

Исследование механизма действия дибазола на сократительную и электрическую активность гладкой мышцы воротной вены

Дибазол применяют для лечения больных гипертонической болезнью с гипокинетическим типом кровообращения, а также для купирования гипертонических кризов [5, 6, 8]. Гипотензивный эффект препарата обусловлен уменьшением сердечного выброса с расширением периферических сосудов [4, 7]. Хотя клиническим аспектам применения дибазола посвящено много исследований, механизм его действия на гладкие мышцы кровеносных сосудов не изучен.

В нашей работе приведены результаты исследований действия дибазола на сократительную и электрическую активность гладких мышц воротной вены.

Методика

Опыты проведены на продольных мышечных полосках воротной вены кролика с помощью модифицированного метода одинарного сахарозного мостика [1], используемого для отведения электрической активности гладкомышечных клеток (ГМК). Одновременно регистрировали сократительную активность с помощью механотрона. Раствор Кребса, условия опыта, а также способ регистрации электрической и сократительной активности ГМК воротной вены описаны нами ранее [3].

В опытах с гиперкалиевым раствором концентрацию K^+ увеличивали добавлением к раствору Кребса необходимого количества сухой соли KCl .

В экспериментах использованы дибазол ($5 \cdot 10^{-6}$ — 10^{-4} моль/л) и норадреналин (10^{-6} моль/л).

Результаты и их обсуждение

Для ГМК воротной вены характерна спонтанная электрическая активность. Потенциалы действия (ПД), генерируемые мышечными клетками, имеют кальциевую природу [10, 11]. Входящие в клетку во время генерации ПД Ca^{2+} участвуют в активации фазных сокращений, при достаточной частоте суммирующихся в тетанический тонус. При длительной деполяризации мышечные клетки развивают стойкое сокращение, которое связывают со входом Ca^{2+} через потенциалуправляемые неинактивирующиеся кальциевые каналы. Кроме того, ионы кальция могут входить в клетку через рецепторуправляемые кальциевые каналы [9]. Поэтому для выяснения механизма действия дибазола мы исследовали его влияние на спонтанную и вызванную электрическую и сократительную активности, на сокращение, вызываемое гиперкалиевой деполяризацией и на электрические и сократительные реакции, вызываемые норадреналином.

Дибазол ($5 \cdot 10^{-6}$ — 10^{-5} моль/л) вызывал уменьшение тетанического тонуса мышцы из-за уменьшения частоты фазных сокращений. При увеличении концентрации дибазола до $5 \cdot 10^{-5}$ — 10^{-4} моль/л наблюдали гиперполяризацию мембраны до 5 мВ, а также полное угнетение спонтанных ПД и сопровождающих их фазных сокращений, что приводило к расслаблению мышечной полоски (рис. 1, а). Гиперполяризация сопровождалась уменьшением сопротивления мембраны. После угнетения спонтанных ПД дибазолом ГМК воротной вены все еще сохраняют способность на протяжении 3—5 мин генерировать ПД, сопровождающиеся фазными сокращениями в ответ на раздражение электрическим током (рис. 1, б, 1). Результаты этих экспериментов указывают на возможное блокирование дибазолом быстрых кальциевых каналов, в ре-

зультате чего прекращается генерация ПД. Однако не исключено, что угнетению ПД способствует также увеличение калиевой проводимости мембраны при действии дибазола, о чем свидетельствуют гиперполяризация и уменьшение сопротивления мембраны. Гиперполяризация устраняет стационарную инактивацию быстрых калиевых каналов, которые также могут существенно затруднять генерацию ПД [2].

В следующей серии экспериментов исследовали влияние дибазола на сокращение, вызванное гиперкалиевым раствором. Увеличение концентрации K^+ в растворе Кребса до 80 ммоль/л приводило к деполяризации мембраны ГМК, в начале которой наблюдалось значительное учащение ПД, что сопровождалось суммацией фазных сокращений мышечной полоски. Эти изменения электрической и сократительной активности сменялись стойкой деполяризацией и тоническим сокращением мышечной полоски (рис. 2, а). На 2—3-й ми-

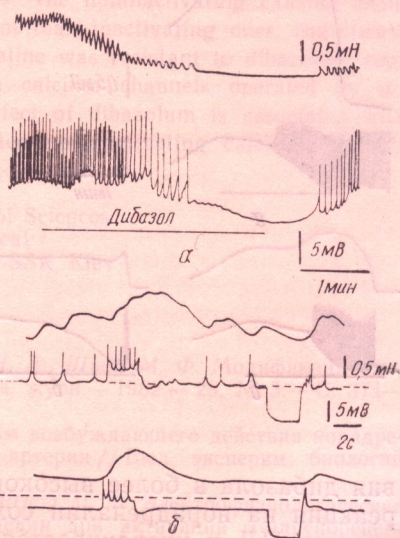


Рис. 1. Действие дибазола ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) на сократительную и электрическую активность гладкомышечных клеток воротной вены:

а — действие дибазола на спонтанную сократительную и электрическую активность (запись на диаграммной ленте КСП-4); б — кат- и анеэлектротонические потенциалы, зарегистрированные в нормальном растворе Кребса (1) и на 3-й минуте действия дибазола (2), запись с экрана осциллографа. На этом и последующих рисунках верхняя запись — сократительная, нижняя — электрическая активность. Чертой обозначено время действия дибазола. Пунктирная линия — исходный уровень потенциала покоя.

