

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ E_2 И $F_{2\alpha}$ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Простагландины (ПГ), представляющие собой полиненасыщенные жирные кислоты, определяются в пищеварительном тракте человека и большинства животных в пищеводе и желудке [6, 9], тонком кишечнике [7], ободочной кишке [17], толстой кишке [8] в концентрациях порядка нанограмма на грамм свежей ткани. Учитывая сказанное, представляется важным исследование участия этих веществ в осуществлении функций желудочно-кишечного тракта, что создало бы предпосылки для их клинического применения, в частности для лечения ряда заболеваний висцеральных органов.

Согласно литературным [4, 12, 15] и собственным данным [1, 2, 3], простагландины групп E и F оказывают эффективное воздействие на моторику гладких мышц пищеварительного тракта. Двигательная функция гладких мышц во многом определяется процессами возбуждения и торможения в них. В литературе до настоящего времени нет данных, свидетельствующих о влиянии указанных веществ на синаптические процессы в гладкомышечных клетках желудочно-кишечного тракта. Изучение этого вопроса важно, так как зная специфику влияния ПГЕ и ПГФ на нервно-мышечную передачу в гладкомышечных клетках, можно было бы более близко подойти к решению спорного вопроса о том, являются ли вызываемые простагландинами эффекты результатом «прямого» их действия на эффекторные клетки [5, 20] или они опосредуются через нервное влияние [13, 14]. Поэтому в настоящей работе было предпринято исследование влияния простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ на наиболее эффективное неадренергическое торможение и холинергическое возбуждение в гладкомышечных клетках желудочно-кишечного тракта.

Методика. Объектом исследований были изолированные кольцевые мышцы слепой кишки и мышечные полоски кольцевого слоя фундальной части желудка морской свинки. Интрамуральное раздражение нервных образований, находящихся в толще гладких мышц, осуществляли электрическими стимулами длительностью 0,2—0,5 мс. Синаптические потенциалы отводили с помощью одинарного сахарозного мостика. В опытах использовали простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$ отечественного производства в концентрации 10^{-7} г/мл, которые добавляли к нормальному раствору Кребса (pH 7,0—7,2). Раствор Кребса был следующего состава (в ммоль/л): NaCl—120,7; $NaHCO_3$ —15,5; NaH_2PO_4 —1,2; KCl—5,9; $CaCl_2$ —2,5; $MgCl_2$ —1,2 и глюкоза—11,5.

Результаты и обсуждение. Проведенные эксперименты показали, что простагландин $F_{2\alpha}$ в концентрации 10^{-7} г/мл в кольцевых мышцах слепой кишки достоверно уменьшает амплитуду тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП) на 20 % по сравнению с исходной величиной (рис. 1, а). Известно, что проведение через нервно-мышечное соединение зависит от состояния как пре-, так и постсинаптической мембраны. Работами ряда авторов [10, 19] установлено, что ТПСП находятся в обратной зависимости от величины потенциала покоя (ПП) мышечной мембраны. Как видно из представленных на рис. 1, а экспериментальных данных, ПГФ $_{2\alpha}$ вызывает уменьшение ПП мембраны гладкомышечных клеток, амплитуда и частота спонтанных пиковых потенциалов в начальный момент времени возрастают, уменьшаясь в последующие минуты действия вещества. При 2 мин действии простагландина медленно развивается десенситизация гладких мышц. Таким образом, как видно из представленных данных, изменение потенциала покоя мышечной клетки под действием ПГФ $_{2\alpha}$ не может быть причиной обнаруженного уменьшения тормозных постсинаптических потенциалов. Уменьшение ам-

плитуды исследуемых синаптических потенциалов в рассматриваемых условиях за счет постсинаптической мембраны может быть связано также со снижением входного сопротивления мышечной клетки [11]. Наши исследования показали, что на фоне вызываемой простагландином $F_{2\alpha}$ деполяризации сопротивление мембраны не претерпевает достоверных изменений. Это совпадает с данными, полученными нами на продольных мышцах *taenia coli* слепой кишки морской свинки [1, 2, 3]. Учитывая сказанное, можно предположить, что

