

## ФАРМАКОКІНЕТИКА $^{14}\text{C}$ -МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ОРГАНІЗМІ БІЛИХ МИШЕЙ

М.Я.Головенко, І.Ю.Борисюк, О.Б.Ліхота

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Ключові слова:  $^{14}\text{C}$ -масляна кислота; фармакокінетика; всмоктування; розподіл; елімінація

Проведено дослідження кінетики процесів всмоктування, транзиту і реабсорбції представника коротколанцюгових жирних кислот —  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в організмі експериментальних тварин. Отримані результати демонструють високу швидкість надходження сполуки в плазму крові як при внутрішньовенному, так і при пероральному введенні. Розраховані фармакокінетичні параметри проникнення та елімінації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти з плазми крові. При співвідношенні площ під кривими “концентрація — час” було встановлено, що в плазму крові надходить близько 100% введеної дози. Показано, що всмоктування відбувається з достатньою швидкістю в нижніх відділах шлунково-кишкового тракту. Розраховані константи всмоктування та евакуації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти з усіх відділів ШКТ та відмічено, що для впливу на перистальтику кишечника сполука повинна бути в недисоційованому вигляді. Після всмоктування масляна кислота досить легко розподіляється, тому були розраховані константи швидкості елімінації з відповідних органів і тканин. Окрім того, показана можливість реабсорбції, що наглядно продемонстровано при внутрішньовенному введенні, та кишково-печінкової циркуляції (наявність радіоактивного матеріалу у жовчному міхурі).

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), до яких відносяться оцтова, пропіонова, ізомаляна, масляна, ізовалеріанова, валеріанова, ізокапронова і капронова кислоти, є основним продуктом мікробної ферментації вуглеводів, жирів і білків. Показано [35], що КЖК володіють антибактеріальною активністю, завдяки чому вони служать важливим чинником у підтримці балансу мікробної екосистеми, перешкоджаючи колонізації кишечника патогенними мікроорганізмами, і служать промоторами зростання деяких анаеробних бактерій. Разом з КЖК всмоктуються іони натрію, калію, хлору і води. Від всмоктування КЖК залежить вміст карбонатів у просвіті кишечника і рН кишкового вмісту [16, 30]. У жуйних тварин КЖК забезпечують майже 70% енергетичних потреб організму. Хоча справжній внесок цих кислот в енергетич-

ний баланс людини не встановлено, вважають, що він складає до 20-25% щоденної потреби, особливо коли їжа багата рослинною клітковиною. Особливо велика роль кислот з парною кількістю атомів вуглецю — оцтової, масляної та капронової кислот [21].

КЖК, особливо масляна кислота, є основним джерелом харчування колоноцитів, забезпечуючи їх енергією майже на 70% [22, 30]. Також КЖК стимулюють проліферацію кишкового епітелію [36]. Їх відсутність у просвіті кишки або порушення утилізації колоноцитами призводять до розвитку виразкового коліту та інших запальних захворювань кишечника [2, 13].

Масляна кислота діє на багатоклітинні регулятори, які беруть участь у диференціюванні епітелію товстого кишечника. Численні дослідження показали захисну роль масляної кислоти відносно появи і зростання ракової пухли-

ни товстого кишечника. Можливо, в цьому полягає антиканцерогенна дія дієти, багатой на рослину клітковину.

У КЖК виявлено ще багато інших властивостей, які до кінця не вивчені. Наприклад, регулювати глікогенез і утворення кетонів у печінці [28], розслабляти гладку мускулатуру кишечника [7] і мезентеріальних судин [1], впливати на рівень деяких гормонів гіпофізу (гонадотропінів [5], соматотропного гормону [20]), пригнічувати реплікацію вірусів герпесу і цитомегаловірусу [3, 37].

Небезрезультатно досліджується роль КЖК у патогенезі різних інших патологічних станів: колоректальної аденоми [29], анемії [34], артеріальної гіпертензії [18], антибіотикоасоційованої діареї, інтоксикаційного синдрому, хвороби оперованого кишечника [15], синдрому мальабсорбції, раку яєчників [14], розвитку яких пов'язують з недостатністю КЖК. Ведуться численні розробки методів лікування вищевказаних захворювань з використанням безпосе-

