

Т.М. Гурленко, О.К. Вороніна, В.М. Грищук, Г.М. Толстанова,  
М.Е. Дзержинський, Т.В. Берегова

## **Зміни функціонування транспортної системи епітелію та морфологічних показників слизової оболонки ободової кишки щурів з гіпергастринемією різної тривалості**

*Исследовали влияние гипергастринемии разной длительности на транспортную функцию эпителия ободочной кишки (ОК), а также морфологические показатели ее слизистой оболочки. Использовали модель гипергастринемии, вызванной введением омега-пролактин-рилизинг-гормона. Эксперименты проводили с помощью методики перфузии изолированного участка ОК in vivo. Показано, что непродолжительная гипергастринемия (в течение 7–14 сут) вызывает лишь поверхностные изменения, выражающиеся в нарушении электронейтрального всасывания NaCl через эпителий ОК. Начиная с 21-суточного введения омега-пролактин-рилизинг-гормона выявлено первичное проявление трофического действия гастринина на слизистую оболочку ОК, которое выражалось в нарушении электрогенного всасывания Na<sup>+</sup>, а также в углублении крипт и увеличении толщины слизистой оболочки ОК. Длительная гипергастринемия (28 сут) приводит к углублению крипт, увеличению толщины слизистой оболочки ОК и уменьшению площади поперечного сечения ядер колоноцитов, за счет чего снижается уровень их дифференциации, что, в свою очередь, вызывает одновременное снижение всасывания NaCl и воды.*

### **ВСТУП**

Епітеліальні клітини ободової кишки (ОК) забезпечують всмоктування, секрецію води та електролітів. Ця властивість залежить від скоординованості процесів проліферації та диференціації колоноцитів [12]. Клітини, що розміщуються в основі крипт (стовбурові клітини) мають високу проліферативну активність, але не несуть ознак диференціації, тобто не здатні до всмоктування. При переміщенні з дна крипт на поверхню слизової оболонки, епітеліальні клітини диференціюються та набувають повноцінної здатності до всмоктування води й електролітів. Отже, вирішальним фактором у процесах всмоктування є стан диференціації колоноцитів, а рівень сумарних потоків води та електролітів залежить

від співвідношення процесів секреції та всмоктування [19].

Досліди in vivo та in vitro показали, що процеси проліферації та диференціації в ОК є гормонозалежними. Так, гормон шлунково-кишкового тракту гастрин посилює проліферативні процеси, а на фоні гіпергастринемії знижується рівень диференціації колоноцитів [9, 16, 17, 29], що може стати причиною порушення всмоктування. Гіпергастринемія є досить поширеним явищем, що виникає при синдромі Золінгера–Елісона, гіпоацидних станах та ахілії, які зустрічаються майже у 50 % людей залежно від їх віку [14, 25]. У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було визначення впливу гіпергастринемії різної тривалості на структуру та транспортну функцію (всмоктування води та електролітів) слизової оболонки ОК.

© Т.М.Гурленко, О.К.Вороніна, В.М.Грищук, Г.М.Толстанова, М.Е.Дзержинський, Т.В.Берегова

## МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 39 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Експерименти проводили за загальними етичними принципами, ухваленими першим національним конгресом України з біоетики, міжнародними угодами та національним законодавством у цій галузі [1]. Тварини були поділені на 8 груп: 1–4-та були контролем, яким протягом 7, 14, 21 та 28-днів внутрішньоочеревинно вводили 0,2 мл води для ін'єкцій, (5–8-ма групи – дослідні), котрим в ці самі терміни робили ін'єкції омепразолу („Dr. Reddy's”, Індія) в дозі 14 мг/кг. Омепразол – блокатор протонної помпи, який використовується для пригнічення секреції соляної кислоти шлунком, викликає гіпергастринемію у майже 100 % випадків [20] і був обраний нами для моделювання ендогенної гіпергастринемії у щурів. Наркоз – уретановий (“Sigma”, США), з розрахунку 1,1 г/кг маси тіла щура. Всі наведені речовини вводили внутрішньоочеревинно. Рівень сумарних потоків води та електролітів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) через епітелій ОК визначали в перфузаті (аспірованому розчині). Для цього використовували ізольований фрагмент кишки [28], що *in vivo* перфузували розчином Кребса-Хенселейта (37°C; pH 7,3–7,4), з додаванням фенолового червоного (20мг/л). Склад розчину становив (ммоль/л):  $\text{NaCl}$  – 117,  $\text{KCl}$  – 5,9,  $\text{NaHCO}_3$  – 24,8,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  – 1,2,  $\text{MgCl}_2$  – 1,2,  $\text{CaCl}_2$  – 2,5, глюкоза – 5,5. Перфузат подавали зі швидкістю 0,18–0,2 мл/хв за допомогою перистальтичного насоса (МНП 1ДУ). Після еквілібраційного періоду (60 хв) розчин, який відтікав, збирали через кожні 20 хв протягом 180 хв. Рівень всмоктування води визначали за допомогою фотокolorиметричного аналізу, з урахуванням поправки на неспецифічну абсорбцію [27]. Концентрацію  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  у перфузаті вимірювали на іонометрі ЭВ–74 з використанням іоноселективних електродів. Сумарні потоки води та електролітів

вираховували за формулами [2]. Позитивне значення відображало процес всмоктування, негативне – секреції.

Концентрацію гастрину в крові визначали радіоімунним методом за допомогою набору фірми “MP Biomedicals”, LLC (США).

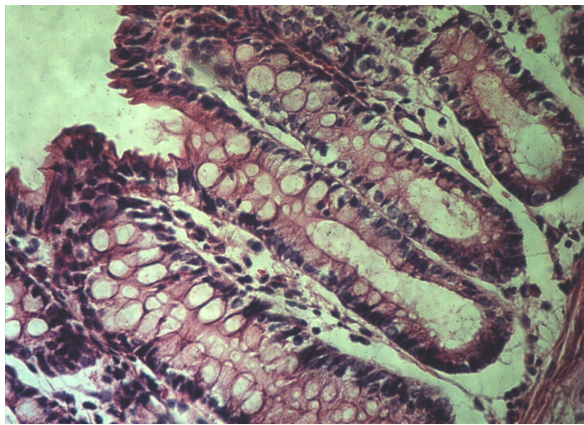
Після завершення експерименту сегмент ОК, що перфузували, видаляли, розрізали в повздовжньому напрямку та сушили в термостаті при 60°C протягом 20 год, а потім зважували (суха маса в грамах) для розрахунку сумарних потоків води та електролітів. Зразки ОК для проведення морфологічних досліджень промивали фосфатним буферним розчином, фіксували впродовж 48 год у 10%-му розчині формаліну, після чого проводили дегідратацію в розчинах етанолів зростаючої концентрації та заливали парафіном. Секції (5 мкм) ОК були нарізані ультратомом та пофарбовані гематоксилін-еозином. Для морфометричного аналізу за одиницю вимірів було прийнято площі поперечного перерізу 150 ядер епітеліоцитів (товщина слизової) в кожній дослідній групі. Для обрахунків використовували програму UTHSCSA ImageTool для Windows.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Statistica 6.0. Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Шапіро–Вілка. Для порівняння рівнів сумарних потоків води та електролітів використовували непараметричний метод – ранговий критерій U Манна-Уїтні, для виявлення змін морфологічних показників слизової оболонки ОК та вмісту гастрину в плазмі крові – критерій t Стьюдента. Статистично значущою для всіх показників вважали різницю  $P < 0,05$ .

