

Модулирующее влияние серотонина и гистамина на сокращение прямой мышцы живота лягушки, вызываемое малыми дозами ацетилхолина

Б. А. Ройтуб, В. Н. Оксамитный, Ю. П. Лиманский,
Р. С. Златин, В. Н. Ильин

Общепризнанным является то, что некоторые медиаторы и другие биологически активные вещества могут оказывать модулирующее влияние на физиологические эффекты, обусловленные действием другого медиатора, структура которого соответствует структуре рецептора постсинаптической мембраны.

Разработанная ранее методика определения ацетилхолина (ACh) в структурах мозга [1] дала возможность выяснить, оказывают ли малые дозы серотонина (5-НТ — $2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л) и гистамина ($9,0 \times 10^{-7}$ моль/л) модулирующее влияние на сокращение мышцы, вызываемое малыми дозами ACh ($1,1 \cdot 10^{-12}$ — $1,1 \cdot 10^{-19}$ моль/л).

Методика

Проведено 68 исследований (2 серии опытов). Объект исследований — прямая мышца живота лягушки. Мышцу предварительно подвергали специальной обработке [1] с целью повышения ее чувствительности к ацетилхолину. Сокращение участка прямой мышцы живота лягушки регистрировали на движущейся диаграммной ленте электронного чернильного регистратора, соединенного с системой преобразователя механического напряжения мышцы. Сокращение мышечного препарата регистрировали в изотоническом режиме. В каждом конкретном опыте нагрузка на мышцу была постоянной на протяжении всего времени исследования. Сокращение мышцы под влиянием исследуемых медиаторов определяли по изменению угла, образованного в результате отклонения писчика от базисной линии (исходный фон) после добавления исследуемого раствора.

Последовательность постановки обеих серий опытов состояла в следующем. Устанавливали исходный фон натяжения мышцы. Регистрировали фоновую линию. Замещали (46 исследований) омывающую мышцу жидкость (раствор Кребса) равным объемом раствора ACh, приготовленного на растворе Кребса (концентрации $1,1 \cdot 10^{-12}$ — $1,1 \times 10^{-19}$ моль/л). Наблюдали отклонение писчика по сравнению с фоновой линией на некоторый угол. Многократно (10—15 раз) отмывали мышцу раствором Кребса (до установления исходного фона). Испытывали (22 исследования) действие смеси ACh с 5-НТ (1-я серия) или гистамином (2-я серия). В некоторых опытах проверяли изолированное действие на мышцу серотонина или гистамина. В обеих сериях исследований опыт завершали повторным воздействием на мышцу той же дозы ACh (без другого компонента смеси), что и в начале опыта. Полученные данные обрабатывали методами корреляционного и регрессивного анализов.

Результаты и их обсуждение

Примеры полученных результатов представлены на рис. 1 и 2. Так, на рис. 1, а, 1 видно, что действие ACh (доза $1,1 \cdot 10^{-12}$ моль/л) сопровождается сокращением мышцы, вызывающем отклонение писчика на 40° . Изолированное действие 5-НТ (доза $2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л) на эту же мышцу вызывало (см. рис. 1, а, 2) незначительное отклонение (на 18°). Одновременное воздействие на мышцу растворов ACh ($1,1 \cdot 10^{-12}$ моль/л) и 5-НТ ($2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л) (рис. 1, а, 3) вызывало значительное сокращение мышцы (на 75°). Такая реакция может рассматриваться как проявление модулирующего активирующего действия серотонина на сокращение мышцы, вызываемое малыми дозами ACh.

