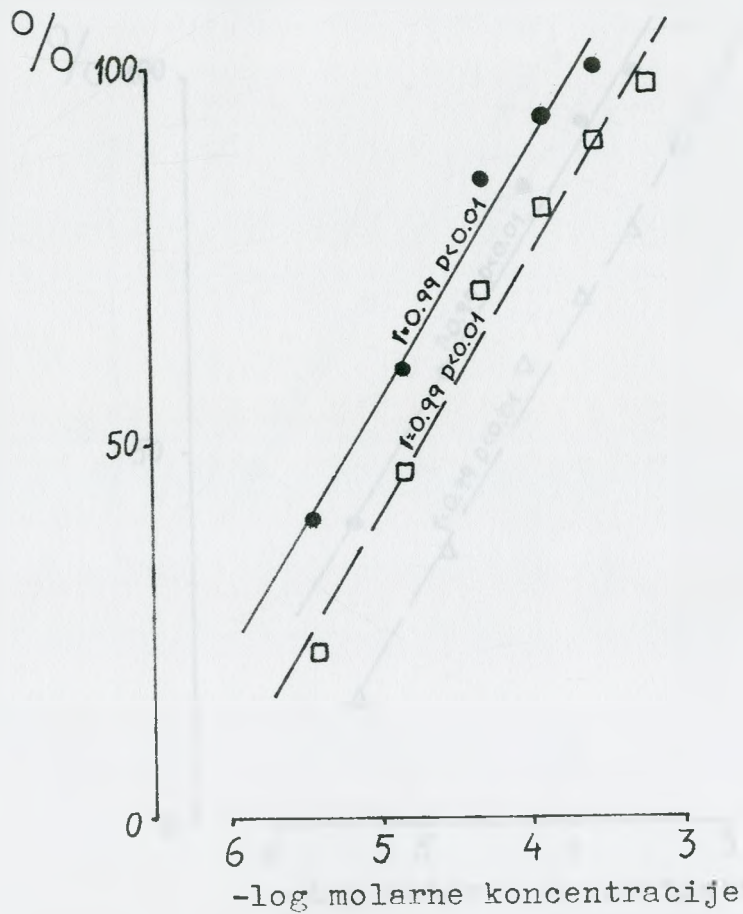
Blokator kalcijumskih kanala nikardipin ( $1.29 \times 10^{-8} \text{M}$ ) je značajno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin ( $6.70 \pm 3.01 \times 10^{-6} \text{M}$ ) nikardipin je pomerio u desno:  $3.69 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$  (slika 110).

#### E) Dejstvo muskarinskih antagonista

I) Dejstvo blokatora muskarinskih receptora na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom

a) Neselektivan blokator muskarinskih receptora

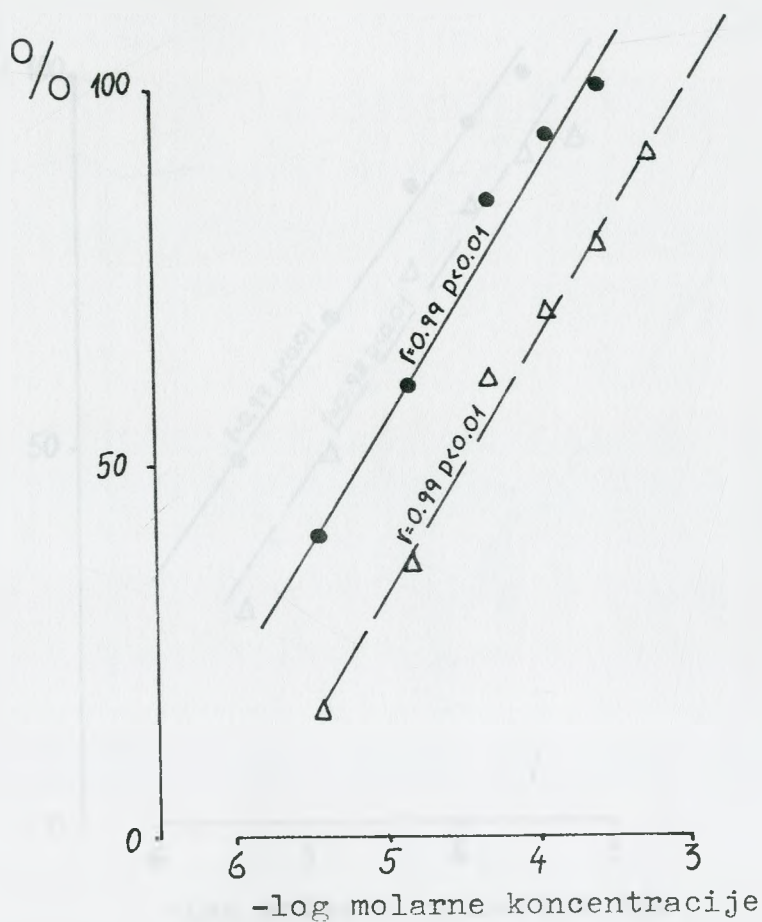
Atropin ( $0.10 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.20 \times 10^{-7} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $6.90 \pm 2.95 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-8} \text{M}$  atropina ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $8.76 \pm 0.32 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$  atropina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $9.63 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.20 \times 10^{-7} \text{M}$  atropina ED<sub>50</sub> za



Slika 107. Dejstvo propranolola na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

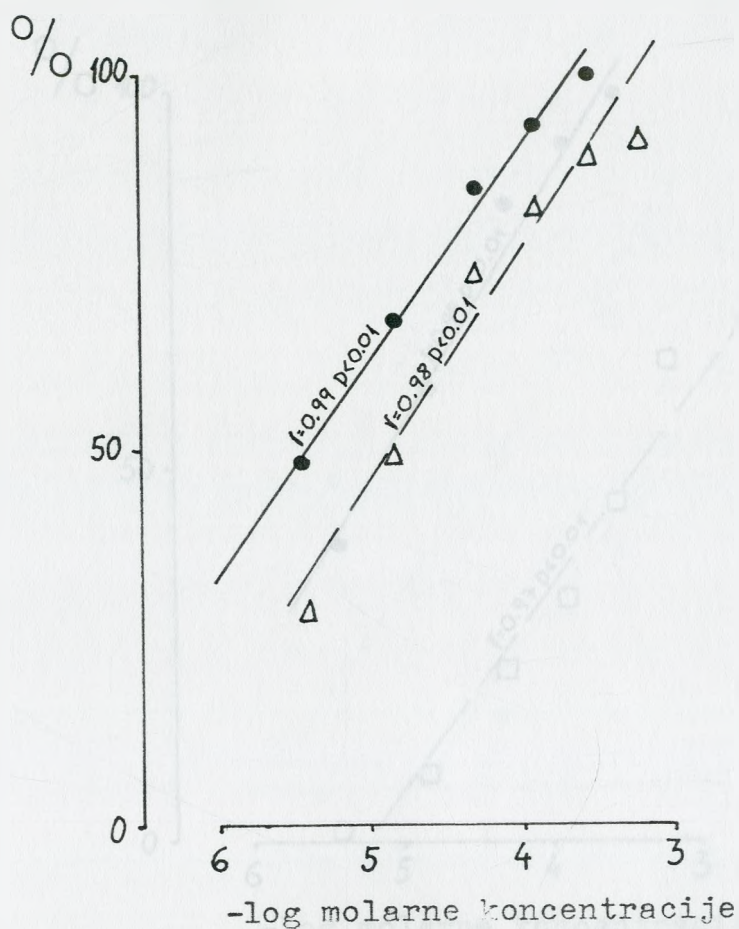
- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - (□) Acetilholin +  $0.23 \times 10^{-6} M$  propranolola





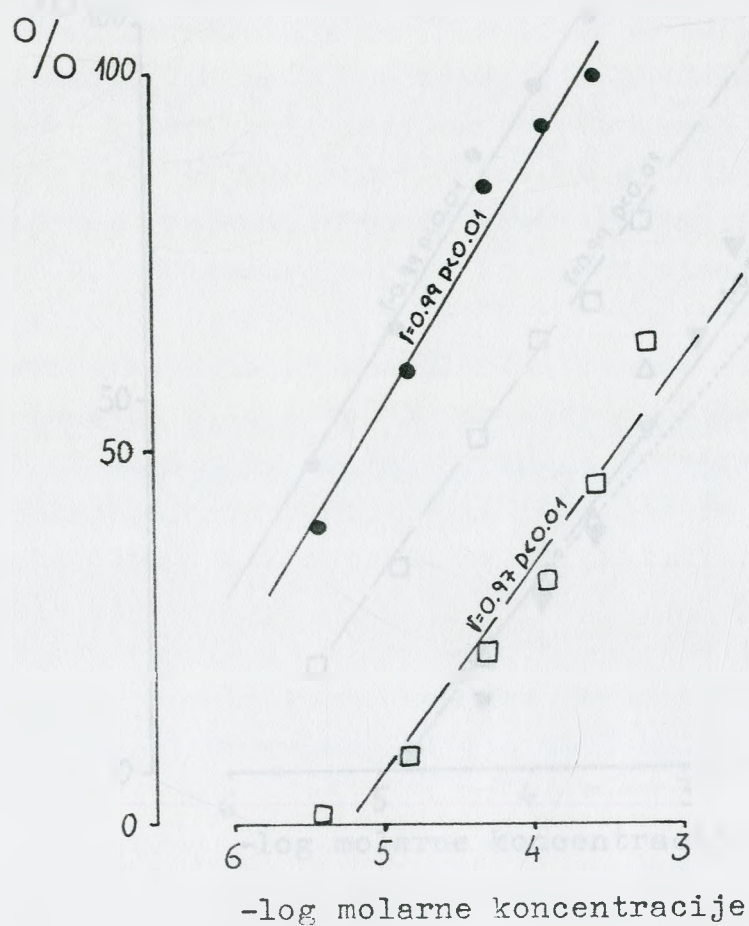
Slika 108. Dejstvo pirlamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - (Δ) Acetilholin + 1.67 x 10<sup>-7</sup> M pirlamina



Slika 109. Dejstvo cimetidina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

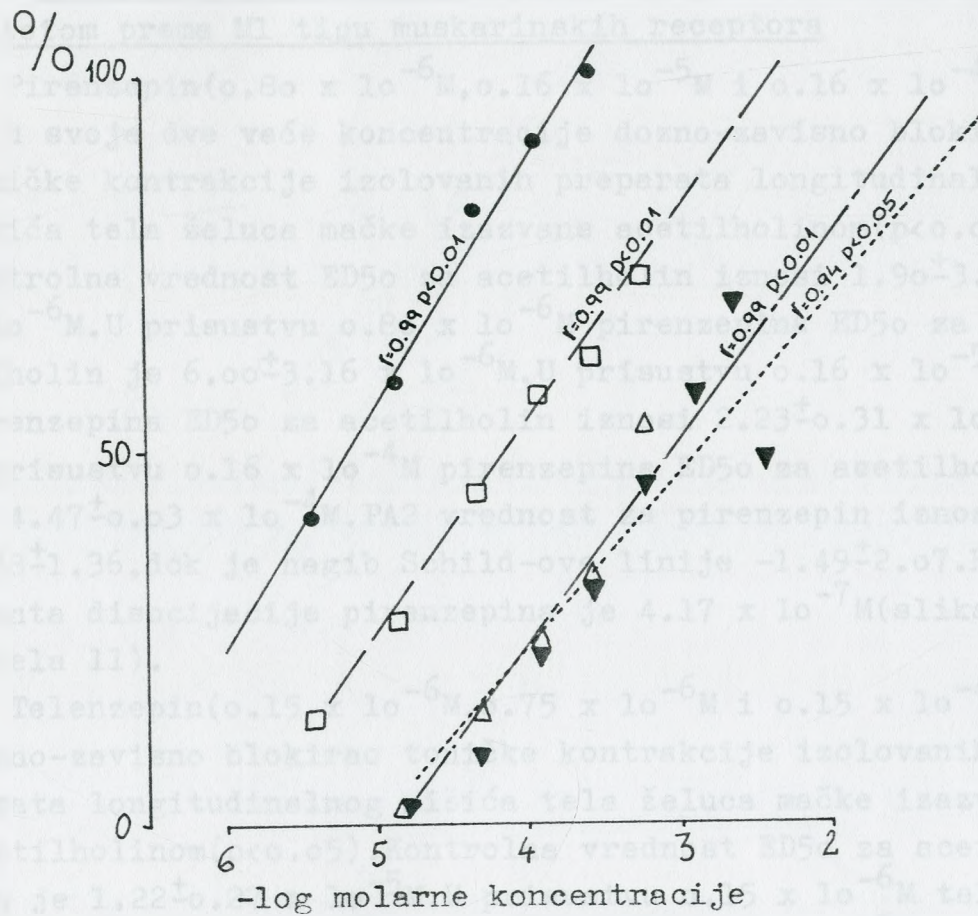
- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - (Δ) Acetilholin +  $0.26 \times 10^{-6}$  M cimetidina



Slika 110. Dejstvo nikardipina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola  
 - - - - - (□) Acetilholin +  $1.29 \times 10^{-8}$  M nikardipina





Slika 111. Dejstvo atropina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- (□) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-8}$  M atropina
- (Δ) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-7}$  M atropina
- ..... (▼) Acetilholin +  $0.20 \times 10^{-7}$  M atropina

acetilholin iznosi  $1.36 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA2 vrednost za atropin iznosi  $10.09 \pm 3.07$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.00 \pm 1.60$ . Konstanta disocijacije atropina je  $8.13 \times 10^{-11} \text{M}$  (slika 111; tabela 11).

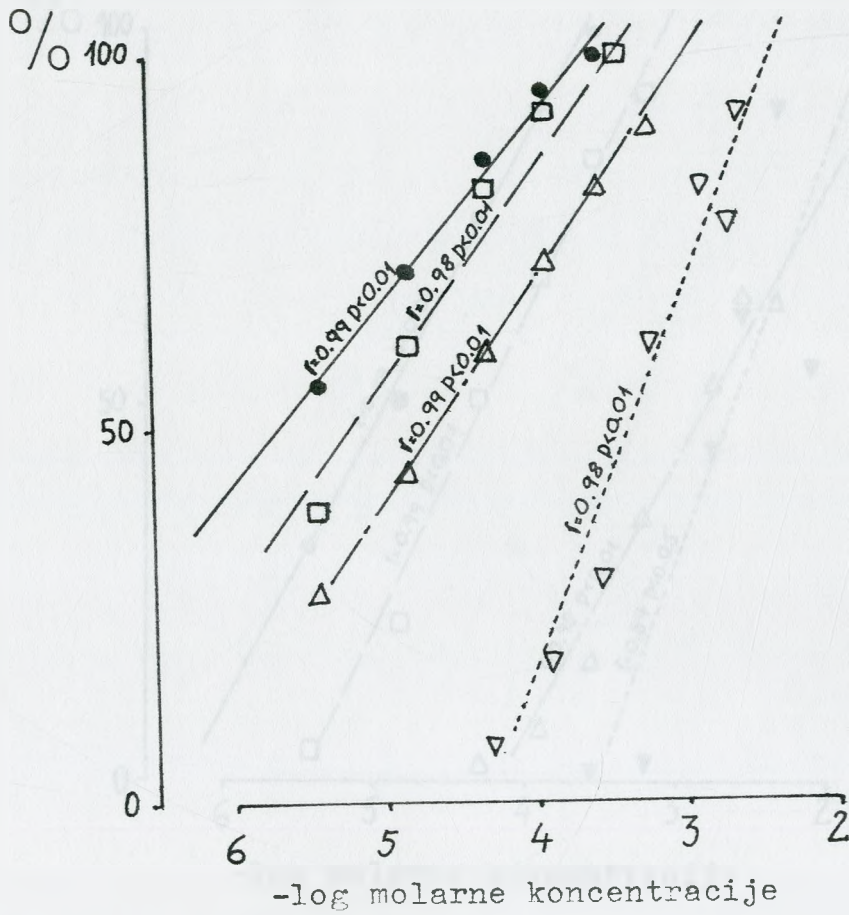
b) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M1 tipu muskarinskih receptora

Pirenzepin ( $0.80 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $0.16 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $0.16 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je u svoje dve veće koncentracije dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za acetilholin iznosi  $1.90 \pm 3.56 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.80 \times 10^{-6} \text{M}$  pirenzepina ED50 za acetilholin je  $6.00 \pm 3.16 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-5} \text{M}$  pirenzepina ED50 za acetilholin iznosi  $2.23 \pm 0.31 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-4} \text{M}$  pirenzepina ED50 za acetilholin je  $4.47 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA2 vrednost za pirenzepin iznosi  $6.38 \pm 1.36$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.49 \pm 2.07$ . Konstanta disocijacije pirenzepina je  $4.17 \times 10^{-7} \text{M}$  (slika 112; tabela 11).

Telenzepin ( $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.15 \times 10^{-4} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za acetilholin je  $1.22 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$  telenzepina ED50 za acetilholin iznosi  $5.34 \pm 0.27 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$  telenzepina ED50 za acetilholin je  $1.60 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-4} \text{M}$  telenzepina ED50 za acetilholin iznosi  $2.50 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA2 vrednost za telenzepin iznosi  $8.00 \pm 19.30$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.80 \pm 6.88$ . Konstanta disocijacije telenzepina je  $1.00 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 113; tabela 11).

Triheksifenidil ( $0.20 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.10 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $0.50 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.20 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za acetilholin iznosi  $6.20 \pm 1.26 \times 10^{-6} \text{M}$ . U pri-

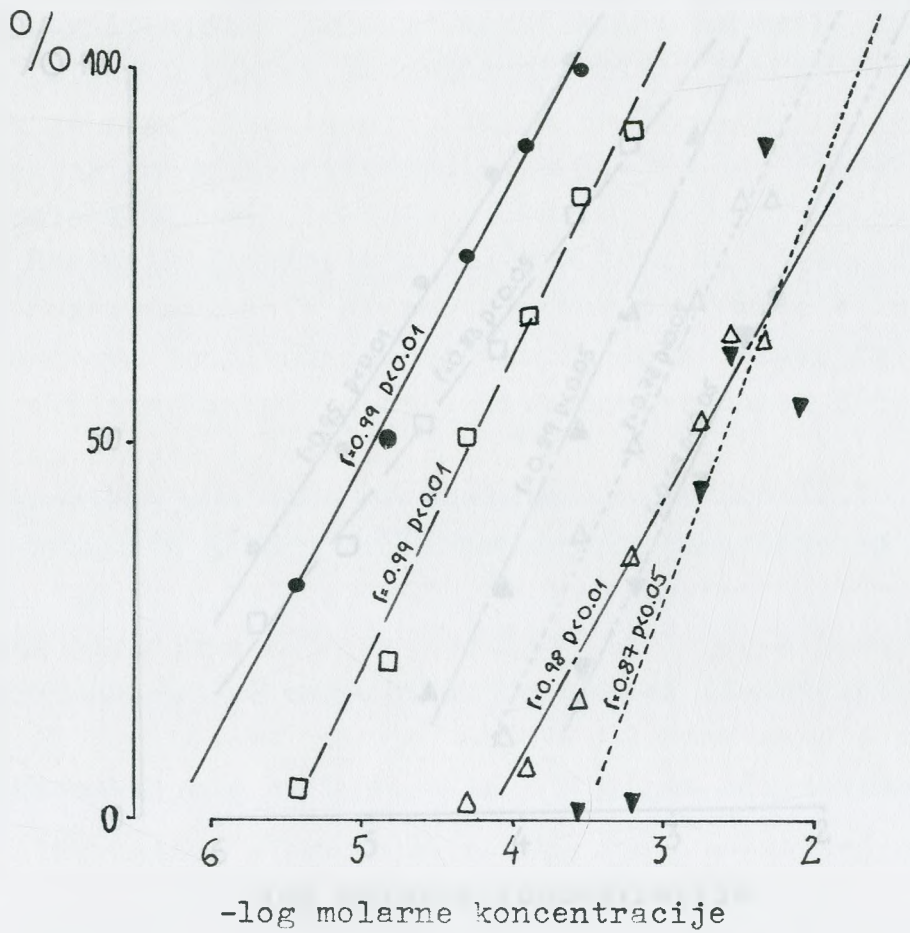




Slika 112. Dejstvo pirenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

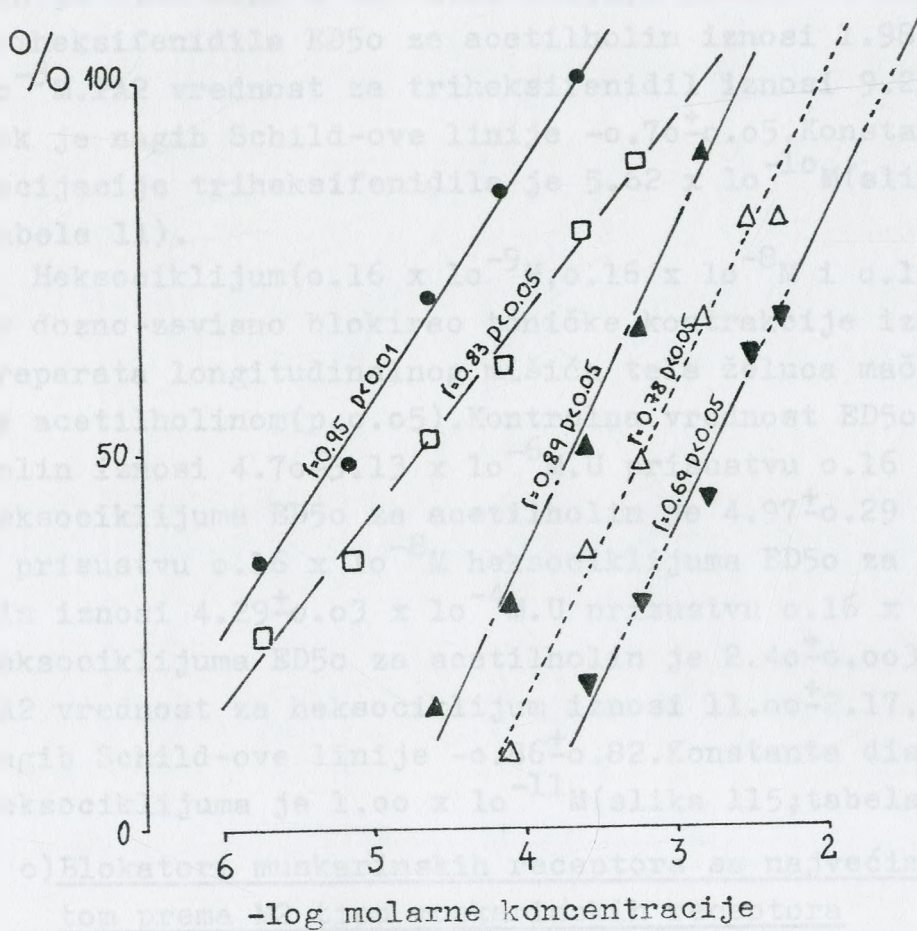
- (●) Acetilholin - kontrola
- (□) Acetilholin +  $0.80 \times 10^{-6} M$  pirenzepina
- (△) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-5} M$  pirenzepina
- ..... (▽) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-4} M$  pirenzepina