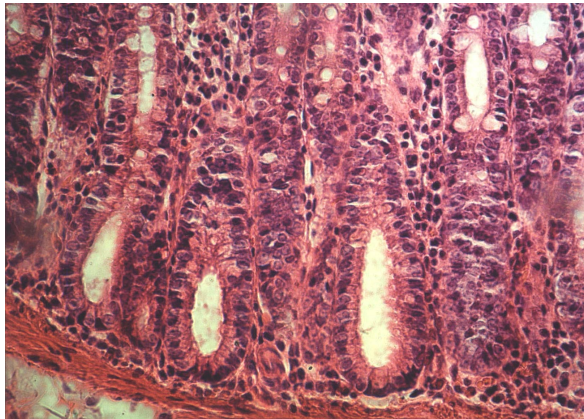
## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що у щурів контрольних груп, рівні сумарних потоків води і електролітів та морфологічні показники статистично

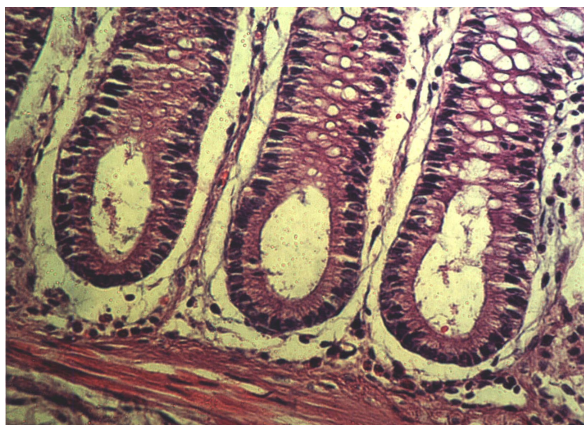
достовірно між собою не відрізнялися, тому їх об'єднали в одну групу, яка і була єдиним контролем для всіх дослідних груп (n=16;



а



б



в

Рис. 1. Слизова оболонка ободової кишки контрольних щурів (а) та у щурів на фоні гіпергастринемії, викликаної 21- (б) і 28-добовим (в) введенням омепразолу. Зб. x180

рис. 1,а). Так, всмоктування води в цій групі супроводжувалося абсорбцією  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$  і одночасно секрецією  $\text{K}^+$ . Це збігається з даними про нормально функціонуючий епітелій ОК [19]. Концентрація гастрину в плазмі крові щурів контрольних груп становив  $59,01 \text{ пг/мл} \pm 35,05 \text{ пг/мл}$ , що є нормою для щурів.

Існує два основних шляхи для всмоктування електролітів через епітеліальний шар ОК: електронейтральний та електрогенний. Електронейтральна абсорбція  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$  потребує одночасної наявності трьох типів  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  та  $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ -обмінників у люмінальній мембрані колоноцитів [10]. Електрогенний транспорт відбувається через епітеліальні натрієві канали, що знаходяться на поверхневих епітеліальних клітинах ОК. Всмоктування іонів натрію через них супроводжується протилежним напрямком руху іонів хлору через хлорні канали, а також через парацелюлярні шунти [21]. Трансмембранний регулятор муковісцидозу (CFTR), трансмембранний білок, який виконує функції хлорних каналів, є головним їх типом в епітелії ОК [3]. Основним шляхом для транспорту  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$  через епітелій ОК за фізіологічних умов є саме електронейтральна абсорбція [19], що супроводжується паралельним всмоктуванням  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ .

Введення омепразолу протягом 7 діб (n=5) не викликало статистично значущих змін показників рівня всмоктування води порівняно з їх вихідними значеннями, але було відмічено вірогідне зменшення рівня всмоктування  $\text{Na}^+$  на 77,6 % ( $P < 0,001$ ); підвищення секреції  $\text{K}^+$  – на 601,8 % ( $P < 0,001$ ) та реверсію абсорбції  $\text{Cl}^-$  на секрецію в просвіт кишки (рис. 2). Концентрація гастрину в тварин цієї групи збільшилася відносно контролю та становила  $181,18 \text{ пг/мл} \pm 59,69 \text{ пг/мл}$  ( $P < 0,01$ ). Динаміка рівнів сумарних потоків  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$  через епітелій ОК на фоні дії омепразолу впродовж 7 діб відбувалася паралельно. Це свідчить про те, що нетривала гіпергастр-

ринемія односпрямовано змінює функціонування іонних обмінників, які відповідають за електронейтральну абсорбцію іонів натрію та хлору.

