

О.В. Романенко, М.М. Груша, П.Д. Фомін

## Блокувальна дія піридоксаль-5'-фосфату на неадренергічне синаптичне гальмування гладеньких м'язів тонкого кишечника людини

*Исследовали тормозящие синаптические потенциалы (ТСП) в изолированных полосках гладкомышечных клеток кольцевого слоя двенадцатиперстной кишки человека, прилегающих к язве (I группа), а также тощей и подвздошной кишки человека на расстоянии нескольких десятков сантиметров от зоны поражения при различных заболеваниях (II группа). Амплитуда ТСП в I группе была в несколько раз меньше, чем во II группе, что может быть связано с нарушениями кабельных свойств в гладких мышцах в области язвы двенадцатиперстной кишки, увеличением количества соединительной ткани, изменениями энтеральной нервной системы и синаптической передачи. На ТСП II группы топографический и нозологический фактор влияния не оказывал. Пиридоксаль-5'-фосфат вызывал уменьшение амплитуды и увеличение латентного периода ТСП в мышечных полосках обеих групп. Блокатор NO-синтазы N<sup>o</sup>-нитро-L-аргинин не оказывал влияния на эффекты пиридоксаль-5'-фосфата в мышечных полосках II группы. Пиридоксаль не влиял на амплитуду и латентный период ТСП гладких мышц, что свидетельствует о необходимости фосфатной группы для реализации угнетающего действия пиридоксаль-5'-фосфата на неадренергические ТСП.*

### ВСТУП

У забезпеченні функціонування кишечника важливу роль відіграє регуляція процесів клітинної комунікації. Значна частина схем лікування, прийнятих у гастроентерології, включає безпосередній або опосередкований вплив фармакологічних препаратів на інтрамуральні нейрони кишкової стінки [4, 13, 18, 22, 25]. Однак повне уявлення про нервову регуляцію гладеньких м'язів (ГМ) кишечника людини та вплив на неї патологічних процесів ще не сформовано. Окремі дослідження показують, що у пацієнтів, які страждають на хворобу Гіршпрунга, в гладеньком'язових клітинах (ГМК) звуженої ділянки ректосигмоїдного відділу товстої кишки гальмівні синаптичні потенціали (ГСП) або взагалі не виникають, або їх амплітуда істотно менша, ніж у нормальних ділянках ректосигмоїдного відділу цих па-

цієнтів [5]. Таким чином, ГСП, які генеруються у ГМ певного відділу кишки людини в ділянці візуально нормальної тканини, що розташована поблизу зони ураження в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), відрізняються від ГСП ГМ, віддалених від останньої.

Вважається, що АТФ, який активує P<sub>2</sub>-пуринорецептори, та окис азоту є нейро-медіаторами неадренергічних ГСП у різних відділах кишечника теплокровних організмів [3, 14, 16, 19, 21, 26]. Відомо, що піридоксаль-5'-фосфат (10<sup>-4</sup> моль/л), який можна розглядати як потенційний блокатор цих рецепторів [15, 23], викликає зменшення амплітуди ГСП ізольованих м'язових смужок, котрі було видалено з повношарових ділянок стінки дванадцятипалої та початкового відділу порожньої кишки пацієнтів, оперованих з приводу виразкової хвороби чи раку шлунка [11].

© О.В. Романенко, М.М. Груша, П.Д. Фомін

Мета нашого дослідження – з'ясувати питання щодо однорідності ГСП ГМ тонкого кишечника пацієнтів з різними захворюваннями ШКТ та впливу на показники цих ГСП піридоксаль-5'-фосфату.

## МЕТОДИКА

Об'єктами дослідження були 29 м'язових смужок кільцевого шару візуально нормальних ділянок дванадцятипалої, початкового відділу порожньої та термінального відділу клубової кишки. Вони були отримані з резекційного матеріалу пацієнтів віком від 1 міс до 88 років, яким проводилися реконструктивні операції з приводу атрезії біліарної протоки, нориці тонкого кишечника, стану після езофагопластики або операції у зв'язку з такими захворюваннями ШКТ, як виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, виразкова хвороба шлунка, рак шлунка та рак сліпої кишки. При всіх хірургічних втручаннях з резекційної частини кишки вирізали повношаровий фрагмент стінки довжиною 2 см і шириною 1 см, максимально наближений до краю зони резекції в межах непошкодженої патологічним процесом ділянки кишечника.