Slika 113. Dejstvo telenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Sva tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.15 \times 10^{-6}$  M telenzepina
- - - - - (Δ) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-6}$  M telenzepina
- ..... (▼) Acetilholin +  $0.15 \times 10^{-4}$  M telenzepina



Slika 114. Dejstvo triheksifenidila na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- (□) Acetilholin +  $0.20 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila
- (▲) Acetilholin +  $0.10 \times 10^{-6}$  M triheksifenidila
- (△) Acetilholin +  $0.50 \times 10^{-6}$  M triheksifenidila
- (▼) Acetilholin +  $0.20 \times 10^{-5}$  M triheksifenidila



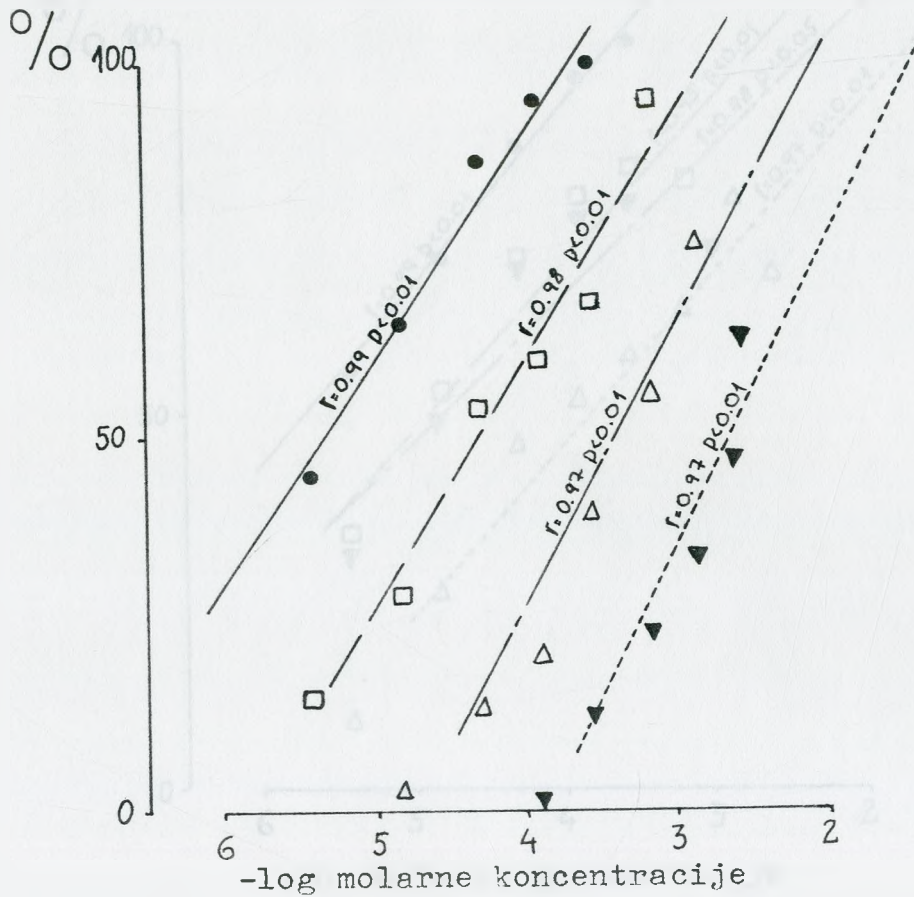
sustvu  $0.20 \times 10^{-8} \text{ M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.16^{+0.16} \times 10^{-5} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-6} \text{ M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $2.24^{+0.01} \times 10^{-4} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.50 \times 10^{-6} \text{ M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $6.88^{+0.02} \times 10^{-4} \text{ M}$ . Na kraju, u prisustvu  $0.20 \times 10^{-5} \text{ M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.98^{+0.002} \times 10^{-3} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za triheksifenidil iznosi  $9.25^{+0.18}$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.70^{+0.05}$ . Konstanta disocijacije triheksifenidila je  $5.62 \times 10^{-10} \text{ M}$  (slika 114; tabela 11).

Heksociklijum ( $0.16 \times 10^{-9} \text{ M}$ ,  $0.16 \times 10^{-8} \text{ M}$  i  $0.16 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $4.70^{+3.13} \times 10^{-6} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-9} \text{ M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $4.97^{+0.29} \times 10^{-5} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-8} \text{ M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $4.29^{+0.03} \times 10^{-4} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-7} \text{ M}$  heksociklijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.40^{+0.003} \times 10^{-3} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za heksociklijum iznosi  $11.00^{+2.17}$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.86^{+0.82}$ . Konstanta disocijacije heksociklijuma je  $1.00 \times 10^{-11} \text{ M}$  (slika 115; tabela 11).

c) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M<sub>2</sub> tipu muskarinskih receptora

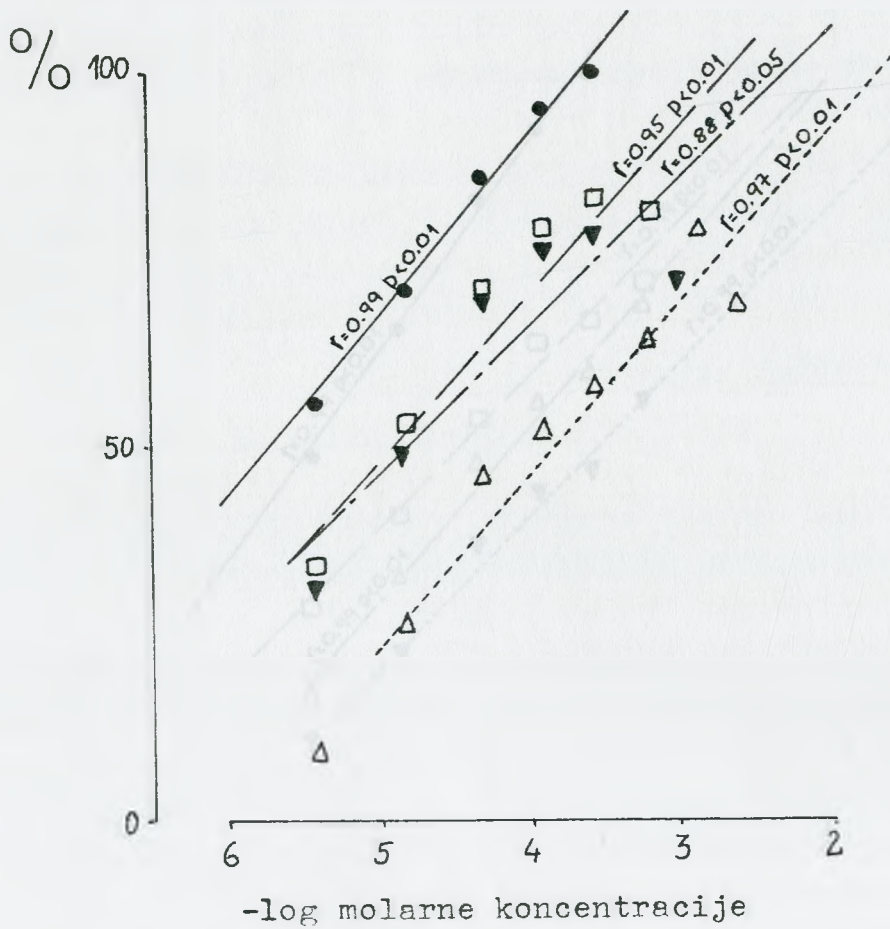
Galamin ( $0.70 \times 10^{-7} \text{ M}$ ,  $0.70 \times 10^{-6} \text{ M}$  i  $0.70 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.90^{+3.56} \times 10^{-6} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-7} \text{ M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.12^{+0.36} \times 10^{-5} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-6} \text{ M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $1.45^{+0.40} \times 10^{-5} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-5} \text{ M}$  galamina ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.42^{+0.03} \times 10^{-4} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za galamin iznosi  $9.26^{+5.23}$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.39^{+0.71}$ . Konstanta disocijacije galamina je  $5.50 \times 10^{-10} \text{ M}$  (slika 116; tabela 11).





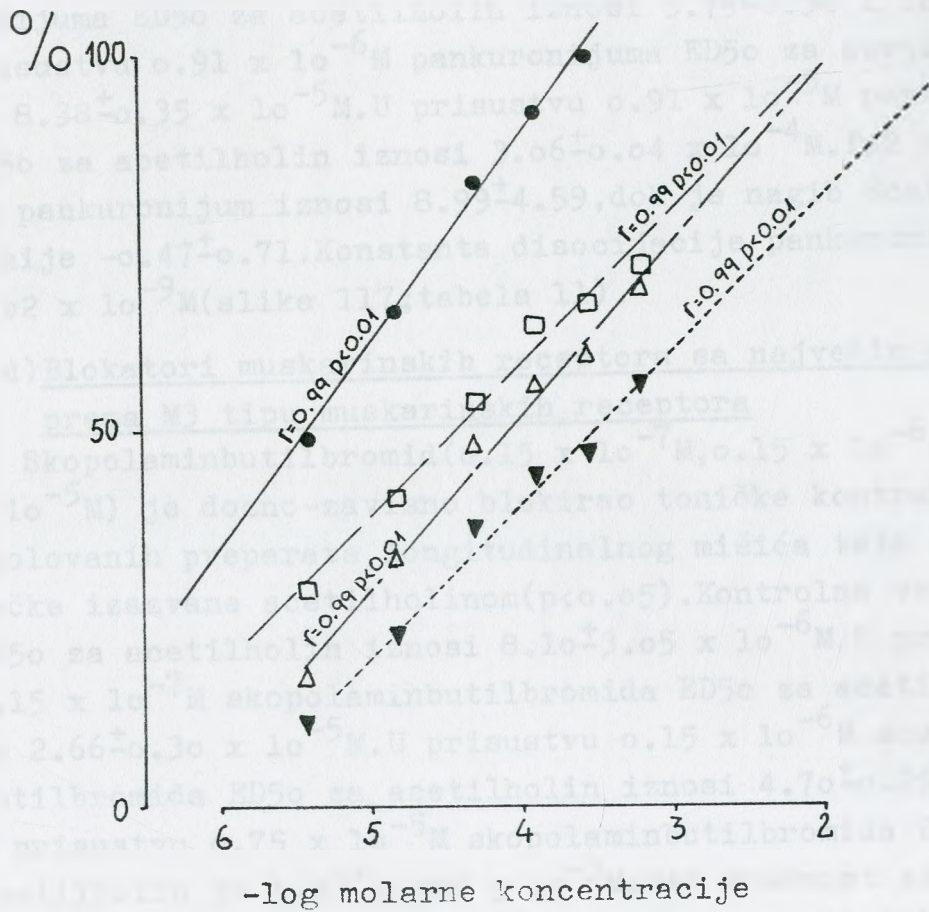
Slika 115. Dejstvo heksociklijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-9}$  M heksociklijuma
- · - · - (△) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- (▼) Acetilholin +  $0.16 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma



Slika 116. Dejstvo galamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-7}$  M galamina
- · - · - (▼) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-6}$  M galamina
- · · · · (Δ) Acetilholin +  $0.70 \times 10^{-5}$  M galamina



117. Deјstvo pankuronijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želudca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - - (□) Acetilholin +  $0.91 \times 10^{-7}$  M pankuronijuma
- ..... (Δ) Acetilholin +  $0.91 \times 10^{-6}$  M pankuronijuma
- · - · - (▼) Acetilholin +  $0.91 \times 10^{-5}$  M pankuronijuma

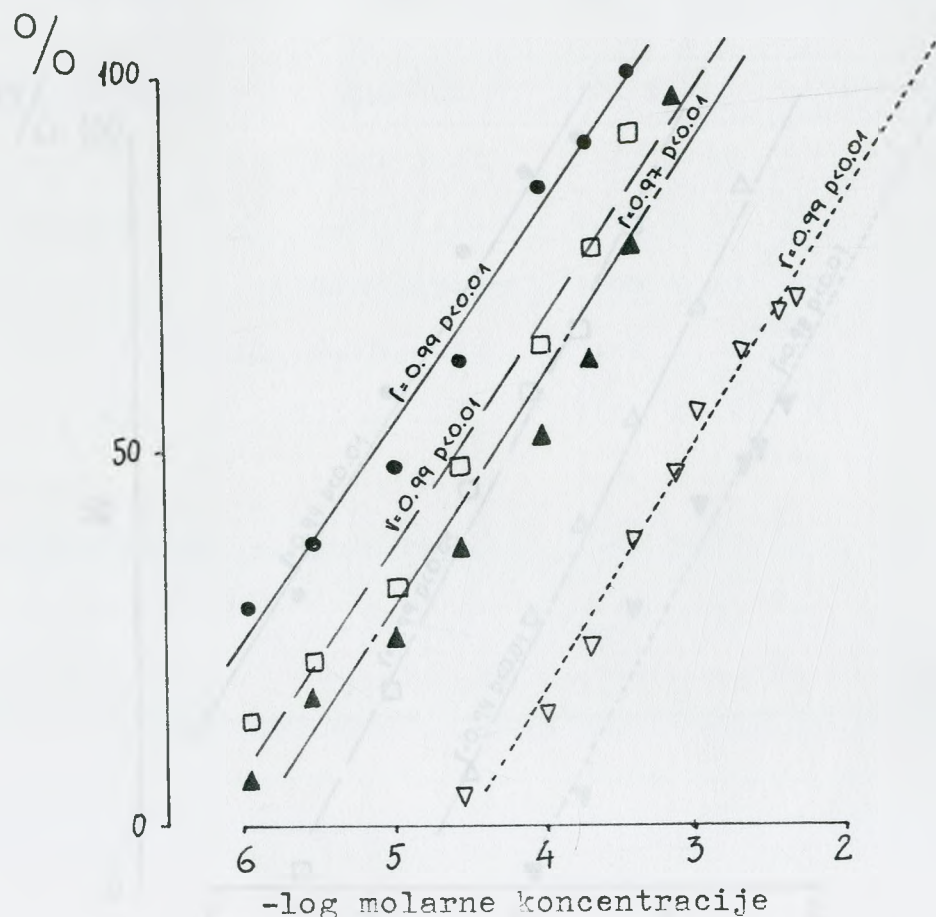


Pankuronijum ( $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.91 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.91 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $3.80 \pm 3.29 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $3.75 \pm 0.38 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.91 \times 10^{-6} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $8.38 \pm 0.35 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.91 \times 10^{-5} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $3.06 \pm 0.04 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pankuronijum iznosi  $8.99 \pm 4.59$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.47 \pm 0.71$ . Konstanta disocijacije pankuronijuma je  $1.02 \times 10^{-9} \text{M}$  (slika 117; tabela 11).

d) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M<sub>3</sub> tipu muskarinskih receptora

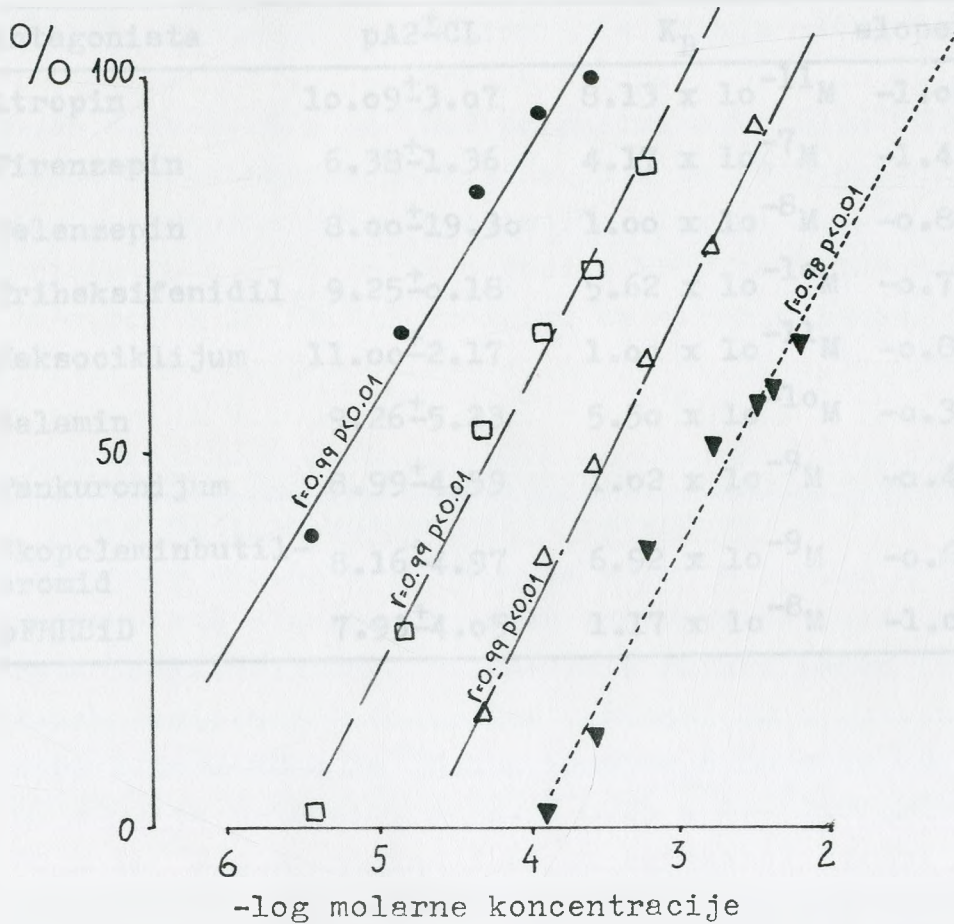
Skopolaminbutilbromid ( $0.15 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.75 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $8.10 \pm 3.05 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-7} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.66 \pm 0.30 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $4.70 \pm 0.29 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.75 \times 10^{-5} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $1.03 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za skopolaminbutilbromid iznosi  $8.16 \pm 4.97$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.67 \pm 1.72$ . Konstanta disocijacije skopolaminbutilbromida je  $6.92 \times 10^{-9} \text{M}$  (slika 118; tabela 11).

Para-fluoro-heksahidrosiladifenidol ( $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.85 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.34 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $6.00 \pm 3.02 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $5.77 \pm 0.28 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.85 \times 10^{-6} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin iznosi  $3.28 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{M}$ . U prisustvu  $0.34 \times 10^{-5} \text{M}$  pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za acetilholin je  $2.40 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pFHHSiD je  $7.93 \pm 4.05$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.01 \pm 2.20$ . Konstanta disocijacije pFHHSiD-a je  $1.17 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 119; tabela 11).



Slika 118. Dejstvo skopolaminbutilbromida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - (□) Acetilholin +  $0.15 \times 10^{-7} M$  skopolaminbutilbromida
- ..... (▲) Acetilholin +  $0.15 \times 10^{-6} M$  skopolaminbutilbromida
- · - · - (▽) Acetilholin +  $0.75 \times 10^{-5} M$  skopolaminbutilbromida



Slika 119. Dejstvo para-fluoro-heksahidrosiladifenidola na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Acetilholin - kontrola
- - - - (□) Acetilholin +  $0.85 \times 10^{-7} \text{ M pFHHSiD-a}$
- (△) Acetilholin +  $0.85 \times 10^{-6} \text{ M pFHHSiD-a}$
- ..... (▼) Acetilholin +  $0.34 \times 10^{-5} \text{ M pFHHSiD-a}$



Tabela 11. PA2 vrednosti, konstante disocijacije i nagibi Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Kao agonista korišćen je acetilholin. Longitudinalni mišić tela želuca mačke.