Відомо, що активація гастрин/холецистокінінових рецепторів, які відносяться до групи G-зв'язаних білків, викликає зміни внутрішньоклітинного вмісту вторинних посередників, зокрема, збільшує концентрацію цАМФ. Також відомо, що збільшення вмісту останнього пригнічує електронейтральну абсорбцію  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$  та стимулює секрецію  $\text{K}^+$ , одночасно пригнічуючи їх всмоктування через епітелій ОК [6, 8, 15, 26]. Таким чином, можна зробити висновок, що, по-перше, під дією нетривалого (7 діб) підвищення концентрації гастрину, викликаного впливом омепразолу, порушується саме електронейтральне всмоктування  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$ , адже зміни в транспорті цих двох іонів є паралельними та односпрямованими. По-друге, збільшується секреція  $\text{K}^+$  (див. рис. 2), яка тісно пов'язана з рівнем транспорту  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$  [11, 19]. Морфоло-

гічних змін у слизовій оболонці ОК після 7 діб введення омепразолу не виявлено.

Подовження терміну введення омепразолу до 14 діб ( $n=6$ ) залишило без змін сумарний потік води через епітелій ОК (див. рис. 2). При цьому всмоктування  $\text{Na}^+$  збільшилося порівняно з контрольним на 149,77 % ( $P<0,001$ ), а  $\text{K}^+$  – на 100,1 % ( $P<0,001$ ), що вказує на переважання процесів всмоктування  $\text{K}^+$  над секрецією порівняно з вихідним значенням. Водночас всмоктування  $\text{Cl}^-$  через епітелій ОК збільшилося та досягло вихідного рівня. Концентрація гастрину в плазмі крові цієї групи становила  $73,415 \text{ пг/мл} \pm 46,51 \text{ пг/мл}$  і статистично не відрізнялася від значення цього показника в контрольній групі. Такий ефект можна пояснити певними компенсаторними процесами, що відбуваються в цей період дії омепразолу, що також підтверджується рівнем транспорту води та електролітів, які відновилися порівняно з показниками тварин, яким цей препарат вводили протягом 7 діб.

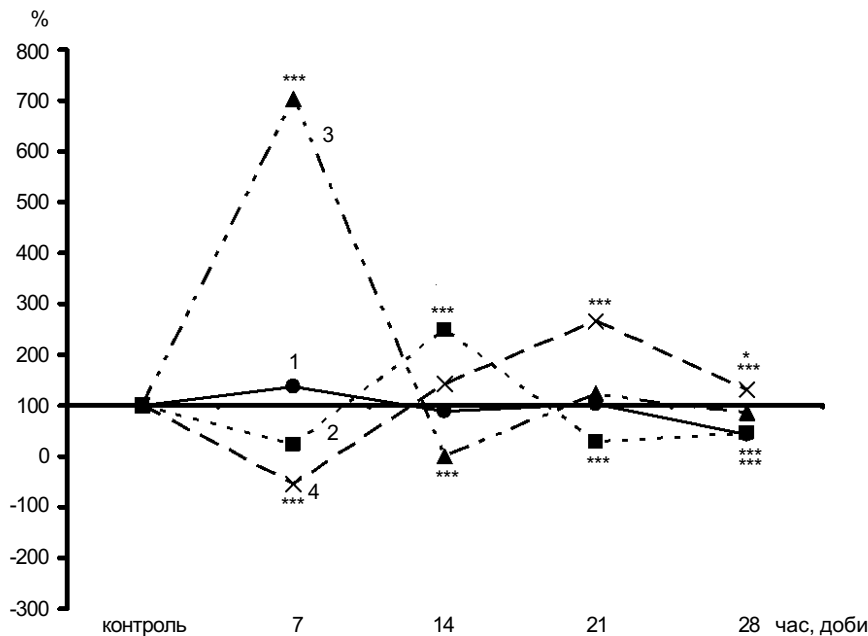


Рис. 2. Динаміка сумарних потоків води (1) та електролітів (2 – сумарний потік  $\text{Na}^+$ ; 3 – сумарний потік  $\text{K}^+$ ; 4 – сумарний потік  $\text{Cl}^-$ ) протягом різних термінів дії, викликаній введенням омепразолу, гіпергастринемії (7–28 діб), у % до вихідного рівня.

