

Т.М. Савка, Г.М. Толстанова, Я.М. Савицький, В.Й. Кімакович

Роль оксиду азоту в регуляції транспорту води та електролітів через епітелій товстої кишки в нормі та за умов виразкового коліту у щурів

Визначали участь NO у регуляції сумарного базального транспорту води та електролітів через епітелій товстої кишки в нормі та за умов експериментального виразкового коліту. Транспорт води та електролітів досліджували методом перфузії ізольованої ділянки товстої кишки in vivo. Експериментальний коліт моделювали ректальним введенням 1 мл 4%-ї оцтової кислоти. Введення L-аргініну (500 мг/кг, внутрішньоочередово) не впливало на сумарний транспорт води, K^+ і Cl^- , але пригнічувало всмоктування Na^+ ($P \leq 0,05$). Введення L-NAME (10 мг/кг, внутрішньовенно) навпаки збільшувало всмоктування Na^+ ($P \leq 0,01$), а також зменшувало секрецію K^+ ($P \leq 0,01$). Ми спостерігали статистично вірогідне зменшення всмоктування води, Na^+ і секреції K^+ на 3-тю добу після введення оцтової кислоти. Незважаючи на відновлення макроскопічних показників слизової оболонки товстої кишки на 7-му добу, всмоктування Na^+ не поверталось до контрольного рівня, а рівень секреції K^+ був знижений ($P \leq 0,01$). Введення L-аргініну не впливало на сумарний транспорт води, K^+ і Cl^- , але пригнічувало всмоктування Na^+ ($P \leq 0,05$) на 1-шу і 3-тю добу після введення оцтової кислоти. L-NAME збільшував всмоктування Na^+ ($P \leq 0,01$) через 1 добу і був неефективним на 3-тю. Таким чином, за умов in vivo NO справляє просекреторний вплив на транспортну функцію епітелію товстої кишки регуляцією транспорту Na^+ і K^+ .

Ключові слова: оксид азоту, транспорт іонів, транспорт води, товста кишка, виразковий коліт.

ВСТУП

Транспорт води та електролітів є однією з основних функцій товстої кишки. Порушення цих процесів лежить в основі виникнення діареї чи запорів, що є супутньою патологією цілої низки хвороб, у тому числі виразкового коліту. Експресія ферменту NO-синтази (NOS) нейронами ентеральної нервової системи [6], ендотеліальними клітинами [27] та ентероцитами [14] товстої кишки, а також властивість резидентної мікрофлори виділяти оксид азоту (NO) у просвіт кишки [24] привернуло увагу дослідників до ретельного вивчення ролі системи NO–NOS у регуляції функцій товстої кишки. Показано, що оксид азоту

може відігравати як просекреторну [8, 21, 26], так і проабсорбтивну роль [9, 15, 21]. Важливо зауважити, що дослідження in vivo обмежується єдиною роботою в якій вимірювали лише транспорт води [7]. Інші дослідження були проведені in vitro, котрі відображали лише електрофізіологічні записи струму короткого замикання та трансмуральної різниці потенціалів без визначення рівня сумарного транспорту іонів та води, який є найвагомим фізіологічним показником [8, 9, 21, 26]. Підвищений рівень активності NOS, вміст NO та продуктів його окиснення визначається в крові та слизовій оболонці товстої кишки (СОТК) у хворих з активною формою виразкового коліту [13, 23] та на експери-

© Т.М. Савка, Г.М. Толстанова, Я.М. Савицький, В.Й. Кімакович

ментальних моделях запальних захворювань кишечника [9, 20]. Більше того, мутація в гені індукцибельної NOS (NOS2A) сприяла розвитку запальних захворювань кишечника [16].

Метою нашої роботи було визначити участь NO у регуляції рівня сумарного базального транспорту води та електролітів через епітелій товстої кишки в нормі та за умов експериментального виразкового коліту.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на білих щурах-самцях лінії Вістар (n=50) масою 180–300 г. При роботі з тваринами керувалися етичними принципами, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики, міжнародними угодами та національним законодавством у цій галузі [1]. Щурів наркотизували уретаном (1,1 г/кг, внутрішньоочеревино; “Sigma Chemical Co.”, США).

Метод перфузії ізольованої ділянки товстої кишки. Після виконання лапаротомії, товсту кишку брали на лігатури та вводили підвідний (1 см від сліпої кишки) та вивідний (на межі ободової та прямої кишки) катетери, після чого закривали черевну порожнину [29]. Ізольований фрагмент товстої кишки, за умов *in vivo*, перфузували розчином Кребса–Хенселята (37°C; pH 7,3–7,4), з додаванням фенолового червоного (20 мг/л). Склад розчину був таким (ммоль/л): NaCl – 117, KCl – 5,9, NaHCO₃ – 24,8, NaH₂PO₄ – 1,2, MgCl₂ – 1,2, CaCl₂ – 2,5, глюкоза – 5,5. Перфузат подавали зі швидкістю 0,18–0,2 мл/хв за допомогою перистальтичного насоса (МНП 1ДУ). Експеримент починали через 60 хв після початку перфузії (еквілібраційний період). Розчин, який відтікав, збирали кожні 20 хв протягом 180 хв. Рівень всмоктування води визначали фотокolorиметричним аналізом, з урахуванням поправ-

