

Н.В. Меленевська, М.С. Мірошниченко,
І.Б. Філіппов, Л.С. Холодна, М.Ф. Шуба

Дія клітинно-зв'язаного білка А золотистого стафілокока на гальмівні ефекти аденозинтрифосфату та оксиду азоту в гладеньких м'язах

Установлено, що иммуноактивная субстанция золотистого стафилококка – клеточно-связанный белок А (КСБА) деполаризует мембрану гладкомышечных клеток taenia coli, угнетает тормозное действие на них аденозинтрифосфата (АТФ) или уридинтрифосфата (УТФ) и нитропруссид натрия. В самом начале аппликации КЗБА гиперполяризация гладкомышечных клеток, вызванная АТФ или УТФ, увеличивается. Бактериальная субстанция усиливает, а со временем – угнетает никотиновое расслабление активированных гистамином гладких мышц. Начальный ответ угнетается блокатором NO-синтазы N^o-нитро-L-аргинином. КСБА угнетает тормозное действие АТФ (или нитропруссид натрия) на гистаминовое сокращение гладких мышц, но усиливает их холинэргическое возбуждение.

ВСТУП

Гальмівні та збуджувальні неадренергічні нехолінергічні і збуджувальні холінергічні нейрони вегетативної нервової системи відіграють важливу роль у контролі моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Через систему нейромедіаторів вони задіяні у гальмуванні – розслабленні (пурінергічному [2, 25, 26], NO-ергічному [8, 21, 27], VIP-ергічному [21], адренергічному [16]) і, відповідно, збудженні – скороченні (опосередковано через ацетилхолін [17, 29], тахікініни [18, 19]) гладеньких м'язів (ГМ). При інфікуванні організму бактеріями золотистого стафілокока ШКТ стає резервуаром цих антигенів, що призводить до розвитку різних його патологічних станів [13]. Було показано, що одна з відомих форм білка А золотистого стафілокока – очищений білок А, а також пептидоглікан [14] та ентеротоксини цих бактерій [6] впливають на процеси холінергічного збудження в ГМ кишечника та міометрія. Але зали-

шається відкритим питання механізмів їх дії на процеси гальмування в ГМ ШКТ і, зокрема, клітинно-зв'язаного білка А (КЗБА) – високоефективної за своїми імунологічними властивостями субстанції цих бактерій. Так, відома [15] здатність КЗБА стимулювати фагоцитарні та бактеріцидні властивості клітин-регуляторів гуморальної імунної відповіді – макрофагів. Ці клітини одними з перших включаються в процес формування клону імунокомпетентних клітин-ефекторів і значною мірою визначають інтенсивність майбутньої імунної реакції [10]. Є також дані [15] про те, що КЗБА може активувати продукцію регуляторних цитокінів: інтерлейкінів-1 та інтерлейкінів-2. Інтерлейкін-1, наприклад, як природній імуномодулятор бере участь у запуску практично всіх імунних реакцій. Одним із проявів його дії є здатність до експресії NO-синтази і підвищення вмісту NO в організмі, тим самим створюючи середовище для інгібіції бактеріальних

© Н.В. Меленевська, М.С. Мірошниченко, І.Б. Філіппов, Л.С. Холодна, М.Ф. Шуба

антигенів [12–14]. Йому притаманна також властивість індукувати синтез макрофагами та іншими клітинами організму простагландинів групи Е (ПРГЕ₂). Останні є посередниками між гормонами, нейропептидами з одного боку, та вторинними внутрішньоклітинними посередниками: іонами кальцію, цАМФ, цГМФ, інозитол-1,4,5-трифосфатом (InsP₃) – з іншого. ПРГЕ₂ впливає на експресію рецепторів на мембрані клітин до інтерлейкіну-1. За його участю інтерлейкін-1 підсилює продукцію кортикотропін-релізінг фактора клітинами гіпоталамуса, підвищує вміст адренкортикотропного гормону [3]. Також відомо [15], що КЗБА активує клітинний імунітет, стимулює утворення фактора некрозу пухлин *in vitro*, *in vivo*, підсилює цитотоксичну реакцію природних клітин-кілерів селезінки та периферичної крові. Цікавим є те, що ця бактеріальна субстанція формує стан гіперчутливості сповільненого типу, механізм виникнення якого пов'язаний із синтезом лейкоцитами фактора переносу імунної реактивності до цього антигена [11].

Метою наших досліджень було з'ясувати механізми дії КЗБА золотистого стафілокока на екзогенну аплікацію аденозинтрифосфату (АТФ), уридинотрифосфату (УТФ), нітропрусиду натрію та вивільнення нейромедіаторів гальмування в ГМ сліпої кишки (*taenia coli*) морської свинки.