Antagonista	PA2 <sup>±</sup> CL	K <sub>B</sub>	slope <sup>±</sup> CL
Atropin	10.09 <sup>±</sup> 3.07	8.13 x 10 <sup>-11</sup> M	-1.00 <sup>±</sup> 1.60
Pirenzepin	6.38 <sup>±</sup> 1.36	4.17 x 10 <sup>-7</sup> M	-1.49 <sup>±</sup> 2.07
Telenzepin	8.00 <sup>±</sup> 19.30	1.00 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.80 <sup>±</sup> 6.88
Triheksifenidil	9.25 <sup>±</sup> 0.18	5.62 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.70 <sup>±</sup> 0.05
Heksociklijum	11.00 <sup>±</sup> 2.17	1.00 x 10 <sup>-11</sup> M	-0.86 <sup>±</sup> 0.82
Galamin	9.26 <sup>±</sup> 5.23	5.50 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.39 <sup>±</sup> 0.71
Pankuronijum	8.99 <sup>±</sup> 4.59	1.02 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.47 <sup>±</sup> 0.71
Skopolaminbutilbromid	8.16 <sup>±</sup> 4.97	6.92 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.67 <sup>±</sup> 1.72
pFHHSiD	7.93 <sup>±</sup> 4.05	1.17 x 10 <sup>-8</sup> M	-1.01 <sup>±</sup> 2.20

II) Dejstvo blokatora muskarinskih receptora na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom

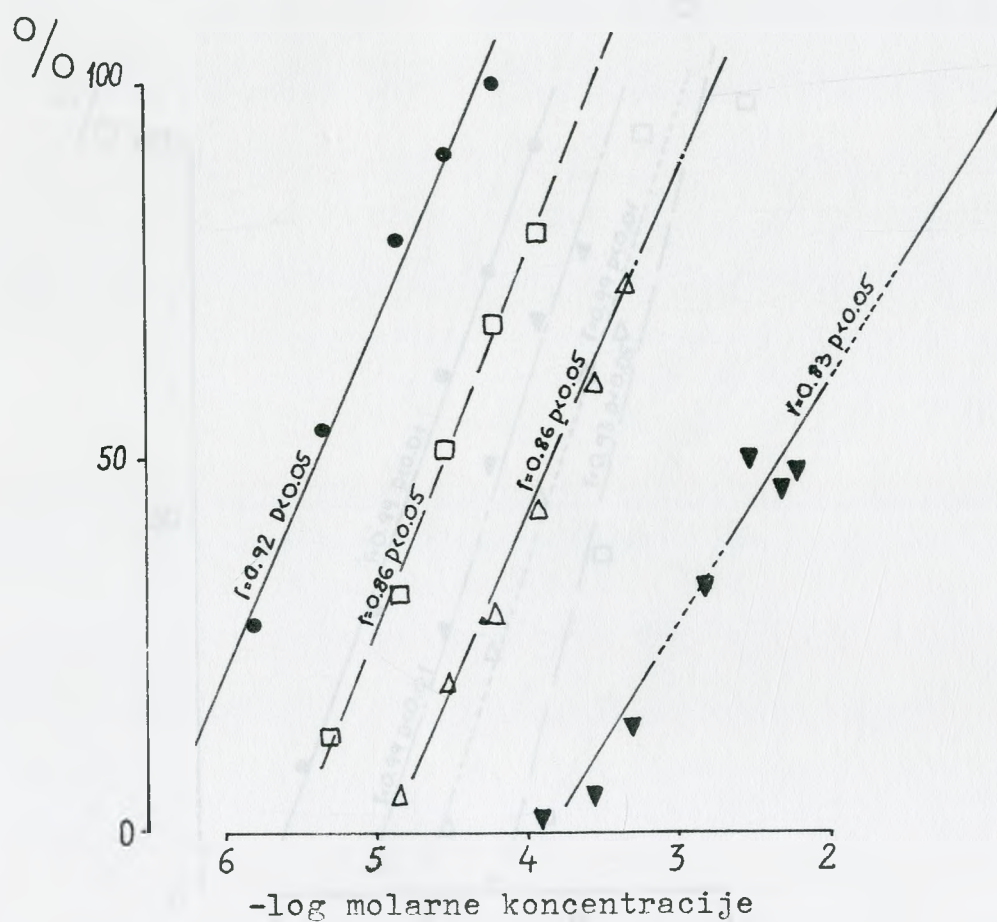
a) Neselektivni blokator muskarinskih receptora

Atropin ( $0.10 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $0.30 \times 10^{-8} \text{ M}$  i  $0.30 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $4.20 \pm 1.25 \times 10^{-6} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-8} \text{ M}$  atropina ED<sub>50</sub> za betanehol je  $2.95 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.30 \times 10^{-8} \text{ M}$  atropina ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $1.55 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.30 \times 10^{-7} \text{ M}$  atropina ED<sub>50</sub> za betanehol je  $5.22 \pm 0.001 \times 10^{-3} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za atropin iznosi  $9.52 \pm 0.25$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.56 \pm 0.30$ . Konstanta disocijacije atropina je  $3.02 \times 10^{-10} \text{ M}$  (slika 120; tabela 12).

b) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M1 tipu muskarinskih receptora

Pirenzepin ( $0.80 \times 10^{-7} \text{ M}$ ,  $0.80 \times 10^{-6} \text{ M}$  i  $0.16 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $2.40 \pm 2.83 \times 10^{-6} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.80 \times 10^{-7} \text{ M}$  pirenzepina ED<sub>50</sub> za betanehol je  $2.63 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.80 \times 10^{-6} \text{ M}$  pirenzepina ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $6.59 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-5} \text{ M}$  pirenzepina ED<sub>50</sub> za betanehol je  $1.43 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pirenzepin iznosi  $8.20 \pm 5.55$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.58 \pm 1.66$ . Konstanta disocijacije pirenzepina je  $6.31 \times 10^{-9} \text{ M}$  (slika 121; tabela 12).

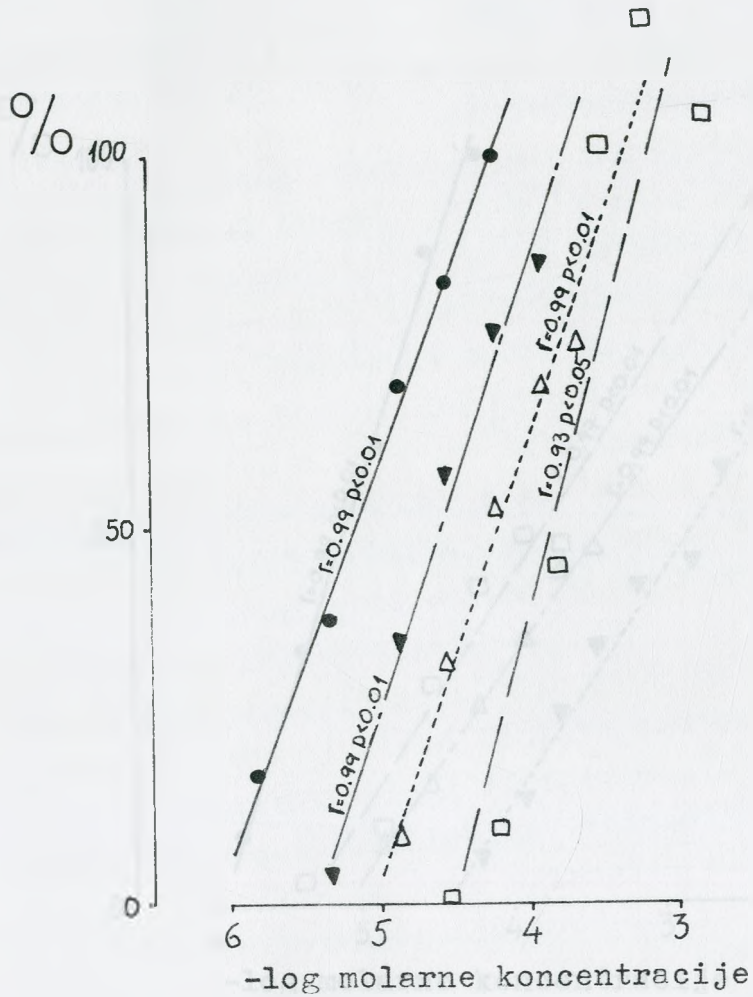
Telenzepin ( $0.15 \times 10^{-7} \text{ M}$ ,  $0.45 \times 10^{-7} \text{ M}$  i  $0.15 \times 10^{-6} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $8.40 \pm 2.42 \times 10^{-6} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-7} \text{ M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za betanehol je  $1.71 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.45 \times 10^{-7} \text{ M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za betanehol je  $4.25 \pm 0.03 \times 10^{-4} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-6} \text{ M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za be-



Slika 12o. Dejstvo atropina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

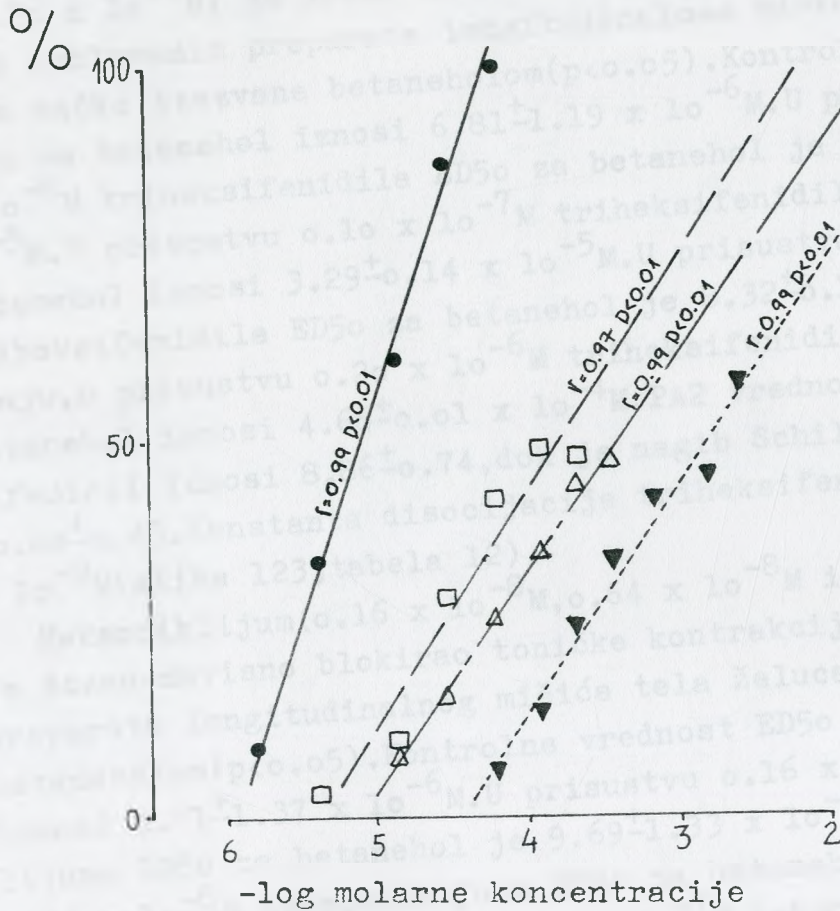
- (●) Betanehol - kontrola
- - - - - (□) Betanehol +  $0.10 \times 10^{-8}$  M atropina
- · - · - (△) Betanehol +  $0.30 \times 10^{-8}$  M atropina
- (▼) Betanehol +  $0.30 \times 10^{-7}$  M atropina





Slika 121. Dejstvo pirenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betanecolom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanecol - kontrola
- (▼) Betanecol +  $0.80 \times 10^{-7}$  M pirenzepina
- ..... (Δ) Betanecol +  $0.80 \times 10^{-6}$  M pirenzepina
- · - · - (□) Betanecol +  $0.16 \times 10^{-5}$  M pirenzepina



Slika 122. Dejstvo telenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanecol - kontrola
- - - □ - - - (□) Betanecol +  $0.15 \times 10^{-7}$  M telenzepina
- ..... △ ..... (△) Betanecol +  $0.45 \times 10^{-7}$  M telenzepina
- · - · - (▼) Betanecol +  $0.15 \times 10^{-6}$  M telenzepina



tanehol iznosi  $1.65 \pm 0.003 \times 10^{-3}$  M. PA2 vrednost za telenzepin iznosi  $9.08 \pm 1.82$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.00 \pm 0.90$ . Konstanta disocijacije telenzepina je  $8.32 \times 10^{-10}$  M (slika 122; tabela 12).

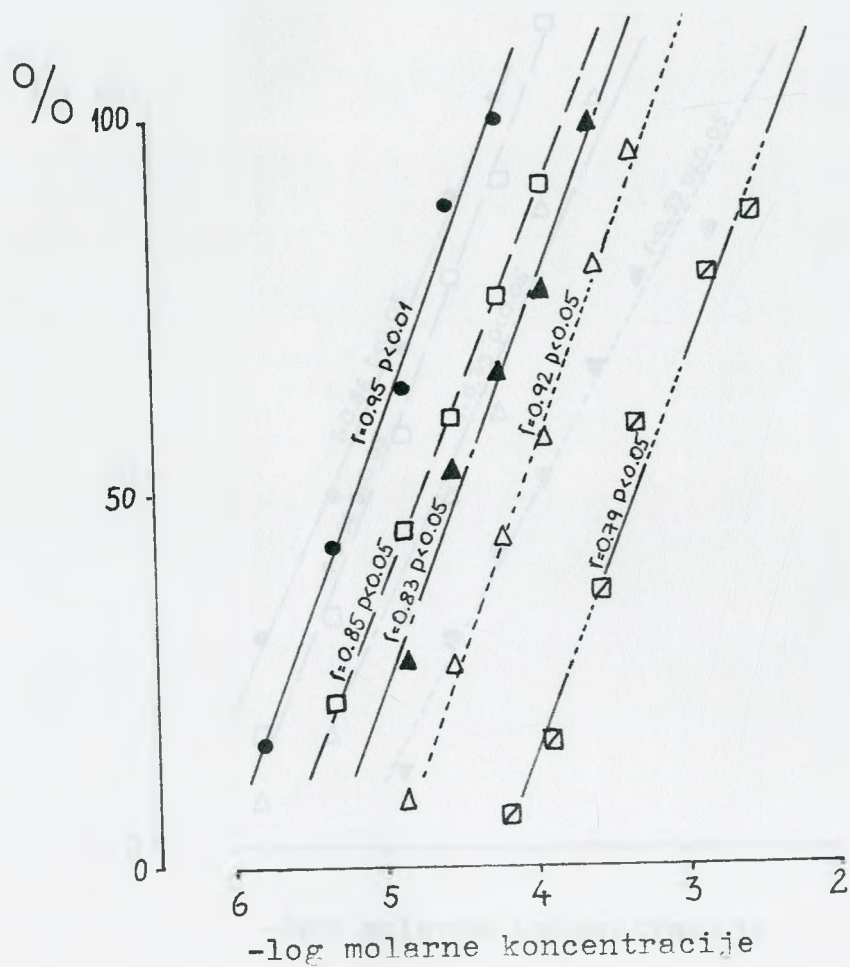
Triheksifenidil ( $0.20 \times 10^{-8}$  M,  $0.10 \times 10^{-7}$  M,  $0.40 \times 10^{-7}$  M i  $0.20 \times 10^{-6}$  M) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za betanehol iznosi  $6.81 \pm 1.19 \times 10^{-6}$  M. U prisustvu  $0.20 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila ED50 za betanehol je  $1.84 \pm 0.13 \times 10^{-5}$  M. U prisustvu  $0.10 \times 10^{-7}$  M triheksifenidila ED50 za betanehol iznosi  $3.29 \pm 0.14 \times 10^{-5}$  M. U prisustvu  $0.40 \times 10^{-7}$  M triheksifenidila ED50 za betanehol je  $8.32 \pm 0.12 \times 10^{-5}$  M. Na kraju, u prisustvu  $0.20 \times 10^{-6}$  M triheksifenidila ED50 za betanehol iznosi  $4.66 \pm 0.01 \times 10^{-4}$  M. PA2 vrednost za triheksifenidil iznosi  $8.86 \pm 0.74$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.80 \pm 0.43$ . Konstanta disocijacije triheksifenidila je  $1.38 \times 10^{-9}$  M (slika 123; tabela 12).

Heksociklijum ( $0.16 \times 10^{-8}$  M,  $0.64 \times 10^{-8}$  M i  $0.48 \times 10^{-7}$  M) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za betanehol iznosi  $5.21 \pm 1.37 \times 10^{-6}$  M. U prisustvu  $0.16 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma ED50 za betanehol je  $9.69 \pm 1.33 \times 10^{-6}$  M. U prisustvu  $0.64 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma ED50 za betanehol iznosi  $2.71 \pm 0.17 \times 10^{-5}$  M. U prisustvu  $0.48 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma ED50 za betanehol je  $1.30 \pm 0.02 \times 10^{-4}$  M. PA2 vrednost za heksociklijum iznosi  $8.78 \pm 0.89$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.97 \pm 0.96$ . Konstanta disocijacije heksociklijuma je  $1.66 \times 10^{-9}$  M (slika 124; tabela 12).

### c) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M2 tipu muskarinskih receptora

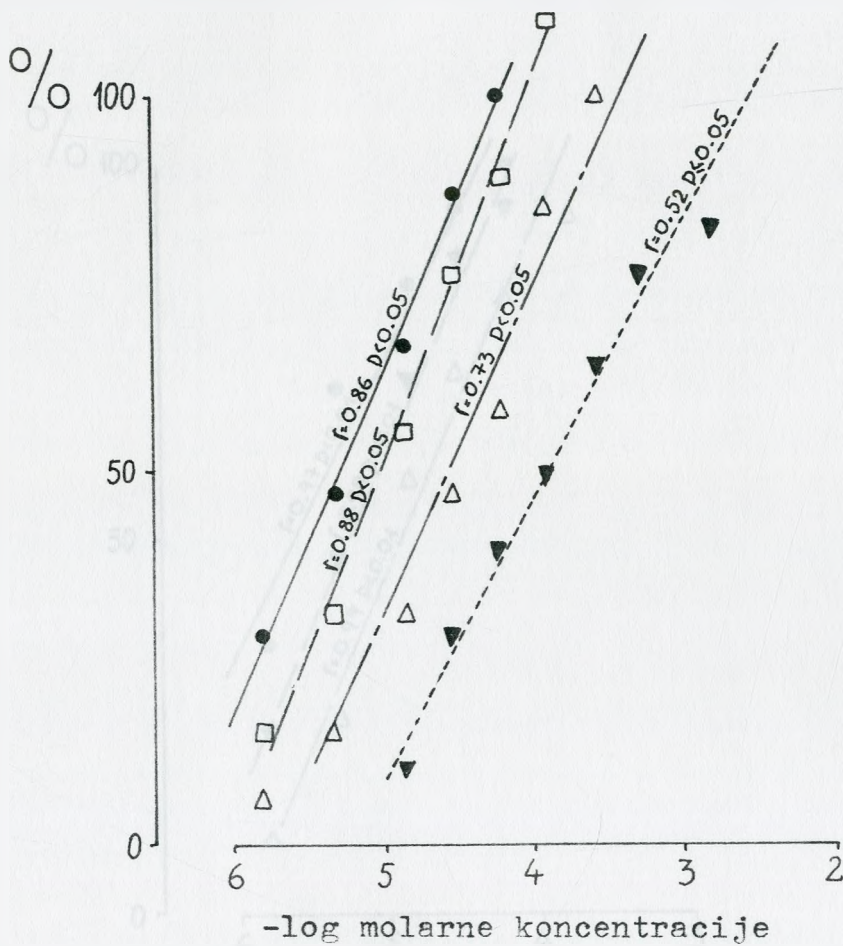
Galamin ( $0.70 \times 10^{-7}$  M,  $0.70 \times 10^{-6}$  M i  $0.35 \times 10^{-5}$  M) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Prvu kontrolnu vrednost ED50 za





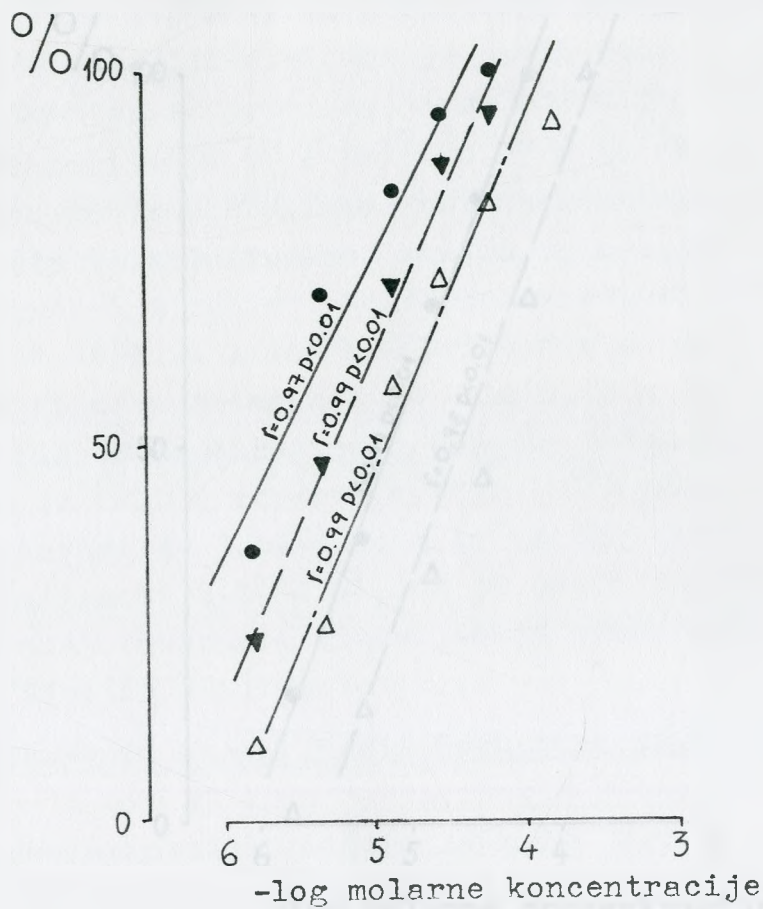
Slika 123. Dejstvo triheksifenidila na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanehol - kontrola
- — — — (□) Betanehol +  $0.20 \times 10^{-8}$  M triheksifenidila
- (▲) Betanehol +  $0.10 \times 10^{-7}$  M triheksifenidila
- (△) Betanehol +  $0.40 \times 10^{-7}$  M triheksifenidila
- (◻) Betanehol +  $0.20 \times 10^{-6}$  M triheksifenidila



Slika 124. Dejstvo heksociklijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

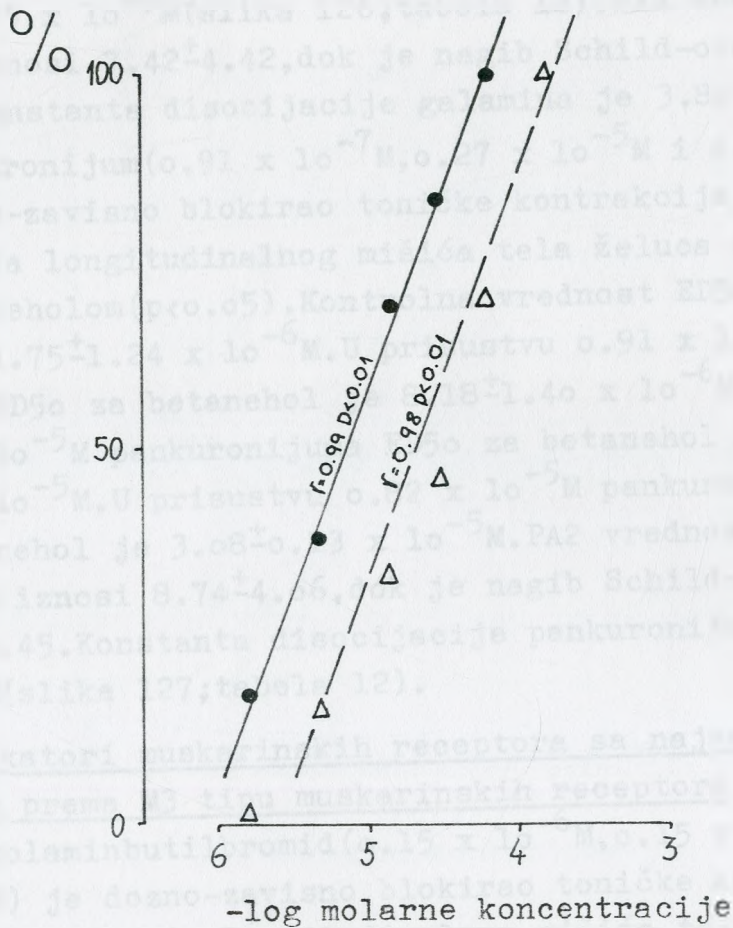
- (●) Betanehol - kontrola
- - - - - (□) Betanehol +  $0.16 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- ..... (△) Betanehol +  $0.64 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- · - · - (▼) Betanehol +  $0.48 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma



Slika 125. Dejstvo najmanje i najveće koncentracije galamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanehol - kontrola
- - - - - (▼) Betanehol +  $0.70 \times 10^{-7}$  M galamina
- ..... (Δ) Betanehol +  $0.35 \times 10^{-5}$  M galamina





Slika 126. Dejstvo srednje koncentracije galamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

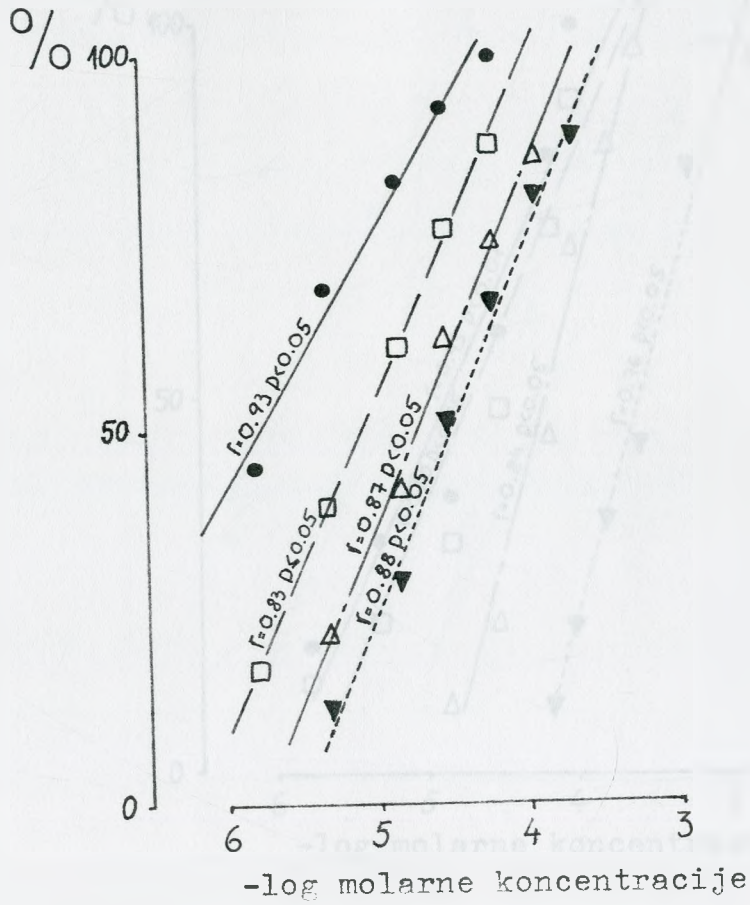
- (●) Betanehol - kontrola  
 - - - - - (Δ) Betanehol +  $0.70 \times 10^{-6}$  M galamina

betanehol ( $2.40 \pm 2.83 \times 10^{-6} \text{M}$ ) najmanja i najveća koncentracija galamina su pomerile u desno:  $5.50 \pm 2.68 \times 10^{-6} \text{M}$  u prisustvu najmanje koncentracije galamina i  $1.22 \pm 0.26 \times 10^{-5} \text{M}$  u prisustvu najveće koncentracije galamina (slika 125). Drugu kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol ( $7.10 \pm 2.57 \times 10^{-6} \text{M}$ ) srednja koncentracija galamina je pomerila takođe u desno:  $2.10 \pm 0.25 \times 10^{-5} \text{M}$  (slika 126; tabela 12). PA<sub>2</sub> vrednost za galamin iznosi  $7.42 \pm 4.42$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.29 \pm 0.91$ . Konstanta disocijacije galamina je  $3.80 \times 10^{-8} \text{M}$ .

Pankuronijum ( $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.27 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $0.82 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $1.75 \pm 1.24 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za betanehol je  $8.18 \pm 1.40 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.27 \times 10^{-5} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $1.91 \pm 0.14 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.82 \times 10^{-5} \text{M}$  pankuronijuma ED<sub>50</sub> za betanehol je  $3.08 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pankuronijum iznosi  $8.74 \pm 4.06$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.33 \pm 0.45$ . Konstanta disocijacije pankuronijuma je  $1.82 \times 10^{-9} \text{M}$  (slika 127; tabela 12).

d) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M<sub>3</sub> tipu muskarinskih receptora

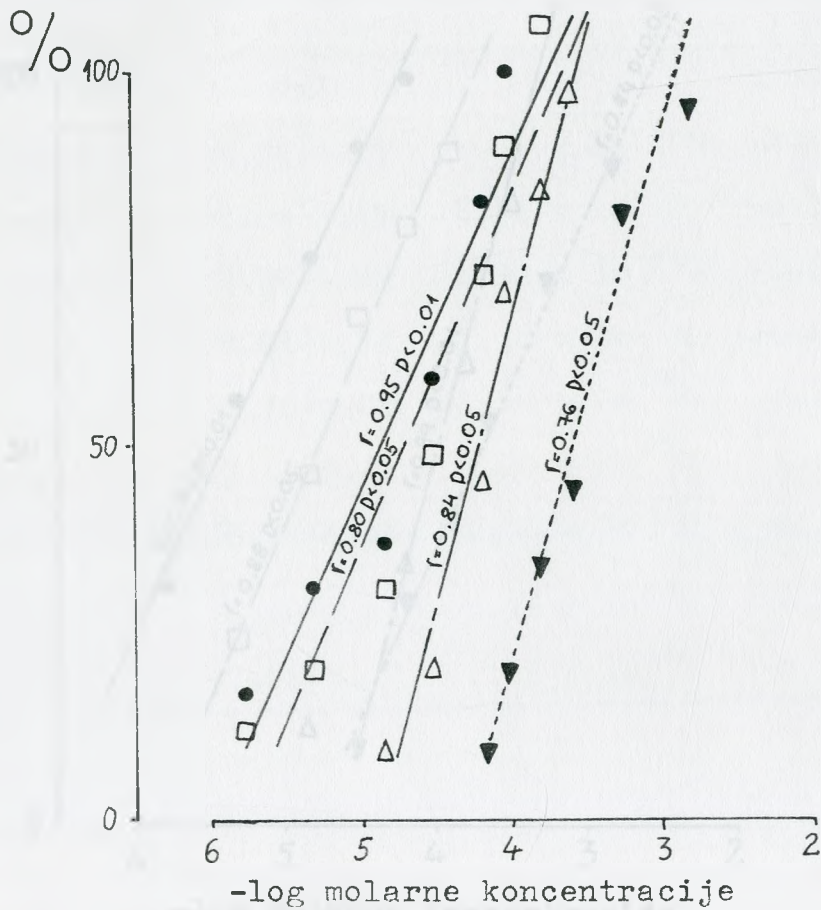
Skopolaminbutilbromid ( $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $0.15 \times 10^{-5} \text{M}$  i  $0.90 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $1.34 \pm 1.60 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-6} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za betanehol je  $1.89 \pm 0.15 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-5} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za betanehol iznosi  $6.05 \pm 0.12 \times 10^{-5} \text{M}$ . U prisustvu  $0.90 \times 10^{-5} \text{M}$  skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za betanehol je  $2.63 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za skopolaminbutilbromid iznosi  $6.40 \pm 0.01$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.93 \pm 0.02$ . Konstanta disocijacije skopolaminbutilbromida je  $3.98 \times 10^{-7} \text{M}$  (slika 128; tabela 12).



Slika 127. Deјstvo pankuronijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

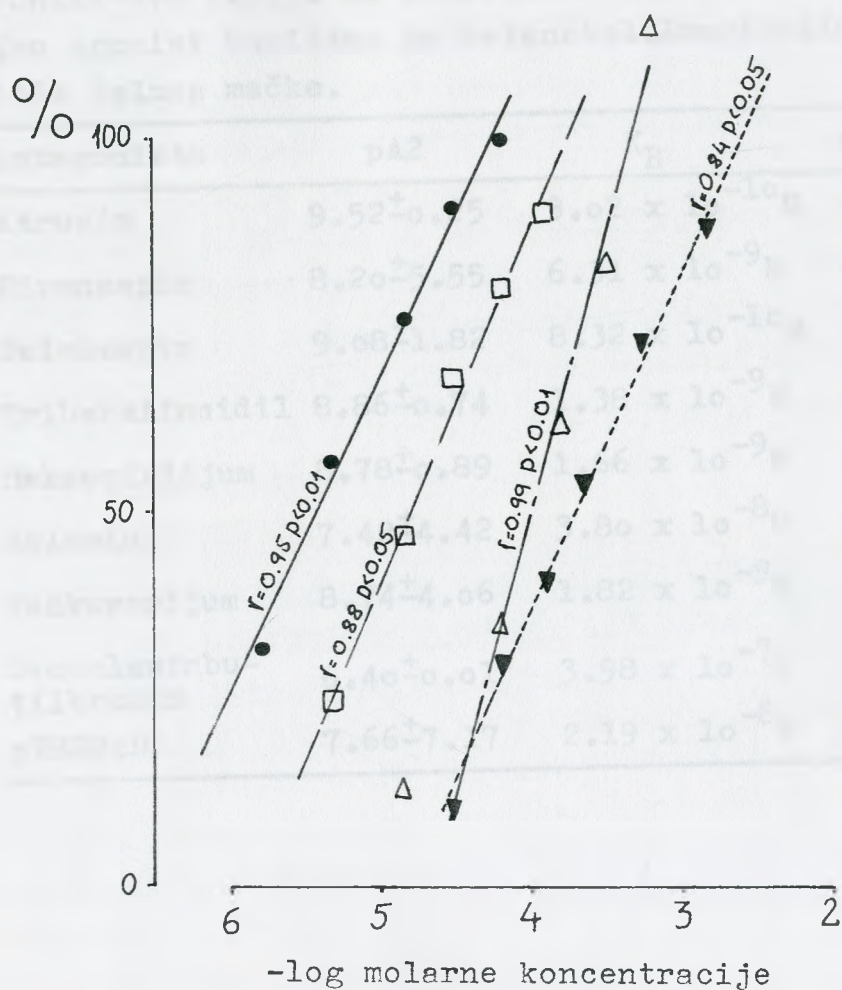
- (●) Betanehol - kontrola
- (□) Betanehol +  $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$  pankuronijuma
- ..... (△) Betanehol +  $0.27 \times 10^{-5} \text{M}$  pankuronijuma
- · - · - (▼) Betanehol +  $0.82 \times 10^{-5} \text{M}$  pankuronijuma





Slika 128. Dejstvo skopolaminbutilbromida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanehol - kontrola
- (□) Betanehol +  $0.15 \times 10^{-6}$  M skopolaminbutilbromida
- · - · - (△) Betanehol +  $0.15 \times 10^{-5}$  M skopolaminbutilbromida
- ..... (▼) Betanehol +  $0.90 \times 10^{-5}$  M skopolaminbutilbromida



Slika 129. Dejstvo para-fluoro-heksahidrosiladifenidola na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane beta-neholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Betanehol - kontrola
- - - - - (□) Betanehol +  $0.85 \times 10^{-7}$  M pFHHSiD-a
- (Δ) Betanehol +  $0.85 \times 10^{-6}$  M pFHHSiD-a
- - - - - (▼) Betanehol +  $0.43 \times 10^{-5}$  M pFHHSiD-a

Tabela 12. PA2 vrednosti, konstante disocijacije i nagibi Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Kao agonist korišćen je betanehol. Longitudinalni mišić tela želuca mačke.

Antagonista	pA2	K <sub>B</sub>	slope <sup>±</sup> CL
Atropin	9.52 <sup>±</sup> 0.25	3.02 x 10 <sup>-10</sup> M	-1.56 <sup>±</sup> 0.30
Pirenzepin	8.20 <sup>±</sup> 5.55	6.31 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.58 <sup>±</sup> 1.66
Telenzepin	9.08 <sup>±</sup> 1.82	8.32 x 10 <sup>-10</sup> M	-1.00 <sup>±</sup> 0.90
Triheksifenidil	8.86 <sup>±</sup> 0.74	1.38 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.80 <sup>±</sup> 0.43
Heksociklijum	8.78 <sup>±</sup> 0.89	1.66 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.97 <sup>±</sup> 0.96
Galamin	7.42 <sup>±</sup> 4.42	3.80 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.29 <sup>±</sup> 0.91
Pankuronijum	8.74 <sup>±</sup> 4.06	1.82 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.33 <sup>±</sup> 0.45
Skopolaminbutilbromid	6.40 <sup>±</sup> 0.01	3.98 x 10 <sup>-7</sup> M	-0.93 <sup>±</sup> 0.02
pFHHSiD	7.66 <sup>±</sup> 7.17	2.19 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.68 <sup>±</sup> 2.98



Para-fluoro-heksahidrosiladifenidol ( $0.85 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.85 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.43 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane betaneholom ( $p < 0.05$ ). Prvu kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol ( $3.71 \pm 1.19 \times 10^{-6} \text{M}$ ) najveća i najmanja koncentracija pFHHSiD-a su pomerile u desno:  $1.54 \pm 0.13 \times 10^{-5} \text{M}$  u prisustvu najmanje koncentracije pFHHSiD-a i  $1.93 \pm 0.01 \times 10^{-4} \text{M}$  u prisustvu najveće koncentracije pFHHSiD-a. Drugu kontrolnu vrednost ED<sub>50</sub> za betanehol ( $1.28 \pm 0.15 \times 10^{-5} \text{M}$ ) srednja koncentracija pFHHSiD-a je takodje pomerila u desno:  $1.01 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pFHHSiD iznosi  $7.66 \pm 7.17$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.68 \pm 2.98$ . Konstanta disocijacije pFHHSiD-a je  $2.19 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 129; tabela 12).

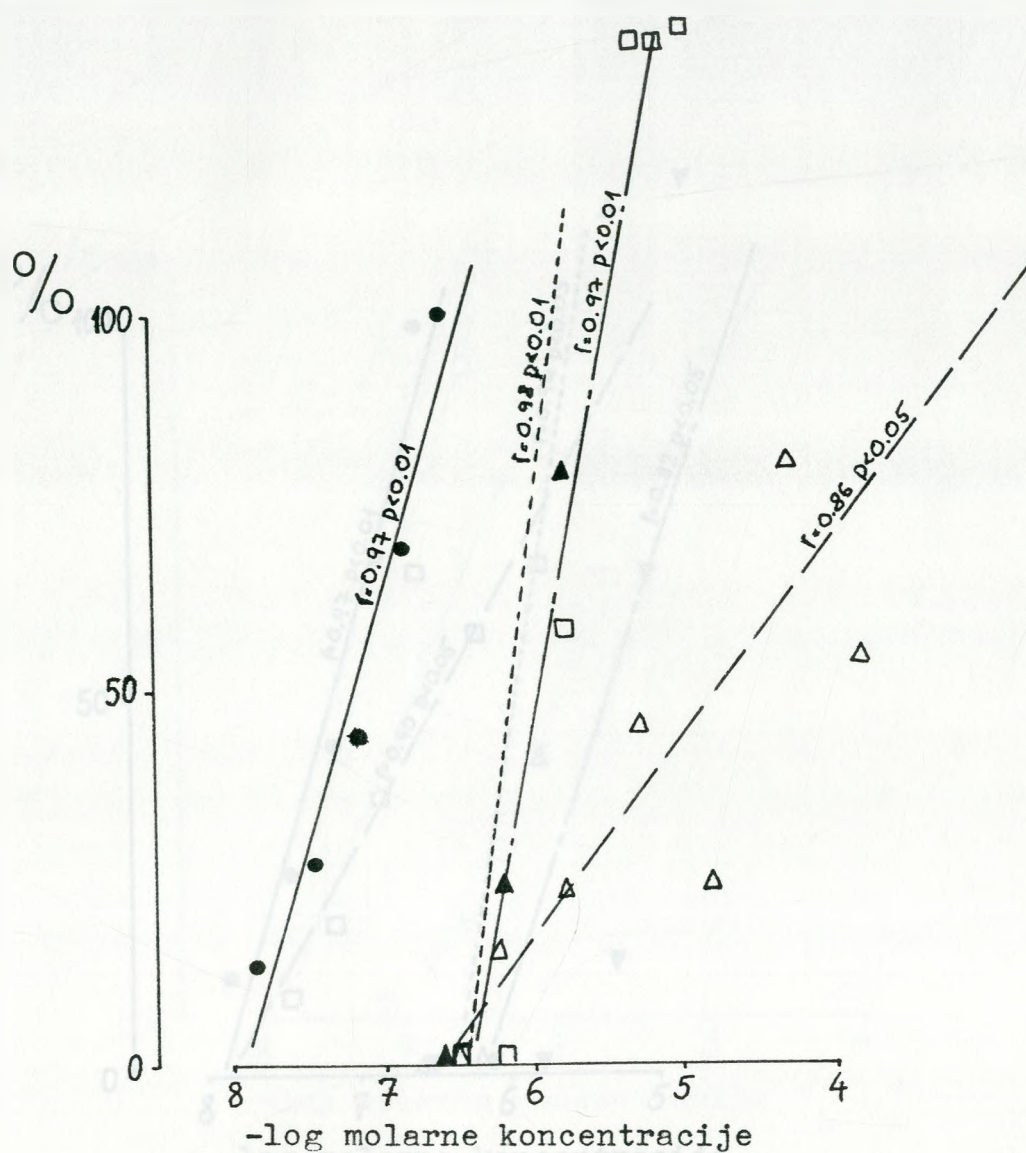
III) Dejstvo blokatora muskarinskih receptora na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom

a) Neselektivan blokator muskarinskih receptora

Atropin ( $0.10 \times 10^{-8} \text{M}$ ,  $0.50 \times 10^{-8} \text{M}$  i  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $6.95 \pm 0.25 \times 10^{-8} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-8} \text{M}$  atropina ED<sub>50</sub> za karbahol je  $7.28 \pm 0.02 \times 10^{-7} \text{M}$ . U prisustvu  $0.50 \times 10^{-8} \text{M}$  atropina ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $1.15 \pm 0.002 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-7} \text{M}$  atropina ED<sub>50</sub> za karbahol je  $1.56 \pm 0.001 \times 10^{-5} \text{M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za atropin iznosi  $9.72 \pm 11.88$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.22 \pm 10.78$ . Konstanta disocijacije atropina je  $1.91 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 130; tabela 13).

b) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M<sub>1</sub> tipu muskarinskih receptora

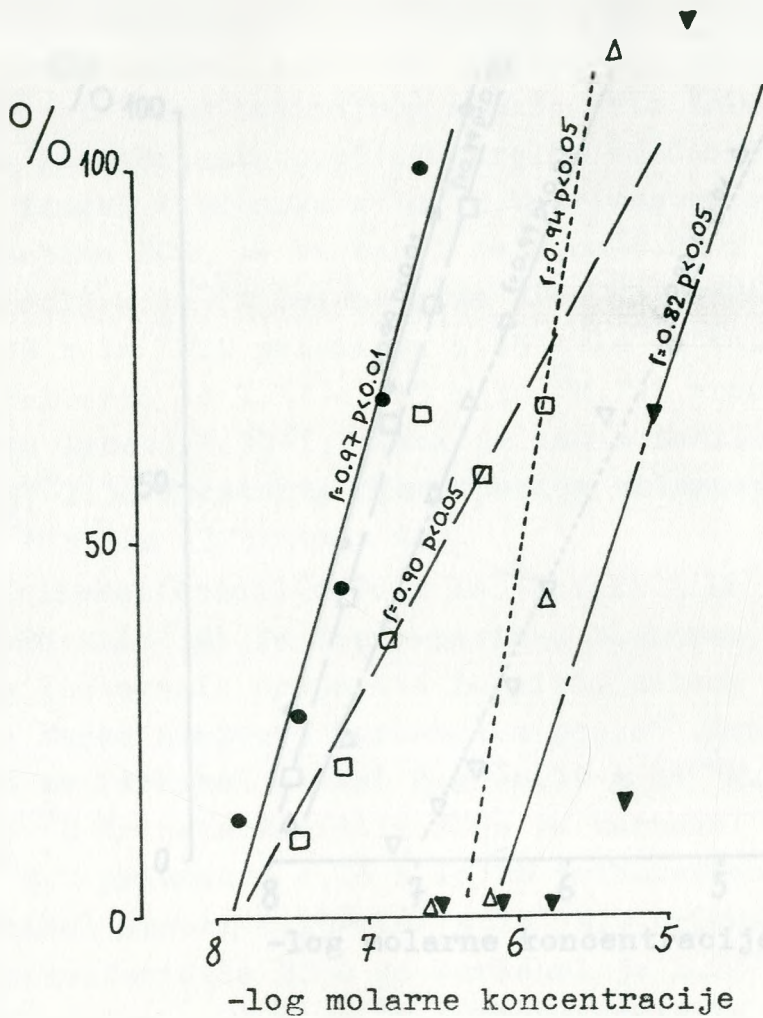
Pirenzepin ( $0.16 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $0.80 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.16 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $6.95 \pm 0.25 \times 10^{-8} \text{M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-6} \text{M}$  pirenzepina ED<sub>50</sub> za karbahol je  $3.22 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{M}$ . U pri-



Slika 130. Dejstvo atropina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (▲) Karbahol +  $0.10 \times 10^{-8}$  M atropina
- · — · — (□) Karbahol +  $0.50 \times 10^{-8}$  M atropina
- - - - - (Δ) Karbahol +  $0.10 \times 10^{-7}$  M atropina

