

activity of smooth muscles are not generated in the narrow segment. ATP-hyperpolarization is retained in the circular smooth muscles of the narrow segment while ATP excitatory effects are predominant in the longitudinal muscles.

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

1. Артеменко Д. П., Бурый В. А., Владимиров И. А., Шуба М. Ф. Модификация метода одинарного сахарозного мостика // Физиол. журн.— 1982.— 28, № 3.— С. 374—380.
2. Есенов К. Т., Завалишина О. А. Клинико-морфологические особенности болезни Гиришпрунга // Казан. мед. журн.— 1971.— № 3.— С. 52—53.
3. Загороднюк В. П., Вовк Э. В., Черпак Б. Д., Шуба М. Ф. Исследование синаптических потенциалов в гладких мышцах тонкого кишечника человека // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 2.— С. 172—179.
4. Загороднюк В. П., Шуба М. Ф. Природа неадренергического торможения в гладких мышцах кишечника человека // Нейрофизиология.— 1986.— 18, № 3.— С. 373—381.
5. Михнев В. А., Ситковский Н. Б. К вопросу о патогенезе дистрофических изменений в мышцах толстого кишечника при болезни Гиришпрунга // Клин. хирургия.— 1981.— № 6.— С. 33—36.
6. Шуба М. Ф., Владимиров И. А., Вовк Э. В. и др. Электрическая и сократительная активность гладких мышц пищевого канала человека // Материалы XIV Всесоюз. конф. по физиологии пищеварения и всасывания (Тернополь—Львов, сент. 1986 г.)— Тернополь; Львов, 1986.— С. 34—36.
7. Brown C. M., Burnstock G. The structural conformation of the polyphosphate chain of the ATP molecule is critical for its promotion of prostaglandin biosynthesis // Eur. J. Pharmacol.— 1981.— 69, N 1.— P. 81—84.
8. Caprilli R., Frieri G., Vernia P. Electrophysiology of intestinal smooth muscle // Mediators and drugs in gastrointestinal motility 1.— Berlin etc.: Springer, 1982.— P. 118—143.
9. Daniel E. E., Irwin J. On the mechanism whereby certain nucleotides produce contractions of smooth muscle // Can. J. Physiol. and Pharmacol.— 1965.— 43, N 1.— P. 89—109.
10. Duthie H. L., Kirk D. Electrical activity of human colonic smooth muscle in vitro // J. Physiol.— 1978.— 283, Oct.— P. 319—330.
11. Frigo G. M., Del Tacca M., Lecchini S., Crema A. Some observation on intrinsic nervous mechanism in Hirschsprung's disease // Gut.— 1973.— 14, N 1.— P. 35—40.
12. Garrett J. R., Howard E. R., Nixon H. N. Autonomic nerves in rectum and colon in Hirschsprung's disease. A cholinesterase and catecholamine study // Arch. Dis. Child.— 1969.— 44, N 4.— P. 406—417.
13. Ikawa H., Yokoyama J., Morikawa Y. et al. A quantitative study of acetylcholine in Hirschsprung's disease // J. Pediatr. Surg.— 1980.— 15, N 1.— P. 48—52.
14. Kubota M., Ito Y., Ikeda K. Membrane properties and innervation of smooth muscle cells in Hirschsprung's disease // Amer. J. Physiol.— 1983.— 244, N 4.— P. G406—G415.
15. Marin A. M., Rivarola A., Garcia H. Electromyography of the rectum and colon in Hirschsprung's disease // J. Pediatr. Surg.— 1976.— 11, N 5.— P. 547—552.
16. Ninomiya J. G., Suzuki H. Electrical responses of smooth muscle cells of the mouse uterus to adenosine triphosphate // J. Physiol.— 1983.— 342, Feb.— P. 499—515.
17. Penninckx F., Kerremans R. Pharmacological characteristics of the ganglionic and aganglionic colon in Hirschsprung's disease // Life Sci.— 1975.— 17.— P. 1387—1394.
18. Smith B. Disorders of the myenteric plexus // Gut.— 1970.— 11, N 2.— P. 271—274.
19. Wood J. D. Intrinsic neural control of intestinal motility // Ann. Rev. Physiol.— 1981.— 43.— P. 33—51.