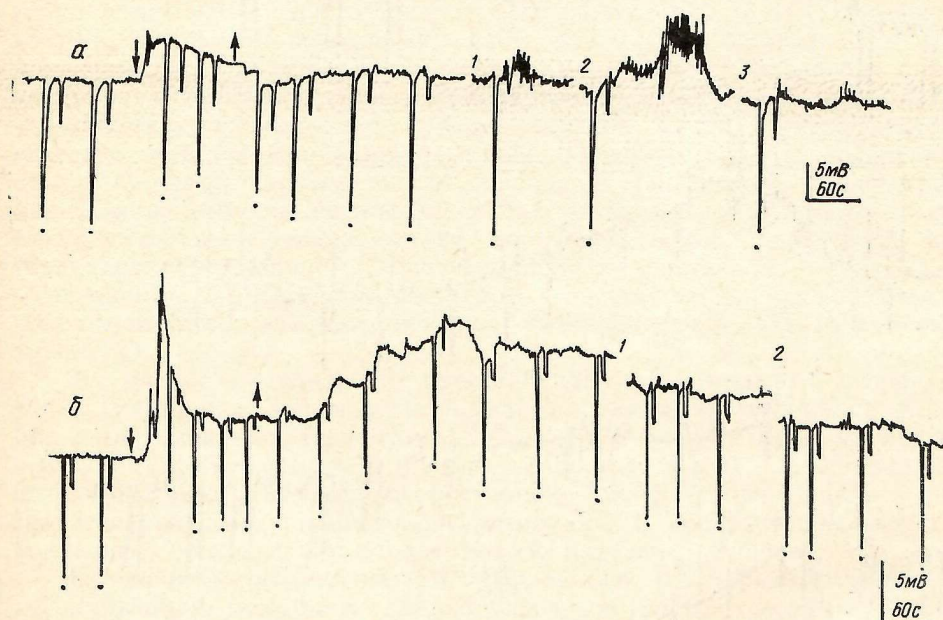


Рис. 1. Влияние простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 в концентрации 10^{-7} г/мл на синаптическую передачу в гладкомышечных клетках кольцевого слоя слепой кишки: α — изменение ПП, ЭП и ТПСП при действии $PGF_{2\alpha}$; 1, 2, 3—10, 15, 25 мин отмывания; β — то же при действии PGE_2 ; 1, 2—20, 30 мин отмывания. Стрелками отмечено соответственно начало действия вещества и начало отмывания нормальным раствором Кребса. Точки соответствуют интрамуральному раздражению нервных образований в толще мышечной полоски с помощью электрических стимулов.

уменьшение амплитуды неадренергических ТПСП, по-видимому, обусловлено не пост-, а пресинаптическим действием $PGF_{2\alpha}$. Отмывание мышечных полосок в первые минуты сопровождается восстановлением потенциала покоя к исходному уровню с последующей деполяризацией мембраны, уменьшением электротонических потенциалов и значительным увеличением амплитуды тормозных постсинаптических потенциалов по сравнению с нормой. К 25—30 мин действия нормального раствора Кребса исследуемые параметры возвращаются к исходному уровню (рис. 1, α , 1, 2, 3).

Простагландин E_2 в исследуемой концентрации вызывал заметное снижение ТПСП, уменьшение в 2,0—2,5 раза ЭП. Амплитуда и частота спонтанных потенциалов действия при этом в начальный момент времени возрастали, уменьшаясь в последующие минуты действия вещества. Десенситизация мышечных клеток *саесит* к действию PGE_2 развивалась быстрее, чем к действию $PGF_{2\alpha}$ (рис. 1, β). Восстановлению ТПСП в гладкомышечных клетках *саесит* при отмывании нормальным раствором Кребса предшествовало значительное по сравнению с нормой увеличение их амплитуды. К этому моменту сопротивление мембраны оставалось ниже исходного уровня (рис. 1, β , 1, 2). Учитывая приведенные данные, можно предположить, что вызываемое PGE_2 уменьшение амплитуды тормозных постсинаптических потенциалов в кольцевых мышцах слепой кишки связано с действием про-

стагландина не только на гладкие мышцы, но и на нервные терминали.