МЕТОДИКА

Досліди проводили на мультиклітинних ізольованих препаратах повздожних ГМ сліпої кишки морської свинки. Зміни мембранного потенціалу спокою, спонтанної електричної активності визначали за допомогою методики модифікованого одинарного сахарозного містка [1]. Реєстрацію скорочень гладеньком'язових смужок, що перебували в ізометричному режимі проводили за допомогою електромеханічного перетворювача 6МХ-1С. Стимуляцію ви-

вільнення нейромедіаторів гальмування викликали подразненням інтрамурального нервового сплетення нікотинном (10 мкмоль/л) за наявності атропіну (10 мкмоль/л) – блокатора М-холінергічної збуджувальної синаптичної передачі. Нікотин аплікували на тонічному компоненті гістамінового (10 мкмоль/л) скорочення. Ефективність вивільнення нейромедіаторів гальмування оцінювали за амплітудою нікотинного розслаблення.

Перед проведенням дослідів КЗБА золотистого стафілокока у концентрації 10⁻⁶–10⁻³ мг/мл додавали безпосередньо до розчину Кребса, який містив (ммоль/л): NaCl – 120,4, KCl – 5,9, NaHCO₃ – 15,5, NaH₂PO₄ – 1,2, MgCl₂ – 1,2, CaCl₂ – 2,5, глюкоза – 11,2; рН 7,4.

Як гальмівні агенти було використано нітропрусид натрію (10 мкмоль/л; “Союзхимреактив”, Росія); АТФ (10 мкмоль/л), УТФ (10 мкмоль/л), фірми “Reanal”, (Угорщина), збуджувальними агентами були ацетилхолін хлорид (“Sigma”, США). Використовували блокатор NO-синтаз, N^ω-нітро-L-аргінін у концентрації 10 мкмоль/л (L-NNA; “Sigma”, США), очищений КЗБА, отриманий за розробленим методом [14].

Результати досліджень обробляли статистично з використанням середнього арифметичного та стандартної похибки (M±m) за допомогою критерію t Стьюдента. Розбіжності вважали достовірними при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показано [2, 25, 26], що нейромедіатором неадренергічного гальмування в ГМ ШКТ є АТФ, а також встановлено основні ланки проведення сигналу, починаючи від активації P2U-рецепторів до кальційзалежних калієвих каналів малої провідності. В наших експериментах (рис. 1,а) аплікація екзогенної АТФ у концентрації 10 мкмоль/л викликала короточасну гіперполяризацію