Одразу після висічення повношарову ділянку кишки промивали розчином Кребса кімнатної температури, що мав наступний склад (ммоль/л): NaCl–120,4, KCl–5,9, NaHCO<sub>3</sub>–15,5, Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>–1,2, CaCl<sub>2</sub>–2,5, MgCl<sub>2</sub>–1,2, глюкоза–11,5.

У фрагменті кишки відокремлювали м'язову оболонку, з якої були вирізані ізольовані смужки кільцевого шару довжиною і шириною близько 10 і 1 мм відповідно. Перед початком експерименту здійснювали їх інкубацію у розчині Кребса (35–36°C), не менше ніж 2 год. Усі розчини, у яких проводили інкубацію ізольованих смужок ГМ, містили для попередження холінергічних впливів блокатор М-холінорецепторів атропін у концентрації 10<sup>-6</sup> моль/л. З метою виключення можливої участі NO в генерації

ГСП, в окремих дослідах проводили 30-хвилинну преінкубацію смужок ГМ у середовищі з блокатором NO-синтази N<sup>ω</sup>-нітро-L-аргініном – L-NNA (10<sup>-4</sup> моль/л).

За методикою одинарного “сахарозного містка” [1] відводили ГСП, які виникали у відповідь на інтрамуральне подразнення смужок ГМ поодинокими прямокутними поштовхами електричного струму супра-максимальної сили тривалістю 0,5–1 мс. Оцінювали такі показники ГСП, як латентний період, амплітуда, загальна тривалість, час фази наростання до 1/2 максимальної амплітуди та тривалість спаду до 1/2 максимальної амплітуди ГСП.

Дослідження проводили на м'язових смужках (n=6) з ділянки стінки дванадцятипалої кишки, наближеної до краю зони висічення виразки дванадцятипалої кишки (I група). Ця зона знаходилася на відстані 1,5–2 см від краю виразкового дефекту стінки кишки і являла собою ділянку візуально нормальної тканини.

Для дослідження також використовували м'язові смужки (n=23), розташовані на віддалі кількох десятків сантиметрів від зони ураження травного тракту при різних захворюваннях (II група), які отримували з візуально нормальних фрагментів порожньої кишки (7–15 см від дуоденоєюнального переходу) та клубової кишки (15–20 см від ілеоцекального кута). При цьому до Па групи відносили м'язові смужки (n=7) порожньої кишки, пацієнтів з виразковою хворобою шлунка, не ускладненою малігнізацією виразки (n=2), норицею тонкої кишки (n=1), атрезією біліарної протоки (n=2), а також при посттравматичній пластиці стравоходу (n=2); до Пб групи – м'язові смужки (n=12) порожньої кишки пацієнтів з раком шлунка; до Пв групи – м'язові смужки (n=4) клубової кишки пацієнтів з раком сліпої кишки.

Статистичну оцінку отриманих результатів проводили за допомогою непараметричних і параметричних методів статис-

тичного аналізу. З непараметричних методів було використано критерії розбіжності для двох незалежних сукупностей: критерій Уайта та серійний критерій – для визначення належності варіаційних рядів до статистичних виборок певних генеральних сукупностей. Для визначення середніх показників варіаційних рядів, що належать до різних генеральних сукупностей, було застосовано параметричний вибірковий метод. Значимість отриманих результатів оцінювали з використанням *t* критерію Стюдента. Визначення ефективності дії тестових речовин аналізували за допомогою параметричних методів прямої та непрямої різниці [9, 10].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед досліджених м'язових смужок дванадцятипалої, порожньої та дистальної частини тонкого кишечника (клубової кишки) 24 смужки (83 %) характеризувалися спонтанною активністю у вигляді повільних хвиль деполяризації, на верхівці якої в 12 м'язових смужках (41 %) виникали розряди потенціалів дії. В 5 смужках (17 %), з яких 3 було виділено з кільцевого м'язового шару дванадцятипалої кишки і 2 з порожньої кишки, повільні хвилі спонтанної активності не виявлялися. Подразнення інтрамуральних нервових утворень міжм'язового нервового сплетення стінки тонкого кишечника людини прямокутними поштовхами елект-

ричного струму призводило до генерації однофазних ГСП (рис. 1, а–е). У більшості випадків, одразу за ГСП виникала хвиля слідової деполяризації (див. рис. 1, б–е). На верхівці постгальмівної деполяризації в 17 м'язових смужках (59 %) з'являлися потенціали дії, які можна було спостерігати і на верхівках спонтанно виникаючих повільних хвиль деполяризації. В 21 % спонтанно-активних м'язових смужок інтрамуральне подразнення супрамаксимальними електричними стимулами спричинювало виникнення нехолінергічного збуджувального синаптичного потенціалу, що передувало ГСП.

