

Іонний механізм гальмівної дії адреналіну та норадреналіну на гладком'язові клітини

М. Ф. Шуба, М. Ю. Клевець

Лабораторія електрофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР;
кафедра біофізики Київського державного університету ім. Т. Г. Шевченка

Як показали наші раніше проведені дослідження [3, 6, 7, 8, 10], вплив адреналіну та норадреналіну на гладкі м'язи кишечника супроводжується гіперполяризацією клітин, зменшенням електротону та раптовим припиненням спонтанної електричної активності. Оскільки електричні потенціали на мембрані гладком'язових клітин мають іонну природу, то і зміни цих потенціалів, викликані медіатором після його виділення руховими нервовими закінченнями, зумовлюються в кінцевому підсумку іонними процесами, які здійснюються в протоплазматичній мембрані. Отже, виникає питання про те, які саме іони зовнішнього та внутрішнього середовища беруть участь в адреналіновому та норадреналіновому ефектах. Досі вплив медіатора досліджували, головним чином, на пікову спонтанну активність і потенціал спокою гладком'язових клітин [12, 17, 19, 20]. В деяких із щойно згаданих досліджень частково з'ясовували вплив медіатора на м'язові клітини при змінах іонного складу зовнішнього середовища. Раніше одержані нами дані [3, 6—8, 10] щодо зменшення електротонічних потенціалів, тобто опору мембрани, під впливом адреналіну та норадреналіну, а також збереження цього ефекту в клітинах, які знаходились у безнатрієвому розчині, суперечать припущенням, висловленим авторами згаданих вище досліджень. Слід зазначити, що і самі автори цих досліджень досить часто змінюють свої погляди щодо іонного механізму дії медіаторів на гладком'язові клітини. Все це й спонукало нас більш детально дослідити дане питання.

Методика досліджень

Об'єктом досліджень були смужки кільцевих гладких м'язів шлунка жаби та taenia coli морської свинки. Дослідження проводились за допомогою удосконаленої методики сахарозного містка [1, 2, 9, 10]. Розчин Рінгера для м'язових смужок шлунка жаби був такого складу: NaCl—110,5; KCl—2,5; CaCl₂—1,8; NaHCO₃—2,4 мМ на 1 л дистильованої води. Для смужок taenia coli застосовували розчин Кребса: NaCl—120,7; KCl—5,9; CaCl₂—2,5; NaHCO₃—15,5; NaH₂PO₄—1,2; MgCl₂—1,2 і глюкози—11,5 мМ в 1 л. В холіновому та тетрагіламонієвому розчинах Рінгера без Na⁺, а також в сахарозному розчині Рінгера без NaCl було тільки 2,4 мекв Na⁺, що входять до складу карбонатного буфера. В сахарозному розчині Кребса без Na⁺ весь NaCl і NaHCO₃ замінювались відповідною кількістю сахарози, замість 5,9 мМ KCl брали еквімолярну кількість KHCO₃. В безкалієвому розчині Кребса підвищували концентрацію NaCl на 5,9 мМ, а в розчині Кребса з підвищеною концентрацією іонів K⁺ видаляли відповідну кількість NaCl. Для повного видалення іонів Ca⁺⁺ застосовували динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА). Розчин Кребса підігрівали до

37°С і аерували киснем з невеликою домішкою CO_2 (3%). Питомий опір ізотонічного розчину сахарози завжди був не менше $10^5 \text{ ом} \cdot \text{см}$. Концентрація адреналіну в досліджуваному розчині становила 10^{-5} — 10^{-6} , норадреналіну — 10^{-5} . Для кожного дослідження завжди готували свіжий розчин адреналіну та норадреналіну.

Сила поляризуючого струму, яким викликали електротонічні потенціали, була завжди такою, щоб величина цих потенціалів перебувала на прямолінійній ділянці вольт-амперної характеристики мембрани гладком'язових клітин. Електричні потенціали одночасно і паралельно реєструвалися з екрана катодного осцилографа (СІ-18) та за допомогою електронного автоматичного потенціометра ЕППІ-09. На вході цих приладів стояли катодні повторювачі [4]. На електрограмах усіх рисунків штрихова лінія зображає ізопотенціальність. Відхилення від неї вгору відповідає деполяризації, а вниз — гіперполяризації.