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

Поступила 10.12.86

УДК 612.73.014:[577.175.824]

Особенности возбуждающего действия гистамина на гладкую мышцу слепой кишки морской свинки

Л. И. Павлова, Е. И. Назаров, А. Я. Олешко, В. Г. Вонгай

Воспалительная реакция организма на действие повреждающих факторов сопровождается местным и системным повышением содержания так называемых «медиаторов воспаления». Одним из важнейших пред-

ставителей названных веществ является гистамин [9]. В настоящей работе представлены результаты изучения некоторых особенностей ответной реакции гладкомышечных клеток кишечника морской свинки на гистамин.

Методика

В качестве объекта изучения действия гистамина на ткани использовали отрезки кольцевых мышц слепой кишки морской свинки. Выбор этого объекта связан с простотой измерения и воспроизводимостью его реакции на гистамин. Приготовление отрезков гладких мышц кишечника проводили согласно методике, описанной ранее [1]. Силу натяжения препарата измеряли механотронным преобразователем 6MX1 и регистрировали самопишущим потенциометром TZ-213 S. Начальное натяжение препарата соответствует 1 г. В экспериментах использовали основной раствор следующего состава: NaCl — 120,4; KCl — 5,9; NaHCO₃ — 31; NaH₂PO₄ — 1,2; MgCl₂ — 1,2; C₆H₁₂O₆ — 11,5; CaCl₂ — 5 ммоль/л (рН 7,3; температура — 37 °С) и растворы того же состава, содержащие 80 и 160 ммоль/л KCl. Тоничность среды поддерживали добавками сахарозы в изотонической концентрации. Исследование действия гистамина и соединений, влияющих на реакцию гистамина на ткани (эуфилина, изоптина, унитиола), проводили двумя способами: постоянной перфузией и однократными тестовыми добавками гистамина или его смеси с одним из названных соединений. Применимость полученных в работе результатов для описания некоторых аспектов течения воспалительного процесса проверяли на модели гистаминового отека лапки крысы. Отек вызывали введением 0,4 мл 0,1 %-ного раствора гистамина подкожно. Развитие отека наблюдали на жидкостном онкометре по увеличению объема лапки. Опыты проводили на морских свинках и крысах обоего пола массой 150—200 г. В работе использовали гистамин (Reanal), изоптин (ЛЕК. СФРЮ). Остальные реактивы отечественного производства квалификации «хч» и «чда». Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента и Фишера.

Результаты и их обсуждение

Длительная обработка препаратов слепой кишки морской свинки раствором гистамина 10^{-8} — $5 \cdot 10^{-7}$ г/мл приводит к последовательному появлению двух типов сократительной реакции. Первый тип сократительной реакции начинает развиваться непосредственно после введения раствора гистамина в инкубационную ячейку (рис. 1, а, 1, б, 1). Природа электромеханического сопряжения сократительной реакции гладких мышц на гистамин изучена в работе Кочемасовой и соавт. [3]. Последующая обработка гладкомышечных клеток гистамином приводит к их спонтанному расслаблению до уровня, соответствующего натяжению покоя (рис. 1, а, 2, б, 2). В дальнейшем наблюдается второй тип сократительной реакции, который может проявляться в виде спонтанной активности (рис. 1, б, 3). Названная закономерность сократительной реакции слепой кишки на длительную обработку гистамином обнаружена при анализе результатов 118 независимых опытов. Спонтанная активность и тоническое натяжение как реакция на длительную обработку раствором гистамина обнаружены в (36 ± 4) и (57 ± 5) % случаев соответственно, причем четкой зависимости между названными типами сократительной реакции, полом, возрастом и физиологическим состоянием животных не обнаружено. Как видно из рис. 2, длительность интервала времени, показанного на рис. 1, а, 3, зависит от концентрации гистамина. Увеличение концентрации гистамина во внеклеточной среде уменьшает интервал времени, необходимый для развития тонического сокращения или спонтанной активности гладкомышечных клеток слепой кишки. При повышении концентрации медиатора до 10^{-6} г/мл первый тип сокращения непосредственно переходит во второй.