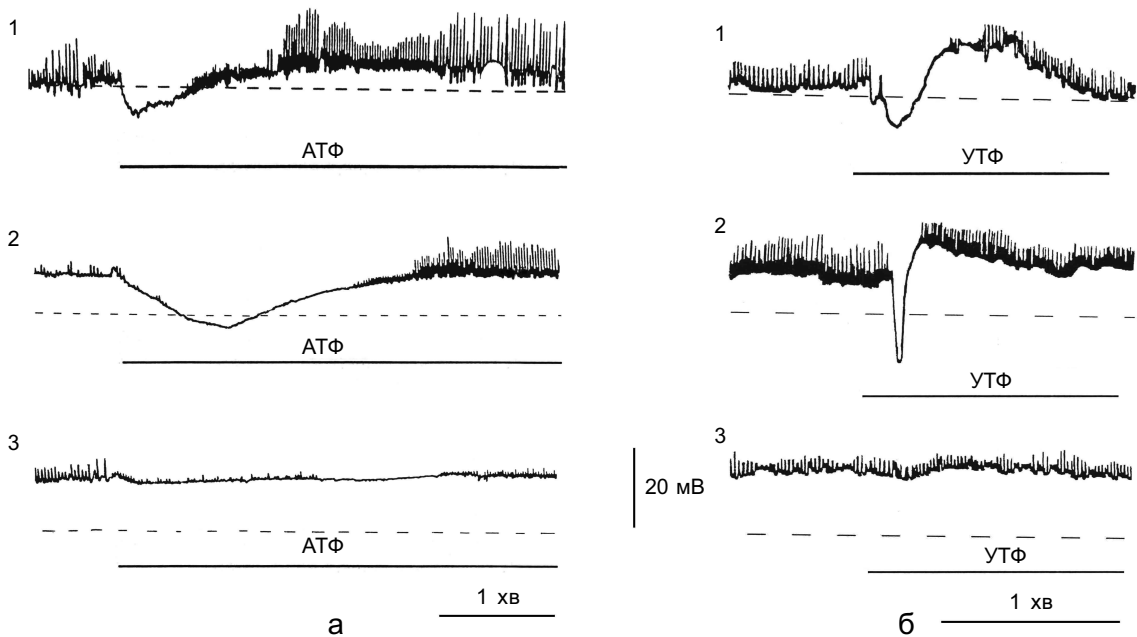


Рис. 1 Дія клітинно-зв'язаного білка А (10^{-4} мг/мл) на викликану аденозинтрифосфорною (а) та уридинтрифосфорною кислотою (б) гіперполяризацію мембрани гладеньком'язових клітин сліпої кишки морської свинки: 1 – контроль, 2 – на 5-та хвилини дії, 3 – 25-та хвилини дії. Тут і на рис. 2 та 3 пунктирною лінією показано вихідний рівень мембранного потенціалу гладеньком'язових клітин

(6–7 мВ, $n=14$) мембрани та пригнічення спонтанних потенціалів дії гладеньком'язових клітин (ГМК). При цьому не тільки відновлювалась, але й посилювалась спонтанна електрична активність. Відмивання м'язових препаратів розчином Кребса призводило до відновлення амплітуди та частоти спонтанних потенціалів дії. Слід зазначити, що згадана вище дія екзогенної АТФ з інтервалом 20–30 хв протягом 1,5 год була стабільною.

Після контрольних дослідів до розчину Кребса додавали КЗБА золотистого стафілокока. Було встановлено, що ця бактеріальна субстанція в концентрації 10^{-6} – 10^{-4} мг/мл викликала дозозалежну деполяризацію ГМК. Дослідження впливу КЗБА на гальмівну дію екзогенної АТФ проводили при концентрації субстанції 10^{-4} мг/мл як найбільш ефективної щодо деполяризуючої дії на мембрани ГМК (рис.2). Встановлено, що КЗБА на 5-й хвилині дії на фоні деполяризації (див. рис.1,а), величина якої становила $9 \text{ мВ} \pm 1,2 \text{ мВ}$ ($n=14$), підсилював

АТФ-викликане гальмування. Більш тривала аплікація КЗБА супроводжувалася наступним збільшенням деполяризації мембрани ГМК, рівень якої на 25-й хвилині стабілізувався і становив $13,4 \text{ мВ} \pm 1 \text{ мВ}$ ($n=14$). Як видно із рис. 1,а екзогенна АТФ за цих умов не викликала гіперполяризацію мембрани ГМК, але гальмувала спонтанну електричну активність. Відновлення здатності ГМК, у відповідь на аплікацію АТФ розвивати гіперполяризацію відбувалося на 25–30-й хвилині відмивання м'язових

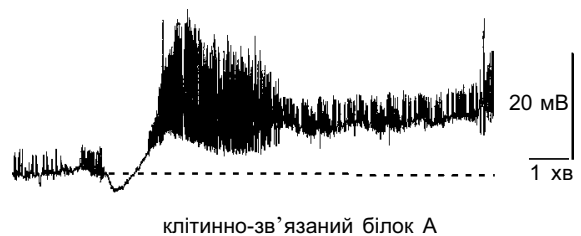


Рис. 2. Дія клітинно-зв'язаного білка А на рівень мембранного потенціалу та спонтанну електричну активність гладеньком'язових клітин сліпої кишки морської свинки

препаратів розчином Кребса. Відомо [22], що АТФ є активатором як іонотропних P2X-рецепторів, так і метаботропних P2U-рецепторів, тоді як УТФ взаємодіє тільки з останніми. Нами встановлено (див. рис. 1,б), що КЗБА на 5-й хвилині аплікації полегшував УТФ – викликане гальмування, пригнічуючи його на 25-й хвилині впливу. На 25–30-ту хвилину відмивання м'язових препаратів розчином Кребса здатність ГМК розвивати гіперполяризацію у відповідь на аплікацію УТФ відновлювалася. Наведені результати вказують на те, що вірогідно у посиленні КЗБА пуринергічного гальмування, викликаних дією екзогенних АТФ і УТФ, задіяні механізми активації метаботропних P2U-рецепторів мембрани ГМК.