Результати досліджень

1. Залежність дії адреналіну та норадреналіну від іонів Na^+ . На рис. 1 наведені електрограми дослідів, в яких вивчали вплив адреналіну на гладкі м'язові клітини при відсутності в навколишньому середовищі іонів Na^+ . Виявляється, що заміна в розчині Рінгера іонів Na^+ великими за розмірами катіонами холіну та тетраетиламонію не перешкоджає виникненню гіперполяризації та зменшенню електротонічних потенціалів під впливом адре-

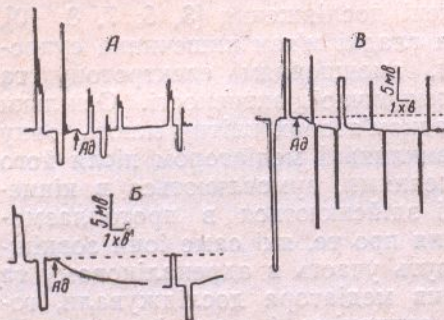


Рис. 1. Вплив адреналіну (Ад) на гладком'язові клітини шлунка жаби в безнатрієвих розчинах Рінгера:

А — пригнічення потенціалів дії, що виникали на кателектротоні, зменшення електротонічних потенціалів та невелика гіперполяризація в холіновому розчині; Б — гіперполяризація та зменшення електротонічних потенціалів в тетраетиламонійовому розчині; В — те саме, в сахарозному розчині без NaCl .

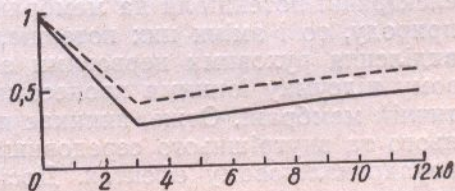


Рис. 2. Залежність ступеня зменшення анелектротону (вісь ординат) від тривалості дії (вісь абсцис) на гладком'язові клітини taenia coli адреналіну (суцільна крива) та норадреналіну (переривиста крива) в сахарозному розчині Кребса без NaCl . До дії медіатора величину анелектротону прийнято за 1.

наліну (рис. 1, А, Б). Слід зазначити, що в гладком'язових клітинах шлунка жаби, що знаходяться в холіновому розчині Рінгера, на кателектротоні виникають чітко помітні потенціали дії (ПД). Ці потенціали дії завжди пригнічуються при додаванні до холінового розчину Рінгера адреналіну. Якщо припустити, що катіони холіну беруть участь в генерації ПД, то стане ясно, що вплив адреналіну не є строго специфічним щодо інактивації натрієвого процесу генерації ПД.

Якщо ж в ролі замітника Na^+ використовувати сахарозу, то цим здійснюється і видалення з навколишнього розчину іонів Cl^- . В таких умовах під впливом адреналіну настає гіперполяризація клітин як гладких м'язів шлунка жаби (рис. 1, В), так і taenia coli. Більш того, в клітинах taenia coli ця гіперполяризація навіть у кількісному відношенні виявляється майже такою, як і в нормальних умовах ($3,29 \pm 0,29 \text{ мВ}$ в нормальних умовах і $3,11 \pm 0,27 \text{ мВ}$ в безнатрієвому розчині). Паралельно з гіперполяризацією спостерігається і зменшення електротонічних потенціалів (ЕТП), тобто опору мембрани під впливом

адреналіну тротон ст потім він Отже, в у тації до д

Нора ньому се менш ефе

Всі т навколиш обхідною тів у гла

2. 3.

тинах ш чення с

зменшен джується

ної акти лось, щ

клітини редовиш

тут до ризації

ється, і не вда

Якщо в розчи

ня ЕТП

На

м'язові лась п

А при (з зас

клітин (рис.

середо ни гла

3.

рис. 4 ли ад

щенні коли

що з кліти

ЕТП лиши

впли змен

біль

coli (рис

ку т з на

пол

адреналіну. Так, на третій хвилині дії адреналіну зменшений анелектротон становить в середньому $0,28 \pm 0,04$ його вихідного значення, а потім він поступово збільшується, що відображено графічно на рис. 2. Отже, в умовах безнатрієвого розчину зберігається навіть явище адаптації до дії адреналіну.

