آلية تأثير البروستاغلاندين E2 في النشاط الحركي والكهربائي للمعدة

الدكتور ابراهيم حداد*

الملخص

يؤثر البروستغلاندين E2 في النشاط الحركي والكهربائي لعضلات غار المعدة الملساء بتراكيز منخفضة جداً، حيث يؤدي ذلك إلى انخفاض استقطاب كمون الغشاء وظهور تقلصات عضلية، وتؤدي شوارد الصوديوم والكلسيوم دوراً هاماً في آلية تأثير البروستغلاندين E2 في هذا النشاط. لا تبدي عضلات قاع المعدة الملساء نشاطاً عفوياً. وقد أظهرت التجارب أن البروستغلاندين يؤدي إلى تثبيط التقلص المحدث بواسطة التنبه وذلك بعكس تأثيره في الغار، وتؤدي شوارد الكلسيوم دوراً هاماً في هذا التأثير.

* قسم علوم الحياة ـ كلية طب الأسنان ـ جامعة دمشق.

Effect of Prostaglandin E2 on the Electrical and Contractile Activity of the Stomach

Ibrahim Haddad*

Abstract

In very low concentrations, Prostaglandin E2 affects the electrical and contractile activity of the smooth muscles of the gastric antrum, and this leads to a decrease in the potential polarization of the membrane, and the appearance of muscle contractions. Both calcium and sodium ions play an important role in the mechanism of the effect of prostaglandin E2 on this activity.
The smooth muscles of gastric fundus do not show any spontaneous activity. Experiments have shown that prostaglandin E2 leads to the inhibition of the contraction produced by stimulation, but has the opposite effect on the gastric antrum. Calcium ions play an important role in this activity.

*Dep. Of Biology – Fac. Of Dentistry - University of Damascus.

مقدمة

تؤثرالبروستاغلاندينات prostaglandins في النشاط التقلصي للعضلات الملساء ولا سيما الرحم والأنبوب الهضمي والأوعية الدموية والقلب وجهاز التنفس [1,2]. ومن المعلوم أن البروستاغلاندين F2α (PGF2α) يثبط inhibit نشاط عضلات الحالب الملساء والذي فُسر عن طريق زيادة نفوذية Permeability شوارد البوتاسيوم للغشاء membrana الخلوي [3].

كما أن البروستاغلاندين E2 يؤثر في النشاط الحركي والكهربائي لعضلات الحالب الملساء عند خنزير غينيا guinea-pig وذلك عن طريق التأثير في أقنية شوارد الكلسيوم [4]. وتشير بحوث Arend [5] إلى أن البروستاغلاندين E2 والبروستاغلاندين F2α لا يؤثران في تجدد regeneration الغشاء المخاطي للمعدة. في حين على العكس من ذلك تشير بحوث Barginceeva [6] إلى زيادة محتوى المادة المخاطية في المعدة عند حقن الفئران والخنازير بالبروستاغلاندينات. وعلى ما يبدو أن البروستاغلاندينات تزيد من إنتاج AMP_c [7].

توصل Takashi [8] إلى أن البروستاغلاندينات E1 وE2 وF2α تؤدي إلى تقلص العضلة الملساء المعزولة من المثانة البولية Urinary bladder عند ذكور الأرانب البالغة وتؤدي حاصرات الكلسيوم Verapamil إلى توقف التقلص تماماً، في حين تؤدي هذه البروستاغلاندينات إلى استرخاء العضلات الإحليلية المعزولة Urethral smooth muscles strips وهذا الاسترخاء يتم بتأثير الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي AMP_c.

أما أعمال Osamu [9] فهي تؤكد تأثير البروستاغلاندين E2 في تقلص عضلات المثانة وفي ضغط التبول. وفي بحوث Maria [10] يعدل البروستاغلاندين E2 (PGE2) النقل العصبي الأدرينالي والكوليني في معي الأرنب كما يقوم بإنقاص الاسترخاء في عضلات المعدة (المحدث بواسطة المبهم) عند الأرانب المخدرة ويتوقف الاسترخاء في الجرعات العالية.

بينما يؤدي البروستاغلاندين E إلى توسع dilatation العضلات الملساء لجدر الأوعية الدموية يؤدي PGF إلى تضيق Constriction هذه الأوعية (Sokolova) [11]. أما بحوث Costa [12] فتشير إلى أن nifedipine تحصر block النشاط الحركي لعضلات أمعاء خنزير غينيا الملساء الدائرية

في حين لا تؤثر في الموجات البطيئة. أما التترادوتوكسين tetradotoxine فلا يؤثر في الموجات البطيئة وفي النشاط التلقائي لهذه العضلات. وقد أدى الوبائين Oubain إلى زوال استقطاب depolarization وتقلص العضلات الدائرية الملساء. في حين يثبط PGE2 الموجات البطيئة خلال /٢٠/ثانية ويستمر لمدة /٢-٧/دقائق.