У табл. 1 наведено діапазони значень показників, які характеризують ГСП м'язових смужок у різних відділах тонкого кишечника. При цьому слід відмітити, що в м'язових смужках дванадцятипалої кишки (I група) амплітуда ГСП була значно меншою, ніж у смужках ГМ інших відділів тонкого кишечника (групи IIa, IIб, IIв). Це зумовило доцільність порівняння між собою всіх зазначених груп за варіаційними рядами показників ГСП: латентного періоду, амплітуди, загальної тривалості, часу фази наростання до 1/2 амплітуди та тривалості фази спаду до 1/2 амплітуди. З цією метою використовувалися непараметричні критерії розбіжності для двох незалежних сукупностей (критерій Уайта та серійний критерій) [10]. При цьому серед усіх порівняних варіаційних рядів для кожного

Таблиця 1. Діапазони значень показників гальмівних синаптичних потенціалів м'язових смужок тонкого кишечника

Показник	Група м'язових смужок			
	I	IIa	IIб	IIв
Латентний період, мс	250-300 (n=5)	200-300 (n=7)	100-300 (n=10)	266-300 (n=4)
Амплітуда, мВ	0,9-2,2 (n=6)	3,0-15,2 (n=7)	4,7-13,0 (n=12)	7,6-24,4 (n=4)
Загальна тривалість, мс	1500-3400 (n=5)	1066-4000 (n=7)	1200-4000 (n=10)	1366-5733 (n=4)
Час фази наростання до 1/2 амплітуди, мс	100-200 (n=5)	66-250 (n=7)	66-250 (n=10)	133-200 (n=4)
Тривалість спаду до 1/2 амплітуди, мс	300-1400 (n=5)	433-1200 (n=7)	433-1200 (n=10)	400-700 (n=4)

Примітка. Тут і в табл. 2 n – кількість м'язових смужок.

