

Вплив адреналіну і норадреналіну на електричні властивості гладких м'язів

М. Ю. Клевець

*Кафедра біофізики Київського державного університету
ім. Т. Г. Шевченка*

Висока чутливість гладких м'язів шлунково-кишкового тракту до адреналіну і норадреналіну, як медіаторів, привертає до себе дедалі більшу увагу дослідників. Але до недавнього часу про адреналіновий ефект судили переважно за викликаними адреналіном змінами в руховій активності шлунково-кишкового тракту [5, 8, 9]. При таких спостереженнях адреналіновий ефект проявляється в гальмуванні скорочень і зниженні тонуусу кишечника в перші хвилини дії адреналіну.

Як відомо, основою рухової діяльності кишечника є скорочення гладких м'язів його стінок. Саме скорочення гладком'язових клітин тісно пов'язане з електричними процесами на мембрані [4]. Виявляється, що адреналін не тільки знижує тонуус і гальмує скорочення гладких м'язів, а й припиняє пікову активність та гіперполяризує мембрану [10, 17]. Тому слід думати, що на скоротливі властивості гладком'язових клітин адреналін впливає через зміни в електричних процесах на мембрані, і вивчення цих змін є дальшим кроком до з'ясування природи дії адреналіну. Оскільки електричні явища на мембрані мають іонну природу, то і їх зміни під впливом адреналіну є наслідком іонних зрушень на мембрані. Саме тому за останній час з'явилися праці, автори яких намагаються пояснити іонні механізми дії адреналіну [10, 12, 14, 18]. Як виявилось, адреналін впливає на опір мембрани, а саме зменшує його, тобто підвищує проникність мембрани для іонів [10, 11].

Висока чутливість гладком'язових клітин до адреналіну служить переконливим доказом його медіаторної функції. Проте вже тепер відомо, що роль медіатора постгангліонарних симпатичних нервових волокон виконує не сам адреналін, а адреналін в суміші з норадреналіном [1, 3]. Як визначає Бившук [5], нема єдиної думки про вплив норадреналіну на кишечник, але більшість дослідників погоджується з тим, що він гальмує рухову діяльність кишечника. Майже нічого невідомо про вплив норадреналіну на електричні властивості гладких м'язів. В зв'язку з цим перед нами було поставлено завдання порівняти вплив адреналіну та норадреналіну на електричні властивості гладких м'язів кишечника.

Методика досліджень

Об'єктом дослідження служили смужки поздовжніх гладких м'язів товстих кишків — *taenia coli* морської свинки. Відпрепаровані смужки після попереднього перебування в розчині Кребса на 30 хв поміщали в спеціальну камеру для відведення потенціалів. В камері підтримували температуру 37° С. Розчин Кребса аерувався суміш-

шю з 97% кисню і 3% вуглекислоти. Дослідження проведені за допомогою удосконаленої методики сахарозного містка [2, 7, 13]. Ця методика дозволяє відводити з однієї і тієї ж ділянки м'яза мембранний потенціал спокою, потенціали дії та електротонічні потенціали. За міру проникності (опору) мембрани для іонів ми прийняли величину фізичного електротону [6], який викликали постійним струмом. Для кожної м'язової смужки підбирали струм в межах прямолінійності вольт-амперної характеристики мембрани клітин *taenia coli*, і цей струм використовували протягом усього досліджу. Розчин Кребса був такого складу (в мілімолях на літр дистильованої води): NaCl — 120,7; KCl — 5,9; NaHCO_3 — 15,5; NaH_2PO_4 — 1,2; CaCl_2 — 2,5; MgCl_2 — 1,2; глюкоза — 11,5. В досліджах користувались 0,1%-ним розчином солянокислого адреналіну, який перед кожним дослідом розводили до потрібної концентрації. Норадреналін застосовували у вигляді порошку, з якого перед кожним дослідом готували 0,1%-ний розчин і потім розводили до потрібної концентрації. Розведення здійснювали розчином Кребса. На електрограмах усіх рисунків відхилення кривої вгору відповідає негативному, а вниз — позитивному потенціалу досліджуваної ділянки м'яза.

