

9. Гилинский М. А., Пухов И. А., Ильюченко Р. Ю. Влияние электростимуляции миндалины на формирование и воспроизведение условной реакции // Там же.— 1981.— 31, № 4.— С. 702—710.
10. Григорян Г. А. Условнорефлекторный анализ функциональных связей гиппокампа со структурами лимбической системы // Там же.— 1980.— 30, № 6.— С. 1140—1149.
11. Данилова Л. К., Перфильев С. Н., Костяева О. В. Об участии миндалины в формировании разнородных условных рефлексов // Там же.— 1984.— 34, № 6.— С. 1048—1056.
12. Дуглас Р. Д. Снова к Павлову // Механизмы формирования и торможения условных рефлексов.— М., 1973.— С. 371—398.
13. Ильюченко Р. Ю., Гилинский М. А., Лоскутова Л. В. и др. Миндалевидный комплекс.— Новосибирск: Наука, 1981.— 227 с.
14. Пизарева М. Л. Лимбические механизмы переключения (гиппокамп и миндалина).— М.: Наука, 1978.— 102 с.
15. Рытикова Л. С. Дифференцирование двух пищевых условных рефлексов по месту осуществления инструментальной реакции у кроликов с повреждением дорсального гиппокампа // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 1.— С. 15—19.
16. Симонов П. В. Эмоциональный мозг.— М.: Наука, 1981.— 212 с.
17. Фонберг Е. Роль миндалевидных ядер в поведении животных // Рефлексы головного мозга.— М.: Наука, 1965.— С. 382—390.
18. Чайченко Г. М., Богач П. Г., Макачук Н. Е. Роль ядер миндалины в пищевых и оборонительных условных рефлексах у крыс // Журн. высш. нерв. деятельности.— 1982.— 32, № 3.— С. 426—431.
19. Чайченко Г. М. Функциональная гетерогенность лимбических структур мозга в организации пищевого и оборонительного поведения // Успехи физиол. наук.— 1985.— 16, № 1.— С. 62—75.
20. Чепурнов С. А., Чепурнова Н. Е. Миндалевидный комплекс мозга.— М.: Изд-во Москов. ун-та, 1981.— 253 с.
21. Черкес В. А. Передний мозг и элементы поведения.— Киев: Наук. думка, 1978.— 173 с.
22. Fifkova E., Marsala J. Stereotaxic atlas for the cat, rabbit and rat // Electrophysiological methods in biological research. Prague, 1960.— P. 426—467.
23. Jacobs B. L., Mc Ginty D. J. Participation of the amygdala in complex stimulus recognition and behavioral inhibition: evidence from unit studies // Brain Res.— 1972.— 36, N 2.— P. 431.
24. Sarter M., Markowitsch H. J. Involvement of the amygdala in learning and memory: a critical review with emphasis on anatomical relations // Behav. Neurosci.— 1985.— 99, N 2.— P. 342—380.

Ин-т физиологии Киев. ун-та им. Т. Г. Шевченко
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Поступила 03.03.88

УДК 612.172.014.423.615.214.2

Инотропное действие хлорпромазина на предсердие лягушки

И. А. Юрвичюс, Д. П. Заблоцкайте, Г. Н. Хмель-Дунай

Значительную роль в регуляции сокращений сердечной мышцы играют ионы кальция. Внутриклеточная концентрация ионов кальция в основном регулируется саркоплазматическим ретикулумом и сарколеммой, имеющей три кальций-транспортирующие системы: кальциевые каналы, натрий-кальциевую обменную систему и Ca^{2+} -АТФазу [3, 4]. При регуляции внутриклеточной концентрации кальция возникают обратные связи — активность кальций-транспортирующих систем зависит от концентрации ионов кальция в цитоплазме. Образование таких обратных связей в основном осуществляется благодаря формированию кальций-кальмодулинового комплекса [5, 7].

Для определения роли кальмодулина в физиологических процессах используют вещества, которые, связываясь с кальмодулином, подавляют его активность или препятствуют активации кальмодулин-зависимых ферментов. Эти вещества, так называемые ингибиторы кальмодулина, принадлежат к разным группам фармакологически активных

агентов. Наиболее активными из них являются нейролептики — производные фенотиазина [8]. Предварительные данные об исследовании одного из них — хлорпромазина — были опубликованы ранее [1].

