

**UTICAJ RAZARANJA AREJE POSTREME NA  
KARDIOVASKULARNE EFEKTE  
INTRACEREBROVENTRIKULARNOUBRIZGANIH  
ESTARA HOLINA, PILOKARPINA I NIKOTINA**

Slavimir VELJKOVIĆ, Mirjana RADENKOVIĆ, Snežana  
CEKIĆ, Rade ČUKURANOVIĆ, Dragana VELIČKOVIĆ,  
Suzana JOVANOVIĆ, Milan ĆIRIĆ i Ranka SAMARDŽIĆ

*Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu*

Analiziran je uticaj razaranja areje postreme na kardiovaskularne efekte izazvane intracerebroventrikularnim ubrizgavanjem estara holina, pilokarpina i nikotina. U životinja sa razorenim arejom postremom intracerebroventrikularno ubrizgani estri holina (karbahol, betanehol i metaholin), pilokarpin i nikotin su izazvali statistički značajno manje hipotenzivno dejstvo no u životinja sa intaktnom arejom postremom. Hipotenzivni efekat intracerebroventrikularno ubrizganog acetilholina nije značajno izmenjen u životinja sa razorenim arejom postremom. Na osnovu dobijenih rezultata autori zaključuju de se hipotenzivni efekti izazvani centralnom stimulacijom nikotinskih i muskarinskih receptora bar delimično ostvaruju učešćem nervnih struktura ovog područja.

*Ključne reči:* hipotenzivno dejstvo, areja postrema, estri holina, pilokarpin, nikotin

## Uvod

Intracerebroventrikularnim ubrizgavanjem muskarinskih i nikotinskih agonista mogu se registrovati različiti kardiovaskularni efekti (*Buccafusco*, 1996; *Lazartigues* i sar., 1999). Intracerebroventrikularnim ubrizgavanjem acetilholina anestetisanim i neanestetisanim psima (*Long* i *Rush*, 1973) registrovali su tranzitorni presorni efekat i sniženje frekvencije srčanog rada. Intracerebroventrikularnim ili intracisternalnim ubrizgavanjem acetilholina (*Krstić* i *Đurković*, 1978; *Krstić*, 1981) pacovima registrovali su presorni efekat.

Pojedini autori su u eksperimentima sa anestetisanim životinjama registrovali depresorne efekte (*Feldberg* i *Guertzeinstein*, 1976; *Bargava* i sar., 1978) ili presorni i/ili depresorni efekat pri davanju acetilholina u različite moždane strukture mačaka (*Toungri* i *Bargava*, 1977).

U brojnim studijama pokazano je da areja postrema ima značajnu ulogu u regulaciji kardiovaskularne funkcije. Nalazi ovih studija nisu jedinstveni.

Stimulacijom areje postreme registrovano je sniženje (*Gott i sar., 1985*) ili porast arterijskog krvnog pritiska i frekvencije srčanog rada (*Barnes i sar., 1979; Ferguson i Marcus, 1988*).

### **Cilj rada**

Cilj našeg rada je da pokažemo da li kardiovaskularni efekti izazvani centralnom stimulacijom nikotinskih i muskarinskih receptora idu uz učesće nervnih struktura ovog područja.

### **Metod rada**

Eksperimenti su izvođeni na mačkama oba pola telesne težine 2-4 kg. Mačke su narkotisane pentobarbitonom (35-40 mg/kg). Supstancije su ubrizgavane kroz Collison-ovu kanilu u levu lateralnu moždanu komoru po metodi koju su opisali *Feldberg i Servood (1953)*. Areji postremi se pristupalo prekidanjem atlantookcipitalne membrane. Nakon pristupa, areja postrema je razarana elektrokoagulacijom pomoću električne struje jačine 5 mA u trajanju 60 sekundi.

Arterijski krvni pritisak meren je direktnom metodom pomoću živinog manometra, na kimografu. Manometar je povezan pomoću staklene kanile sa levom karotidnom arterijom. Vrednosti arterijskog krvnog pritiska su izražene kao srednji arterijski pritisak izračunat po formuli: sistolni pritisak plus dva puta dijastolni pritisak podeljeno sa tri. Frekvencija srčanog rada je određivana elektrokardiografski.

