

ДЕЙСТВИЕ ФЛОРИДЗИНА НА РЕЦЕПТОРНУЮ И МОТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ТОНКОЙ КИШКИ

К.М. Люзина, А.Г. Чумак

*Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь
e-mail: arida84@gmail.com*

Введение

Выявление ключевых механизмов, лежащих в основе функционирования органов пищеварительной системы, сохраняет высокую актуальность в связи с той ролью, которую она выполняет в организме. Не только органические нарушения или патологические процессы провоцируют стойкие срывы деятельности органов желудочно-кишечного тракта. Не менее серьезными последствиями сопровождаются функциональные расстройства. Как правило, они связаны с действием измененной регуляции (дисрегуляции по терминологии Г.Н. Крыжановского [1]) функций кишечника. Изменения регуляции могут носить кратковременный характер, быть следствием изменений в приеме привычной пищи, дисбиоза, преходящей гипоксии, или являться результатом длительных поломок в системе из-за перенесенной операции, травмы или заболевания. Механизмы дисрегуляции функций кишечника изучаются, однако до сих пор детали афферентно-эфферентных взаимоотношений в нервной регуляции функций кишки остаются не раскрытыми. К таким не до конца изученным функциям кишки относится и рецепторная [2–5], связанная с детектированием химического состава химуса.

Сенсорная рецепция нутриентов или сигнальных молекул в просвете органов желудочно-кишечного тракта, как указывается в руководствах по физиологии пищеварения, осуществляется окончаниями блуждающих и брыжеечных нервов, в составе которых в центрипетальном направлении следуют преимущественно немиелинизированные нервные проводники как цереброспинального, так и периферического происхождения [2, 3, 4]. Как установлено, именно они принимают участие в передаче сигналов о движениях кишечной стенки и составе кишечного содержимого после того, как основные этапы полостного и мембранного пищеварения закончены. Рецепция нутриентов, таким образом, связана с возбуждением нервных клеток, тела которых расположены не только в стенке органа, но и в чувствительных узлах. Однако непосредственные датчики, или клеточные рецепторы, могут располагаться и в мембране *ненервных* клеток [4, 5], что позволяет рассматривать сенсорные хеморецепторы кишки как вторичночувствующие [6]. Поэтому активация вторичночувствующих рецепторов возможна только после всасывания детектируемых молекул в кишечную ворсинку. Прямые доказательства этого их свойства в отношении глюкозы приведены в настоящей статье. Установить зависимость сенсорной рецепции глюкозы от всасывания удалось после применения ингибитора транспорта флоридзина.

К настоящему времени идентифицированы разнообразные вещества пищи, способные ингибировать транспорт глюкозы. К таким субстанциям относят флавоноиды, представляющие большую группу химических веществ, содержащихся в растениях. Несмотря на то, что только незначительная часть из всех растений проверена на содержание в них флавоноидов, обнаружено уже более 4000 веществ данной группы. По своей химической структуре флавоноиды относятся к полифенолам. В пище флавоноиды встречаются главным образом во фруктах и овощах. Большие количества флавоноидов содержатся в чае и винах, а также в цитрусовых и ягодах [7]. По данным [8] флавоноиды являются мощными неконкурентными и обратимыми ингибиторами переносчика глюкозы GLUT2 при концентрациях, аналогичных физиологическим при употреблении растительной пищи, богатой этими соединениями. После потребления богатых флавоноидами продуктов плазменные их концентрации достигают максимума обычно через 1 час. Присутствуют

данные литературы о том, что не только работа транспортеров, но и ферментных систем модулируется флавоноидами. Активность пищеварительных ферментов (липазы, α -амилазы, и α -глюкозидазы) и процессы их секреции могут ингибироваться полифенолами [9, 10]. Одним из представителей указанного класса является флоридзин.