Результати досліджень

1. Вплив адреналіну і норадреналіну на мембранний потенціал спокою. Адреналін в концентрації 10^{-6} викликає гіперполяризацію мембрани, величина якої в середньому становить $3,29 \pm 0,93$ мв. Про-

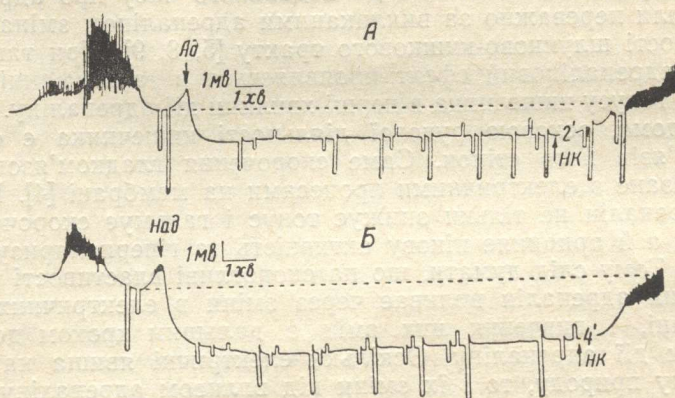


Рис. 1. Припинення спонтанної електричної активності (повільних хвиль і потенціалів дії), гіперполяризація та зменшення електротонічних потенціалів під впливом адреналіну — *Ad* (А) та норадреналіну — *NaD* (Б), а також наступне усунення викликаних змін шляхом відмивання адреналіну та норадреналіну нормальним розчином Кребса (НК). Електротон викликався слабким (2 мкА) та сильним (5 мкА) струмами.

цес гіперполяризації починається чітким і більш-менш крутим зміщенням рівня мембранного потенціалу (МП) в бік його збільшення (рис. 1, А). Потім гіперполяризація проходить плавно і на третій хвилині дії адреналіну вона, як правило, закінчується. Відмивання адреналіну веде до поступового зменшення, а потім і до повного усунення гіперполяризації клітин. Для порівняння ми застосовували також і норадреналін спочатку в концентрації 10^{-6} , але ніякого ефекту помітити не вдалось. Потім концентрацію норадреналіну поступово збільшували і встановили, що в концентрації 10^{-5} — $5 \cdot 10^{-5}$ він викликає гіперполяризацію мембрани, величина якої в середньому становить $4,23 \pm 1,45$ мв. Розвиток гіперполяризації мембрани під впливом цієї концентрації норадреналіну (рис. 1, Б) нічим не відрізняється від щойно описаної гіперполяризації під впливом адреналіну.

2. Вплив
ратурні дані
спонтанна ел
складається
лин і супров
в концентра
стані була с
цією мембра

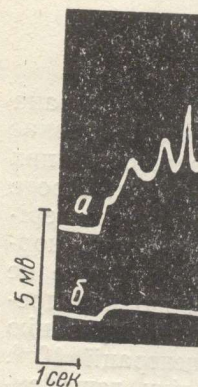


Рис. 2. Вплив
личину кателе
ючі на ньом
а — кателектротоніч
вах, б — кателек

завжди викли
гладком'язових
кує як спонтан
Норадрена
концентраціях
припиняли спон
Відмивання
відновленням с
ком'язових кліт
ну, після відмив
3. Вплив ад
іонів. В наших
тротонічних пот
реналіну. За ц
никності мембр
наліну.

Адреналін (тонічних потенціалів) електротону за гіперполяризації становитиме тільки те, що говорить про проникність мембрани для електротону спостерігати потім електротон (рис. 1, А) і гра...

