

27. Mathias R. T., Levis R. A., Eisenberg R. S. Electrical models of excitation-contraction coupling and charge movement in skeletal muscle // J. Gen. Physiol.—1980.—76.— P. 1—31.
28. McKinley D., Meissner G. Evidence for a K^+ , Na^+ , permeable channel in sarcoplasmic reticulum // J. Membr. Biol.—1978.—44.— P. 159—186.
29. Miyamoto H., Racker E. Mechanism of calcium release from skeletal sarcoplasmic reticulum // Ibid.—66.—1982.— P. 193—201.
30. Potreau D., Raymond G. Existence of a sodium-induced calcium release mechanism in frog skeletal muscle fibres // J. Physiol.—333.— P. 463—480.
31. Sadow A., Dass Pagala M. K., Sphicas E. C. Excitation-contraction coupling: effects of «zero»- Ca^{2+} medium // Biochim. and biophys. acta.—1975.—404.— P. 157—163.
32. Schneider M. F. Membrane charge movement and depolarization-contraction coupling // Ann. Rev. Physiol.—1981.—43.— P. 507—517.
33. Schneider M. F., Chandler W. K. Voltage dependent charge movement in skeletal muscle: a possible step in excitation-contraction coupling // Nature.—1973.—242.— P. 244—246.
34. Schneder M. F., Rios E., Kovacs L. Calcium transients and intramembrane charge movement in skeletal muscle // Regulation of Muscle Contraction: Excitation-Contraction Coupling.—New York: Acad. press, 1981.— P. 131—141.
35. Somlyo A. V., Gonzalez-Serratos H., Shuman H. et al. Calcium release and ionic changes in the sarcoplasmic reticulum of tetanized muscle: an electron probe study // J. Cell Biol.—1981.—90.— P. 577—594.
36. Somlyo A. V., Shuman H., Somlyo A. P. Elemental distribution in striated muscle and the effects of hypertonicity. Electron probe analysis of cryosections // Ibid.—1977.—74.— P. 828—857.
37. Stanfield P. R., Ashcroft F. M. Calcium currents of frog and insect skeletal muscle fibres measured during voltage clamp // Can. J. Physiol. and Pharmacol.—1982.—60.— P. 508—512.
38. Stephenson E. W. The role of free calcium ion in calcium release in skinned muscle fibers // Ibid.— P. 417—426.
39. Venosa R. A. Inward movement of sodium ions in resting and stimulated frog's sartorius muscle // J. Physiol.—1974.—241.— P. 155—173.
40. Vergara J., Tsien R. Y., Delay M. Inositol 1,4,5-trisphosphate: A possible chemical link in excitation-contraction coupling in muscle // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1985.—82.— P. 6352—6356.
41. Volpe P., Salviati G., Chu A. Calcium-gated calcium channels in sarcoplasmic reticulum of rabbit skinned skeletal muscle fibers // J. Gen. Physiol.—1986.—87.— P. 289—303.
42. Volpe P., Salviati G., Di Virgilio F., Pozzan T. Inositol 1,4,5-trisphosphate induces calcium release from sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle // Nature.—1985.—316.— P. 347—349.

Ин-т эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Поступила 29.08.87

УДК 612.743:615.225.1

Электрофизиологический анализ возбуждающего действия серотонина на коронарные артерии

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

Серотонин вызывает сужение большинства кровеносных сосудов, в том числе и коронарных [6, 8, 9, 17]. Предполагается, что он имеет отношение к спазму коронарных артерий, который в ряде случаев может явиться причиной стенокардии и инфаркта миокарда [6, 13]. По современным представлениям, сокращение гладкомышечных клеток (ГМК) активируется при повышении внутриклеточной концентрации ионов Ca благодаря входу этих ионов из внеклеточной среды через потенциал- и рецептоуправляемые кальциевые каналы, а также в результате освобождения ионов Ca из внутриклеточных запасников. Степень вовлечения тех или иных путей поступления ионов Ca в ГМК, а также участие внутриклеточного связанного кальция определяются природой раздражителя [3, 5, 23].