Норадреналін теж зберігає свій вплив при відсутності в навколишньому середовищі Na^+ (рис. 2), але, як і за нормальних умов, діє менш ефективно, ніж адреналін.

Всі ці дані з повною очевидністю свідчать про те, що наявність у навколишньому середовищі іонів Na^+ , а водночас і іонів Cl^- , не є необхідною для виникнення адреналінового та норадреналінового ефектів у гладком'язових клітинах.

2. Залежність дії адреналіну від іонів Ca^{++} . В гладком'язових клітинах шлунка жаби в безкальцієвому розчині спостерігаються пригнічення спонтанної електричної активності, деполяризація та значне зменшення ЕТП. При цьому вплив на м'яз адреналіну (Ад) супроводжується невеликою гіперполяризацією, повним припиненням спонтанної активності і далішим зменшенням ЕТП (рис. 3, Б). Далі виявилось, що адреналін зберігає свою дію в безкальцієвому розчині і на клітини *taenia coli*. Повне видалення іонів Ca^{++} з навколишнього середовища (O Ca^{++}), що здійснювалось за допомогою ЕДТА, призводить тут до припинення спонтанної активності та значно більшої деполяризації (рис. 3, А). Водночас опір мембрани клітин настільки зменшується, що через кілька хвилин від початку дії безкальцієвого розчину не вдається викликати будь-якого помітного електротону (рис. 3, А). Якщо ж впливати безкальцієвим розчином (з ЕДТА) при відсутності в розчині Кребса іонів Na^+ та Cl^- , деполяризації не настає, а зменшення ЕТП ледве помітне (рис. 3, В, O Ca^{++}).

Нам вдалося викликати адреналінову гіперполяризацію гладком'язових клітин *taenia coli*, мембрана яких заздалегідь деполяризувалась під впливом видалення з навколишнього розчину іонів Ca^{++} . А при відсутності в навколишньому розчині іонів Na^+ , Cl^- і Ca^{++} (з застосуванням ЕДТА) ми спостерігали не тільки гіперполяризацію клітин *taenia coli*, а й зменшення ЕТП під впливом адреналіну (рис. 3, В, Ад). Таким чином, видалення іонів Ca^{++} з навколишнього середовища не перешкоджає адреналіну проявити свою дію на клітини гладких м'язів.

3. Залежність дії адреналіну та норадреналіну від іонів K^+ . На рис. 4 наведені електрограми дослідів, в яких на гладкі м'язи впливали адреналіном та норадреналіном в умовах відсутності та при підвищенні в навколишньому розчині вмісту іонів K^+ . Якщо видаляти з навколишнього середовища іони K^+ при відсутності тут іонів Na^+ та Cl^- , що замінювались сахарозою, то це супроводжується в гладких м'язових клітинах шлунка жаби гіперполяризацією та невеликим збільшенням ЕТП (рис. 4, Г). Як видно з цього ж рисунка, при відсутності в навколишньому середовищі іонів Na^+ , Cl^- та K^+ адреналін зберігає свій вплив як щодо збільшення мембранного потенціалу (МП), так і щодо зменшення ЕТП. Більш того, гіперполяризація виявилась тут значно більшою, ніж в нормальних умовах.

Ми досліджували також вплив норадреналіну на клітини *taenia coli* при відсутності та підвищенні вмісту іонів K^+ в розчині Кребса (рис. 4, А, Б, В). Для контролю в нормальних умовах на цю ж смужку *taenia coli* завжди впливали норадреналіном. Видалення іонів K^+ з навколишнього середовища супроводжується іноді невеликою гіперполяризацією, а іноді зміни у величині МП клітин *taenia coli* зовсім

не помітні. Якщо до безкальцієвого розчину Кребса додати норадреналін, це супроводжується зменшенням ЕТП і помітно більшою гіперполяризацією, ніж у нормальних умовах. Так, у цій серії дослідів норадреналін в концентрації 10^{-5} збільшував МП клітин *taenia coli* в нормальних умовах у середньому на $2,61 \pm 0,34$ мВ, а при відсутності іонів K^+ в зовнішньому середовищі — в середньому на $5,2 \pm 0,47$ мВ.