2. Вплив адреналіну і норадреналіну на активну мембрану. Літературні дані [16] і результати наших досліджень свідчать про те, що спонтанна електрична активність клітин *taenia coli* морської свинки складається з повільних коливань МП, які тривають по декілька хвилин і супроводжуються швидкими потенціалами дії (ПД). Адреналін в концентрації 10^{-6} викликає в м'язових клітинах, в яких у вихідному стані була спонтанна електрична активність, не тільки гіперполяризацію мембрани, але й припиняє як повільні коливання МП, так і ПД (рис. 1, А). Під час дії на м'яз адреналіну не вдається викликати пікову активність катодом постійного струму, що в нормальних умовах

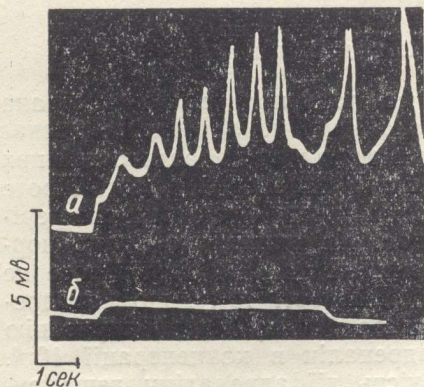


Рис. 2. Вплив адреналіну на величину кателектротону та виникання на ньому потенціали дії: а — кателектротон в нормальних умовах, б — кателектротон при дії адреналіну.

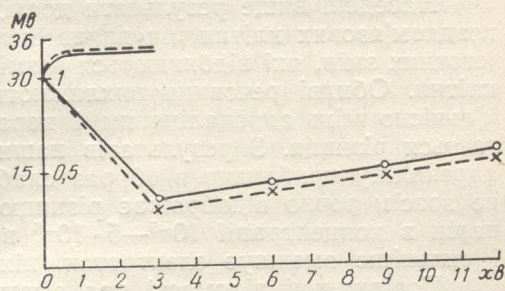


Рис. 3. Залежність ступеня гіперполяризації та зменшення анелектротону (ордината) від тривалості дії (абсциса) на гладком'язові клітини адреналіну (суцільна крива) та норадреналіну (переривиста крива).

завжди викликав ПД (рис. 2). Це вказує на зниження збудливості гладком'язових клітин під впливом адреналіну. Отже, адреналін блокує як спонтанну, так і викликану електричну активність клітин.

Норадреналін викликає аналогічні зміни, але при більших його концентраціях (10^{-5} — $5 \cdot 10^{-5}$). Менші концентрації норадреналіну не припиняли спонтанної активності, але зменшували амплітуду ПД.

Відмивання як адреналіну, так і норадреналіну супроводжувалось відновленням спонтанної активності. Іноді спонтанна активність гладком'язових клітин, яку піддавали впливу адреналіну або норадреналіну, після відмивання цих речовин навіть збільшувалась.

3. Вплив адреналіну і норадреналіну на проникність мембрани для іонів. В наших дослідах вимірювали фактичні зміни амплітуди електротонічних потенціалів, що виникали під впливом адреналіну і норадреналіну. За цими змінами можна судити про відмінності в проникності мембрани для іонів до і після дії адреналіну або норадреналіну.

Адреналін (10^{-6}) викликає значне зменшення амплітуди електротонічних потенціалів. Якщо в нормальних умовах прийняти величину анелектротону за одиницю, то при дії адреналіну вона в середньому становитиме тільки $0,35 \pm 0,08$. Істотно зменшується і кателектротон. Все це говорить про те, що під впливом адреналіну значно збільшується проникність мембрани для іонів. Правда, максимальне зменшення електротону спостерігається приблизно на третій хвилині дії адреналіну, а потім електротон поступово збільшується, як це видно з електрограми (рис. 1, А) і графіка (рис. 3). Відмивання адреналіну, як правило, приводить до відновлення вихідної величини електротону.

