

УДК 577.1

МЕХАНОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ СКОРОТЛИВОЇ АКТИВНОСТІ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ САЕСУМ ЩУРА ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ДІЇ КАЛІКСАРЕНУ С107 *IN VIVO*

¹Цимбалюк О.В., ²Родік Р.В., ²Кальченко В.І., ³Костерін С.О.

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

²Інститут органічної хімії НАН України

³Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України,

e-mail: otsimbal@univ.kiev.ua

Надійшла до редакції 12.12.2009

У роботі досліджено вплив хронічного ін'єктування каліксарену С107 (попередньо встановлена здатність пригнічувати активність Na^+, K^+ -АТФ-ази) і його фрагменту МЗ на кінетичні параметри скоротливої активності гладеньких м'язів саесум щурів. За аналогічних умов, ефект каліксарену С107 порівнювали з інгібітором Na^+, K^+ -АТФ-ази убаїном. Згідно з методом кінетичного аналізу, визначали нормовані максимальні швидкості окремо періодів скорочення та розслаблення (V_{nc} та V_{nr} , відповідно) скоротливих відповідей на ацетилхолін (10мкМ) і гіперкалієву деполяризацію (80 мМ). Встановлено, що в умовах хронічного впливу убаїну не змінює кінетичні параметри скоротливих відповідей. На відміну від убаїну, каліксарен С107 та його фрагмент МЗ ефективно пригнічують V_{nr} . Такі результати свідчать, що дія каліксарену С107 на м'язи не обмежується інгібуванням Na^+, K^+ -АТФ-ази.

Ключові слова: гладенькі м'язи, саесум, нормовані максимальні швидкості фаз скорочення і розслаблення, Na^+, K^+ -АТФ-аза, убаїн, каліксарен С107.

ВСТУП

Натрієва помпа плазматичної мембрани, головною функціональною частиною якої є Na^+, K^+ -АТФ-аза (КФ 3.6.3.9), - білковий комплекс, що забезпечує підтримання трансмембранного градієнту іонів Na^+ та K^+ і залучений до вторинного транспорту глюкози та амінокислот [1]. У останнє десятиріччя було доведено, що крім безпосередньої участі у формуванні мембранного потенціалу спокою, цей фермент також виконує роль трансдуктора сигналів від ендогенних убаїноподібних стероїдів (убаїну, дігосину, маринобуфогеніну тощо), регулюючи експресію багатьох генів [2-4]. Збільшення концентрації цих сполук (понад 0,9 нМ у плазмі крові) супроводжується розвитком ряду патологічних станів організму, таких як гіпертензія, гіпертрофія міокарду і кардіоміопатія, серцева недостатність, порушення водно-сольового гомеостазу та цироз печінки [5-6]. Разом з цим, у медичній практиці для корекції, зокрема, серцевої недостатності, використовуються препарати на основі убаїну та дігосину. Тому на сьогодні надзвичайно актуальним є питання розробки і дослідження властивостей нових фармакологічних засобів корекції функціонування натрієвої помпи, які не мали б побічних ефектів убаїну.

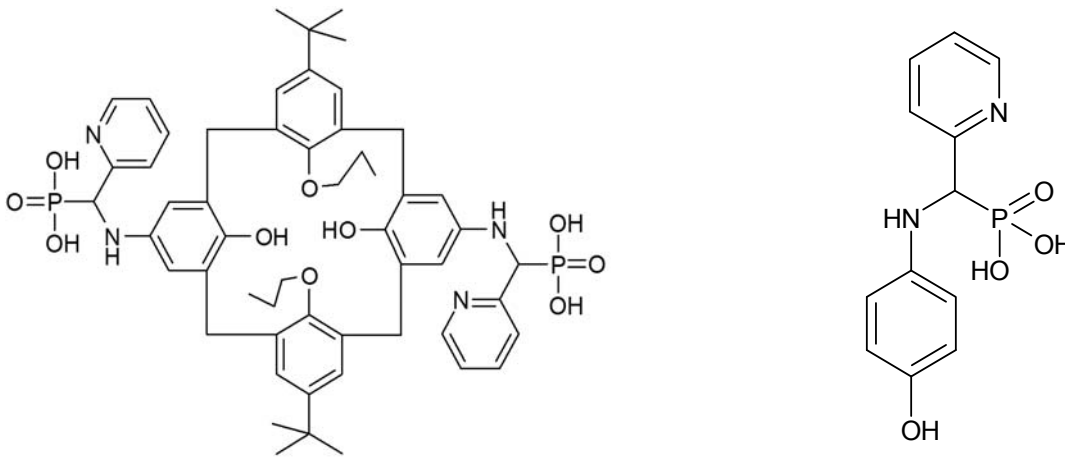
Перспективним базисом для створення фармакологічних речовин нового покоління зі спрямованою дією є, зокрема, каліксарени – макроциклічні чашоподібні сполуки, які містять високовпорядковані ліпофільні порожнини [7-10]. Для деяких з них показано здатність специфічно