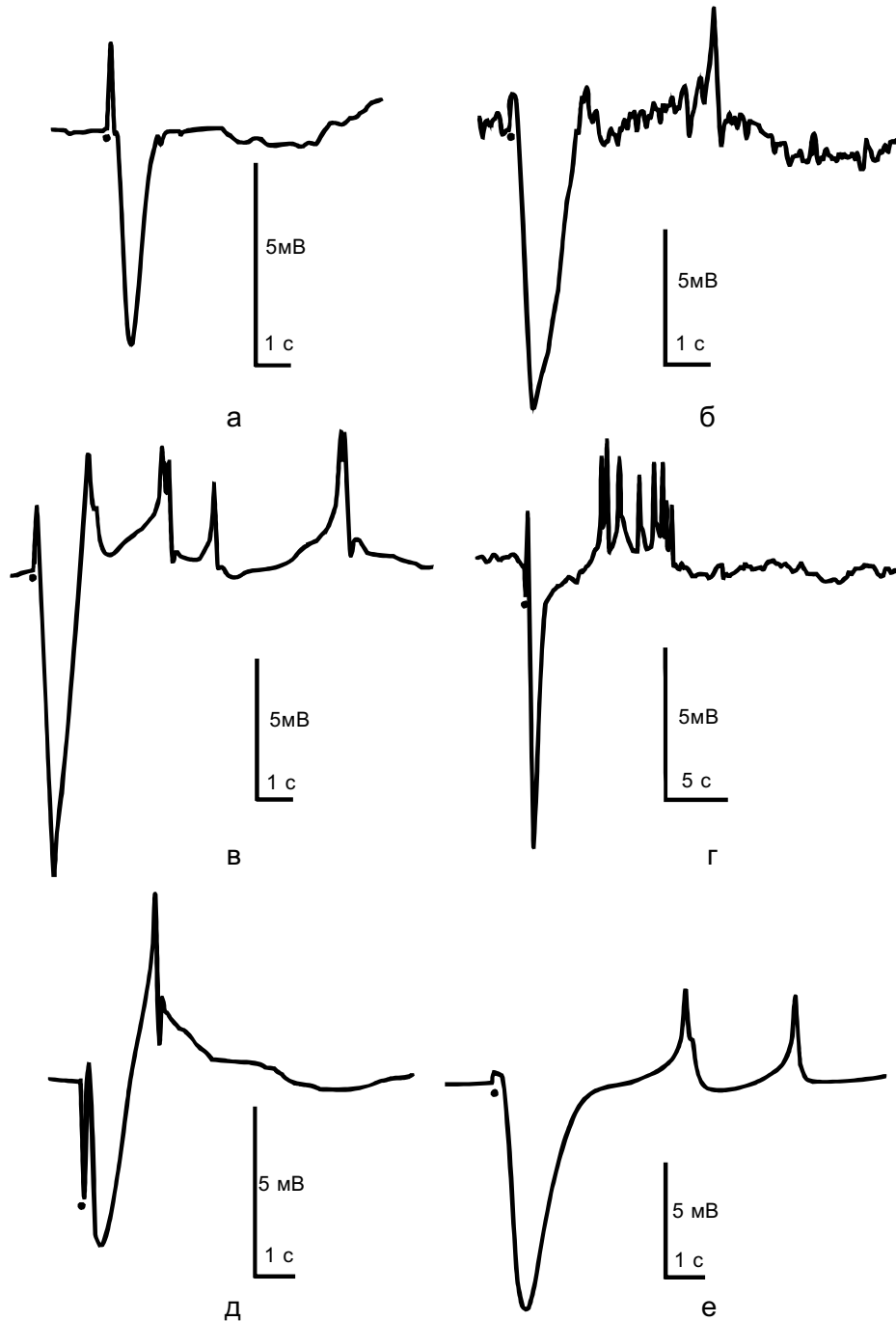


Рис. 1. Синаптичні потенціали в м'язових смужках кільцевого шару: а – дванадцятипалої кишки на відстані 1,5–2 см від ділянки виразки; б – порожньої кишки на відстані кілька десятків сантиметрів від ділянки виразки в шлунку; в – порожньої кишки на відстані кілька десятків сантиметрів від зони злоякісної пухлини в шлунку; г – порожньої кишки на відстані кілька десятків сантиметрів від ураженого стравоходу, що потребував реконструкції (хірургічне втручання з приводу езофагопластики); д – порожньої кишки на відстані кілька десятків сантиметрів від біліарної протоки, що потребувала реконструкції (хірургічне втручання з приводу атрезії біліарної протоки); е – клубової кишки на відстані кілька десятків сантиметрів від зони злоякісної пухлини сліпої кишки. На а–г, е – м'язові смужки кишечника дорослої людини, на д – одномісячної дитини. Крапкою позначені моменти нанесення інтрамурального подразнення

показника ГСП статистично достовірні розбіжності ( $P < 0,05$ ) були тільки у варіаційних рядах амплітуди ГСП у м'язових смужках груп I та IIa, I та IIб, I та IIв. Однак розбіжностей не спостерігалося ( $P > 0,05$ ) у варіаційних рядах амплітуди ГСП у м'язових смужках груп IIa та IIб, IIa та IIв, IIб та IIв. З'ясувалося, що за амплітудою ГСП м'язові смужки I групи ( $n=6$ ) належать до однієї генеральної сукупності, а м'язові смужки груп IIa, IIб, IIв ( $n=23$ ) – до іншої (позначеної як II група;  $P < 0,05$ ).

З використанням параметричного вибіркового методу [10] розраховані середні значення параметрів ГСП, що належать вказаним генеральним сукупностям (I та II групи;  $P < 0,05$ ). З'ясовано, що середня амплітуда ГСП ( $1,3 \text{ мВ} \pm 0,2 \text{ мВ}$ ) значно менша, а середній латентний період ( $290 \text{ мс} \pm 10 \text{ мс}$ ) довший у смужках ГМ дванадцятипалої кишки (I група), розташованих біля ділянки виразки порівняно з амплітудою ( $10,1 \text{ мВ} \pm 1,2 \text{ мВ}$ ) і латентним періодом ( $241 \text{ мс} \pm 11 \text{ мс}$ ) ГСП смужок ГМ порожньої та клубової кишки (II група). Можна було б припускати, що мала амплітуда ГСП у I групі ГМ пов'язана з морфологічними особливостями дванадцятипалої кишки. Однак у літературі описані ГСП з амплітудою близько 10 мВ, що виникали у ГМ дванадцятипалої кишки пацієнтів, оперованих із приводу злоякісної пухлини підшлункової залози [7]. Тому, виявлення нами в м'язових смужках дванадцятипалої кишки тільки низькоамплітудних ГСП зумовлено, ймовірно, особливостями патогістологічних змін м'язової оболонки дванадцятипалої кишки у пацієнтів з її виразкою. Відомо, що при виразковому ураженні можуть відбуватися суттєві зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, а також колагенізація підслизового та м'язового шарів дна виразки. При цьому відзначається потовщення нервових стовбурів, які в окремих випадках нагадують неврому, і розростання між