Якщо підвищувати вміст іонів K^+ в навколишньому середовищі до 25,9 мекВ, то це супроводжується невеликою деполяризацією клітин, зменшенням ЕТП і, як правило, появою розряду ПД. Додавання до такого розчину норадреналіну завжди супроводжується припиненням ПД. Спостерігається також дальше зменшення ЕТП. А гіперполяризація іноді майже не помітна, в інших випадках вона настає, але

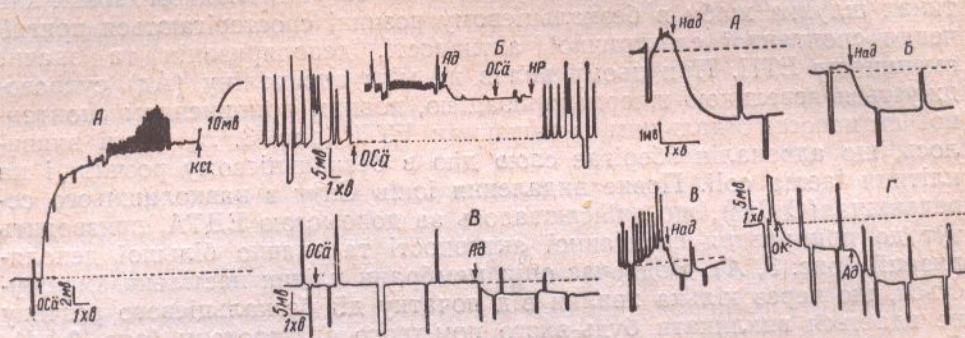


Рис. 3.

А — деполяризація та зменшення електротонічних потенціалів у клітинах *taenia coli* під впливом безкальцієвого розчину Кребса ($O Ca^{2+}$); Б — те саме в клітинах гладких м'язів шлунка жаби та дія в безкальцієвому розчині адреналіну (Ад); В — видалення іонів Ca^{2+} ($O Ca^{2+}$) із сахарозного розчину Кребса без $NaCl$ та дія в цих умовах адреналіну (Ад) на *taenia coli*.

за величиною виявляється завжди меншою, ніж у нормальних умовах, і набагато меншою, ніж у безкальцієвому розчині.

В концентрації 10^{-5} норадреналін збільшує МП клітин *taenia coli* при підвищеному вмісті іонів K^+ в навколишньому середовищі в середньому тільки на $0,68 \pm 0,17$ мВ. Так само поводить себе і адреналін в концентрації 10^{-6} залежно від вмісту іонів K^+ у навколишньому середовищі.

Слід зазначити, що саме видалення або збільшення вмісту іонів K^+ у зовнішньому середовищі відбивається на величині МП клітин. Тому не зовсім ясно, чи залежить ефективність дії адреналіну та норадреналіну від вмісту іонів K^+ в навколишньому середовищі, або від вихідної величини МП. Для з'ясування цього питання ми впливали адреналіном та норадреналіном на клітини *taenia coli*, які заздалегідь гіперполяризували або деполяризували відповідно вхідним та вихідним постійним струмом. Якщо таким способом штучно зменшувати МП, то в цих умовах адреналінова гіперполяризація виявляється помітно більшою, ніж у нормальних умовах. Водночас на фоні штучної гіперполяризації адреналін збільшує МП в меншій мірі, ніж за нормальних умов. Таким чином, вплив адреналіну та норадреналіну на гладкі м'язові клітини залежить як від вмісту іонів K^+ у зовнішньому

Рис. 4. Залежність дії адреналіну та норадреналіну від вмісту іонів K^+ в зовнішньому середовищі:

А — гіперполяризація та зменшення електротону клітин *taenia coli* під впливом норадреналіну (Над) в безкальцієвому розчині; Б — те саме в нормальному розчині Кребса; В — припинення потенціалів дії, гіперполяризація та зменшення електротону клітин *taenia coli* в розчині Кребса, що містить 25,9 мМ KCl . Електрограми А, Б, В, наведені в одному масштабі. Г — гіперполяризація та збільшення електротону клітин гладких м'язів шлунка жаби під впливом видалення іонів K^+ ($O K^+$) із сахарозного розчину Рінгера без $NaCl$ та дія в цих умовах адреналіну (Ад).