модифікувати іон-транспортні системи плазматичної мембрани і внутрішньоклітинних органел. Зокрема, каліксарени С97, С99 та С107 (наведено шифри) були здатні більш ефективно, порівняно з убаїном, пригнічувати активність Na^+, K^+ -АТФ-ази плазматичної мембрани гладеньком'язових клітин матки свині, печінки щура та сперматозоїдів людини, але ці солуки не змінювали базальну Mg^{2+} -АТФ-азну активність; структурний фрагмент каліксарену С107 – сполука МЗ (наведено шифр) практично не впливала на активність Na^+, K^+ -АТФ-ази [11-14]. За умов хронічної дії в досліджах *in vivo* на препаратах плазматичних мембран гепатоцитів щура було показано здатність каліксарену С107 зберігати інгібіторні якості щодо Na^+, K^+ -АТФ-ази [15].

З метою з'ясування закономірностей впливу пригнічення натрієвої помпи каліксаренами на функціонування гладеньких м'язів (ГМ) ми вивчали дію каліксарену С107 та його структурної частини фрагменту МЗ на механокінетичні параметри викликаних ацетилхоліном та гіперкалієвою деполяризацією скорочень багатоклітинних препаратів кільцевих ГМ саесум щура.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Каліксарен С107 та його фрагмент сполуку МЗ синтезували та характеризували із використанням методів ядерного магнітного резонансу та інфрачервоної спектроскопії у відділі хімії фосфоранів Інституту органічної хімії НАН України (зав. відділу – член-кор. НАНУ проф. В.І.Кальченко). Структурні формули зазначених сполук наведено нижче:



Каліксарен С107: (5,17-ди(фосфоно-2-піридил-метил)аміно-11,23-ди-*трет*-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]-арен); **Сполука М3:** 4-гідроксианіліно(2-піридил)метилфосфонова кислота.

Як можна побачити із структурних формул, у випадку каліксарену С107 амінофосфонові групи на верхньому вінці макроциклу локалізовані на протилежних фенольних фрагментах каліксарену, а саме - в положеннях 5 та 17. Відзначимо, що каліксарен С107 складається як би із 3-х частин: каліксаренової „чаші” (молекулярна основа із 4-х циклічно розташованих бензольних кілець) і двох амінофосфонових груп, пов’язаних з фенольним фрагментом (еквівалент – сполука М3).

Хронічну дію підвищених концентрацій каліксарену С107 та, у порівняльному аспекті убаїну, досліджували на нелінійних білих щурах популяції віварію біологічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. За основу взято протокол дослідження, який було розроблено раніше для убаїну [16]. Експериментальні групи формували зі щурів-самців віком 6 – 8 тижнів. Тварин випадковим чином ділили на 5 груп: інтактні щури (група № 1); щури, яким ін’єктували фізіологічний розчин (0,9% NaCl) із вмістом неполярного розчинника диметилсульфоксиду (ДМСО) (група № 2); а також щури, яким ін’єктували розчини відповідних ефекторів, що були розведені в фізіологічному розчині: убаїн (група № 3); каліксарен С107 (група № 4); фрагмент М3 (група № 5).