Під впливом норадреналіну (10^{-5} — $5 \cdot 10^{-5}$) анелектротон в середньому зменшується до $0,29 \pm 0,1$ його вихідного значення. Значно зменшується і кателектротон. Максимальне зменшення електротону під впливом норадреналіну спостерігається також на третій хвилині його дії (рис. 3). Потім електротон поступово відновлюється, але це відновлення лише часткове. Наступне відмивання норадреналіну відновлює величину електротонічних потенціалів. Отже, норадреналін також збільшує проникність мембрани для іонів, але менш ефективно, ніж адреналін.

Обговорення результатів дослідів

Наведені вище результати дослідів свідчать про те, що мембрана гладком'язових клітин під впливом адреналіну і норадреналіну зазнає істотних змін, які відбиваються в змінах електричних властивостей цих клітин. Обидві речовини викликають якісно однаковий ефект. Проте кількісно між адреналіновим і норадреналіновим ефектами спостерігається різниця. З результатів наших дослідів видно, що вплив норадреналіну приблизно в 10 раз слабкіший, ніж адреналіну. Проте це не зовсім точно відображає різницю ефективності тому, що норадреналін в концентрації 10^{-5} — $5 \cdot 10^{-5}$ викликає більшу гіперполяризацию і сильніше зменшує електротон, ніж адреналін в концентрації 10^{-6} .

Порівняльні відомості про ефективність дії адреналіну дещо систематизовані Берном [3]. Для порівняння з результатами наших спостережень ми використали дані, одержані Бившуком [5] на шлунку собаки, оскільки шлунок собаки більш близький до нашого об'єкта досліджень. Бившук [5] встановив, що норадреналін гальмує моторику шлунка собаки в два-три рази слабкіше, ніж норадреналін, а на евакуаторну функцію шлунка норадреналін впливає ще слабкіше. Оскільки обидві речовини викликають однакові якісні зміни в гладком'язових клітинах шлунково-кишкового тракту, то важко сказати, чим зумовлюється різниця ефективностей їх дії. Берн [3], зокрема, припускає, що слабкіша дія норадреналіну зумовлена швидким руйнуванням його ферментами. Якщо механізм дії адреналіну і норадреналіну не однаковий, то пояснення цієї відмінності слід шукати, очевидно, в первинних процесах взаємодії обох речовин із субстратом мембрани, а вже остання неоднаково впливає на перерозподіл іонів. Але перерозподілу зазнають мабуть, одні і ті ж іони при застосуванні як адреналіну, так і норадреналіну. Про це свідчать явища припинення пікової активності, гіперполяризації та зменшення опору мембрани, які настають під впливом адреналіну і норадреналіну майже одночасно.

Виникає також питання, чи щойно описані явища під впливом адреналіну і норадреналіну здійснюються одним і тим же іоном, чи кількома і саме якими. В літературі панує думка, що електричні зміни на мембрані під впливом адреналіну здійснюються через вплив на трансмембранні потоки натрію, зокрема, шляхом стимуляції електрогенної натрієвої помпи [18]. Ці припущення підтверджуються нібито тим фактом, що адреналін не проявляє своєї дії при відсутності в зовнішньому розчині іонів Na [15]. Але, як зазначає М. Ф. Шуба [10, 11], якщо в адреналіновому ефекті бере участь іон натрію, то це, очевидно, повинно би супроводжуватись зменшенням проникності мембрани, що суперечить явищу зменшення електротону. Крім того, було показано, що жоден з позаклітинних іонів не відіграє істотної ролі в явищах гіперполяризації мембрани та зменшення її опору під впливом адреналіну [12]. Тому М. Ф. Шуба вважає, що в усякому разі на глад-

ких м'язах шлунку не стільки зміна проникності мембрани, скільки зменшенням проникності мембрани підтверджується.

Наші попередні дослідження показали, що таenia coli іони Na мають істотну роль в адреналіновому ефекті.

1. Як адреналін впливає на активність гіперполяризації таenia coli?

