

пытанных доз нейролептиков длительности нажатий педалей элементов под воздействием отметить, что обусловленное не следствием подавления ими а это указывает отсутствие индикатор интенсиности на характеризует выраженность релаксирует с нашими наблюдениями нейролептиков, уменьшающие на положительное отношение последней и нажав несколько даже садилась на нее.

лептиков ослаблять механизмы вентрального воздействия на эмоцию. Важно отметить неоднозначность этой системы в реализации на это указывают существенные различия доз нейролептиков на релаксацию, опосредующего, как дофаминергических систем «на фоне» СС дроперидол (ЭД₅₀ составляет 0,077 мг/кг) и клозапин (ЭД₅₀ составляет 1,67 мг/кг).

цию (СС) крысами вентральной (M±m)

ныка СС через 60 мин после введения нейролептиков

время нажатия педали за сеанс С (Т), с	Длительность одного нажатия (t), с	Интенсивность одного нажатия (I), усл. ед.
32±15	0,29±0,04	16,8±3,1
16±12	0,28±0,03	9,1±1,7
14±7 ¹	0,37±0,06	12,4±2,5
10±2 ²	0,37±0,07	12,7±1,7
13±19	0,31±0,06	13,8±2,3
16±25	0,35±0,05	17,0±2,3
19±11 ¹	0,45±0,08 ¹	28,9±3,5 ¹
10±6 ²	0,36±0,08	28,6±7,0 ¹
14±1 ³	0,32±0,06	21,1±3,0
7±19	0,35±0,09	25,2±8,7
2±10 ¹	0,39±0,05	23,4±3,7
4±9 ²	0,25±0,05	32,7±10,0 ¹
7±19	0,35±0,09	16,8±3,2
9±21	0,36±0,06	22,8±4,1
1±17 ¹	0,40±0,06	25,1±4,0
8±4 ³	0,59±0,21	16,4±4,1
9±9	0,21±0,04	15,2±4,2
9±9 ²	0,45±0,11	26,1±5,4
10±4 ³	0,27±0,05	20,8±5,4
9±21	0,35±0,06	15,2±4,7
10±9 ²	0,38±0,06	15,5±2,8
4±12 ³	0,47±0,14	24,3±9,1
8±15	0,23±0,03	12,1±3,6
5±9 ²	0,25±0,04	14,6±2,7
3±7 ²	0,29±0,04	13,3±4,4
7±8 ³	0,22±0,06	25,6±7,7

а на 5—8 животных, контрольное относительным числом терзаний, составляет 0. ¹P<0,05;

0,077 мг/кг), а последний существенно активнее клозапина (ЭД₅₀ составляет 1,67 мг/кг). С этими экспериментальными данными коррелируют результаты исследований [3, 6, 9], в которых показано, что ведущие для этих психотропных средств — разные нейрохимические механизмы: α-адреноблокирующий (дроверидол), дофаминергический (галоперидол) и антихолинергический (клозапин). Все это свидетельствует не только о первостепенной функциональной значимости α-адренергических влияний в реализации с вентральной покрывки среднего мозга эффектов его позитивной стимуляции, но и об участии в механизмах такой СС и других нейрохимических механизмов (дофаминергических), выполняющих, вероятно, резервную функцию на случай их экстренной мобилизации. Проведенный анализ позволяет заключить, что влияние вышеперечисленных нейромедиаторных механизмов обеспечивает интеграцию механизмов pedalной СС с вентрального тегмента, ослабление которой под влиянием нейролептиков может быть обусловлено нарушением восприятия животными подкрепления или устранением самого подкрепления и не есть следствие дефицита способности выполнения навыка СС.

A. N. Talalaenko

INFLUENCE OF NEUROLEPTICS ON THE EFFECTS OF THE VENTRAL TEGMENTUM SELF-STIMULATION

Neuroleptics are analyzed for their influence on indices of the positively refreshing brain stimulation and on executive motor mechanisms participating in realization of the self-stimulation behaviour. The functional significance of neurochemical components in the effects of these agents on the «reward» phenomenon is estimated.

Medical Institute, Donetsk

- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Медиздат, 1963.—152 с.
- Вальдман А. В., Звартау Э. Э., Козловская М. М. Психофармакология эмоций. — М.: Медицина, 1976.—387 с.
- Раевский К. С. Фармакология нейролептиков. — М.: Медицина, 1976.—272 с.
- Судаков К. В. Биологические мотивации. — М.: Медицина, 1971.—304 с.
- Dunham N., Miya T. A note on a simple apparatus for detection neurological deficit in rat and mice // J. Amer. Pharmacol. Assoc. — 1957.—46, N 3. — P. 208—210.
- Fjalland B., Boeck V. Neuroleptic influence on various neurotransmitter substances // Acta pharmacol. et toxicol.—1977.—41, Suppl N 4. — P. 47.
- König J., Klippel R. The rat brain. — Baltimore, 1963.—162 p.
- Olds M., Ito M. Effects of chlorpromazine, chlordiazepoxide and pentobarbital on neuronal excitability in the medial forebrain bundle during self-stimulation behavior // Neuropharmacology. — 1973.—12, N 12. — P. 1117—1133.
- Wanquier A. Neuroleptics and brain self-stimulation behavior // Int. Rev. Neurobiol. — 1979.—21. — P. 335—403.