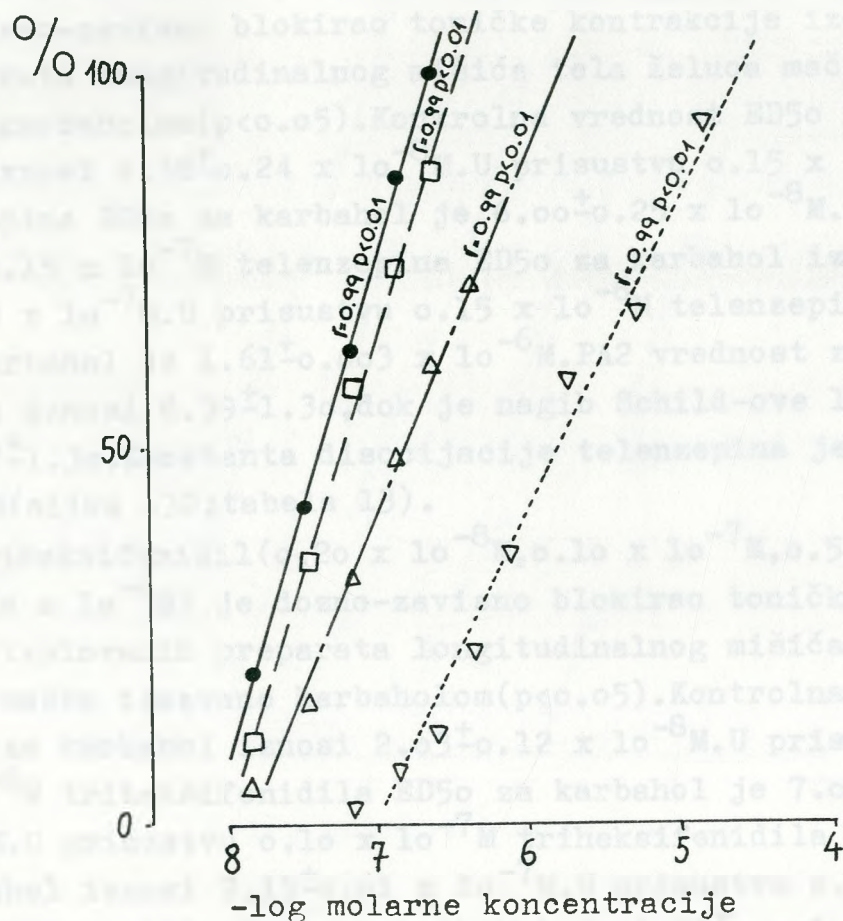




Slika 131. Dejstvo pirenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (□) Karbahol +  $0.16 \times 10^{-6}$  M pirenzepina
- ..... (△) Karbahol +  $0.80 \times 10^{-6}$  M pirenzepina
- · - · - (▼) Karbahol +  $0.16 \times 10^{-5}$  M pirenzepina





Slika 132. Dejstvo telenzepina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- — — (□) Karbahol +  $0.15 \times 10^{-8}$  M telenzepina
- — — (Δ) Karbahol +  $0.15 \times 10^{-7}$  M telenzepina
- - - - - (▽) Karbahol +  $0.15 \times 10^{-6}$  M telenzepina

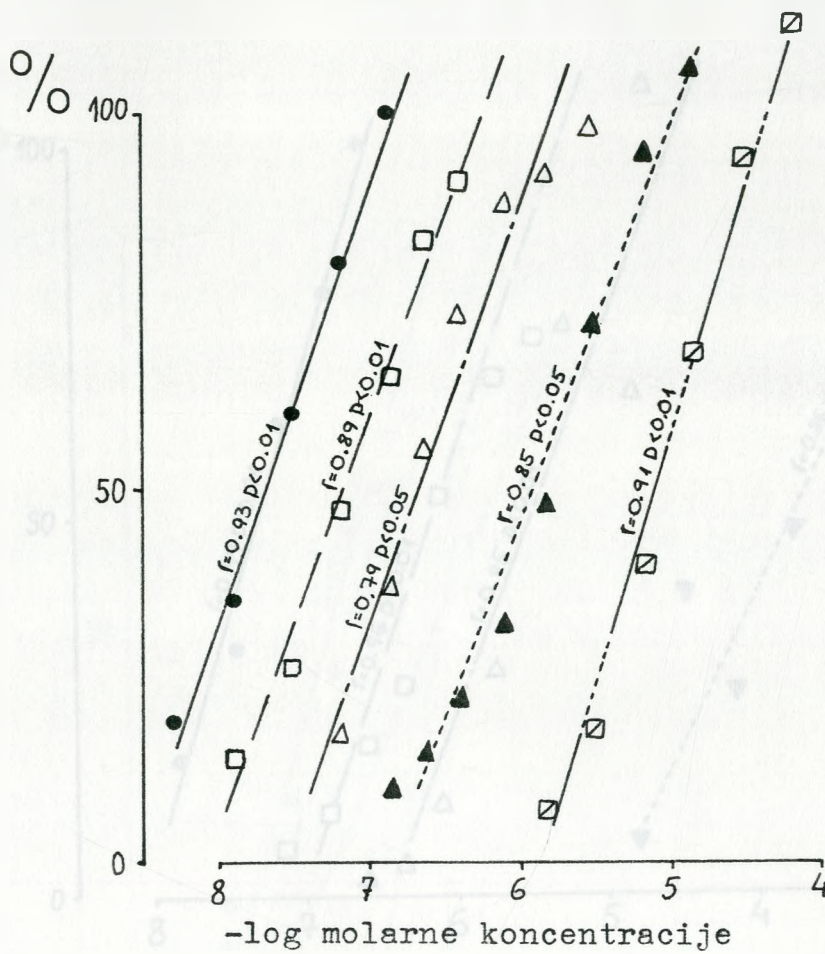
sustvu  $0.80 \times 10^{-6} \text{ M}$  pirenzepina ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $1.13 \pm 0.002 \times 10^{-6} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.16 \times 10^{-5} \text{ M}$  pirenzepina ED<sub>50</sub> za karbahol je  $4.65 \pm 0.003 \times 10^{-6} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za pirenzepin iznosi  $7.28 \pm 3.56$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.17 \pm 3.72$ . Konstanta disocijacije pirenzepina je  $5.25 \times 10^{-8} \text{ M}$  (slika 131; tabela 13).

Telenzepin ( $0.15 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $0.15 \times 10^{-7} \text{ M}$  i  $0.15 \times 10^{-6} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $4.38 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-8} \text{ M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za karbahol je  $6.00 \pm 0.25 \times 10^{-8} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-7} \text{ M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $1.54 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.15 \times 10^{-6} \text{ M}$  telenzepina ED<sub>50</sub> za karbahol je  $1.61 \pm 0.003 \times 10^{-6} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za telenzepin iznosi  $8.39 \pm 1.30$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.97 \pm 1.30$ . Konstanta disocijacije telenzepina je  $4.07 \times 10^{-9} \text{ M}$  (slika 132; tabela 13).

Triheksifenidil ( $0.20 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $0.10 \times 10^{-7} \text{ M}$ ,  $0.50 \times 10^{-7} \text{ M}$  i  $0.20 \times 10^{-6} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $2.03 \pm 0.12 \times 10^{-8} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.20 \times 10^{-8} \text{ M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za karbahol je  $7.03 \pm 0.12 \times 10^{-8} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.10 \times 10^{-7} \text{ M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $2.15 \pm 0.01 \times 10^{-7} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.50 \times 10^{-7} \text{ M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za karbahol je  $1.23 \pm 0.001 \times 10^{-6} \text{ M}$ . U prisustvu  $0.20 \times 10^{-6} \text{ M}$  triheksifenidila ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $7.80 \pm 0.001 \times 10^{-6} \text{ M}$ . PA<sub>2</sub> vrednost za triheksifenidil iznosi  $8.99 \pm 0.46$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.10 \pm 0.32$ . Konstanta disocijacije triheksifenidila je  $1.02 \times 10^{-9} \text{ M}$  (slika 133; tabela 13).

Heksociklijum ( $0.14 \times 10^{-8} \text{ M}$ ,  $0.14 \times 10^{-7} \text{ M}$  i  $0.70 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karba-

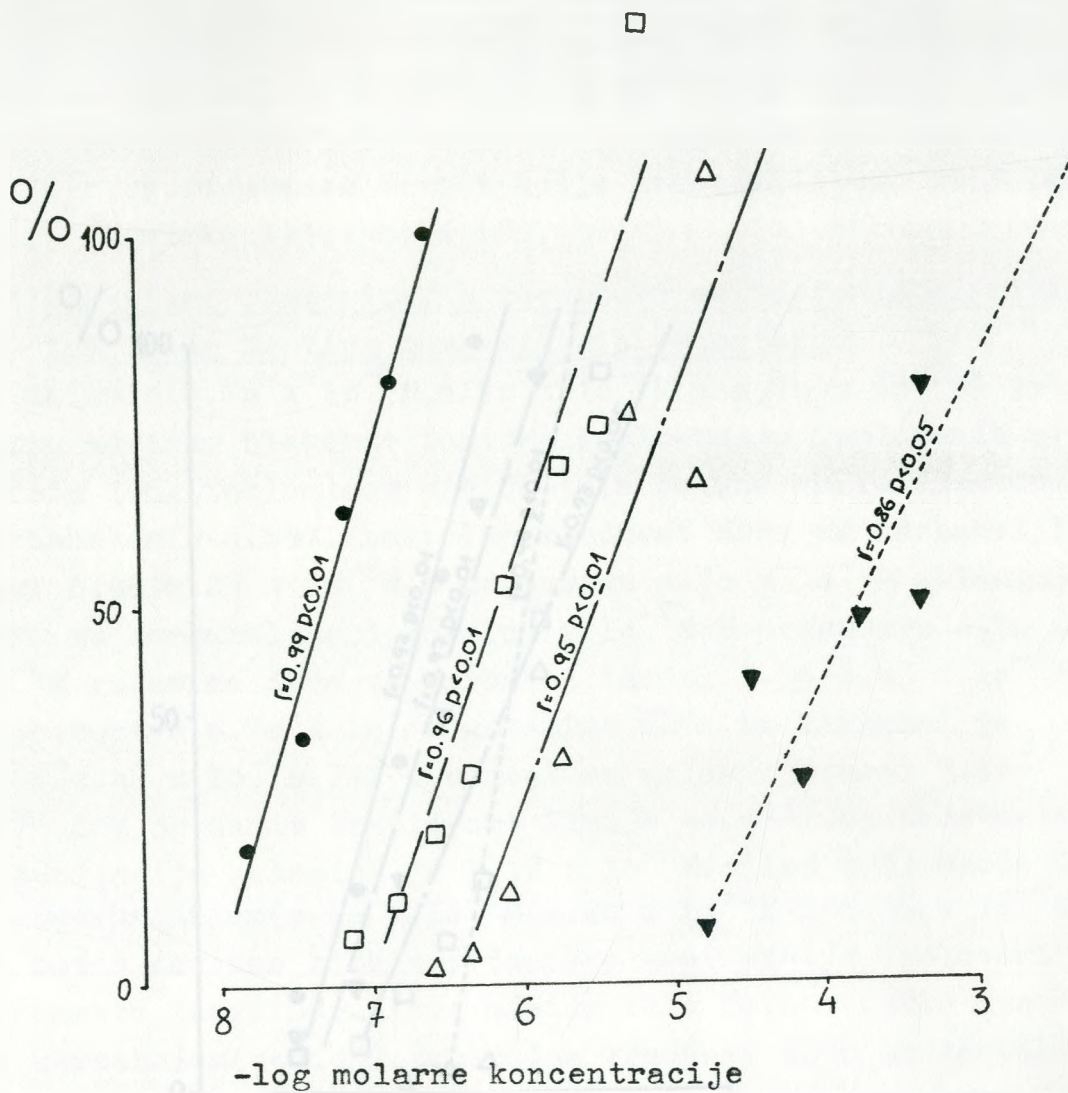




Slika 133. Dejstvo triheksifenidila na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

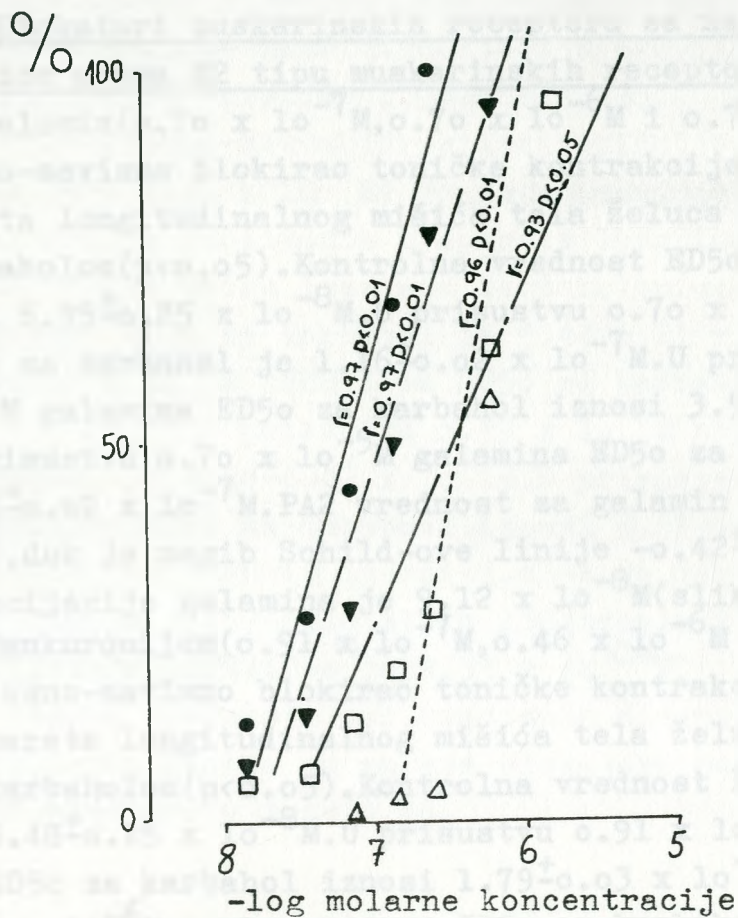
- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (□) Karbahol + 0.20 x 10<sup>-8</sup> M triheksifenidila
- ..... (△) Karbahol + 0.10 x 10<sup>-7</sup> M triheksifenidila
- · - · - (▲) Karbahol + 0.50 x 10<sup>-7</sup> M triheksifenidila
- (⊠) Karbahol + 0.20 x 10<sup>-6</sup> M triheksifenidila





Slika 134. Dejstvo heksociklijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- (□) Karbahol +  $0.14 \times 10^{-8}$  M heksociklijuma
- · - · - (△) Karbahol +  $0.14 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma
- ..... (▼) Karbahol +  $0.70 \times 10^{-7}$  M heksociklijuma



Slika 135. Dejstvo galamina na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (▼) Karbahol +  $0.70 \times 10^{-7}$  M galamina
- · - · - (□) Karbahol +  $0.70 \times 10^{-6}$  M galamina
- · · · · (△) Karbahol +  $0.70 \times 10^{-5}$  M galamina



hol iznosi  $4.97 \pm 0.24 \times 10^{-8} \text{M}$ . U prisustvu  $0.14 \times 10^{-8} \text{M}$  heksociklijuma ED50 za karbahol je  $7.17 \pm 0.02 \times 10^{-7} \text{M}$ . U prisustvu  $0.14 \times 10^{-7} \text{M}$  heksociklijuma ED50 za karbahol iznosi  $3.10 \pm 0.003 \times 10^{-6} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-7} \text{M}$  heksociklijuma ED50 za karbahol je  $1.88 \pm 0.001 \times 10^{-4} \text{M}$ . PA2 vrednost za heksociklijum iznosi  $9.50 \pm 8.21$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-1.38 \pm 6.69$ . Konstanta disocijacije heksociklijuma je  $3.16 \times 10^{-10} \text{M}$  (slika 134; tabela 13).

c) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M2 tipu muskarinskih receptora

Galamin ( $0.70 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.70 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.70 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za karbahol iznosi  $6.95 \pm 0.25 \times 10^{-8} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-7} \text{M}$  galamina ED50 za karbahol je  $1.16 \pm 0.02 \times 10^{-7} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-6} \text{M}$  galamina ED50 za karbahol iznosi  $3.54 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{M}$ . U prisustvu  $0.70 \times 10^{-5} \text{M}$  galamina ED50 za karbahol je  $3.65 \pm 0.02 \times 10^{-7} \text{M}$ . PA2 vrednost za galamin iznosi  $7.04 \pm 7.76$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.42 \pm 2.64$ . Konstanta disocijacije galamina je  $9.12 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 135; tabela 13).

Pankuronijum ( $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.46 \times 10^{-6} \text{M}$  i  $0.46 \times 10^{-5} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED50 za karbahol je  $3.48 \pm 0.25 \times 10^{-8} \text{M}$ . U prisustvu  $0.91 \times 10^{-7} \text{M}$  pankuronijuma ED50 za karbahol iznosi  $1.79 \pm 0.03 \times 10^{-7} \text{M}$ . U prisustvu  $0.46 \times 10^{-6} \text{M}$  pankuronijuma ED50 za karbahol je  $4.64 \pm 0.02 \times 10^{-7} \text{M}$ . U prisustvu  $0.46 \times 10^{-5} \text{M}$  pankuronijuma ED50 za karbahol iznosi  $2.03 \pm 0.003 \times 10^{-6} \text{M}$ . PA2 vrednost za pankuronijum iznosi  $8.00 \pm 0.16$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.67 \pm 0.06$ . Konstanta disocijacije pankuronijuma je  $1.00 \times 10^{-8} \text{M}$  (slika 136; tabela 13).

d) Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M3 tipu muskarinskih receptora

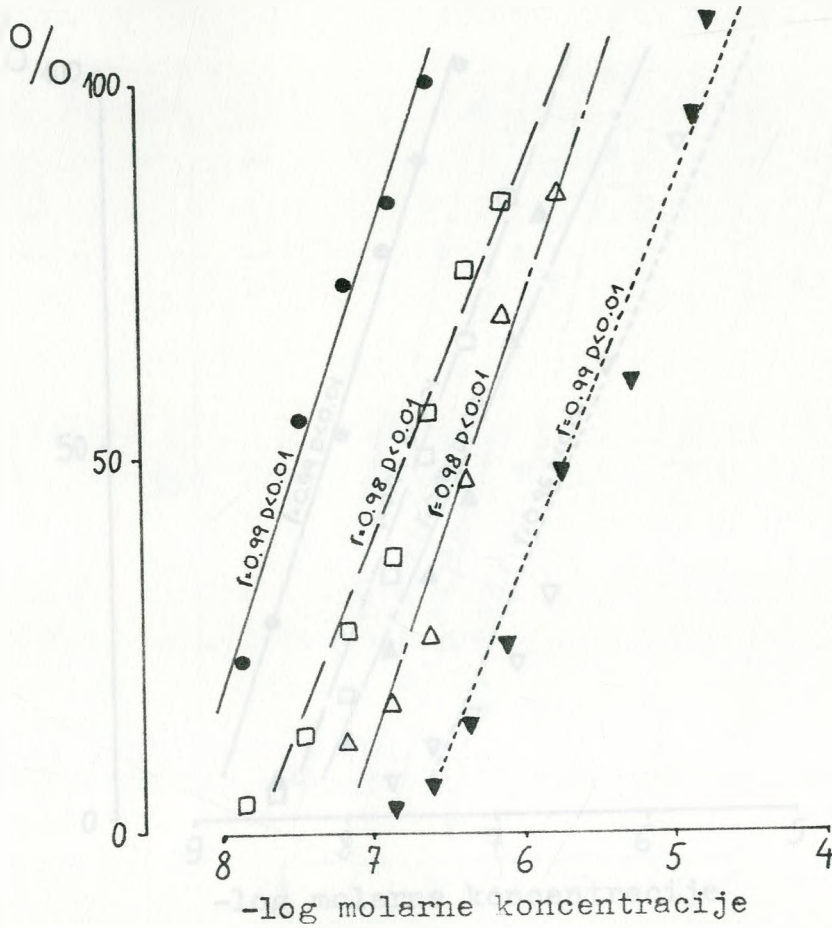
Skopolaminbutilbromid ( $0.15 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $0.75 \times 10^{-7} \text{M}$  i  $0.75 \times 10^{-6} \text{M}$ ) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije



izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $9.30 \pm 2.51 \times 10^{-9}$  M. U prisustvu  $0.15 \times 10^{-7}$  M skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za karbahol je  $4.12 \pm 0.25 \times 10^{-8}$  M. U prisustvu  $0.75 \times 10^{-7}$  M skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $8.01 \pm 0.26 \times 10^{-8}$  M. U prisustvu  $0.75 \times 10^{-6}$  M skopolaminbutilbromida ED<sub>50</sub> za karbahol je  $4.23 \pm 0.03 \times 10^{-7}$  M. PA<sub>2</sub> vrednost za skopolaminbutilbromid iznosi  $8.56 \pm 2.41$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.67 \pm 0.95$ . Konstanta disocijacije skopolaminbutilbromida je  $2.75 \times 10^{-9}$  M (slika 137; tabela 13).

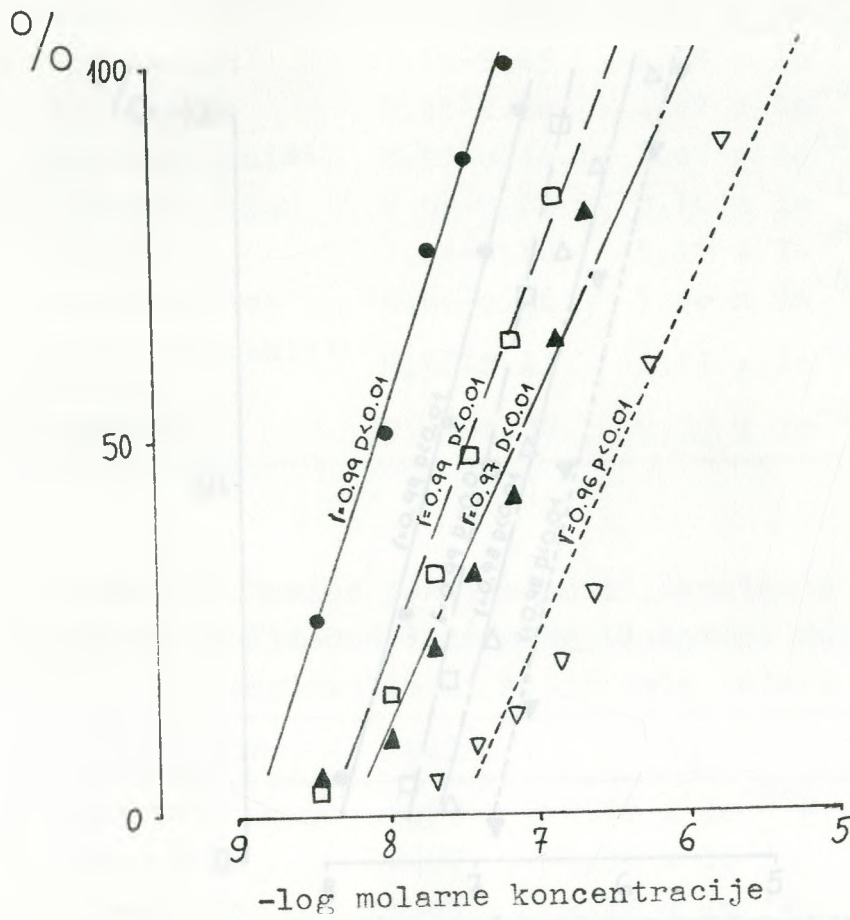
Para-fluoro-heksahidrosiladifenidol ( $0.16 \times 10^{-8}$  M,  $0.79 \times 10^{-8}$  M i  $0.39 \times 10^{-7}$  M) je dozno-zavisno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom ( $p < 0.05$ ). Kontrolna vrednost ED<sub>50</sub> za karbahol je  $5.44 \pm 0.24 \times 10^{-8}$  M. U prisustvu  $0.16 \times 10^{-8}$  M pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $1.26 \pm 0.02 \times 10^{-7}$  M. U prisustvu  $0.79 \times 10^{-8}$  M pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za karbahol je  $2.40 \pm 0.02 \times 10^{-7}$  M. U prisustvu  $0.39 \times 10^{-7}$  M pFHHSiD-a ED<sub>50</sub> za karbahol iznosi  $4.97 \pm 0.02 \times 10^{-7}$  M. PA<sub>2</sub> vrednost za pFHHSiD iznosi  $9.03 \pm 0.36$ , dok je nagib Schild-ove linije  $-0.57 \pm 0.18$  (slika 138; tabela 13). Konstanta disocijacije pFHHSiD-a je  $9.33 \times 10^{-10}$  M.