Флоридзин - 4,6-дигидрокси-2-(β -D-глюкозидо)- β -(p -гидроксифенол)пропифенон, известный также как флоретин-2'- β -глюкозид - вещество, выделенное из корней яблони французскими химиками в 1835 году, использовалось для лечения лихорадки, инфекционных болезней и малярии. В период между 1980 и 1990 г.г. определено, что флоретин-2'- β -глюкозид действует на SGLT2 транспортер [11, 12]. Еще в 1932 г. Лундсгаардом [13] показано, что флоридзин при введении *per os* тормозит всасывание сахаров в кишечнике. Специфическое тормозящее действие флоридзина объясняется эффектом конкуренции на уровне транспорта. В клетках эпителия тонкой кишки тормозящее действие флоридзина вызывается концентрациями, в 100–1000 раз более низкими, чем в других тканях. Для клеток эпителия тонкой кишки приводятся величины константы торможения (численно равной концентрации, вызывающей 50%-е торможение поступления другого сахара) флоридзина от 2 до 0,2 мкМ. Флоридзин тормозит абсорбцию сахаров за счет его связывания на местах транспорта, хотя сами молекулы флоридзина через мембрану транспортироваться не могут [14]. Литература не располагает сведениями о влиянии введенного в кишку флоридзина на процессы, предопределяющие генерацию потенциалов афферентными окончаниями внешних нервов.

Цель работы состояла в определении влияния внутрипросветно введенного флоридзина на афферентную импульсацию в блуждающем нерве и электрическую активность гладких мышц двенадцатиперстной кишки.

Методы исследования

Эксперименты выполнены в условиях острого опыта на наркотизированных нембуталом (30 мг/кг) в смеси с уретаном (500 мг/кг) лабораторных крысах самцах с учетом положений, предусмотренных Европейской конвенцией и существующим проектом закона Республики Беларусь об обращении с лабораторными животными. Регистрировали центростремительную импульсацию в поддиафрагмальной вентральной ветви вагуса, электрическую активность двенадцатиперстной кишки. Для этого модифицировали классическую электрофизиологическую методику биполярной регистрации и анализа импульсации в нервах. Нервный ствол вагуса после препаровки располагали на полюсах хлорсеребряных электродов. После этого место соединения заливали специальной замазкой, приготовленной из смеси химически чистого вазелинового масла и парафина, твердеющей при температуре тела животного. Электроды присоединяли к входу дифференциального усилителя биопотенциалов производства Института физики НАН Беларуси, и после усиления направляли на аналого-цифровой преобразователь (Спецприбор, Минск), соединенный с компьютером. Также регистрировали и электрическую активность гладких мышц двенадцатиперстной кишки, только биполярные прижимные электроды были изготовлены из пластмассы и располагались на стенке органа со стороны, противоположной брыжеечному краю. Полоса пропускания усилителя подбиралась таким образом, чтобы сигналы не искажались (для нервов от 1 Гц до 3 кГц, для мышц от 0,1 Гц до 3 кГц).

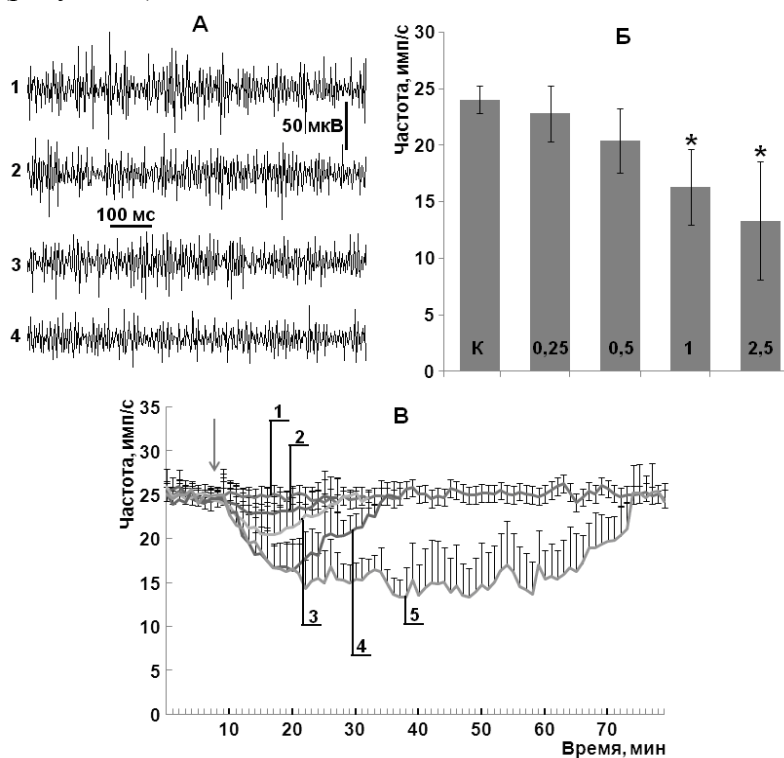
Данные обрабатывались с помощью программ, созданных в Институте физиологии НАН Беларуси профессором В.В. Солтановым, к.б.н. О.А. Азевым и программистом В.Е. Бурко [15]. В опытах использованы растворы глюкозы (в изотоническом растворе), флоридзин 0,5–2,5 мг (дозы заимствованных из литературы). Разведение кристаллов флоридзина осуществляли в кипящем растворе, который затем охлаждали до 37°C. В качестве контроля использовали физиологический раствор: изотонический NaCl. Растворы, подогретые до 37°C медленно инфузироваи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) через предварительно введенный силиконовый катетер.