їхніми пучками сполучної тканини [4]. У разі виразки дванадцятипалої кишки, висічення "кратера" виразки під час хірургічного втручання носить органозберігаючий характер. Цілісність стінки кишки відновлюється з максимально можливим збереженням її слизової оболонки. Результати наших експериментів, дозволяють припустити, що зміни, характерні для глибоких шарів дна хронічних виразок, можуть поширюватися із залученням у патологічний процес ділянок м'язової оболонки, розташованих поблизу виразкового дефекту стінки кишки. Це узгоджується з відомостями про зменшення скорочувальної здатності м'язових смужок кільцевого шару товстої кишки хворих на виразковий коліт [20]. Можна також припустити деяку функціональну неспроможність м'язової оболонки, наближеної до краю зони висічення виразкового дефекту. Ймовірно, що порушення адекватної клітинної комунікації, збільшення кількості сполучної тканини, зміни в ентеральній нервовій системі та синаптичній передачі можуть бути причиною малої амплітуди ГСП у м'язових смужках I групи.

Базуючись на результатах нашого дослідження, є підстави думати, що ГСП, зареєстровані в смужках ГМ II групи, що знаходяться на віддалі кількох десятків сантиметрів від ураженої патологічним процесом ділянки травного тракту, є відображенням фізіологічних процесів, властивих нормальній тканині.

Електрична стимуляція інтрамуральних нервових утворень викликає в ГМК виникнення ГСП у вигляді короткочасної гіперполяризації. Дослідження медіаторної природи ГСП ГМ лабораторних тварин і людини свідчать на користь участі у його формуванні АТФ і NO, хоча можливість залучення й інших біологічно активних сполук у цей процес остаточно не виключається [6, 16, 21, 26].

Вважають, що провідну роль у форму-

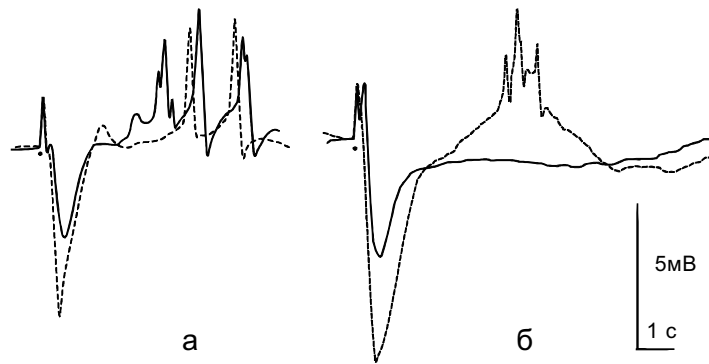


Рис 2. Пригнічувальна дія піридоксаль-5'-фосфату ( $10^{-4}$  моль/л) на синаптичні потенціали гладеньком'язових клітин кільцевого шару порожньої кишки людини: а – оперованої з приводу злоякісної пухлини шлунка (7-ма хвилина дії піридоксаль-5'-фосфату); б – оперованої з приводу езофагопластики (21-ша хвилина дії піридоксаль-5'-фосфату). Пунктирною лінією позначено синаптичний потенціал в контролі. Крапкою позначені моменти нанесення інтрамурального подразнення

ванні ГСП, швидше за все, відіграє медіатор пуринергічної природи, здатний активувати  $P_2$ -пуринорецептори, що, як припускають, можуть локалізуватися на ГМК кишечника людини [8, 26]. Враховуючи здатність піридоксаль-5'-фосфату виявляти властивості антагоніста цього типу рецепторів у клітинах тканин лабораторних тварин [15, 19, 23], ми вивчили його вплив на ГСП (латентний період, амплітуду, загальну тривалість, час фази наростання до 1/2 амплітуди та тривалість фази спаду до 1/2 амплітуди) ГМ дванадцятипалої, порожньої та дистальної частини клубової кишки пацієнтів, оперованих з приводу різних захворювань ШКТ.