\*  $P<0,05$ ; \*\*\*  $P<0,001$  відносно контролю за критерієм U Манна–Уїтні

Введення омепразолу протягом 14 діб призвело до зміни сумарних потоків електролітів, але не вплинуло на всмоктування води. Це свідчить про те, що система каналів (аквапоринові канали), порівняно з іонними обмінниками, є більш стійкими або нечутливими до впливу гастрину. Слід зазначити, що зміни транспорту електролітів на цьому етапі дослідження не були пов'язаними зі змінами досліджуваних морфологічних показників – ширини слизового шару та глибини крипт ОК, на що ймовірно вплинула недостатність часу дії гастрину чи незначне підвищення його концентрації для виявлення змін морфології слизової оболонки. Однак в епітеліальних клітинах ОК відбуваються компенсаторні процеси, що виражаються у підвищенні відносно контролю всмоктування електролітів ( $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ ), а транспорт іонів  $\text{Cl}^-$  з секреторного відновився до вихідного. Виявлені компенсаторні зрушення можуть відбуватися завдяки існуванню в епітеліальних клітинах ОК зворотного негативного зв'язку, за допомогою якого зміни внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Na}^+$  позначаються на активності натрієвих каналів [8, 10, 18] і призводять до порушення провідності епітеліальних натрієвих каналів. Цей механізм контролює вихід  $\text{Na}^+$  в просвіт ОК, а, отже, і  $\text{NaCl}$  загалом [7]. На цьому фоні спостерігалось наростання ознак запального процесу в слизовій оболонці.

У наступній серії досліджень термін застосування омепразолу було збільшено до 21 доби. У тварин цієї групи ( $n=5$ ) порівняно з контролем не спостерігалось статистично значущих змін сумарних потоків води та  $\text{K}^+$ , який відновився до вихідного значення (див. рис. 2), у той час як всмоктування  $\text{Na}^+$  знизилось на 71,89 % ( $P<0,001$ ), а сумарний потік  $\text{Cl}^-$  збільшився на 166,76 % ( $P<0,001$ ). Крім того, у тварин цієї групи виявлено ознаки вираженої гіперплазії: статистично достовірно збільшилось ширина слизової оболонки та глибина крипт, площа попереч-

ного перерізу ядер епітеліоцитів залишилася незмінною (див. рис. 1,б). Концентрація гастрину в плазмі крові цих тварин виявилася вищою  $136,36 \text{ пг/мл} \pm 61,69 \text{ пг/мл}$  ( $P<0,01$ ), порівняно з контролем, що свідчить про стійку гіпергастринемію, викликану впливом омепразолу.

Беручи до уваги зміни морфологічних показників ширини слизової оболонки та глибини крипт ОК, зрушення у транспорті електролітів свідчать про те, що термін дії гіпергастринемії, викликаній введенням омепразолу протягом 21 доби, є достатнім для підвищення проліферативної активності епітеліальних клітин і виявлення трофічної дії гастрину. Абсорбтивна функція епітеліального шару клітин ОК тісно пов'язана зі швидкістю процесів їх проліферації та диференціації. Лише диференційовані клітини здатні до всмоктування води та електролітів [4]. Відомо, що епітеліальні натрієві канали розміщуються на поверхневих епітеліальних клітинах і притаманні лише тим, які пройшли шлях диференціації [10]. На даному етапі дослідження ми спостерігали підвищення рівня всмоктування  $\text{Cl}^-$ , у той час як відбулося зниження всмоктування  $\text{Na}^+$ . Це свідчить про те, що відбуваються порушення не електронейтральної абсорбції  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ , а електрогенного всмоктування  $\text{Na}^+$ . Відомо, що за нормальних фізіологічних умов, всмоктування іонів калію з просвіту кишки тісно пов'язане з експресією епітеліальних натрієвих каналів [19], недостатність якої порушує всмоктування  $\text{K}^+$ . У нашому дослідженні гіпергастринемія, індукована застосуванням омепразолу протягом 21 доби, викликала зниження всмоктування  $\text{Na}^+$  та збільшення ширини слизової ОК порівняно з їх контрольними значеннями, що свідчить про підвищення інтенсивності процесів проліферації колоноцитів епітелію ОК.