Настоящими исследованиями мы попытались выяснить, какие пути и источники вовлекаются в повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca при действии серотонина на ГМК коронарных артерий.

Методика

Эксперименты проводили на циркулярных мышечных полосках венечных коронарных артерий крупного рогатого скота, с помощью модифицированного метода одинарного сахарозного мостика [1]. Ширина полосок не превышала 0,5 мм, длина — 10 мм. Сократительную активность регистрировали в режиме, близком к изометрическому, с помощью механографа. Одновременную запись электрической и сократительной активностей производили на диаграммной бумаге автоматического потенциометра КСП-4. Раствор Кребса имел следующий состав (ммоль/л): NaCl — 120; KCl — 5,9; NaHCO_3 — 15,5; NaH_2PO_4 — 1,2; MgCl_2 — 1,2; CaCl_2 — 2,5; глюкоза — 11,5. К бескальциевому раствору Кребса добавляли 1 ммоль/л ЭГТА, а также 6 ммоль/л ионов Mg для стабилизации мембраны. Концентрацию ионов K в растворе Кребса повышали добавлением к нему необходимого количества сухой соли KCl . Температуру раствора поддерживали равной 36°C , pH — 7,4.

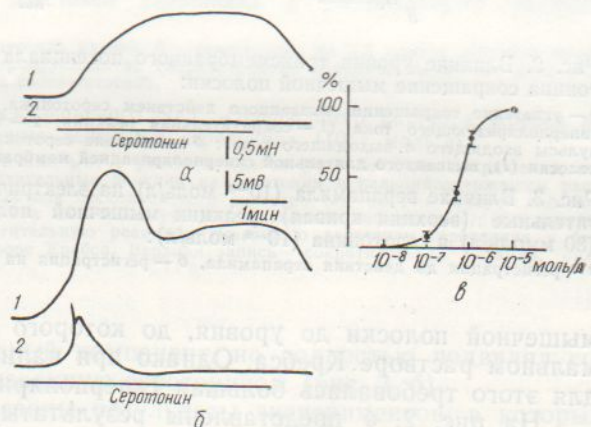
В экспериментах использовали серотонин-креатинин сернокислый, кофеин-бензоат натрия, верапамил-гидрохлорид (феноптин), нитропруссид натрия.

Результаты

Серотонин ($5 \cdot 10^{-8}$ — 10^{-5} моль/л) вызывал зависимое от дозы стойкое тоническое сокращение мышечных полосок коронарной артерии. На рис. 1, а показана сократительная реакция при действии серотонина

Рис. 1. Электрические и сократительные реакции гладкомышечных клеток коронарной артерии, вызванные действием серотонина:

а, б — реакции на действие серотонина в концентрации 10^{-6} и $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л соответственно (1 — сократительные, 2 — электрические ответы); в — зависимость сократительной реакции мышечной полоски от концентрации серотонина в омывающем растворе Кребса. За 100 % принималась сократительная реакция, вызванная действием серотонина в концентрации 10^{-5} моль/л. На этом и последующих рисунках чертой обозначено время действия применяемых веществ.



в концентрации 10^{-6} моль/л. Как правило, вызываемое серотонином сокращение не сопровождалось изменениями потенциала покоя и сопротивления мембраны. Однако увеличение концентрации серотонина до $5 \cdot 10^{-6}$ — 10^{-5} моль/л в некоторых препаратах приводило к кратковременной деполяризации мышечных клеток и возникновению потенциала действия, который сопровождался фазным сокращением мышечной полоски. При продолжающемся действии серотонина потенциал покоя восстанавливался до исходного. В это время сокращение носило тонический характер и поддерживалось на постоянном уровне на протяжении всего времени действия серотонина (рис. 1, б). На рис. 1, в показана зависимость тонического сокращения мышечной полоски коронарной артерии от концентрации серотонина в омывающем растворе Кребса. Максимальное сокращение наблюдалось при действии серотонина в концентрации 10^{-5} моль/л. Средняя эффективная доза (ЕД₅₀), рассчитанная по кривой доза — эффект, составляла $5 \cdot 10^{-7}$ моль/л.

