

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

## Міжклітинна реабсорбція в загальній системі всмоктування етилового спирту в шлунково-кишковому тракті

*Використовуючи модель різниці концентраційного градієнта етилового спирту між шлунково-кишковим трактом (ШКТ) і кров'ю білих мишей, ми проаналізували кінетику міжклітинного транспорту початкової сполуки та її метаболітів (радіоактивного матеріалу). Показано, що при внутрішньовенному введенні  $^{14}\text{C}$ -етанолу (5 ммоль/кг) спостерігається його проникнення в різні відділи ШКТ (шлунок, тонка, товста, пряма кишка). Створення концентраційного градієнта етанолу – внутрішньовенне введення сполуки (5 ммоль/кг) та інтрагастральне (5, 10, 20 ммоль/кг) призвело до зменшення його надходження в ШКТ, але не було повністю обмеженим згідно з законами дифузії. Обговорюються можливі механізми цього явища (недостатній градієнт концентрацій етанолу в системі ШКТ – кров, внутрішньопечінкова циркуляція, остаточної радіоактивності в капілярах). Зроблено висновок про можливість реабсорбції етанолу в процесі його всмоктування в ШКТ.*

*Ключові слова:*  $^{14}\text{C}$ -етанол, всмоктування, концентраційний градієнт, реабсорбція.

### ВСТУП

Слизивий шар виконує бар'єрну функцію між порожниною шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і кровоносними капілярами, що забезпечує вибіркочну абсорбцію (всмоктування) поживних речовин і деяких ксенобіотиків. Він умовно поділяється на дві ділянки: внутрішню та зовнішню. До першої відносять клітини кишечника (ентероцити), що з'єднуються між собою щільними контактами. До другої – слиз, що є складовою епітеліальної тканини та відіграє важливу роль у процесах транспорту сполук уздовж ШКТ, а також регуляції значень рН середовища в його окремих ділянках.

Всмоктування хімічних речовин у ШКТ здійснюється основними двома шляхами: міжклітинним (парацелюлярним) і кризклітинним (трансцелюлярним). Їх фізичною основою є проста дифузія, а для кризклітинного, окрім того, і проникнення за допомогою специфічних переносників [2].

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

Бар'єрні функції при міжклітинному транспорті виконують так звані щільні контакти, а при кризклітинному – біологічні мембрани. У більшості випадків транспорт сполук здійснюється у напрямку ШКТ → кров. Водночас існують припущення [7, 10, 16], що у відповідних умовах може спостерігатися зворотний шлях всмоктування – реабсорбція (кров → ШКТ). Підґрунтям для такого висновку є дослідження фармакокінетичного профілю деяких ліків, що характеризуються додатковими максимумами концентрацій у плазмі крові після їх інтрагастрального введення. Більше того, про таку можливість свідчить той факт, що між бар'єрними функціями ШКТ і нирок є багато загального в плані їх функціональної організації [6, 17]. Сюди насамперед відноситься їх будова тобто наявність щіткової облямівки з аналогічними функціями (транспортними системами). ШКТ і нирки однаково регулюють деякі функції та проліферативні процеси. В екскреції ксено-

біотиків та їх метаболітів у нирках беруть участь такі фізіологічні процеси: клубочкова фільтрація, канальцеві реабсорбція та секреція. Залежно від будови та фізико-хімічних властивостей сполук можливі різні комбінації згаданих процесів [2].

Метою нашої роботи було підтвердити можливість реабсорбції етилового спирту в організмі білих мишей за умов створення відповідної фізіологічної моделі, що припускає наявність різниці концентраційного градієнта між кров'ю та ШКТ.

## МЕТОДИКА

Дослідження проведено на білих безпородних мишах-самцях масою 18–22 г. Розчин  $^{14}\text{C}$ -етанолу (активність 3 Ки/моль) у дозі 5, 10 та 20 ммоль/кг вводили внутрішньовенно та інтрагастрально. Теоретично розраховано та практично доведено, що повторне всмоктування (реабсорбція) може відбуватися в тому випадку, коли різниця концентраційного градієнта в плазмі крові буде значно перевищувати аналогічний показник у порожнині ШКТ, що відповідає закону Фіка для дифузійних процесів. Для створення такої штучної моделі в першій серії дослідів ми внутрішньовенно вводили  $^{14}\text{C}$ -етанол і визначали кінетичні характеристики масопереносу сполуки та його метаболітів в організмі дослідних тварин. У наступних серіях ми одночасно вводили інтрагастрально тваринам 5, 10 або 20 ммоль/кг етанолу та 5 ммоль/кг внутрішньовенно  $^{14}\text{C}$ -етанолу. Таким чином, ми досягали, принаймні теоретично, перевищення концентрації спирту в ШКТ, що неуможливує його транспорт шляхом кров  $\rightarrow$  ШКТ.