В следующей серии опытов препарат слепой кишки обрабатывали серийно добавками гистамина. Длительность аппликации гистамина при каждой добавке составляла 1 мин, интервал времени между добавка-

ми — 5 мин. Как видно из рис. 3, а, 1, при концентрации гистамина 10^{-6} г/мл каждая последующая добавка вызвала более значительную сократительную реакцию, чем предыдущая. Такая же закономерность наблюдалась по истечении некоторого латентного периода при добавках

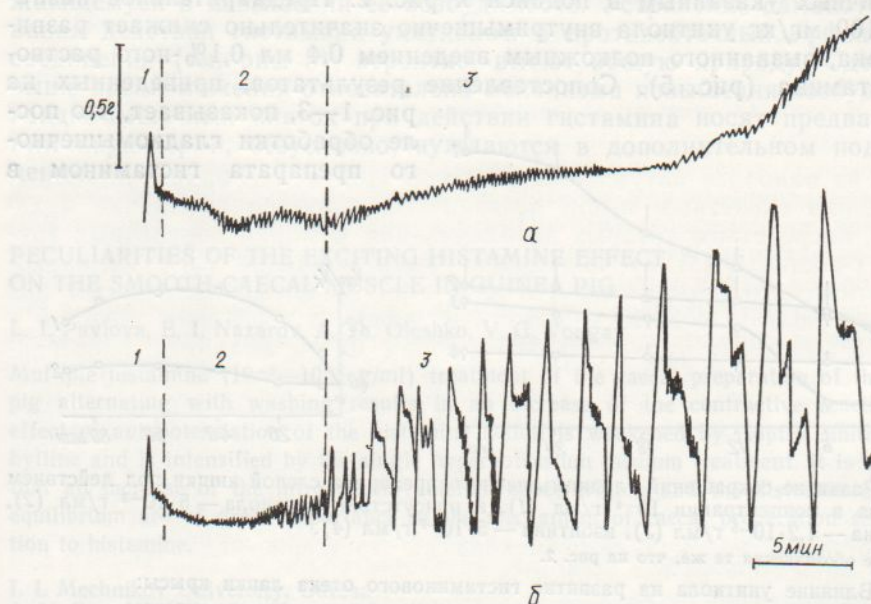


Рис. 1. Два типа реакции развития сокращения гладких мышц кишечника морской свинки под действием гистамина.
Объяснение в тексте.

медиатора в концентрациях 10^{-7} — 10^{-8} г/мл (рис. 3, б, 1, в, 1) соответственно. Описанный эффект самопотенцирования сократительной реакции на гистамин можно усилить разовой обработкой препарата слепой кишки гиперкалиевой средой (рис. 3, а, 2, б, 2). Изоптин (верапамил),

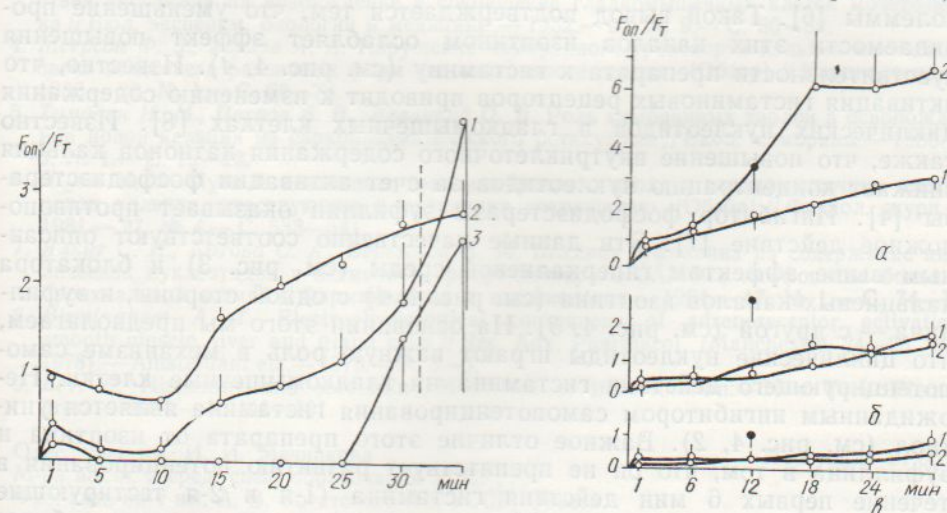


Рис. 2. Развитие сокращения гладкомышечного препарата слепой кишки под действием гистамина:

1 — 10^{-7} , 2 — 10^{-8} , 3 — 10^{-8} г/мл; по оси абсцисс — время после добавки гистамина, по оси ординат — отношение силы натяжения мышцы к значению сократительного ответа на гиперкалиевую среду (80 ммоль/л KCl).