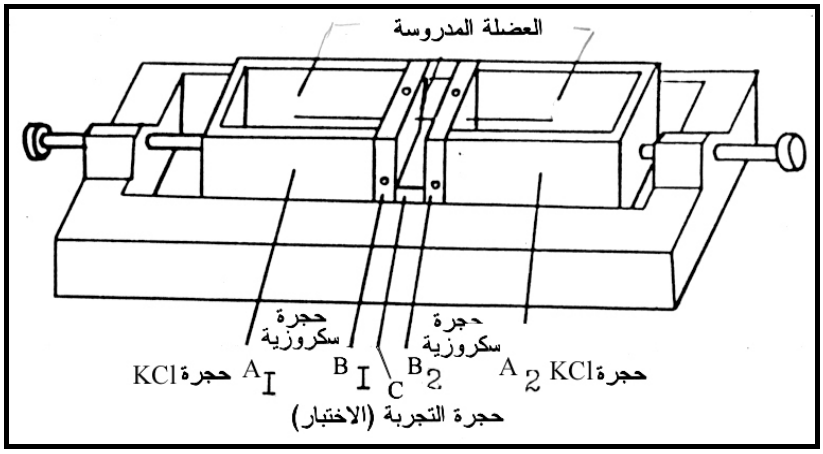
يؤدي PGE2 إلى تقلص خلايا العضلات الملساء المعزولة [13] المأخوذة من طبقة اللفائفي ileum الدائرية لخنزير غينيا، وهذا الأمر يتعلق بتحرر Ca^{++} داخل الخلوي، تشير بعض الأعمال الأخرى [14] Nasu إلى أن شوارد المغنزيوم Mg تنشط النشاط التقلصي لخلايا اللفائفي الطولية الملساء وذلك بمساعدة Ca^{++} الحرة. أما Petkov [15] فقد أكد أن إنقاص تركيز Na^{+} خارج الخلوي يؤدي إلى زيادة التوتر tonous العفوي في العضلات الملساء لقاع المعدة Fundus stomach عند خنزير غينيا دون ظهور تقلصات طورية وباستخدام التترادوتوكسين تم تأكيد التأثير المباشر لـ Na^{+} في توتر العضلات الملساء، وكذلك دور Ca^{++} في الوسط خارج الخلوي في توتر عضلات قاع المعدة الملساء عند خنزير غينيا. ويؤكد Pavlovski [16] أن PGE2 يقوم بتنشيط حركية الأمعاء وذلك بتدخل شوارد الكلسيوم عن طريق تحرر Ca^{++} من الخزانات الداخلية، كما أشار إلى أن الوسط مفرط الكلسيوم يساعد PGE2 في تقوية تقلص الخلايا العضلية الملساء في أنبوب الهضم في حين يضعف التقلص عند انخفاض تركيز Ca^{++} ويختفي التقلص عند حذف Ca^{++}.

طريقة العمل

طريقة نقل وتسجيل النشاط الكهربائي والحركي

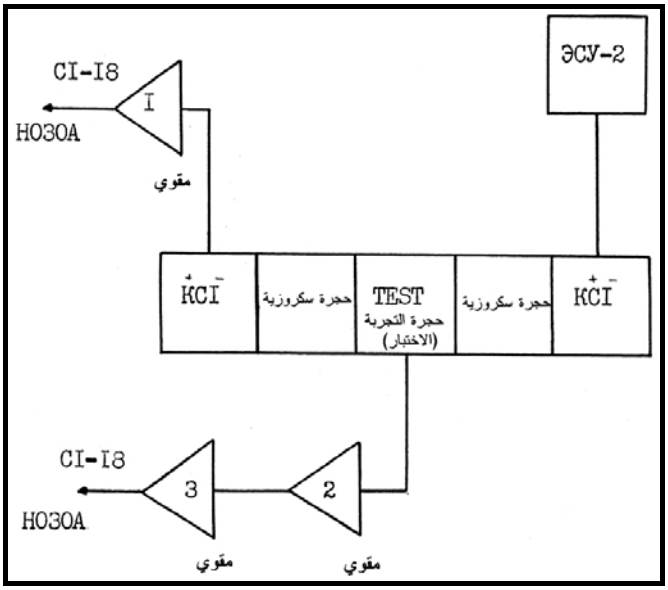
تحتوي جملة القياس في تجاربنا على حاجزين يحتويان (ضمنهما) على حجرتين مخصصتين لمحلول السكروز Sucrose. هذه المجموعة السكروزية (الحاجزان) المستخدمة في تجاربنا مماثلة لمجموعة بارغروبار [17] (Barger, Barr 1969) الثنائية (ثنائية الحجرة) شكل (١). يسمح هذان الحاجزان ثنائيي الحجرة السكروزية بآن واحد بتسجيل النشاط الكهربائي للنسيج المدروس؛ وكذلك النشاط الحركي وذلك بمساعدة محطة تحويل النشاط الحركي إلى