Попередню валідацію визначення вмісту етанолу в біологічних зразках за допомогою рідинної сцинтиляційної фотометрії проводили згідно з методом «внесено–знайдено». Попередня оцінка [4] точності методу кількісного визначення спирту в плазмі крові та різних ділянках ШКТ сягала 95–102 % у відповідних діапазонах

концентрації сполуки. Це свідчить про можливість отримання достовірних значень показників у рамках валідованого методу.

Після внутрішньовенного введення  $^{14}\text{C}$ -етанолу через визначені проміжки часу (0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 та 6 год) для відбору біологічного матеріалу тварин попередньо наркотизували та декапітували, відбираючи кров у центрифужні пробірки, попередньо омиті гепарином. Визначення вмісту радіоактивного матеріалу в плазмі крові (4 тис. об/хв, 15 хв) проводили, відбираючи аліквоту (0,2 см<sup>3</sup>) плазми крові в сцинтиляційні флакони та додавши 0,5–1 см<sup>3</sup> Тритону X-100 і 10 см<sup>3</sup> толуольно-спиртового сцинтилятора. Вміст радіоактивного матеріалу у відділах ШКТ (шлунок, тонка, товста і пряма кишки) проводили після попереднього розчинення 1 см<sup>3</sup> мурашиною кислотою на водяній бані (об'єм аліквоти, що відбирається був 0,2 см<sup>3</sup>). Жовчні міхури відокремлювали від печінки накладенням лігатури, після чого поміщали у флакони і проколювали голкою для вивільнення жовчі. Кількість радіоактивного матеріалу в пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Отримані результати були оброблені за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

Використання білих мишей відповідало «Правилам проведення робіт з дослідними тваринами».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Використання етанолу в наших дослідженнях зумовлено тим, що ця сполука практично не розчинна в олії та жирах, але подібно до води добре проникає крізьклітинним шляхом до системного кровотоку. Молекула етанолу має незначний заряд, тому після всмоктування досить легко розподіляється у відповідних органах і тканинах. Концентрація етанолу та його метаболітів швидко збільшується доки не сягне такого рівня як у крові. Елімінація спирту здійснюється за

допомогою метаболізму (етанол ацетальдегід → оцтова кислота) – 90 % та екскреції (ренальної та з повітрям, що видихається) – 10 % [14].

У мишей контрольної групи, яким внутрішньовенно було введено 5 ммоль/кг етанолу спостерігається двофазовий характер елімінації в крові, де швидка її фаза триває приблизно 1 год (рис. 1).

Визначення вмісту етанолу в тканинах ШКТ продемонструвало (рис. 2) значну його наявність у прямій кишці та дещо нижче значення у тонкій, товстій кишках і шлунку. Такий розподіл початкової сполуки та її можливих метаболітів виявився для нас дещо незвичним, оскільки у науковій літературі ми не знайшли посилань на аналогічні дослідження з використанням будь-якої хімічної речовини (в тому числі і лікарської) для встановлення її можливості проникати з крові у тканини ШКТ. Подальший розподіл спирту в окремих відділах ШКТ нагадує аналогічний процес, що спостерігається при інтрагастральному введенні тваринам сполуки [5]. У цьому

разі основними місцями всмоктування етилового спирту є шлунок і тонка кишка. Деякі їх ділянки і відносяться до «вікна всмоктування» [3].

Відомо [8], що кількість етанолу, що всмоктався у шлунку і сягав кровеносного русла безпосередньо залежить від його концентрації у шлунковому соку. Водночас цей процес є дуже чутливим до таких факторів, як склад їжі [18] та гальмівної дії спирту на секрецію соляної кислоти [12]. Доведено також [9], що значні концентрації етанолу призводять до функціональних і структурних змін слизової оболонки шлунка та його гладенької мускулатури. Звідси можливість зміни кровопостачання органа, що в кінці та впливає на процес всмоктування речовини в цій частині ШКТ і збільшує швидкість транзиту вздовж нього й особливо до основного місця всмоктування – проксимальної ділянки тонкого кишечника.