середови
те, що
клітин,
зумовл
му, а з

Н
клика
е при
вільн
шенн
виявл
нора,
на з
нього
що с
ютьс
Спо
ньої
хвил
при
пол
при
В і
Зна
впл
но
чі,
анс
ва
ти
ри
пл
Ет
гі
бу
ш
во

зо
ін
з
г
к
п
с
т

середовищі, так і від вихідної величини МП. Але ці дані свідчать і про те, що незначна адреналінова та норадреналінова гіперполяризація клітин, які знаходяться в розчинах з підвищеним вмістом іонів K^+ , зумовлена не зменшенням величини МП, що спостерігається при цьому, а збільшенням вмісту іонів K^+ у зовнішньому середовищі.

Обговорення результатів досліджень

Найбільш характерними електрофізіологічними змінами, що викликаються адреналіном та норадреналіном у клітинах гладких м'язів, є пригнічення спонтанної електричної активності (швидких ПД та повільних хвиль), збільшення МП (гіперполяризація) та значне зменшення ЕТП, тобто опору протоплазматичної мембрани. Всі ці зміни виявляються найбільш вираженими в перші 2—5 хв дії адреналіну або норадреналіну. Виникає, природно, питання про те, чи є якась причина залежності між цими змінами, і які іони внутрішнього та зовнішнього середовища можуть брати в них участь. Перш за все зрозуміло, що спонтанна електрична активність та збудливість клітин пригнічуються відразу, як тільки медіатор досягає зовнішньої поверхні клітин. Спонтанна активність при цьому припиняється повністю без попередньої будь-якої зміни амплітуди або частоти окремих ПД, а повільна хвиля, якщо її розвиток збігається з початком дії медіатора, також припиняється. Проте, в цей період ще не спостерігається ніякої гіперполяризації. Вона починає розвиватись тільки через 30—40 сек після припинення ПД і досягає свого максимуму на 2—5 хв дії медіатора. В цей час спостерігається і максимальне зменшення величини ЕТП. Значить, пригнічення спонтанної активності і збудливості клітин під впливом адреналіну або норадреналіну, мабуть, не залежить виключно від гіперполяризації клітин, що розвивається в цих умовах. До речі, зазначимо, що штучно створена гіперполяризація клітин, наприклад, анодом постійного струму, може бути значно більшою, ніж адреналінова або норадреналінова, але вона не пригнічує повністю спонтанну активність клітин. Якщо ж вихідна величина МП невелика, то гіперполяризація анодом певної сили постійного струму, навпаки, збільшує амплітуду спонтанних ПД, зменшуючи, правда, їх частоту. Зменшення ж ЕТП під впливом медіатора досить чітко збігається в часі з розвитком гіперполяризації клітин. Тому слід думати, що гіперполяризація є, мабуть, результатом зменшення величини ЕТП, тобто наслідком збільшення іонної провідності мембрани клітин. Які ж іони беруть участь у всіх цих змінах?

Пригнічення збудливості і спонтанної електричної активності м'язових клітин адреналіном або норадреналіном зумовлюється, мабуть, інактивацією натрієвого процесу, пов'язаного з входом іонів Na^+ в м'язові клітини в момент їх збудження. Проте ця дія медіатора не строго специфічна до іонів Na^+ , тому що він пригнічує ПД та збудливість клітин, які знаходяться в холіновому розчині без іонів Na^+ . Якщо припустити, що в даному випадку ПД генеруються катіонами холіну, то слід думати, що адреналін та норадреналін інактивують і їх вхід у клітини. Але інактивація іонного процесу, що відповідає за генерацію ПД, не обов'язково повинна відбиватись на величині МП та опорі мембрани.

Гіперполяризація могла б виникати або внаслідок збільшення проникності мембрани для внутріклітинних іонів K^+ і позаклітинних іонів Cl^- одночасно або ж для кожного з них окремо, або внаслідок активації електрогенної натрієвої помпи, або, нарешті, в результаті змен-