شكل كهربائي، وهذه المحطة هي لمبة إلكترونية من نوع 6M×1C. ومحطة لتسجيل النشاط الكهربائي والحركي شكل (٢) ويكمن جوهر هذه الطريقة Method أنه في أحد أجزاء النسيج يزول استقطاب الأغشية الخلوية للخلايا المثارة ومن ثَم تنخفض مقاومة هذه الخلايا تقريباً حتى الصفر وذلك بمساعدة محلول متساوي التوتر isotonic من KCl. وفي الوقت نفسه فإن الجزء الآخر للنسيج المدروس يقع ضمن محلول كريبس العادي، ويتم وضع الالكترودات الناقلة للتغيرات الكهربائية في محلول كريبس العادي وفي محلول كلور البوتاسيوم K^+Cl^- أما الأجزاء الواقعة بينهم (حجرتا السكروز) فتُغْسلُ باستمرار (بتيار مستمر من السكروز) بمحلول السكروز متساوي التوتر بحيث لا نسمح للمحاليل السابقة (كريبس وكلور البوتاسيوم) بالامتزاج. أما في حجرة السكروز فإن محلول السكروز - المتمتع بمقاومة نوعية عالية - يملأ المسافة بين الخلايا المدروسة ويزيل التأثير المقاوم لكهارل (المتحللات الكهربائية) السائل خارج الخلوي. وهذا بدوره يسمح لنا بتسجيل تغيرات كمون الغشاء بقيم قريبة جداً من الواقع (أي قيم كمون الفعل والكمون الكهربائي للعضلات الملساء).



الشكل رقم - ١ - الحجرات السكروزية

تمـت دراسـة أثـر البروسـتاغلاندين E2 البلجيكي من نوع Up John بتراكيز مختلفة من ١٠ $^{-٢١}$ - ١٠ $^{-٤}$ مول/ليتر. حيث مـددنا البروستاغلاندين بمحلول كـريبس العـادي. وقد استخدمنا PGE2 الممدد خلال ٤٨ساعة محفوظاً بالثلاجة بدرجة (٤°) م.



الشكل رقم ـ٢ـ محطة تسجيل النشاط الكهربائي والحركي

استخدمنا في تجاربنا محلول كريبس العادي وهذا تركيبه (ميلي مول/ل):

$NaCl = 120.4 – Na\ HCO_3 = 15.5 – Na\ H_2\ PO_4 = 1.2$
$KCl = 5.9 – Ca\ Cl_2 = 2.5 – Mg\ Cl_2 = 11.5$
غلوكوز - 1.2 =

حافظنا في أثناء إجراء التجارب على درجة حرارة ٣٧°م ± ٠,٥ كما حافظنا على درجة حموضة pH = ٧,٣ ±٠,١ وذلك طيلة فترة التجربة.

استخدمنا في تجاربنا خنزير غينيـا guinea pig بـوزن ١٥٠-٢٠٠غ وذلـك لتلافـي الدهون التي تحيط بجهـاز الهضـم. تمـت الدراسة على عضلات غار antrum وقـاع Fundus المعدة الملساء.

بعد قتل الحيوان وفتح البطن تـم الحصـول على العضلات الملسـاء smooth muscles

المدروسة وهي مغمورة في محلول كـريبس العادي. كما تم حفـظ المحضـرات التـي ستُدرس فيما بعد ضمن محلول كريبس، وقد احتفظنا بالمحضرات التي لم تدرس بـاليوم نفسه في الثلاجة بدرجة حرارة بـين (٠- +٤°) م حيث استعادت حيويتها فـي اليـوم التالي بعد وضعها بدرجـة حـرارة ٣٧°م، وذلك بعد مرور نصف ساعة تقريباً.

تمت دراسة الآلية الشاردية بمساعدة الوبائين Oubain شركة Ferak وEDTA من نـوع Sigma والكافئين.

١- الغار Antrum

أجريت سلسلة من التجارب على العضـلات الملساء للمعدة متمثلة بالقسم المسمى الغـار عند خنزير غينيا. وكان الهدف من ذلك هو إيضاح تأثير البروستاغلاندين E2 (PGE2) في الغار بتراكيز مختلفة وإظهـار بعـض آليات التأثير الشاردية في العضلات الملساء في الزجاج in vitro بحيث بدأنا بـالتراكيز المنخفضة ثم تدرجنا باتجاه التراكيز العالية.

