

И. А. Владимирова, Э. В. Вовк, В. П. Загороднюк,
М. М. Ковалев, Б. Д. Черпак, М. Ф. Шуба

МЕХАНИЗМ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ МЕТОКЛОПРАМИДА НА ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Метоклопрамид (N-(диэтил-амино-этил)-2-метокси-4-амино-5-хлоробензамид) широко используется в клинической практике благодаря его способности стимулировать моторику и нормализовать эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта после хирургических вмешательств [12]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о действии метоклопрамида как на структуры головного мозга, регулирующие моторику желудочно-кишечного тракта [2], так и на интрамуральную нервную систему [4, 5, 8, 9, 10]. Наибольшее распространение получила гипотеза, предполагающая, что стимулирующее действие метоклопрамида обусловлено сенситизацией холинергических рецепторов гладких мышц [3, 4, 7, 8]. Кроме того предполагается, что стимуляцию двигательной активности желудочно-кишечного тракта можно объяснить блокированием метоклопрамидом действия тормозных медиаторов АТФ или дофамина, в норме угнетающих моторику и тонус кишечника и желудка [14, 16]. В связи с тем, что механизм стимулирующего действия метоклопрамида остается еще не выясненным, представляется важным исследовать влияние его на нервно-мышечную передачу в гладких мышцах морской свинки и сравнить с действием на гладкие мышцы человека.

Методика. Исследования проведены методом модифицированного одианного сахарозного мостика [1] на изолированных полосках гладких мышц желудка и тонкого кишечника человека (оперированных по поводу язвы желудка и двенадцатиперстной кишки) и гладких мышц желудка и слепой кишки морской свинки. Интрамуральное раздражение нервных образований, находящихся в толще мышечной полоски, осуществляли электрическими стимулами длительностью 0,2 мс. Сократительные реакции гладких мышц регистрировали с помощью механотрона.

Результаты и обсуждение. Как правило, в гладкомышечных клетках (ГМК) фундального отдела желудка морской свинки в ответ на одиночное интрамуральное раздражение возникали ВСП. Метоклопрамид (ГДР) в концентрации 10^{-5} — $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л уже на первых минутах вызывал значительное увеличение амплитуды ВСП, вплоть до генерации потенциала действия (ПД) и появления в большинстве случаев длительной следовой деполяризации (рис. 1, А, а, б). Эти изменения в синаптической передаче под влиянием метоклопрамида были более выражены при ритмической стимуляции (рис. 1, А, в, г), когда наблюдалось значительное усиление сокращения мышечной полоски. Добавление 10^{-6} моль/л атропина в исследуемый раствор вызывало исчезновение ВСП, что свидетельствует об их холинергической природе. В присутствии атропина длительная следовая деполяризация также угнеталась, и в ответ на интрамуральное раздражение в этих условиях возникали неадренергические ТСП (рис. 1, А, д, е). Метоклопрамид в указанной концентрации при действии на атропинизированные полоски гладких мышц (ГМ) желудка морской свинки постепенно увеличивал также амплитуду ТСП в среднем на 30 %, достигая своего максимального эффекта на 20—30 мин действия (рис. 1, Б). В тех же условиях на полосках ГМ тонкого и толстого кишечника человека и морской свинки амплитуда ТСП в среднем увеличивалась на 10—15 %. Вместе с тем наблюдалось появление или увеличение амплитуды и продолжительности посттормозного возбуждения. Следовательно, описанное стимулирующее действие

метоклопрамида на гладкие мышцы человека и животных нельзя объяснить уменьшением амплитуды ВСП, так как это предполагается.

Однако в литературе предполагается, что стимулирующее действие метоклопрамида обусловлено увеличением амплитуды ТСП [4, 5, 8, 9]. Это предположение подтверждается тем, что метоклопрамид ($3 \cdot 10^{-6}$ г/мл)

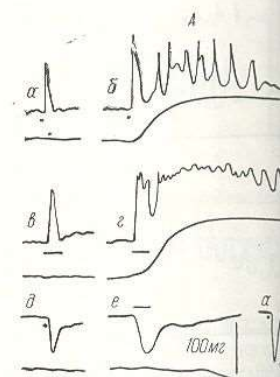


Рис. 1. Повышение амплитуды деполяризации (А) и увеличение

А: а — ВСП ГМ желудка морской свинки; б — на 10 мин действия метоклопрамида (10^{-5} г/л) деполяризация (10 Гц) деполяризации ТСП, возникающая в той же полоске ГМ в присутствии метоклопрамида (10^{-5} моль/л). Б: а — ТСП, возникающая в той же полоске ГМ в присутствии метоклопрамида (10^{-5} моль/л); б — ТСП, возникающая в той же полоске ГМ в присутствии метоклопрамида (10^{-5} моль/л).