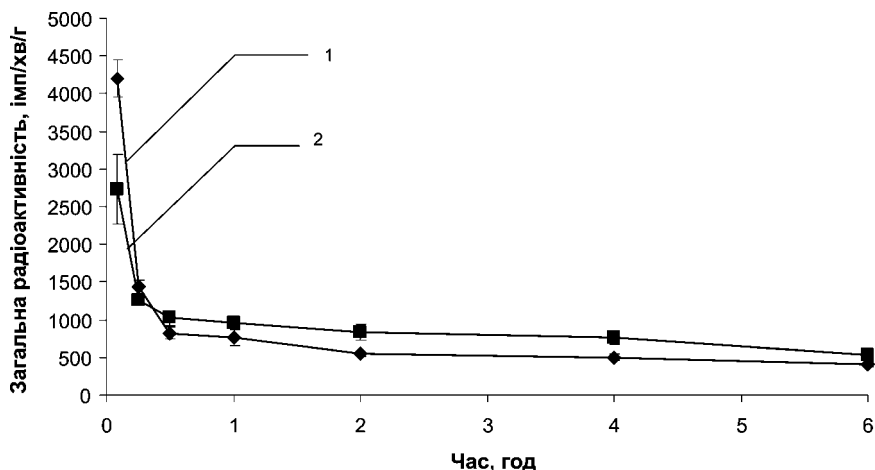


Рис. 1. Концентрація <sup>14</sup>C-масляної кислоти у плазмі крові:  
 1 — при внутрішньовенному введенні 2 ммоль/кг,  
 2 — при пероральному введенні 2 ммоль/кг

редньо КЖК або дієтичної стимуляції мікрофлори рослинною клітковою [25].

Все вищесказане свідчить про необхідність вивчення кінетики процесів всмоктування, транзиту і реабсорбції представника КЖК — <sup>14</sup>C-масляної кислоти в організмі експериментальних тварин з метою прогнозування даних процесів у людини, що і стало метою нашого дослідження.

**Матеріали та методи**

<sup>14</sup>C-Масляну кислоту в розчині 0,9% NaCl вводили мишам (22-24 г) внутрішньовенно та інтрагастрально в дозі 2 ммоль/кг за проміжки часу (0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 і 6 годин) до відбору біологічного матеріалу (плазми крові, ділянок ШКТ, органів і тканин). Тварини утримувались в умовах вільного доступу до води і добової депривації їжі. Для відбору біологічного матеріалу тварин попередньо наркотизували і декапітували, збираючи кров у центрифужні пробірки, попередньо обмиті гепарином. Визначення вмісту радіоактивного матеріалу в плазмі крові (4 тис. об./хв, 15 хв) проводили, відбираючи аліквоту (0,2 см<sup>3</sup>) в сцинтиляційні флакони, додаючи 0,5-1 см<sup>3</sup> тритону X-100, 10 см<sup>3</sup> толуольно-спиртового сцинтилятора. Вміст радіоактивного матеріалу у відділах ШКТ (шлунок, тонка, товста і пряма кишки) та в органах і тканинах (селезінка, нирки, серцевий м'яз, ле-

гені, жирова тканина) проводили після попереднього розчинення в 1 см<sup>3</sup> мурашиної кислоти на водняній бані (об'єм відібраної аліквоти складав 0,2 см<sup>3</sup>). Жовчний міхур відокремлювали від печінки накладанням лігатури, після чого поміщали у флакони і проколювали голкою для вивільнення вмісту. Кількість радіоактивного матеріалу в пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Дані представлено як 10<sup>4</sup> імпульс/хв/мл(г) (у разі жовчного міхура розрахунки велись на його об'єм) та оброблено за допомогою статистичного пакету програми MS Excel.

Білих мишей утримували у відповідності з "Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин".

**Результати та їх обговорення**

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) всмоктуються безпосередньо в кров через капіляри кишкового тракту і проходять через воротну вену, як і інші поживні речовини. Концентрація масляної кислоти та її метаболітів швидко збільшується, доки не досягне її рівня концентрації у крові.

Теоретично можна припустити, що проникнення масляної кислоти в кров здійснюється міжклітинним шляхом. Про це свідчать наступні факти: молекулярна маса — 88,105 (для кризь-

клітинного транспорту цей показник повинен мати значення більше 190); вона добре розчинна у воді та має рКа 4,82. Згідно з розрахованим співвідношенням Хендерсона-Гасельбаха 95-99,9% масляної кислоти представлено в дисоційованій формі у фізіологічному рН (рН 6-8) товстого кишечника. Також у роботі [17] показано, що масляна кислота в якості аніона переважно всмоктується міжклітинним шляхом у проксимальній частині товстого кишечника. Крім того, масляна кислота є останньою ланкою метаболізму бутанолу (бутанол → масляний альдегід → масляна кислота), який проникає в кров міжклітинним шляхом. З літературних даних [11, 31] видно, що КЖК, в тому числі і масляна кислота, всмоктуються шляхом пасивної дифузії у вигляді протонуваних форм крізь епітеліальні клітини мембран. Враховуючи гіпотезу рН-розподілу, показано [23], що набагато швидше крізь апікальні мембрани проходили б недисоційовані форми, ніж дисоційовані фракції.

