

УДК 612.73:611.1:616—003.725

Е. И. Никитина, М. Ф. Шуба

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АДЕНОЗИНА НА ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Предыдущими нашими исследованиями было показано, что базальный тонус коронарных артерий поддерживается в основном за счет постоянного входа в гладкомышечные клетки Ca^{++} из наружной среды через стационарно открытые медленные потенциалозависимые неинактивирующиеся и потенциалонезависимые хемочувствительные кальциевые каналы мембраны [3, 4]. Согласно проведенным исследованиям, большая часть расслабления мышц коронарных артерий при действии норадреналина обусловлена, по-видимому, закрыванием этих каналов. И лишь очень незначительная часть вызываемого норадреналином расслабления регистрируется в бескальциевой среде, то есть связана с инактивацией внутриклеточных запасов свободных Ca^{++} . Исходя из этого, мы предположили, что и другие физиологически активные вещества, расслабляющие коронарные артерии, должны препятствовать входу Ca^{++} в гладкомышечные клетки (ГМК) извне по кальциевым каналам этих же двух типов, участвующим в поддержании базального тонуса, и/или непосредственно уменьшать количество ионизированного кальция в миоплазме. Настоящая работа является прямым продолжением предыдущей [4] и посвящена исследованию механизмов действия аденозина, мощного коронародилататора и предполагаемого медиатора метаболической регуляции коронарного кровообращения [5] на ГМК коронарных артерий и сравнению его эффектов с действием норадреналина.

Методика исследований

Исследования проведены на кольцевых полосках коронарных артерий крупного рогатого скота (наружный диаметр артерий 2—4 мм) с помощью модифицированного метода одинарного сахарозного мостика [1]. Электрическую и сократительную активность ГМК регистрировали одновременно. Сила исходного натяжения препарата составляла $(7-10) \times 10^{-3}$ Н. До начала опыта препараты выдерживали не менее 90 мин в нормальном растворе Кребса следующего состава: NaCl —120,4, KCl —5,9, NaHCO_3 —15,5, MgCl_2 —1,2, NaH_2PO_4 —1,2, CaCl_2 —2,5, глюкоза—11,5 ммоль. К применявшемуся бескальциевому раствору прибавляли ЭГТА в концентрации 0,5 ммоль, а содержание MgCl_2 повышалось до 12 ммоль. В бариевом растворе Кребса весь CaCl_2 был заменен эквивалентным количеством BaCl_2 . Перед применением бариевого раствора препараты в течение 5 мин промывались в бескальциевом растворе Кребса. Исследуемые фармакологические вещества в концентрациях, вызывавших максимальные ответы (норадреналин— 10^{-5} , аденозин— 10^{-4} , верапамил— 10^{-5} ммоль), вводили в эти растворы. Гиперкалиевый раствор Кребса (80 ммоль K^+) готовили добавлением соответствующего количества сухой соли KCl к раствору Кребса. Температуру растворов поддерживали в пределах $36-37^\circ\text{C}$, pH —7,3.

Результаты исследований

Действие аденозина выражалось в гиперполяризации (2—7 мВ) и незначительном снижении сопротивления мембраны ГМК коронарных артерий, сопровождающихся расслаблением мышцы (рис. 1, а; об изменениях сопротивления мембраны ГМК судили по величине анаэлектротонических потенциалов, вызванных короткими толчками гиперполяризующего тока). Это расслабление частично (в среднем на 30 %) сохранялось на фоне действия бескальциевого раствора Кребса с ЭГТА (рис. 1, б), верапамила (рис. 1, в) и раствора с повышенным содержанием ионов калия (рис. 1, г). На фоне калиевой деполяризации также

полностью изч
Гиперполяриза
максимальное
лишь к едва з
чезало полнос
лоску раствор
было наблюда
содержавшем

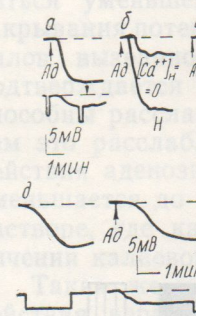


Рис. 1. Действие аденозина в нормальном растворе Кребса и в бескальциевом ($[\text{K}^+]_n = 80$ ммоль) и норадреналина.

На фрагментах «а» потенциал. На фрагментах «б» в нормальном растворе Кребса гиперполяризация рисунков стрелками, стрелками вниз — кон

Рис. 2. Взаимодействие аденозина и норадреналина на коронарных артериях.