В исходном состоянии мышечным полоскам коронарных артерий присущ базальный тонус [2], который зависит от уровня потенциала покоя. Об этом свидетельствуют расслабление мышечной полоски при гиперполяризации и сокращение — при деполяризации мембраны ГМК электрическим током (рис. 2, а). Сокращение, вызванное серотонином, также оказалось зависимым от уровня трансмембранного потенциала. На рис. 2, а показана ступенчатая гиперполяризация, которая приводила к пропорциональному расслаблению сокращенной серотонином

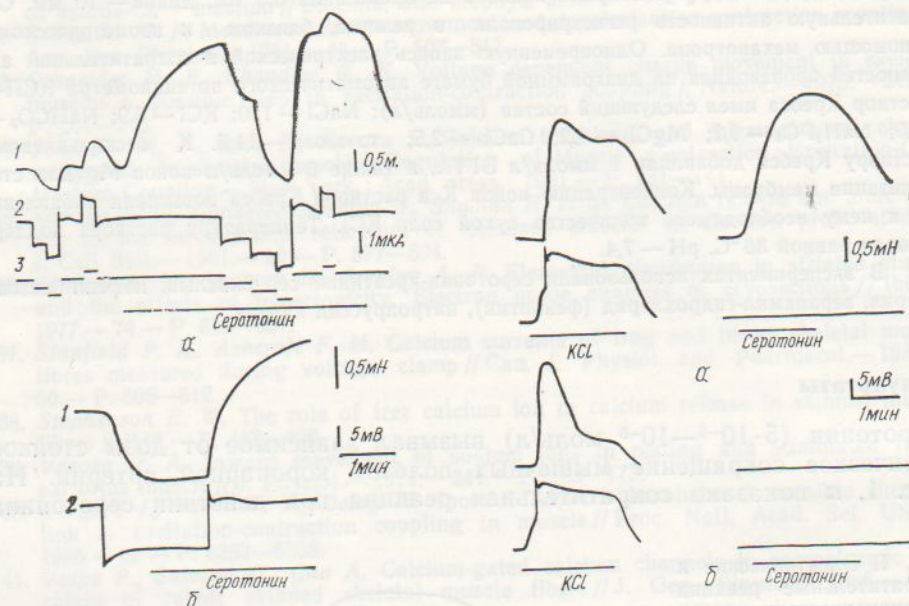


Рис. 2. Влияние уровня трансмембранного потенциала на вызываемое действием серотонина сокращение мышечной полоски:

а — угнетение сокращения, вызванного действием серотонина, приложением длительного импульса гиперполяризующего тока (1 — сократительная реакция, 2 — трансмембранный потенциал, 3 — импульсы входящего и выходящего тока); б — действие серотонина на фоне расслабления мышечной полоски (1), вызванного длительной гиперполяризацией мембраны (2) входящим током.

Рис. 3. Влияние верапамила (10^{-6} моль/л) на электрические (нижняя кривая) и сократительные (верхняя кривая) реакции мышечной полоски, вызванные действием K^+ (80 ммоль/л) и серотонина (10^{-6} моль/л):

а — регистрация до действия верапамила, б — регистрация на 15-й минуте действия верапамила.

мышечной полоски до уровня, до которого она расслаблялась в нормальном растворе Кребса. Однако при наличии в растворе серотонина для этого требовалась большая гиперполяризация мембраны.

На рис. 2, б представлены результаты эксперимента, в котором серотонин добавляли в раствор Кребса, когда ГМК были предварительно гиперполяризованы приложением электрического тока. В этом случае серотонин не вызывал сокращения полоски. Выключение гиперполяризующего тока во время продолжающегося действия серотонина приводило к развитию тонического сокращения. Отсутствие деполяризации мембраны при действии серотонина указывает на то, что сокращение в этом случае активируется ионами Ca , которые входят в ГМК через рецепторуправляемые кальциевые каналы. Тем не менее сокращение, вызванное серотонином, оказалось зависимым от уровня трансмембранного потенциала. Это можно объяснить тем, что управляемые серотониновыми рецепторами кальциевые каналы дополнительно контролируются потенциалом. Поэтому было интересно выяснить чувствительность этих каналов к верапамилу и нитропруссиду натрия, которые считаются селективными блокаторами потенциал- и рецепторуправляемых кальциевых каналов соответственно [5, 11, 16]. Для контроля действие этих веществ на сокращение, вызванное серотонином, сравнивалось с их влиянием на гиперкалиевую контрактуру, которая активи-

руется ионами Ca , входящими в клетку через потенциалуправляемые инактивирующиеся (фазный компонент) и неинактивирующиеся (тонический компонент) кальциевые каналы [3].