Согласно литературным данным [16, 21], действие простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 на электрофизиологические свойства гладкомышечных клеток различных отделов желудочно-кишечного тракта различ-

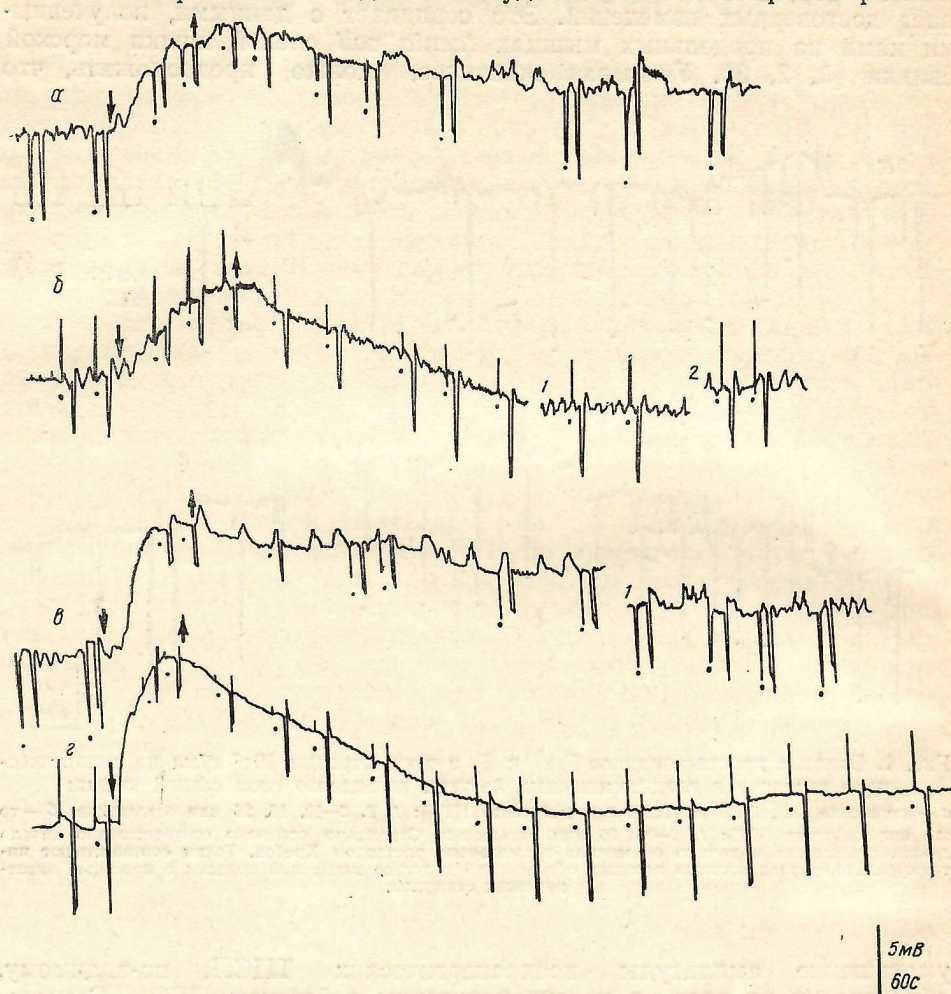


Рис. 2. Влияние простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 в концентрации 10^{-7} г/мл на синаптическую передачу в кольцевых мышцах фундальной части желудка:

α — изменение ПП, ЭП и ТПСР в атропинизированных гладких мышцах при действии $PGF_{2\alpha}$; δ — то же в неатропинизированных гладких мышцах, 1, 2—10, 15 мин отмывания; θ — изменение ПП, ЭП и ТПСР в атропинизированных гладкомышечных клетках при действии PGE_2 ; 1—15 мин отмывания; 2 — то же в неатропинизированных гладких мышцах. Остальные обозначения см. рис. 1.

но. В связи с этим представляло интерес выяснить действие $PGF_{2\alpha}$ и PGE_2 на синаптическую передачу не только в гладких мышцах кольцевого слоя кишечника, но и в желудке. На рисунках 2, α и 2, θ представлено влияние исследуемых простагландинов на кольцевые мышцы фундальной части желудка морской свинки на фоне действия атропина в концентрации 10^{-6} г/мл. В наших опытах атропин использовался с целью угнетения холинергической передачи возбуждения. Как видно из рис. 2, α , простагландин $F_{2\alpha}$ вызывал деполяризацию мембраны, уменьшение в 2,0—2,5 раза по сравнению с нормой сопротивления мембраны гладких мышц, значительное снижение амплитуды ТПСР. При отмывании мышечных полосок нормальным раствором Кребса наблюдалось постепенное восстановление электрических параметров мембраны гладких мышц и синаптических потенциалов к исходному уровню (рис. 2, α , 1).