Донец. мед. ин-т МЗ УССР

Поступила 02.01.85

УДК 612.73:612.014.42:611.149:615.225.2

В. А. Бурый, А. В. Гурковская, Н. И. Гокина, М. Ф. Шуба

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ХЛОРАЦИЗИНА И СТЕНОПРИЛА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТИ ГЛАДКИХ МЫШЦ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРОЛИКА

Стеноприл и хлорацизин — сосудорасширяющие препараты, которые применяются в фармакологической практике для усиления коронарного кровообращения. До настоящего времени не проводили электрофизиологические исследования, направленные на выяснение механизма действия этих препаратов на кровеносные сосуды. Стеноприл — вторичный, а хлорацизин — третичный амин. Мы исследовали также третичные и четвертичные производные стеноприла и четвертичные —

хлорацизина. При этом обнаружены некоторые общие свойства этих препаратов, которые позволяют предполагать, что их действие связано преимущественно с блокированием кальмодулинзависимой активации сократительных белков.

Методика

Опыты проводили на продольных мышечных полосках воротной вены кролика. Для отведения электрической активности гладко-мышечных клеток (ГМК) использовали метод одинарного сахарозного мостика при одновременной регистрации сократительной активности с помощью механотрона. Регистрацию реакций производили на диаграммной ленте автоматического потенциометра КСП-4 и параллельно на фотопленке с экрана осциллографа. Состав раствора Кребса (ммоль/л): NaCl — 120; KCl — 5,9; NaHCO₃ — 15,5; MgCl₂ — 1,2; NaH₂PO₄ — 1,2; CaCl₂ — 2,5; глюкоза — 11,5. Температура раствора была постоянной и составляла 37°C; pH 7,4. В опытах с гиперкалиевым раствором концентрацию ионов K⁺ увеличивали путем добавления к раствору Кребса необходимого количества сухой соли KCl. В экспериментах сравнивали действие одинаковых доз хлорацизина, метхлорацизина, а также стеноприла, метстеноприла, диметстеноприла и метэтстеноприла. Выбирали субмаксимальную концентрацию всех исследуемых веществ, которая составляла 10⁻⁴ моль/л. Это позволило четко дифференцировать реакции, связанные с внеклеточным действием исследуемых веществ, от реакций, вызванных их проникновением внутрь мышечных клеток.

Результаты

Действие всех исследуемых веществ испытывали на фоне спонтанной электрической и сократительной активности мышечных полосок воротной вены. Фазные сокращения, соответствующие каждому потен-

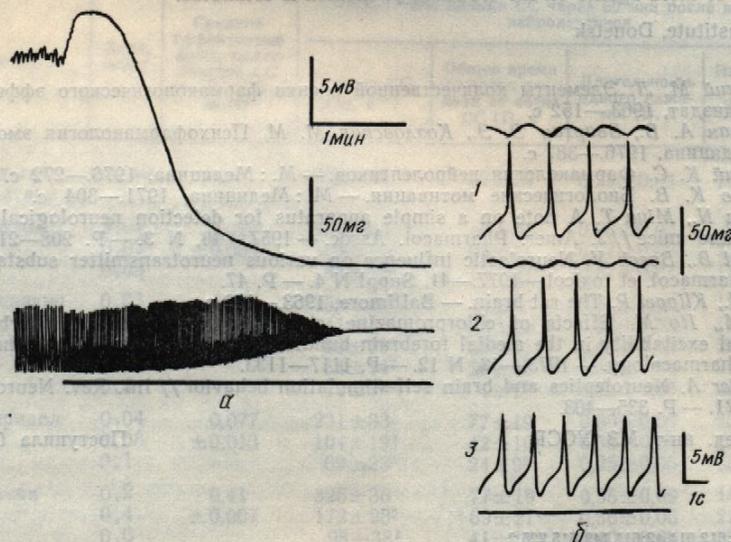


Рис. 1. Влияние хлорацизина на спонтанную электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток воротной вены. Регистрация на диаграммной ленте КСП-4 (а); (сплошной линией обозначено время действия вещества) и на фотопленке с экрана осциллографа (б):

1 — исходные сократительная и электрическая активности; 2 — на 1-й минуте и 3 — на 2-й минуте действия хлорацизина. На этом и последующих рисунках верхняя запись — сократительная активность, нижняя — электрическая.

циалу действия (ПД), суммировались в зубчатый тетанус. Приложение хлорацизина (рис. 1) сопровождалось значительным увеличением частоты и амплитуды спонтанных ПД, незначительным увеличением их длительности и деполяризацией мембраны на 2—3 мВ. Изменения электрической активности сопровождалось повышением тетанического тонуса полосок, который через 7—10 с устанавливался на постоянном уровне (см. рис. 1, а). Через 30—40 с тонус мышечной полоски на-

чинал стремительно снижаться на повышенном уровне экрана осциллографа в норме на первой (см. рис. 1, б, 2) ствия хлорацизина. Отчет ГМК генерируют ПД, одностенениями. Спустя 2 мин по да спонтанных ПД начинают спонтанно блокируются. В не наступало.