Наявність відповідних концентрацій спирту та його метаболітів в окремих ділянках ШКТ в умовах внутрішньовенного введення початкової сполуки дало змогу

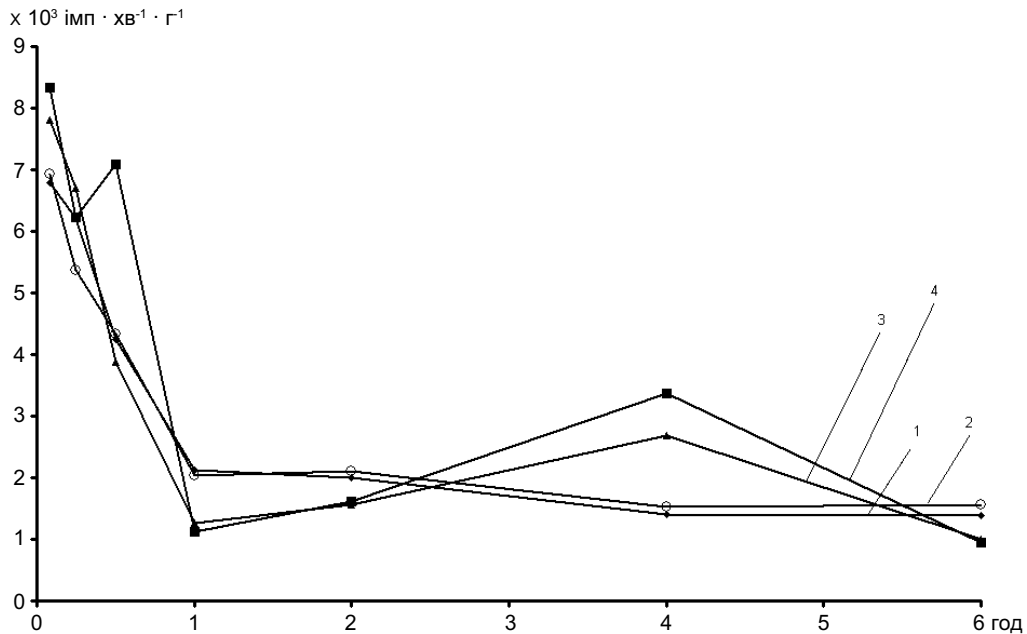


Рис. 1. Вміст загального радіоактивного матеріалу в плазмі крові при внутрішньовенному введенні 5 ммоль/кг  $^{14}\text{C}$ -етанолу (1), а також при попередньому інтрагастральному введенні нерадіоактивного етанолу різної концентрації: 2 – 5 ммоль/кг; 3 – 10 ммоль/кг; 4 – 20 ммоль/кг

нам припустити, що таке явище може спостерігатися у тому випадку, коли речовина спроможна до повторного всмоктування (реабсорбції) або для неї характерна кишково-печінкова циркуляція. Для експериментального доведення першого припущення нами на основі концепції дифузного проникнення ксенобіотиків у системі ШКТ «кров були створені штучні умови, в яких теоретично досягнуто превалювання концентрації етанолу в ШКТ, що неможливило його транспорт з крові.

Порівняльну характеристику кінетичних кривих, що відображають специфіку дифузійних процесів в умовах зміни градієнта концентрацій спирту представлено на рис. 1 та 3. Лише у випадку інтрагастрального введення 10 та 20 ммоль/кг спирту на тлі внутрішньовенного введення 5 ммоль/кг етанолу спостерігається (див. рис. 1) порівняно з контролем достовірне підвищення концентрації сполуки та її метаболітів у плазмі крові дослідних тварин на 4-ту годину експозиції. Це дещо незвичне явище може бути пояснено перерозподілом етанолу та його метаболітів в організмі мишей.