Отримані результати (рис. 1) демонструють високу швидкість надходження <sup>14</sup>C-масляної кислоти в плазму крові при всіх схемах її введення, максимальна концентрація досягається за 5 хв досліду. В експериментальних тварин спостерігається двофазовий характер процесу елімінації з крові, де швидка її фаза триває приблизно 0,5 год (константа швидкості при внутрішньовенному введенні складає 0,9162, а при пероральному — 0,5615), а потім спостерігається друга повільна фаза, де елімінація <sup>14</sup>C-масляної кислоти з плазми крові відбувається з майже постійною швидкістю (константа швидкості при внутрішньовенному введенні складає 0,2909, а при пероральному значно вище — 0,3241). Зареєстроване зниження концентрації <sup>14</sup>C-масляної кислоти в плазмі крові у всіх випадках свідчить про достатньо високу швидкість розподілу в організмі експериментальних тварин.

Фармакокінетичні параметри проникнення та елімінації <sup>14</sup>C-масляної кислоти з плазми крові пред-

Таблиця  
**Кінетичні параметри проникнення та елімінації  
<sup>14</sup>С-масляної кислоти в залежності від концентраційного  
 градієнта в системі ШКТ-кров**

Фармакокінетичний параметр	Внутрішньовенно, 2 ммоль/кг	Інтрагастрально, 2 ммоль/кг
Константа швидкості переносу з периферичної камери в центральну, $k_{21}$ , год <sup>-1</sup>	0,78±0,31	—
Константа швидкості переносу з центральної камери в периферичну, $k_{12}$ , год <sup>-1</sup>	4,85±3,38	—
Константа елімінації з центральної камери, $k_{13}$ , год <sup>-1</sup>	0,64±0,32	—
Кінетичний об'єм розподілу, $V_c$ , см <sup>3</sup> /кг	114,64±13,12	—
Стационарний об'єм розподілу, $V_{dss}$ , см <sup>3</sup> /кг	827,26±298,9	—
Загальний кліренс, $Cl_{ag}$ , см <sup>3</sup> /год·кг	74,37±2,52	73,51±2,5
Період напіврозподілу, $t_{\alpha 1/2}$ , год	0,1±0,03	6,02±0,26
Період напівелімінації, $t_{\beta 1/2}$ , год	9,46±0,65	—
Площа під кривою, $AUC_{ag}$ , ммоль/см <sup>3</sup> ·год	0,657±0,072	0,67±0,08
Середній час утримання, MRT, год	12,42±1,87	8,34±1,4
Біодоступність, F		~100%

ставлено в таблиці. Зокрема, відсутність петлі гістерезису дає можливість віднести плазму крові до центрального відсіку кінетичної схеми, припускаючи лінійність фармакокінетичних процесів, що перебігають. Достатньо великий стаціонарний об'єм розподілу <sup>14</sup>С-масляної кислоти (приблизно 827±±298 см<sup>3</sup>/кг) при внутрішньовенному введенні вказує на високий

ступінь його надходження в периферичний відсік організму. Це підтверджено і константою надходження із центральної камери в периферичну ( $k_{12}$  складає для плазми крові 4,85±3,38 год<sup>-1</sup>). У той же час обмін між центральною та периферичною камерами здійснюється достатньо інтенсивно (константа переходу <sup>14</sup>С-масляної кислоти для плазми крові з

периферичної камери в центральну  $k_{21}$  складає 0,78±0,31 год<sup>-1</sup>). Розрахунок відповідних фармакокінетичних констант при пероральному введенні масляної кислоти було ускладнено наявністю практично стаціонарного процесу. Процес розподілу масляної кислоти в організмі перебігає з достатньо високою швидкістю при інтрагастральному введенні (період напіврозподілу  $t_{\alpha 1/2}$  складає 6,02±0,26 год) і практично через 5 хв при внутрішньовенному введенні. Визначене позамоделним методом (методом статистичних моментів) середній час перебування (MRT) <sup>14</sup>С-масляної кислоти в організмі при внутрішньовенному введенні складає приблизно 12 год, у той час як при інтрагастральному введенні — приблизно 8 год. При співвідношенні площ під кривими “концентрація — час” при внутрішньовенному та інтрагастральному введеннях було встановлено, що в плазму крові надходить близько 100% введеної дози. Також при співставленні площ під фармакокінетичними кривими не була відмічена різниця при внутрішньовенному та інтрагастральному введеннях.

Всмоктування КЖК відбувається з достатньою швидкістю в нижніх відділах ШКТ. Швидкість всмоктування *in vivo* в сегментах товстого кишечника збільшується лінійно зі збільшенням концентрації КЖК в системному кровообігу [26]. У [10] показано, що транспорт КЖК в товстому кишечнику, до яких відноситься і масляна кислота, не є насиченим.