Как третичный амин рН частично находится в

Рис. 2. Действие метхлорацизина на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток (регистрация на диаграммной ленте). Сплошной линией обозначено время действия вещества.

через мембрану. Чтобы оценить влияние метхлорацизина от вторичных и третичных, не могут проникать через цизин (та же концентрация спонтанных ПД и фазных повышению тетанического тонуса активности при действии метхлорацизин не приводит к снижению тетанического тонуса. Реакции, вызываемые метхлорацизин полностью обратимы.

Стеноприл и метстеноприл, вызывали качественные изменения, причем, метстеноприл. На рис. 3, а показано действие стеноприла на сократительную активность в случае хлорацизина, при действии ПД и фазных сокращениях мышечной полоски тонуса мышечной полоски снижением тонуса мышечной спонтанных ПД. Угнетение действия метстеноприла.

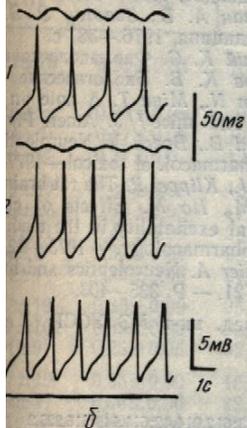
Метэтстеноприл и диметстеноприл, вызывали качественные изменения, вызывали спонтанные ПД и сократительную активность (см. рис. 3, б). Как видно мышечных полосок при действии стеноприла и метстеноприла.

Мы исследовали действие метхлорацизина на поляризацию мембраны и тонус мышечных полосок в званных повышением концентрации калия (см. рис. 4). На рис. 4 показано к полному угнетению мышечных полосок в этих условиях. Реакции на стеноприл и метстеноприл были примерно одинаковой и состав-

которые общие свойства этих гать, что их действие связано модулинзависимой активации

полосках воротной вены кролика. мышечных клеток (ГМК) использо- одновременной регистрации сократи- регистрацию реакций производили на КСП-4 и параллельно на фото- ебса (ммоль/л): NaCl — 120; KCl — CaCl₂ — 2,5; глюкоза — 11,5. Тем- 37 °C; pH 7,4. В опытах с гиперка- ивали путем добавления к раствору В экспериментах сравнивали дей- на, а также стеноприла, метстено- ли субмаксимальную концентрацию 4 моль/л. Это позволило четко от- рчным действием исследуемых ве- внутрь мышечных клеток.

спытывали на фоне спонтан- ности мышечных полосок етствующие каждому потен-



ическую и сократительную актив- ностями на диаграммной ленте (влия вещества) и на фотоленке с б):

— на 1-й минуте и 3 — на 2-й минуте рхняя запись — сократительная актив- кая.

бчатый тетанус. Приложе- значительным увеличением значительным увеличением ны на 2—3 мВ. Изменения повышением тетанического ннавливался на постоянном нус мышечной полоски на-

чинал стремительно снижаться, хотя частота и амплитуда ПД сохра- нялись на повышенном уровне. На рис. 1, б показаны фрагменты за- писи спонтанных ПД и сопровождающих их фазных сокращений с экрана осциллографа в нормальном растворе Кребса (см. рис. 1; б, 1), на первой (см. рис. 1, б, 2) и на второй минуте (см. рис. 1, б, 3) дей- ствия хлорацеина. Отчетливо видно, что на второй минуте действия ГМК генерируют ПД, однако они не сопровождаются фазными сокра- щениями. Спустя 2 мин после начала действия хлорацеина амплиту- да спонтанных ПД начинает уменьшаться. Еще через 1 мин ПД пол- ностью блокируются. В некоторых экспериментах полной блокады ПД не наступало.

Как третичный амин хлорацеин при физиологических значениях рН частично находится в незаряженной форме, способной проникать

Рис. 2. Действие метхлорацеина на спонтан- ную электрическую и сократительную актив- ности гладкомышечных клеток воротной вены (регистрация на диаграммной ленте КСП-4). Сплошной линией обозначено время действия вещества.



через мембрану. Чтобы отдифференцировать внеклеточное действие хлорацеина от внутриклеточного, мы провели сравнительное исследо- вание влияния метхлорацеина — четвертичного аммониевого произ- водного хлорацеина. Четвертичные аммониевые соединения, в отличие от вторичных и третичных, находятся в постоянно заряженной форме и не могут проникать через мембрану [6—8]. Оказалось, что метхлора- цеин (та же концентрация, что и хлорацеина) вызывал учащение спонтанных ПД и фазных сокращений, что приводило к некоторому повышению тетанического тонуса мышечных полосок. Изменения спон- танной активности при действии метхлорацеина были менее выраже- ны, чем при действии хлорацеина (рис. 2). В отличие от хлорацеина, метхлорацеин не приводил к последующему угнетению спонтанных ПД. Снижение тетанического тонуса мышечных полосок не наблюда- лось. Реакции, вызываемые хлорацеином и метхлорацеином, были полностью обратимыми.