Цель настоящей работы — исследование действия хлорпромазина (аминазина) на силу сокращения и кальциевый ток предсердия лягушки.

Методика

Эксперименты были проведены на предсердии лягушки *Rana ridibunda*. Во всех опытах препараты стимулировали прямоугольными импульсами тока частотой 0,1 Гц, продолжительностью 10 мс, амплитудой в 1,5 раз превышающей пороговую. Для регистрации механической активности из изолированного предсердия препарировали вдоль волокон полоски около 3×1 мм². Один конец полоски фиксировали неподвижно, второй — крепили на конце механотрона 6МХ 2Б в проточной камере вместимостью 1 мл. Модифицированный раствор Рингера имел состав (ммоль/л): NaCl — 110; KCl — 2,5; CaCl₂ — 1,8; глюкоза — 5,5; трис-HCl — 10; pH 7,6–7,7; температура 18°–20 °С. В работе использовали хлорпромазин (фирма «Serva», ФРГ).

Ионные токи регистрировали на изолированных трабекулах предсердия лягушки. Препарат диаметром 90–130 мкм и длиной 3–5 мм помещали в перфузионную камеру с двойным сахарозным мостиком. Тестирующий отсек камеры шириной 150 мкм перфузировали экспериментальным раствором, отсеки сахарозных мостиков — раствором 240 ммоль/л сахарозы, приготовленном на бидистиллированной воде. Крайние отсеки заполняли раствором, содержащим 120 ммоль/л хлористого калия. Для фиксации потенциала и регистрации ионных токов использовали электронную систему CES-1100, MES-7101 (Япония). При регистрации кальциевого тока натриевый ток блокировали тетродотоксином (10^{-6} моль/л, фирмы «Sankyo», Япония). Для измерения ионных токов использовали деполяризующие ступеньки потенциала длительностью 300 мс. Амплитуду кальциевого тока измеряли от значения выходящего тока в конце ступеньки потенциала до максимального значения входящего тока.

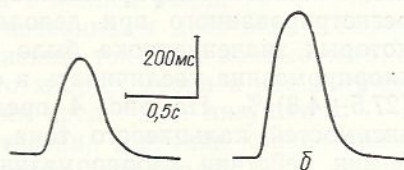
Результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены записи силы сокращения предсердия лягушки, сокращающегося в изометрическом режиме, в контроле (а) и после 15-минутного воздействия (б) хлорпромазина (10^{-5} моль/л). Изменение силы сокращения во времени под действием хлорпромазина (10^{-5} моль/л) представлено на рис. 2, а. Сила сокращения под дейст-

Рис. 1. Механограммы сокращений полоски предсердия:

а — контроль, б — после 15-минутного воздействия хлорпромазином (10^{-5} моль/л). Масштаб: 0,5 с и 200 мГ.



вием ингибитора кальмодулина увеличивалась и в среднем, по результатам 6 экспериментов, после 15 мин составляла $(129 \pm 4,8)$ % исходного значения.

Влияние хлорпромазина на силу сокращения было исследовано в диапазоне концентраций 10^{-7} – 10^{-4} моль/л. Предсердные полоски перфузировали раствором, содержащим хлорпромазин, концентрацию которого увеличивали последовательно десятикратно, время воздействия — по 30 мин.

При перфузии предсердных полосок раствором, содержащим хлорпромазин в концентрациях 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} моль/л, сила сокращения увеличивалась в среднем до $(114,7 \pm 2,4)$ %, $(133,5 \pm 4,7)$ %, $(147,3 \pm 9,3)$ % соответственно по сравнению с контролем (рис. 2, б). Последующее увеличение концентрации хлорпромазина до 10^{-4} моль/л при-

вело к уменьшению силы сокращения, а к 30-й минуте она составила $(104,6 \pm 12,9)$ % исходного значения. При более длительной перфузии полосок хлорпромазином в концентрации 10^{-4} моль/л сила сокращения продолжала понижаться и к 60-й минуте равнялась нулю. Одновременно наблюдали появление контрактуры полоски. Уменьшение силы сокращения до полного исчезновения последнего наблюдали и при отмывании предсердных полосок нормальным физиологическим раствором после 30 мин действия хлорпромазина (10^{-4} моль/л).