В экспериментах, проиллюстрированных на рис. 3 (а—г), сравнивались влияние верапамила на реакции мышечной полоски, вызванные ионами K (80 ммоль/л) и серотином (10^{-6} моль/л). Верапамил в концентрации 10^{-6} моль/л эффективно угнетал тонический компонент сокращения, вызванный гиперкалиевой деполяризацией, не оказывая

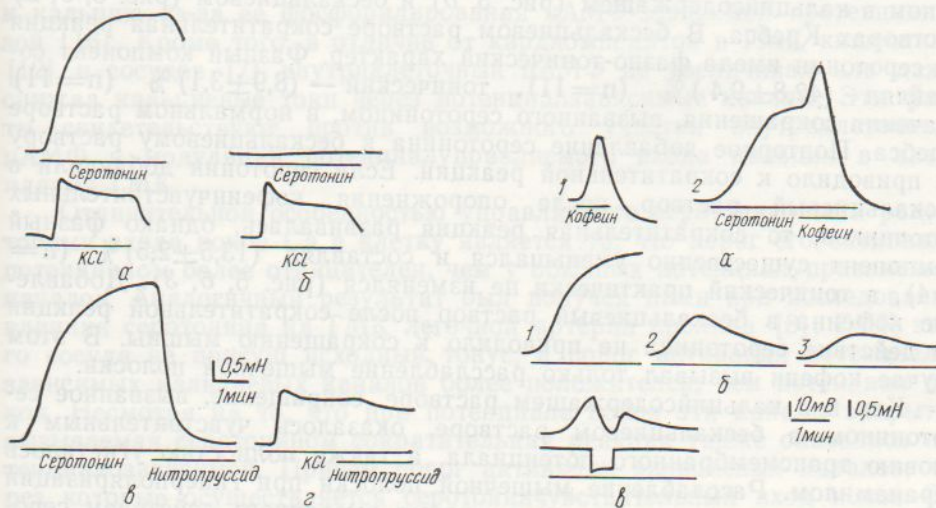


Рис. 4. Влияние нитропруссид натрия (10^{-6} моль/л) на сократительные реакции мышечных полосок, вызванные действием серотонина и гиперкалиевого раствора (80 ммоль/л):

а — регистрация до действия нитропруссид натрия, б — регистрация на 5-й минуте действия нитропруссид натрия, в, г — влияние нитропруссид на сократительные реакции, вызванные действием серотонина и гиперкалиевого раствора соответственно.

Рис. 5. Влияние кофеина и бескальциевого ЭГТА-содержащего раствора Кребса на сократительные реакции, вызванные действием серотонина (10^{-6} моль/л):

а — реакции на действие кофеина (20 ммоль/л) в растворе Кребса (1) и во время сокращения, вызванного серотином (2); б — сократительные реакции на серотонин в кальцийсодержащем растворе Кребса (1), на 10-й минуте действия бескальциевого раствора после того, как на 2-й минуте воздействовали кофеином (3); в — влияние гиперполяризующего тока на сократительную реакцию, вызванную действием серотонина в бескальциевом ЭГТА-содержащем растворе Кребса. Верхняя запись — сократительная реакция, нижняя — мембранный потенциал.

заметного влияния на фазный компонент, но полностью подавлял сократительную реакцию, вызванную серотином (рис. 3, б).