Обладают ли подобным модулирующим действие значительно меньшие дозы 5-НТ, в частности $2,5 \cdot 10^{-13}$ моль/л? На рис. 1, а, 4 видно, что одновременное воздействие на мышцу растворами ACh

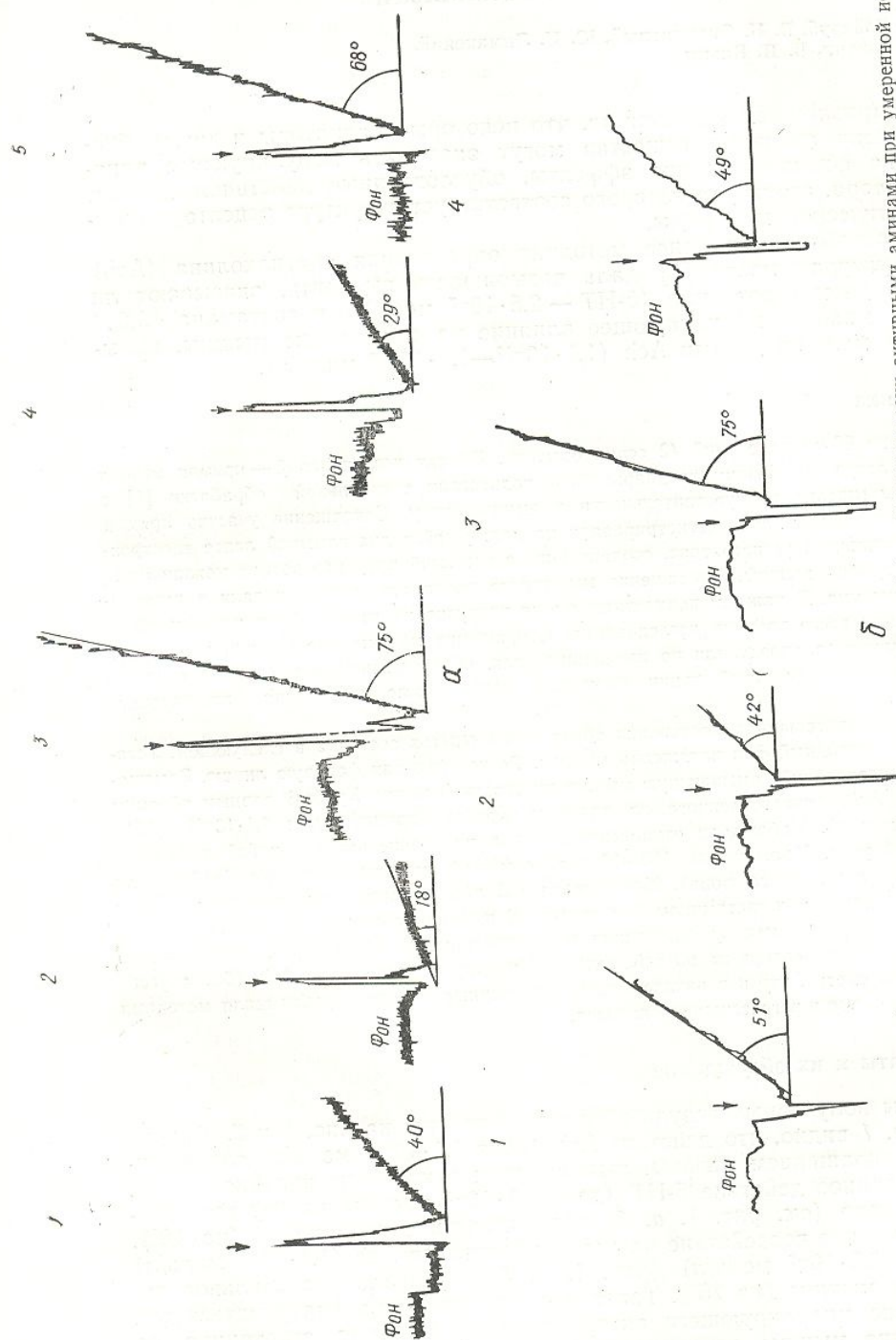
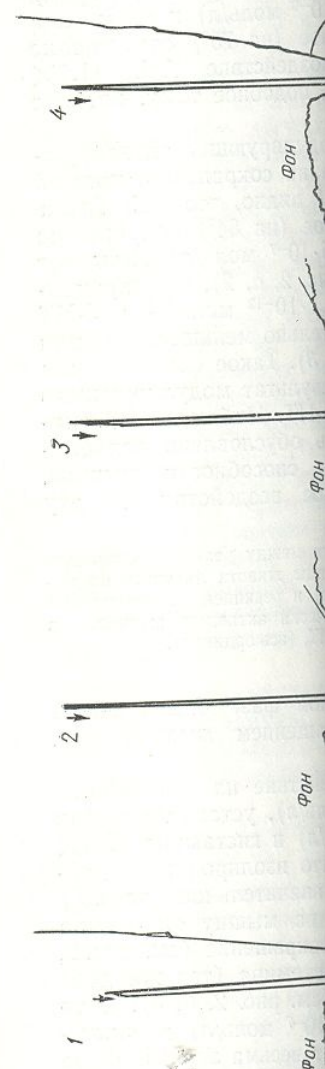