Realne vrednosti pA<sub>2</sub>, konstante disocijacije i nagiba Schild-ove linije su za sve blokatore muskarinskih receptora navedene u tabeli 14.



Slika 136. Dejstvo pankuronijuma na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (□) Karbahol +  $0.91 \times 10^{-7} M$  pankuronijuma
- (△) Karbahol +  $0.46 \times 10^{-6} M$  pankuronijuma
- ..... (▼) Karbahol +  $0.46 \times 10^{-5} M$  pankuronijuma



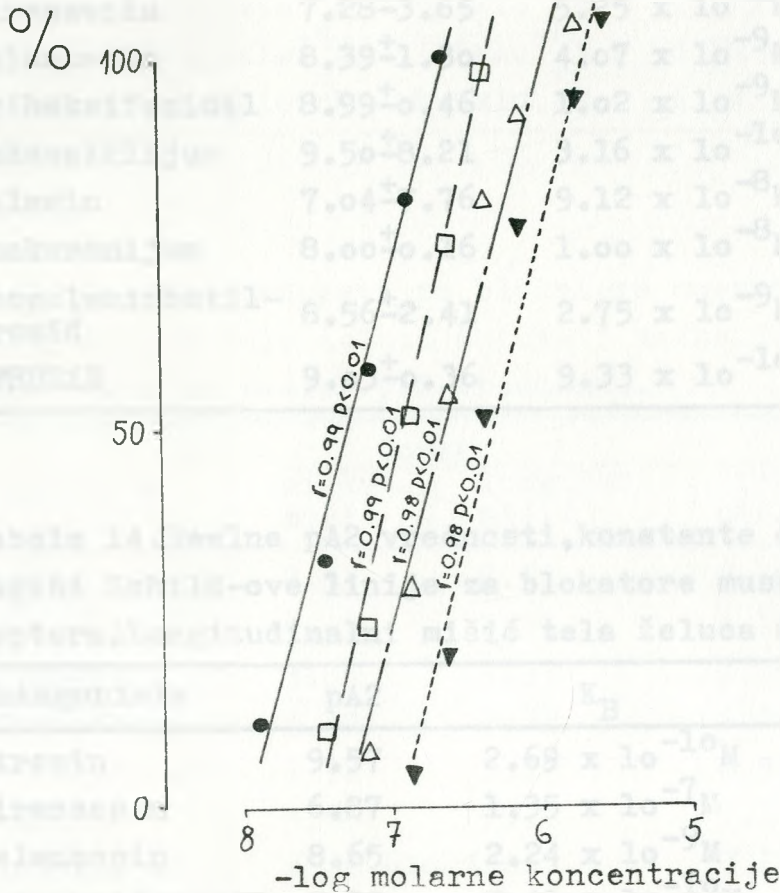
Slika 137. Dejstvo skopolaminbutilbromida na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbaholom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- - - (□) Karbahol +  $0.15 \times 10^{-7}$  M skopolaminbutilbromida
- (▲) Karbahol +  $0.75 \times 10^{-7}$  M skopolaminbutilbromida
- - - - (▽) Karbahol +  $0.75 \times 10^{-6}$  M skopolaminbutilbromida



Tablica 13. Srednje vrijednosti, konstante i standardne devijacije u odgovorima na blokatore muskarinskih receptora u izolovanim mišićima želuca mačke izazvane karbahaolom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

Antagonista	$ED_{50}$	$K_D$	$ED_{95}$
Atracurijum	9.77-11.80	$1.91 \times 10^{-10}$	-1.25-10.70
Pipecolijum	7.28-8.65	$1.07 \times 10^{-9}$	-1.17-8.32
Vecuronijum	8.39-11.40	$1.07 \times 10^{-9}$	-0.97-11.30
Trichloroacetil- kolinesteraza	8.99-10.40	$1.02 \times 10^{-9}$	-1.10-10.32
Haloperidol	9.50-10.20	$1.16 \times 10^{-10}$	-1.30-10.20
Haloperidol	7.04-8.20	$9.12 \times 10^{-8}$	-0.37-8.64
Fenotiazin	8.00-8.20	$1.00 \times 10^{-8}$	-0.97-8.00
Chlorpromazin	6.50-8.40	$2.75 \times 10^{-9}$	-0.67-8.00
Haloperidol	9.50-10.20	$9.33 \times 10^{-10}$	-0.97-10.20



Slika 138. Dejstvo para-fluoro-heksahidrosiladifenidola na dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane karbahaolom. Svaka tačka predstavlja srednju vrednost odgovora 6 različitih preparata.

- (●) Karbahol - kontrola
- - - - - (□) Karbahol +  $0.16 \times 10^{-8}$  M pFHHSiD-a
- ..... (Δ) Karbahol +  $0.79 \times 10^{-8}$  M pFHHSiD-a
- · - · - (▼) Karbahol +  $0.39 \times 10^{-7}$  M pFHHSiD-a

Tabela 13. PA<sub>2</sub> vrednosti, konstante disocijacije i nagibi Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Kao agonist korišćen je karbahol. Longitudinalni mišić tela želuca mačke.

Antagonista	PA <sub>2</sub> <sup>±CL</sup>	K <sub>B</sub>	slope <sup>±CL</sup>
Atropin	9.72 <sup>±11.88</sup>	1.91 x 10 <sup>-10</sup> M	-1.22 <sup>±10.78</sup>
Pirenzepin	7.28 <sup>±3.65</sup>	5.25 x 10 <sup>-8</sup> M	-1.17 <sup>±3.72</sup>
Telenzepin	8.39 <sup>±1.30</sup>	4.07 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.97 <sup>±1.30</sup>
Triheksifenidil	8.99 <sup>±0.46</sup>	1.02 x 10 <sup>-9</sup> M	-1.10 <sup>±0.32</sup>
Heksociklijum	9.50 <sup>±8.21</sup>	3.16 x 10 <sup>-10</sup> M	-1.38 <sup>±6.69</sup>
Galamin	7.04 <sup>±7.76</sup>	9.12 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.42 <sup>±2.64</sup>
Pankuronijum	8.00 <sup>±0.16</sup>	1.00 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.67 <sup>±0.06</sup>
Skopolaminbutilbromid	8.56 <sup>±2.41</sup>	2.75 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.67 <sup>±0.95</sup>
pFHHSiD	9.03 <sup>±0.36</sup>	9.33 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.57 <sup>±0.18</sup>

Tabela 14. Realne PA<sub>2</sub> vrednosti, konstante disocijacije i nagibi Schild-ove linije za blokatore muskarinskih receptora. Longitudinalni mišić tela želuca mačke.

Antagonista	PA <sub>2</sub>	K <sub>B</sub>	slope
Atropin	9.57	2.69 x 10 <sup>-10</sup> M	-1.47
Pirenzepin	6.87	1.35 x 10 <sup>-7</sup> M	-1.02
Telenzepin	8.65	2.24 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.97
Triheksifenidil	9.13	7.41 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.76
Heksociklijum	9.43	3.72 x 10 <sup>-10</sup> M	-0.94
Galamin	7.97	1.07 x 10 <sup>-8</sup> M	-0.36
Pankuronijum	8.06	8.71 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.62
Skopolaminbutilbromid	6.41	3.89 x 10 <sup>-7</sup> M	-0.92
pFHHSiD	8.88	1.32 x 10 <sup>-9</sup> M	-0.61

Tabela 15.ED50 vrednosti za agoniste muskarinskih receptora. Glatki mišići tela želuca čoveka i mačke.

Agonist	čovek		mačka	
	cirkularni mišić	longitud. mišić	cirkularni mišić	longitud. mišić
Acetilholin	$2.6 \times 10^{-5} M$	$3.6 \times 10^{-6} M$	$2.5 \times 10^{-5} M$	$6.0 \times 10^{-6} M$
Betanehol	$7.9 \times 10^{-5} M$	$0.8 \times 10^{-6} M$	$6.6 \times 10^{-6} M$	$8.4 \times 10^{-6} M$
Karbahol	$8.3 \times 10^{-8} M$	$5.3 \times 10^{-8} M$	$1.1 \times 10^{-7} M$	$2.0 \times 10^{-8} M$
Pilokarpin	$2.6 \times 10^{-5} M$	$3.2 \times 10^{-6} M$	$4.7 \times 10^{-5} M$	$3.7 \times 10^{-5} M$
AHR-6o2	$7.2 \times 10^{-5} M$	$9.9 \times 10^{-5} M$	$6.9 \times 10^{-5} M$	$6.5 \times 10^{-5} M$

Tabela 16.PA2 vrednosti za blokatore muskarinskih receptora. Glatki mišići tela želuca čoveka i mačke. Kod glatkih mišića mačke uzete su realne pA2 vrednosti.

Antagonista	čovek		mačka	
	cirkul. mišić	longitud. mišić	cirkul. mišić	longitud. mišić
Atropin	8.91	8.56	8.96	9.57
Pirenzepin	7.41	6.25	7.14	6.87
Telenzepin	9.86	9.37	7.09	8.65
Triheksifenidil	9.42	9.72	9.20	9.13
Heksociklijum	9.92	9.19	8.94	9.43
Galamin	5.60	7.18	7.32	7.97
Pankuronijum	nije blokirao		7.28	8.06
Skopolaminbutilbromid	9.68	8.67	8.38	6.41
pFHHSiD	5.84	++	7.98	8.88

++Blokada nije bila dozno-zavisna.



DISKUSIJA

... (faint mirrored text) ...

D I S K U S I J A

... (faint mirrored text) ...

... (faint mirrored text) ...

... (faint mirrored text) ...

### Cirkularni mišić tela želuca čoveka

Izolovani preparati cirkularnog mišića tela želuca čoveka su u svega 20% pokazivali spontanu aktivnost koja po svojim karakteristikama (pre svega po učestalosti) predstavlja ekvivalent in vivo peristaltičkih pokreta tela želuca. Ovako mala zastupljenost spontane aktivnosti među izolovanim preparatima može se objasniti verovatnim anoksičnim oštećenjem preparata koje oni pretrpe u periodu od podvezivanja krvnih sudova želuca do montiranja u kupatilu za izolovane organe. Od pet upotrebljenih agonista, samo je pilokarpin značajno uticao na spontane kontrakcije povećavajući njihovu amplitudu. Međutim, ovaj efekt pilokarpina nije bio dozno-zavisan, što je zajedno sa malom učestalošću fenomena onemogućilo detaljniju analizu tipova muskarinskih receptora preko kojih se to dejstvo odvija.

S druge strane, svih pet agonista je izazvalo dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata. Maksimalni intenzitet odgovora na svaki od pet agonista nije bio značajno različit (slika 8), ali je jačina dejstva ( $ED_{50}$  je njegovo posredno merilo) pojedinih agonista pokazala izvesna odstupanja. Najveću jačinu dejstva (najmanje  $ED_{50}$ ) je pokazao karbahol, znatno manju acetilholin i pilokarpin, a najmanju betanehol i AHR-602 (tabela 1). Acetilholin ne pokazuje nikakvu selektivnost za pojedine tipove muskarinskih receptora; karbahol i betanehol imaju nizak afinitet prema  $M_2$  tipu muskarinskih receptora, a pilokarpin i AHR-602 imaju najveći afinitet prema  $M_1$  tipu muskarinskih receptora (Bogdanović, 1967; Buhl et al, 1987; Daniel et al, 1987). S obzirom na rezultate navedene u tabeli 1, može se zaključiti da u cirkularnom mišiću tela želuca čoveka sigurno postoje  $M_3$  i  $M_1$  tipovi muskarinskih receptora, dok je prisustvo  $M_2$  tipa znatno manje verovatno.

Izolovani preparati cirkularnog mišića tela želuca čoveka

veka uzeti od bolesnika sa ulkusom duodenuma su bili nešto manje osetljivi na acetilholin od preparata uzetih od bolesnika sa ulkusom ili karcinomom želuca. O uzrocima ove razlike u osetljivosti može se samo pretpostavljati, ali je njen značaj mali s obzirom na malu veličinu razlike (slika 3). Takođe, maksimalni odgovori (kontrakcije) na acetilholin se nisu značajno razlikovali kod preparata uzetih od sve tri grupe bolesnika.

Ganglijski stimulatori (nikotin i DMPP) nisu pokazali nikakav uticaj na izolovane preparate. Pošto se nikotinski receptori nalaze samo na ganglijskim ćelijama u zidu želuca, ovakav rezultat se može objasniti ili podjednakom stimulacijom ekscitatornih i inhibitornih neurona, ili anoksičnim oštećenjem ganglijskih ćelija u toku transporta preparata. U prilog tome govori i izostanak značajnog efekta mekamilamina i heksametonijuma (blokatora nikotinskih receptora) na toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca izazvane acetilholinom. Nasuprot tome, lokalni anestetik lidokain je značajno blokirao toničke kontrakcije izazvane acetilholinom. Pošto lidokain blokira sprovođenje u nervnim vlaknima, a stimulacija nikotinskih receptora ne daje efekta, može se pretpostaviti postojanje izvesnog broja muskarinskih receptora na enteričkim ekscitatornim neuronima u zidu želuca.

Ni u velikim koncentracijama propranolol, pirilamin, cimetidin i metizergid nisu uticali na toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka. To potvrđuje da je dejstvo acetilholina specifično, tj. da se odvija preko posebne vrste receptora koji nisu ni beta-adrenergički, ni receptori za histamin ili serotonin. Blokada slabog intenziteta koju je izazvao fentolamin (slika 13) može se objasniti kompeticijom sa znatno efikasnijim agonistom acetilholinom pri vezivanju za muskarinske receptore (Frishman and Charlap, 1988).



Toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom su zavisne od ulaska kalcijumovih jona u glatke mišićne ćelije. O tome govori postignuta blokada ovih kontrakcija većom koncentracijom nikardipina, što se slaže sa podacima iz literature (Mita and Uchida, 1988).

Da acetilholin izaziva toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka dejstvom na muskarinske receptore pokazuje snažna, dozno-zavisna blokada ovih kontrakcija atropinom. Blokatori muskarinskih receptora sa najvećim afinitetom prema M1 tipu muskarinskih receptora (pirenzepin, telenzepin, triheksifenidil i heksociklijum) su takođe snažno i dozno-zavisno blokirali toničke kontrakcije izazvane acetilholinom (tabela 2). Telenzepin, heksociklijum i triheksifenidil su se pokazali kao snažniji blokatori od atropina, sa većim pA<sub>2</sub> vrednostima (tabela 2). Takođe, pirenzepin je izazvao značajniju blokadu nego u većini drugih tkiva i organa gde je njegovo dejstvo ispitivano. Ovakvi rezultati ukazuju na prisustvo M1 tipa muskarinskih receptora u cirkularnom mišićnom sloju tela želuca čoveka.

Od dva M<sub>2</sub>-selektivna blokatora muskarinskih receptora (galamin i pankuronijum) jedan je vrlo slabo blokirao toničke kontrakcije izazvane acetilholinom, a drugi ih nije uopšte blokirao. PA<sub>2</sub> vrednost za galamin iznosi svega 5.60, a značajna blokada je postignuta tek najvećom upotrebljenom koncentracijom galamina (slika 23). Pankuronijum ni u vrlo visokoj koncentraciji nije uspeo da blokira efekte acetilholina. Sve ovo govori da M<sub>2</sub> receptora u cirkularnom mišićnom sloju tela želuca čoveka najverovatnije nema ili su prisutni u vrlo malom broju.

M<sub>3</sub>-selektivni blokator muskarinskih receptora pFHHSiD je samo u većim koncentracijama značajno blokirao toničke kontrakcije cirkularnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Zato je njegova pA<sub>2</sub> vrednost vrlo niska (5.84).

S obzirom na visoku selektivnost ovog antagoniste, sa priličnom sigurnošću se može reći da je populacija M3 receptora u najmanju ruku malobrojna, a možda i potpuno odsutna. Visoka pA2 vrednost za skopolaminbutilbromid (tabela 2) može se objasniti malom selektivnošću ovog antagoniste.

U zaključku se može reći da u cirkularnom mišićnom sloju tela želuca čoveka dominira M1 tip muskarinskih receptora uz prisustvo vrlo malih populacija M2 i M3 muskarinskih receptora. Kako M4 tip receptora karakteriše nizak afinitet pirenzepina, to je značajnije prisustvo ovog tipa muskarinskih receptora malo verovatno. Najveći deo svih muskarinskih receptora je lociran na membranama glatkih mišićnih ćelija, dok se jedan manji broj može naći na membrani ekscitatornih enteričkih neurona.

#### Longitudinalni mišić tela želuca čoveka

Spontane fazičke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka javljale su se samo u 10% preparata. Njihove karakteristike su bile vrlo slične karakteristikama fazičkih kontrakcija izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka, pa je logično pretpostaviti da i one predstavljaju ekvivalent peristaltičkih pokreta želudačnog tela. Nijedan od pet upotrebljenih agonista nije provocirao spontane kontrakcije izolovanih preparata, niti je uticao na već postojeću aktivnost.

Svih pet agonista muskarinskih receptora je izazvalo dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka. Najveću jačinu dejstva pokazao je karbahol, a posle njega betanehol, što ukazuje na značajno prisustvo M3 i M1 tipova muskarinskih receptora (tabela 3). S druge strane, izolovani preparati su se pokazali slabo osetljivi na AHR-602. Čak je i maksimalni odgovor preparata na AHR-602 bio značajno manji od maksimalnog odgovora na druge agoniste. To govori o nešto manjem



prisustvu M1 receptora u longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca u odnosu na cirkularni mišićni sloj (videti prethodni odeljak).

Izolovani preparati longitudinalnog mišića tela želuca bolesnika sa karcinomom želuca su bili osetljiviji na acetilholin nego preparati uzeti od bolesnika sa ulkusom želuca ili duodenuma (slika 30). Iako statistički značajna, ova razlika u osetljivosti je dosta mala. Takođe, dok su kod preparata longitudinalnog mišića najosetljiviji bili oni uzeti od bolesnika sa karcinomom želuca, dotle su kod preparata cirkularnog mišića najosetljiviji bili oni uzeti od bolesnika sa ulkusom želuca. Sve to govori protiv postojanja nekih značajnijih delotvornih faktora koji bi u sklopu razvoja svakog od ova tri oboljenja uticali na odgovor glatkog mišića tela želuca na muskarinske agoniste.

Ganglijski stimulatori nikotin i DMPP nisu uticali na izolovane preparate longitudinalnog mišića tela želuca čoveka. Takođe, mekamilamin, blokator nikotinskih receptora i lokalni anestetik lidokain nisu blokirali toničke kontrakcije ovih preparata izazvane acetilholinom. Sve to govori da acetilholin toničke kontrakcije izolovanih preparata ne izaziva putem stimulacije nikotinskih receptora na ganglijskim ćelijama. Objašnjenje za ispoljeno blokatorsko dejstvo heksametonijuma (slika 37) se može potražiti u specifičnosti njegovog dejstva: on ne blokira mesto vezivanja agoniste na nikotinskom receptoru, već sam jonski kanal (Rang, 1982).

Toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom nisu blokirali ni alfa i beta antagonisti fentolamin i propranolol, ni H1 i H2 blokatori pirilamin i cimetidin, ni blokator serotoninskih receptora metizergod. Jasno je da dejstvo acetilholina ne podrazumeva stimulaciju ni adrenergičkih, ni histaminergičkih, ni serotoninergičkih receptora. S dru-



ge strane, dejstvo acetilholina zahteva u određenoj meri ulazak jona kalcijuma iz ekstracelularnog prostora u glatke mišićne ćelije. O tome svedoči efekt veće koncentracije blokatora kalcijumskih kanala nikardipina na toničke kontrakcije izolovanih preparata izazvane acetilholinom (slika 44).

Da se dejstvo acetilholina na izolovane preparate longitudinalnog mišića tela želuca čoveka odvija preko stimulacije muskarinskih receptora govori efikasna blokada koju je pokazao atropin (slika 45; tabela 4). Kao najjači blokatori toničkih kontrakcija izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvanih acetilholinom pokazali su se telenzepin, triheksifenidil i heksociklijum (tabela 4), dakle supstance sa najvećim afinitetom prema M1 receptorima. Međutim, pirenzepin je ispoljio slabije dejstvo u odnosu na ono na izolovanim preparatima cirkularnog mišića. Pošto telenzepin i heksociklijum pokazuju značajan afinitet i prema M3 receptorima, a M3 selektivni blokator pFHHSiD u većim koncentracijama pruža značajnu blokadu toničkih kontrakcija izazvanih acetilholinom, može se reći da je u odnosu na cirkularni mišićni sloj u longitudinalnom sloju populacija M3 receptora slično zastupljena, a populacija M1 receptora nešto manje brojna. Efekt skopolaminbutilbromida samo potvrđuje ovu konstataciju.

U odnosu na cirkularni mišić, galamin je na izolovanim preparatima longitudinalnog mišića bio znatno aktivniji ( $pA_{2}=7.18$ ). To govori da je i populacija M2 receptora u longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca čoveka brojnija nego u cirkularnom mišićnom sloju.

Prema tome, u longitudinalnom mišiću tela želuca čoveka dominiraju M1 receptori, ali su nešto malobrojniji nego u cirkularnom mišićnom sloju. Dok je zastupljenost M3 receptora slična kao u cirkularnom mišiću, populacija M2 receptora indirektno pokazuje veću brojnost. Nizak afinitet pi-

renzepina implicira mogućnost prisustva i M4 receptora, ali takva pretpostavka zahteva potvrdu primenom selektivnih blokatora za M4 receptore (sila-heksociklijum i dr.). Jedina izvesna lokacija svih tipova muskarinskih receptora za sada je membrana glatkih mišićnih ćelija.