На фрагментах «а» потенциал. На фрагменте «г»: вер

Следует отметить, что любой величины расслаблений не наблюдалось ни на фоне действия норадреналина, ни на фоне действия аденозина.

Расслабление коронарных артерий на фоне действия норадреналина было значительно больше, чем на фоне действия аденозина (рис. 1, д, 2, г). В случае нормального раствора Кребса (рис. 1, а, б) аденозин вызывал гиперполяризацию и небольшое расслабление. В растворе с повышенным содержанием калия (рис. 1, г) аденозин вызывал гиперполяризацию и небольшое расслабление. В растворе с ЭГТА (рис. 1, б) аденозин вызывал гиперполяризацию и небольшое расслабление. В растворе с верапамилом (рис. 1, в) аденозин вызывал гиперполяризацию и небольшое расслабление. В растворе с повышенным содержанием калия (рис. 1, г) аденозин вызывал гиперполяризацию и небольшое расслабление.

полностью исчезала вызываемая аденозином гиперполяризация ГМК. Гиперполяризация ГМК электрическим током, вызывающая в норме максимальное расслабление, на фоне действия аденозина приводила лишь к едва заметному расслаблению мышечной полоски, которое исчезало полностью при добавлении норадреналина в омывающий полосу раствор. Однако при значительном увеличении силы тока можно было наблюдать незначительное расслабление препарата в растворе, содержащем и норадреналин, и аденозин одновременно (рис. 1, д).

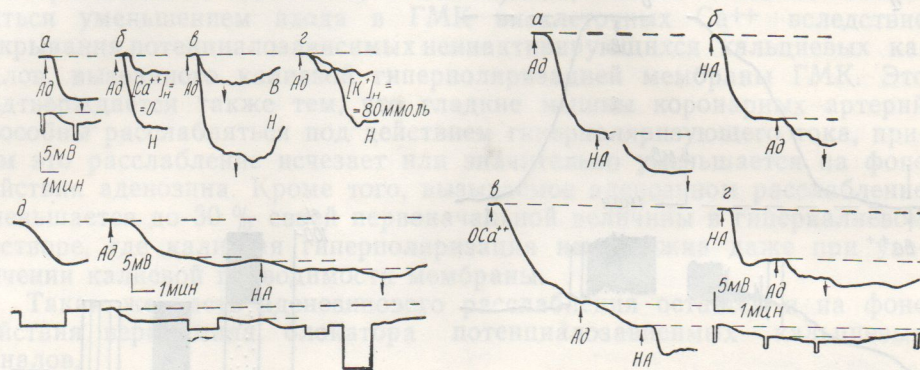


Рис. 1. Действие аденозина (Ад; 10^{-4} моль) на ГМК коронарных артерий в нормальном растворе Кребса (а), на фоне действия бескальцевого ($[Ca^{++}]_0 = 0$; б) и гиперкалиевого ($[K^+]_0 = 80$ моль; в) растворов и верапамила (10^{-5} моль; г), влияние аденозина и норадреналина (НА; 10^{-5} моль) на мембранный потенциал и вызываемое гиперполяризацией мембраны ГМК расслабление мышц (д).

На фрагментах «а» и «д» — верхние кривые — записи изменений тонуса, нижние — мембранного потенциала. На фрагментах «б» — «г»: Н — механическая реакция полоски на действие аденозина в нормальном растворе Кребса. На фрагменте «д»: слева — максимальное расслабление, вызываемое гиперполяризующим током; справа — то же на фоне действия Ад и НА. На этом и следующих рисунках стрелками, направленными вверх, обозначено начало действия соответствующего вещества, стрелками вниз — конец его действия, пунктирные линии — исходные уровни тонуса и мембранного потенциала.

Рис. 2. Взаимодействие норадреналина (НА) и аденозина (Ад) в их влияниях на ГМК коронарных артерий, находящихся в нормальном (а, б, г) и бескальцевом растворах Кребса (в).

На фрагментах «а» и «б» — записи изменений тонуса одного и того же мышечного препарата. На фрагменте «г»: верхняя кривая — запись изменений тонуса, нижняя — мембранного потенциала.

Следует отметить, что в некоторых опытах токовая гиперполяризация любой величины не приводила к дополнительному расслаблению полосок ни на фоне аденозинового, ни на фоне норадреналинового расслаблений гладких мышц коронарных артерий.