На рис. 4 (а—г) показаны результаты экспериментов, в которых исследовали реакции ГМК, вызванные гиперкалиевым раствором Кребса и серотином, на фоне действия нитропруссид натрия. Нитропруссид в концентрации 10^{-7} — 10^{-6} моль/л приводил к расслаблению мышечных полосок без заметного изменения мембранного потенциала. На фоне действия нитропруссид сократительная реакция, вызванная гиперкалиевой деполяризацией, уменьшалась очень незначительно, в то время как реакция на серотонин полностью угнеталась (рис. 4, б). Добавление нитропруссид в раствор во время сокращения, вызванного серотином, сопровождалось полным угнетением сократительной реакции (рис. 4, в), а сокращение, вызванное увеличением ионов K в растворе Кребса, почти не изменялось (рис. 4, г).

Для определения вклада ионов Ca , освобождающихся из внутриклеточных запасников, в сокращение, вызываемое серотином, нами были проведены эксперименты, в которых действие серотонина на ГМК исследовалось в бескальциевом ЭГТА-содержащем растворе Кребса до и после освобождения кальция из саркоплазматического ретикула кофеином. Кофеин в концентрации 20 ммоль/л вызывал кратковременное сокращение мышечных полосок и последующее их расслабление

как в кальцийсодержащем (рис. 5, а), так и в бескальциевом растворах Кребса. Повторное добавление кофеина к бескальциевому раствору уже не сопровождалось сокращением мышечных полосок. В кальцийсодержащем растворе Кребса кофеин, добавленный на фоне действия серотонина, также приводил к кратковременному сокращению, которое сменялось полным подавлением сокращения, вызванного серотином (рис. 5, а, 2).

На рис. 5, б показаны сократительные реакции, вызванные серотином в кальцийсодержащем (рис. 5, б) и бескальциевом (рис. 5, б, 2) растворах Кребса. В бескальциевом растворе сократительная реакция на серотонин имела фазно-тонический характер. Фазный компонент составлял $(42,8 \pm 9,4) \%$ ($n=11$), тонический — $(8,9 \pm 3,1) \%$ ($n=11$) значения сокращения, вызванного серотином, в нормальном растворе Кребса. Повторное добавление серотонина к бескальциевому раствору не приводило к сократительной реакции. Если серотонин добавляли в бескальциевый раствор после опорожнения кофеинчувствительных источников, то сократительная реакция развивалась, однако фазный компонент существенно уменьшался и составлял $(13,5 \pm 2,5) \%$ ($n=4$), а тонический практически не изменялся (рис. 5, б, 3). Добавление кофеина в бескальциевый раствор после сократительной реакции на действие серотонина не приводило к сокращению мышцы. В этом случае кофеин вызывал только расслабление мышечной полоски.

Как и в кальцийсодержащем растворе, сокращение, вызванное серотином в бескальциевом растворе, оказалось чувствительным к уровню трансмембранного потенциала, а также полностью угнеталось верапамилом. Расслабление мышечной полоски при гиперполяризации мембраны электрическим током во время вызванного действием серотонина сокращения в бескальциевом растворе показано на рис. 5, в.

Обсуждение

По существующим данным, вызываемое серотином сокращение ГМК кровеносных сосудов опосредуется через специфические рецепторы, которые по фармакологическим характеристикам разделяют на два основных типа — $5HT_1$ и $5HT_2$ [14]. Мы не проводили подробного фармакологического анализа, однако полученное из кривой доза — эффект значение ED_{50} , которое отражает родство серотонина с рецептором, оказалось близким к ED_{50} для $5HT_2$ -рецепторов, идентифицированных в ЦНС [15].

Результаты настоящих экспериментов свидетельствуют о том, что управляемые серотониновыми рецепторами кальциевые каналы одновременно управляются и трансмембранным потенциалом. Прямым подтверждением этого является полное устранение сокращения, вызванного серотином, мышечной полоски гиперполяризацией мембраны ГМК электрическим током. Можно предположить, что в ГМК кровеносных сосудов помимо общеизвестных рецептор- и потенциалуправляемых кальциевых каналов [3—5] существует отдельная популяция потенциалуправляемых кальциевых каналов, контролируемых также и хеморецепторами. Однако существует возможность и того, что в данном случае имеет место хорошо известное модулирующее влияние физиологически активных веществ на потенциалозависимые ионные проводимости, механизм которого был подробно проанализирован при исследовании действия норадреналина на кальциевые каналы в кардиомиоцитах [18]. Этот механизм опосредован через фосфорилирование канального белка цАМФ-зависимой протеинкиназой, в результате чего увеличивается вероятность открытого состояния кальциевого канала. Если действие серотонина на ГМК кровеносных сосудов также опосредовано через цАМФ-зависимое фосфорилирование кальциевого канала, то эффект нитропруссид натрия можно было бы объяснить либо его блокирующим действием на уровне серотониновых рецепторов, либо присущей ему способностью значительно увеличивать внутриклеточное