шення проникності мембрани для позаклітинних іонів Na^+ . Збереження адреналінового (норадреналінового) ефекту в клітинах, що знаходяться в безнатрієвому або одночасно і в безнатрієвому, і в безхлорному розчині, свідчить про те, що згадані іони не можуть відігравати будь-якої помітної ролі в цьому ефекті. Е. Бюльбрінг і співавтори [13, 17] гадають, що адреналін, як і Ca^{++} , зменшує проникність мембрани для іонів Na^+ , але в такому разі опір мембрани клітин повинен би збільшуватись, а не зменшуватись. Тому нема ніяких підстав отожнювати адреналіновий ефект з ефектом, викликаним надлишком іонів Ca^{++} у зовнішньому розчині. Наші дослідження показали, що збільшення вмісту Ca^{++} в зовнішньому середовищі дійсно збільшує опір мембрани гладких м'язів і, мабуть, за рахунок іонів Na^+ . А під впливом адреналіну або норадреналіну опір мембрани зменшується, і це не залежить від наявності або відсутності іонів Na^+ в зовнішньому середовищі.

Важко погодитись також і з припущенням про те, що адреналінова гіперполяризація зумовлюється активацією електрогенної натрієвої помпи [19]. Адже за нашими і літературними даними, м'язові клітини, що знаходяться в сахарозному розчині без NaCl , втрачають більшу частину внутріклітинних іонів Na^+ і Cl^- . Крім того, в подібних умовах навряд чи є необхідність у помпі, оскільки електрохімічний градієнт Na^+ у зв'язку з його відсутністю в позаклітинному просторі буде спрямований тепер, на відміну від нормальних умов, зсередини назовні. Проте, все це не перешкоджає появі гіперполяризації клітин та зменшенню опору мембрани під впливом адреналіну або норадреналіну.

Збереження адреналінового ефекту в розчинах, позбавлених іонів Ca^{++} , свідчить про те, що ці іони також не відіграють помітної ролі в генерації адреналінової гіперполяризації. І це природно, адже іони Ca^{++} регулюють в основному проникність мембрани для іонів Na^+ , а оскільки останні не беруть участі в адреналіновій та норадреналіновій гіперполяризації, то, звичайно, і іони Ca^{++} також не повинні істотно впливати на цю дію медіатора.

Таким чином, іони Na^+ , Cl^- і Ca^{++} зовнішнього середовища і, мабуть, внутріклітинні іони Na^+ та Cl^- не відіграють істотної ролі в адреналіновій та норадреналіновій гіперполяризації і в зменшенні ЕТП, тобто опору мембрани. Тому слід припустити, що ці зміни в гладком'язових клітинах під впливом адреналіну або норадреналіну зумовлюються збільшенням проникності мембрани, головним чином, для внутріклітинних іонів K^+ . Це припущення підтверджується також дослідями, в яких вивчали норадреналіновий та адреналіновий ефект залежно від вмісту іонів K^+ в зовнішньому розчині. Як свідчать експериментальні дані, адреналінова та норадреналінова гіперполяризація помітно більша в безкалієвому розчині, ніж в нормальному, і значно більша, ніж при підвищеному вмісті іонів K^+ в зовнішньому розчині. Цього і слід було чекати, адже при підвищенні зовні концентрації іонів K^+ мембрана набуває властивості калієвого електрода. Це означає, що калієва проникність починає домінувати над проникністю для інших іонів, а МП починає визначатись тільки електрохімічним градієнтом іонів K^+ . Тому в таких умовах додавання медіатора до навколишнього розчину веде до незначного збільшення уже високої проникності для іонів K^+ і внаслідок цього відповідно спостерігається незначне збільшення МП. Якщо ж діяти на клітини адреналіном або норадреналіном в безкалієвому розчині, коли відносна калієва проникність мембрани ще нижча, ніж в нормальних умовах, то це веде відповідно до відносно більшого підвищення проникності мембрани для внутріклітинних іонів K^+ , ніж

в нормальній адреналіновій довші з

Усі та норадреналінових умовах для внутрішньої адреналінових гладких м'язів тут адреналінових синапти розвитку ності су

но для Під впливу ково-ки що від ж боку, для ви зації та ня про ну взає зменше і в без рації Г одного. клітин. Мабуть в'язане медіат процес

1. Ар
2. Во
3. Кл
4. Ко
5. Ко
6. Шу
7. Шу
8. Шу
9. Шу
10. Шу
11. Эк
12. Ах
13. Ви
14. Вй
15. Вй
16. Вй
17. Вй
18. Ви
19. Ви

в нормальних умовах. Тому в таких умовах норадреналінова та адреналінова гіперполяризація виявляється помітно більшою, ніж у середовищі з нормальним вмістом іонів K^+ .