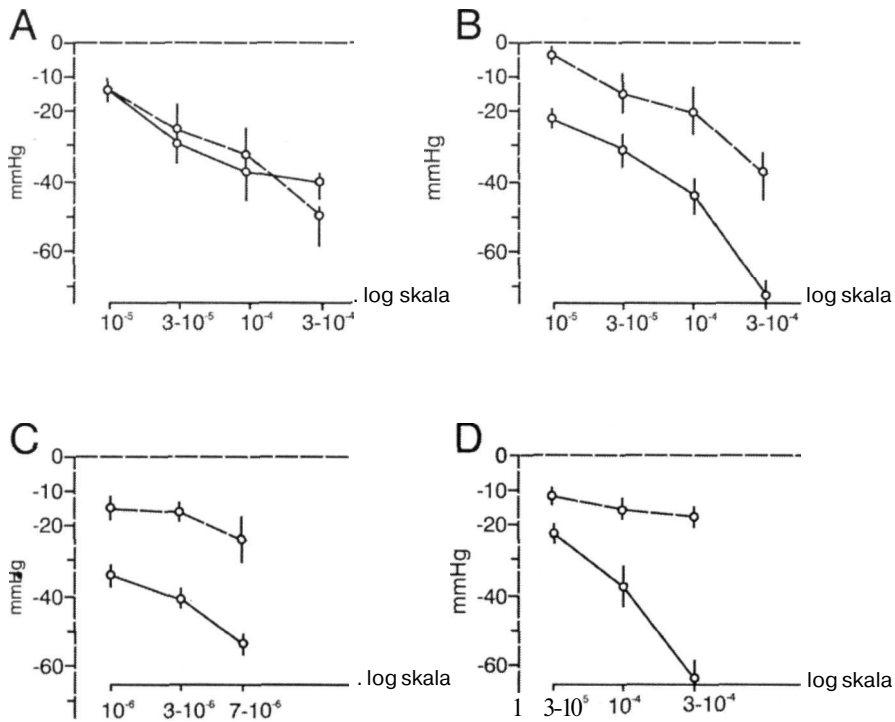
Za poređenje promena registrovanih parametara korišćeni su linija regresije i analiza varijanse.

### **Rezultati**

U životinja sa intaktnom arejom postremom intracerebroventrikularno ubrizgani estri holina: acetilholin (0.1-1 mg;  $r=0,98$ ,  $p<0,05$ ), metaholin (0,01-0,3 mg;  $r=0,98$ ,  $p<0,05$ ), karbahol (0,001-0,007 mg;  $r=0,99$ ,  $p<0,05$ ) i betanehol (0,03-0,3 mg;  $r=0,98$ ,  $p<0,05$ ) izazvali su dozno zavisno sniženje arterijskog krvnog pritiska. U navedenih životinja intracerebroventrikularno ubrizgani pilokarpin (0,03-1mg;  $r=0,99$ ,  $p<0,01$ ) i nikotin (0,01-0,2 mg;  $r=0,994$ ,  $p<0,01$ ) takođe su izazvali dozno zavisno sniženje arterijskog krvnog pritiska.

U mačaka sa razorenom arejom postremom hipotenzivni efekti intracerebroventrikularno ubrizganih metaholina ( $Fx=31,2$ ;  $p<0,05$ ), karbahola

( $F_x=11,3$ ;  $p<0,05$ ), betanehola ( $F_x=15,6$ ;  $p<0,01$ ), pilokarpina ( $F_x=8,1$ ;  $p<0,05$ ) i nikotina su statistički značajno manji. Hipotenzivni efekat intracerebroventrikularno ubrizganog acetilholina nije bio statistički značajno izmjenjen (slika 1 i 2). U navedenim eksperimentima nije bilo statistički značajnih promena u frekvenciji srčanog rada.

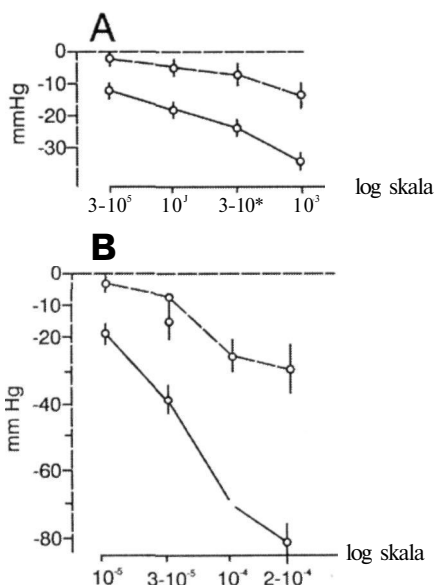


Slika 1. Uticaj razaranja areje postreme na hipotenzivno dejstvo estara holina: acetilholina (A), metaholina (B), karbahola (C) i betanehola (D).

Punom linijom su označene kontrolne vrednosti. Svaka tačka označava srednju vrednju od 5 eksperimenata.