Стеноприл и метстеноприл — соответственно вторичный и третич- ный амины, вызывали качественно такие же реакции, как и хлораце- ин, причем, метстеноприл был более эффективным, чем стеноприл. На рис. 3, а показано действие метстеноприла на электрическую и сократительную активность мышечной полоски воротной вены. Как и в случае хлорацеина, происходило начальное учащение спонтанных ПД и фазных сокращений, приводящих к повышению тетанического тонуса мышечной полоски. Хорошо видно, что последующее быстрое снижение тонуса мышечной полоски происходило на фоне учащения спонтанных ПД. Угнетение спонтанных ПД наблюдалось на 3-й минуте действия метстеноприла.

Метэтстеноприл и диметстеноприл, непроницающие через мембрану четвертичные амины, вызывали только увеличение частоты и амплиту- ды спонтанных ПД и соответствующее им увеличение тетанического тонуса (см. рис. 3, б). Как и при действии метхлорацеина, расслабле- ние мышечных полосок при действии этих препаратов не наблюдалось. Реакции на стеноприл и его производные полностью обратимы.

Мы исследовали действие стеноприла и метстеноприла на фоне де- поляризации мембраны и увеличения тонуса мышечных полосок, вы- званных повышением концентрации ионов K⁺ в растворе Кребса до 80 ммоль/л. На рис. 4 показано, что добавление метстеноприла приво- дило к полному угнетению тонического сокращения, вызванного гипер- калиевым раствором. При этом задержка начала расслабления мы- шечных полосок в этих условиях и в растворе Кребса оказалась при- мерно одинаковой и составляла 45—50 с.

Для исследования сосудорасширяющего действия хлорацизина, метеноприла и их производных мы выбрали воротную вену. ГМК этого кровеносного сосуда генерируют спонтанные ПД, которые имеют кальциевую природу [1, 4]. Ионы Ca^{2+} , поступающие в клетку во время генерации ПД, запускают фазные сокращения, которые в зависимости от частоты спонтанной активности суммируются в зубчатый или слитный тетанус (см. рис. 1, 2, 3). Наличие спонтанных ПД кальциевой

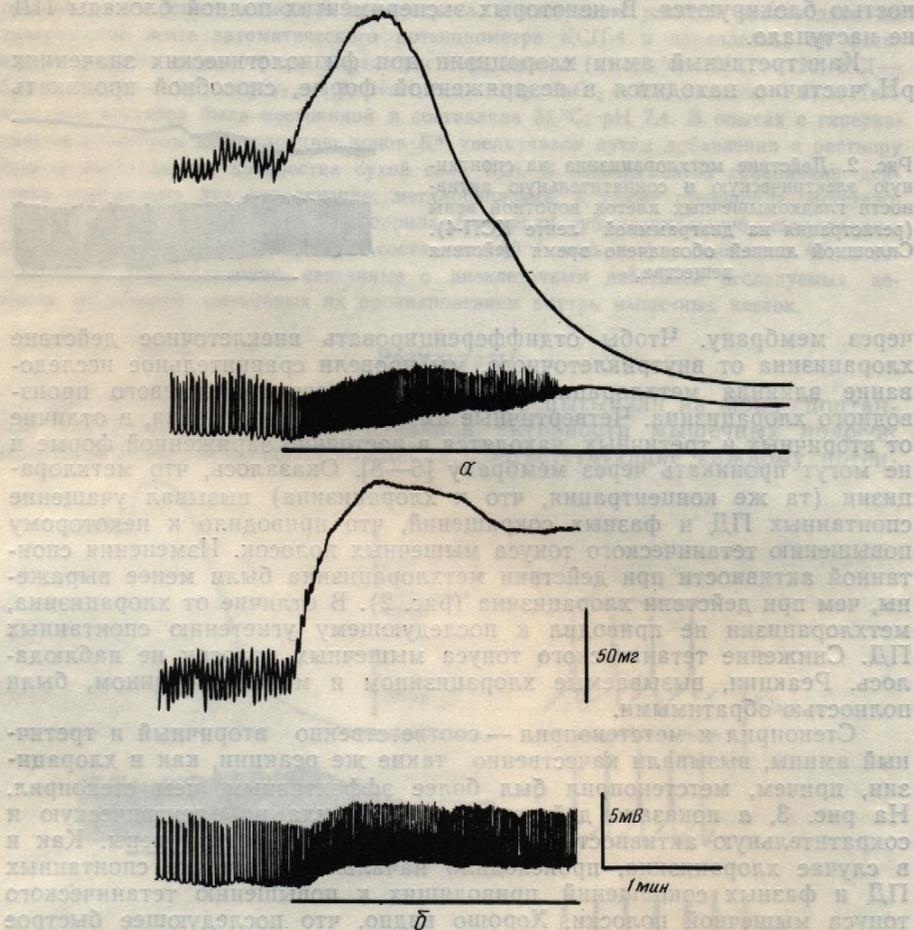


Рис. 3. Действие метеноприла (а) и диметеноприла (б) на электрическую и сократительную активности гладкомышечных клеток воротной вены. Сплошной линией обозначено время действия вещества.