Расслабление гладкомышечной полоски, вызванное норадреналином на фоне действия аденозина, частично сохранялось. Оно было значительно больше, чем расслабление той же полоски, вызванное аденозином на фоне действия норадреналина, несмотря на то, что в данном случае нормальное расслабление препарата в ответ на действие аденозина было больше, чем расслабление, вызывавшееся норадреналином (рис. 2, а, б). Добавление норадреналина в омывающий раствор, содержащий аденозин, или добавление аденозина к раствору с норадреналином приводило к увеличению гиперполяризации и дальнейшему снижению сопротивления мембраны ГМК коронарных артерий (рис. 1, д, 2, г). В некоторых случаях наблюдалось также полное исчезновение расслабления в ответ на действие норадреналина на фоне аденозина и, наоборот, полная блокада расслабляющего действия аденозина норадреналином. Кроме того, одни препараты больше расслаблялись под влиянием норадреналина, а другие, напротив, — при действии аденозина. Но в среднем аденозиновое расслабление составляло только около 80 % норадреналинового расслабления гладких мышц ко-

ронарных артерий (рис. 4). Расслабление полоски, возникавшее в бескальциевом растворе с аденозином, еще увеличивалось при добавлении норадреналина (рис. 2, в).

Замена Ca^{++} наружного раствора Ba^{++} в эквивалентном количестве (2,5 ммоль) сопровождалась значительной деполяризацией мембраны ГМК коронарных артерий и возникновением спонтанных потенциалов действия (ПД). В начале спонтанной активности деполяризация продолжала расти, но со временем устанавливалась на некотором

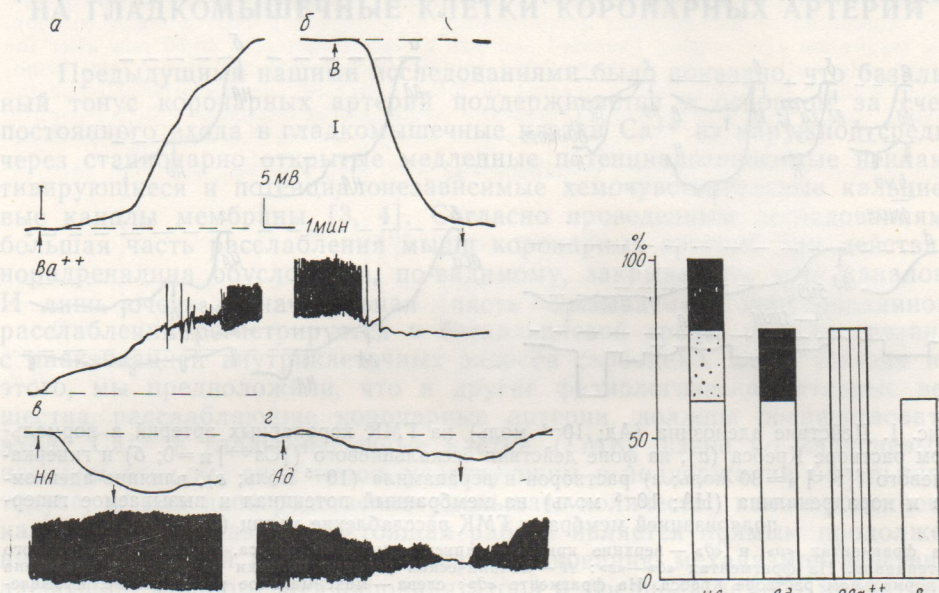


Рис. 3. Действие замещения Ca^{++} наружного раствора Ba^{++} (а) и на их фоне верапамила (В; б), норадреналина (НА; в) и аденозина (Ад; г) на электрическую и сократительную активность ГМК коронарных артерий.

На фрагменте «б» калибровка записи механической реакции в 3 раза меньше, чем на фрагментах «а», «в» и «г».

Рис. 4. Компоненты расслаблений гладких мышц коронарных артерий, вызываемых норадреналином (НА), аденозином (Ад), бескальциевым раствором (O Ca^{++}) и верапамилом (В). Расслабление, вызываемое норадреналином принимается за 100 %.

Светлые и с точками части столбиков — части расслаблений за счет закрывания стационарно открытых медленных потенциалозависимых неактивирующихся и хемочувствительных кальциевых каналов, соответственно. Темные части столбиков — та часть расслаблений, которая обусловлена внутриклеточными механизмами.