У всіх випадках (див. рис. 3, а–в) спостерігається однакова картина розподілу етанолу та його метаболітів і за їх вмістом відділи ШКТ можуть бути розташовані так:

пряма кишка > тонка кишка > товста кишка > шлунок. Наявність високої концентрації етанолу в прямій кишці зумовлено вмістом як самого  $^{14}\text{C}$ -етанолу, так і значної кількості його метаболітів. Відмітимо, що зі збільшенням концентрації спирту всередині ШКТ дещо зменшується проникнення  $^{14}\text{C}$ -етанолу з крові до його відповідних сегментів. У той же час наявність радіоактивного матеріалу у ШКТ свідчить про те, що в наших експериментальних умовах не вдалося підібрати належну концентрацію, яка була б оптимальною для створення належного градієнта. Не виключена можливість, що етанол або його основний метаболіт (ацетальдегід) мають значний вплив на щільні контакти, що призводить до порушення транспортних процесів міжклітинним шляхом. Так, при використанні 40 % або більшої концентрації етанолу було відмічено [11] порушення епітеліального бар'єру кишечника і зокрема щільних контактів, що формуються вздовж апікальної частини ентероцитів. Ці дослідження було проведено на одношарових клітинах Сасо-2, ізольованих із аденокарциноми людини. Водночас на аналогічній фізіологічній моделі було доведено [13, 15], що такі руйнівні властивості відносно щільних контактів має не сам спирт, а ацетальдегід.

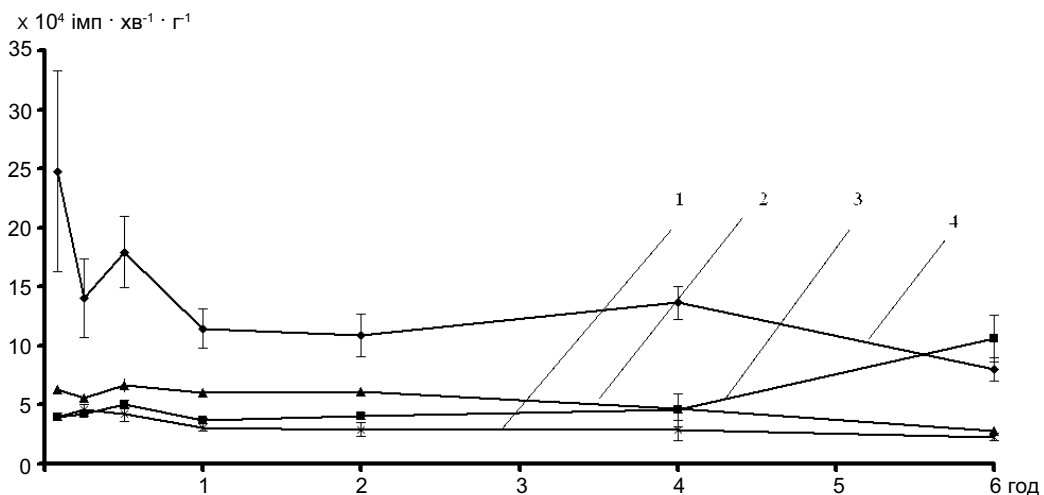


Рис. 2. Вміст радіоактивного матеріалу у відділах шлунково-кишкового тракту при внутрішньовенному введенні  $^{14}\text{C}$ -етанолу у дозі 5 ммоль/кг: 1 – шлунок, 2 – тонка кишка, 3 – товста кишка, 4 – пряма кишка