природы в этих гладких мышцах позволяет четко отдифференцировать действие сосудорасширяющих веществ на вход ионов Ca^{2+} в мышечные клетки от действия на внутриклеточные процессы, ведущие к активации мышечного сокращения.

Эксперименты показали, что хлорацизин оказывает сложное действие на спонтанную электрическую и сократительную активность ГМК воротной вены. Начальное учащение спонтанных ПД и фазных сокращений, приводящее к повышению тетанического сокращения мышечных полосок, вероятно, обусловлено взаимодействием этого вещества с калиевыми каналами на наружной стороне мембраны, приводящим к их частичному блокированию. Такое действие характерно для многих аммониевых соединений и в наибольшей мере — для тетраэтиламмония.

С блокированием калиевых каналов увеличивается длительность и амплитуда спонтанных ПД и уменьшается частота спонтанных ПД и фазных сокращений. Это свидетельствует о том, что действие хлорацизина не связано с блокированием калиевых каналов, а обусловлено угнетением активации сократительных

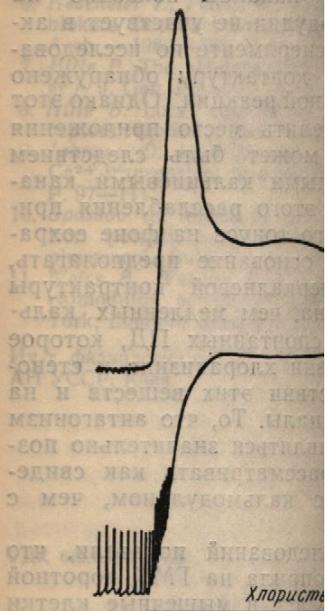


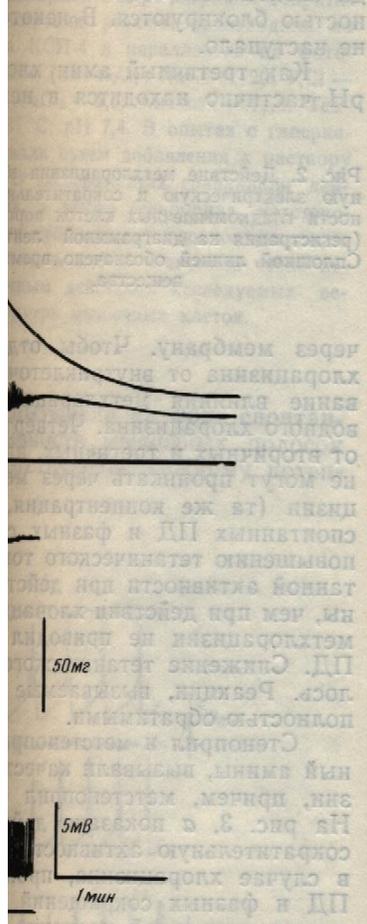
Рис. 4. Действие метеноприла на сократительную активность гладкомышечных клеток воротной вены.

цицина связано с его проницаемостью в мембрану, который в группе не может проникать в мембрану спонтанных ПД и фазных сокращений.

Такие же результаты получены при исследовании метеноприла и его третичных производных, частично находящиеся в мембране, оказывающее действие на тонус в случае хлорацизина, спонтанных ПД и некоординированные сокращения метеноприла и мететеноприла, не оказывают расслабляющего действия на тонус, которая часть реакции, которая состоит из заключающаяся в учащении спонтанных ПД, деполаризации и сокращения сохраняется практически неизменной.

Известно, что хлорацизин — это специфический антагонист кальциевых каналов, играющего роль в регуляции многих кальциевых процессов и сокращения гладких

го действия хлорацизина, сте-
воротную вену. ГМК этого
ые ПД, которые имеют каль-
гупающие в клетку во время
дения, которые в зависимости
руются в зубчатый или слит-
спонтанных ПД кальциевой



ила (б) на электрическую и сокра-
ной вены. Сплошной линией обозна-
чества.

т четко отдифференцировать
ход ионов Ca^{2+} в мышечные
процессы, ведущие к актива-
ции. Вещество оказывает сложное дей-
ствительную активность ГМК
анных ПД и фазных сокра-
ского сокращения мышечных
ствием этого вещества с ка-
ембраны, приводящим к их
характерно для многих ам-
ре — для тетраэтиламмония.



С блокированием калиевых каналов может быть связано некоторое уве-
личение длительности и амплитуды спонтанных ПД (см. рис. 1, б),
небольшая деполяризация мембраны и, как следствие, повышение част-
оты спонтанных ПД и уровня тетанического тонуса (см. рис. 1, а). Че-
рез 1 мин после начала действия хлорацизина, несмотря на продолжа-
ющуюся генерацию ПД, тонус мышечных полосок начинал стреми-
тельно падать. Это свидетельствует о том, что расслабляющее действие
хлорацизина не связано с блокированием входа Ca^{2+} в ГМК,
а обусловлено угнетением внутриклеточных процессов, приводящих к
активации сократительных белков. Вероятно, это действие хлора-