#### Cirkularni mišić tela želuca mačke

Spontana aktivnost izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke je po svojim karakteristikama (amplitudi i frekvenciji spontanijih kontrakcija) u potpunosti odgovarala spontanoj aktivnosti izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca čoveka, što se slaže sa navodima iz literature (videti uvod). To je još jedna potvrda izuzetne funkcionalne sličnosti koja postoji između želuca čoveka i mačke. Ta sličnost ne iznenađuje s obzirom na u biti istovrstan način ishrane (slična vrsta hrane, sličan razmak između obroka).

Od pet upotrebljenih agonista muskarinskih receptora tri su imala uticaja na spontanu aktivnost izolovanih preparata. Betanhol, pilokarpin i AHR-602 su ili provocirali spontanu aktivnost, ili povećavali amplitudu spontanijih kontrakcija, ne utičući na njihovu frekvenciju. Međutim, ovi efekti na amplitudu spontanijih kontrakcija nisu bili dozno-zavisni ni za jednog od tri pomenuta agonista. Ta činjenica, kao i relativno slaba zastupljenost spontane aktivnosti na izolovanim preparatima (do 50%) onemogućili su pouzdanu analizu vrste receptora preko koje se odvija dejstvo ovih supstanci.

Svih pet agonista su izazivali dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke. Najveću jačinu dejstva su pokazali karbahol i betanhol, a najmanju AHR-602 (tabela 5). Maksimalni efekt agonista nije bio bitno različit. Ovakvi rezultati govore o maloj zastupljenosti M2, o nešto većoj zastupljenosti M1 i o najvećoj zastupljenosti M3 tipa muskarinskih receptora



u cirkularnom mišićnom sloju tela želuca mačke.

Dok ganglijski stimulator DMPP nije uticao na izolovane preparate cirkularnog mišića tela želuca mačke, nikotin je dozno-zavisno izazivao njihovu relaksaciju. Ovakav efekt nikotina se može objasniti stimulacijom inhibitornih neurona u zidu želuca čije postojanje je od ranije poznato (videti uvod).

Ganglijski blokator mekamilamin nije uticao na toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom, što ukazuje da taj efekt acetilholina ne ide preko nikotinskih receptora. Ipak, acetilholin pored glatkih mišićnih ćelija aktivira i ganglijske ćelije u zidu želuca, i to kako ekscitatorne, tako i inhibitorne neurone. O tome govori dvojni efekt lidokaina. U manjoj koncentraciji on je potencirao efekte acetilholina (verovatno inaktivirajući malobrojnije inhibitorne neurone), a u većoj koncentraciji ih je blokirao (inaktivirajući sve ganglijske ćelije).

Toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke acetilholin ne izaziva dejstvom ni preko adrenergičkih, ni preko histaminergičkih receptora. Ni alfa i beta adrenergički blokatori (fentolamin i propranolol) ni H1 i H2 blokatori (pirilamin i cimetidin) nisu uticali značajno na toničke kontrakcije izazvane acetilholinom.

Kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke nisu zavisni od ulaska jona kalcijuma u glatke mišićne ćelije u toj meri kao što je to slučaj sa humanim preparatima. Ista koncentracija nikardipina nije inhibirala toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom (slika 69).

Atropin je uspešno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izaz-



vane kako acetilholinom, tako i betaneholom ili karbaholom. Razlike u dobijenim pA2 vrednostima nisu bile velike, posebno između vrednosti dobijenih blokadom toničkih kontrakcija izazvanih karbaholom i betaneholom. To znači da sva tri agonista deluju preko muskarinskih receptora, a posebno betanehol i karbahol kod kojih je atropin pokazao snažnije dejstvo (tabele 6, 7 i 8).

Pirenzepin i telenzepin su blokirali toničke kontrakcije prouzrokovane dejstvom svakog od tri agoniste, ali im je dejstvo bilo najslabije kada je u pitanju acetilholin (tabele 6, 7 i 8). Objašnjenje za ovu pojavu leži u većoj selektivnosti betanehola i karbahola u odnosu na acetilholin. Betanehol i karbahol za razliku od acetilholina veoma slabo aktiviraju M2 tip muskarinskih receptora, tako da im se aktivnost zasniva na aktivaciji preostalih prisutnih tipova. Istovremeno, acetilholin će kao neselektivan agonist stimulisati veći broj receptora koji nisu "pokriveni" pirenzepinom ili telenzepinom.

Triheksifenidil (M1 selektivan) i heksociklijum (profil afiniteta  $M1 > M3 > M2$ ) su manifestovali veću blokadu toničkih kontrakcija u odnosu na pirenzepin i telenzepin (tabele 6, 7 i 8). Takođe, razlike u jačini blokade heksociklijumom toničkih kontrakcija izazvanih acetilholinom, betaneholom ili karbaholom su bile minimalne, znatno manje nego što je to bio slučaj sa pirenzepinom i telenzepinom. Razlog leži u manjoj selektivnosti heksociklijuma u odnosu na pirenzepin, telenzepin i triheksifenidil (Micheletti et al, 1990). Ovakvi rezultati svedoče o sigurnom prisustvu značajne populacije M1 muskarinskih receptora u cirkularnom mišićnom sloju tela želuca mačke.

Dok je pankuronijum najjače blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom, galamin je bio najaktivniji u blokadi toničkih kontrakcija izazvanih betaneholom (ta-

bele 6,7 i 8). Ipak, ove razlike su tako male da se ne može zaključiti drugo do da u cirkularnom mišiću tela želuca mačke postoji i populacija M2 muskarinskih receptora.

M3 selektivni blokator pFHHSiD je najjače blokirao toničke kontrakcije izazvane karbaholom ( $pA_2=8.48$ ), što je posledica selektivnosti karbahola za M3 i M1 receptore. pFHHSiD je snažno blokirao i toničke kontrakcije izazvane acetilholinom i betaneholom (tabele 6 i 7), pri čemu razlike u jačini blokade skoro da nema. Skopolaminbutilbromid je proizveo snažnu blokadu toničkih kontrakcija izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvanih acetilholinom, betaneholom ili karbaholom. Najslabiji efekt skopolaminbutilbromida je bio na toničkim kontrakcijama izazvanim betaneholom ( $pA_2=7.64$ ). S obzirom na visinu  $pA_2$  vrednosti za pFHHSiD i skopolaminbutilbromid mora se pretpostaviti značajno prisustvo M3 tipa muskarinskih receptora u cirkularnom mišićnom sloju tela želuca mačke.

Ako se uzmu u obzir realne  $pA_2$  vrednosti za sve muskarinske antagoniste, onda se može videti da od 6 najselektivnijih antagonista (triheksifenidil, pirenzepin, telenzepin, galamin, pankuronijum i pFHHSiD) najveću  $pA_2$  vrednost (tj. najjaču blokadu) pokazuje triheksifenidil. To znači da su u cirkularnom mišićnom sloju tela želuca mačke najzastupljeniji M1 muskarinski receptori. Tu pretpostavku podržavaju visoka  $pA_2$  vrednost za heksociklijum (8.94) i značajne  $pA_2$  vrednosti za pirenzepin i telenzepin (7.14 i 7.09). Drugu grupu muskarinskih receptora po zastupljenosti čine M3 receptori s obzirom na visoku  $pA_2$  vrednost za selektivnog pFHHSiD-a (7.98) i još višu  $pA_2$  vrednost za manje selektivnog skopolaminbutilbromida (8.38). Najmanje je zastupljena, ali svakako prisutna, grupa M2 muskarinskih receptora. S obzirom na značajnu  $pA_2$  vrednost za pirenzepin, prisustvo M4 muskarinskih receptora je malo verovatno, ali se ne može isključiti na osnovu raspoloživih podataka.



### Longitudinalni mišić tela želuca mačke

Izolovani preparati longitudinalnog mišića tela želuca mačke su pokazivali spontanu aktivnost u manjem procentu nego preparati cirkularnog mišića. Ipak, karakteristike spontane aktivnosti (fazičkih kontrakcija) izolovanih preparata longitudinalnog mišića su identične sa karakteristikama spontanih kontrakcija preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke. To govori da oba mišićna sloja tela želuca mačke učestvuju u peristaltičkim pokretima želudčanog tela koji imaju istu učestalost (3-5 peristaltičkih talasa u minuti) kao spontane kontrakcije izolovanih preparata.

Od pet primenjenih muskarinskih agonista samo su pilokarpin i AHR-602 u najviše 50% preparata provocirali spontane kontrakcije ili povećavali amplitudu već postojećih kontrakcija. Taj efekt nije bio dozno-zavisan što je, zajedno sa njegovom nedovoljnom učestalošću onemogućilo farmakološku analizu.

Svih pet agonista izazivalo je dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke. Najveću jačinu dejstva je pokazao karbahol, a najmanju AHR-602 i pilokarpin. Takođe, najmanji maksimalni odgovor su proizveli AHR-602 i pilokarpin. Takvi rezultati govore o većoj zastupljenosti M3 receptora od ostalih tipova muskarinskih receptora.

Mada ganglijski stimulatori nikotin i DMPP nisu uticali na izolovane preparate longitudinalnog mišića tela želuca mačke, ganglijski blokator mekamilamin je značajno blokirao toničke kontrakcije izazvane acetilholinom. Kako je isti efekt pokazao i lidokain (u 2 koncentracije) mora se pretpostaviti da acetilholin jedan deo svog efekta na izolovanim preparatima longitudinalnog mišića duguje stimulaciji ekscitatornih enteričkih neurona u zidu želuca, i to preko nikotinskih receptora. Takav zaključak podržava i blokada



koju je pokazao propranolol u velikoj koncentraciji, s obzirom da on u takvim uslovima ispoljava lokalno anestet-sko delovanje.

Acetilholin ne izaziva toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke dejstvom ni preko adrenergičkih, ni preko histaminergičkih receptora. Fentolamin nije uticao na toničke kontrakcije izazvane acetilholinom, a ni H<sub>2</sub> blokator cimetidin. Blokada toničkih kontrakcija izazvanih acetilholinom koju je pokazao H<sub>1</sub> blokator pirilamin može se pripisati njegovim antiholinergičkim osobinama.

Toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom su zavisne od ulaska kalcijumovih jona u glatke mišićne ćelije. O tome svedoči značajna blokada koju je proizvela vrlo mala koncentracija nikardipina.

Atropin je snažno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom, betaneholom ili karbaholom (tabele 11, 13 i 12) potvrdivši da se dejstvo ovih agonista odvija preko muskarinskih receptora. Najviša pA<sub>2</sub> vrednost dobijena pri blokadi kontrakcija izazvanih acetilholinom može se pripisati manjoj selektivnosti karbahola i betanehola prema muskarinskim receptorima.

M<sub>1</sub> selektivni blokatori, pirenzepin, telenzepin i triheksifenidil su takođe ispoljili snažnu blokadu toničkih kontrakcija izazvanih dejstvom acetilholina, betanehola ili karbahola. PA<sub>2</sub> vrednosti za pirenzepin i telenzepin su bile najmanje pri blokadi kontrakcija izazvanih acetilholinom, što se može objasniti svojstvom acetilholina da za razliku od betanehola i karbahola značajno aktivira i M<sub>2</sub> receptore. U interakciji sa svim agonistima triheksifenidil ima uglavnom najveće pA<sub>2</sub> vrednosti, zatim sledi telenzepin pa pirenzepin. Ovakav redosled je razumljiv jer je i na drugim tkivima i organima pokazano da je triheksifenidil najpoten-

tniji M1 antagonista, a da za njim slede telenzepin pa pirenzepin.

Heksociklijum je sproveo blokadu toničkih kontrakcija koja se po intenzitetu približava dejstvu atropina (tabele 11, 12 i 13), bez obzira koji je od tri agoniste izazvao kontrakcije. To se može objasniti velikim afinitetom heksociklijuma prema M1 i M3 receptorima ( $M1 > M3$ ) koji su i najzastupljeniji u glatkom mišiću tela želuca.

M2 selektivni blokatori, galamin i pankuronijum su blokirali toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom, karbaholom ili betaneholom. Najveće pA2 vrednosti galamin i pankuronijum su ostvarili pri blokadi toničkih kontrakcija izazvanih acetilholinom. Razlog za ovakav rezultat leži u slabom afinitetu karbahola i betanehola prema M2 receptorima za koje se galamin i pankuronijum najvećim delom vezuju.

M3 selektivni blokatori pFHHSiD i skopolaminbutilbromid su najveći efekt pokazali na toničkim kontrakcijama izolovanih preparata izazvanim karbaholom. Takav rezultat ne iznenađuje s obzirom na selektivnost karbahola u odnosu na M3 receptore.

Ako se uzmu u obzir realne vrednosti pA2 za sve muskarinske antagoniste (tabela 14), vidi se da je atropin najpotentniji (najveća pA2 vrednost), što odgovara nalazima u većini tkiva i organa. Najjaču blokadu su zatim pokazali M1 antagonisti, posebno triheksifenidil kao najselektivniji i najpotentniji među njima. To govori o najvećoj zastupljenosti M1 muskarinskih receptora u longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca mačke. Visoka pA2 vrednost za pFHHSiD (8.88), s obzirom na izrazitu selektivnost ovog antagoniste, pouzdan je pokazatelj značajnog prisustva M3 tipa muskarinskih receptora u ovom mišićnom sloju. Prema dobijenim pA2 vrednostima za galamin i pankuronijum može se reći da su i M2 muskarinski receptori značajno prisutni u longitu-



dinalnom mišićnom sloju tela želuca mačke, i to nešto više nego u cirkularnom mišićnom sloju. Značajna blokada koju je pokazao pirenzepin govori o maloj verovatnoći da su i M4 muskarinski receptori prisutni u longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca mačke, mada se definitivno zaključak o tome ne može izvesti na osnovu prezentiranih rezultata.

#### Komparativni pregled

Spontane kontrakcije sve 4 ispitivane vrste izolovanih preparata su imale vrlo slične karakteristike: istu učestalost (od 3 do 5 ciklusa u minutu) i sličnu amplitudu (do 8 mm). Takođe, kod svih preparata acetilholin i karbahol nisu uticali na spontane kontrakcije, dok su pilokarpin i AHR-602 najčešće povećavali amplitudu spontanijih kontrakcija. Ni jedan od antagonista korišćenih u eksperimentima nije blokirao spontane kontrakcije ni jedne vrste izolovanih preparata. Kako su među korišćenim supstancama bili i lokalni anestetik lidokain i ganglijski blokatori i stimulatori, to sve ukazuje na nezavisnost spontanijih kontrakcija od nervnih struktura u zidu preparata, tj. na miogeno poreklo spontanijih kontrakcija. Ovakav zaključak odgovara rezultatima dosadašnjih istraživanja koja su potvrdila spontanu periodičnu depolarizaciju membrane glatkih mišićnih ćelija u jednom delu mišićnog sloja zida želuca (u tzv. želudačnom pejsmejkeru). Nastala depolarizacija dovodi do generacije akcionih potencijala (i kontrakcije glatkih mišićnih ćelija) koji putem kontakata između glatkih mišićnih ćelija izazivaju identične promene u susednim regionima želudačnog zida. Na taj način nastaju i šire se peristaltički pokreti u želucu (Moody et al, 1989).

Na osnovu ED<sub>50</sub> vrednosti za pojedine agoniste muskarinskih receptora može se posredno proceniti afinitet svakog od agonista prema muskarinskim receptorima. Kako većina agonista poseduje izvesnu tip-selektivnost, upoređivanjem ED<sub>50</sub> vrednosti za više agonista dobijamo informaciju o zastupljenosti pojedinih tipova muskarinskih receptora u ispitivanom tkivu. Uvidom u tabelu broj 15 može se videti



da je longitudinalni mišić tela želuca i kod čoveka i kod mačke osetljiviji na acetilholin od cirkularnog mišića. Istovremeno, gotovo da nema razlike u osetljivosti između istoimenih mišićnih slojeva čoveka i mačke. To govori o velikoj sličnosti strukture receptora u mišićnim slojevima tela želuca čoveka i mačke. Takođe, može se pretpostaviti veća gustina muskarinskih receptora po jedinici zapremine izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca obe vrste u odnosu na cirkularni mišić.

Osetljivost izolovanih preparata na betanehol i karbahol uglavnom prati model osetljivosti na acetilholin, samo što su razlike između longitudinalnog i cirkularnog mišićnog sloja manje. Razlog za manje razlike leži u najvećoj varijabilnosti broja M2 muskarinskih receptora na koje betanehol i karbahol najslabije deluju.

Najveću osetljivost na pilokarpin su pokazali humani izolovani preparati, što odgovara nešto većoj koncentraciji M1 receptora na humanim nego na preparatima mačke. U isto vreme, nema značajnih razlika u osetljivosti različitih vrsta izolovanih preparata na AHR-602.

Pogled na tabelu 16 će nam otkriti da ni u jednom ispitivanom mišićnom sloju ne možemo potpuno da isključimo prisustvo bilo kog od tri tipa muskarinskih receptora: M1, M2 i M3. Jedino se može reći za M2 receptore da ih najmanje ima u cirkularnom a zatim u longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca čoveka. To bi bila i glavna specijes razlika između čoveka i mačke u ovom tkivu. Drugi zaključak koji se može izvesti jeste znatno manje prisustvo M3 receptora u oba mišićna sloja tela želuca čoveka u odnosu na iste slojeve kod mačke. M1 receptori predstavljaju dominantni tip muskarinskih receptora u svim ispitivanim mišićnim slojevima, a posebno u cirkularnom mišićnom sloju tela želuca čoveka. Potvrdu da se radi o istom receptorskom tipu (M1)

u svim ispitivanim mišićnim slojevima (i kod mačke i kod čoveka) pruža uzak raspon pA2 vrednosti (od 9.72 do 9.13) za triheksifenidil, najselektivniji i najpotentniji od svih M1 blokatora.

S obzirom na niže pA2 vrednosti za pirenzepin u longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca i čoveka i mačke, verovatnoća da su prisutni i M4 receptori je značajno veća u longitudinalnom nego u cirkularnom mišićnom sloju obe vrste. Ipak, bez upotrebe selektivnih antagonista o prisustvu M4 receptora možemo samo pretpostavljati.

#### Karakter antagonizma

Prema Schild-ovoj analizi dejstva blokatora uslov da se neki antagonist označi kao kompetitivan jeste da nagib Schild-ove linije bude negde u intervalu od -0.90 do -1.10. U tom pogledu najkonzistentniji je bio pirenzepin koji je na obe vrste preparata želuca mačke ispoljio kompetitivni karakter blokade (tabele 9 i 14). Telenzepin, triheksifenidil i heksociklijum su na po jednoj od dve vrste preparata tela želuca mačke pokazali kompetitivnu blokadu (tabele 9 i 14). Sem ovih antagonista, još je jedino skopolaminbutilbromid delovao kao kompetitivni antagonist (tabela 14). Vidi se da su uglavnom M1 selektivni blokatori delovali kompetitivno, što predstavlja još jednu potvrdu dominantne zastupljenosti M1 receptora u mišićnom sloju tela želuca mačke i čoveka. Dok je za galamin i pankuronijum i na drugim tkivima pokazano da deluju nekompetitivno, pFHHSiD i skopolaminbutilbromid su poznati kao kompetitivni antagonisti. S obzirom da je ovde (sem u slučaju skopolaminbutilbromida na jednoj vrsti preparata) njihovo dejstvo bilo nekompetitivno, jasno je da su M3 receptori po zastupljenosti u mišićnom sloju tela želuca najmanje na drugom mestu.

Mada na humanim preparatima ni jedan od antagonista nije ispunio strogi Schild-ov kriterijum za kompetitivnost, najbliži tom uslovu su bili telenzepin i heksociklijum, dakle opet M1 selektivni antagonisti (tabele 2 i 4).



### Klinički značaj dobijenih rezultata

Poremećaji motiliteta želuca prate većinu patoloških procesa koji zahvataju želudac. Jedan deo visceralnog bola koji bolesnici osećaju potiče i od toničkih kontrakcija mišićnih slojeva u zidu želuca. Zato upotreba supstanci koje relaksiraju glatki mišić želuca predstavlja sastavni deo medikamentozne terapije želudačnih oboljenja. Među takvim preparatima blokatori muskarinskih receptora zauzimaju istaknuto mesto.

Svi dobijeni rezultati govore da je najveći deo efekata muskarinskih agonista na izolovanim preparatima posledica njihovog direktnog dejstva na glatke mišićne ćelije, putem aktivacije muskarinskih receptora. To znači da u oboljenjima želuca skopčanim sa poremećajima motiliteta možemo intervenirati blokatorima muskarinskih receptora koji pored osnovnog dejstva slabo utiču na ganglijske ćelije u zidu želuca. Upotreba takvih "spazmolitika" pokazuje znatno manje neželjenih dejstava jer nema ganglijskih efekata na drugim unutrašnjim organima.

Upotreba velikog broja selektivnih blokatora muskarinskih receptora je pokazala da se u glatkom mišiću tela želuca ne može potpuno isključiti prisustvo ni jednog tipa muskarinskih receptora, mada je M1 tip najzastupljeniji. Na osnovu toga možemo zaključiti da za lečenje poremećaja motiliteta želuca ne moramo koristiti selektivne blokatore pojedinih tipova muskarinskih receptora. Čak je i poželjnija manja tip-selektivnost ovih preparata, jer oni tada "pokrivaju" veći broj prisutnih tipova muskarinskih receptora. Takav zaključak podržava snažan efekt atropina iskazan na svim vrstama izolovanih preparata.

M1 selektivni antagonisti (pirenzepin, telenzepin) mogu biti vrlo korisni, posebno s obzirom na njihov povoljni efekt na suzbijanje pojačane sekrecije HCl iz parijetalnih ćelija. Kako je hiperaciditet često praćen poremećajem že-



ludačnog motiliteta, upotreba M1-selektivnih blokatora muskarinskih receptora objedinjuje u sebi dva korisna dejstva: spazmolitičko i antisekretorno.

Upotreba M3 selektivnih antagonista prema rezultatima ove studije nema prednosti u odnosu na neselektivne i M1 selektivne blokatore, mada će i oni najverovatnije ispoljiti određen terapijski efekt. S obzirom na visoku cenu i nedovoljnu kliničku ispitanost nekih od ovih preparata (na pr. pFHHSiD) prednost treba dati drugim antagonistima.