Рис. 1. Реакция прямой мышцы живота лягушки на АсН и на комплекс АсН с физиологически активными аминами при умеренной исходной реакции: а — с серотонином (1 — действие 1,1·10⁻¹² моль/л АсН; 2 — 2,5·10⁻⁷ моль/л 5-НТ; 3, 4, 5 — совместное действие 1,1·10⁻¹² АсН и 2,5·10⁻⁷, 2,5·10⁻¹³, 2,5·10⁻⁷ моль/л 5-НТ соответственно); б — с гистамином (1, 4 — действие 1,1·10⁻¹⁹ моль/л АсН; 2 — 9,0·10⁻⁷ моль/л гистамина; 3 — совместное действие 1,1·10⁻¹⁹ моль/л АсН и 9,0·10⁻⁷ моль/л гистамина). Стрелка указывает на момент введения медиатора (пик под стрелкой — артефакт на введение вещества).



а — с серотонином (1 — действие 1,1·10⁻¹² моль/л Аш; 2 — 2,5·10⁻⁷ моль/л 5-НТ; 3, 4, 5 — совместное действие 1,1·10⁻¹² Аш и 2,5·10⁻⁷, 2,5·10⁻¹³, 2,5·10⁻⁷ 5-НТ соответственно); б — с гистамином (1, 4 — действие 1,1·10⁻¹⁹ моль/л Аш; 2 — 9,0·10⁻⁷ моль/л гистамина; 3 — совместное действие 1,1·10⁻¹⁹ моль/л Аш и 9,0·10⁻⁷ моль/л гистамина). Стрелка указывает на момент введения медиатора (пик под стрелкой — артефакт на введение вещества).