Поскольку в предварительных экспериментах получены доказательства того, что цифровые показатели, характеризующие потоки импульсации в нервах (частота импульсов и ее амплитуда), в том числе кишечных ветвях блуждающего нервного ствола подчиняются законам нормального распределения, для анализа использованы параметрические методы статистики. Поскольку применена длительная регистрация показателей, в работе проанализированы сотни тысяч нервных импульсов. Показатель n , приведенный в подписях к рисункам и в тексте, обозначает количество использованных в сериях лабораторных крыс.

Результаты и обсуждение

В первой серии экспериментов проводили анализ действия раствора флоридзина, введенного в ДПК, на афферентную импульсацию в блуждающем нерве. На основании данных литературы [16, 17] применены дозы флоридзина 0,25; 0,5; 1; 2,5 мг/0,5 мл физиологического раствора.

Эксперименты выявили, что введение раствора флоридзина в кишку вызывает дозозависимое снижение тонической импульсации в афферентных волокнах вагуса (рисунок 1).



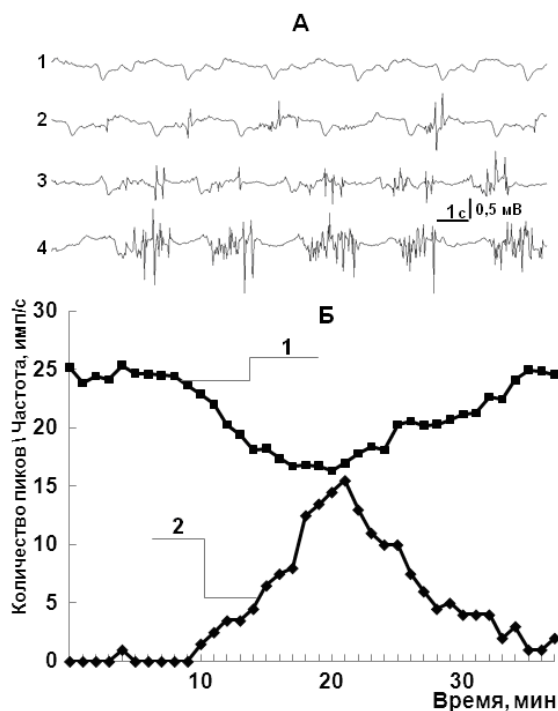
А, В: 1 – фон, 2 – 0,25 мг, 3 – 0,5 мг, 4 – 1 мг, 5 – 2,5 мг вещества

Б: К – контроль (0,9% NaCl), 0,25; 0,5; 1; 2,5 мг флоридзина, $P < 0,05$, $n = 9$

Рисунок 1 - Изменение частоты афферентной импульсации в поддиафрагмальной вентральной ветви блуждающего нерва после внутрикишечного введения 0,5 мл 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг флоридзина в физиологическом растворе