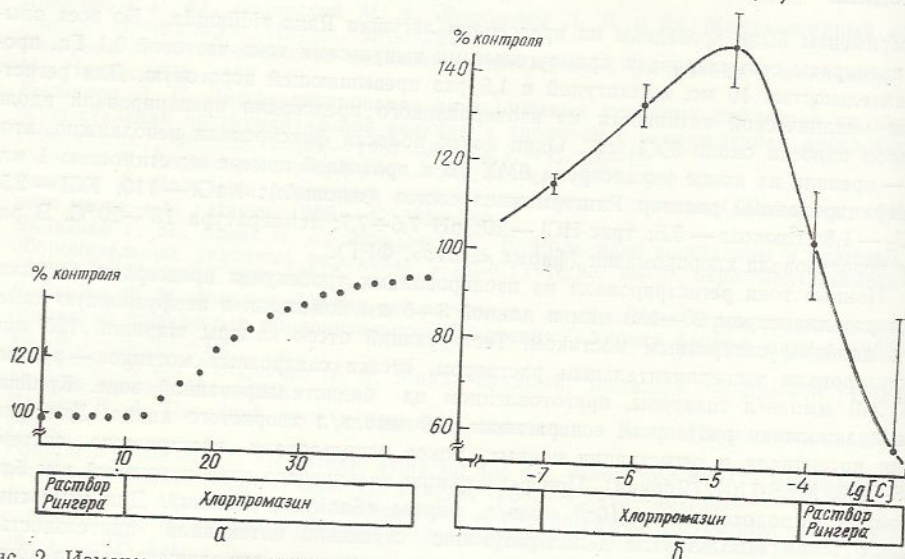


Рис. 2. Изменение силы сокращения полоски предсердия в зависимости от продолжительности действия (а) и концентрации (б) раствора хлорпромазина. За 100 % принята сила сокращения в контроле.

С целью изучения механизма положительного инотропного действия хлорпромазина было исследовано его влияние на кальцевый ток. При этом быстрый входящий натриевый ток блокировали тетродотоксином (10^{-6} моль/л). На рис. 3 показаны записи Са-тока, зарегистрированные в ответ на деполяризующую ступеньку потенциала (мембранный потенциал изменялся на 70 мВ от уровня потенциала покоя), до и после 7 мин действия хлорпромазина (10^{-5} моль/л). Видно, что Са-ток под влиянием хлорпромазина увеличивается. Амплитуда Са-тока, зарегистрированного при деполяризующих ступеньках потенциала, при которых значение тока было максимальным в норме, под действием хлорпромазина увеличилась в среднем, по данным 8 экспериментов, на $(27,5 \pm 4,8)$ %. На рис. 4 представлены графики вольт-амперных зависимостей кальцевого тока, зарегистрированного в норме и после 7 мин действия хлорпромазина (10^{-5} моль/л). Под действием хлорпромазина наблюдались увеличение максимального значения тока и параллельно сдвиг нисходящей части вольт-амперной кривой в сторону более отрицательных потенциалов.

Наши исследования показали, что характер изменения силы сокращения полосок предсердия лягушки под действием хлорпромазина зависит от концентрации этого производного фенотиазина. Хлорпромазин в концентрациях от 10^{-7} до 10^{-5} моль/л увеличивал силу сокращения. Максимальный положительный инотропный эффект хлорпромазина наблюдали при его концентрации 10^{-5} моль/л, сила сокращения при этом увеличивалась на 47,3 % по сравнению с исходным значением. Хлорпромазин в концентрации 10^{-4} моль/л вызывал уменьшение силы сокращения и появление контрактуры.