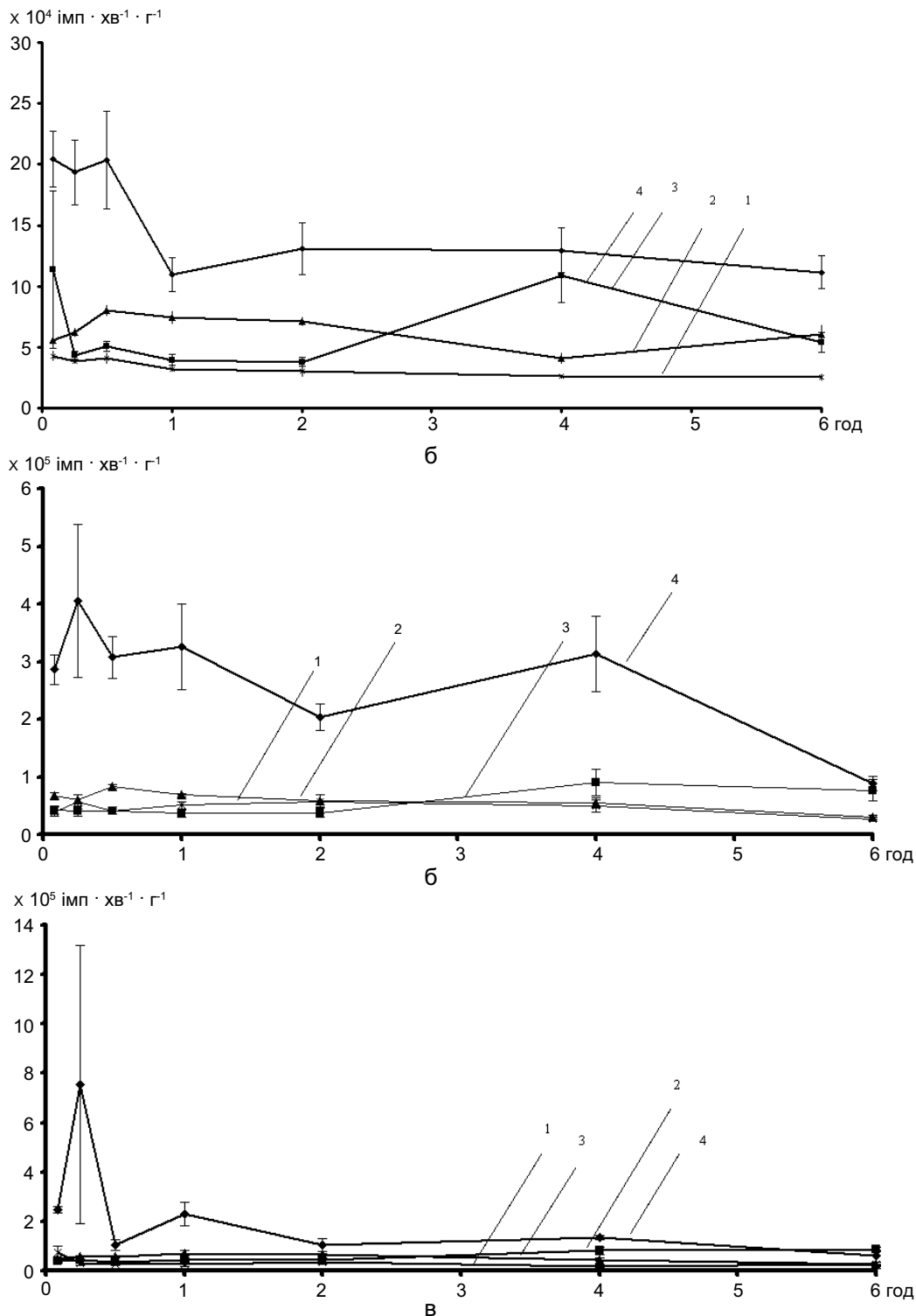


Рис. 3. Вміст загальної радіоактивності у відділах шлунково-кишкового тракту (1 – шлунок, 2 – тонка кишка, 3 – товста кишка, 4 – пряма кишка) та попередньому інтрагастральному введенні нерадіоактивного етанолу різної концентрації: 5 ммоль/кг – а, 10 ммоль/кг – б, 20 ммоль/кг – в

Останній внаслідок гальмування тирозинфосфатазної активності сприяє підвищенню фосфорилюванню тирозину у таких цитозольних білках, як ZO-1 та  $\beta$ -катенін, які формують зв'язок щільних контактів у системі однотипних ендотеліальних клітин і збільшують міжклітинний транспорт етанолу та його метаболітів. Визначені порушення в структурі щільних контактів можливо і є тим фактором, що дає змогу сполукам вільно пересуватися (конвектувати) в системі ШКТ – кров, що відмічено в наших дослідженнях.

Визначення деяких основних кінетичних показників транспорту етанолу та його метаболітів у контролі (5 ммоль/кг, внутрішньовенно) та в умовах створення градієнта концентрацій (5, 10, 20 ммоль/кг, інтрагастрально) продемонструвало їх деякі особливості (таблиця). Так, зберігається порядок величин константи перенесення сполук із периферичної камери в центральну, тобто процес всмоктування в ШКТ залишається на попередньому рівні. Незмінність констант елімінації спирту в крові тварин підтверджує однотипність дифузійних процесів у різних експериментальних умовах. Навпаки, константи швидкості транспорту сполук із централь-

ної камери в периферичну в інтервалі доз, що вводилися інтрагастрально (5 та 10 ммоль/кг) збільшується в 2 рази, що в свою чергу призвело до системного зменшення об'єму розподілу, кліренсу, часу напівелімінації, але не середнього часу утримання та біодоступності.