постоянном уровне (рис. 3, а). После этого в одних случаях генерация спонтанных ПД прекращалась, но уровень деполяризации сохранялся, в других — спонтанная активность длилась на протяжении всего времени действия бариевого раствора. Эти изменения мембранного потенциала гладкомышечных клеток коронарных артерий сопровождалось значительным тоническим сокращением полоски. При действии аденозина на мышечную полоску, находящуюся в бариевом растворе, наблюдалось быстрое и обратимое блокирование спонтанных ПД. Общий уровень мембранного потенциала при этом не изменялся, а тонус снижался очень незначительно (рис. 3, в). Норадреналин в этих же условиях не оказывал никакого влияния на спонтанную активность и общий уровень мембранного потенциала ГМК коронарных артерий. Однако снижение тонуса полоски, вызванное действием норадреналина в бариевом растворе, было в несколько раз больше, чем снижение тонуса той же полоски при действии аденозина (рис. 3, в). Верапамил в бариевом растворе полностью блокирует спонтанные ПД, несколько снижает общий уровень деполяризации ГМК и расслабляет мышцу до более низкого напряжения, чем в нормальном растворе Кребса (рис. 3, б).

В настоящем исследовании гиперполяризация эта гиперполяризация норадреналином мембраны для ионоток тивления мембран при действии норадреналина уменьшения закрывания потенциалов, вызванных подтверждается способностью расслабления действия аденозина уменьшается до уровня, где в присутствии калиевых

Такая же реакция действия верапамила каналов.

Но, как мы видим, в присутствии верапамила в растворе, верапамил не полностью блокирует действия каждого из них. Аденозином расслабление внутриклеточных механизмов в миоплазме ГМК коронарных артерий часть тонуса мышечной полоски из наружной части тонуса мышечной полоски включить из возбудимости тонус коронарных артерий мочувствительных механизмов реакции норадреналина и верапамила. Верапамил Ca^{++} в ГМК, с другой стороны, в растворе, с другой стороны, компоненты в расслаблении, в том числе при действии норадреналина, точную, которую вызывает действие общего аденозина.

Ранее подобная реакция, в отличие от реакции на гладкие мышцы, тивизирующийся, в присутствии Ca^{++} из наружного раствора, концентрации с другой стороны, еще раз подтверждается. Во-первых, в присутствии мышц коронарных артерий, величину норадреналина. В присутствии гиперкалиемии же в среднем по сравнению с аденозином в тех же условиях аденозина вызывается норадреналином на фоне

Обсуждение результатов исследований

В настоящей работе показано, что аденозин (10^{-4} моль) вызывает гиперполяризацию мембраны ГМК коронарных артерий. По-видимому, эта гиперполяризация, так же как и гиперполяризация, вызываемая норадреналином [4, 13], обусловлена увеличением проницаемости мембраны для ионов калия, поскольку она связана со снижением сопротивления мембраны. Снижение тонуса гладких мышц коронарных артерий при действии аденозина, следовательно, может частично объясняться уменьшением входа в ГМК внеклеточных Ca^{++} вследствие закрывания потенциалозависимых неинактивирующихся кальциевых каналов, вызванного калиевой гиперполяризацией мембраны ГМК. Это подтверждается также тем, что гладкие мышцы коронарных артерий способны расслабляться под действием гиперполяризующего тока, причем это расслабление исчезает или значительно уменьшается на фоне действия аденозина. Кроме того, вызываемое аденозином расслабление уменьшается до 30 % своей первоначальной величины в гиперкалиевом растворе, где калиевая гиперполяризация невозможна даже при увеличении калиевой проводимости мембраны.

Такая же часть аденозинового расслабления остается и на фоне действия верапамила, блокатора потенциалозависимых кальциевых каналов.

Но, как мы видели, вызываемое аденозином расслабление мышечных полосок коронарных артерий на фоне действия гиперкалиевого раствора, верапамила и бескальциевого раствора с ЭГТА исчезает не полностью. Примерно 30 % его остается на фоне действия каждого из указанных факторов. Эту часть вызываемого аденозином расслабления можно объяснить только вовлечением в реакцию внутриклеточных механизмов снижения концентрации свободных Ca^{++} в миоплазме ГМК, так как бескальциевая среда исключает только ту часть тонуса мышцы, которая была обусловлена входом в ГМК Ca^{++} из наружной среды. Кроме того, эти данные позволяют нам также исключить из возможных механизмов действия аденозина на базальный тонус коронарных артерий влияние его на потенциалонезависимый хемочувствительный вход ионов Ca^{++} в ГМК. Равенство вызываемых аденозином реакций расслабления на фоне действия гиперкалиевого раствора и верапамила, выключающих только потенциалозависимый вход Ca^{++} в ГМК, с одной стороны, и на фоне действия бескальциевого раствора, с другой, дает нам основание предполагать только две компоненты в расслаблении гладких мышц коронарных артерий, возникающем при действии аденозина: потенциалозависимую и внутриклеточную, которые в среднем составляют соответственно 70 и 30 % общего аденозинового расслабления (рис. 4).