Усі ін’єкційні розчини (групи тварин №№ 2 - 5) готували так, щоб вони містили ДМСО у концентрації 1% (оскільки каліксарен С107 та фрагмент М3 є нерозчинними у воді, тому їх маточні розчини й готували в ДМСО). Ін’єкції здійснювали внутрішньом’язово (об’єм одноразової ін’єкції – 50-100 мкл). Сумарна дія зазначених речовин тривала 6,5 місяців. Першого дня тваринам груп №№ 3, 4 і 5 було введено речовини у дозах (розрахованих на 1 кг ваги тварини): убаїн - 34 мкг/кг, каліксарен С107 - 46,3 мкг/кг, сполука М3 - 23,7 мкг/кг (у випадках усіх трьох груп використовували еквімолярні концентрації зазначених речовин, що відповідало значенню 45,8 нмоль/г ваги тварини) [16]. Потім щурам щодня протягом десяти тижнів вводили речовини у дозах

відповідно 27,8, 37,9 та 19,4 мкг/кг (еквімолярні концентрації – 36,3 нмоль/г ваги тварини). Наступні чотири місяці усім тваринам три рази на тиждень ін’єктували речовини у концентрації першого дня.

Скоротливу активність досліджували в ізометричному режимі на препаратах кільцевих м’язів сліпої кишки (саесум). Кільцеві смужки саесум (середній розмір - 1,5 x 10 мм), очищені від слизової оболонки, розміщували в робочій камері об’ємом 2 мл та з проточним розчином Кребса (швидкість протікання - 5 мл/хв.), термостатованій при 37°C. Мультиклітинному препарату надавали пасивний натяг (10 мН) і залишали на 1 годину (до появи спонтанних скорочень постійної амплітуди і частоти та скорочень, викликаних ацетилхоліном і гіперкалієвим розчином, з постійними механокінетичними параметрами). Реєстрацію сигналів проводили використовуючи електричний потенціометр Н339.

Для дослідів використовували розчин Кребса (мМ): 120,4 NaCl; 5,9 KCl; 15,5 NaHCO₃; 1,2 NaH₂PO₄; 1,2 MgCl₂; 2,5 CaCl₂; 11,5 глюкоза; рН розчину становив 7,4. При використанні ефективної концентрації ацетилхоліну (АХ) (10 мкМ) спершу готували його концентрований водний розчин (з розрахунку додавання 1% розчину речовини до кінцевого об’єму), аліквоту якого вносили в розчин Кребса до одержання потрібної концентрації. Гіперкалієвий розчин (ГКР, концентрація іонів К 80 мМ) готували шляхом ізотонічної заміни у вихідному розчині Кребса необхідної частини іонів Na на еквімолярну кількість іонів калію.

Оскільки в роботі передбачався аналіз скоротливих відповідей гладеньком’язових препаратів, одержаних з різних тварин, важливо було використовувати об’єктивні критерії для порівняння механокінетичних параметрів. Тому їх аналіз здійснювали відповідно до методу, описаного раніше [17]. У основу методу покладено трансформацію періодів скорочення та розслаблення, які являють собою S-подібні криві і математично можуть бути описані загальною формулою:

$$f = f_m \frac{\tau^n}{\tau^n + t^n},$$

де: f – миттєва (в момент часу t) сила, f_m – максимальна сила, τ – характеристичний час (чисельно дорівнює часу, в який спостерігається напівмаксимальне значення сили $1/2 f_m$), n – логарифмічний коефіцієнт крутизни механокінетичної кривої.

В процесі аналізу механокінетичних кривих здійснювали лінеаризацію фаз скорочення і розслаблення в координатах $\{\ln[(f_m - f)/f]; \ln t\}$. Час, в який досягається f_m , приймався початковою точкою відліку фази розслаблення $t = 0$; поточному значенню часу t відповідало значення миттєвої сили f . За фазу розслаблення приймали фрагмент скоротливої відповіді після досягнення єю f_m , а фазою скорочення вважали частину механограми від початку зміни сили до f_m .

Даний метод дозволяє розраховувати незалежні від f_m показники – нормовані на значення f_m максимальні швидкості розслаблення та скорочення (враховуючи відсутність принципових відмінностей між характером протікання фаз скоротливої відповіді м'язів) V_n :

$$V_n = \left| -\left(1/f_m\right) \left(df/dt\right) = \frac{(n-1)^{\frac{n-1}{n}} \cdot (n+1)^{\frac{n+1}{n}}}{4n\tau} \right|$$

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики із використанням програми OriginPro 8. Перевірку вибірок на їх приналежність до нормально розподілених генеральних сукупностей здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами двох вибірок використовували t -критерій Стьюдента для незалежних груп даних, у випадку одночасного порівняння більшої кількості вибірок – дисперсійний аналіз. У всіх випадках достовірними вважали результати за умови значення ймовірності P , менше 5% ($P < 0.05$). Результати представлені як середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього. Кількість дослідів n відповідає кількості тварин, досліджених у кожному випадку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наші попередні дослідження виявили, що каліксарен C107 володіє здатністю модифікувати скоротливу активність ГМ саесум щура, причому особливості його впливу не відтворювали ефектів, які спричиняв класичний інгібітор Na^+, K^+ -АТФ-ази убаїн [14].