Відомо, що латентний період ГСП значною мірою зумовлений часом виділення та дифузії до постсинаптичної мембрани нейропередатчика і часом активації хеморецепторів. Амплітуда ГСП, імовірно, залежить від кількості хеморецепторів постсинаптичної мембрани, активованих нейропередатчиком, та кількості керованих ними кальційзалежних калієвих каналів різної провідності. Загальна тривалість ГСП включає в себе час наростання та спаду амплітуди ГСП. Спад ГСП залежить від властивостей мембрани та, ймовірно, від часу дії медіатора на хеморецептори мембрани і швидкості його елімінації, а

також зумовлений відкритим станом рецепторкерованих каналів мембрани [2, 12].

Результати наших експериментів свідчать, що піридоксаль-5'-фосфат ( $10^{-6}$  –  $10^{-4}$  моль/л) викликає статистично достовірні ( $P < 0,05$ ) дозозалежні зміни показників ГСП: збільшення латентного періоду, зменшення амплітуди і тривалості спаду до 1/2 амплітуди (рис.2, табл.2). Отримані нами результати узгоджуються з уявленнями про блокування  $P_2$ -пуринорецепторів піридоксаль-5'-фосфатом.

Ефект піридоксаль-5'-фосфату ( $10^{-4}$  моль/л) на амплітуду та латентний період ГСП смужок ГМ I і II групи був подібним (див. табл. 2).

Відомо, що в ГМ тонкого кишечника людини у формуванні ГСП бере участь NO. Вважають, що його внесок у неадренергічному гальмуванні виразно виявляється лише у разі інтрамурального подразнення з частотою 5 Гц і більше [16, 21]. У наших дослідах з використанням поодинокі стимуляції L-NNA несуттєво зменшував амплітуду та тривалість ГСП.

Зміни показників ГСП, викликані аплікацією піридоксаль-5'-фосфату ( $10^{-4}$  моль/л) за умов преінкубації смужок ГМ у середовищі, що містило L-NNA, збігалися з отриманими при аплікації піридоксаль-5'-фосфату на м'язові смужки за відсутності бло-

Таблиця 2. Вплив піридоксалу (П), піридоксаль-5'-фосфату (ПФ) і ПФ на фоні дії блокатора NO-синтази N<sup>o</sup>-нітро-L-аргініну (L-NNA) на гальмівні синаптичні потенціали (%) м'язових смужок (M±m)

Показник	Тривалість аплікації, хв	Групи м'язових смужок				
		I група	II група			
		ПФ (10 <sup>-4</sup> моль/л)	П (10 <sup>-4</sup> моль/л)	ПФ (10 <sup>-6</sup> моль/л)	ПФ (10 <sup>-4</sup> моль/л)	ПФ (10 <sup>-4</sup> моль/л) на фоні дії L-NNA (10 <sup>-4</sup> моль/л)
Латентний період	10	142±5* (n=4)	102±5 (n=4)	121±6* (n=9)	153±10* (n=12)	144±13* (n=4)
	20	-	-	159±27 (n=7)	148±15* (n=6)	162±19* (n=4)
Амплітуда	10	38±10* (n=5)	97±6 (n=4)	96±5 (n=10)	45±5* (n=14)	54±18 (n=4)
	20	-	-	95±5 (n=8)	42±7* (n=9)	37±19* (n=4)
Загальна тривалість	10	85±11 (n=4)	116±3* (n=4)	99±5 (n=9)	178±37 (n=11)	122±34 (n=4)
	20	-	-	109±10 (n=7)	172±54 (n=5)	71±14 (n=4)
Час фази наростання до 1/2 амплітуди	10	88±13 (n=4)	103±3 (n=4)	88±5 (n=9)	106±7 (n=11)	92±8 (n=4)
	20	-	-	82±10 (n=7)	91±14 (n=5)	87±21 (n=4)
Тривалість спаду до 1/2 амплітуди	10	82±17 (n=4)	111±4 (n=4)	97±4 (n=9)	78±5* (n=11)	76±4* (n=4)
	20	-	-	90±8 (n=7)	84±13 (n=5)	67±6* (n=4)

Примітки: \* статистично достовірна відмінність порівняно з контролем (P<0,05).

катора NO-синтази (див. табл.2). Отримані результати свідчать на користь дії піридоксаль-5'-фосфату саме на пуринергічний компонент ГСП ГМ.