## Diskusija

U životinja sa ablacijom areje postreme registrovano je statisticki značajno umanjeno hipotenzivnog dejstva metaholina, karbahola, betanehola, pilokarpina i nikotina. Navedeni rezultati su u saglasnosti sa prethodno objavljenim rezultatima (Veljković i sar., 1995) i mogu da upućuju na



Slika 2. Uticaj razaranja areje postreme na hipotenzivno dejstvo pilokarpina (A) i nikotina (B)

Svaka tačka označava srednju vrednost od 5 eksperimenata.

mišljenje da se hipotenzivni efekti dobijeni centralnom stimulacijom muskarinskih i nikotinskih receptora odvijaju bar delimično uz učešće nervnih struktura ovog područja. *Beleslin* i *Krstić* (1986, 1987) našli su da ablacija areje postreme poništava povraćanje u mačaka izazvano centralnom stimulacijom nikotinskih receptora.

Upotrebom radioliganada nađena je značajna gustina holinergičkih receptora u areji postremi i jedrima vagusa majmuna i goveda (*Pedigo* i *Brizze*, 1985). U areji postremi čoveka je dokazana acetil holintransferaza, markera holinergičke inervacije (*Schwartz* i sar., 1986).

Areja postrema ima inhibitornu ulogu na krvni pritisak. U životinja sa razorenom arejom postremom registrovan je dugotrajni porast arterijskog krvnog pritiska (*Yitalo* i sar., 1974) i veći porast krvnog pritiska u stresogenim situacijama. Takođe je nađeno da ablacija areje postreme umanjuje presorne efekte intracerebroventrikularno ubrizganog angiotenzina II (*Veljković* sar., 1989).

## Zaključak

U životinja sa razorenom arejom postremom intracerebroventrikularno ubrizgani metaholin, karbahol, betanehol, pilokarpin i nikotin izazvali su statistički značajno manji hipotenzivni efekat. U navedenih životinja hi-

potenzivni efekat intracerebroventrikularno ubrizganog acetilholina nije značajno izmenjen.

Dobijeni rezultati upućuju na razmišljanje da se hipotenzivni efekti izazvani centralnom stimulacijom muskarinskih i nikotinskih receptora odvijaju (bar delimično) uz učešće nervnih struktura ovog područja.

#### Literatura

*Barnes, C, Ferrario, C. and Conomy, J. (1979).* Comparison of the hemodynamic change produced by electrical stimulations of the area postrema. *Circ. Res.*, *45*, 136-143.

*Beleslin, D. and Krstić, S. (1986).* Dimethylphenilpiperazinum induced vomiting: Nicotin mediation in area postrema. *Brain. Res. Bull.*, *16*, 5-10.

*Beleslin, D. and Krstić, S. (1987).* Further studies on nicotin-induced emesis: Nicotin mediation in area postrema. *Physiol. Behav.*, *39*, 681-686.

*Buccafusco, J. (1996).* Role of central cholinergic neurons in the regulation of blood pressure and in experimental hypertension. *Pharmacol. Rev.*, *48*, 179-211.

*Gaat, P. J., Soma, J. P., Taveisa, A. M., Da Silva, A. and Gillis, R. A. (1985).* Chemical stimulation of the area postrema induced cardiovascular changes in the cat. *Brain Res.*, *346*, 117-123.

*Feldberg, W. and Serwood, A. (1953).* A permanent canula of intraventricular injection in cats. *J. Physiol.*, *720*, 3-4.

*Ferguson, AV. and Smit, P. (1991).* Autonomic mechanisms underlying area postrema stimulation induced cardiovascular responses in the rat. *Am. J. Physiol.*, *261*, (iPt 2); PR1-8.

*Krstić, M. (1981).* Cardiovascular response to intracisternal administration of acetylcholine in rats. *Yugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta*, *17*, 89-94.

*Krstić, M. and Đurković, D. (1978).* Cardiovascular response to intracerebroventricular administration of acetylcholine in rats. *Neuropharmacology*, *19*, 455-463.

*Lazartigues, E., Brefel-Courbon, C, Fran, M. A., Montastruc, J. L. and Rascol, O. (1999).* Spontaneously hypertensive rats cholinergic hyper-responsiveness: central and peripheral pharmacological mechanisms. *Br. J. Pharmacol.*, *127*, 1657-1665.

*Long, W. J. and Rush, M. L. (1973).* Cardiovascular responses to injections to cholinomimetic drugs in to the central ventricles of unanesthetized dogs. *Br. J. Pharmacol.*, *47*, 196-205.

*Pedigo, N. W. and Brizze, K. R. (1985).* Muscarinic cholinergic receptors in area postrema and brainstem areas regulating emesis. *Brain. Res. Bull.*, *14*, 168-174.