Усі ці факти ще більше переконують нас у тому, що адреналінова та норадреналінова гіперполяризація і зменшення опору мембрани в цих умовах справді зумовлюються збільшенням проникності мембрани для внутріклітинних іонів K^+ . У цьому відношенні іонний механізм дії адреналіну та норадреналіну, як гальмівних медіаторів, на клітини гладких м'язів кишечника дуже схожий з іонним механізмом дії гальмівного медіатора на волокна серцевого м'яза, хоч цю роль виконує тут ацетилхолін [18, 22, 25, 26]. Дослідження впливу різних іонів зовнішнього та внутрішнього середовища на розвиток гальмівних постсинаптичних потенціалів різних нервових клітин також показують, що розвиток цих потенціалів пов'язаний із значним підвищенням проникності субсинаптичної мембрани для іонів K^+ або Cl^- , або ж одночасно для обох цих іонів у різному співвідношенні [5, 11, 21, 23, 24].

Підсумовуючи все сказане, ми вбачаємо подвійний іонний механізм впливу адреналіну та норадреналіну на клітини гладких м'язів шлунково-кишкового тракту. З одного боку, вони інактивують іонний процес, що відповідає за генерацію ПД, тобто розвиток збудження, з другого ж боку, адреналін та норадреналін збільшують проникність мембрани для внутріклітинних іонів K^+ , що проявляється зовні в гіперполяризації та зменшенні опору мембрани клітин. Виникає, природно, питання про те, наскільки ці два механізми дії адреналіну та норадреналіну взаємозв'язані між собою. Оскільки гіперполяризація мембрани та зменшення її опору під впливом гальмівного медіатора розвиваються і в безнатрієвих та безкальцієвих розчинах, коли нема умов для генерації ПД, то слід би припустити, що ці механізми не залежать один від одного. Тоді постає питання про те, яку роль в діяльності м'язових клітин відіграє адреналінова та норадреналінова гіперполяризація. Мабуть, на початку дії медіатора гальмування активності клітин пов'язане з інактивацією натрієвого процесу. І тільки згодом в міру дії медіатора гіперполяризація, що розвивається, поглиблює гальмівний процес у клітинах.

Література

1. Артеменко Д. П., Шуба М. Ф.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, X, 3, 403.
2. Воронцов Д. С., Шуба М. Ф.— Физический электротон нервов и мышц, К., «Наукова думка», 1966.
3. Клевець М. Ю.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1966, XII, 763.
4. Костюк П. Г.— Микроэлектродная техника, К., Вид-во АН УРСР, 1960.
5. Костюк П. Г.— Тез. докл. научн. конфер., посвящ. 100-летию со дня рожд. Н. Е. Введенского, 1962, 73.
6. Шуба М. Ф.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1961, VII, 5, 595.
7. Шуба М. Ф.— Физиол. журн. СССР, 1961, XLVII, 8, 1068.
8. Шуба М. Ф.— В кн.: О значении гуморальных факторов в синаптической передаче, Казань, 1965.
9. Шуба М. Ф.— В кн.: Протоплазматические мембраны и их функциональная роль, К., «Наукова думка», 1965.
10. Шуба М. Ф.— В сб.: Биофизика мышечного сокращения, М., 1966.
11. Экклс Дж. (Eccles J.) — Физиология синапсов, М., 1966.
12. Axelsson J., Bueding E., Bülbring E.— J. Physiol., 1961, 156, 357.
13. Bueding E., Bülbring E.— Pharmacol. of Smooth Muscle, 1964, 6, 37.
14. Bülbring E.— J. Physiol., 1957, 135, 2, 412.
15. Bülbring E.— Physiol. Rev., 1962, 42, Suppl. 5, 160.
16. Bülbring E., Goodford P. J.— Brit. J. Pharmacol., 1962, 18, proc. 4.
17. Bülbring E., Kuriyama H.— J. Physiol., 1963, 166, 59.
18. Burgen A. C. V., Terroux K. G.— J. Physiol., 1953, 120, 449.
19. Burnstock G.— J. Physiol., 1958, 143, 165.