ки на неспецифічну абсорбцію [25]. Концентрацію Cl⁻ вимірювали за допомогою хлор-селективного електроду (іономір ЄВ-74), Na⁺ та K⁺ – полум’яно-фотометричного аналізатора рідин (ПАЖ-2). Рівень сумарного транспорту води (у мікролітрах за хвилину на 1 г маси) та електролітів (у мікромолях за хвилину на 1 г сухої маси кишки) розраховували за методом, описаним Sladen і співавт. [28]. Позитивне значення цих показників відображало процес всмоктування, негативне – секреції. Після завершення експерименту сегмент товстої кишки, що перфузувався, видаляли, розрізали в повздовжньому напрямку, промивали в фізіологічному розчині та сушили в термостаті при 60°C протягом 20 год, а потім зважували (суха маса в грамах) для розрахунку сумарних потоків води та електролітів. У щурів з оцтовокислим колітом перед висушуванням кишки оцінювали макроскопічні зміни її стінки.

Субстрат синтезу NO L-аргінін (500 мг/кг, внутрішньоочеревино; «Альфарус», Київ) та інгібітор NOS N^G-нітро- L-аргінін метилестер (L-NAME, 10 мг/кг, внутрішньоочеревино; «Sigma Chemical Co.», США) вводили щурам через 60 хв після початку експерименту.

Оцтовокислий виразковий коліт. Виразковий коліт викликали ректальним введенням 1 мл 4%-ї оцтової кислоти розведеної в 0,9%-му розчині NaCl (7 см від анального отвору). Контрольній групі тварин вводили 1 мл 0,9%-го розчину NaCl. Щурів брали в експеримент через 1, 3 та 7 діб після введення оцтової кислоти. Клінічні прояви коліту у вигляді змін маси тіла, млявості (0–3 бали: 0 – норма, 1 – незначно піднята шерсть, 2 – тварина брудна, зменшення спонтанних рухів, 3 – тварина майже не рухається, не реагує на інших щурів), діареї (0–3 бали: 0 – норма; 1 – м’яке чи водянисте випорожнення, волога пляма навколо ануса до 1 см²; 2 – волога пляма навколо ануса понад 1 см², захоплює нижню частину

живота; 3 – пляма доходить до грудей) оцінювали щоденно. Макроскопічні зміни стінки товстої кишки визначали за 10-бальною шкалою (0 – норма; 1 – незначні крововиливи/гіперваскуляризація; 2 – середні крововиливи/гіперваскуляризація; 3 – одна виразка менше ніж 1 см; 4 – дві чи більше виразок менше ніж 1 см; 5 – виразка розміром 2 см; 6 – виразка розміром 3 см; 7 – виразка розміром 4 см; 8 – виразка розміром 5 см; 9 – виразка розміром 6 см; 10 – виразка розміром понад 6 см) [17].

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 вибірок результатів сумарних потоків води та електролітів використовували непараметричний метод – ранговий критерій груп U-тест Манна-

Уїтні. За умов нормального розподілу використовували критерій t Стьюдента. Результати представлені у вигляді $M \pm sD$, n – кількість тварин у групі. Статистично значущою для всіх показників вважали різницю $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив L-аргініну та L-NAME на базальний транспорт води, Na^+ , K^+ та Cl^- через епітелій товстої кишки за нормальних умов. У результаті проведених досліджень показано, що внутрішньоочеревинне введення L-аргініну не впливало на сумарний транспорт води, іонів K та Cl. Але справляло незначне, статистично вірогідне ($P \leq 0,05$) пригнічення всмоктування іонів Na, що спостерігалось через 20 хв після введення L-аргініну та тривало до кінця досліді (100 хв; рис.1,а). Вплив L-NAME був протилежним. При його