2. Гіперполяризація таenia coli становить $3,29 \pm 0,9$ мВ при дії адреналіну в концентрації 10^{-6} .

3. Норадреналін впливає на активність гіперполяризації таenia coli в середньому на $4,23 \pm 0,29 \pm 0,1$ його вихідного значення.

4. Норадреналін впливає на вихідні дані таenia coli.

1. Аничков С. П., 1953.

2. Артеменко В. П., 1953, 403.

3. Берн Г.—Ф. М., 1961.

4. Богач П. Г. и др., 1965, 100.

5. Бившук Н. П., 1965, 100.

6. Воронцов В. П., 1965, 100.

7. Воронцов В. П., 1966, 100.

8. Коваль Л. П., 1965, 100.

9. Плисецкая Е. П., 1965, 100.

10. Шуба М. Ф., 1965, 100.

11. Шуба М. Ф., 1965, 100.

12. Шуба М. Ф., 1965, 100.

13. Шуба М. Ф., 1965, 100.

14. Born G. V., 1965, 100.

15. Bülbring E., 1965, 100.

16. Bülbring E., 1965, 100.

17. Bülbring E., 1965, 100.

18. Bülbring E., 1965, 100.

ких м'язах шлунка жаби адреналінова гіперполяризація здійснюється не стільки змінами в трансмембранних потоках натрію, скільки збільшенням проникності мембрани для внутріклітинного калію, що переконливо підтверджується явищем зменшення електротону.

Наші попередні дослідження також показали, що і в клітинах таenia coli іони Na і Cl зовнішнього середовища не відіграють істотної ролі в адреналіновому та норадреналіновому ефектах.

Висновки

1. Як адреналін, так і норадреналін викликають в гладком'язових клітинах таenia coli припинення спонтанної та викликаной електричної активності, гіперполяризують мембрану і, судячи за величиною електротону, зменшують її опір (підвищують проникність).

2. Гіперполяризація під впливом адреналіну (10^{-6}) в середньому становить $3,29 \pm 0,93$ мв, а зменшений анелектротон на третій хвилині дії адреналіну в середньому дорівнює $0,35 \pm 0,08$ його вихідного значення.

3. Норадреналін (10^{-5} — $5 \cdot 10^{-5}$) гіперполяризує мембрану в середньому на $4,23 \pm 1,45$ мв і зменшує анелектротон в середньому до $0,29 \pm 0,1$ його вихідного значення.

4. Норадреналін впливає на електричні властивості гладком'язових клітин таenia coli приблизно в десять раз слабкіше, ніж адреналін.

Література

1. Анничков С. В. — Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Л., 1953.
2. Артеменко Д. П., Шуба М. Ф. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, X, 3, 403.
3. Берн Г. — Функции химических передатчиков вегетат. нервной системы, ИЛ, М., 1961.
4. Богац П. Г., Чайченко — в кн.: Моторная функция желудочно-кишечного тракта. К., 1965.
5. Бывшук Н. С. — Фармакология и токсикология, 1963, XXVI, 6, 678.
6. Воронцов Д. С. — в кн.: Протоплазматические мембраны и их функциональная роль, К., 1965.
7. Воронцов Д. С., Шуба М. Ф. — Физический электротон нервов и мышц. К., 1966.
8. Коваль Л. О. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1960, VI, 2, 213.
9. Плисецкая Э. М. — ДАН СССР, 1957, 114, 6, 1322.
10. Шуба М. Ф. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1961, VII, 5, 595.
11. Шуба М. Ф. — Физиол. журн. СССР, 1961, X, VII, 8, 1068.
12. Шуба М. Ф. — В кн.: О значении гуморальных факторов в симпатической передаче, Казань, 1965.
13. Шуба М. Ф. — в кн.: Протоплазматические мембраны и их функциональная роль. К., 1965.
14. Born G. V. R. a. Bülbring E. — J. Physiol., 1956, 131, 620.
15. Bülbring E. a. Kurijama H. — J. Physiol., 1963, 166, 1, 59.
16. Bülbring E. — Pflüg. Arch., 1961, 273, 1.
17. Bülbring E. — J. Physiol., 1954, 125, 2.
18. Bülbring G. — J. Physiol., 1958, 143, 183.