На наступному етапі нашого дослідження на фоні введення омепразолу впро-

довж 28 діб ( $n=7$ ) спостерігалось зниження рівня абсорбції води на 44,07 % ( $P<0,001$ ; див. рис. 2), всмоктування  $\text{Na}^+$  – на 53,31 % ( $P<0,001$ ) та  $\text{K}^+$  – на 217,39 % ( $P<0,001$ ) порівняно з контрольними значеннями цих показників. Рівень всмоктування  $\text{Cl}^-$  через епітелій товстої кишки залишався вищим порівняно з контролем на 32,70 % ( $P<0,05$ ), але був уже нижчим порівняно зі значеннями у тварин попередньої серії (21 доба). Концентрація гастрину в плазмі крові тварин цієї групи залишалася вищою за показник контролю та становила  $170,36 \text{ пг/мл} \pm 61,69 \text{ пг/мл}$  ( $P<0,01$ ).

Нині відомі морфологічні показники епітеліальної тканини ОК, що виражаються в порушенні транспортної функції [3, 5]. При таких показниках спостерігається діарея, що спричинена зниженням кількості диференційованих клітин в епітелії ОК [4, 12]. Подібні порушення всмоктувальної функції епітелію кишки відбуваються при синдромі Золінгера–Елісона, що супроводжується гіпергастринемією, у 30–65 % пацієнтів також спостерігається діарея [13]. Дослідження морфологічних показників після 28 діб введення омепразолу виявило ознаки легкої та помірної дисплазії, що проявилися у статистично значущому збільшенні ширини слизової оболонки та глибини крипт, а також у зменшенні площі поперечного перерізу ядер епітеліоцитів (див. рис. 1,в). Саме зменшення всмоктування  $\text{Na}^+$ , яке притаманне лише диференційованим епітеліоцитам, на фоні морфологічних змін свідчить про зниження диференціації колоноцитів при гіпергастринемії. Також нещодавні дослідження показали підвищену цАМФ-активовану секрецію  $\text{Cl}^-$  у гіперпроліферативній слизовій ОК, викликану посиленням експресії CFTR каналів, що відповідають і за секрецію  $\text{Cl}^-$  [3] та які, в свою чергу, інгібують епітеліальні натрієві канали і  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмінники [7]. Всмоктування  $\text{Cl}^-$  у цій групі дослідних тварин зменшується порівняно зі значеннями у попередній серії

(21 доба) до базальних значень (див. рис. 2). Це свідчить про зниження активності електронейтральної абсорбції  $\text{Cl}^-$  через  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обмінники (одночасно ми спостерігали зниження всмоктування  $\text{Na}^+$ ) та, можливо, підвищення активності секреції  $\text{Cl}^-$  через CFTR-канали. Окрім змін транспорту електролітів на фоні гіпергастринемії, викликаній введенням омепразолу протягом 28 діб, відбувається зниження всмоктування води. На відміну від епітелію тонкої кишки та жовчного міхура, де всмоктування води є майже ізоосмолярним процесом, для транспорту води через епітелій ОК був запропонований специфічний механізм абсорбції гіперосмолярних розчинів у крипах ОК [22, 23, 24]. За цією гіпотезою абсорбований  $\text{NaCl}$  викликає виникнення градієнта осмотичних тисків з обох боків стінки крипт, що і індукує всмоктування води через епітелій ОК. Зниження всмоктування води може бути викликане зменшенням всмоктування  $\text{NaCl}$ , а отже, зменшення осмолярного тиску, яке і викликає зниження абсорбції води.

## ВИСНОВКИ

1. Гіпергастринемія, викликана короткотривалим введенням омепразолу (протягом 7–14 діб), порушує електронейтральне всмоктування  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$  через епітелій ОК без змін транспорту води та морфологічних показників слизової.

2. Введення омепразолу протягом 21 доби спричиняє стійку гіпергастринемію, що зберігається і після 28 діб введення і призводить до вираженої трофічної дії гастрину на слизову ободової кишки. В результаті порушується електрогенне всмоктування  $\text{Na}^+$  через її епітелій без змін у функціонуванні транспортної системи води.