Фоновое значение частоты импульсации составляло $24,2 \pm 1,3$ имп/с. Минимумы этого показателя, зарегистрированные на 15-40 минутах после введения 0,25, 0,5, 1,0 и 2,5 мг флоридзина, соответственно составили $22,8 \pm 2,4$ имп/с, $20,4 \pm 2,8$ имп/с, $16,3 \pm 3,3$ имп/с и $13,3 \pm 5,2$ имп/с (все изменения достоверны, $P < 0,05$, $n = 9$). Длительность реакции на введение флоридзина разной концентрации составила от 15–25 (0,25–1 мг) до 65 минут в случае введения 2,5 мг вещества (рисунок 1). Ни в одном из опытов не замечено снижение импульсации до уровня шумов, что указывало на хорошее состояние экспериментальной модели и присутствие в составе изучаемых нервов, кроме анализируемой, еще и активности иного происхождения. Как известно, нервный ствол блуждающего нерва под диафрагмой иннервирует практически все внутренние органы, включая печень, желудок, весь кишечник, а не только тот участок кишки, с которым манипулировали в процессе экспериментов [2, 18].

Одновременно с нервной активностью в описываемых опытах регистрировали электроэнтеромиограмму двенадцатиперстной кишки. Анализ записей электрической активности гладких миоцитов кишки позволил определить факт ее существенной перестройки под влиянием введенного раствора флоридзина (рисунок 2).



А: до (1) и после введения флоридзина (2) – 0,5 мг, (3) – 1 мг, (4) – 2,5 мг

Б: 1 – изменение частоты афферентной импульсации в вагусе, 2 – количество быстрых потенциалов миоцитов кишки. Стрелкой указан момент введения 0,5 мл 1 мг флоридзина.

Данные одного опыта

Рисунок 2 – А: Энтеромиограмма двенадцатиперстной кишки до и после введения 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг флоридзина. Б: Разнонаправленное действие 1 мг флоридзина на нервную и кишечную активность

Однако никаких существенных изменений частоты и амплитуды медленноволновой составляющей электрического ритма (рисунок 2, электроэнтеромиограммы 1–4 А) обнаружено не было. Как известно, медленноволновая активность, или базальный электрический ритм, является очень консервативным процессом, для каждого участка кишки он свой и определяет предельно возможную частоту сокращений именно данного участка кишки. Как правило, базальный ритм характеризует закономерную смену процессов деполяризации/реполяризации мембраны множества миоцитов, с учетом внеклеточной методики регистрации токов. Воспроизведение волн основного ритма характеризует, в том числе, и метаболизм миоцитов, зависящий от нормального кровоснабжения тканей кишки [19]. Следовательно, состояние кровотока и других функционально значимых процессов после воздействия флоридзина не поменялось. Все зарегистрированные трансформации «электрогенных» показателей были связаны только с так называемой «быстрой» активностью, связанной с сокращениями гладких мышц, прежде всего, продольного, наружного мышечного слоя. Частота и интенсивность пиковых потенциалов к 10-ой минуте после обработки дуоденальной слизистой оболочки флоридзином постепенно, линейно возросла настолько, что стала превалировать в общей картине регистрации (рисунок 2 Б). Эффект оказался обратимым и завершил свое развитие через полчаса после реализации. К этому моменту в участке кишки, в котором велась запись потенциалов, оказался освобожденным от введенного ранее раствора. Максимальная активность связанных с интенсификацией моторики потенциалов кишки совпала с минимально зарегистрированной интенсивностью импульсации в блуждающем нерве. Следовательно, после обработки слизистой кишки флоридзином суммарная центростремительная активность чувствительных проводников блуждающего нерва оказалась сниженной.

В следующей серии экспериментов в петлю кишки вводили, кроме раствора флоридина, раствор глюкозы. Использована доза флавоноида 2,5 мг/0,5 мл, эффективно трансформирующая спонтанную афферентную импульсацию и электрическую активность гладких мышц кишки, как определено в экспериментах, описанных выше. Получены данные, свидетельствующие о том, что флоридзин, введенный в кишку в указанной дозе, способен достоверно уменьшать афферентную сигнализацию в блуждающем нерве, вызванную введением растворов глюкозы (рисунок 3).