нута действия дибазола (10^{-4} моль/л) спонтанная активность полностью угнеталась и увеличение концентрации K^+ в растворе Кребса до 80 ммоль/л также приводило к стойкой деполяризации мембраны, одна-

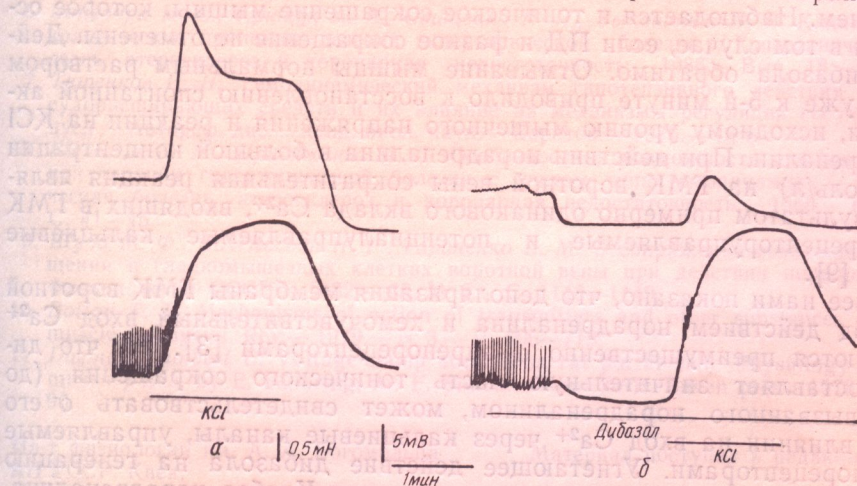


Рис. 2. Реакция мышечной полоски на увеличение K^+ в растворе Кребса (80 ммоль/л): а — в нормальном растворе Кребса; б — на фоне действия дибазола (10^{-4} моль/л). Чертой обозначено время действия дибазола и гиперкалиевого раствора.

ко тонического сокращения не наблюдалось. Значительно уменьшались продолжительность серии ПД в начале калиевой деполяризации и сопровождающее ее фазное сокращение мышцы (рис. 2, б). При более длительном действии дибазола (5—7 мин) гиперкалиевый раствор приводил только к стойкой деполяризации мембраны, а ПД, фазного и тонического сокращений не наблюдалось. Эти результаты свидетельству-

ют о блокирующем действии дибазола на потенциалуправляемый вход Ca^{2+} в ГМК воротной вены. При этом неинактивирующиеся кальциевые каналы, по-видимому, более чувствительны к дибазолу, чем инактивирующиеся.

Проведено также исследование действия дибазола на реакции ГМК воротной вены, вызванные норадреналином. Норадреналин (10^{-6} моль/л) вызывал деполяризацию мембраны до 7 мВ, значительное учащение спонтанных ПД и суммацию фазных сокращений, что приводило к увеличению тетанического сокращения. Стойкая деполяризация

ГМК воротной вены сопровождалась тоническим сокращением мышцы (рис. 3, а). Дибазол ($5 \cdot 10^{-6}$ — $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) не оказывал выраженного эффекта на реакции ГМК, вызванные норадреналином. На рис. 3, б показана реакция ГМК на норадреналин на 4-й минуте дейст-

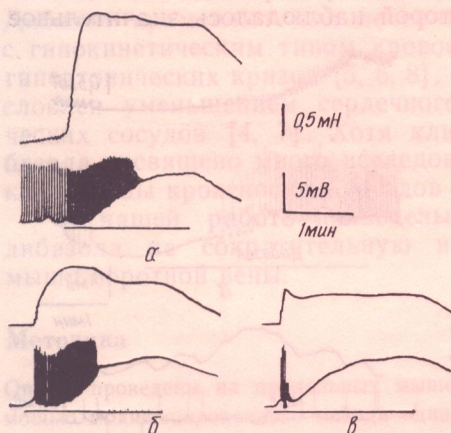


Рис. 3. Реакция мышечной полоски на действие норадреналина (10^{-6} моль/л):

а — в нормальном растворе Кребса, б, в — на 4-й и 10-й минуте действия дибазола (10^{-4} моль/л) соответственно. Чертой обозначено время действия норадреналина.