Ранее подобные исследования дали нам возможность выделить три, в отличие от аденозиновых двух, сферы влияния норадреналина на гладкие мышцы коронарных артерий: потенциалозависимый неинактивирующийся, потенциалонезависимый хемочувствительный вход Ca^{++} из наружной среды в ГМК и внутриклеточный механизм снижения концентрации свободных Ca^{++} в миоплазме [4]. Это предположение еще раз подтверждается данными, приведенными в настоящей работе. Во-первых, в среднем вызываемое аденозином расслабление гладких мышц коронарных артерий в норме на 20 % (если за 100 % принять величину норадреналинового расслабления) меньше вызываемого норадреналином. Во-вторых, норадреналиновое расслабление на фоне действия гиперкалиевого раствора, верапамила и бариевого раствора также в среднем примерно на 20 % больше, чем вызываемое аденозином в тех же условиях. В-третьих, норадреналин на фоне действия аденозина вызывает расслабление, на 20 % больше вызываемого аденозином на фоне действия норадреналина. Из последнего факта, кроме

того, вытекает также вывод об относительной независимости влияния обоих этих веществ на внутриклеточные запасы Ca^{++} ГМК коронарных артерий. Об этом свидетельствует также то, что на фоне действия бескальциевого раствора с аденозином норадреналин еще вызывает некоторое расслабление полоски. А тот факт, что гиперполяризация и снижение сопротивления мембраны ГМК коронарных артерий, вызванные действием одного из этих веществ, сохраняются на фоне гиперполяризации и снижения сопротивления, вызванных другим, говорит о том, что, по-видимому, калиевые каналы, управляемые аденозиновыми и β -адренорецепторами, представляют различные популяции. Это значит, что каждый калиевый канал управляется рецептором (рецепторами) одного из этих двух типов, а если есть каналы, имеющие рецепторы обоих типов, то их значительно меньше, чем «монорецепторных». На рис. 4 графически представлены относительные величины вкладов каждого из механизмов в формирование расслабления коронарных артерий под действием норадреналина и аденозина.

Известно, что калиевая проводимость мембран самых различных клеток может увеличиваться при повышении внутриклеточной концентрации ионов кальция [7, 8, 11, 14, 17]. Предполагается, что именно увеличение кальцийзависимой калиевой проводимости мембраны лежит в основе тормозящего действия адреналина на ГМК *taenia coli* морской свинки [7, 8, 17].

На основании полученных результатов мы считаем, что увеличение калиевой проводимости мембраны ГМК коронарных артерий при действии как аденозина, так и норадреналина не связано с повышением концентрации Ca^{++} внутри клеток. Во-первых, надо помнить, что ГМК коронарных артерий обладают спонтанным базальным тонусом. Это значит, что внутриклеточная концентрация Ca^{++} выше пороговой для активации сокращения (10^{-7} моль) [6]. А пороговая внутриклеточная концентрация Ca^{++} для активации кальцийзависимой калиевой проводимости мембраны приблизительно равна 10^{-8} моль [15], т. е. в «покоящихся» ГМК коронарных артерий кальцийзависимая калиевая проводимость мембраны, если она есть, должна быть в значительной степени активирована. Во-вторых, верапамил, блокатор кальциевых каналов, не изменяет мембранный потенциал ГМК коронарных артерий, а вызываемые норадреналином гиперполяризация и снижение сопротивления мембраны не изменяются на фоне действия верапамила. Внутриклеточная же концентрация Ca^{++} , судя по снижению тонуса мышц под влиянием верапамила, сильно уменьшается [4]. В-третьих, гиперполяризация и снижение сопротивления мембраны ГМК коронарных артерий под влиянием норадреналина и аденозина сохраняются на протяжении всего времени действия этих веществ. Правда, в некоторых экспериментах обнаруживалась тенденция к их восстановлению, но она оставалась только тенденцией, и полного восстановления во время действия вещества не наблюдалось. Расслабление, вызванное норадреналином или аденозином, также было стойким. Значит, приток Ca^{++} в клетку уменьшен, а калиевая проводимость мембраны остается увеличенной. И, наконец, сомнительной кажется возможность влияния норадреналина и аденозина на калиевую проводимость мембраны путем высвобождения внутриклеточных запасов кальция в ГМК коронарных артерий. Действительно, на фоне калиевой деполяризации и контрактуры ГМК, когда поступление Ca^{++} внутрь клеток очень велико, при действии норадреналина и аденозина наблюдается расслабление мышц при отсутствии гиперполяризации мембраны. Норадреналиновое и аденозиновое расслабление частично сохраняются и в бескальциевом растворе, и на фоне действия верапамила. Видимо, в этих случаях внутриклеточные запасы кальция не реализуются, а наоборот, его концентрация в миоплазме снижается. Безусловно, все эти доказательства независимости увеличения калиевой проводимости мембраны ГМК ко-