Для з'ясування особливостей хронічного впливу підвищених концентрацій убаїну та каліксарену

C107 на функціонування ГМ кішківника було обрано класичні ефектори, які ефективно моделюють електро- та фармакомеханічне спряження збудження-скорочення. У першому випадку застосовували ізотонічний ГКР; він спричиняє скоротливу відповідь, головна частина якої обумовлюється іонами Ca^{2+} , що надходять до ГМК через потенціалкервані Ca^{2+} -канали L-типу [18]. Фармакомеханічне спряження моделювали використанням збуджувального медіатора АХ, рецептори до якого (M2 і M3 типу) представлені у мембрані ГМК [19].

У нашій попередній роботі було показано, що в умовах *in vitro* короткочасне аплікування (30 хв) каліксарену C107, як і убаїну (обидві сполуки в концентрації 10 мкМ), в однаковій мірі спричиняло пригнічення максимальної сили скорочень, викликаних АХ і ГКР [14]. В аналогічних умовах фрагмент M3 вірогідно, але слабкіше порівняно з C107, пригнічував амплітуду скорочення, індукованого ГКР і не впливав на цей параметр АХ-скорочення. Вартою уваги була здатність обох речовин (на відміну від убаїну) зменшувати значення параметра V_{nr} : така тенденція не залежала від джерела активаційного сигналу, але була вірогідно більш виражена у випадку АХ-викликаних скорочень.

Оскільки у випадку експериментів *in vivo* ми не могли об'єктивно порівнювати амплітуду скоротливих відповідей, у даній роботі було застосовано метод кінетичного аналізу [17]. Відповідно до цього методу для порівняння скоротливих відповідей використовували незалежні від максимальної сили скорочень параметри максимальних нормованих швидкостей періодів скорочення (V_{nc}) та розслаблення (V_{nr}).

Як видно з рис. 1А, скоротливі відповіді на аплікування ГКР гладеньком'язових препаратів, одержаних від тварин різних груп, відрізнялись за окремими кінетичними параметрами. Кінетичні параметри скорочень препаратів, отриманих від щурів груп №1 та №2 (інтактні і тварини, яким вводили 1% розчин ДМСО) не відрізнялись. Скорочення препаратів саесум щурів, яким вводили убаїн (група № 3), мали показники V_{nc} та V_{nr} , які статистично не відрізнялись від контрольних ($P > 0.05$). У випадку ГКР-викликаних скорочень препаратів від тварин групи №4 (оброблені каліксареном C107), то максимальна нормована швидкість періоду скорочення V_{nc} мала тенденції до зниження, які не були підтвердженні статистично ($87.1 \pm 14.6\%$, $n = 6$, $P > 0.05$), а відповідний показник для періоду розслаблення вірогідно знижувався ($58.8 \pm 14.5\%$, $n = 6$, $P < 0.05$). Присутність у організмі щурів фрагменту M3 супроводжувалась вірогідним зниженням показників як V_{nc} так і V_{nr} на $74.2 \pm 15.2\%$ ($n = 6$, $P < 0.05$) та $64.7 \pm 12.7\%$ ($n = 6$, $P < 0.05$) відповідно.