Рис. 3. Развитие сокращения гладкомышечного препарата слепой кишки при обработке серий добавок гистамина:

а — 10^{-6} , б — 10^{-7} , в — 10^{-8} г/мл (1 — контроль, 2 — после разовой обработки гиперкалиевой средой — 160 ммоль/л KCl); · — обработка препарата гиперкалиевой средой. Остальные обозначения те же, что на рис. 2.

эуфиллин, унитиол ослабляют потенцирование сократительной реакции при последовательных добавках медиатора (рис. 4). Такой же вывод сделан в опытах по изучению влияния этих соединений на силу сокращения гладкомышечного препарата слепой кишки в условиях, аналогичных указанным в подписи к рис. 2. Предварительное назначение 100 мг/кг унитиола внутримышечно значительно снижает развитие отека, вызванного подкожным введением 0,4 мл 0,1%-ного раствора гистамина (рис. 5). Сопоставление результатов, приведенных на

рис. 1—3, показывает, что после обработки гладкомышечного препарата гистамином в

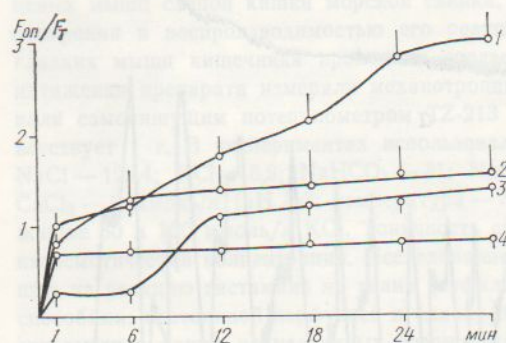


Рис. 4. Развитие сокращений гладкомышечного препарата слепой кишки под действием гистамина в концентрации 10^{-6} г/мл (1), в присутствии унитиола — $5 \cdot 10^{-3}$ г/мл (2), эуфиллина — $1,2 \cdot 10^{-5}$ г/мл (3), изоптина — $5 \cdot 10^{-7}$ г/мл (4).

Остальные обозначения те же, что на рис. 2.

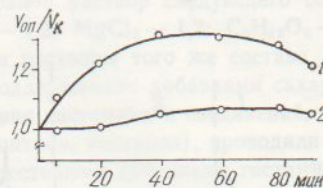


Рис. 5. Влияние унитиола на развитие гистаминового отека лапки крысы:

1 — контроль, 2 — после предварительного внутримышечного введения раствора унитиола.

нем запускается какой-то физиологический механизм, приводящий к повышению сократительной реакции клеток.

Значительного ускорения вызванных гистамином процессов в мышечных клетках можно достигнуть деполяризацией клеточной мембраны гиперкалиевой средой (см. рис. 3, а, 2). Вероятной причиной этого является повышение внутриклеточной концентрации катионов кальция вследствие его входа по потенциалзависимым кальциевым каналам сарколеммы [6]. Такой вывод подтверждается тем, что уменьшение проницаемости этих каналов изоптином ослабляет эффект повышения чувствительности препарата к гистамину (см. рис. 4, 4). Известно, что активация гистаминовых рецепторов приводит к изменению содержания циклических нуклеотидов в гладкомышечных клетках [8]. Известно также, что повышение внутриклеточного содержания катионов кальция снижает концентрацию нуклеотидов за счет активации фосфодиэстеразы [4]. Ингибитор фосфодиэстеразы эуфиллин оказывает противоположное действие [7]. Эти данные качественно соответствуют описанным выше эффектам гиперкалиевой среды (см. рис. 3) и блокатора кальциевых каналов изоптина (см. рис. 4, 4) с одной стороны, и эуфиллина — с другой (см. рис. 4, 3). На основании этого мы предполагаем, что циклические нуклеотиды играют важную роль в механизме самопотенцирующего действия гистамина на гладкомышечные клетки. Неожиданным ингибитором самопотенцирования гистамина является унитиол (см. рис. 4, 2). Важное отличие этого препарата от изоптина и эуфиллина в том, что он не препятствует развитию потенцирования в течение первых 6 мин действия гистамина (1-я и 2-я тестирующие добавки). Таким образом, эффект унитиола реализуется на более поздних стадиях действия гистамина, чем активация гистаминовых рецепторов, повышение внутриклеточной концентрации кальция и изменение содержания циклических нуклеотидов в клетке. Известно, что активность многих ферментных систем клеток резко снижается при модификации их структуры, связанной с тиоловыми группами [5]. Экзогенные тиолы, в том числе унитиол, ослабляют нарушения функций клетки, вызываемые действием агентов, которые модифицируют