Для вивчення здатності КЗБА модулювати дію іншого гальмівного медіатора – оксиду азоту на ГМ було використано донор останнього нітропрусид натрію. Наші дослідження показали (рис. 3, а), що додавання до розчину Кребса нітропрусиду натрію викликало гіперполяризацію мембрани ГМК. Заміна розчину, до складу якого входив нітропрусид натрію, на розчин Кребса призводила до усунення гіперполяризації та

відновлення спонтанної електричної активності ГМК. Нітропрусид натрію у зазначеній вище концентрації аплікували на 5-й та 25-й хвилині дії бактеріальної субстанції в концентрації 10^{-4} мг/мл. Встановлено (див. рис. 3, б), що КЗБА у порівнянні з контролем пригнічував гальмівну дію нітропрусиду натрію як на початку, так і наприкінці дії субстанції. Слід зазначити, що в обох випадках за даних умов протягом усього часу аплікації нітропрусиду натрію спонтанна електрична активність пригнічувалася. Відмивання гладеньком'язових препаратів розчином Кребса, до складу якого входив КЗБА у зазначеній вище концентрації, призводило до незначної активації електричної активності ГМК. Після 30–40 хв відмивання розчином Кребса, препарати у відповідь на аплікацію нітропрусиду натрію відповідали гіперполяризацією мембрани (див. рис. 3, в).

Зазначені вище ефекти КЗБА на гальмівні процеси в ГМ, можуть бути пов'язані не тільки з його пресинаптичною дією але й, можливо, з підсиленням або пригніченням вивільнення нейромедіаторів гальмування нейронами інтрамурально нервового сплетення ГМ. Для перевірки цього

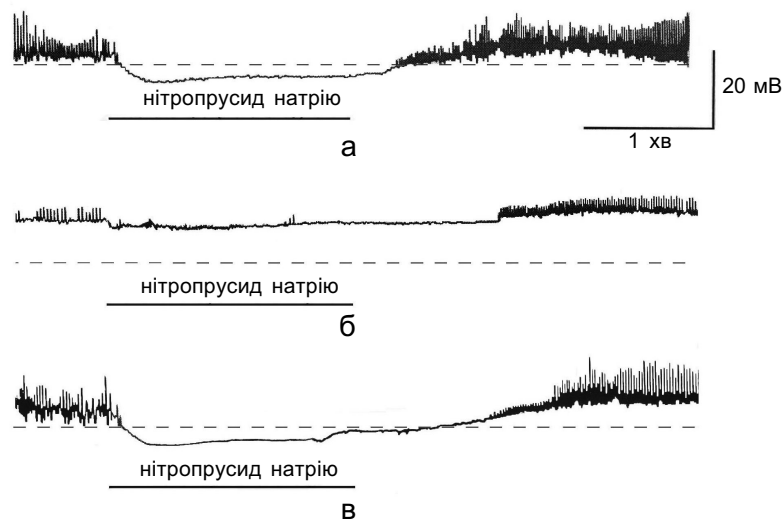


Рис. 3. Дія клітинно-зв'язаного білка А на викликану нітропрусидом натрію гіперполяризацію мембрани гладеньком'язових клітин сліпої кишки: а – контроль; б – на 25-та хвилині дії; в – на 30-й хвилині відмивання нормальним розчином Кребса

припущення було проведено серію експериментів, в яких активували вивільнення нейромедіаторів гальмування за допомогою природного активатора нікотинових холінорецепторів – нікотину [10], а саме: аплікували нікотин на тонічному компоненті гістамінового скорочення (рис. 4, а). На рис. 5 подано гістограму змін середньої арифметичної величини нікотинового розслаблення, розрахованого за відношенням до максимального значення гістамінового скорочення, прийнятого за 100 % та при дії КЗБА (n=14). З'ясовано, що бактеріальна субстанція на 5-й хвилині дії збільшувала (див. рис. 4, б; рис. 5), а на 25-й – зменшувала розслаблення гістамінового скорочення, викликане нікотинном (див. рис. 4 в; рис. 5,а). Зазначені зміни були зворот-

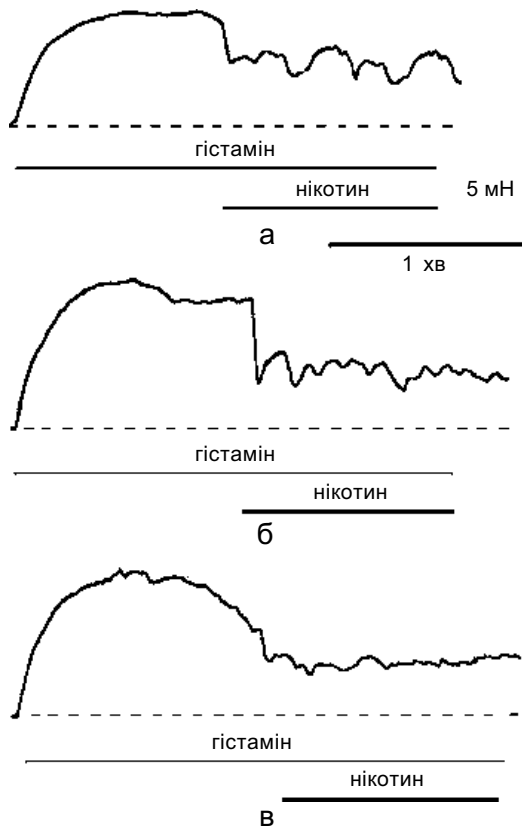


Рис. 4. Дія клітинно-зв'язаного білка А на розслаблення активованих гістаміном гладеньких м'язів сліпої кишки, викликане нікотинном: а – контроль; б – 5-та хвилина дії; в – 25-та хвилина дії. Пунктирна лінія – вихідний рівень тону гладеньком'язових препаратів