В регуляции сокращения миокарда значительную роль играет входящий кальцевый ток. Оказалось, что хлорпромазин в концентрации 10^{-5} моль/л увеличивает амплитуду Са-тока на 27,5 %. Это, по-види-

тому, является определяющим фактором положительного инотропного действия ингибитора кальмодулина — хлорпромазина. Увеличение амплитуды кальциевого тока и связанный с этим положительный инотропный эффект в миокарде могут быть обусловлены повышением содержания цАМФ в сердечных клетках в результате подавления хлорпромазином активности фосфодиэстеразы, вызванного кальмодулином [6].

Отрицательный инотропный эффект хлорпромазина (10^{-4} моль/л) можно объяснить как прямым блокирующим действием производного

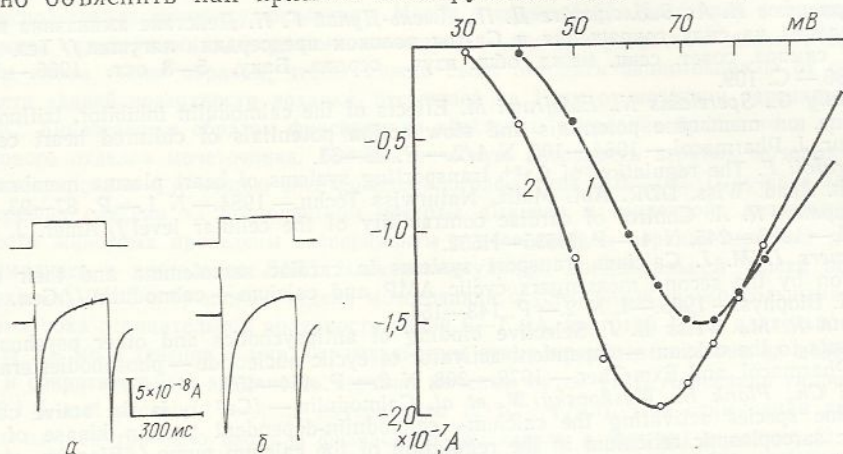


Рис. 3. Запись входящего Са-тока, возникающего в ответ на деполаризационный тест-толчок ($V_T = 70$ мВ):

а — в контроле, б — после 7-минутного действия хлорпромазина.

Рис. 4. Вольт-амперные характеристики входящего Са-тока при действии хлорпромазина.

фенотиазина на входящие натриевые и кальциевые токи, так и уменьшением проводимости кальциевых каналов в результате значительного увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , вследствие ингибирования хлорпромазином кальмодулин-зависимой активности кальциевого насоса сарколеммы. Появление контрактуры сердечной мышцы может служить косвенным подтверждением повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция.

Вкайли и соавт. [2], исследовавшие действие ингибитора кальмодулина — трифлюоперазина на культуре клеток сердца эмбриона цыпленка, установили, что трифлюоперазин в концентрации 10^{-4} моль/л — $5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л подавляет медленные потенциалы действия, в генерации которых принимает участие кальциевый ток. Эти данные согласуются с нашими результатами в том, что хлорпромазин в концентрации 10^{-4} моль/л уменьшает силу сокращения предсердия лягушки.

Таким образом, производные фенотиазина в низких концентрациях увеличивают Са-ток и силу сокращения миокарда, а в высоких (10^{-4} моль/л и более) — уменьшают Са-ток (медленных потенциалов действия) и подавляют силу сокращения. Трудно определить, какой из этих противоположных направленных эффектов связан с подавлением производными фенотиазина активируемых кальмодулином процессов. Не исключено, что разные концентрации агента вызывают противоположные эффекты, влияя на разные кальмодулин-зависимые процессы.

INOTROPIC EFFECT OF CHLORPROMAZINE ON THE FROG ATRIUM

J. A. Jurevičius, D. P. Zablockaitė, G. N. Hmel-Dunaj

The chlorpromazine, a calmodulin inhibitor, has been studied for its action on the contraction force and calcium current of the frog atrium fibres. Chlorpromazine (10^{-5} mol/l) was observed to induce maximal increase of the contraction force that 30 min after the agent action amounted to (47.3 ± 9.3) % of control. The high concentration of chlorpro-