З метою виявлення механізму всмоктування <sup>14</sup>С-масляної кислоти було проведено дослідження її транспорту (транзиту) вздовж ШКТ (рис. 2). Найбільша концентрація була зареєстрована в шлунку тварин, де на протязі досліду відбувалася елімінація та транспорт у відповідні відділи кишечника. Так, у шлунку високий вміст <sup>14</sup>С-масляної кислоти відмічено через 5 хв досліду, з часом він знижується до стаціонарного рівня (2-6 год досліду), що підтверджує можливість всмоктуван-

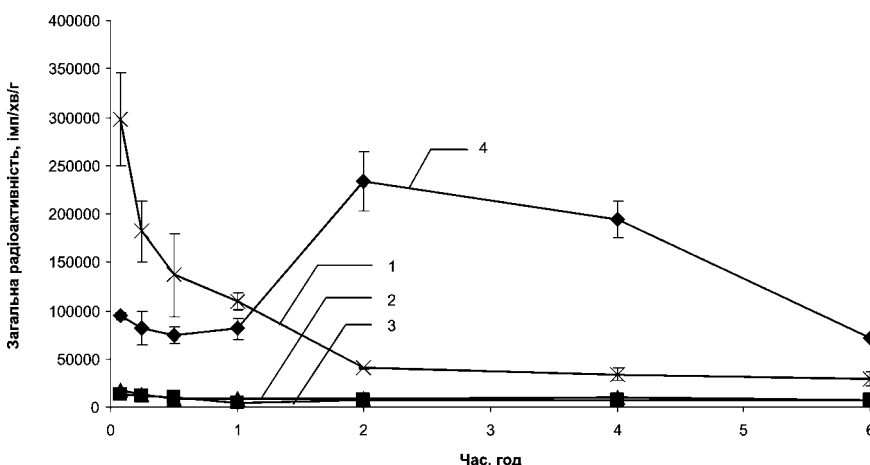


Рис. 2. Концентрація <sup>14</sup>С-масляної кислоти та її метаболітів у шлунково-кишковому тракті мишей при пероральному введенні 2 ммоль/кг: 1 — шлунок, 2 — тонка кишка, 3 — товста кишка, 4 — пряма кишка

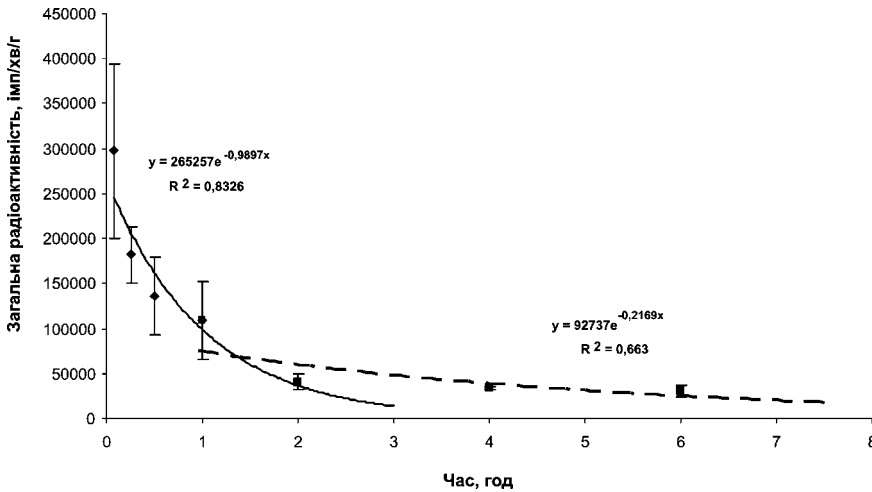


Рис. 3. Евакуація масляної кислоти зі шлунка при пероральному введенні мишам у дозі 2 ммоль/кг

ня саме шляхом простої дифузії. Рівномірність концентрацій в тонкому та товстому відділах кишечника свідчить про постійну швидкість надходження кислоти у ці відділи. У прямій кишці через 1 год спостерігається достовірне підвищення концентрації радіоактивного матеріалу, що дозволяє говорити про високу швидкість надходження та елімінацію кислоти. Відмітимо, що на частку прямої кишки припадає більша частина радіоактивного матеріалу, який реєструвався в кишечнику.