3. Гіпергастринемія, викликана введенням омепразолу протягом 28 діб, спричиняє зниження диференціації епітеліальних клітин

ОК завдяки збільшенню співвідношення ділянок крипт, в яких відбуваються проліферація та диференціація епітеліальних клітин (свідченням чого є поглиблення крипт та зменшення площі поперечного перерізу ядер епітеліоцитів), що виражається в одночасному зниженні всмоктування  $\text{Na}^+$  та води.

**Т.М.Гурленко, О.К.Вороніна, В.М.Гришук, Г.М.Толстанова, М.Е.Дзержинський, Т.В.Берегова**

### **CHANGES IN FUNCTIONING OF COLONIC EPITHELIUM TRANSPORT SYSTEM AND MUCOSAL MORPHOLOGICAL INDEXES IN RATS WITH OMEPRAZOLE-INDUCED HYPERGASTRINEMIA OF DIFFERENT LENGTH.**

The role of gastrin in epithelium water and electrolyte ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) transport in comparison with mucosal morphological indexes (crypt depth, thickness of colonic mucosa and epitheliocytes nuclear profound area) was investigated by using of omeprazole-induced (OM) hypergastrinemia model (for 1-4 weeks) and in vivo perfusing technique in rats. Short-term hypergastrinemia (for 1 – 2 weeks) caused the alterations in electroneutral absorption of  $\text{NaCl}$ . Prolongation of hypergastrinemia influence up to 3 weeks had entailed the first manifestation of the trophic effect on colonic mucosa expressed in alterations of electrogenic sodium absorption and increased crypt depth with a thickened colonic mucosa. Prolonged OM-induced hypergastrinemia (for 4 weeks) had led to decreased colonocytes differentiation level with an increased crypt depth, a thickened colonic mucosa and decreased epitheliocytes nuclear profound area which in turn have provoked the decreasing in net water and  $\text{NaCl}$  absorption.

*Kyiv National University named after Taras Shevchenko, Biological Faculty, Kyiv;*

*Peter Bogach Institute of Physiology, Pharmacology Department;*

*Kyiv National University named after Taras Shevchenko, Biological Faculty, Department of Cytology, Histology and Developmental Biology*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Перший національний конгрес з біоетики // Ежедельник "Аптека". – 2001. – №37 (від 24.09.2001).
2. Allen W.M. A simple method for analyzing complicated absorption curves of use in colorimetric determination of urinary steroids // *J. Clin. Endocrinol.* – 1950. – **10**. – P.71–83.
3. Barrett K.E., Keely S.J. Chloride secretion by intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects

// *Annu. Rev. Physiol.* – 2000. – **62**. – P.537–572.