вия дибазола в более высокой концентрации (10^{-4} моль/л). Видно, что реакция на норадреналин сохраняется, однако несколько уменьшается частота ПД и укорачивается серия ПД в начале деполяризации, что приводит к уменьшению фазной компоненты сокращения. Заметно уменьшается и тоническое сокращение мышцы. На рис. 3, в показана реакция на норадреналин той же мышечной полоски на 10-й минуте действия дибазола. Небольшая серия ПД сопровождается фазным сокращением. Наблюдается и тоническое сокращение мышцы, которое остается и в том случае, если ПД и фазное сокращение не отмечены. Действие дибазола обратимо. Отмывание мышцы нормальным раствором Кребса уже к 5-й минуте приводило к восстановлению спонтанной активности, исходному уровню мышечного напряжения и реакции на КС1 и норадреналин. При действии норадреналина в большой концентрации (10^{-6} моль/л) на ГМК воротной вены сократительная реакция является результатом примерно одинакового вклада Ca^{2+} , входящих в ГМК через рецепторуправляемые и потенциалуправляемые кальциевые каналы [9].

Ранее нами показано, что деполяризация мембраны ГМК воротной вены под действием норадреналина и хемочувствительный вход Ca^{2+} управляются преимущественно α_1 -адренорецепторами [3]. То, что дибазол оставляет значительную часть тонического сокращения (до 25 %), вызванного норадреналином, может свидетельствовать о его слабом влиянии на вход Ca^{2+} через кальциевые каналы, управляемые α_1 -адренорецепторами. Угнетающее действие дибазола на генерацию ПД менее выражено при наличии в растворе Кребса норадреналина. Это может быть связано как с отсутствием гиперполяризации мембраны в этих условиях, так и с возможным прямым угнетающим действием норадреналина на быстрый выходящий калиевый ток [2].

Таким образом, результаты экспериментов позволяют предположить, что сосудорасширяющий эффект дибазола связан с его блокирующим действием преимущественно на потенциалуправляемые неинактивирующиеся кальциевые каналы мембраны мышечных клеток.

STUDY OF DIBAZOLUM ACTION MECHANISM
ON CONTRACTILE AND ELECTRICAL ACTIVITY
OF SMOOTH MUSCLE IN THE PORTAL VEIN

The effects of dibazolum on spontaneous electrical and contractile activities as well as on the reactions evoked by hyperpotassium solution and noradrenaline were studied in smooth muscle of rabbit portal vein. It was shown that dibazolum blocked the potential-operated influx Ca^{2+} into smooth muscle cells. The noninactivating calcium channels were found to be more sensitive to dibazolum than inactivating ones. Significant part of the tonic contraction induced by noradrenaline was resistant to dibazolum suggesting its weak effect on Ca^{2+} influx through calcium channels operated by α_1 -adrenoceptors. It is supposed that vasodilative effect of dibazolum is associated with blocking the influx Ca^{2+} through potential-operated noninactivating calcium channels into smooth muscle cells.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Kiev; A. A. Bogomoletz Medical
Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. Бурый В. А., Гурковская А. В. Ионный механизм возбуждающего действия норадреналина на гладкомышечные клетки легочной артерии // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1983.— 95, № 3.— С. 8—11.
3. Гурковская А. В., Казак Л. И., Чекуман И. С., Шуба М. Ф. Электрофизиологические исследования сопряжения возбуждения-сокращения при активации α -адренорецепторов в гладких мышцах кровеносных сосудов // Там же.— 1986.— 102, № 12.— С. 655—657.
4. Жмуркин В. П. Классификация, патогенез, клиника и неотложная терапия кризов при гипертонической болезни.— М.: Медицина, 1982.— 26 с.
5. Заноздра Н. С., Кришук А. А. Фармакотерапия гипертонической болезни.— Киев: Здоров'я, 1983.— 112 с.
6. Заноздра Н. С., Кришук А. А., Свищенко Е. П., Выхованюк И. В. Клинико-фармакологические принципы лечения гипертонической болезни // Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность.— 1986.— Вып. 18.— С. 39—46.
7. Тюренков И. Н. Гемодинамический механизм гипотензивного действия новых сосудорасширяющих средств и их влияние на механизмы регуляции сосудистого тонуса // Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Саратов.— 1976.— 16 с.
8. Шепотин Б. М., Присяжнюк М. С. Особенности и возможности дифференцированной терапии гипертонической болезни с учетом типа гемодинамики // Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность.— 1985.— Вып. 17.— С. 41—45.
9. Шуба М. Ф., Кочемасова Н. Г., Тараненко В. М. О сопряжении возбуждения-сокращения в гладкомышечных клетках воротной вены при действии норадреналина // Физиол. журн. СССР.— 1982.— 58, № 8.— С. 1143—1149.
10. Bolton T. B. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle // *Physiol. Rev.*— 1979.— N 3.— P. 606—718.
11. Daemers-Lambert C. Voltage-clamp studies on rat portal vein. *Physiology of smooth muscle* / Eds. by E. Bülbiring, M. F. Shuba.— New York: Raven press, 1976.— P. 83—90.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев;
Киев. мед. ин-т им. акад. А. А. Богомольца
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил в редакцию 10.11.87