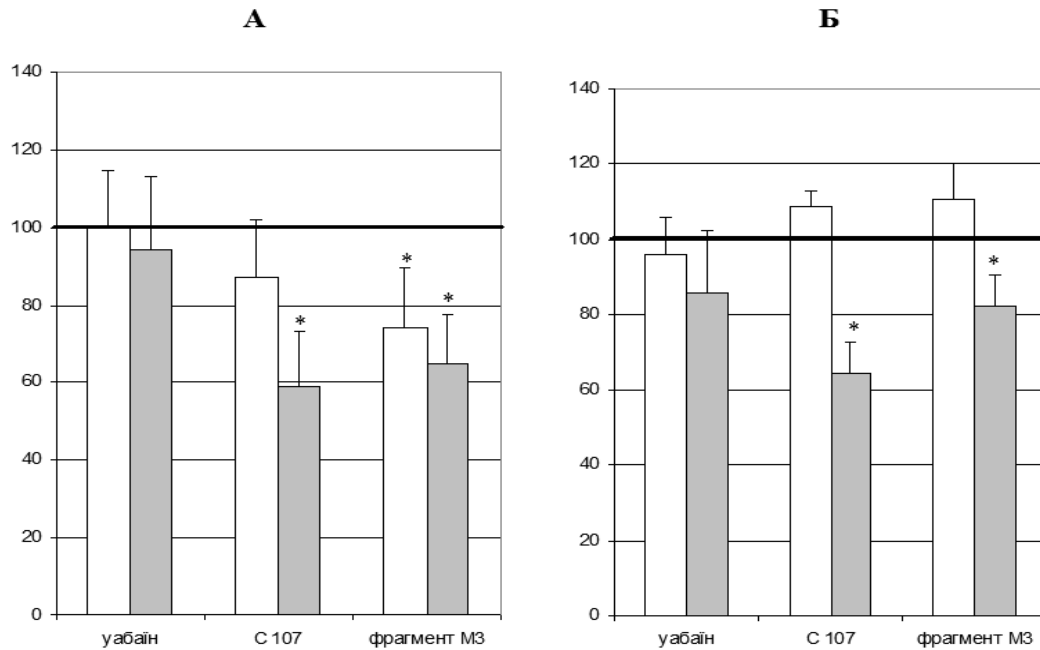


Рис. 1. Вплив уабайну, каліксарену С107 та його фрагменту М3 в умовах *in vivo* на механокінетичні параметри викликаних гіперкалієвим розчином (80 мМ) (А) та ацетилхоліном (10 мкМ) (Б) скорочень гладеньком'язових препаратів саесум щура: білі стовпці - максимальна нормована швидкість періоду скорочення, сірі стовпці – максимальна нормована швидкість періоду розслаблення ($M \pm m$, $n=6$).

Механокінетичні параметри розраховували із використанням методу [17]; за 100 % були прийняті контрольні значення відповідних параметрів.

Такі результати в умовах хронічної дії речовин *in vivo* переважно відтворюють тенденції змін скорочувальної функції саесум при їх аплікуванні *in vitro* [12, 14]. Так, короточасне внесення уабайну в омиваючий препарати розчин супроводжувалось вірогідним зниженням амплітуди ГКР-викликаних скорочень, однак параметри нормованих максимальних швидкостей обох періодів залишались без змін [12]. Разом з тим, за аналогічних умов каліксарен С107 і його структурний фрагмент М3 знижували не тільки амплітуду скорочень, але також і показники V_{nc} та V_{nr} [14].

Нормована максимальна швидкість V_{nc} АХ-індукованих скорочень препаратів, одержаних від тварин груп №3-5, не зазнавала змін порівняно з контролем (рис. 1Б). Показники V_{nr} цих скоротливих відповідей статистично вірогідно варіювали в різних групах: в групі №3 вони залишались на рівні контролю ($85.7 \pm 16.7\%$, $n=6$, $P > 0.05$), а в групах №4 і 5 знижувались до $64.3 \pm 8.3\%$ ($n=6$, $P < 0.05$) та $82.1 \pm 8.7\%$ ($n=6$, $P < 0.05$) відповідно. Такий ефект досліджених речовин цілком повторює тенденції результатів наших дослідів по їх короточасному аплікуванню на ізольованих смужках саесум [12, 14].

Можна міркувати про внутрішньоклітинні механізми, які призводять до зміни каліксареном С107 та його структурною частиною М3 швидкості періодів розслаблення скоротливих відповідей. Відомо, що фазний компонент ацетилхолін-викликаних скорочень вісцеральних гладеньких м'язів обумовлюється інозитолтрифосфат-залежним вивільненням Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулу. Співвідношення між фазним та тонічним компонентами супроводжується

зміною нормованої максимальної швидкості періоду розслаблення. Нами попередньо було показано [12], що каліксарен С99 (також здатний селективно і більш специфічно, ніж уабайн, інгібувати Na^+, K^+ -АТФ-азу) спричиняв аналогічну зміну V_{nr} яка, однак, усувалась в присутності блокатора інозитолтрифосфатних рецепторів саркоплазматичного ретикулу 2-АРВ. Тож у даному випадку також ймовірно, що крім здатності до інгібування Na^+, K^+ -АТФ-ази, каліксарен С107 може змінювати V_{nr} за рахунок модифікування вивільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо.