أظهرت التجـارب أن PGE2 يـؤثر فـي كمونات الفعل وفي التقلص وذلك في تراكيز تتراوحت بين (١٠$^{-٢١}$ - ١٠$^{-٤}$) مول/ ليتـر. عند ذلك انخفض استقطاب كمـون الغشـاء membranous potential بمقـدار ضـئيل (١-٣ملف) وتغير كمون التوتر الكهربـائي electrotonus potential. وازدادت سـعة كمونات الفعـل action potential القميـة وكذلك التقلص بمقدار (١،٥-٢) مرة وتزداد عند ذلك كميتهم واستمراريتهم بمقـدار (٢-٣) مرات.

عنـد التـأثير بتراكيـز البروسـتاغلاندين المرتفعة (١× ١٠$^{-٧}$ -١× ١٠$^{-٤}$) مول/ليتر في العضلات الملساء للغار عند خنزير غينيا حصلنا على تقلص فجائي بسعة كبيرة فـاق تلك التقلصات ضمن محلول كريبس الطبيعي الخالي من PGE2 بمقـدار ٣٠٠-٤٠٠%. تدخل هذه التقلصة في الشكل المقوي Tonic طويل الأمد حيث تظهر كمونات فعل قميـة مسننة متكررة بسعة غير كبيرة. ينتقل هـذا الشكل المقوي إلى شكل مسـنن ومـن ثـم يتحول إلى الشكل المستمر الأملـس وذلـك على أساس انخفاض استقطاب عام للغشـاء البلاسمي. يستمر هـذا الـتقلص الأملـس المستمر لمدة (٣-٤) دقائق ثـم تسـترخي العضلة ويظهر تقلص طوري قوي يترافـق بكمونات فعل قمية حزميـة (علـى شـكل حزمة). تتجلى مثل هذه الظواهر عند تـأثير البروستاغلاندينات بتركيز ١×١٠$^{-٤}$ مول/ل. وعند استخدام جرعة أدنـى تعـادل ١٠$^{-١٤}$

مول/ليتر حصلنا على التأثيرات نفسها ذات الدلالة الإحصائية نفسها للجرعة العالية السابقة (١×١٠^{-٤} مول/ليتر) شكل (٣). وعند دراسة جرعات أدنى من $١٠^{-١٤}$ مول/ليتر لاحظنا أن درجة الاستجابة تنخفض ولكنها تبقى فعالة وذات دلالة إحصائية حتى الجرعة ١×١٠^{-٢١} مول/ليتر.

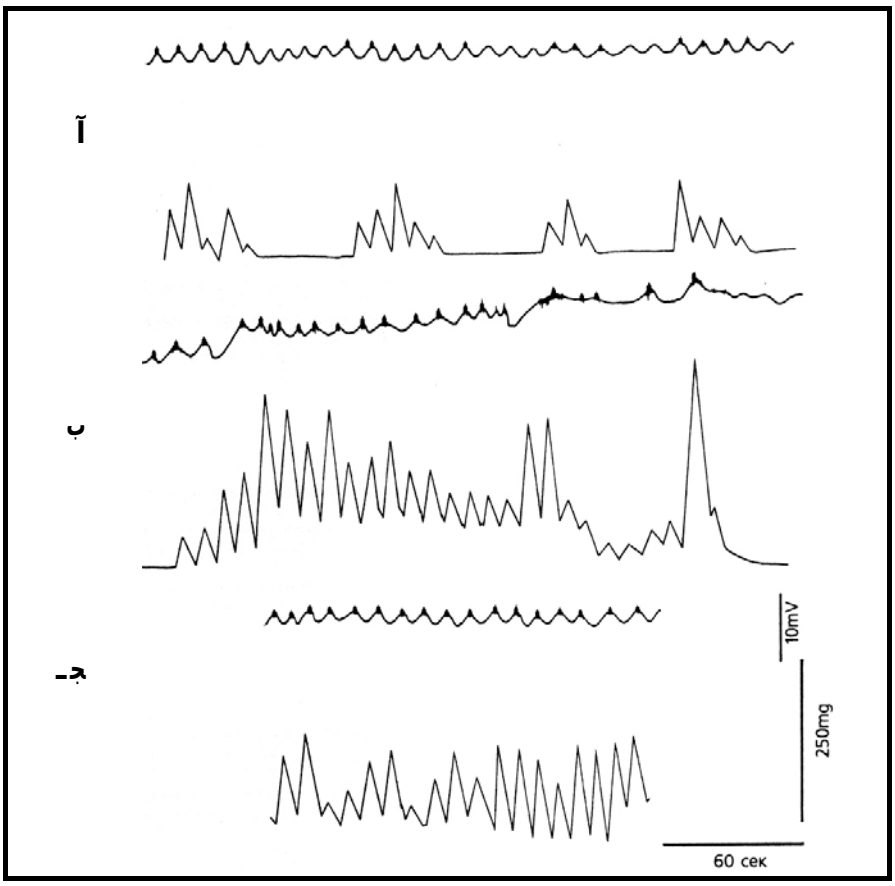
تؤدي أيونات Na^{+} وCa^{+2} دوراً هاماً في التأثير المحرض (المنبه) للبروستاغلاندين E2 في العضلات الملساء. وهنا كان لا بد لنا من أن نشرح تأثير PGE2 في العضلات الملساء لغار المعدة في ظروف إحصار block المضخات Na^{+}/K^{+} بواسطة السترفانتين G Strephantine أو ما يسمى الوبائين Oubain.