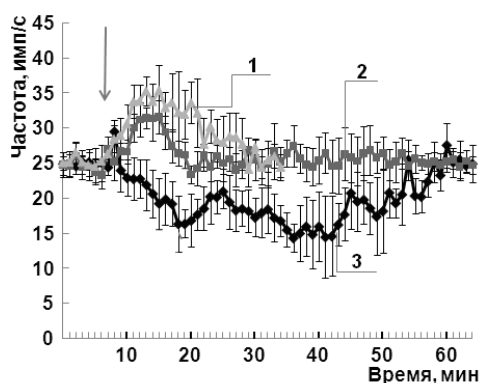


Рисунок 3 - Изменение частоты импульсации в блуждающем нерве при внутрикшечном введении 20%-ного раствора глюкозы и 0,5 мг, 2,5 мг флоридзина

В опытах контрольной серии установлено, что вслед за введением в кишку раствора глюкозы с концентрацией нутриента, превышающей 10%, в афферентных проводниках блуждающего нерва обнаруживалось усиление активности, по частоте превышающее фоновый уровень более чем в 2 раза к 10 минуте наблюдения (таблица 1). Тестировалась реакция афферентных систем ДПК на введение 20%-го раствора глюкозы, при котором отмечен рост частоты афферентной импульсации в вагусе от $24,7 \pm 1,0$ имп/с до $35,4 \pm 2,4$ имп/с.

Если же использовалось сочетанное введение раствора сахара (0,5 мл 20% раствор) с флоридзином (0,5 мг флоридзина), максимум импульсации составил $31,6 \pm 3,2$ имп/с. Введение того же количества глюкозы в кишку, одновременно с 2,5 мг флоридзина приводило уже к падению частоты импульсации в нерве вплоть до $14,4 \pm 3,8$ имп/с ($P < 0,05$, $n = 7$).

По результатам проведенных серий опытов можно сделать вывод об ингибирующем действии флоридзина не только на процессы всасывания глюкозы, но на моторную деятельность двенадцатиперстной кишки и ее рецепторную функцию.

Таблица 1 – Изменения частоты импульсации в поддиафрагмальной ветви блуждающего нерва после введения в просвет двенадцатиперстной кишки растворов глюкозы

Концентрация раствора глюкозы %	Частота, имп/с
0*	$24,8 \pm 1,5$
5	$27,1 \pm 3,2$
10	$29,3 \pm 3,5$
20	$34,9 \pm 4,3$
30	$42,7 \pm 6,7$
40	$51,0 \pm 10,1$

Примечания: * – изотонический раствор NaCl; все изменения достоверны, $P < 0,05$ при $n = 7$.

В прошлых публикациях авторов приведены экспериментальные свидетельства того, что вагус является основным нервным стволом, используемым для обмена информацией (прежде всего центростремительной импульсацией) между мозгом и кишкой. При этом колебания концентрации глюкозы во внутренней среде, крови или даже ликворе влияют на вагусную сигнализацию о концентрации нутриента, направляемую афферентными системами с периферии в мозг [20]. В этом плане собственные данные дополнили развиваемую В.В. Солтановым концепцию об эффективном контроле симпатической и парасимпатической нервной системой процессов обмена углеводов в организме, в том числе на уровне продолговатого мозга [21]. Они могут использоваться как фактологическое обоснование развиваемых В.А. Кульчицким представлений о неизвестных ранее свойствах оси «вагус–мозг» не только при реализации защитных рефлексов [22], но и в процессах пищеварения.

На основании анализа полученных результатов, изложенных в данной статье, логичным выглядит заключение о том, что рецепция и всасывание глюкозы в кишке

являются сопряженными процессами. Об этом свидетельствуют данные о том, что после подведения к слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки раствора ингибитора транспорта глюкозы тоническая импульсация чувствительных проводников блуждающего нерва достоверно снизилась. Скорее всего, при этом значительную долю в общее снижение активности внесло прекращение деятельности глюкорцепторов, что доказано следующими данными. После воздействия флоридзином на слизистую оболочку кишки чувствительность вагусных афферентов к экзогенно введенной глюкозе снизилась, однако, для этого эффекта была необходима более высокая (2,5 мг) доза флавоноида. Следовательно, результаты опытов указывают на существование концентрационного порога для влияния флоридзина, ниже которого часть глюкозы в кишке все-таки всасывается и «рецептируется» окончаниями блуждающего нерва в межклеточном пространстве внутри ворсинок. Дополнительными аргументами в пользу представлений о сопряжении всасывания глюкозы и ее рецепции могут выступить установленные ранее факты о том, что ишемия тканей тонкой кишки резко усиливала рецепцию сахара [20].