Рис. 2. Усиление эффективно-го ответа ГМ желудка на АХ (5 мМ). А — ответ ГМ желудка на АХ (5 мМ), Б — ответ ГМ желудка на АХ (5 мМ) в присутствии метоклопрамида (10^{-5} моль/л).

ацетилхолина (АХ) и нистина, но значительно [5, 8]. В настоящей работе показано, что АХ ($5 \cdot 10^{-7}$ моль/л) вызывает сокращение ГМ, содержащегося в растворе Кребса, содержащего АХ, вызывало намного бо-

Полученные в нашей работе данные о влиянии метоклопрамида на М-холинорецепторы ГМ желудка человека и морской свинки свидетельствуют о том, что метоклопрамид в указанных концентрациях вызывает увеличение (АЭП) в среднем на 10 % (рис. 3, Б, В). Это увеличение амплитуды ТСП метоклопрамида говорит об

метоклопрамида на гладкомышечные клетки желудка и кишечника нельзя объяснить уменьшением тормозных синаптических влияний, как это предполагается некоторыми авторами [14, 16].

Однако в литературе имеются также данные о том, что стимулирующее действие метоклопрамида на ГМ желудочно-кишечного тракта обусловлено увеличением чувствительности М-холинорецепторов ГМК [4, 5, 8, 9]. Это предположение основывается на том, что метоклопрамид ($3 \cdot 10^{-6}$ г/мл) не изменял высвобождения эндогенного

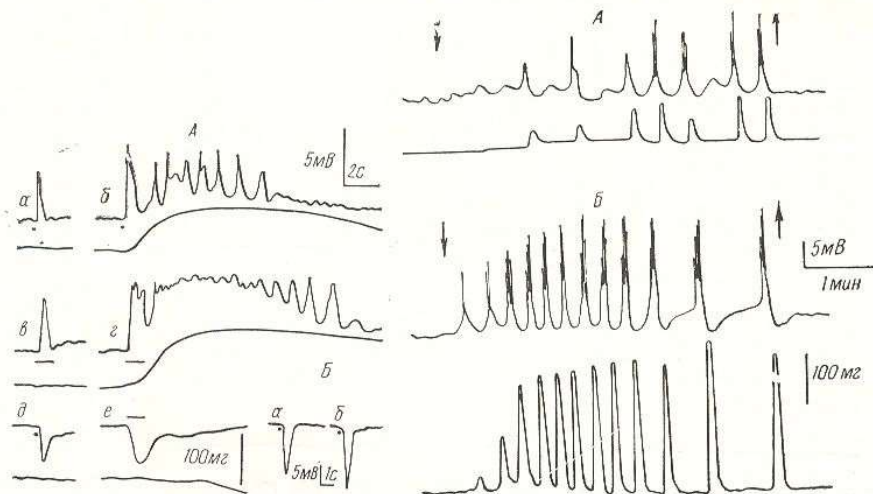


Рис. 1. Повышение амплитуды холинергических ВСП, появление длительной следовой деполаризации (А) и увеличение неадренергических ТСП (Б) при действии метоклопрамида.

А: а — ВСП ГМ желудка морской свинки в ответ на одиночное интрамуральное раздражение до действия; б — на 10 мин действия $5 \cdot 10^{-5}$ моль метоклопрамида; в — ВСП, возникающие на ритмическое раздражение (10 Гц) до действия; г — за 10 мин действия метоклопрамида; д и е — неадренергические ТСП, возникающие соответственно на одиночное и ритмическое (10 Гц) раздражение той же полоски ГМ в растворе, содержащем метоклопрамид ($5 \cdot 10^{-5}$ моль) и атропин (10^{-6} моль). Б: а — ТСП, возникающий на интрамуральное раздражение атропинизированной мышечной полоски до действия; б — на 10 мин действия метоклопрамида ($5 \cdot 10^{-5}$ моль). На всех рисунках: на верхней кривой — электрическая, на нижней — сократительные реакции изолированных мышечных полосок.