Поскольку в гладкомышечных полосках желудка помимо неадренергической передачи торможения имеется весьма эффективная холинергическая передача возбуждения, представляло интерес исследовать действие простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 на нервно-мышечную передачу с другим типом медиатора — ацетилхолином.

Как показали результаты исследований, при действии $PGF_{2\alpha}$ в концентрации 10^{-7} г/мл на гладкие мышцы фундальной части желудка на фоне деполяризации и уменьшения сопротивления мембраны мышечных клеток амплитуда возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) достоверно не изменялась (рис. 2, б). Отмывание мышечных полосок нормальным раствором Кребса приводило к возвращению исследуемых параметров к норме. Восстановлению предшествовала незначительная гиперполяризация мембраны (рис. 2, б, 1).

Действие, оказываемое простагландином E_2 на электрофизиологические свойства мембраны атропинизированных гладких мышц желудка, по своей направленности совпадало с действием простагландина $F_{2\alpha}$ на эти же мышцы. Однако в рассматриваемых условиях наблюдалось полное блокирование тормозных постсинаптических потенциалов. Отмывание мышечных полосок раствором Кребса, не содержащим PGE_2 , сопровождалось восстановлением потенциала покоя мембраны, электротонических потенциалов и ТПСР к норме (рис. 2, в).

Из рис. 2, г видно, что простагландин E_2 вызывал деполяризацию мембраны, уменьшение электротонических потенциалов гладких мышц желудка. При этом PGE_2 , в отличие от $PGF_{2\alpha}$, уменьшал в 6—7 раз по сравнению с нормой амплитуду ВПСР. Отмывание мышечной полоски нормальным раствором Кребса сопровождалось незначительной гиперполяризацией мембраны с последующим восстановлением исследуемых параметров к исходному уровню.

По данным литературы [10, 19], можно было бы ожидать, что деполяризация мембраны гладкомышечных клеток желудка, вызываемая простагландинами $F_{2\alpha}$ и E_2 , должна была бы сопровождаться увеличением ТПСР, однако в наших опытах, как следует из представленных выше результатов исследований, наблюдалось их уменьшение, а в случае действия PGE_2 — блокирование. По-видимому, только уменьшением сопротивления мембраны вряд ли можно объяснить наблюдаемые изменения синаптических потенциалов. Можно предположить, что описанные эффекты простагландинов на ТПСР в гладких мышцах кольцевого слоя фундальной части желудка связаны с изменением электрических свойств не только мышечной мембраны, но и нервных терминалей под действием данных веществ.

Представленные результаты экспериментов свидетельствуют об угнетающим влиянием $PGF_{2\alpha}$ на тормозные постсинаптические потенциалы в гладкомышечных клетках фундальной части желудка, где ВПСР отсутствуют вследствие проведенной атропинизации мышечной полоски. Вместе с тем, как следует из полученных нами данных, простагландин $F_{2\alpha}$ не оказывает заметного действия на амплитуду возбуждающих постсинаптических потенциалов на фоне вызываемой им деполяризации и уменьшения ЭТП гладких мышц кольцевого слоя фундальной части желудка. Следует полагать, что если постоянство амплитуды ВПСР наблюдается и при таком уменьшении потенциала покоя мембраны, снижения электротонических потенциалов, то по-видимому, $PGF_{2\alpha}$ оказывает облегчающее действие на проведение возбуждения через нервно-мышечный синапс. Из литературы известно [18], что гладкомышечные клетки желудка находятся одновременно под возбуждающим и тормозящим влиянием медиаторов, выделяемых из нервных терминалей. Поэтому при интрамуральном раздражении синаптический ответ будет зависеть от количественного соотношения между возбуждающими и тормозящими влияниями на мышечную клетку. Учитывая собственные и литературные данные, можно сделать вывод о том, что отсутствие видимых

изменений в нервно-мышечной передаче возбуждения на фоне деполяризации и снижения амплитуды электротонических потенциалов гладкомышечных клеток желудка под влиянием простагландина $F_{2\alpha}$ является следствием уменьшения неадренергических тормозных постсинаптических потенциалов.