В статье приводятся новые сведения и о том, что обработка раствором флоридзина существенно меняет «быстроволновую» электрическую активность кишки. Суммарные потенциалы действия, как общепризнано и доказано в многочисленных публикациях, отражают процессы возбуждения и синхронного сокращения тысяч гладких миоцитов кишки. Отсутствие потенциалов сокращений свидетельствует о снижении моторики. Таким образом, из приведенных в статье материалов вытекает неожиданная функция глюкорцепторов тонкой кишки – повышение концентрации глюкозы в межклеточном пространстве ворсинок кишки не только возбуждает глюкорцепторы, но и угнетает (снижает) такие формы сократительной активности гладких мышц кишки, которые сопряжены с перемещением пищевого комка. Наоборот, ингибирование всасывания глюкозы сопровождается усилением пассажа химуса. «Пустая», без нутриентов пища уже не нужна в кишке, ее надо элиминировать. Именно так воспринимается состав просвета кишки ее афферентными системами после того, как флоридзин выключает всасывание глюкозы и активность глюкорцепторов. Какой посредник при этом действует на интрамуральную двигательную систему? Имеются аргументы в пользу представления о том, что им может выступать монооксид азота. Введение NO в просвет кишки всегда сопровождается прекращением генерации потенциалов сокращений гладкими мышцами [23].

На системном же уровне эффект опосредуется активностью симпатических эфферентных волокон, регулирующих моторику, поскольку в других опытах установлено, что внутривенное (3 г/кг, n=5), или интратекальное (Th8–Th10, 20 мкл 40% раствора) введение животным глюкозы сопровождалось ростом частоты симпатической эфферентной импульсации в нервах брюшно-аортального сплетения. Симпатоактивирующий эффект длился с 6-ой по 50-ю минуту регистрации, был статистически достоверным ($150 \pm 14\%$ к контролю, $P < 0,05$), и обратимым [24], но модулировался введением NO-активных препаратов. Симпатоактивирующими по направленности, но более продолжительными и глубокими были изменения эфферентной импульсации в брюшно-аортальных проводниках при чрезмерном повышении концентрации глюкозы, как в кровеносной системе, так и в ликворе. Внутривенное введение NO-активных препаратов в условиях экспериментальной гипергликемии выявило, что увеличение концентрации монооксида азота в крови было причиной частичного ослабления импульсации в симпатических эфферентных волокнах. В то же время, введение ингибитора NO-синтазы и донора NO в спинномозговой ликвор на фоне развившейся гипергликемии вызывало однонаправленные изменения активности в эфферентных волокнах брюшно-аортального нерва в виде дополнительной симпатоактивации. Похожие представления существуют и в литературе [25].

Вместе с тем, полученные результаты не исключают прямого действия флоридзина на моторику кишки. Из фармакологических прописей фитокомплексов, в состав которых входят растения, богатые полифенолами, известно их действие – нормализация, активация моторики

кишки [26]. Однако, механизмы такого действия в публикациях не приводятся. Один из них, очень вероятный, изложен в данной статье.

Список литературы:

1. Крыжановский, Г.Н. Дисрегуляционная патология / Г.Н. Крыжановский. – М.: Мед., 2002. – 632 с.
2. Итина, Л.В. Рецепторная функция тонкой кишки / Л.В. Итина. – Мн.: Наука и техника, 1972. – 206 с.
3. Булыгин, И.А. Электрофизиологический анализ висцеральных афферентных систем / И.А. Булыгин, В.В. Солтанов. – Мн.: Наука и техника, 1973. – 334 с.
4. Филиппова, Л.В. Интероцепция и нейроиммунные взаимодействия / Л.В. Филиппова, А.Д. Ноздрачев. – СПб.: Наука, 2007. – 295 с.
5. Ноздрачев, А.Д. Первичные афферентные нейроны тонкой кишки / А.Д. Ноздрачев, Ю.А. Толкунов // Проблемы регуляции висцеральных функций: Сб. науч. статей, посвящ. 80-летию НАН Беларуси; В 2-х книгах / ред. кол. В.С. Улащик и др. – Мн.: РИВШ, 2008. Кн.1. – С. 116–122.
6. Толкунов, Ю.А. Вторичночувствующие рецепторы тонкой кишки / Ю.А. Толкунов // Физиология и здоровье человека: Науч. труды II съезда физиологов СНГ; 29–31 окт., 2008, Кишинэу, Молдова. – М.-Кишинэу, 2008. – С. 116.
7. Костюк, В.А. Биорадикалы и биоантиоксиданты / В.А. Костюк, А.И. Потапович. – Мн.: БГУ, 2004. – 179 с.
8. Scalbert, A. Dietary intake and bioavailability of polyphenols / A. Scalbert., G. Williamson // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130, suppl. 8. – P. 2073–2085.
9. Williamson, G. Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion / G. Williamson // Mol. Nutr. Food Res. – 2013. – Vol. 57, № 1. – P. 48–57.
10. Flavonoid Inhibition of Sodium-dependent Vitamin C Transporter 1 (SVCT1) and Glucose Transporter Isoform 2 (GLUT2), Intestinal Transporters for Vitamin C and Glucose / J. Song [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 15252–15260.
11. Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after ingestion of orange juice and grapefruit juice / I. Erlund [et al.] // J. Nutr. – 2001. – Vol. 131. – P. 235–241.
12. Lamson, D.W. Antioxidants and cancer, part 3: quercetin / D.W. Lamson, M.S. Brignall // Altern. Med. Rev. – 2000. – Vol. 5, № 3. – P. 196–208.
13. López, G. Pérez. Type 2 sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors: from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus / G. Pérez López, O. González Albarrán, M. Cano Megías // Nefrología. – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 618–625.
14. Солтанов, В.В. Симпатический нервный контроль двигательной активности тонкой кишки / В.В. Солтанов, А.Г. Чумак // Физиол. ж. СССР. – 1990. – Т. 76, № 1. – С. 127–132.
15. Солтанов, В.В. Компьютерные программы обработки электрофизиологических данных / В.В. Солтанов, В.Е. Бурко // Новости мед.-биол. наук. – 2005. – № 1. – С. 90–96.
16. Громова, Л.В. Влияние флоретина и флоридзина на пищеварительно-всасывательные характеристики тонкой кишки / Л.В. Громова // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 2006. – Т. 42, № 4. – С. 365–370.
17. Fruit and vegetable phytochemicals: chemistry, nutritional value and stability / Ed. by de la Rosa Laura A. Wiley-Blackwell. – 2009. – 384 p.
18. Signalling the brain in systemic inflammation: which vagal branch is involved in fever genesis? / C.T. Simons [et al.] // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275. – P. R63–R68.
19. Солтанов, В.В. Активация афферентных волокон тощей кишки монооксидом азота при ее ишемии / В.В. Солтанов, А.Г. Чумак // Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности: сб. ст. – Мн.: Полибиг, 1998. – С. 78–81.
20. Люзина, К.М. Особенности изменений центростремительной импульсации в поддиафрагмальной ветви вагуса при внутрикишечном, внутривенном и интратекальном ведении глюкозы / К.М. Люзина, А.Г. Чумак // Труды БГУ. – 2009. – Т. 4, ч. 1. – С. 68–73.
21. Солтанов, В.В. Механизмы саморегуляции вегетативных функций в норме и патологии / В.В. Солтанов // Мн.: Наука и техника, 1994. – 335 с.
22. Кульчицкий, В.А. Нейрофизиология защитных рефлексов / В.А. Кульчицкий // Мн.: Полибиг, 1998. – 142 с.
23. Чумак, А.Г. Участие монооксида азота в угнетении электрической активности гладких мышц тощей кишки при окклюзии брыжеечной артерии / А.Г. Чумак // Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности: Сборник статей. Мн., Полибиг, 1998. – С. 171–175.
24. Вклад NO-ергических процессов в формирование тонической импульсации симпатических эфферентных волокон при моделировании гипергликемии / А.Г. Чумак [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2008. – № 1–2. – С. 55–61.
25. Claxton, C.R. Nitric oxide opposes glucose-induced hypertension by suppressing sympathetic activity / C.R. Claxton, M.W. Brands // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 274–278.
26. Чернов, Ю.Н. Полифенольные соединения – структура, свойства и прикладные аспекты применения / Ю.Н. Чернов, А.В. Бузлама, Ю.М. Дронова // Фарматека. – 2004. – № 8. – С. 43–48.