ВИСНОВКИ

Отже, якщо співставити результати попереднього дослідження з даними експериментів *in vivo*, то можна стверджувати, що обидві речовини (каліксарен С107 та його фрагмент М3) переважно (крім V_{nc} ГКР-скорочень групи №5) не впливають на показники нормованих максимальних швидкостей періоду скорочення ГКР- і АХ-викликаних скорочень, але ефективно пригнічують V_{nr} . Отже, як каліксарен С107, так і його структурна частина М3 зберігають свій специфічний, відмінний від уабайну, ефект на гладеньком'язові смужки саесум.

Література:

1. Xie Z., Cai T. Na^+K^+ -ATPase-Mediated Signal Transduction: From Protein Interaction to Cellular Function // Mol. Interv. - 2003. – Vol.3 (3). – P. 157-168.
2. Xie Z., Askari A. Na^+K^+ -ATPase as a signal transducer // Eur. J. Biochem. – 2002. – Vol.269. – P. 2434–2439.

3. Schoner W. Endogenous cardiac glycosides, a new class of steroid hormones // Eur. J. Biochem. – 2002. – Vol.269. – P. 2440-2448.
4. Kawamura A., Guo J., Itagaki Y., Bell C., Wang Y., Hauptert G.T., Magil Sh., Gallagher R.T., Berova N., Nakanishi K. On the structure of endogenous ouabain // PNAS. – 1999. – Vol.96. – P. 6654-6659.
5. Schoner W., Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2007. – Vol. 293. – P. C509-C536.
6. Bagrov A.Y., Shapiro J.I., Fedorova O.V. Endogenous Cardiotonic Steroids: Physiology, Pharmacology, and Novel Therapeutic Targets // Pharmacol. Rev. - 2009. – Vol.61(1). – P. 9-38.
7. Namor A.F., Pugliese A., Casal A.R. et al. // Phys. Chem. Chem. Phys. - 2000. - P. 4355-4360.
8. Gutsche C.D. Calixarenes Revisited // The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1998. – 220 p.
9. Arena G., Contino A., Gulino F.G. et al. // Tetrahedron Lett. 2000. – Vol. 41. - P. 9327-9330.
10. Pelizzi N., Casnati A., Friggeri A., Ungaro R. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. - 1998. - № 6. - P. 1307-1312.
11. Векліч Т.О., Шкрабак О.А., Костерін С.О., Родік Р.В., Черенок С.О., Бойко В.І., Кальченко В.І. Каліксарени С-97 та С-107 стимулюють вплив оубаїну на Na^+, K^+ -АТФ-азну активність у плазматичній мембрані гладеньком'язових клітин // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т.78, N 6. – С.53 – 63.
12. Цимбалюк О.В., Онуфрійчук О.В., Векліч Т.О., Черенок С.О., Кальченко В.І., Мірошніченко М.С., Костерін С.О. Порівняльне дослідження впливу оубаїну і каліксарен біс-гідроксиметилфосфонові кислоти на активність Na^+/K^+ -АТФази на міханокінетику процесу “скорочення-розслаблення” гладенького м'язу // Фізика живого. – 2006. – Т.14, № 1. – С. 53–72.
13. Векліч Т.О., Костерін С.О., Родік Р.В., Черенок С.О., Бойко В.І., Кальченко В.І. Вплив каліксаренфосфонових кислот на Na^+, K^+ -АТФ-азну активність в плазматичній мембрані гладеньком'язових клітин // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т. 78, №1. – С. 70–74.
14. Онуфрійчук О.В., Цимбалюк О.В., Мірошніченко М.С., Родік Р.В., Бойко В.І. Вплив каліксарену С107 та його фрагменту М3 на механокінектичні параметри процесу “скорочення-розслаблення” гладеньких м'язів саесум щура // Вісник ВДУ. – 2007. – Т. 62. – С. 10-15.
15. Цимбалюк О.В., Костерін С.О., Черенок С.О., Кальченко В.І. Порівняльне вивчення в дослідях *in vitro* та *in vivo* впливу каліксарену С107 та убаїну на Na^+, K^+ -АТФ-азну активність в плазматичних мембранах гепатоцитів щурів // Укр. біохім. журн. – 2010. – Т. 82, №4. – С.22-25.
16. Ren Y., Huang R., Lu Z. Ouabain at pathological concentrations might induce damage in human vascular endothelial cells // Acta Pharmacologica Sinica. – 2006. – Vol. 27 (2). – P. 165–172.
17. Burdya Th.V., Kosterin S.A. Kinetic analysis of smooth muscle relaxation. // Gen. Physiol. Biophys. - 1991. - №10. -P. 589–598.
18. Kuriyama H., Kitamura K., Itoh T., Inoue R. Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels // Physiological rew. - 1998. - Vol 78, № 3 – P.811 – 889.
19. T.B. Bolton, S.V. Prestwich, A.V. Zholos, D.V. Gordienko Excitation-contraction coupling in gastrointestinal and other smooth muscles // Ann. Rev. Physiol. – 1999. – Vol. 61. – P.85 – 115.