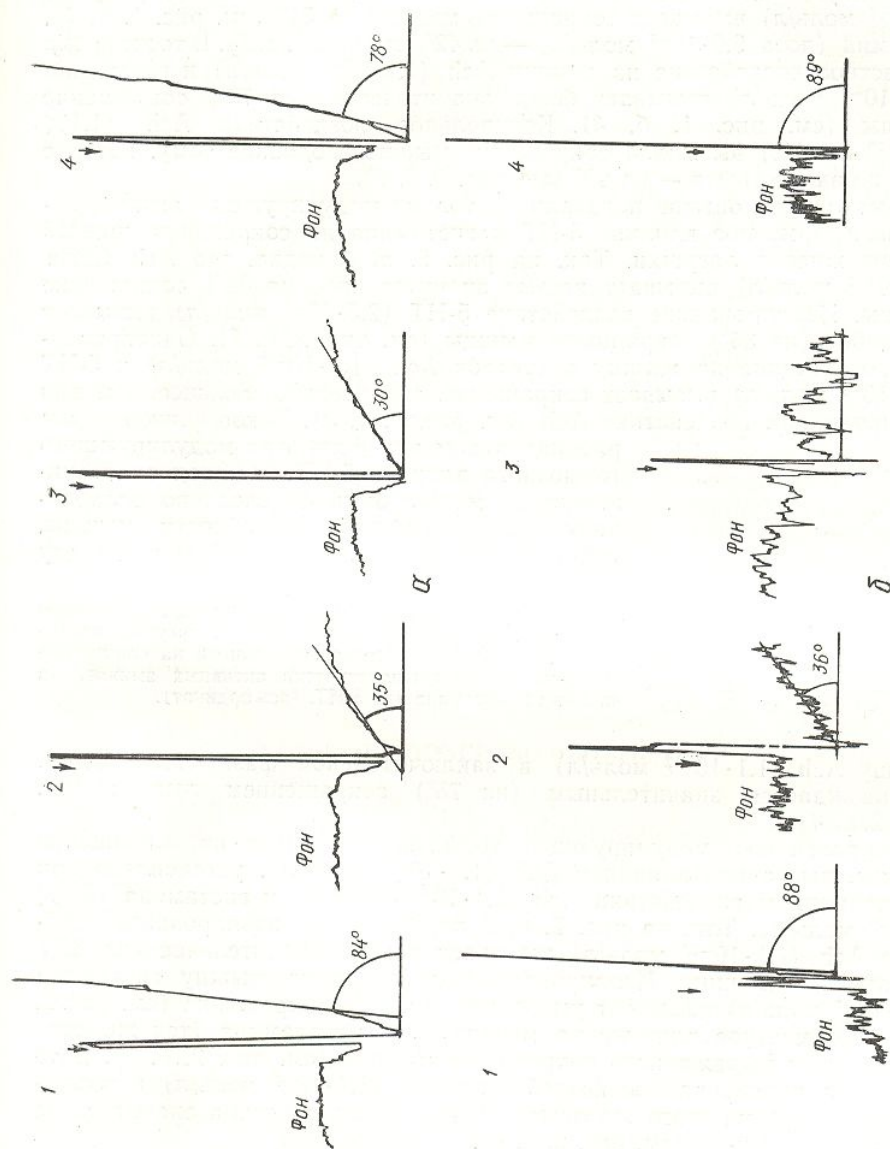


Рис. 2. Реакция прямой мышцы живота лягушки на Аш и на комплекс Аш с физиологически активными аминами при значительной исходной реакции:
а — с серотонином (1, 4 — действие 1,1·10⁻¹² моль/л Аш; 2 — 2,5·10⁻⁷ моль/л 5-НТ, совместное действие 1,1·10⁻¹² моль/л Аш и 2,5·10⁻⁷ моль/л 5-НТ); б — с гистамином (1, 4 — действие 1,1·10⁻¹⁹ моль/л Аш; 2 — 9,0·10⁻⁷ моль/л гистамина; 3 — совместное действие 1,1·10⁻¹⁹ моль/л Аш и 9,0·10⁻⁷ моль/л гистамина). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

($1,1 \cdot 10^{-12}$ моль/л) и 5-НТ ($2,5 \cdot 10^{-13}$ моль/л) не сопровождается модулирующим активирующим эффектом. Такое отсутствие активирующего влияния 5-НТ ($2,5 \cdot 10^{-13}$ моль/л) обусловлено неснижением сократительной способности мышцы. Об этом свидетельствует контрольная миограмма на рис. 1, а, 5, полученная в тех же условиях, что и на рис. 1, а, 3. Это указывает на то, что доза 5-НТ имеет существенное значение для получения модулирующего активирующего эффекта.

На рис. 1, б приведен пример суммации ответа на совместное действие двух медиаторов (АсН и гистамина). Так, АсН (доза $1,1 \times 10^{-19}$ моль/л) вызывает сокращение мышцы на 51° (см. рис. 1, б, 1), гистамин (доза $9,0 \cdot 10^{-7}$ моль/л) — на 42° (см. рис. 1, а, 2). В то же время совместное воздействие на мышцу АсН ($1,1 \cdot 10^{-9}$ моль/л) и гистамина ($9,0 \cdot 10^{-7}$ моль/л) вызывает более значительное (на 75°) сокращение мышцы (см. рис. 1, б, 3). Контрольное воздействие АсН ($1,1 \times 10^{-19}$ моль/л) вызвало сокращение мышцы, подобное тому, которое было в начале опыта — на 49° (см. рис. 1, б, 4).