содержание цГМФ, которое может оказывать ингибирующее влияние на кальцевый ток, увеличенный действием цАМФ [10].

Такая интерпретация полученных нами результатов встречает затруднения, связанные с тем, что при увеличении уровня цАМФ в ГМК запускается ряд процессов, приводящих к расслаблению мышцы. Один из них связан с понижением внутриклеточной концентрации ионов Са из-за увеличения под действием цАМФ аккумуляции кальция в саркоплазматическом ретикулуме или со стимуляцией кальцевого насоса, другой — со снижением чувствительности киназы легкой цепи миозина к кальцию из-за ее фосфорилирования цАМФ-зависимой протенинкиназой [16]. Кроме того, в отличие от кардиомиоцитов в ГМК кишечника [12] и сосудов [7] внутриклеточный цАМФ не увеличивал или даже снижал кальцевые токи через потенциалзависимые каналы. Эти факты свидетельствуют против возможного участия внутриклеточного цАМФ в модуляции потенциалуправляемого входа кальция в цитоплазму ГМК.

Отличительной особенностью управляемого серотониновыми рецепторами входа ионов Са в клетку является то, что порог его активации потенциалом более отрицателен, чем у обычных потенциалуправляемых каналов. Аналогичный результат был получен нами при исследовании влияния серотонина на ГМК легочной артерии кролика [8]. ГМК этого сосуда не присущ исходный тонус, а порог активации потенциалозависимых кальцевых каналов более положителен, чем потенциал покоя. Несмотря на то, что при потенциале покоя эти каналы закрыты, вызываемая серотонином сократительная реакция также оказалась потенциалозависимой. Причем порог активации кальцевых каналов, через которые осуществляется серотонинчувствительный вход ионов Са, как и в коронарных артериях был более отрицателен, чем потенциал покоя. Управляемый серотониновыми рецепторами вход ионов Са в цитоплазму ГМК отличается от обычного потенциалуправляемого входа еще и тем, что он полностью блокируется нитропруссидом натрия. Причем это блокирующее действие не связано с возможным влиянием нитропрусида на сократительный механизм, опосредованным через изменение внутриклеточного уровня циклических нуклеотидов, поскольку нитропруссид не влиял на сокращение, вызванное гиперкалиевой деполяризацией. Сравнение влияния верапамила на сокращения, вызванные серотонином и калием соответственно, показывает, что активируемые серотониновыми рецепторами кальцевые каналы имеют несколько большую чувствительность к этому блоктору, чем обычные потенциалуправляемые кальцевые каналы. Приведенные аргументы свидетельствуют в пользу того, что в ГМК коронарных сосудов существует отдельная популяция кальцевых каналов, управляемых как серотониновыми рецепторами, так и потенциалом.

Полное угнетение сокращения, вызванного серотонином, гиперполяризацией мембраны или верапамилом, указывает на то, что активация сократительного механизма ГМК коронарных артерий невозможна без поступления ионов Са в клетку через потенциалуправляемые кальцевые каналы. В то же время повышение внутриклеточной концентрации ионов Са при действии серотонина может частично осуществляться и за счет их освобождения из внутриклеточных источников. Об этом свидетельствует фазно-тоническое сокращение, которое однократно развивается при добавлении серотонина к бескальцевому раствору. Поскольку после опорожнения кофеинчувствительного источника сократительная реакция на серотонин в бескальцевом растворе только уменьшается, в то время как сократительная реакция на кофеин после воздействия серотонином не развивается совсем, можно думать, что серотонин вызывает освобождение ионов Са по крайней мере из двух внутриклеточных источников, один из которых является кофеинчувствительным. Такой же результат может получиться и в том случае, если внутриклеточный источник ионов Са является общим для серотонина и кофеина, но при действии серотонина он опорожняется в