серосодержащие группы белков [2]. Возможно, что одним из следствий действия гистамина на гладкие мышцы является модификация тиоловых групп ферментативных и других протеиновых систем клетки, которая приводит к нарушению функционального состояния клеток, выражающемуся в повышении ее возбудимости. Устранение самопотенцирования действия гистамина унитиолом и противоотечный эффект этого соединения (см. рис. 5), вероятно, имеют общую природу. Сделанные выше предположения относительно механизма повышения возбудимости гладкомышечных клеток при действии гистамина носят предварительный характер и, безусловно, нуждаются в дополнительном подтверждении.

PECULIARITIES OF THE EXCITING HISTAMINE EFFECT ON THE SMOOTH CAECAL MUSCLE IN GUINEA PIG

L. I. Pavlova, E. I. Nazarov, A. Ya. Oleshko, V. G. Vongay

Multiple histamine (10^{-8} — 10^{-6} g/ml) treatment of the caecal preparation of the guinea pig alternating with washing results in an increase of the contractive reaction. This effect of autopotentialization of the histamine action is weakened by isoptin, unithiol, ephylline and is intensified by the single hyperpotassium medium treatment. It is concluded that an increase of the intracellular calcium concentration and the disturbance of thiol equilibrium are of great importance in the mechanism of caecal preparation sensibilization to histamine.

I. I. Mechnikov University, Odessa
A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Odessa

1. Артеменко Д. П., Шуба М. Ф. Методика дослідження електричних властивостей нервових та м'язових волокон за допомогою поверхневих позаклітинних електродів // Фізіол. журн.— 1964.— 10, № 2.— С. 403—407.
2. Голота Л. Г. Влияние дигоксина и унитиола на содержание адениловых нуклеотидов и активность цитохром-с-оксидазы в условиях экспериментальной сердечной недостаточности // Фармакология и токсикология.— 1981.— Вып. 17.— С. 24—27.
3. Кочемасова Н. Г., Тараненко В. М., Шуба М. Ф. О механизме модулирующего действия гистамина на возбуждение и сокращение гладкомышечных клеток мочеоточника // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1982.— 94, № 9.— С. 80—82.
4. Меерсон Ф. З., Уголев А. А. Нарушение мембранного транспорта кальция как общее звено патогенеза различных форм недостаточности сердца: (Обзор) // Кардиология.— 1980.— 20, № 1.— С. 68—75.
5. Тимонин И. М., Петров В. В., Левицкий О. Д. Роль мембранных тиолов в освобождении ионов кальция из саркоплазматического ретикула // Биол. мембраны.— 1986.— 3, № 1.— С. 19—22.
6. Шуба М. Ф. Пути и механизмы трансмембранного входа в гладкомышечные клетки ионов кальция, участвующих в активации сокращения: (Обзор) // Физиол. журн.— 1981.— 27, № 4.— С. 533—541.
7. Ялкуп С. И., Котова С. А., Бережной К. М. Влияние эуфиллина на содержание циклических нуклеотидов и активность фосфолиэстеразы цАМФ в лимфоцитах больных бронхиальной астмой // Фармакология и токсикология.— 1984.— 47, № 1.— С. 74—77.
8. Birmingham A. T. Electrophysiological consequences of adrenoreceptor activation: smooth muscle, liver and gland cells // Rec. Adv. Pharmacol. (Manchester, 24—26 July, 1978).— Amsterdam etc.— 1978.— P. 3—6.
9. Levi D. Histamine and serotonin // Mediators of inflammation.— New York: Plenum press.— 1974.— P. 141—161.

Одес. ун-т им. И. И. Мечникова
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР;
Физ.-хим. ин-т им. А. В. Богатского АН УССР, Одесса

Поступила 27.06.87