20. Burnstock G., Holman M. E., Prosser C. L.—*Physiol. Rev.*, 1963, 43, 482.
21. Hagiwara S., Kusano K.—*J. Neurophysiol.*, 1961, 24, 167.
22. Harris E. J., Hutter O. F.—*J. Physiol.*, 1956, 133, 58.
23. Ito W., Kostyuk P. G. (Костюк П. Г.), Oshima T.—*J. Physiol.*, 1962, 164, 150.
24. Kerkut G. A., Thomas R. C.—*Comp. Biochem. Physiol.*, 1963, 8, 39.
25. Trautwein W., Dubel J.—*Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1958, 266, 324.
26. Trautwein W., Kuffler S. W., Edwards C.—*J. Gen. Physiol.*, 1956, 40, 135.

Надійшла до редакції
10.VII 1966 р.

Ионный механизм тормозного действия адреналина и норадреналина на гладкомышечные клетки

М. Ф. Шуба и М. Ю. Клевен

*Лаборатория электрофизиологии Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР;
кафедра биофизики Киевского государственного университета им. Т. Г. Шевченко*

Резюме

Усовершенствованным методом сахарозного мостика исследовалось влияние адреналина и норадреналина на электрические свойства гладких мышц желудка лягушки и *taenia coli* морской свинки при изменении ионного состава внешней среды.

Установлено, что адреналин и норадреналин гиперполяризуют мембрану и уменьшают электротонические потенциалы, то есть сопротивление мембраны гладких мышц в растворах, лишенных ионов Na^+ , которые замещались ионами холина, тетраэтиламмония и сахарозой. В холиновом растворе Рингера в гладких мышцах желудка лягушки на катэлектротоне возникают потенциалы действия, которые всегда угнетаются действием в этих условиях адреналина. Возникновение адреналиновой и норадреналиновой гиперполяризации в растворах одновременно без ионов Na^+ и Cl^- свидетельствует о том, что эти ионы не играют существенной роли в данной гиперполяризации.

Удаление из окружающего раствора ионов Ca^{++} , которое осуществлялось при помощи динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, также не сказывается на действии адреналина и норадреналина. Адреналиновая и норадреналиновая гиперполяризация, сопровождающаяся уменьшением электротонических потенциалов, возникала в растворах, лишенных одновременно ионов Na^+ , Cl^- и Ca^{++} .

Оказалось, что действие адреналина и норадреналина на мембранный потенциал покоя гладких мышц зависит от содержания ионов K^+ в окружающей среде. В бескальциевых растворах гиперполяризация развивается всегда больше, чем в нормальных условиях. В растворах с повышенным содержанием ионов K^+ адреналин и норадреналин очень незначительно увеличивают мембранный потенциал покоя клеток гладких мышц.

Предполагается двойной ионный механизм тормозного действия адреналина и норадреналина: с одной стороны, инактивируется ионный процесс, ответственный за генерацию потенциалов действия, а, с другой стороны, увеличивается проницаемость мембраны для внутриклеточных ионов K^+ , которая и ведет к увеличению мембранного потенциала покоя.

Ionic Mechanism of Inhibitory Action of Adrenaline and Noradrenaline on Smooth Muscle Cells

M. F. Shuba, M. Y. Klevets

*Laboratory of electrophysiology of the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, and Department of Biophysics,
T. G. Shevchenko State University of Kiev*

Summary

Under normal conditions adrenaline and noradrenaline evoke hyperpolarization, depression of spontaneous activity (peaks and slow waves) excitability and a considerable decrease in the electrotonic potentials, i. e. the resistance of the membrane of the smooth muscle cells of the frog stomach and taenia coli of the guinea pig.

Absence in the surrounding medium of Na^+ , Ca^{++} or Cl^- ions or of Na^+ , Ca^{++} and Cl^- simultaneously does not prevent the adrenaline or noradrenaline effect in the smooth muscle cells, whereas in potassium-free solutions this effect is enhanced and in a medium with an elevated K^+ ion concentration it is weakened.

On the basis of these investigations a double mechanism is proposed for the inhibitory effect of adrenaline and noradrenaline, namely: 1) inactivation of the ionic mechanism responsible for action potential generation; 2) rise in permeability of the membrane for intracellular K^+ ions, leading to hyperpolarization and reduction of the electrotonic potentials, i. e. resistance of the cell membrane.