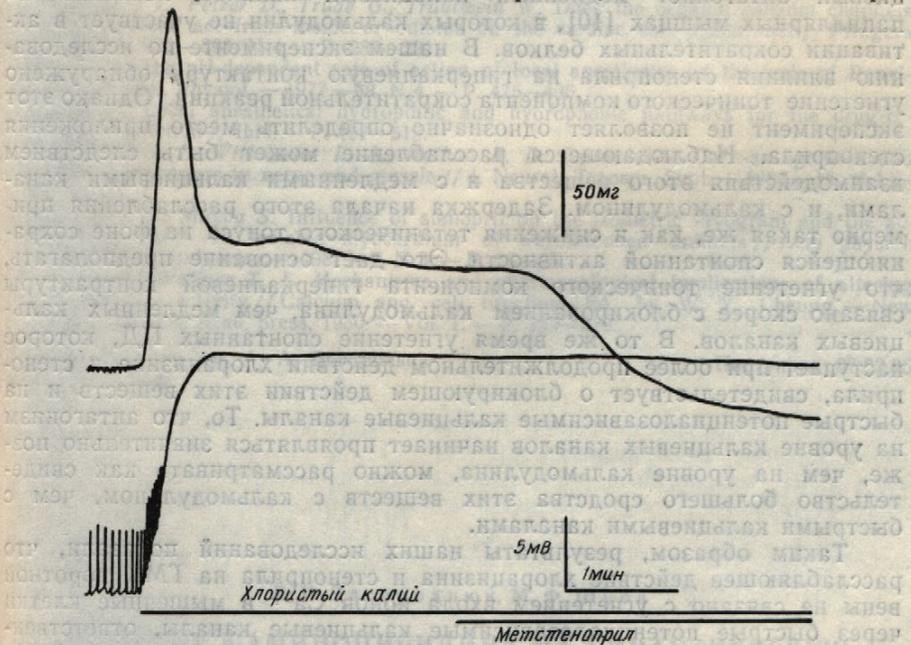


Рис. 4. Действие метстеноприла на тонический компонент гиперкалиевой
контрактуры гладкомышечных клеток воротной вены.

цизина связано с его проникновением внутрь клетки, поскольку мет-
хлорацизин, который в связи с наличием дополнительной метиловой
группы не может проникать через мембрану, приводит только к учаще-
нию спонтанных ПД и фазных сокращений без расслабления мышеч-
ных полосок.

Такие же результаты получены при исследовании действия стено-
прила и его третичных и четвертичных аммониевых производных. Сте-
ноприл и метстеноприл — соответственно вторичный и третичный ами-
ны, частично находящиеся в незаряженной форме, оказывают расслаб-
ляющее действие на тонус исследованного кровеносного сосуда. Как и
в случае хлорацизина, этому расслаблению предшествует учащение
спонтанных ПД и некоторое увеличение тетанического тонуса. Ди-
метстеноприл и метэтстеноприл, которые являются постоянно заря-
женными формами этого вещества и не могут проникать внутрь клет-
ки, не оказывают расслабляющее действие на мышечные клетки, хотя
та часть реакции, которая связана с наружным действием этих ве-
ществ и заключающаяся в повышении амплитуды и частоты спонтан-
ных ПД, деполяризации мембраны и увеличении тетанического тонуса,
сохраняется практически неизменной.

Известно, что хлорацизин относится к фенотиазинам — эффектив-
ным специфическим антагонистам кальмодулина [11], Са-рецептивного
белка, играющего роль внутриклеточного посредника в активации и ре-
гуляции многих кальцийзависимых процессов, в частности нейросекре-
ции и сокращения гладких мышц [2, 3, 5]. Поэтому наиболее вероят-

ная причина расслабления ГМК воротной вены под влиянием хлорацизина — угнетение кальмодулинзависимой активации сократительных белков гладких мышц.

По характеру действия стеноприл очень напоминает хлорацизин. В связи с этим можно предположить, что он, как и хлорацизин — антагонист кальмодулина. Косвенное подтверждение такого предположения то, что некоторые кальциевые антагонисты (например, верапамил, который имеет определенное структурное сходство со стеноприлом) являются антагонистами и кальмодулина [9]. То, что стеноприл — кальциевый антагонист медленных кальциевых каналов показано на папиллярных мышцах [10], в которых кальмодулин не участвует в активации сократительных белков. В нашем эксперименте по исследованию влияния стеноприла на гиперкалиевую контактуру обнаружено угнетение тонического компонента сократительной реакции. Однако этот эксперимент не позволяет однозначно определить место приложения стеноприла. Наблюдающееся расслабление может быть следствием взаимодействия этого вещества и с медленными кальциевыми каналами, и с кальмодулином. Задержка начала этого расслабления примерно такая же, как и снижения тетанического тонуса на фоне сохраняющейся спонтанной активности. Это дает основание предполагать, что угнетение тонического компонента гиперкалиевой контрактуры связано скорее с блокированием кальмодулина, чем медленных кальциевых каналов. В то же время угнетение спонтанных ПД, которое наступает при более продолжительном действии хлорацизина и стеноприла, свидетельствует о блокирующем действии этих веществ и на быстрые потенциалозависимые кальциевые каналы. То, что антагонизм на уровне кальциевых каналов начинает проявляться значительно позже, чем на уровне кальмодулина, можно рассматривать как свидетельство большего сродства этих веществ с кальмодулином, чем с быстрыми кальциевыми каналами.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что расслабляющее действие хлорацизина и стеноприла на ГМК воротной вены не связано с угнетением входа ионов Ca^{2+} в мышечные клетки через быстрые потенциалозависимые кальциевые каналы, ответственные за генерацию ПД. Предполагается, что сосудорасширяющий эффект хлорацизина в значительной степени связан с угнетением кальмодулинзависимой активации сократительных белков гладких мышц. Аналогичный механизм действия предполагается для стеноприла — нового сосудорасширяющего препарата.