Надійшла до редакції
20.VI 1966 р.

Влияние адреналина и норадреналина на электрические свойства гладких мышц

М. Ю. Клевев

Кафедра биофизики Киевского государственного университета им. Т. Г. Шевченко

Резюме

Методом сахарозного мостика было исследовано влияние адреналина и норадреналина на электрические свойства гладкомышечных клеток *taenia coli* морской свинки. Адреналин (10^{-6}) прекращает спонтанную и вызванную электрическую активность, гиперполяризует мембрану в среднем на $3,29 \pm 0,93$ мВ и уменьшает анэлектротон в среднем до $0,35 \pm 0,08$ его исходного значения. Существенно уменьшается и катэлектротон. Максимальное уменьшение электротона наблюдается на третьей минуте действия адреналина. Затем он постепенно увеличивается.

Норадреналин вызывает аналогичные изменения только в концентрации 10^{-5} — $5 \cdot 10^{-5}$. В такой концентрации норадреналин гиперполяризует мембрану в среднем на $4,23 \pm 1,45$ мВ, уменьшает анэлектротон в среднем до $0,29 \pm 0,1$ его исходного значения, а также прекращает спонтанную и вызванную электрическую активность. Под влиянием норадреналина максимальное уменьшение электротона также наблюдается на третьей минуте его действия. Затем электротон постепенно увеличивается. Норадреналин примерно в десять раз менее эффективно влияет на электрические свойства гладкомышечных клеток *taenia coli*, чем адреналин. Уменьшение электротонических потенциалов свидетельствует об увеличении проницаемости мембраны гладкомышечных клеток для ионов под влиянием адреналина и норадреналина.

Effect of Adrenalin and Noradrenalin on the Electrical Properties of the Smooth Muscles

М. У. Klevets

Department of biophysics of the T. G. Shevchenko University of Kiev

Summary

An improved sucrose gap procedure was used to investigate the effect of adrenalin and noradrenalin on the electrical properties of the smooth muscle cells of *taenia coli* of the guinea pig. Adrenalin (10^{-6}) depresses the spontaneous electrical activity (slow waves and action potentials), hyperpolarizes the membrane by 3.29 ± 0.93 mV on the average, and also reduces the electrotonus on the average to 0.35 ± 0.08 of its initial value. The catelectrotonus also decreases substantially. The maximum fall of electrotonus is observed at about the third minute of adrenalin action. Noradrenalin (10^{-5} — $5 \cdot 10^{-5}$) also depresses the spontaneous electrical activity, hyperpolarizes the membrane by 4.23 ± 1.45 mV on the average, and reduces the electrotonus on the average to 0.29 ± 0.1 of the initial value. A decrease in the electrotonic potentials under the effect of adrenalin and noradrenalin indicates an increase in the ionic permeability of the membrane.

Кількіс
гігантськ
під

Головною ме
струмів крізь ме
спонтанному вин
хідні при вивченні
Перш, ніж о
демо деякі теорет
рахунки. Для цьо
рона зручно пред
гляді еквівалентн
свого часу викор
кін і Хакслі [10]
ження ділянки
гігантського аксон
Електричну ємніс
розглядають як ід
денсатор, а іонні
мембрану як дж
рорушійної сили
увімкненими змін
ми. До цього слід
за даними Коула
при збудженні е
брани залишається

При проходж
ричного струму к
неву мембрану сом
заряду на електри
струм [10]. Іонний
переносяться іонам
можна представити
струм крізь мембра
брани, $\frac{du}{dt}$ — швидкі
струм і I_i — іонний с
Під час потенці
тури аксона, незна