Рис. 2. Усиление эффективности действия экзогенного АХ (↓↑) под влиянием метоклопрамида на ГМ желудка человека.

А — ответ ГМ желудка на АХ ($5 \cdot 10^{-7}$ моль) до и Б — после 10 мин инкубации в растворе Кребса, содержащем $5 \cdot 10^{-5}$ моль метоклопрамида.

ацетилхолина (АХ) и не влиял на общую холинэстеразную активность, но значительно потенцировал экзогенное действие АХ [4, 5, 8]. В настоящей работе также было показано увеличение экзогенного эффекта АХ под влиянием метоклопрамида. В норме $5 \cdot 10^{-7}$ моль/л АХ вызывали появление медленных волн, сопровождающихся сокращением ГМ желудка человека (рис. 2, А). После отмывания и инкубации мышечной полоски в течение 10—15 мин в растворе Кребса, содержащем 10^{-5} моль/л метоклопрамида, добавление АХ вызывало намного больший эффект (рис. 2, Б).

Полученные в наших экспериментах данные об увеличении амплитуды холинергического ВСП и эффекта экзогенного АХ под влиянием метоклопрамида можно было бы объяснить сенситизацией М-холинорецепторов ГМК при условии, что он не действует непосредственно на мембрану ГМК. Однако в наших экспериментах метоклопрамид в указанной концентрации при действии на мышечные полоски желудочно-кишечного тракта человека и морской свинки вызывал увеличение амплитуды анаэлектротонических потенциалов (АЭП) в среднем на 10—15 %, достигая своего максимума к 20 мин (рис. 3, Б, В). Это увеличение амплитуды АЭП при действии метоклопрамида говорит об уменьшении ионной проводимости мембраны

ГМК. При этом в 50 % случаев наблюдалась незначительная деполяризация мембраны (2–3 мВ) ГМК желудочно-кишечного тракта человека и морской свинки, как в присутствии атропина, так и без него. Исходя из этого можно предположить, что метоклопрамид вызывал уменьшение пассивной проводимости мембраны в основном для ионов калия. Кроме того, метоклопрамид ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) вызывал незначительное увеличение длительности спонтанных ПД ГМ желудка человека и появление ПД на катэлектротоническом потенциале

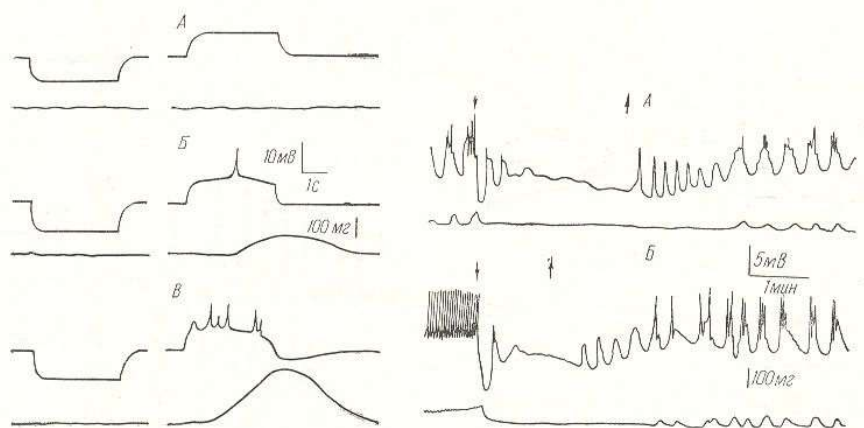


Рис. 3. Увеличение амплитуды АЭП и появление ПД ГМ желудка человека при действии метоклопрамида.

А — АЭП и КЭП ГМ желудка до действия; Б и В — АЭП и появление ПД на КЭП, соответственно на 15 и 20 мин действия $5 \cdot 10^{-5}$ моль метоклопрамида.

Рис. 4. Усиление метоклопрамидом действия экзогенной АТФ (↑↑).

А — действие АТФ (10^{-3} моль) на ГМ желудка человека до и Б — после 15 мин инкубации в растворе Кребса, содержащем $5 \cdot 10^{-5}$ моль метоклопрамида.