Піридоксаль-5'-фосфат вважається неселективним блокатором природних і рекомбінантних P<sub>2X</sub>- та P<sub>2Y</sub>-пуринорецепторів [17, 19]. У дослідях на ізольованих *vas deferens*, *taenia coli* та кардіоміоцитах лабораторних тварин було продемонстровано значення одночасної наявності альдегідної та фосфатної груп у структурі цієї сполуки для реалізації вказаної властивості [17, 23]. Слід відмітити, що піридоксаль (10<sup>-4</sup> моль/л) на відміну від піридоксаль-5'-фосфату, не викликає статистично достовірних змін латентного періоду, амплітуди, а також тривалості фази спаду до 1/2 амплітуди ГСП (див. табл. 2). Це свідчить про важливу роль фосфатної групи в структурі піридоксаль-5'-фосфату в реалізації здатності цієї молекули частково блокувати ГСП, що узгоджується з уявленнями про участь саме P<sub>2</sub>-пуринорецепторів у формуванні ГСП у ГМ тонкого кишечника людини.

У проведених дослідях піридоксаль

викликає незначне, але статистично достовірне (P<0,05) збільшення тривалості ГСП (див. табл. 2). Піридоксаль-5'-фосфат (10<sup>-4</sup> моль/л) викликає на перший погляд суттєве, але статистично недостовірне (0,1>P>0,05) збільшення тривалості ГСП (див. табл. 2, рис. 2). Слід зазначити, що збільшення тривалості ГСП під впливом піридоксаль-5'-фосфату спостерігається лише в смужках II групи, а в смужках ГМ I групи цей ефект відсутній.

У літературі описано здатність піридоксаль-5'-фосфату та його похідного піридоксаль-5'-фосфат-6-азофініл-2',4'-дисульфонової кислоти інгібувати ферментативне розщеплення екзогенного аденозинтрифосфату в ізольованих гладеньких м'язах лабораторної тварини [24]. Виявлене в наших експериментах збільшення тривалості ГСП за наявності піридоксаль-5'-фосфату та піридоксалу в інкубаційному середовищі, ймовірно, можливо пояснити пригніченням ферментативного розщеплення екзогенного аденозинтрифосфату, який розглядається як один з медіаторів синаптичної передачі в ГМ травного тракту.

O.V. Romanenko, M.M. Grusha, P.D. Fomin

**BLOCKING ACTION OF PYRIDOXAL-5'-PHOSPHATE ON NONADRENERGIC SYNAPTIC INHIBITION OF HUMAN SMALL INTESTINE SMOOTH MUSCLE**

We investigated the inhibitory synaptic potentials (ISP) in isolated smooth muscle strips of the human duodenum circular layer from the ulcer adjacent region (I group) as well as ileum and distal part of small intestine, which were on a distance of some dozen centimeters from the place of disturbance under the different gastrointestinal diseases (II group). ISP amplitude was several times smaller in the muscle strips of the I group compare to the II group. It could depend on the alterations of smooth muscles cable properties, increase of connective tissue mass, changes in the intestinal nervous system and synaptic transmission in the region adjacent to duodenum ulcer. Pyridoxal-5'-phosphate effectively decreased amplitude and increased ISP latent period in the muscle strips from both groups. N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine, the blocker of NO-synthase did not affect pyridoxal-5'-phosphate activity in smooth muscles. Phosphate group was essential for realization of its influence on ISP in smooth muscles because pyridoxal did not influence both ISP amplitude and ISP latent period.

*O.O. Bogomoletz National Medical University, Kyiv*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