أكدت التجارب أن إضافة الوبائين بتراكيز $١\times١٠^{-٦} - ١\times١٠^{-٤}$ مول/ل إلى محلول كريبس الطبيعي يوقف كمونات الفعل القمية وتقلص عضلات غار المعدة الملساء عند خنزير غينيا خلال (١٠-١٥) دقيقة. وعند إضافة PGE2 بتراكيز $١\times١٠^{-٦} - ١\times١٠^{-٤}$ مول/ل إلى محلول كريبس الحاوي على الوبائين بالتركيز المشار إليه سابقاً تتقلص عضلة الغار الملساء لفترة قصيرة بعد أن كانت قد توقفت. غُسِلَ محضر الغار بمحلول كريبس الطبيعي على مدار (٣٠-٤٠) دقيقة.

عند ذلك انخفض في البداية كمون الخلايا العضلية الملساء ثم تلاه فرط استقطاب (hyperpolarization) مما يدل على تشغيل المضخة Na^{+}/K^{+}

لدراسة دور أيونات الكلسيوم لدى تأثير البروستغلاندين E2 في تقلص العضلات الغارية، قمنا بإضافة مستخلب إلى شوارد أيونات الكلسيوم هو EDTA بتركيز (١) ميلي مول/ليتر.

أظهرت تجاربنا أن إزالة أيونات الكلسيوم من محلول كريبس الطبيعي (تبقى آثار ضئيلة جداً من شوارد الكلسيوم) بواسطة المستخلب EDTA (اميلي مول/ل) يؤدي إلى توقف النشاط الكهربائي والتقلصي لعضلات الغار الملساء وذلك بعد مرور (٢-٣) دقائق. وبكلمات أخرى يجري هنا توزيع (تقسيم) النشاط الكهربائي متمثلاً بانخفاض الاستقطاب وأيضاً النشاط الحركي متمثلاً بانخفاض توتر tonous العضلة واختفاء التقلص. ولاحظنا عند إضافة PGE2 بتركيز ١×١٠^{-٤} مول/ليتر إلى محلول كريبس الخالي من Ca^{++} والحاوي على EDTA بتركيز (١) ميلي مول/ليتر أنه لم تظهر كمونات الفعل ولم يحدث تقلص عضلي في عضلة غار المعدة الملساء شكل (٤).

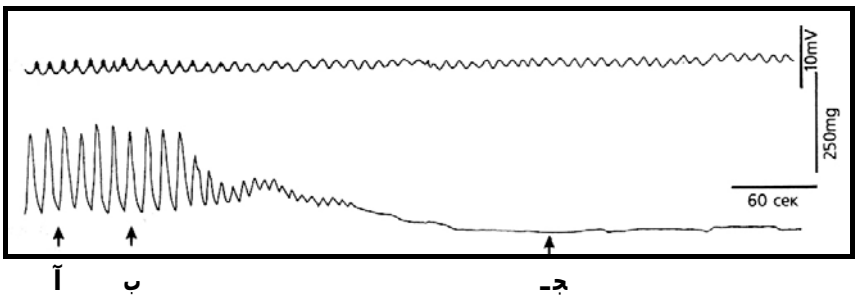


شكل رقم ـ ٣ ـ

تأثير البروستغلاندين E_2 بتركيز ١× ١٠$^{-١٤}$ مول/لتر في النشاط الحركي والكهربائي لعضلات الغار الملساء لمعدة خنزير غينيا.

آ ـ محلول كريبس الطبيعي. ب ـ بدء تأثير البروستغلاندين E2 ١×١٠$^{-١٤}$ مول/لتر.

جـ ـ غسل العضلات الملساء بمحلول كريبس الطبيعي.