ронарных артерий норадреналина и требует дальнейш

Таким образом, в основном от входных алозависимых ионных каналов мембраны ГМК коронарных артерий запасов свободных ионов Ca^{++} в ГМК Ca^{++} вследствие гиперполяризации и снижения сопротивления мембраны будет обусловлено чувствительных к воздействию или вследствие ответствующих рецепторов того русла, т. е., в основном потенциалозависимый ханический ответ калиевых каналов. Причина же расслабления в основном на фоне действия этих веществ путей и механизмов, связанных с этим надо «силы» и механизмы этого тонуса (напряжениями и ошибками). Как норадреналин и аденозин в растворе, к тому же, потенциалозависимому, потенциалозависимому.

В 1979 г. Хаф (Haf) показал, что действие (ПД), вошедшее в калиевый выходной ток, эти ПД имеют кальцийзависимый характер. В настоящее время пиковой активности при замене Ca^{++} в

То, что Ba^{++} в различных клетках, вводят к сокращениям, вателей относят мембранной калиевой проводимости гиперкальциемическому расслаблению в 4,5 раза, то отношение проводимости равно 0,2 [16]. Действие обусловлено входом

Исходя из результатов заключения о природе. Но, тем не менее, этой деполяризации, хотя бы частично, и другие механизмы, которые действия норадреналина и аденозина, ется на фоне действия активности в в ней обусловлено у ее мембраны под де

ронарных артерий от внутриклеточной концентрации Ca^{++} при действии норадреналина и аденозина являются косвенными, и это предположение требует дальнейшей экспериментальной проверки.

Таким образом, базальный тонус коронарных артерий зависит в основном от входа в ГМК Ca^{++} через стационарно открытые потенциалозависимые неинактивирующиеся и хемочувствительные кальциевые каналы мембраны и лишь незначительно — от внутриклеточных запасов свободного кальция. Снижение базального тонуса гладких мышц коронарных артерий при действии различных физиологически активных веществ большей частью обусловлено уменьшением входа в ГМК Ca^{++} вследствие закрывания этих каналов. Относительная величина расслабления, вызываемого тем или иным веществом, в основном будет обусловлена плотностью открытых кальциевых каналов, чувствительных к этому веществу, вследствие своей потенциалозависимости или вследствие непосредственного управления со стороны соответствующих рецепторов в мембране ГМК той или иной части коронарного русла, т. е., в случае регуляции физиологически активным веществом потенциалозависимого входа Ca^{++} в ГМК коронарных артерий механический ответ мышцы будет зависеть еще и от состояния и плотности кальциевых каналов мембраны, чувствительных к этому веществу. Величина же расслабления, вызываемого физиологически активным веществом на фоне действия какого-либо фактора, будет зависеть от общности путей и механизмов их воздействия на тонус коронарных артерий. В связи с этим надо сказать, что изучение природы базального тонуса, «силы» и механизмов действия на него различных веществ на моделях этого тонуса (например, калиевая контрактура) чревато неожиданностями и ошибками. Мы видели, что такие мощные коронародилататоры, как норадреналин и аденозин, на фоне действия гиперкалиевого и бариевого растворов «теряют свою силу» вследствие утраты, по-видимому, потенциалозависимой компоненты их действия [10, 12, 18].

В 1979 г. Хардер с соавт. [12] описали вызванные потенциалы действия (ПД), возникающие в ГМК коронарных артерий при блокаде калиевого выходящего тока тетраэтиламмонием. Они отметили, что эти ПД имеют кальциевую природу и эффективно блокируются аденозином. В настоящей работе представлены данные о спонтанной пиковой активности мембраны ГМК коронарных артерий, возникающей при замене Ca^{++} в наружном растворе Ba^{++} .