1. U ovom radu ispitan je uticaj muskarinskih agonista (acetilholina, betanehola, karbahola, pilokarpina i AHR-602) i antagonista (atropina, pirenzepina, telenzepina, triheksifenidila, heksociklijuma, galamina, pankuronijuma, skopolaminbutilbromida i pFHHSiD-a) na spontane kontrakcije, bazalni tonus i agonistima izazvane toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog i longitudinalnog mišića tela želuca mačke i čoveka.

2. Svih pet ispitanih muskarinskih agonista izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka, a samo pilokarpin povećava amplitudu spontanijih kontrakcija (ali ne dozno-zavisno). Svi ispitaniji antagonisti izuzev pankuronijuma su značajno blokirali toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Najjaču blokadu su pokazali heksociklijum ( $pA_2=9.92$ ), telenzepin ( $pA_2=9.86$ ), skopolaminbutilbromid ( $pA_2=9.68$ ), triheksifenidil ( $pA_2=9.42$ ) i atropin ( $pA_2=8.91$ ). Umerenu blokadu je proizveo pirenzepin ( $pA_2=7.41$ ), dok su galamin ( $pA_2=5.60$ ) i pFHHSiD ( $pA_2=5.84$ ) bili najslabiji blokatori.

3. Svih pet ispitanih muskarinskih agonista izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca čoveka, a ni jedan od njih nije uticao na spontane kontrakcije preparata. Jedino pankuronijum od svih antagonista nije značajno blokirao toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca čoveka izazvane acetilholinom. Najjaču blokadu su pokazali triheksifenidil ( $pA_2=9.72$ ), telenzepin ( $pA_2=9.37$ ), heksociklijum ( $pA_2=9.19$ ), skopolaminbutilbromid ( $pA_2=8.67$ ) i atropin ( $pA_2=8.56$ ). Umerenu blokadu je proizveo galamin ( $pA_2=7.18$ ), a najslabiji blokatori su bili pirenzepin ( $pA_2=6.25$ ) i pFHHSiD (nije izračunata  $pA_2$  vrednost).



4. Svih pet upotrebljenih muskarinskih agonista izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišićnog sloja tela želuca mačke, a samo betanehol, pilokarpin i AHR-602 povećavaju amplitudu spontanijih kontrakcija preparata (ali ne dozno-zavisno). Svi upotrebljeni antagonisti su značajno blokirali toničke kontrakcije izolovanih preparata cirkularnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom, betaneholom ili karbaholom. Najjaču blokadu su izazvali triheksifenidil ( $pA_2=9.20$ ), atropin ( $pA_2=8.96$ ), heksociklijum ( $pA_2=8.94$ ), skopolaminbutilbromid ( $pA_2=8.38$ ) i pFHHSiD ( $pA_2=7.98$ ). Kao umereni blokatori pokazali su se galamin ( $pA_2=7.32$ ), pankuronijum ( $pA_2=7.28$ ), pirenzepin ( $pA_2=7.14$ ) i telenzepin ( $pA_2=7.09$ ).

5. Svih pet ispitanih muskarinskih agonista izaziva dozno-zavisne toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišićnog sloja tela želuca mačke, a samo su pilokarpin i AHR-602 povećavali amplitudu spontanijih kontrakcija preparata (ali ne dozno-zavisno). Svi upotrebljeni antagonisti su značajno blokirali toničke kontrakcije izolovanih preparata longitudinalnog mišića tela želuca mačke izazvane acetilholinom, betaneholom ili karbaholom. Kao najjači blokatori pokazali su se atropin ( $pA_2=9.57$ ), heksociklijum ( $pA_2=9.43$ ), triheksifenidil ( $pA_2=9.13$ ), telenzepin ( $pA_2=8.65$ ) i pFHHSiD ( $pA_2=8.88$ ). Umerenu blokadu su proizveli pankuronijum ( $pA_2=8.06$ ) i galamin ( $pA_2=7.97$ ), dok su slabi blokatori bili pirenzepin ( $pA_2=6.87$ ) i skopolaminbutilbromid ( $pA_2=6.41$ ).

6. Ni u cirkularnom, ni u longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca čoveka nije moguće potpuno isključiti prisustvo ni jednog od tipova muskarinskih receptora. U cirkularnom mišićnom sloju tela želuca čoveka dominira M1 tip muskarinskih receptora uz znatno manje prisustvo M2 i M3 receptora. U longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca čoveka dominiraju M1 receptori, nešto manje zastup-

ljeni nego u cirkularnom mišićnom sloju. M2 i M3 receptori su takođe prisutni, ali u malom broju.

7. Ni u cirkularnom, ni u longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca mačke nije moguće potpuno isključiti prisustvo ni jednog od tipova muskarinskih receptora. U cirkularnom mišićnom sloju tela želuca mačke najzastupljeniji su M1 muskarinski receptori. Drugu grupu receptora po zastupljenosti čine M3 receptori, dok je M2 tip muskarinskih receptora najmanje zastupljen. U longitudinalnom mišićnom sloju tela želuca mačke najzastupljeniji su M1 muskarinski receptori, a za njima slede M3 pa M2 receptori. M2 receptori su ovde značajnije prisutni nego u cirkularnom mišićnom sloju tela želuca mačke.

8. Glavna razlika u pogledu distribucije tipova muskarinskih receptora u mišićnim slojevima tela želuca između čoveka i mačke jeste u znatno manjoj zastupljenosti M2 i M3 receptora kod čoveka (u oba mišićna sloja).

9. Prisustvo M4 muskarinskih receptora u mišićnim slojevima tela želuca se ne može potpuno isključiti ni kod čoveka ni kod mačke, a verovatnije je u longitudinalnom mišićnom sloju obe vrste.

10. U lečenju poremećaja motiliteta želuca muskarinski antagonisti zauzimaju značajno mesto. Najkorisnije je upotrebljavati neselektivne muskarinske antagoniste koji blokiraju sve tipove muskarinskih receptora zastupljene u glatkom mišiću tela želuca. Ukoliko su poremećaji motiliteta udruženi sa hiperaciditetom, tada je upotreba M1 selektivnih blokatora najcelishodnija.

11. Od upotrebljenih muskarinskih antagonista jedino su se M1 blokatori delom ponašali kao kompetitivni antagonisti. S obzirom da je kompetitivni karakter ovih blokatora potvrđen u drugim tkivima, ovakav rezultat govori u prilog najveće zastupljenosti M1 receptora u glatkom mišiću tela želuca čoveka i mačke.

... ..

... ..

... ..

... ..

L I T E R A T U R A

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..



- ARUNLAKSHANA O. and SCHILD O.H.(1959):Some quantitative uses of drug antagonists.BRIT.J.PHARMACOL.14;48-58
- BEANI L.,BIANCHI C. and CREMA A.(1971):Vagal nonadrenergic inhibition of guinea-pig stomach.J.PHYSIOL.(LOND.) 217;259-279.
- BELESLIN B.D.,TERZIĆ B.,SAMARDŽIĆ R. and JOVANOVIĆ-MIČIĆ D.(1988):Differences in Central Effects of Carbachol and McN-A-343:M1 and M2 Mediation.ADVANCES IN THE BIOSCIENCES; NEURON,BRAIN and BEHAVIOUR,70;25-29.
- BIRDSALL N.J.M.,BURGEN A.S.V. and HULME E.C.(1978):The binding of agonists on brain muscarinic receptors.MOL. PHARMACOL.,14;723-36.
- BOGDANOVIĆ B.S.(1967):Estri holina.In:Farmakologija,ed. BOGDANOVIĆ B.S.NAUČNA KNJIGA,BEOGRAD,303-311.
- BOLTON T.B.(1979):Cholinergic mechanisms in smooth muscle.BR.MED.BULL.,35;279-283.
- BOWMAN C.W. and RAND J.M.(1980):Ch.41.Quantitative Evaluation and Statistical Analysis of Drug Action.In:Textbook of Pharmacology,2nd ed.,BOWMAN C.W. and RAND J.M.(eds.), 1-48.
- BUHL T.,RODRIGUES de MIRANDA J.F.,BELD A.J.,LAMBRECHT G. and MUTSCHLER E.(1987):Binding of the S(+)- and R(-)-enantiomers of bethanechol to muscarinic receptors in jejunal smooth muscle,nasal mucosa,atrial and ventricular myocardium of the rat.EUR.J.PHARMACOL.,140(2);221-226.
- BÜLBRING E.(1957):Changes in configuration of spontaneously discharged spike potentials from smooth muscle of the guinea-pig's taenia coli.The effect of electronic currents and of adrenaline,acetylcholine and histamine.J.PHYSIOL. 135;412-425.

- BURNSTOCK G. and COSTA M.(1975):Adrenergic Neurons:their Organisation,Function and Development in the Peripheral Nervous System.BURNSTOCK G. and COSTA M.(eds.),CHAPMAN and HALL,LONDON.
- BURNSTOCK G.(1976):Purinergic receptors.J.THEOR.BIOL., 62;491-503.
- BURNSTOCK G.(1981):Neurotransmitters and trophic factors in the autonomic nervous system.J.PHYSIOL.,313;1-35.
- BURNSTOCK G.(1986):Autonomic neuromuscular junctions: Current developments and future directions.J.ANAT.,146; 1-30.
- COSTA M. and FURNESS J.B.(1982):Nervous control of intestinal motility.In:Mediators and drugs in gastrointestinal motility I.Handbook of experimental pharmacology.BERTACCINI G.(ed),SPRINGER-VERLAG,BERLIN,279-382.
- DALE H.H.(1914):The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine.J.PHARMACOL. EXP.THER.,6;147-190.
- DANIEL E.E.(1982):Pharmacology of adrenergic, cholinergic and drugs acting on other receptors in gastrointestinal muscle.In:Mediators and drugs in gastrointestinal motility II.BERTACCINI G.(ed),SPRINGER-VERLAG,BERLIN,249-322.
- DANIEL E.E.,JURY J. and BOWKER P.(1987):Muscarinic receptors on nerves and muscles in opossum esophagus muscularis mucosa.CAN.J.PHYSIOL.PHARMACOL.,65(9);1903-7.
- EL-SHARKAWY T.Y.,MORGAN K.G. and SZURSZEWSKI J.H.(1978): Intracellular electrical activity of canine and human gastric smooth muscle.J.PHYSIOL.(LOND.),279;291-307.
- FELDBERG W. and LIN Y.C.R.(CHENGTU)(1950):Synthesis of acetylcholine in the wall of the digestive tract.J.PHY-SIOL.,3;96-118.

- FRISHMAN W.H. and CHARLAP S.(1988):Alpha adrenergic blockers.MED.CLIN.NORTH AM.,72;427-440.
- GIACHETTI A.,MICHELETTI R. and MONTAGNA E.(1986):Cardio-selective profile of AF-DX 116,a muscarine M2 receptor antagonist.LIFE SCI.,38;1663-72.
- GONELLA J.,NIEL J.P. and ROMAN C.(1977):Vagal control of lower oesophageal sphincter motility in the cat.J.PHYSIOL.(LOND.),273;647-664.
- GOYAL K.R.(1988):Identification,localisation and classification of muscarinic receptor subtypes in the gut.LIFE SCI.,43;2209-2220.
- HAMMER R.(1980):Muscarinic Receptors in the Stomach.SCAND. J.GASTROENTEROL.,15;5-11.
- HANACK C. and PFEIFFER A.(1990):Upper gastrointestinal porcine smooth muscle expresses M2 and M3 receptors.DI-GESTION,45(4);196-201.
- HDBRAWI M.,LAMBRECHT G.,MUTSCHLER E.,MOSER U. and PFEIFFER A.(1988):Different binding properties of muscarinic M2-receptor subtypes for agonists and antagonists in porcine gastric smooth muscle and mucosa.GASTROENTEROLOGY,94(3), 630-637.
- HILL C.,PURVES R.D.,WATANABE H. and BURNSTOCK G.(1976): Specificity of innervation of iris musculature by sympathetic nerve fibers in tissue culture.PFLÜGERS ARCH.,361; 127-134.
- HINDER R.A. and KELLY K.A.(1977):Canine gastric emptying of solids and liquids.AM.J.PHYSIOL.,233;E335-E340.
- HULME E.C.,BIRDSALL N.J.M. and BUCKLEY N.J.(1990):Muscarinic receptor subtypes.ANNU.REV.PHARMACOL.TOXICOL.,30; 633-73.



JAHNBERG T., ABRAHAMSSON H., JANSSON G. and MARTINSON J. (1977): Vagal gastric relaxation in the dog. SCAND. J. GASTROENTEROL., 12; 221-224.

KAWASHIMA K., FUJIMOTO K., SUZUKI T. and OOHATA H. (1990): Pharmacological differentiation of presynaptic M1 muscarinic receptors modulating acetylcholine release from postsynaptic muscarinic receptors in guinea-pig ileum. GEN. PHARMACOL., 21(1); 17-21.

KEAST J.R., FURNESS J.B. and COSTA M. (1985): Different substance P receptors are found on mucosal epithelial cells and submucous neurons of the guinea-pig small intestine. NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL., 329; 382-387.

KELLY K.A., CODE C.F. and ELVEBACK L.R. (1969): Patterns of canine gastric electrical activity. AM. J. PHYSIOL., 217; 461-470.

KENAKIN P.T. (1984): The classification of drugs and drug receptors in isolated tissues. PHARMACOLOGICAL REVIEWS, 36(3); 165-222.

KOCHERMASOVA N.G., SHOUBA M.F. and BOEV K.K. (1969): Electrical and contractile activities of the smooth muscles from the stomach in cats. C.R. ACAD. BULG. SCI., 22; 1437-1440.

KOSTIĆ Đ.A. (1950): Želudac. In: Osnovi normalne histologije. KOSTIĆ Đ.A. (ed), NAUČNA KNJIGA, BEOGRAD, 300-324.

KOSTKA P., KWAN C.Y. and DANIEL E.E. (1989): Presynaptic and postjunctional muscarinic receptors in dog ileum: binding studies. EUR. J. PHARMACOL., 173(1); 35-42.

KURIYAMA H., OSA T. and TOIDA N. (1967): Nervous factors influencing the membrane activity of intestinal smooth muscle. J. PHYSIOL. (LOND.), 191; 257-270.

LAMBRECHT G., FEIFEL R., FORTH B., STROHMANN C., TACKE R. and MUTSCHLER E. (1988): P-fluoro-hexahydrosiladifenidol: the first M2beta-selective muscarinic antagonist. EUR. J. PHARMACOL., 152; 193-194.

LANGLEY J.N.(1898):On inhibitory fibres in the vagus for the end of the oesophagus and the stomach.J.PHYSIOL.(LOND.), 23;407-414.

LEVINE R.R. and BIRDSALL N.J.M.(eds)(1989):Subtypes of Muscarinic Receptors IV,TRENDS PHARMACOL.SCI.,10(Suppl.)

LI Z.,PUAN Y.,CONG H.,ZHANG K.Y. and He M.S.(1989):Polymorphism of the affinity of muscarinic receptors in the gastric smooth muscles of guinea-pigs.YAO.HSUEH.HSUEH.PAO., 24(3);170-174.

LI Z.,RUAN Y.,GUO Z.D.,CONG H.,ZHANG K.Y. and TAKEMURA H. (1990):Function and localisation of high and low affinity binding sites to muscarinic receptors in longitudinal and circular smooth muscles of human stomach.RES.COMMUN.CHEM.PATHOL.PHARMACOL.,67(1);31-42.

LUCCHESI P.A.,ROMANO F.D.,SCHEID C.R.,YAMAGUCHI H. and HONEYMAN T.W.(1989):Interaction of agonists and selective antagonists with gastric smooth muscle muscarinic receptors.NAUNYN-SCHMIEDEBERGS-ARCH-PHARMACOL.,339(1-2);145-51.

MICHELETTI R.,SCHIAVONE A.,CEREDA E. and DONETTI A.(1990):Hexocyclium derivatives with a high selectivity for smooth muscle muscarinic receptors.BR.J.PHARMACOL.,100(1);150-2.

MITA M. and UCHIDA M.K.(1988):Muscarinic receptor binding and  $Ca^{2+}$  influx in the all-or-none response to acetylcholine of isolated smooth muscle cells.EUR.J.PHARMACOL.,151(1);9-17.

MOODY G.F.,McGREEVY M.J. and MILLER A.T.(1989):Stomach.In: Principles of Surgery.SCHWARTZ I.S.,SHIRES G.T.,SPENCER C. F. and HUSSER C.W.(eds),McGRAW-HILL,NEW YORK,1157-1188.

MOUMMI C.,MAGOUS R.,STROSBERG D. and BALI J.P.(1988):Muscarinic receptors in isolated smooth muscle cells from gastric antrum.BIOCHEM-PHARMACOL.,37(7);1363-9.



- MUTSCHLER E., FEIFEL R., MOSER U., TACKE R., WESS J. and LAMBRECHT G. (1990): Muscarinic receptor subtypes. EUR. J. PHARMACOL., 183(1); 117-119.
- PATON W.D.M. and VIZI E.S. (1969): The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum longitudinal muscle strip. BR. J. PHARMACOL., 35; 10-28.
- PITSCHNER H.F., SCHLEPPER M., SCHULTE B., VOLZ C., PALM D. and WELLSTEIN A. (1989): Selective antagonists reveal different functions of M cholinergic receptor subtypes in humans. TRENDS PHARMACOL. SCI., 10(Suppl); 92-96.
- PLENK H. (1932): Der Magen. In: Handbuch der mikroskopischen anatomie des menschen. Fünfter band. Verdauungsapparat, zweiter teil. v. MÖLLENDORFF W. (ed), VERLAG von JULIUS SPRINGER, BERLIN, 79-87.
- POPOVIĆ S., ĐORĐEVIĆ-ČAMBA B., DRNDARSKI I. and OŠTRIĆ V. (1981): Digestivni sistem. In: Histologija. POPOVIĆ S., PILETIĆ O., MRŠEVIĆ D., ČANKOVIĆ J., LAČKOVIĆ V., ĐORĐEVIĆ-ČAMBA V., JAPUNDŽIĆ M., MUJOVIĆ S. and UNKOVIĆ N. (eds), MEDICINSKA BIBLIOTEKA, BEOGRAD-ZAJEČAR, 311-390.
- RADOVANOVIĆ M. (1965): Želudac. In: Zoologija (I deo). RADOVANOVIĆ M. (ed), NAUČNA KNJIGA, BEOGRAD, 126-132.
- RANG H.P. (1982): The action of ganglionic blocking drugs on the synaptic responses of submandibular ganglion cells. BR. J. PHARMACOL., 75; 151-168.
- ROMAN C. (1982): Nervous control of esophageal and gastric motility. In: BERTACCINI G. (ed), Mediators and drugs in gastrointestinal motility I. Handbook Exp. Pharm. 59, SPRINGER-VERLAG, BERLIN, 223-278.
- SEIDEL R.E. and JOHNSON R.L. (1983): Contraction and  $^3\text{H}$ /QNB binding in collagenase isolated fundic smooth muscle cells. AM. J. PHYSIOL., 245: G270-G276.



- SOLL A.H. and WALSH J.H.(1979):Regulation of gastric acid secretion.ANNU.REV.PHYSIOL.,41:35-53.
- SZERB J.C.(1975):Endogenous acetylcholine release and labelled acetylcholine formation from <sup>3</sup>H choline in the myenteric plexus of the guinea-pig ileum.CAN.J.PHYSIOL.PHARMACOL.,53;566-574.
- ŠLJIVIĆ M.B.(1948):Želudac.In:Deskriptivna i topografska anatomija-abdomen i karlica,Ist ed.ŠLJIVIĆ M.B.(ed),NAUČNA KNJIGA,BEOGRAD,68-77.
- TALLARIDA J.R.,COWAN A. and ADLER W.M.(1979):PA2 and receptor differentiation:a statistical analysis of competitive antagonism.LIFE SCI.,25:637-654.
- TALLARIDA J.R. and MURRAY B.R.(1987):PA2 analysis I:Schild Plot.In:Manual of Pharmacologic Calculations.TALLARIDA J. R. and MURRAY B.R.(eds),SPRINGER-VERLAG,NEW YORK,53-56.
- TOMOMASA T.,HYMAN P.E.,HSU C.T.,JING J. and SNAPE W.J.Jr.(1988):Development of the muscarinic receptor in rabbit gastric smooth muscle.AM.J.PHYSIOL.,254(5Pt1);G680-6.
- UJIE H.,HONGO M.,SATAKE K.,OKUNO Y.,GOTO Y. and LIN Y.F.(1988):Studies on the muscarine receptors in rat gastric smooth muscle.NIPPON-HEIKATSUKIN-GAKKAI-ZASSHI,24(1):39-45.
- VANE R.J.(1957):A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine.BRIT.J.PHARMACOL.,12;344-349.
- VIZI E.S. and KNOLL J.(1976):The inhibitory effect of adenosine and related nucleotides on the release of acetylcholine.NEUROSCIENCE,1;391-398.
- VIZI E.S.(1979):Presynaptic modulation of neurochemical transmission.PROG.NEUROBIOL.,12;181-290.
- VIZI E.S.,KOBAYASHI O.,TOROCSIK A.,KINJO M.,NAGASHIMA H.,MANABE N.,GOLDINER P.L. and POTTER P.E. and FOLDES F.F.(1989):Heterogeneity of presynaptic muscarinic receptors involved in modulation of transmitter release.NEUROSCIENCE,31(1);259-67.

WHEELER C.B. and KOHATSU S.(1980):Canine gastric sling fibers:contractile properties.AM.J.SURG.,139(2);175-82.

WILBUR B.G. and KELLY K.A.(1973):Effect of proximal gastric,complete gastric and truncal vagotomy on canine gastric electric activity,motility and emptying.ANN. SURG.,178;295-303.



Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Изјављујем да је докторска дисертација под насловом

Farmakološka analiza tipova muskarinskih receptora u glatkom mišiću tela želuca

---

---

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

**Потпис**

У Београду, \_\_16.12.2014.\_\_\_\_\_





## Прилог 2.

### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Farmakološka analiza tipova muskarinskih receptora u glatkom mišiću tela želuca

---

---

која је моје ауторско дело.

Сагласан/на сам да електронска верзија моје дисертације буде доступна у отвореном приступу.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

① Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци дат је на следећој страници.)

Потпис



У Београду, \_\_\_\_\_ 16.12.2014. \_\_\_\_\_

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.