شكل رقم ـ٤ ـ

تأثير البروستغلاندين E_2 بتأثير 1×10^{-4} مول/ ليتر في النشاط الحركي والكهربائي لعضلات الغار الملساء في معدة خنزير غينيا في وسطٍ من محلول كريبس الخالي من شوارد الكلسيوم والحاوي على EDTA (١) ميلي مول / ليتر.

آ ـ محلول كريبس الطبيعي.

ب ـ تأثير محلول كريبس الخالي من شوارد الكلسيوم والحاوي على EDTA ١ ميلي مول/الليتر.

جـ ـ تأثير البروستغلاندين E2 في محلول كريبس الخالي من شوارد الكلسيوم والحاوي على (١) ميلي مول / ليتر من EDTA.

وهنا لا بد من الإشارة إلى أن إضافة البروستاغلاندين E2 إلى حجرة التجربة الحاوية على عضلة الغار قد تم خلال (٣-٥) دقائق بعد اختفاء التقلص. أما غسل المحضر (خلايا عضلة الغار الملساء) بمحلول كريبس الطبيعي فقد استمر لفترة طويلة (ساعة وأحياناً أكثر) حتى عادت العضلة إلى عملها بشكل طبيعي.

لم تتقلص عضلة الغار الملساء عند إضافة PGE2 بتركيز 1×10^{-5} مول/ليتر إلى محلول كريبس مفرط التوتر لـ K^+ (١٢٠ميلي مول/ل) عند احتوائه على EDTA بتركيز ١ميلي مول/ل.

استنتاجات

يمكن أن نضع الاستنتاجات التالية بناء على النتائج التي حصلنا عليها عند دراسة تأثير PGE2 في العضلات الملساء لغار المعدة عند خنزير غينيا:

١- يقوم البروستاغلاندين E2 بإثارة

العضلات المذكورة سابقاً بتراكيز من ١×١٠$^{-٤}$ مـول/ليتـر إلـى ١×١٠$^{-٢١}$مول/ليتر.

٢- تؤدي الإثارة سابقة الذكر إلى انخفاض استقطاب الكمون الغشـائي، وظهـور كمونات فعل قمية وتقلص عضلي.

٣- حتى يتم تحقيـق تـأثير PGE2 فـي العضلات الملساء لغار المعـدة عنـد خنزير غينيا بالتراكيز المشار إليها في الاستنتاج الأول لا بـد مـن احتـواء الوسط المحيط بالعضـلة علـى Na^{+} وCa^{+2}.

٢- القاع Fundus

أجريت مجموعة من التجارب علـى قـاع المعدة أظهرنا فـي هـذه الدراسـة تـأثير البروسـتاغلاندين E2 بتركيـز ١×١٠$^{-٥}$ و١×١٠$^{-٤}$ مول/ليتر في عضلات قاع المعدة عند خنزير غينيا.

لم تبـدِ هـذه العضـلات نشـاطاً تلقائيـاً Spontaneus لذلك فقد قمنـا بتنبيـه هـذه العضلة وحصلنا على تقلصات عضلية وذلك بحسب الاستجابة للمنبه. أجرينا التنبيه قبـل وفـي أثنـاء إضـافة PGE2 بتركيـز ١×١٠$^{-٥}$ و١×١٠$^{-٤}$ مول/ليتر، وكذلك بعد غسل العضلة بمحلـول كـريبس الطبيعـي الخالي من PGE2.

تظهر التجارب أن إضافة PGE2 بـالتراكيز المشار إليها سابقاً إلـى محلـول كـريبس الطبيعي يؤدي إلى تثبيط التقلص العضـلي المحدث بواسطة تنبيه كهربائي، وعند ذلـك ينخفض توتر هذه العضلات الملساء شـكل (٥).

أي أن PGE2 يؤثر في هذه العضلات بشكل معاكس لما حصلنا عليه عند التأثير في الغار وعند إضافة محلول كريبس مفـرط تـوتر البوتاسـيوم إلـى المحضـر يوجـود البروسـتاغلاندين E2 بتركيـز ١×١٠$^{-٥}$ مول/ليتر تقلصت هـذه العضـلة لمدة دقيقتين و ٢٠ثانية ثم عادت إلى وضعها الطبيعي، ويبدو أن هذه العودة هـي بتـأثير PGE2، أما إضافة الكافئين ٢٠% فقد أعـاد التقلص من جديد على اعتبار أنه يساعد على تحرير Ca^{++} من الخزانات الداخلية.