То, что Ba^{++} деполяризуют и увеличивают сопротивление мембраны различных клеток, вызывают автоматию и удлиняют ПД, а также приводят к сокращению мышц, хорошо известно. Большинство исследователей относят мембранные эффекты Ba^{++} целиком за счет подавления калиевой проводимости мембраны [16, 19]. Так, например, в бесхлорном гиперкалиевом растворе при действии бария наблюдается увеличение проводимости мембраны мышечных клеток портняжной мышцы лягушки в 4,5 раза, тогда как мембранный потенциал не изменяется, а отношение проводимостей мембраны для K^{+} после и до действия Ba^{++} равно 0,2 [16]. Другие считают, что деполяризующее действие Ba^{++} обусловлено входом внутрь клеток самих этих ионов [7].

Исходя из результатов настоящего исследования делать какие-либо заключения о природе деполяризующего действия Ba^{++} преждевременно. Но, тем не менее, можно сказать, что, какова бы ни была природа этой деполяризации в ГМК коронарных артерий, она, по-видимому, хотя бы частично, должна быть обусловлена функционированием тех же механизмов, которые приводят к гиперполяризации этих клеток при действии норадреналина и аденозина, так как последняя не проявляется на фоне действия Ba^{++} . Таким образом, возникновение спонтанной активности в виде простых пиковых ПД в данном случае может быть обусловлено уменьшением выхода K^{+} из клеток и деполяризацией мембраны под действием Ba^{++} , а также значительно большим срод-

ством быстрых потенциалозависимых кальциевых каналов, ответственных за генерацию ПД к Ba^{++} , чем к Ca^{++} [2, 7]. Спонтанные ПД в наших экспериментах, так же как и в исследованиях Хардера, эффективно и обратимо блокировались аденозином, что свидетельствует о наличии управления входом ионов во время ПД со стороны аденозиновых рецепторов.

При исследовании способности Ba^{++} замещать Ca^{++} в различных типах сокращений гладких мышц сосудов было обнаружено, что они могут поддерживать только стойкое тоническое сокращение, но никак не фазные [18]. В поддержании тонуса Ba^{++} были даже более эффективны, нежели Ca^{++} .

На основании наших опытов можно сказать, что возникающее в бариевом растворе сокращение гладких мышц коронарных артерий не является тетанусом, так как при блокаде пиковой активности мембраны ГМК аденозином тонус мышц снижается очень незначительно, — меньше, чем при действии норадреналина, который не изменяет спонтанную пиковую активность мембраны. Некоторые исследователи отрицают возможность активации сокращения Ba^{++} [7, 19] и объясняют повышение тонуса мышц в бариевом растворе эффектами Ca^{++} , остающимися в ткани. Но известно также, что барий, хотя и в меньшей степени, чем кальций, может активировать изолированные сократительные белки [9]. Вероятно Ba^{++} все же могут активировать сокращение ГМК коронарных артерий, поскольку в наших экспериментах вызываемое бариевым раствором сокращение, даже после длительного предварительного отмывания мышц в бескальциевом растворе, поддерживалось на протяжении нескольких часов.

E. I. Nikitina, M. F. Shuba

MECHANISMS OF ADENOSINE ACTION ON SMOOTH MUSCLE CELLS OF CORONARY ARTERIES

Summary

The effect of adenosine (Ad; 10^{-4} M) on smooth muscle cells (SMC) of cattle coronary arteries were studied by a modified sucrose gap method and compared with noradrenaline effects. Ad decreased basal tone of the coronary smooth muscle by inhibiting the influx of Ca^{++} through potential-dependent noninactivated Ca-channels and by decreasing directly the intracellular pool of free Ca^{++} ions. Moreover, Ad, but not noradrenaline, can also block fast potential-dependent Ca-channels, responsible for generation of action potentials.

Department of Neuromuscular Physiology,
A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Артеменко Д. П., Бурый В. А., Владимиров Н. А., Шуба М. Ф. Модификация метода одинарного сахарозного мостика. — Физиол. журн., 1982, 28, № 3, с. 374—380.
2. Дорошенко П. А., Костюк П. Г., Цыдренко А. Я. Разделение калиевых и кальциевых каналов в мембране сомы нервной клетки. — Нейрофизиология, 1978, 10, № 6, с. 645—653.
3. Никитина Е. И., Кочемасова Н. Г., Тараненко В. М., Шуба М. Ф. О механизме расслабляющего действия норадреналина на гладкомышечные клетки коронарных артерий. — Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1981, 91, № 5, с. 517—520.
4. Никитина Е. И., Шуба М. Ф. О механизмах расслабляющего действия верапамила и норадреналина на гладкомышечные клетки коронарных артерий. — Физиол. журн., 1983, 29, № 1, с. 17—22.
5. Berne R. M. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. — Circulat. Res., 1980, 47, N 6, p. 807—813.
6. Bolton T. B. Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. — Physiol. Rev., 1979, 59, N 4, p. 606—718.