ними. З метою виключення можливості спонтанного вивільнення NO з нервових закінчень, а також гальмівного його впливу на ГМК або на спонтанне вивільнення з них збуджувальних нейромедіаторів [10, 24, 28], блокування NO-синтаз протягом 30 хв не викликав статистично достовірних змін амплітуди та частоти спонтанних скорочень, а також не впливав на загальний базальний тонус ГМ. Разом з тим більше ніж удвічі (n=12) у порівнянні з контролем зменшувалася величина нікотинового розслаблення, активованих гістаміном ГМ. За наявності L-NNA на 5-й хвилині дії КЗБА (див. рис. 5) відбувалося не збільшення, а навпаки – зменшення нейрогенного розслаблювального впливу нікотину на активовані гістаміном ГМ. Більш тривала аплікація бактеріальної субстанції призводила до посилення пригнічення розслаблювальної дії нікотину (див. рис. 5). На 30–40-й хвилині відмивання ГМ препаратів нормальним розчином Кребса з L-NNA, відновлювалась як амплітуда, так і кінетика нікотинового розслаблення. Таким чином, ми припускаємо, що на початку дії КЗБА відбувається підсилення вивільнення нейромедіаторів гальмування, але при збільшенні тривалості аплікації цей процес пригнічується. Вірогідно, що первинна

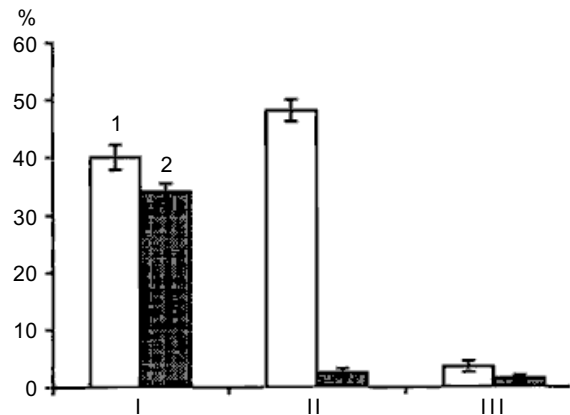


Рис. 5. Дія клітинно-зв'язаного білка А (КЗБА) на розслаблення активованих гістаміном гладеньких м'язів сліпої кишки, викликаних нікотинном за умов блокування NO-синтаз: I – контроль, II – 5-та хвилина дії, III – 25-та хвилини дії; 1 – КЗБА, 2 – КЗБА і L-NNA

реакція ГМК на дію КЗБА пов'язана з активацією переважно NO-залежних процесів у ГМ, хоч не можна виключати можливості підсилення нею також і АТФ-залежних процесів, на що вказує відсутність за таких умов досліду ефекту повного пригнічення нікотинового розслаблення (див. рис. 5).

У наступній серії дослідів на тонічний компотент гістамінового скорочення аплікували екзогенні АТФ або нітропрусид натрію (рис. 6). АТФ і нітропрусид натрію викликали розслаблення ГМ, величину якого розраховували за відношенням до максимального значення гістамінового скорочення. Встановлено, що на 5-й хвилині дії КЗБА спостерігалось збільшення розслаблювальної дії АТФ, тоді як розслаблення викликане нітропрусидом натрію, в цей період часу практично повністю пригнічувалося субстанцією. Пригнічення розслаблення гістамінового скорочення, індукованого як АТФ, так і нітропрусидом, спостерігалось на 25-й хвилині дії КЗБА (див. рис. 6). Наведені вище результати засвідчують, що бактеріальна субстанція впливає не тільки на електричні властивості мембрани, але й на скоротливий апарат ГМК. Це дає підставу говорити про подвійну природу дії КЗБА на процеси гальмування в ГМ кишечника: на початко-