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. Владимирова И.А., Загороднюк В.П., Островский И.В. и др. Специфика изменений синаптических процессов различной медиаторной природы в гладких мышцах под влиянием ультразвука // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 1993. – **1**, №4. – С. 297–302.
3. Владимирова И.А., Шуба М.Ф. Синаптические процессы в гладких мышцах // Нейрофизиология. – 1984. – **16**, №3. – С. 307–319.
4. Дегтярева И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь. – К.: Здоров'я, 1995. – 336 с.
5. Загороднюк В.П., Владимирова И.А., Черноволенко С.А., Шуба М.Ф. Исследование неадренергического торможения в гладких мышцах толстой кишки человека при болезни Гиршпрунга // Физиол. журн. – 1988. – **34**, №5. – С. 50–55.
6. Загороднюк В.П., Вовк Э.В., Черпак Б.Д., Шуба М.Ф. Исследование синаптических потенциалов в гладких мышцах тонкого кишечника человека // Там же. – 1986. – **32**, № 2. – С. 172–179.
7. Загороднюк В.П., Шуба М.Ф. Влияние 4-аминопиридина на синаптическую передачу в гладких мышцах желудочно-кишечного тракта морской свинки и человека // Там же. – 1986. – **32**, № 4. – С. 419–424.
8. Загороднюк В.П., Шуба М.Ф. Природа неадренергического торможения в гладких мышцах кишечника человека // Нейрофизиология. – 1986. – **18**, №3. – С. 373–381.
9. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // Укр. биохим. журн. – 1975. – **47**, №1. – С. 776–791.
10. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. – К.: Вища шк., 1991. – 271 с.
11. Романенко А.В., Фомин П.Д., Груша М.М. Влияние пиридоксаль-5'-фосфата на электрическую и сократительную активность гладких мышц человека // Доп. НАН України. – 2000. – №8. – С. 199–203.
12. Скок В.И., Шуба М.Ф. Нервно-мышечная физиология. – К.: Вища шк., 1986. – 224 с.
13. Фролькис А.В. Фармакологическая регуляция функций кишечника. – Л.: Наука, 1981. – 204 с.
14. Шуба М.Ф., Владимирова И.А., Єрмакова Т.О. та ін. Механізми неадренергічної синаптичної передачі в гладеньком'язових клітинах шлунково-кишкового тракту // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 1998. – **30**, №4/5. – С. 265–270.
15. Connolly G.P. Differentiation by pyridoxal-5-phosphate, PPADS and isoPPADS between responses mediated by UTP and those evoked by alpha, beta-methylene-ATP on rat sympathetic ganglia // Brit. J. Pharmacol. – 1995. – **114**, №3. – P. 727–731.
16. Keef K.D., Du C., Ward S.M., McGregor B., Sanders K.M. Enteric inhibitory neural regulation of human colonic circular muscle: role of nitric oxide // Gastroenterology. – 1993. – **105**, №4. – P. 1009–1016.
17. Lambrecht G., Braun K., Damer M. et al. Structure-activity relationships of suramin and pyridoxal-5'-phosphate derivatives as P2 receptors antagonists // Curr. Pharm. Des. – 2002. – **8**, №26. – P. 2371–2399.
18. Lecci A., Santicoli P., Maggi C.A. Pharmacology of transmission to gastrointestinal muscle // Curr. Opin. Pharmacol. – 2002. – **2**, №6. – P. 630–641.
19. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines // Pharmacol. Rev. – 1998. – **50**, №3. – P. 413–492.
20. Snape W.J.Jr., Williams R., Hyman P.E. Defect in colonic smooth muscle contraction in patients with ulcerative colitis // Amer. J. Physiol. – 1991. – **261**, №6. – P. G987–G991.
21. Stark M.E., Bauer A.J., Sarr M.G., Szurszewski J.H. Nitric oxide mediates inhibitory nerve input in human and canine jejunum // Gastroenterology. – 1993. – **104**, №2. – P. 398–409.
22. Tack J. Receptors of the enteric nervous system: potential targets for drug therapy // Gut. – 2000. – **47** (Suppl. IV). – P. 20–22.
23. Trezise D.J., Bell N.J., Khakh B.S. et al. P2



- purinoceptor antagonist properties of pyridoxal-5-phosphate // Eur. J. Pharmacol. – 1994. – **259**, №3. – P. 295–300.
24. Westfall T.D., Sarkar S., Ramphir N. et al. Characterization of the ATPase released during sympathetic nerve stimulation of the guinea-pig isolated vas deferens // Brit. J.Pharmacol. – 2000. – **129**. – P. 684–688.
25. Wood J.D., Alpers D.H., Andrews P.L.R. Fundamentals of neurogastroenterology // Gut. – 1999. – 45 (Suppl II). – P. II6–II16.
26. Xue L., Farrugia G., Sarr M.G., Szurszewski J.H. ATP is a mediator of the fast inhibitory junction potential in human jejunal circular smooth muscle // Amer. J. Physiol. – 1999. – **276**, №39. – P. G1373–G1379.

*Нац. мед. ун-т. ім. О.О.Богомольця, Київ*

*Матеріал надійшов до редакції 14.11.2005*