7. Bülbring E., Toad of adrenaline in the 172, B, p. 121—122.
8. Den Hertog A. C. J. Physiol., 1981, 315, p. 1—12.
9. Ebashi S. Comp. Biochem. Physiol., 1971, p. 190—201.
10. Foley D. N., Am. J. Physiol., 1979, 236, H 100—H 105.
11. Gorman A. L. F. J. Physiol., 1979, 291, p. 1—12.
12. Harder D. R., B. J. Physiol., 1979, 291, p. 1—12.
13. Ito Y., Kitamura T. J. Physiol., 1979, 291, p. 1—12.
14. Mironneau J., Sa. J. Physiol., 1979, 291, p. 1—12.
15. Pallotta B. S., M. J. Physiol., 1979, 291, p. 1—12.
16. Sperelakis N., Sc. J. Physiol., 1979, 291, p. 1—12.
17. Tomita T., Takei. J. Physiol., 1979, 291, p. 1—12.
18. Uchida E. Contra. J. Physiol., 1979, 291, p. 1—12.
19. Uvelius B., Sigurd. J. Physiol., 1979, 291, p. 1—12.

Отдел нервно-мышечной физиологии
Института физиологии
АН УССР, Киев

7. Bülbring E., Tomita T. Effect of calcium, barium and manganese on the action of adrenaline in the smooth muscle of the guinea-pig *taenia coli*.— Proc. Roy. Soc., 1969, 172, B, p. 121—136.
8. Den Hertog A. Calcium and α -action of catecholamines on guinea-pig *taenia caeci*.— J. Physiol., 1981, 316, July, p. 109—125.
9. Ebashi S. Comparative aspect of structural proteins of muscle with particular reference to regulatory proteins. — In: Vascular neuroeffector systems. Basel: Karger AG, 1971, p. 190—201.
10. Foley D. N., Amsterdam E. A., Mason D. T. Interactions of vasoactive effects of adenosine and potassium ions on isolated feline coronary artery smooth muscle. — Circulat. Res., 1979, 44, N 2, p. 207—215.
11. Gorman A. L. F., Thomas M. V. Potassium conductance and internal calcium accumulation in a molluscan neurone. — J. Physiol., 1980, 308, October, 287—313.
12. Harder D. R., Belardinelli L., Sperelakis N. et al. Differential effects of adenosine and nitroglycerine on the action potentials of large and small coronary arteries. — Circulat. Res., 1979, 44, N 2, p. 176—182.
13. Ito Y., Kitamura K., Kuriyama H. Effects of acetylcholine and catecholamines on the smooth muscle cell of the porcine coronary artery. — J. Physiol., 1979, 294, July, 565—611.
14. Mironneau J., Savineau J. P. Effects of calcium ions on outward membrane currents in rat uterine smooth muscle. — J. Physiol., 1980, 302, April, p. 411—425.
15. Pallotta B. S., Magleby K., Barrett J. N. Single channel recordings of Ca^{2+} -activated K^{+} currents in rat muscle cell culture. — Nature, 1981, 293, N 5798, p. 471—474.
16. Sperelakis N., Schneider M. F., Harris E. J. Decreased K^{+} conductance produced by Ba^{++} in frog sartorius fibers. — J. Gen. Physiol., 1967, 50, N 6, pt1, p. 1565—1583.
17. Tomita T., Takei A. The contribution of calcium to the α -action of catecholamines on the guinea-pig *taenia coli*. — In: Advances of physiological science, vol. 5, Molecular and cellular aspects of muscle function, Budapest: Pergamon Press; Akademiai Kiado, 1980, p. 103—110.
18. Uchida E. Contraction and relaxation of vascular smooth muscle and calcium, strontium, barium. — Jap. Circulat. J., 1975, 39, N 5, p. 565—570.
19. Uvelius B., Sigurdsson S. B. Stimulatory effects of Ba^{++} on contractile activity in the smooth muscle of the rat portal vein. — Acta physiol. scand., 1981, 113, N 2, p. 201—205.

Отдел нервно-мышечной физиологии
Института физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
5.08.82