*Schwartz, J. C, Agid, Y., Bouthenet, M. L., Javoy-Agid, F., Lorens-Cortes, C. Matrens, M. P., Poland, H., Sales, N. and Taquet, H. (1986).* Neurochemical investigation in to the human area postrema, in: Nausea and vomiting mechanisms

and treatments. Eds. Davies CJ, Lake-Bakkar GV, Grahame-Smith PG. Springer. Berlin-Heidelberg-New York- Tokio, 18-30.

*Tougrı, K. and Bargava, K. (1977). Role of central cholinceptorsin cardiovascular regulation. Prog. Brain. Res., 55, 77-96.*

*Veljković, S., Japunžić-Zigon, N., Jovanović-Mičić, D. and Samardžić, R. (1995). Nicotinic and muscarinic MI mechanisms of area postrema in the central regulation of the arterial blood pressure. Yugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta, 31, 49-53.*

*Veljković, S., Jovanović-Mičić, D., Japudžić, N., Samardžić, R. and Beleslin, D.B. (1989). The area postrema and hypertensive effect of angiotensin. Metab. Brain Dis., 4, 61-65.*

*Ylitalo, P. Kappanen, H. and Pasonen, MK. (1974). Is the area postrema control centar of blood pressure. Nature, 247, 58-59.*

## INFLUENCE DE LA DESTRUCTION DE L'AREA POSTREMA SUR LES EFFETS CARDIOVASCULAIRES DES ETHERS CHOLINE, PILOCARPINE ET NICOTINE INJECTES INTRACEREBROVENTRICULAIRE

Slavimir VELJKOVIĆ, Mirjana RADENKOVIĆ, Snežana CEKIĆ,  
Rade ČUKURANOVIĆ, Dragana VELIČKOVIĆ, Suzana JOVANOVIĆ,  
Milan ĆIRIĆ et Ranka SAMARDŽIĆ

*Institut de physiologie de la Faculte de Medecine de Niš*

Les auteurs ont fait l'analyse de l' influence de la destruction de l'area postrema sur les effets cardiovasculaires provoques par l'injection intracerebroventriculaires des ethers choline, pilocarpine et nicotine. Chez les animaux avec l'area postrema detruite par les ethers choline (carbahol, betanechol et metacholin) pilocarpine et nicotine injectes intracerebroventnculaire ont provoque statistique l'effet hypotensif plus petit que chez les animaux avec l'area postrema intacte. L'effet hypotensif de l'acetylcholine n'est pas significativement change chez les animaux avec l'area postrema detruite. A la base des resultats obtenus les auteurs ont conclu que les effets hypotensifs provoques par la stimulation des recepteurs de nicotine et de muscarine sont du moins partiellement realises par la participation des structures nerveux de cette region.

*Les mots ties:* Effet hypotensif, area postrema, ethers choline, pilocarpine, nicotine

EFFECT OF THE AREA POSTREMA DESTRUCTION UPON THE  
 CARDIOVASCULAR EFFECTS OF THE INTRACEREBRO-  
 VENTRICULARLY INJECTED ESTERASE OF CHOLINE,  
 PILOCARPINE AND NICOTINE

Slavimir VELJKOVIĆ, Mirjana RADENKOVIĆ, Snežana CEKIĆ,  
 Rade ČUKURANOVIĆ, Dragana VELIČKOVIĆ, Suzana JOVANOVIĆ,  
 Milan ĆIRIC and Ranka SAMARDŽIĆ

*Institute for Physiology of the Faculty of Medicine, Niš*

The effect of the area postrema destruction upon the cardiovascular effects caused by the intracerebro-ventricularly injection of esters of choline, pilocarpine and nicotine has been analyzed. In the animals with the destroyed area postrema the intracerebro-ventricularly injected esters of choline (carbahol, betanechol and metacholine), pilocarpine and nicotine have induced a statistically significant smaller hypotension effect than in the animals with their area postrema intact. The hypotension effect of the intracerebro-ventricularly injected acetylcholine is not significantly changed in the animals with the destroyed area postrema. On the basis of the obtained results the authors conclude that the hypotension effects caused by the central stimulation of the nicotine and muscarine receivers are at least partially realized by the involvement of the nerve structures of the given area.

*Key words:* Hypotension effect, area postrema, esters of choline, pilocarpine, nicotine

Autor: Prof, dr Slavimir Veljković, internista, Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu; kućna adresa: Niš, IX brigade 53/35.

(Rad je Uredništvo primilo 7. novembra 2001. godine)