Значне збільшення концентрації етанолу в ШКТ (20 ммоль/кг) практично не впливає на відповідні показники. Отримані результати свідчать про те, що при низьких концентраціях спирту в порожнині кишечника константи швидкості переносу будуть значно більшими, ніж при концентрації 5 ммоль/кг у зв'язку з тим швидкість зміни концентрації має перший порядок реакції. При збільшенні концентрації таке співвідношення змінюється і швидкість транспорту сполук підпорядковується кінетиці нульового порядку [2].

З іншого боку, наявність радіоактивного матеріалу в різних відділах ШКТ при внутрішньовенному введенні  $^{14}\text{C}$ -етанолу мишам може бути опосередкована також і кишково-печінковою циркуляцією. Раніше нами [1] було доведено, що для деяких ксенобіотиків це є характерним процесом. Незважаючи на те, що практично всі наукові публікації визнають відсутність

**Кінетичні показники транспорту  $^{14}\text{C}$ -етанолу залежно від концентраційного градієнта в системі шлунково-кишковий тракт – кров**

Фармакокінетичний показник	Введення $^{14}\text{C}$ -етанолу			
	внутрішньовенно (5 ммоль/кг)	інтрагастрально (5 ммоль/кг) і внутрішньовенно (5 ммоль/кг)	інтрагастрально (10 ммоль/кг) і внутрішньовенно (5 ммоль/кг)	інтрагастрально (20 ммоль/кг) і внутрішньовенно (5 ммоль/кг)
Константа швидкості переносу, год <sup>-1</sup>				
з периферичної камери в центральну	0,428±0,088	0,633±0,101	0,827±0,128	0,352±0,061
з центральної камери в периферичну	1,88±0,667	2,280,629	2,98±0,798	1,36±0,408
Об'єм розподілу, см <sup>3</sup> /кг				
кінетичний	697±105	686±83	391±47	648±86
стаціонарний	3758±1728	3160±1132	1799±628	3144±1229
Загальний кліренс, см <sup>3</sup> /год·кг	178±85	151±55	202±71	180±72
Період напіврозподілу, год	0,581±0,05	0,37±0,03	0,178±0,02	0,963±0,09
Період напівелімінації, год	7,57±0,91	9,30±0,72	6,32±0,34	5,10±0,41
Площа під кривою, мкмоль/см <sup>3</sup> ·год	139588±19193	170387±15216	114637±8874	113137±15603
Середній час утримання, год	10,2±1,97	12,87±1,62	7,56±0,75	5,83±1,16

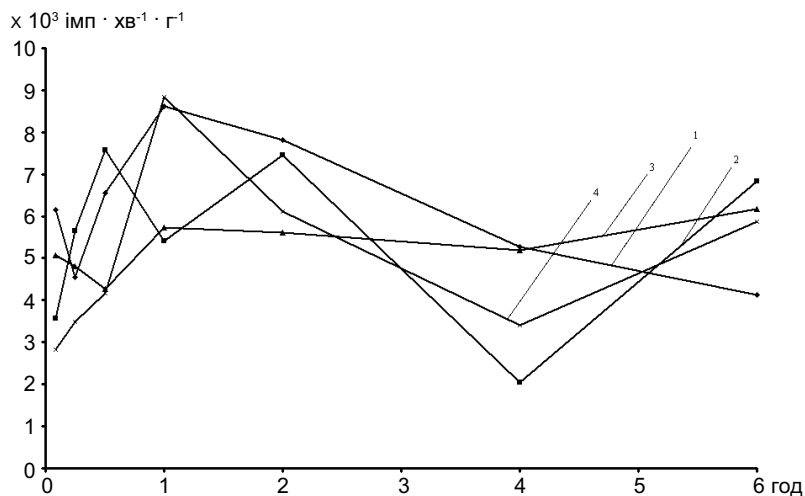


Рис. 4. Вміст загальної радіоактивності у жовчному міхурі при внутрішньовенному введенні 5 ммоль/кг <sup>14</sup>C-етанолу (1), а також при попередньому інтрагастральному введенні нерадіоактивного етанолу різної концентрації: 2 – 5 ммоль/кг, 3 – 10 ммоль/кг, 4 – 20 ммоль/кг