V. A. Buryi, A. V. Gurkovskaya, N. I. Gokina, M. F. Shuba

INVESTIGATION OF THE MECHANISM OF CHLORACIZINE AND STENOPRIL ACTION ON THE ELECTRICAL AND CONTRACTILE ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLES OF THE RABBIT PORTAL VEIN

The effects of chloracizine, stenopril and their amine derivatives on the spontaneous electrical and contractile activities of smooth muscle cells of the rabbit portal vein were compared by the singular sucrose gap method. Chloracizine (a phenothiazine derivative) and stenopril increased the frequency of spontaneous action potentials and decreased the level of the tetanic tonus of smooth muscle strips. In a minute the strip began to relax rapidly in spite of the increased frequency of the action potentials. Quarternary derivatives of chloracizine and stenopril which could not cross the cell membranes also increased the frequency of spontaneous action potentials without subsequent relaxation of the tetanic tonus.

The above data indicate that vasodilatory effects of chloracizine and stenopril are not associated with calcium channel blocking, and that receptors, responsible for these effects are located inside the cells. Similarity of the actions of these drugs and the fact that phenothiazines are potent antagonists of calmodulin have permitted suggesting that vasodilatory effects of both chloracizine and stenopril are associated with inhibition of calmodulin-dependent activation of contractile proteins.

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

1. Тараненко В. М. Влияние ионных клеток портальной вены. — С. 704—710.
2. Adelstein R. S., Klee C. B. Calmodulin and cell function. — New York; Academic Press, 1980. — 207, N 1. — P. 19—27.
3. Cheung W. Y. Calmodulin and smooth muscle / Eds. by E. Büchel. — P. 83—90.
4. Hartshorne D. J., Mrwa U. Calmodulin. — 1982. — 19, N 1. — P. 1—11.
5. Hescheler J., Pelzer D., Trübschlag R. D600 act from inside the cell. — 1982. — 393, N 4. — P. 1—11.
6. Hille B. The pH-dependent reaction of calmodulin. — 1977. — 1, N 1. — P. 1—11.
7. Johnson D. J., Wittenauer L. K. Ca^{2+} -transporters in nerve axons. — 1982. — 19, N 1. — P. 1—11.
8. Spassov G., Mileva S. Influence of isolated calmodulin on the contractile activity of smooth muscle. — 1982. — 19, N 1. — P. 1—11.
9. Weiss B., Wallace T. L. Calmodulin activity // Calmodulin. — New York; Academic Press, 1980. — 207, N 1. — P. 19—27.

Ин-т физиологии им. А. А. Богomoletz
АН УССР, Киев

УДК 612.73:612.014.42

В. П. З

ВЛИЯНИЕ 4-АМИНОПИРИДИНА НА ПЕРЕДАЧУ В ГЛАДКИХ МЫШЦАХ ТРАКТА МОЗГА

Аминопиридины, в частности 4-аминопиридин, действительно действуют на вызываемые оптическими нервными волнами сокращения в скелетных мышцах свиньи. Показано, что увеличение частоты сокращений в скелетных мышцах свиньи при угнетении K^{+} -проводимости приводит к увеличению частоты сокращений и повышению входа в пресинаптические терминалы высвобождающих периферических нервов пиридинового на автономных животных обнаружено, что при трансуральной стимуляции холина и нордреналина в кишечнике и семявыносящем канале. Однако влияние 4-АП на ГМК желудочно-кишечного тракта — блокатор K^{+} -проводимости [7, 12, 13]. В связи с тем, что в скелетных мышцах потенциалы действия следуют за влиянием 4-АП на синаптические потенциалы, следовательно влияние 4-АП на синаптические потенциалы ГМК желудочно-кишечного

ной вены под влиянием хлорацизина — антагонизм, как и хлорацизин — антагонизм к такому предположению (например, верапамил, ко-сходство со стеноприлом) яв- [9]. То, что стеноприл — кальциевых каналов показано на альмодулин не участвует в ак- эм эксперименте по исследова- тевую контактуру обнаружено ительной реакции. Однако этот определить место приложения ение может быть следствием дленными кальциевыми кана- чала этого расслабления при- ческого тонуса на фоне сохра- дает основание предполагать, гиперкалиевой контрактуры дулина, чем медленных каль- ние спонтанных ПД, которое действии хлорацизина и стено- действии этих веществ и на е каналы. То, что антагонизм проявляться значительно поз- но рассматривать как свиде- ств с кальмодулином, чем с