Також нами були розраховані константи всмоктування та евакуації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти з усіх відділів ШКТ, як показано на рис. 3 на прикладі шлунка. Константа всмоктування  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у шлунку становить 0,9897, найвища константа всмоктування реєструється в тонкому кишечнику — 1,6627, для товстого кишечника вона складає 0,614, а для прямого кишечника константа всмоктування значно вища — 0,8834. Отже, окрім тонкої кишки, товсту та пряму кишки можна віднести до альтернативних “вікон всмоктування” масляної кислоти. Евакуація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти зі шлунка (константа швидкості 0,2169) відбувається значно швидше, ніж з тонкого та товстого відділів кишечника (константи швидкості 0,0178 та 0,088 відповідно). Константи швидкості евакуації з нижніх відділів кишечни-

ка збільшуються, так константа евакуації з прямого кишечника становить 0,288, що свідчить про високу швидкість елімінації.

Хоча відомо, що коротколанцюгові жирні кислоти спроможні знизити спорожнення шлунка [6], з іншого боку, вони не впливають на моторику верхніх відділів тонкого кишечника [9]. Показано [19], що при низьких (1 мм) та високих концентраціях (100 мм) не змінюється час та швидкість рухливості (моторика) у тощій кишці людини. Навіть після всмоктування у велике коло кровообігу КЖК, в тому числі і масляна кислота, не змінюють моторику порожньої кишки шурів [38] та не впливають на рухливість ізольованих сегментів верхніх відділів тонкої кишки *in vitro* [39]. Автори [8, 33] описали вплив концентрації КЖК на моторику товстої частини кишечника, відмічаючи, що низькі дози стимулюють моторику, тоді як високі гальмують рухливість. Тим не менше [12] не зареєстровано будь-яких змін у моториці кишечника собак, коли КЖК вводили у вигляді суміші солей натрію. Пізніше було доведено [32], що солі натрію КЖК не змінюють моторику товстого кишечника шурів *in vitro*, в той час як їх кислі форми гальмують рухливість. Треба відмітити, що ефективний вплив КЖК на перистальтику кишечника перш за все залежить від характеристик молекули: вплив оцтової кислоти менш

потужний, ніж пропіонової, в той час як масляна кислота найбільше впливає на моторику кишечника [32, 33, 27]. Таким чином, враховуючи всі дані, для впливу на перистальтику кишечника масляна кислота повинна бути в недисоційованому вигляді.

Відносна швидкість метаболічних процесів збільшується у напрямку масляна кислота → пропіонова кислота → оцтова кислота. Нами показано, що швидкість поглинання залежить від метаболічної активності епітелію. Численні дослідження *in vitro* та *in vivo* [4, 24] показали наявність інтенсивного метаболізму КЖК у епітелії. Невелика кількість масляної кислоти зв’язується з альбуміном плазми крові, приблизно до 10% у шурів і 30% — у овець [24]. На основі цих даних підраховано, що приблизно 90% масляної кислоти метаболізується до кетону та вуглекислого газу.

Молекула масляної кислоти має незначний заряд, тому після всмоктування досить легко розподіляється у відповідних органах та тканинах, що відображено на рис. 4. При пероральному та внутрішньовенному введенні максимальна концентрація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у відповідних органах і тканинах реєструється вже на 5 хв дослідження. Найвища концентрація при пероральному введенні відмічена у нирках (основний орган екскреції), де елімінація з цього органу відбувається спочатку інтенсивно протягом 0,5 год з константою швидкості 0,6252, а потім повільно з константою швидкості 0,025, у той час як при внутрішньовенному введенні константа швидкості для першої фази елімінації з нирок складає 0,8083, а друга — приблизно у 10 разів інтенсивніше, ніж при пероральному введенні ( $k_{el1}=0,2119$ ). Однак найвища концентрація при внутрішньовенному введенні відмічена для селезінки, хоча елімінація з цього органу відбувається не настільки інтенсивно —  $k_{el1}=0,5518$  та  $k_{el2}=0,0977$ . Відповідні показники для селезінки при пероральному введенні складають  $k_{el1}=0,2379$  (у два рази повільніше,