потрапляння етанолу та його метаболітів у жовч, оскільки їх екскреція відбувається ренальним шляхом та з повітрям, що видихається, ми перевірили таку можливість в організмі мишей. Результати досліджень представлено на рис. 4. Незважаючи на деякі відмінності кривих, котрі характеризують кінетику масопереносу сполук у жовчний міхур тварин, слід відмітити, що найбільша їх концентрація у контрольних тварин. Створення градієнта концентрації призвело до зменшення проникнення сполук до жовчного міхура. Найбільш цікавим, на нашу думку, є той факт, що у всіх дослідних групах спостерігається зменшення концентрацій сполук на 4-ту годину експозиції, що є симпатним для їх збільшення у відповідних сегментах ШКТ (див. рис. 3). Виходячи з отриманих результатів цієї серії дослідів, можна припустити, що кишково-печінкова циркуляція етанолу та його метаболітів, якщо і існує в організмі мишей, але не є визначальною в процесі їх транспорту з крові в ШКТ.

Ми не виключаємо також можливості, що вивчені показники радіоактивного матеріалу (див. рис. 3) можуть частково бути зумовлені його наявністю в кровонесних судинах, що оточують окремі відділи

та сегменти ШКТ. Водночас їх концентрація навіть у загальному кровотоці (див. рис. 1) свідчить про неможливість досягнення їх кількості в ШКТ залишками в капілярах. На жаль, на відміну від класичного вимірювання всмоктування сполук у системі ШКТ – кров їх реабсорбція не може надійно бути доведеною в дослідах на цілісному організмі, оскільки невідомо в якому з шарів ШКТ накопичуються речовини і чи досягають вони безпосередньо порожнини.

Отримані результати свідчать про те, що хімічні сполуки, молекулярна маса яких менша за 190 Да, спроможні до міжклітинного транспорту, і це сприяє не тільки процесу всмоктування, але і реабсорбції, тобто повернення у відповідні тканини ШКТ. Останнє в нормі може бути лише в тому разі, коли порушується процес елімінації сполуки або її метаболітів з крові, що призводить до зміни їх градієнта концентрації в системі ШКТ – кров.

#### **Н.Я. Головенко, И.Ю. Борисюк, Е.Б. Лихота** **МЕЖКЛЕТОЧНАЯ РЕАБСОРБЦИЯ** **В ОБЩЕЙ СИСТЕМЕ ВСАСЫВАНИЯ** **ЭТИЛОВОГО СПИРТА В ЖЕЛУДОЧНО-** **КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ**

Используя модель различного концентрационного градиента этилового спирта между желудочно-кишечным

трактом (ШКТ) и кровью белых мышей, мы проанализировали кинетику межклеточного транспорта исходного соединения и его метаболитов (радиоактивного материала). Показано, что при внутривенном введении  $^{14}\text{C}$ -этанола (5 ммоль/кг) наблюдается его проникновение в различные отделы ЖКТ (желудок, тонкая, толстая, прямая кишка). Создание концентрационного градиента этанола – внутривенное введение вещества (5 ммоль/кг) и интрагастрального (5, 10, 20 ммоль/кг) привело к уменьшению его поступления в ЖКТ, однако не было ограничено полностью согласно диффузионным законам. Обсуждаются возможные механизмы этого явления (недостаточный градиент концентраций этанола в системе ЖКТ – кровь, внутрипеченочная циркуляция, остаточная радиоактивность в капиллярах). Сделан вывод о возможности реабсорбции этанола в процессе его всасывания в ЖКТ.  
Ключевые слова:  $^{14}\text{C}$ -этанол, всасывание, концентрационный градиент, реабсорбция.