Результаты опытов показали не только модулирующее активирующее, но и тормозное влияние 5-НТ и гистамина на сокращение прямой мышцы живота лягушки. Так, на рис. 2, а, 1 видно, что АсН (доза $1,1 \cdot 10^{-12}$ моль/л) вызывает весьма значительное (на 84°) сокращение мышцы. Изолированное воздействие 5-НТ ($2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л) вызывает умеренное (на 35°) сокращение мышцы (см. рис. 2, а, 2). Одновременное воздействие на мышцу растворов АсН ($1,1 \cdot 10^{-12}$ моль/л) и 5-НТ ($2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л) вызывает сокращение, значительно меньшее, чем при изолированном воздействии АсН (см. рис. 2, а, 3). Такое снижение мы

рассматриваем как результат модулирующего тормозного влияния 5-НТ. Наблюдаемое снижение не может быть обусловлено ослаблением сократительной способности мышцы, так как изолированное воздействие на эту

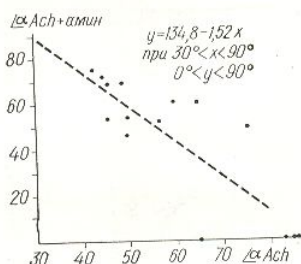


Рис. 3. График зависимости между реакцией сокращения препарата прямой мышцы живота лягушки на аппликацию АсН (ось абсцисс) и реакцией на совместное действие АсН и физиологически активных аминов, в частности гистамина или 5-НТ, (ось ординат).

мышцу АсН ($1,1 \cdot 10^{-12}$ моль/л) в заключительной фазе опыта вновь сопровождается значительным (на 78°) сокращением мышцы (см. рис. 2, а, 4).

Аналогичное модулирующее тормозное действие на сокращение мышцы, вызванное влиянием АсН ($1,1 \cdot 10^{-17}$ моль/л), установлено при одновременном воздействии АсН ($1,1 \cdot 10^{-17}$ моль/л) и гистамина ($9,0 \times 10^{-7}$ моль/л). Так, на рис. 2, б, 1 показано, что изолированное действие АсН ($1,1 \cdot 10^{-17}$ моль/л) вызывает весьма значительное (на 88°) сокращение мышцы. Изолированное действие на мышцу гистамина ($9,0 \cdot 10^{-7}$ моль/л) вызывает умеренное (на 36°) сокращение (см. рис. 2, б, 2). Совместное влияние на мышцу АсН и гистамина (тех же доз) не вызывает выраженного сокращения мышцы (см. рис. 2, б, 3). В то же время изолированное воздействие АсН ($1,1 \cdot 10^{-7}$ моль/л) в заключительной стадии этого же опыта вновь вызывает весьма значительное сокращение мышцы (см. рис. 2, б, 4).

Сопоставление данных, приведенных на рис. 1 и 2, показывает, что в тех случаях, когда начальное сокращение мышцы на действие АсН является умеренным (см. рис. 1), модулирующее влияние 5-НТ и гистамина на сокращение мышцы носит активирующий характер. В тех случаях, когда начальное сокращение мышцы на действие АсН является значительным (см. рис. 2), модулирующее влияние 5-НТ и гистамина на сокращение этой же мышцы является тормозным.

Результаты опытов статистически обрабатывали и анализировали. Данные статистического анализа представлены на рис. 3, где корреля-

ляционное поле отражает исследуемой мышцы, совместное действие АсН и 5-НТ). При этом (коэффициент корреляции мышечных препаратов совместном воздействии, при относительно небольшое с приведенными вычисление сократительной

Такая зависимость $y = 134,8 - 1,52x$, где y — действию АсН с 5-НТ и рованном действии АсН.