исследований показали, что стеноприла на ГМК воротной нов Ca^{2+} в мышечные клетки льциевые каналы, ответствен- что сосудорасширяющий эф- ни связан с угнетением каль- льных белков гладких мышц. гагается для стеноприла — но-

исследований показали, что стеноприла на ГМК воротной нов Ca^{2+} в мышечные клетки льциевые каналы, ответствен- что сосудорасширяющий эф- ни связан с угнетением каль- льных белков гладких мышц. гагается для стеноприла — но-

I. Gokina, M. F. Shuba
OF CHLORACIZINE AND
ICAL AND CONTRACTILE
THE RABBIT PORTAL VEIN

amine derivatives on the spontaneous e cells of the rabbit portal vein were oracizine (a phenothiazine derivative) ous action potentials and decreased rips. In a minute the strip began to of the action potentials. Quarternary d not cross the cell membranes also ntials without subsequent relaxation

cts of chloracizine and stenopril are that receptors, responsible for these the actions of these drugs and the calmodulin have permitted suggest- nd stenopril are associated with in- tile proteins.

1. Тараненко В. М. Влияние ионов кальция на электрофизиологические свойства мышечных клеток портальной вены // Физиол. журн. СССР. — 1971.—57, № 3. — С. 704—710.
2. Adelstein R. S., Klee C. B. Smooth muscle myosin light chain kinase // Calcium and cell function. — New York; London: Acad. press, 1980. — P. 167—182.
3. Cheung W. Y. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation // Science. — 1980.—207, N 1. — P. 19—27.
4. Daemers-Lambert C. Voltage-clamp studies on rat portal vein // Physiology of smooth muscle / Eds. by E. Bülbring, M. F. Shuba — New York: Raven press, 1976. — P. 83—90.
5. Hartshorne D. J., Mrwa U. Regulation of smooth muscle actomyosine // Blood Vessels. — 1982.—19, N 1. — P. 1—18.
6. Hescheler J., Pelzer D., Trube G., Trautwein W. Does the organic calcium channels blockers D600 act from inside or outside on the cardiac cell membrane? // Pflügers Arch. — 1982.—393, N 4. — P. 287—291.
7. Hille B. The pH-dependent rate of action of local anesthetics on the node of Ranvier // J. Gen. Physiol. — 1977.—69, N 4. — P. 475—496.
8. Hille B. Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptors reaction // Ibid. — P. 497—515.
9. Johnson D. J., Wittenauer L. A., Nathan R. D. Calmodulin, Ca^{2+} -antagonists and Ca^{2+} -transporters in nerve and muscle // J. Neural. Transm. Suppl. — 1983.—18, N 1. — P. 97—111.
10. Spassov G., Mileva S. Influence of stenopril on the isometric myogram and the action potential of isolated myocardium of warmblooded animals // Acta physiol. pharmacol., Bulgarica. — 1981.—7, N 3. — P. 26—33.
11. Weiss B., Wallace T. L. Mechanisms and pharmacological implications of altering: calmodulin activity // Calcium and cell function / Ed. by W. Y. Cheung. — New York; London; Acad. press, 1980. — Vol. 1. — P. 329—379.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 07.02.85

УДК 612.73:612.014.42

В. П. Загороднюк, М. Ф. Шуба

ВЛИЯНИЕ 4-АМИНОПИРИДИНА НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ В ГЛАДКИХ МЫШЦАХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА МОРСКОЙ СВИНКИ И ЧЕЛОВЕКА

Аминопиридины, в частности 4-аминопиридин (4-АП), избирательно действуют на вызванное высвобождение медиаторов из пресинаптических нервных волокон в различных возбудимых тканях [16]. Показано, что увеличение эффективности нервно-мышечной передачи в скелетных мышцах связано с пресинаптическим действием 4-АП: угнетением K^+ -проводимости мембраны пресинаптического волокна, что приводит к увеличению длительности ПД и вследствие этого к повышению входа в пресинаптическое окончание ионов Ca^{2+} , активирующих высвобождение передатчика [11]. При изучении влияния аминопипридинов на автономную нервную систему экспериментальных животных обнаружено, что 4-АП потенцирует возбуждающий ответ при трансмуральной стимуляции и увеличивает высвобождение ацетилхолина и норадреналина соответственно в гладких мышцах (ГМ) тонкой кишки и семявыносящего протока, васкулярных ГМ [7, 9, 10, 18]. Однако влияние 4-АП на холинергическую синаптическую передачу в ГМ желудочно-кишечного тракта животных не изучалось.

4-АП — блокатор K^+ -проводимости в нервной и мышечной тканях [7, 12, 13]. В связи с тем, что генерация неадренергических тормозящих синаптических потенциалов (ТСП) в ГМ обусловлена увеличением проводимости мембраны для ионов K^+ [17], представляло интерес исследовать влияние 4-АП не только на холинергические возбуждающие синаптические потенциалы (ВСП), но и на неадренергические ТСП в ГМ желудочно-кишечного тракта морской свинки и человека.