**N.Ya. Golovenko, I.Yu. Borisyuk, E.B. Lihota**

### **INTERCELLULAR REABSORPTION IN THE GENERAL SYSTEM ABSORPTION OF ETHANOL IN GASTROINTESTINAL TRACT**

Using the model of different ethanol concentration gradient between gastrointestinal tract (GIT) and blood of white mice, we analyzed kinetics of the intercellular transport of original compound and its metabolites (radioactive material). We showed that with intravenous administration  $^{14}\text{C}$ -ethanol (5 mmol / kg), its penetration into various divisions of GIT (stomach, thin, thick, rectum) was observed. Creating a concentration gradient of ethanol by intravenous injection of ethanol (5 mmol / kg) and peroral intake (5, 10, 20 mmol / kg) led to a reduction in its intake into GIT, which was not entirely restricted under the laws of diffusion. Possible mechanisms for this phenomenon (insufficient gradient of ethanol concentrations in the blood-GIT, intrahepatic circulation, the residual radioactivity in the capillaries) are under discussion. The conclusion was made on possible reabsorption of ethanol in the process of its absorption in GIT.

Key words:  $^{14}\text{C}$ -ethanol, absorption, concentration gradient, reabsorption.

*Bohatskyi physico-chemical Institute NAS of Ukraine, Odessa.*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Богатский А.В., Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г. Внутрипеченочная циркуляция  $^{14}\text{C}$ -феназепам и его метаболитов в организме белых крыс // Хим. – фарм. журн. – 1980. – №4. – С. 15–21.
2. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.

3. Головенко М., Борисюк І. Концепція «вікно всмоктування» в загальній фармацевтичній стратегії // Вісн. фармакології та фармації. – 2008. – №3. – С. 43–49.
4. Головенко М.Я., Борисюк І.Ю., Ларіонов В.Б., Ліхота О.Б. Особливості фармакокінетики етанолу в організмі білих мишей // Мед. хімія. – 2007. – №2. – С. 60–63.
5. Ларіонов В.Б. Співвідношення концентрацій етанолу у головному мозку та плазмі крові при його внутрішньовенному та інтрагастральному введенні мишам // Досягнення біології та медицини. – 2007. – **10**, №2. – С. 42–46.
6. Anderson M. Molecular structure of tight junction and their role in epithelial transport // News Physiol. Sci. – 2001. – **16**, №3. – P. 126–130.
7. Arimori K., Nakano M. Drug exsorption from blood into the gastrointestinal tract // Pharm. Res. – 1998. – **15**, №3. – P. 371–376.
8. Davenport H.W: Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1967. – **126**. – P. 657–662.
9. Gillespie R.J., Lucas C.C. Effect of single intoxicating doses of ethanol on the gastric and intestinal mucosa of rats // Can. J. Biochem. Physiol. – 1961. – **39**. – P. 237–241.
10. Lennemas N., Regardh C. Dose-depend intestinal absorption and significant intestinal excretion (exsorption) of the beta-blocker pafenolol in the rat // Ibid. – 1993. – **10**. – P. 727–731.
11. Ma T., Nguyen D., Bui V. et al. Ethanol modulation of intestinal epithelial tight junction barrier // Amer. J. Physiol. – 1999. – **39**, №4. – P. 965–974.
12. Puurunen J., Karppanen H. Effects of ethanol on gastric acid secretion and gastric mucosal cyclic AMP the rat // Life Sci. – 1975. – **16**. – P. 1513–1520.
13. Rao R. Acetaldehyde – induced increase in paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1998. – **22**, №8. – P. 1724–1730.
14. Seitz H., Posche G. The role of gastrointestinal factor in alcohol metabolism // Alcohol. Alcoholism. – 1997. – **32**, №5. – P. 543–549.
15. Sheth P., Seth A., Trangavel M. et al. Epidermal growth factor prevents acetaldehyde-induced paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer // Ibid. – 2004. – **28**, №5. – P. 797–804.
16. Suttle A., Brouwer K. Gastrointestinal transit and distribution of ranitidine in the rat // Ibid. – 1995. – **12**. – P. 1316–1322.
17. Widdicombe J. Regulation of depth and composition of airway surface liquid // J. Anat. – 2002. – **201**. – P. 313–318.
18. Yu V.Y.H. Effect of body position on gastric emptying in the neonate // Arch. Dis Child. – 1975. – **50**. – P. 500–504.

*Матеріал надійшов до редакції 07.07.2009*

*Фіз.-хім. ін-т ім. О.В. Богатського НАН України, Одеса*