(КЭП) ГМ фундального отдела желудка морской свинки и человека (рис. 3, Б, В), хотя в норме эти ГМК не генерировали ПД в ответ на электрическую стимуляцию. Такой эффект метоклопрамида аналогичен действию тетраэтиламмония (ТЭА) на ГМ фундального отдела желудка морской свинки [15]. На основании этих данных можно предположить, что метоклопрамид способен частично угнетать задержанную потенциалзависимую калиевую проводимость мембраны ГМК, как это показано для ТЭА [11]. В пользу такого предположения свидетельствуют также предварительные данные, полученные в нашей лаборатории, об угнетении метоклопрамидом задержанного калиевого тока ГМ фундального отдела желудка морской свинки. Предположение о ТЭА-подобном действии метоклопрамида на мембрану ГМК позволяет объяснить наши данные о появлении длительной следовой деполяризации вслед за холинергическим ВСП под влиянием метоклопрамида, а также более быстрый и больший рост ВСП по сравнению с ТСП и сопротивлением мембраны. Таким образом, обнаруженное нами повышение эффективности синаптической передачи и увеличение эффекта экзогенного АХ скорее можно объяснить угнетающим действием метоклопрамида на пассивную и задержанную потенциалзависимую калиевую проводимость мембраны ГМК, а не увеличением чувствительности мускариновых холинорецепторов. Последнее нельзя полностью исключить, но в пользу такого механизма нет пока прямых доказательств. Необходимо отметить, что мы не можем исключить возможное ТЭА-подобное действие метоклопрамида на нервные волокна, находящиеся в толще мышечной полоски. Тогда при интрамуральном раздражении может наблюдаться увеличенное высвобождение медиатора из нервных терминалей, как это предполагается на ГМ желудка морской свинки [10].

В литературе имеются данные о действии АТФ, АДФ и адеклопрамида [13]. В разных полосках желудка наблюдалось увеличение амплитуды, обусловлено уменьшением пассивной проводимости и, возможно, высвобождением медиатора из двигательных нервных терминалей.

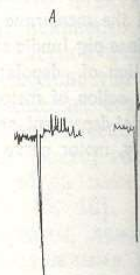


Рис. 5. Действие галоперидола.

А — ТСП в ответ на однократное действие галоперидола (10^{-5} моль);

ставляло интерес исследовать действие АТФ, как агониста холинорецепторов, вызывала гиперполяризацию или расслабление мышечной полоски в результате действия экзогенной АТФ. Это можно объяснить увеличением амплитуды АТФ, обусловленным уменьшением пассивной проводимости мембраны ГМК.

Последнее время в литературе появились данные о том, что метоклопрамид является блокатором допаминовых рецепторов, вызывая свое стимулирующее действие на эзофагальный сфинктер и рецепторы [12, 16]. Это действие метоклопрамида можно считать блоком допаминовых рецепторов. При действии 10^{-5} моль метоклопрамида наблюдалось неадренергическое ТСП, что свидетельствовало о посттормозном характере действия метоклопрамида на ГМ желудка.

Эти данные указывают на то, что метоклопрамид не является блокатором допаминовых рецепторов. Таким образом, можно предположить, что метоклопрамид оказывает свое действие на ГМК желудочно-кишечного тракта, проявляющееся в увеличении амплитуды АТФ и повышении эффективности синаптической передачи и повышении амплитуды стимулирующего действия АТФ, что может быть связано с его спазмолитическим действием и, возможно, двигательным действием на мышечную полоску.

В литературе имеются данные об уменьшении тормозного действия АТФ, АДФ и аденозина на ГМ кишечника под влиянием метоклопрамида [13]. В наших опытах на атропинизированных мышечных полосках желудка и кишечника, как уже отмечалось, наблюдалось увеличение амплитуды неадренергических ТСП, которое, по-видимому, обусловлено уменьшением метоклопрамидом пассивной калиевой проводимости и, возможно, увеличенным выделением тормозного медиатора из двигательных нервных волокон. В связи с этим пред-

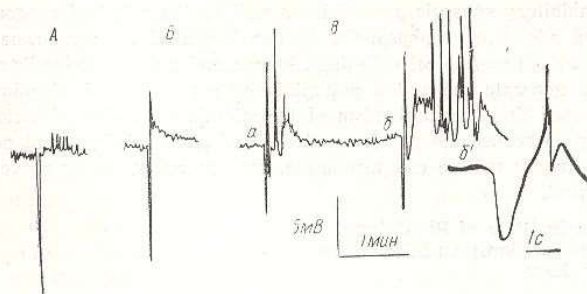


Рис. 5. Действие галоперидола на неадренергический ТСП ГМ кольцевого слоя слепой кишки морской свинки.