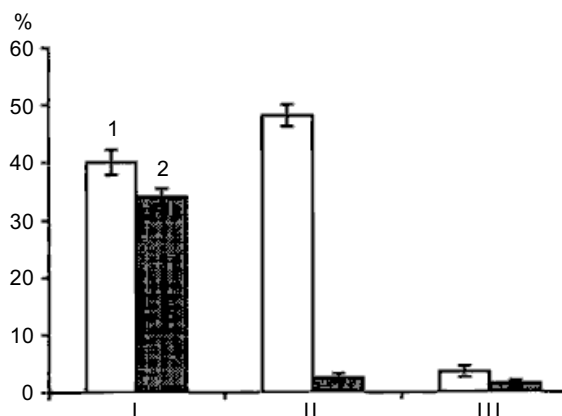


Рис. 6. Дія клітинно-зв'язаного білка А на розслаблення активованих гістаміном гладеньких м'язів сліпої кишки, викликаних аденозинтрифосфорною кислотою (АТФ) та нітропрусидом натрію: I – контроль, II – 5-та хвилинка дії, III – 25-та хвилинка дії; 1 – АТФ, 2 – нітропрусид натрію

вому етапі впливу субстанції, наприклад на пуринергічне гальмування, пов'язане як з активацією процесів вивільнення з пуринергічних нейронів ендогенної АТФ, або, ймовірно, з полегшенням проведення сигналу останньої від пуринорецепторів мембрани ГМК до ефекторів. Тривала ж дія КЗБА супроводжується пригніченням обох зазначених вище процесів, тобто, блокуванням безпосередньої дії цих нейромедіаторів на ГМК, а також їх вивільнення з нейронів інтрамурального сплетення. Незважаючи на блокування субстанцією гальмівної дії АТФ на гладенькі м'язи, як з'ясувалося (рис. 7) під час досліджень, відбувається підсилення в них збуджувальної дії ацетилхоліну. Можна припустити, що таке збільшення холінергічного збудження може бути опосередковане як підвищенням чутливості

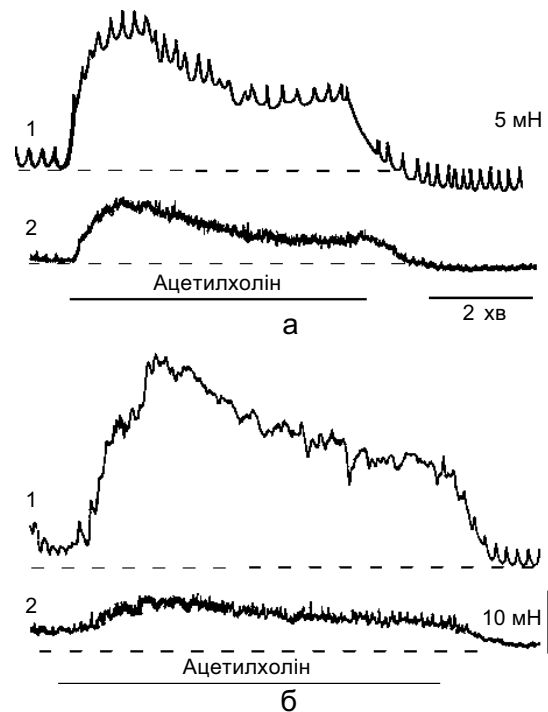


Рис. 7. Дія клітинно-зв'язаного білка А на ацетилхолін-викликане збудження та скорочення препаратів гладеньких м'язів сліпої кишки: а – контроль; б – зміни скорочувальної та електричної реакцій, викликаних ацетилхоліном при наявності клітинно-зв'язаного білка А; 1 – скорочення, 2 – електричні відповіді. Пунктирною лінією показано вихідний рівень тону та мембранного потенціалу гладеньком'язових клітин

скорочувального апарату ГМК до Ca^{2+} , так (або) активацією КЗБА вивільнення ацетилхоліну з холінергічних нейронів за допомогою модуляції наявних на них збуджувальних Р2Х-рецепторів [23]. Підґрунтям до цього припущення є той факт, що за наявності атропіну ефект деполаризуючої дії КЗБА на мембрану ГМК повністю усувається.