большей мере. Однозначно оценить вклад ионов Са, освобождающихся из внутриклеточных источников при действии серотонина в нормальном растворе Кребса, довольно трудно. Если подействовать кофеином на фоне сократительной реакции, вызванной серотонином в кальцийсодержащем растворе, то он вызывает практически такое же сокращение, как и до действия серотонина. Следовательно, в нормальном растворе Кребса по крайней мере кофеинчувствительный источник серотонином не опустошается.

Важное значение имеет обнаруженный нами факт, что сокращение, вызываемое серотонином в бескальциевом растворе, устраняется гиперполяризацией мембран и верапамилом. Это означает, что освобождение ионов Са из внутриклеточных запасников должно быть сопряжено с поступлением ионов Са через активируемые серотониновыми рецепторами потенциалуправляемые кальциевые каналы из какого-то ЭГТА-устойчивого источника, расположенного у наружного устья этих каналов. Сигналом для освобождения Са из предполагаемого источника, по-видимому, является оккупация рецепторной макромолекулы серотонином. Поэтому можно думать, что этот источник тесно связан с комплексом рецептор — кальциевый канал. Необходимо отметить, что в освобождении кальция из внутриклеточных источников принимают участие, по-видимому, не сами ионы Са, входящие в клетку через потенциалуправляемые кальциевые каналы, а какой-то химический посредник, образующийся в результате их входа. В противном случае освобождение кальция носило бы регенеративный характер. Наиболее вероятным кандидатом на роль такого посредника может быть инозитолтрифосфат, который способен освобождать кальций из саркоплазматического ретикулума [20—22, 24] и образуется при действии ряда агонистов на ГМК, в том числе и при действии серотонина [19].

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что вызываемое серотонином сокращение ГМК коронарных артерий активируется преимущественно ионами Са, которые поступают в клетку через кальциевые каналы, управляемые одновременно мембранным потенциалом и серотониновыми рецепторами. Вопрос о механизмах вовлечения внутриклеточного связанного кальция и его вкладе в сократительную реакцию, вызываемую серотонином в физиологических условиях, требует дальнейших исследований.

ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF THE EXCITATORY SEROTONIN ACTION ON CORONARY ARTERIES

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

Serotonin induced dose-dependent tonic contraction of the circular muscle strips from the bovine coronary arteries with $K_{ED_{50}}$ of $5 \cdot 10^{-7}$ mol/l. As a rule serotonin-induced contraction occurred with no change in the membrane potential and resistance. Sodium nitroprusside, verapamil as well as membrane hyperpolarization by electrical current completely eliminated serotonin-produced contraction. It is concluded that this contraction is primarily dependent on the entering of Ca^{2+} ions from extracellular space through calcium channels simultaneously controlled by the membrane potentials and serotonin receptors. The serotonin-induced contraction in Ca^{2+} -free EGTA-containing solution was also eliminated by the membrane hyperpolarization or verapamil. It means that the release of Ca^{2+} from intracellular storage sites is dependent on the entering of Ca^{2+} ions through potential-operated calcium channels activated by serotonin receptors from some EGTA resistant source located near external mouth of these channels.

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

1. Артеменко Д. П., Бурый В. А., Владимирова И. А., Шуба М. Ф. Модификация метода одинарного сахарозного мостика // Физиол. журн.—1982.—28, № 3.— С. 374—380.