وبناء على ما تقدم يمكن أن نخلـص إلـى الاستنتاجات التالية:

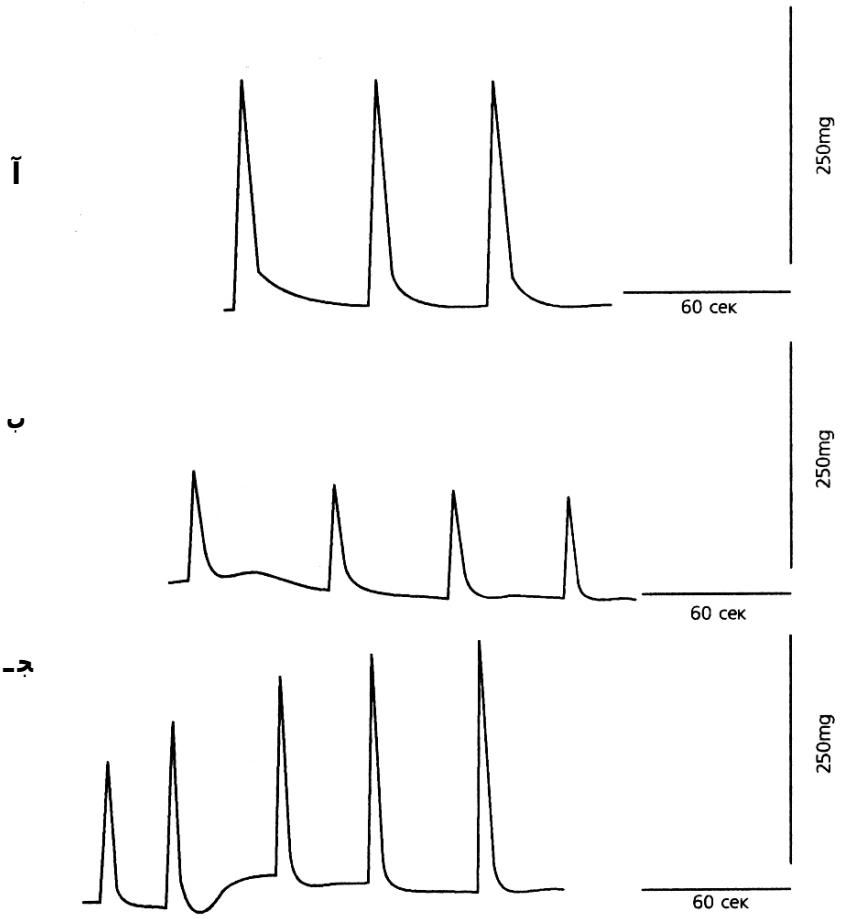
١- يقوم البروسـتاغلاندين E2 بتركيـز ١×١٠$^{-٥}$ – ١×١٠$^{-٤}$ مول/ليتر بتثبيط التقلص العضلي المحدث بالتنبيه.

٢- بينما تـؤدي شـوارد الكلسـيوم دوراً إيجابياً في حدوث التقلص تؤدي دوراً

سلبياً عند غيابها من الوسط الداخلي.

ومن ثَم فإن ظروف تأثير البروستاغلاندين نفسها في المعدة تؤدي إلى نتائج متعاكسة، فيعمل البروستغلاندين على تقلص عضلات الغار الملساء وبالوقت نفسه على استرخاء عضلات القاع مما يؤمن تناسقاً وظيفياً هاماً.

ولا بد من الإشارة إلى أن هذه النتائج تتفق مع النتائج التي تشير إلى أن تأثير البروستغلاندين في النشاط الحركي والكهربائي للعضلات الملساء يتم عن طريق تغير نفوذية الغشاء البلاسمي للعضلات الملساء تجاه شوارد الكلسيوم والصوديوم [19, 20, 21, 22].



شكل رقم ـ ٥ ـ

تأثير البروستغلاندين E2 بتركيز ١×١٠$^{-٤}$ مول/ليتر في تقلصات عضلات قاع المعدة الملساء المحدثة في محلول كريبس الطبيعي

آ ـ محلول كريبس الطبيعي.

ب ـ تأثير البروستغلاندين E2 ١×١٠$^{-٤}$ مول / ليتر.

جـ ـ غسل المحضر بمحلول كريبس الطبيعي.

المصادر

1- Euler U.S. Introductory survey: prostaglandin. – New. Sec. Endocrinol., 1966, Vol. 14, No. 1, P. 3-18.

2- Eliasson R. Mode of prostaglandins on the human nonaregnant uterus. – Biochem. Pharmacol., 1966, Vol. 15, No. 4, p. 755.

3- Bury V. A. and Radomirov R Voltage – Clamp study of prostaglandin F2 effect on guinea-pig ureter Smooth muscle // Agressologie. 1980 Vol. 21, N 2. P. 93-95.

4- Peleokh P.F. ureter The ionic mechanisms of prostaglandin E2 effects on the electrical and contractile activity of the ureteral smooth muscles of the guinea pig. Molecular genetics, K. 1989, T14, p. 28-31.