4. Bleich M., Ecke D., Schwartz B. et al. Effects of carcinogen dimethylhydrazine (DMH) on the function of rat colonic crypts // *Pflug. Arch.* – 1997. – **433**. – P.254–259.
5. Charalambolopoulos A., Syrigos K.N., Ho J.L. et al. Colonoscopy in symptomatic patients with positive family history of colorectal cancer // *Anticancer Res.* – 2000. – **20**. – P.1991–1994.
6. Diener M., Hug F., Strabel D., Scharrer E. Cyclic AMP-dependent regulation of  $\text{K}^+$  transport in the rat distal colon // *Br. J. Pharmacol.* – 1996. – **118**. – P.1477–1487.
7. Dinudom A., Young J.A., Cook D.I.  $\text{Na}^+$  and  $\text{Cl}^-$  conductances are controlled by cytosolic  $\text{Cl}^-$  concentration in the intralobular duct cells of mouse mandibular glands // *J. Membr. Biol.* – 1993. – **135**. – P.289–295.
8. Dinudom A., Komwatana P., Young J.A., Cook D.J. Control of the amiloride-sensitive  $\text{Na}^+$  current in mouse salivary ducts by intracellular anions is mediated by a G protein // *J. Physiol. (London)*. – 1995. – **487**. – P.549–555.
9. Evers B.M. Gastrointestinal factors and neoplasia // *Amer. J. Surgery.* – 2005. – **190**. – P.279–284.
10. Garty H., Palmer L.G. Epithelial sodium channels: function, structure and regulation // *Physiol. Rev.* – 1997. – **77**. – P.359–396.
11. Greger R., Blech M., Leipziger J. et al. Regulation of ion transport in colonic crypts // *News Physiol. Scie.* – 1997. – **12**. – P.62–66.
12. Hermiston M.L., Gordon J.I. Organization of the crypt-villus axis and evolution of its stem cell hierarchy during intestinal development // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1995. – **268**. – P.G813–G822.
13. Hirschowitz B.I. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis and management // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1997. – **92**, № 3. – P.44–48.
14. Hirschowitz B.I. Clinical aspects of ECL-cell abnormalities // *Yale J. Biol. Med.* – 1998. – **71**, № 3-4. – P.303–310.
15. Hoogerwerf W.A., Tsao S.C., Devuyt O. et al. NHE2 and NHE3 are human and rabbit intestinal brush-border proteins // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1996. – **270**. – P.G29–G41.
16. Klingensmith M.E., Linda J.N., Delpire E. et al. Gastrin-mediated effects of omeprazole on rat colon mucosa // *Surgery.* – 1999. – **126**, № 2. – P.272–278.
17. Koh T.J. Extragastric effects of gastrin gene knock-out mice // *Pharmacol. and Toxicol.* – 2002. – **91**. – P.368–374
18. Komwatana P., Dinudom A., Young J.A., Cook D.J. Cytosolic  $\text{Na}^+$  controls an epithelial  $\text{Na}^+$  channel via G guanine nucleotide-binding regulatory protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – **93**. – P.8107–8111.
19. Kunzelmann K. Mall M. Electrolyte transport in mammalian colon: mechanisms and implications of disease // *Physiol. Rev.* – 2002. – **82**. – P.245–289.
20. Laine L., Ahnen D., McClain C. et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors // *Aliment*

- Pharmacol. Therap. – 2000. – **14**. – P.651–668.
21. Mall M., Blech M., Kuhr J. et al. CFTR-mediated inhibition of amiloride sensitive sodium conductance by CFTR in human colon is defective in cystic fibrosis // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 1999. – **277**. – P.G709–G716.
22. Masyuk A.I., Marinelli R.A., LaRusso N.F. Water transport by epithelia of the digestive tract // Gastroenterology. – 2002. – **122**. – P.545–662.
23. Naftalin R.J., Zammit P.S., Pedley K.C. Regional differences in rat large intestinal crypt function in relation to dehydrating capacity in vivo // J. Physiol. – 1999. – **514**, № 1. – P.201–210.
24. Naftalin R.J., Pedley K.C. Regional crypt function in rat large intestine in relation to fluid absorption and growth of the pericryptal sheath // Ibid. – 1999. – **514**, № 1. – P.211–217.
25. Pellicano R., De Angelis C., Resegotti A., Rizzetto M. Zollinger-Ellison syndrome in 2006: concepts from a clinical point of view // Panminerva Med. – 2006. – **48**, № 1. – P.33–40.
26. Rozenfurt E., Guha S., Sinett-Smith J. Gastrointestinal peptide signaling in health and disease // Eur. J. Sur. Suppl. – 2002. – **587**. – P.23–28.
27. Scheld H.P. Use of polyethylene glycol and phenol red as unabsorbable indicators for intestinal absorption studies in man // Gut. – 1966. – **7**, № 2. – P.159–163.
28. Sladen G.E., Harries J.T. Studies on the effects of unconjugated dihydroxy bile salts on rat small intestinal function in vivo // Biochem. and Biophys. Acta. – 1972. – **288**. – P.443–456.
29. Thorburn C.M., Friedman G.D., Dickinson C.J. et al. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study // Gastroenterology. – 1998. – **115**. – P.275–280.

*Київ. нац. у-т ім. Тараса Шевченка*

*Матеріал надійшов до редакції 14.03.2007*