Таким образом, ма способностью как стиму мышцы живота лягушки. Этот эффект находится чения сокращения (и действием ацетилхолин

Следует отметить, экспериментальные да доз медиатора, которы В многочисленных иссл мышцах, так и на стр влияния различных м тельно больших их до

Полученные факти номенологические. Их ваниях. Предполагаем щих влияний серотони на пресинаптическом

Теоретические пр служить отправным п ний в этом направлен дологической статье [2

MODULATING EFFECT OF ON THE CONTRACTION OF MUSCULUS RECTUS IN FROG INDUCED BY S

B. A. Roitrub, V. N. Oksami R. S. Zlatin, V. N. Ilin

Experiments on musculus r se its sensitivity to acety (5-НТ $2,5 \cdot 10^{-7}$ mol/l) an inhibit the muscle contract This effect definitely depe background) evoked by the

A. A. Bogomoletz Institute Academy of Sciences of the

1. Ройтруб Б. А., Златин логического метода оп С. 236—239.
2. Ройтруб Б. А., Лиманоты проблемы нейрогум боли // Там же.—1984

Ин-т физиологии им. А. АН УССР, Киев

Физиол. журн. 1987, т. 3

ляционное поле отражает зависимость между реакцией сокращения исследуемой мышцы, вызванной аппликацией ACh, и реакцией на совместное действие ACh и физиологически активных аминов (гистамина и 5-НТ). При этом наблюдается четкая тенденция к снижению (коэффициент корреляции составляет — 0,838) сократительной реакции мышечных препаратов, высокоактивных по отношению к ACh, при совместном воздействии ACh как с 5-НТ, так и с гистамином. Наоборот, при относительно низкой сократительной реакции на ACh совместное с приведенными выше медиаторами воздействие ACh вызывает увеличение сократительной реакции.

Такая зависимость описывается линейным уравнением регрессии $y = 134,8 - 1,52x$, где y соответствует углу отклонения при совместном действии ACh с 5-НТ и гистамином, а x — углу отклонения при изолированном действии ACh.

Таким образом, малые дозы серотонина и гистамина обладают способностью как стимулировать, так и тормозить сокращение прямой мышцы живота лягушки, вызываемое малыми дозами ацетилхолина. Этот эффект находится в определенной зависимости от исходного значения сокращения (исходного фона), вызываемого изолированным действием ацетилхолина.

Следует отметить, что в доступной нам литературе отсутствуют экспериментальные данные о модулирующем действии таких малых доз медиатора, которые были использованы в наших исследованиях. В многочисленных исследованиях других авторов, проведенных как на мышцах, так и на структурах головного мозга, факт модулирующего влияния различных медиаторов выявлен при использовании значительно больших их доз.

Полученные факты на данном этапе мы рассматриваем как феноменологические. Их механизмы нуждаются в дальнейших исследованиях. Предполагаем, что в основе наблюдаемых нами модулирующих влияний серотонина и гистамина лежат процессы, происходящие на пресинаптическом и (или) постсинаптическом уровнях.

Теоретические предпосылки, которые, по нашему мнению, могут служить отправным пунктом для проведения дальнейших исследований в этом направлении, представлены в ранее опубликованной методологической статье [2].

MODULATING EFFECT OF SEROTONIN AND HISTAMINE ON THE CONTRACTION OF MUSCULUS RECTUS ABDOMINIS IN FROG INDUCED BY SMALL DOSES OF ACETYLCHOLINE

B. A. Roitrub, V. N. Oksamitny, Yu. P. Limansky,
R. S. Zlatin, V. N. Ilin

Experiments on *musculus rectus abdominis* in the frog treated with the purpose to increase its sensitivity to acetylcholine (ACh) have revealed that small doses of serotonin (5-НТ $2.5 \cdot 10^{-7}$ mol/l) and histamine ($9.0 \cdot 10^{-7}$ mol/l) are able both to stimulate and inhibit the muscle contraction induced by small doses of ACh ($1.1 \cdot 10^{-12}$ – $1.1 \cdot 10^{-19}$ mol/l). This effect definitely depends on the initial index of the muscle contraction (the initial background) evoked by the isolated action of ACh.

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

1. Ройтруб Б. А., Златин Р. С. Способ устойчивого повышения чувствительности биологического метода определения ацетилхолина // Физиол. журн. — 1983. — 29, № 2. — С. 236—239.
2. Ройтруб Б. А., Лиманский Ю. П., Златин Р. С., Ильин В. Н. Методологические аспекты проблемы нейрогуморальной регуляции и их значение для познания механизмов боли // Там же. — 1984. — 30, № 4. — С. 385—393.

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

Поступила 20.01.86