А — ТСП в ответ на одиночный стимул до действия; Б — на 10 мин, В (а, б) — на 23 мин действия галоперидола (10^{-5} моль); В (б) — тот же ТСП, что на В (б), но снятый на большей скорости развертки.

ставляло интерес исследовать влияние метоклопрамида на экзогенное действие АТФ, как предполагаемого медиатора неадренергического торможения [7]. АТФ в концентрации 10^{-3} моль/л в норме вызывала гиперполяризацию мембраны в среднем на 4—5 мВ, сопровождающуюся угнетением спонтанной сократительной активности или расслаблением полоски (рис. 4, А). После 10—15 мин инкубации полоски в растворе Кребса, содержащем метоклопрамид, добавление АТФ вызывало гиперполяризацию мембраны до 10 мВ и расслабление мышечной полоски (рис. 4, Б). По-видимому, усиление действия экзогенной АТФ под влиянием метоклопрамида можно также объяснить увеличением сопротивления мембраны ГМ, обусловленным уменьшением пассивной калиевой проводимости мембраны.

Последнее время предполагается, что метоклопрамид является блокатором допаминергических рецепторов [6], и что он может оказывать свое стимулирующее действие на ГМ желудка и нижнего эзофагального сфинктера блокированием тормозных допаминовых рецепторов [12, 16]. Поэтому представлялось интересным сравнить эффект действия метоклопрамида и галоперидола, который также считают блокатором допаминергических рецепторов в тканях [17]. При действии 10^{-5} моль/л галоперидола в противоположность метоклопрамиду наблюдалось угнетение как холинергических ВСП, так и неадренергических ТСП. Однако одновременно с их угнетением увеличивалось посттормозное возбуждение и появлялась спонтанная активность ГМ желудка и слепой кишки морской свинки (рис. 5 Б, В). Эти данные указывают на то, что механизм стимулирующего действия метоклопрамида и галоперидола неодинаковый.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что метоклопрамид оказывает существенное стимулирующее действие на ГМК желудочно-кишечного тракта как человека, так и морской свинки, проявляющееся в увеличении эффективности синаптической передачи и повышении возбудимости гладкомышечных клеток. Механизм стимулирующего действия метоклопрамида, очевидно, может быть связан с его способностью уменьшать пассивную и задержанную потенциалозависимую калиевую проводимость мембраны ГМК и, возможно, двигательных нервных волокон, находящихся в толще мышечной полоски.

MECHANISM OF THE STIMULATORY METOCLOPRAMIDE ACTION ON HUMAN AND ANIMAL GASTROINTESTINAL SMOOTH MUSCLES

Mechanism of the stimulatory action of metoclopramide on human and guinea-pig gastrointestinal smooth muscles was studied by the modified single sucrose-gap method. Metoclopramide (10^{-5} - $5 \cdot 10^{-5}$ M) enhanced the amplitude of cholinergic excitatory and nonadrenergic inhibitory synaptic potentials as well as the effect of exogenously applied acetylcholine and adenosine triphosphate. It also increased the membrane resistance of gastrointestinal smooth muscle cells. Besides, human and guinea-pig fundic smooth muscle cells are able to generate the action potentials by application of depolarizing current pulse. It is supposed that the mechanism of the stimulatory action of metoclopramide is due to its ability to reduce the passive and delayed potential-dependent potassium conductance of the smooth muscle cell membrane, and, probably, motor nerve fibres of the gastrointestinal wall.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev;
Medical Institute, Kiev