Активні субстанції бактерій золотистого стафілокока модулюють регуляторні механізми збудження – скорочення вісцеральних ГМ. Так, пептидоглікан і очищений білок А пригнічують збуджувальну дію ацетилхоліну на ГМ міометрія морської свинки за неконкурентним механізмом, в основі якого лежить активація кальцій-залежних калієвих каналів великої провідності плазматичної мембрани ГМК. Що в підсумку призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} внаслідок підсилення надходження останніх до ГМК через потенціалкеровані кальцієві канали L-типу [14]. Цей шлях для більшості активних субстанцій золотистого стафілокока, незалежно від об'єкту досліджень, є універсальним. Іншими механізмами підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію є мобілізація цих катіонів із InsP_3 -чутливого [7] або ріанодинчутливого внутрішньоклітинного кальцієвого депо [4]. Очищений білок А та пептидоглікан при безпосередній взаємодії з скоротливими білками ГМ можуть викликати активацію або пригнічення їх АТФазної активності. Це дає можливість припустити, що активні субстанції стафілокока здатні модифікувати скорочення ГМ безпосередньо впливаючи на молекулу міозину, змінюючи конформацію її активного центра АТФази [5]. Механізм дії активних субстанцій бактерій стафілокока на вісцеральні ГМ зводяться до трансформації ними ключових ланок проведення холінергічного збудження від М-холінергических рецепторів до ефектора, наслідком чого можуть бути прояви змін нейрогуморальної

регуляції їх скорочувальної активності.

Встановлені властивості КЗБА пригнічувати гальмівну дію АТФ і нітропрусида натрію на ГМ сліпої кишки морської свинки дають можливість стверджувати, що за умов інфікування ШКТ бактеріями золотистого стафілокока можна очікувати надмірне посилення дії збуджувальних нейромедіаторів. Це у свою чергу може стати причиною розладу в діяльності ШКТ (виникнення колітів, оскільки відомо [22], що пригнічення, наприклад NO-залежного компонента неадренергічного гальмування, є одним з чинників їх розвитку).

N.V.Melenevska, M.S.Miroshnichenko, Y.B.Phylippov, L.S.Kholodna, M.F.Shuba

EFFECTS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS CELL-BOUND PROTEIN A UPON ATP AND NITRIC OXIDE INHIBITING ACTIONS IN SMOOTH MUSCLES

Cell-bound protein A (CBPA), an immune-active substance of *Staphylococcus aureus* was ascertained to depolarize membrane of taenia coli smooth muscle (SM) cells, depress ATP inhibiting action (or uridinetriphosphate (UTP)) and sodium nitroprusside (SNP). ATP or UTP-induced membrane hyperpolarization increased during first minutes of CBPA exposure. Bacterial substance enhanced and then inhibited fast component of nicotine-induced relaxation of histamine-activated smooth muscles. This enhancement was inhibited by N^m -nitro-L-arginine, a NO-synthase blocker. CBPA decreased ATP inhibiting action upon histamine-induced contraction, but enhanced cholinergic SM excitation. All these processes are reversible.

National Taras Shevchenko University, Kyiv;

O.O. Bogomolets Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артеменко Д.П., Бурій В.А., Владимірова І.А., Шуба М. Ф. Модифікація метода одинарного сахарозного мостика // Фізіол. журн. – 1982. – 14, №3. – С. 374–380.
2. Владимірова І.А., Шуба М. Ф. Тормозные синаптические потенциалы гладкомышечных клеток taenia coli морской свинки // Нейрофизиология. – 1970. – 2, № 5. – С. 544–551.
3. Громыхина Н.Ю. Механизмы комплексного участия макрофагов в регуляции гуморального иммунного