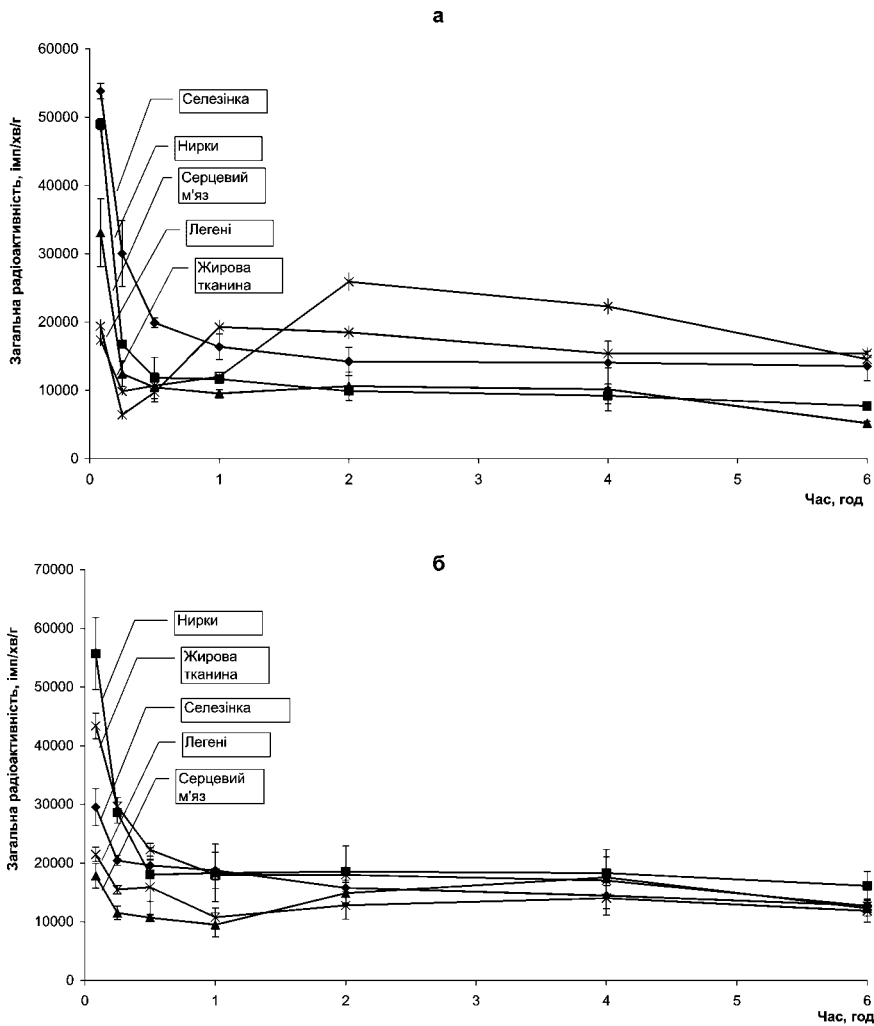


Рис. 4. Концентрація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у відповідних органах і тканинах:  
а — при внутрішньовенному введенні 2 ммоль/кг,  
б — при пероральному введенні 2 ммоль/кг

ніж при внутрішньовенному введенні) та  $k_{el2}=0,0702$ . При пероральному введенні у жировій тка-

нині відмічені високі концентрації сполуки, в той час як при внутрішньовенному відмічені най-

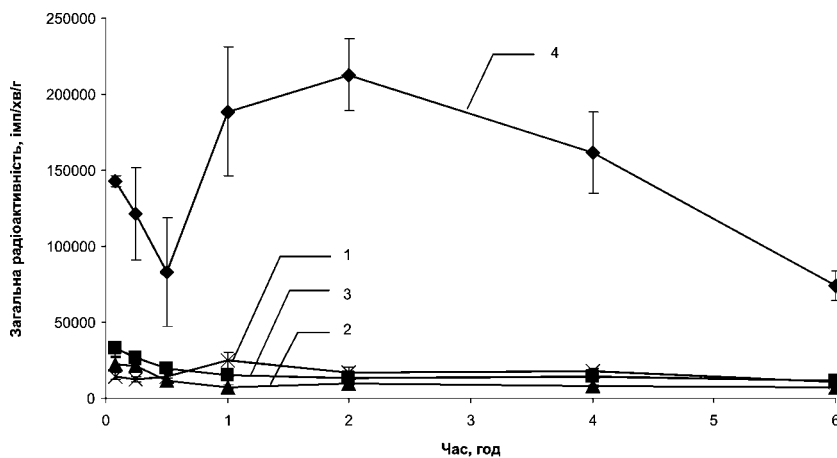


Рис. 5. Концентрація  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти у шлунково-кишковому тракті мишей при внутрішньовенному введенні 2 ммоль/кг:  
1 — шлунок, 2 — тонка кишка, 3 — товста кишка, 4 — пряма кишка

нижчі, але концентрація збільшується і максимальна концентрація реєструється на 1 год дослід, після чого перебігає елімінація з константою швидкості 0,1433. Елімінація з жирової тканини при пероральному введенні відбувається інтенсивно з константою швидкості 0,3688 до 0,5 год, а потім більш повільно з константою швидкості 0,0682. Аналогічна картина спостерігається і для легенів при внутрішньовенному введенні; так максимальна концентрація досягається за 2 год дослід з наступною елімінацією, константа швидкості якої складає 0,1444. При пероральному введенні масляної кислоти швидка фаза елімінації з легенів відбувається з константою швидкості 0,1794, а друга — повільніше ( $k_{el2}=0,0755$ ). Елімінація з серцевого м'язу при двох схемах введення має однакову картину: інтенсивно — константа швидкості при внутрішньовенному введенні, яка складає 0,6652, а при пероральному — 0,2952 (у три рази повільніше) та з першої години дослід повільніше — константи швидкості складають 0,1185 та 0,1857 при внутрішньовенному та пероральному введенні відповідно.