Список литературы

1. Артеменко Д. П., Бурый В. А., Владимиров Н. А., Шуба М. Ф. Модификация метода одинарного сахарозного мостика. — Физiol. журн., 1982, 28, № 3, с. 374—380.
2. Гройсман С. Д., Лукацкий Р. А., Бежека А. Д. и др. О влиянии метоклопрамида на моторную функцию пищевода, желудка и тонкого кишечника. — Актуальные вопросы гастроэнтерологии, 1975, № 8, с. 245—254.
3. Baumann H. W., McCallum R. W. L-Dopa inhibits metoclopramide stimulation of the lower esophageal sphincter in man (abstr). — Clin. Res., 1976, 25, N 1, p. 103A.
4. Beani L., Bianchi C., Crema C. Effects of metoclopramide on isolated guinea-pig colon. Peripheral sensitization to acetylcholine. — Eur. J. Pharmacol., 1970, 12, N 2, p. 320—331.
5. Bianchi C., Beani L., Crema C. Effects of metoclopramide on isolated guinea pig colon. Interference with ganglionic stimulant drugs. — Ibid., p. 333—341.
6. Blower P. R., Flack J. D., Day M. M. The effects of some gastrointestinal hormones and metoclopramide on cardiovascular dopamine receptors. — Brit. J. Pharmacol., 1977, 61, N 1, p. 124—125P.
7. Burnstock G., Campbell G., Satchell P., Smythe A. Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut. — Ibid., 1970, 40, N 6, p. 668—688.
8. Eisner M. D. Gastrointestinal effects of metoclopramide in man. *In vitro* experiments with human smooth muscle preparations. — Brit. Med. J., 1968, 4, N 5, p. 679—680.
9. Fontaine J., Reuse J. J. Pharmacological analysis of the effects metoclopramide on the guinea pig ileum *in vitro*. — Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1973, 204, N 2, p. 293—305.
10. Hay A. M. Pharmacological analysis of the effects of metoclopramide on the guinea pig isolated stomach. — Gastroenterology, 1977, 72, N 5, p. 864—869.
11. Inomata H., Kao C. Y. Ionic currents in the guinea-pig taenia coli. — J. Physiol., 1976, 255, N 2, p. 347—378.
12. McClelland R. N., Horton J. W. Relief of acute, persistent postvagotomy atony by metoclopramide. — Ann. Surg., 1978, 188, N 4, p. 439—447.
13. Okwuasaba F. K., Hamilton J. T. The effect of metoclopramide on inhibition induced by purine nucleotides, noradrenaline, and theophylline ethylenediamine on intestinal muscle and on peristalsis *in vitro*. — Can. J. Physiol. Pharmacol., 1975, 53, N 5, p. 973—977.
14. Okwuasaba F. K., Hamilton J. T. The effect of metoclopramide on intestinal muscle responses and the peristaltic reflex *in vitro*. — Ibid., 1976, 54, N 3, p. 393—404.
15. Osa T., Kuriyama H. The membrane properties and decremental conduction of oxidation in the fundus of the guinea-pig stomach. — Jap. J. Physiol., 1970, 20, N 6, p. 626—639.
16. Valenzuela J. E. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. — Gastroenterology, 1976, 71, N 6, p. 1019—1022.
17. Yeh B. K., McNay J. L., Golberg L. I. Attenuation of dopamine renal and mesenteric vasodilation by haloperidol: evidence for a specific dopamine receptor. — J. Pharmac. Exp. Ther., 1969, 168, N 2, p. 303—309.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев; Киев. мед. ин-т

Поступила 25.02.83

ИЗМЕНЕНИЕ МАССЫ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ ТЕМПЕРАТУРНЫХ

Проблема влияния температуры на интенсивность тканевого дыхания в возрастной физиологии человека обуславливается [4]. Установлено, что длительности, интенсивности нарушения роста, аномального процента гибели помет [6, 9, 10, 15, 16].

Механизмы, лежащие в основе довольно сложных процессов регуляции гормональной системы. Мы изучали характер тканевого дыхания организмов, в которых проходили среды.

Методика. Опыты проводились на четыре группы животных, содержащихся в обычных условиях (особи) постоянно содержащихся в бей) — при температуре 30°C. Эксперименты начинали с выбора соответствующих температур, течение всей беременности, продолжали находиться в та крысят определяли по внутренним органам судились. Массу тела и отделили веса типа ВЛТ (предел температуры в гомогенате печени, скелетную активность).

Гомогенизацию тканей проводили в течение 10 минут после выделения, содержащейся в объеме среды к 20—30 с. При получении дополнительно вносили бырой ткани. Полученный гомогенат регистрировали полярографом. В качестве субстрата дыхания выражали по $O_2 \cdot \text{мин}^{-1}$ на g^{-1} сырой ткани. Стьюден-т.

Результаты и обсуждения. Результаты показывают, что при температурных контрольных животных а число помета в условиях 36—37°C от а потомство погибает. Следовательно, в средах внешней среды