- ответа: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – 1992. – 340 с.
4. Давидовська Т.Л., Цимбалюк О.В., Давидовська Н.В. Кінетична характеристика кофеїнової контрактури гладеньких м'язів саесум // Вісн. Київ. ун-ту імені Тараса Шевченка. Серія Біологія. – 2001. – Вип. 33. – С. 13–16.
 5. Давидовська Т.Л., Цимбалюк О.В., Данилова В.М. та ін. Вплив активних субстанцій стафілокока на АТФазну активність актоміозину та міозину гладеньких м'язів // Укр. біохім. журн. – 2001. – 73, № 6. – С. 138–142.
 6. Давидовська Т.Л., Цимбалюк О.В., Мірошниченко М.С. Токсин стафілокока модулює регуляторні механізми скорочення–розслаблення кільцевих гладеньких м'язів кишечника // Біополімери і клітина. – 2001. – 17, №1. – С. 36–42.
 7. Давидовська Т.Л., Тележкін В.С, Цимбалюк О.В., Богутська К.І. Вивчення впливу пептидоглікану золотистого стафілокока на збуджувальну дію ацетилхоліну в гладеньких м'язах кишечника // Вісн. Київ. ун-ту імені Тараса Шевченка. – Серія Біологія. – 2002. – Вип. 38. – С. 15–19.
 8. Зима А., Белевич А., Цицюра Я., Шуба М.Ф. Действие окиси азота на Ca^{2+} - и Ca^{2+} -активируемые K^+ каналы в гладкомышечных клетках taenia coli морской свинки // Физика живого. – 1996. – 4, №1. – С. 67–72.
 9. Каулен Д.П., Холодная, Л.С. Хоробрых В.В. и др. Особенности действия стафилококковых антигенов на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов селезенки интактных морских свинок // Иммунология. – 1981. – № 4. – С. 43–47.
 10. Козлов В.А., Громыхина Н.Ю. Полифункциональность макрофагов в процессе формирования иммунного ответа // Там же. – 1983. – № 2. – С. 16–21.
 11. Любченко Т. А., Голева О. Г., Холодна Л. С. та ін. Біологічна активність фактора переносу, індукованого бактеріальними антигенами // Мікробіол. журн. – 1997. – 59, №5. – С. 83–100.
 12. Любченко Т.А., Голева О.Г., Холодна Л.С. Продукція інтерлейкіну-1 під впливом фактора переносу // Вісн. Київ. ун-ту. – 1998. – Вип. 28. – С. 69–70
 13. Позднеев О.К. Медицинская микробиология. – М.: Медицина, Гэотар, 2001. – 324 с.
 14. Филиппов И.Б., Шуба М.Ф., Давидовская Т.Л. и др. Влияние активных субстанций золотистого стафилококка (белка А, пептидогликана) на сокращения гладких мышц, вызванные действием нейромедиаторов // Нейрофизиология. – 1996. – 28, № 1. – С. 30–35.
 15. Холодна Л.С. Вплив стафілококового білка А та його різних форм на імунну відповідь: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – К., 2001. – 30 с.
 16. Bennet M.R., Cogers B.C. A study of the innervation of the taenia coli // J. Cell. Biol. – 1967. – 33. – P. 573–596.
 17. Bolton T.B., Prestwich S.A., Zholos A.V. et al. Excitation-contraction coupling in gastrointestinal and other smooth muscle // Annu. Rev. Physiol. – 1999. – 61. – P. 85–115.
 18. Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M.G. et al. Endogenous nitric oxide in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans // Biochem. and Biophys. Rev. Commun. – 1991. – 181, № 2. – P. 852–857.
 19. Gustafsson L.E., Wiklund C.U., Wiklund N.P. et al. Modulation of autonomic neuroeffector transmission by nitric oxide in guinea pig ileum // Ibid. – 173. – № 1. – 106–110.
 20. Knudsen M.A., Tottrup A. A possible role of the L-arginin-nitric oxide pathway in the modulation of cholinergic transmission in the guinea-pig taenia coli // Brit. J. Pharmacol. – 1992. – 107, № 3. – P. 837–841.
 21. Lefebvre R. A., Smits G. J., Timmermans J. P. Study of NO and VIP as nonadrenergic noncholinergic neurotransmitters of the pig gastric fundus // Ibid. – 1995. – 116, № 3. – P. 2007–2026.
 22. Mizuta Jo., Isomoto H., Takahashi T. Impaired nitric innervation in rat colitis induced by dextran sulfate sodium // Gastroenterology. – 2000. – 118, № 4. – P. 714–723.
 23. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines // Pharmacol. Rev. – 1998. – 50. – C. 413–492.
 24. Sanders K.M., Ward S.M. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission // Amer. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol. 25). – 1992. – 262, № 3, Pt 1. – P. G379–G392.
 25. Shuba M. F., Vladimirova I. A., Philypov I. B. Mechanism of the inhibitory action of neurotransmitters on smooth muscle // Neurophysiology. – 2003. – 35, № 3/4. – P. 252–261.
 26. Shuba M. P., Vladimirova I. A. Effect of apamin on she electrical responses of smooth muscle to adenosine-5'-triphosphate and to nonadrenergic noncholinergic nerve stimulation // Neurosci. – 1980. – 5, № 5. – C. 853–859.
 27. Shuttleworth C.W., Sweency K.M., Sanders K.M. Evidence that nitric oxide acts as an inhibitory neurotransmitter supplying taenia coli from the guinea-pig caecum // Brit. J. Pharmacol. – 1999. – 127, № 6. – P. 1495–1501.
 28. Yunker A.M., Galligan J.J. Endogenous NO inhibits NANC but not cholinergic neurotransmission to circular muscle of guinea pig ileum // Amer. J. Physiol. – 1996. – 271, №5, Pt 1. – P. 904–912.
 29. Zholos A.V., Tsvilovsky V.V., Bolton T.B. Muscarinic cholinergic excitation of smooth muscle signal transduction and signal cationic channel properties // Neurophysiology. – 2003. – 35, № 3/4. – P. 311–329.

Київ. нац. ун-т імені Тараса Шевченка;
 Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до
 редакції 20.07.2005