Швидкий розподіл  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в організмі експериментальних тварин може призвести до перевищення концентрацій в циркулюючій крові по відношенню до вмісту в ШКТ. Згідно з законом Фіка наявність високої концентрації в одному відсіку (плазма крові) сприяє появі і її вирівнюванню в іншому, наприклад, в ШКТ. З метою перевірки цього припущення ми створили високі концентрації  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в крові на фоні відсутності його в ШКТ (внутрішньовенне введення).

По вмісту  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти в різних відділах ШКТ при її внутрішньовенному введенні (рис. 5) їх можна розташувати таким чином: пряма кишка > товста кишка > тонка кишка > шлунок. Згідно з концепцією "вікно всмоктування" найбільший вміст сполуки зареєстровано в прямій

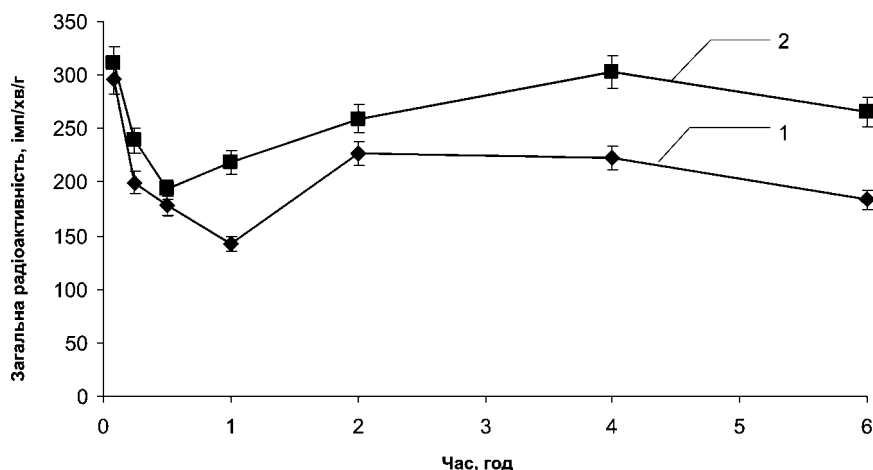


Рис. 6. Концентрація <sup>14</sup>С-масляної кислоти у жовчному міхурі:  
 1 — при внутрішньовенному введенні 2 ммоль/кг,  
 2 — при пероральному введенні 2 ммоль/кг

кишці. Через годину досліду концентрація у шлунку збільшується, що свідчить як про можливість реабсорбції, так і обмеженість всмоктування шляхом простої дифузії. Відмітимо, що співставлення концентрації сполуки

в плазмі крові і шлунку у визначені відрізки часу досліду підтверджує наявність процесу реабсорбції (кров → ШКТ).

Зазначимо, що процес реабсорбції залежить від багатьох факторів, таких як ступінь зв'язуван-