2. 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.
3. Шуба М. Ф. Пути и механизмы трансмембранного входа в гладкомышечные клетки ионов кальция, участвующих в активации сокращения // Физиол. журн.— 1981.— 27, № 4.— С. 533—541.
4. Шуба М. Ф., Бурый В. А. Мембранные механизмы возбуждения гладкомышечных клеток // Физиол. журн.— 1984.—30, № 5.— С. 545—559.
5. Bolton T. B. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle // *Physiol. Rev.*— 1979.—59, N 3.— P. 609—718.
6. Bowe A. A., Dewey J. D. Effects of serotonin and histamine on proximal and distal coronary vasculature in dogs: comparison with alpha-adrenergic stimulation // *Amer. J. Cardiol.*— 1983.—52, P. 1333—1339.
7. Droogmans G., Declerck I., Casteels R. Effect of adrenergic agonists on Ca^{2+} -channel currents in single vascular smooth muscle cells // *Pflügers Arch.*— 1987.—409, N 1/2.— P. 7—12.
8. Gurkovskaya A. V., Gokina N. I., Butenko I. G. Investigation of the excitation-contraction coupling in vascular smooth muscles in response to noradrenaline and serotonin // *Pharmacology of transmitter interaction.*— Sofia, 1986.— P. 37.
9. Guterman D. D., Rusch N. J., Hermsmeyer K., Dole W. P. Differential reactivity to 5-hydroxytryptamine in canine coronary arteries // *Blood vessels.*— 1986.—23, N 4/5.— P. 165—172.
10. Hartzell H. C., Fischmeister R. Opposite effects of cyclic GMP and cyclic AMP on Ca^{2+} current in single heart cells // *Nature.*— 1986.—323, N 6085.— P. 273—275.
11. Karaki H., Murakami K., Urakawa N. Mechanism of inhibitory action of sodium nitroprusside in vascular smooth muscle of rabbit aorta // *Arch. int. pharmacodyn. et therap.*— 1986.—280, N 2.— P. 230—239.
12. Ohya Y., Kitamura K., Kuriyama H. Modulation of ionic currents in smooth muscle balls of the rabbit intestine by intracellular perfused ATP and cyclic AMP // *Pflügers Arch.*— 1987.—408, N 5.— P. 465—473.
13. Pepine C. J. The role of coronary spasm in myocardial ischemic syndromes // Flaim S. F., Zelis R. Calcium blockers.— Munich: Urban and Schwarzenburg.— 1982.— P. 203—218.
14. Peroutka S. J. Vascular serotonin receptors. Correlation with 5-HT₁, 5-HT₂ binding sites // *Biochem. Pharmacol.*— 1984.—33, N 15.— P. 2349—2353.
15. Peroutka S. J., Snyder S. H. Multiple serotonin receptors and their physiological significance // *Fed. Proc.*— 1983.—42, P. 213—217.
16. Rasmussen H., Burrett P. Q. Calcium messenger system: an integrated view // *Physiol. Rev.*— 1984.—64, N 3.— P. 938—984.
17. Ratz P. H., Flaim S. F. Mechanism of 5-HT contraction in isolated bovine ventricular coronary arteries // *Circulat. Res.*— 1984.—54, N 2.— P. 135—143.
18. Reuter H. Properties of two inward membrane currents in the heart. // *Annu. Rev. Physiol.*— 1979.—41.— P. 413—424.
19. Roth B. L., Nakaki T., Chuang D., Costa E. 5-Hydroxytryptamine₂ receptors coupled to phospholipase C in rat aorta: modulation of phosphoinositide turnover by phorbol ester // *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*— 1986.—228, N 2.— P. 480—485.
20. Sekar M. C., Hokin L. E. The role of phosphoinositides in signal transduction // *J. Membrane Biol.*— 1986.—89, N 3.— P. 193—210.
21. Somlyo A. V., Bond M., Somlyo A. P., Scarpa A. Inositol trisphosphate-induced calcium release and contraction in vascular smooth muscle // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1985.—82, N 8.— P. 5231—5235.
22. Suematsu E., Hirata M., Hashimoto T., Kuriyama H. Inositol 1,4,5-trisphosphate releases Ca^{2+} from intracellular store sites in skinned single cells of porcine coronary artery // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1984.—120, N 3.— P. 481—485.
23. Van Breemen C., Cauvin C., Johus A. et al. Ca^{2+} regulation of vascular smooth muscle // *Fed. Proc.*— 1986.—45, N 12.— P. 2746—2751.
24. Yamamoto H., Van Breemen C. Inositol-1,4,5-trisphosphate releases calcium from skinned cultured smooth muscle cells // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*— 1985.—130, N 1.— P. 270—274.

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

Поступила 09.02.89