МЕХАНОКІНЕТИЧЕСЬКІ ПАРАМЕТРИ СОКРАТИТЕЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГЛАДКИХ М'ЯЗІВ САЕСУМ КРИСИ В УМОВАХ ХРОНІЧЕСЬКОГО ДІЙСТВА КАЛІКСАРЕНА C107 IN VIVO

Цимбалюк О.В., Родік Р.В., Кальченко В.І., Костерін С.А.

В роботі було вивчено вплив хронічного ін'єктування каліксарену С107 (для нього раніше встановлено здатність угнетати активність Na^+, K^+ -АТФ-ази) та його фрагмента М3 на кінетичні параметри сократительної активності гладких м'язів саесум криси. В аналогічних умовах ефект каліксарену С107 порівнювали з інгібітором Na^+, K^+ -АТФ-ази оубаїном. Згідно методу кінетичного аналізу, визначали нормовані максимальні швидкості окремих фаз скорочення та розслаблення (V_{nc} та V_{nr} , відповідно) сократительних відповідей на ацетилхолін (10 мкМ) та гіперкалієву деполаризацію (80 мМ). Встановлено, що в умовах хронічного впливу оубаїну не змінюються кінетичні параметри сократительних відповідей. В порівнянні з оубаїном, каліксарен С107 та його структурний фрагмент М3 ефективно угнетують V_{nr} . Такі результати свідчать про те, що дія каліксарену С107 на м'язи не обмежується інгібуванням Na^+, K^+ -АТФ-ази.

Ключові слова: гладкі м'язи, саесум, нормовані максимальні швидкості фаз скорочення та розслаблення, Na^+, K^+ -АТФ-аза, оубаїн, каліксарен С107.

THE MECHANOKINETICAL PARAMETERS OF CONTRACTILE ACTIVITY OF RAT CAECUM SMOOTH MUSCLES UNDER THE CONDITIONS OF CALIXARENE C107 CHRONIC ACTION IN VIVO

Tsymbalyuk O.V., Rodik R.V., Kalchenko V.I., Kosterin S.O.

Influence of chronic injection calixarene C107 (for its ability to decrease Na^+, K^+ -ATPase activity it was shown before) and its fragment M3 on the kinetic parameters of contractile activity of smooth muscles rats caecum was studied. In analogic conditions the effect of calixarene C107 and the inhibitor of Na^+, K^+ -ATPase ouabain was compared. Accordingly method of the kinetic analysis the normalized maximal rate separately of the contraction and relaxation phases (V_{nc} and V_{nr} , respectively) of contracting answers to the acetylcholine (10 μM) and high potassium solution (80 mM) were determined. It is shown that in the conditions of chronic influence of ouabain does not change the kinetic parameters of contractile answers. Unlike ouabain, calixarene C107 and its structural fragment M3 caused effective V_{nr} declining. Such results show that action of calixarene C107 on muscles is not only inhibition of Na^+, K^+ -ATPase.

Key words: smooth muscles, caecum, normalized maximal rate of the contraction and relaxation phases V_{nc} and V_{nr} , Na^+, K^+ -ATPase, ouabain, calixarene C107