ня з білками сироватки крові, об'єм розподілу, ліпофільність, рКа, молекулярний розмір молекули та інтенсивність потоку крові в судинах травного каналу. Наявність радіоактивного матеріалу в різних відділах ШКТ при внутрішньовенному введенні <sup>14</sup>С-масляної кислоти мишам може бути опосередковано також і кишково-печінковою циркуляцією. Не виключена можливість, що і в нашому випадку значний вміст радіоактивного матеріалу в кишечнику мишей є наслідком його проникнення у жовчний міхур (рис. 6), тобто сполука бере участь у "кишково-печінковій" циркуляції. Порівняння вмісту <sup>14</sup>С-масляної кислоти в жовчному міхурі та в окремих відділах ШКТ дає можливість припустити, що "кишково-печінкова" циркуляція сполуки та її метаболітів є суттєвою складовою, але не вирішальною в процесі транспорту (реабсорбції).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Aaronson P.I., McKinnon W., Poston L. // *Br. J. of Pharmacol.* — 1996. — Vol. 117. — P. 365-371.
2. Ardizzone S., Porro G.B. // *Drugs.* — 1998. — Vol. 55. — P. 519-542.
3. Asai S., Nakamura Y., Yamamura M. et al. // *Arch. of Virol.* — 1991. — Vol. 119. — P. 291-296.
4. Bergman E.N. // *Physiol. Rev.* — 1990. — Vol. 70. — P. 567-590.
5. Boukhliq R., Martin G.B. // *Anim. Reprod. Sci.* — 1997. — Vol. 5. — P. 143-159.
6. Bruce L.A., Huber T.L. // *J. of Animal Sci.* — 1973. — Vol. 37. — P. 164-168.
7. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. // *Scand J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32 (Suppl. 222). — P. 58-61.
8. Cherbut C., Ferre J., Corpet D.E. et al. // *Digestive Diseases and Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1729-1734.
9. Cummings J.H. // *Gut.* — 1981. — Vol. 22. — P. 763-779.
10. Engelhardt W., Rechkemmer G. // *Experimental Physiol.* — 1992. — Vol. 77. — P. 491-499.
11. Engelhardt W., Ronnau K., Rechkemmer G. et al. // *Animal Feed Sci. and Technol.* — 1989. — Vol. 23. — P. 43-53.
12. Flourie B., Phillips S., Richter H. et al. // *Digestive Dis. and Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 1185-1192.
13. Kim Y.I. // *Nutr. Rev.* — 1998. — Vol. 56. — P. 17-24.
14. Krupitza G., Harant H., Dittrich E. et al. // *Carcinogenesis.* — 1995. — Vol. 16. — P. 1199-1205.
15. Kuhbacher T., Schreiber S., Runkel N. // *Int. J. Colorectal Dis.* — 1998. — Vol. 13. — P. 196-207.
16. LeLeiko N.S., Walsh M.J. // *Pediatr. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 43. — P. 451-470.
17. Luciano L., Reale E., Rechkemmer G. et al. // *J. of Membrane Biol.* — 1984. — Vol. 82. — P. 145-156.
18. MacIver D.H., McNally P.G., Ollerenshaw J.D. et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 1990. — Vol. 4. — P. 485-490.
19. Masliah C., Cherbut C., Bruley des Varannes S. et al. // *Digestive Dis. and Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 193-197.
20. Matsunaga N., Wakiya M., Roh S.G. et al. // *Am. J. of Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — E45-E51.
21. McNeil N.I. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1984. — Vol. 39. — P. 338-342.

22. Mortensen P. B., Clausen M. R. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31 (suppl. 216). — P. 132-148.
23. Rechkemmer G. // *In handbook of physiology, the gastrointestinal system IV / Ed. M.Field, R.A.Frizzell.* — New York: Oxford University Press, 1991. — P. 371-388.
24. Remesy C., Demigne C. // *Biochem. J.* — 1974. — Vol. 141. — P. 86-91.
25. Rothstein R.D., Rombeau J.L. // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1998. — Vol. 27. — P. 387-401.
26. Ruppin H., Bar-Meir S., Soergel K.H. et al. // *Gastroenterol.* — 1980. — Vol. 78. — P. 1500-1507.
27. Salvador V., Cherbut C., Delort-Laval J. // *Proceedings of the Nutrition Soc.* — 1993. — Vol. 52. — P. 116A.
28. Sano H., Nakamura E., Takahashi H., Terashima Y. // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1995. — Vol. 110. — P. 375-378.
29. Segal I. // *Eur. J. of Cancer Prevention.* — 1998. — Vol. 7 (5). — P. 387-391.
30. Sellin J.H., De Soignie R. // *Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 114. — P. 737-747.
31. Soergel K.H., Harig J.M., Loo F.D. et al. // *Acta veterinaria Scandinavica.* — 1989. — Vol. 86. — P. 107-115.
32. Squires P.E., Rumsey R.D.E., Edwards C.A. et al. // *Am. J. of Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — G813-G817.
33. Svendsen P. // *Nordisk Veterinaermedicin.* — 1972. — Vol. 24. — P. 393-396.
34. Torkelson S., White B., Faller D.V. et al. // *Blood Cells, Molecules and Dis.* — 1996. — Vol. 22 (14). — P. 150-158.
35. Toshio M., Toshihiro Y., Akihiro M. et al. // *J. Jap. Soc. Food Sci. Technol.* — 1994. — Vol. 41. — N10.
36. Wang J., Friedman E.A. // *Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 114. — P. 940-946.
37. Wu Q. H., Ascensao J., Almeida G. et al. // *J. of Virol. Methods.* — 1994. — Vol. 47. — P. 37-50.
38. Yajima T. // *Japan. J. of Pharmacol.* — 1984. — Vol. 35. — P. 265-271.
39. Yokokura T., Yajima T., Hashimoto S. // *Life Sci.* — 1977. — Vol. 21. — P. 59-62.

Адреса для листування: 65111, м. Одеса,  
вул. Дніпропетровська дорога, 83, кв. 5.  
Тел. (48) 766-23-93.  
Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського  
НАН України

Надійшла до редакції 01.09.2010 р.