5- Arend Yu. E. Histological and cellular study of the prostaglandins effects / Medical success/ Substract of Scientific Tartow. 1986- TGU p. 37-38.

6- Bragintseva L.M., Ustynyuk T.K. Biotechnology of prostaglandins and their dosage form. /Formation M. Medicine – 1990-No. 6 – T. 39-P.20-26.

7- Lazareva A. V., Andreyev A.A., Brigintseva L.M., Ustynyuk T. K., Andreyeva L.A., Exemination of effects produced by prostaglandin Agents on Cyclic adenosine monophosphate formation levels in animal tissues. Formation. M. Medicine, 1989, No. 3, T. 38, P. 42-46.

8- Takashi Morita, Masao Ando, Kazunori Kihara, Satoshi Kitahara, Kazuhiro Ishizaka, Takeshi Matsumura Hiroyuki Oshima, Effect of Prostaglandins E1, E2 and F2α on contractility and cAMP and cGMP contents in lower urinary tract smooth muscle. J. Urologia Internationalis, Publishers basel, Vol. 52, No. 4, 1994, p 200-3.

9- Osamo Ishizuka, Anders Mattiasson, Karl-Erik Andersson, Prostaglandin E2 – Induced bladder Hyperactivity in normal, conscious rats: involvement of tachykinins? The J. of Urology, American Urological Association, Association, Inc., Orlando, Florida, 1995, v. 153, No. 6, p. 2034 – 38.

10- Maria C. Baccari, Franco Calamai, Gabriele Staderini, Prostaglandin E2 modulates neurally induced nonadrenergic, Noncholinergic Gastric Relaxation in the Rabbit in vivo. J Gostroenterology, philadelphia, pennsylvania, 1996, Vol. 110, No. 1, p. 129-138.

11- Socolova R.I., Necrasova A.A., Speranskaya N. V., Leviskaya Yu. V., Volcov V. N., Kulagina V.p. pathogenetic mechanism of

experimental arterial hypertention by chronic inhibition of prostaglandins synthesis. Arterial hypertention, materials soviet – American symposium, M. Medicine 1980, p. 140-149.

12- Costa M., Santicioli p., Guiliani S., Maggi C.A. Slow waves and motor activity in the circular muscle of the guinea pig small intestine. Proc. Austral. Phisiol. and pharmacol. Soc. 1993- T. 24, No. 2 – p. 125.

13- Botella Alain, Jeanetton Oliver, Delvaux Michel, Frexinos Jacques, Bueno Lionel. Iloprost: intracellular Ca^{++} dependent contractile effect on isolated smooth muscle cells from guinea pig ileum. J. pharm. And pharmacol. 1995. T. 47, No. 5, P. 398 – 401.

14- Nasu T., Arakaki H., Shibata H./ Effect of nifedipine, ryanodine and cyclopiazonic acid on tension development of ileal longitudinal muscle by ions Ca^{++} - free high – K^{+} medium.

15- Petkov G.V., Duridanova D.V., Gagov H. S., Boev K. K., Role of the Na^{+}- Ca^{++} exchanger in maintining the tone of isolated guinea pig fundus smooth muscle. J. physiol. Proc. 1996., Vol. 497-p. 53.

16- Pavlovsky M.P., Oborin O.M., Ivankiv T.M. Characteristics of changes in the contractile activity of the different parts of the gastro-intestinal tube of dogs under the influence of prostaglandin E2. J. Ykraine Academy of Science K. 1997, Vol. 3, No. 1, p. 139-144.

17- Barger W., Barr Z. Use of rubber membranes to improve sucrose gap and other electrical recording techniques. – J. Apple. Physiol., 1969 Vol. 26, No. 3, P. 378-382.

18- Bilibin D. P. et al.. practice of physiology, press “Medicine” Moscow, 1970, p. 212.

19- Hertog P.R. Effects of kinins and prostaglandins on the cut. – Proc. Roy. Soc. Med., 1977, Vol. 64, No. 1, p. 12.

20- Hertog A. Anner, J. The section of the smooth muscle cell of the guinea pig taenia coli.- Eur. J. 1979, Vol. 56, No. 2, P. 215-224.

21- Bogach P. G., Scrypnyk Z. D. Role of Mg in regulating the electrical processes and contraction – relaxation of smooth muscle. – Proc. Int. Symp., Varna, 1977, P. 9-11.

22- Bogach P.G., Ganchurin V.V./ The effect of different concentrations of prostaglandin E2 and F2α on the electrical and contractile activities of smooth muscles. J. USSR Ukraine Academy of Science,

Series 5 of Geology, Chemistry and Biology. No. 2., 1982, P. 49-52.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: ١٩٩٩/٨/٢٨.
تاريخ قبوله للنشر: ١٩٩٩/١١/٦.