Сравнивая действие $ПГЕ_2$ на кольцевые мышцы кишечника и желудка, можно сделать заключение, что простагландин E_2 оказывает угнетающее действие на неадренергические ТПСР в обоих отделах желудочно-кишечного тракта, но угнетение ТПСР в желудке более эффективно. Это обусловлено, по-видимому, тем, что действие $ПГЕ_2$ в кишечнике связано с влиянием его преимущественно на постсинаптическую мембрану, тогда как в желудке — не только на пост-, но и на пресинаптическую мембрану. Влияние $ПГF_{2\alpha}$ на неадренергические ТПСР в кольцевых мышцах кишечника и желудка по направленности вызываемых эффектов совпадает, но наблюдаемое угнетение синаптической передачи в гладких мышцах кольцевого слоя слепой кишки, вероятно, обусловлено, главным образом, его пресинаптическим действием, в то время как в желудке — не только действием на пре-, но и на постсинаптическую мембрану.

Сопоставляя действие $ПГF_{2\alpha}$ и $ПГЕ_2$ на нервно-мышечную передачу возбуждения в кольцевых мышцах фундальной части желудка, следует сказать, что эти вещества не оказывают угнетающего действия на ВПСР, а о возбуждающем действии что-либо сказать трудно.

Выводы. В мышечных клетках *саесит* простагландины $F_{2\alpha}$ и E_2 уменьшают потенциал покоя мембраны и амплитуду ТПСР. Электротонические потенциалы под влиянием $ПГF_{2\alpha}$ не изменяются, тогда как $ПГЕ_2$ вызывает их снижение.

В кольцевых мышцах фундальной части желудка простагландины $F_{2\alpha}$ и E_2 деполяризуют мембрану, уменьшают ЭТП, угнетают тормозные постсинаптические потенциалы.

$ПГF_{2\alpha}$ и $ПГЕ_2$ не оказывают угнетающего действия на возбуждающие постсинаптические потенциалы в гладкомышечных клетках желудка.

V. V. Ganchurin, V. L. Zima, T. L. Davidovskaya

EFFECT OF PROSTAGLANDINS E_2 and $F_{2\alpha}$ ON SYNAPTIC TRANSMISSION IN THE STOMACH AND LARGE INTESTINE SMOOTH-MUSCLE CELLS

The treatment of fundus circular muscles with prostaglandins $F_{2\alpha}$ ($ПГF_{2\alpha}$) and E_2 ($ПГЕ_2$) in a concentration 10^{-7} g/ml causes membrane depolarization, decrease of its resistance and inhibition of nonadrenergic postsynaptic potentials (IPSP). These substances do not suppress the neuromuscular transmission of excitation in stomach smooth-muscle cells. In the intestinal circular muscles, $ПГF_{2\alpha}$ and $ПГЕ_2$ decrease the resting potential and IPSP amplitude. With $ПГF_{2\alpha}$ action the membrane resistance does not alter while $ПГЕ_2$ causes its decrease.

Department of Biophysics, University, Kiev

Список литературы

1. Богач П. Г., Ганчурин В. В. Значение ионов Ga и Mg в осуществлении эффектов действия простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 на электрическую и сократительную активность гладких мышц. — Докл. АН УССР. Сер. Б, 1982, № 1, с. 64—67.
2. Богач П. Г., Ганчурин В. В. Действие различных концентраций простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 на электрофизиологические свойства и сокращение гладких мышц. — Там же, № 2, с. 50—53.
3. Богач П. Г., Ганчурин В. В. Значение интенсивности работы Na, K-насоса в реализации действия простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 на электрофизиологические свойства гладких мышц. — Там же, № 3, с. 58—62.
4. Широкова К. И., Герман С. В., Кочина Е. Н. Влияние простагландинов на двигательную функцию толстой кишки. — Клиническая медицина, 1980, 58, № 9, с. 72—75.
5. Bennett A., Eley K. G., Scholes G. B. Effects of prostaglandins E_1 and E_2 on human, guinea-pig and rat isolated small intestine. — Brit. J. Pharmacol., 1968, 34, N 5, p. 630—638.