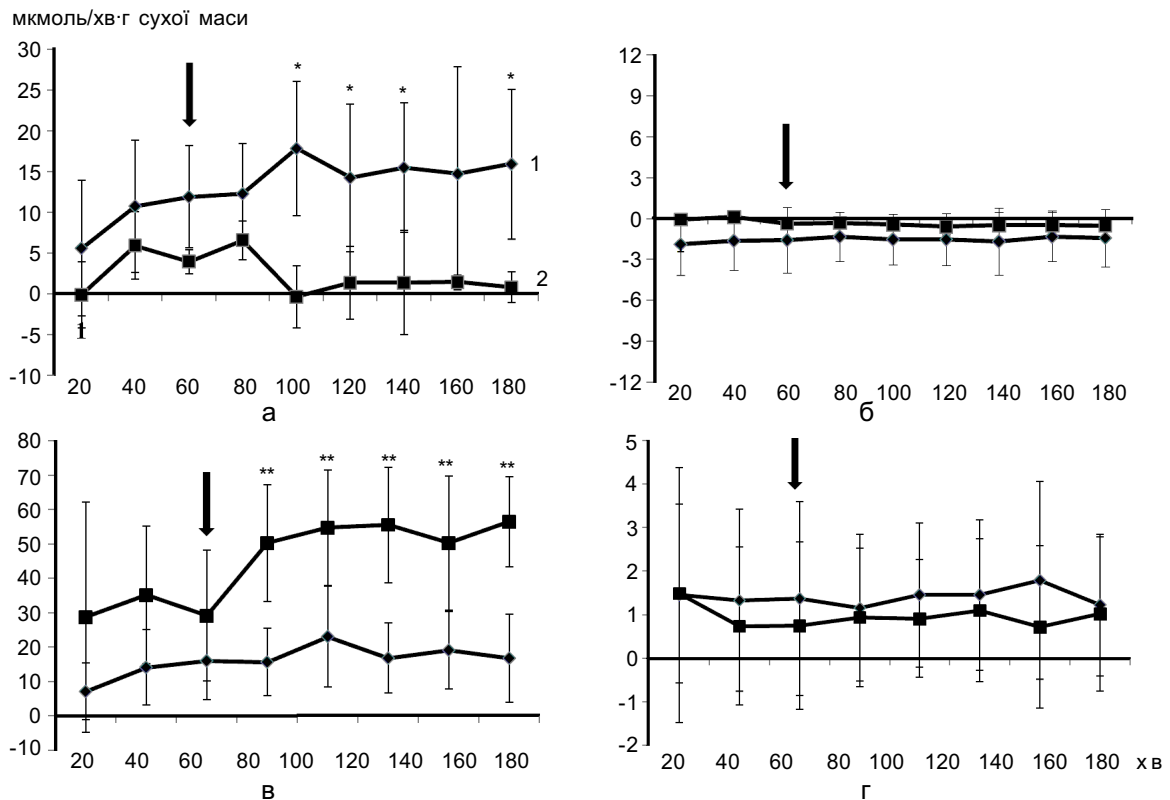


Рис. 1. Вплив L-аргініну (а, в) та L-NAME (б, г) на базальний транспорт іонів Na^+ (а, б) та K^+ (в, г) через епітелій товстої кишки за нормальних умов: 1 – контроль, 2 – дослід. * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$ відносно контролю.

введенні всмоктування Na^+ збільшувалось, ефект настав швидше порівняно з дією L-аргініну. Вже у першій пробі після введення L-NAME відзначено підвищення всмоктування іонів Na приблизно на 50 % ($P < 0,01$). Цей ефект продовжувався до кінця досліду (див. рис.1,б). Введення L-NAME викликало незначне зменшення секреції іонів K (див. рис.1,г) з вираженим ефектом через 20 хв ($P < 0,01$), що тривало впродовж 40 хв L-NAME аналогічно до L-аргініну не викликав змін у транспорті води та іонів Cl .

Отже, NO справляє модулювальний вплив на сумарний транспорт Na^+ та K^+ через епітелій товстої кишки. Отримані нами результати доповнюють дані, одержані іншими дослідниками, щодо ролі конститутивних форм NOS у регуляції транспорту води та електролітів. Так, Eutamene та співавт. [7] в дослідях *in vivo* на ізольованій ділянці товстої кишки щурів, вимірюючи сумарний потік води, показали відсутність будь-якого ефекту на тлі дії L-аргініну та L-NAME, що збігається з нашими результатами. Адже, Aizman та співавт. [2] в експериментах на ізольованому сегменті дистального відділу ободової кишки щурів встановили, що NO бере участь у пригніченні сумарного транспорту іонів K . L-аргінін проявляв ефект за умов його дії з поверхні слизової оболонки та був не ефективним – з боку серозної. Введення L-NAME блокувало ефект впливу L-аргініну. Водночас ефективність синтетичних донорів NO – нітропрусиду натрію та S-нітрозон-ацетил-пеніциламіну не залежало від шляху їх введення.

Отриманий у наших дослідженнях більш виражений ефект на транспорт іонів Na , дає підстави припустити участь NO в регуляції активності амілоридчутливих натрієвих каналів (ENaC). Це підтверджують дані, отримані також *in vivo*, щодо зменшення активного транспорту Na^+ в епітелії нирок під впливом NO [18]. *In vitro* експерименти з використанням методу локальної фіксації потенціалу показали, що оксид азоту

пригнічує альвеолярний транспорт Na^+ через цГМФ-залежний механізм [12]. Протилежні дані були отримані Guo та співавт. [10], які показали, що NO-викликане зменшення амілоридчутливого транспорту Na^+ в альвеолах не пов'язано з підвищенням внутрішньоклітинного вміст цГМФ. DuVall та співавт. [5] припустили, що пряме нітрозинування ключових тирозинових залишків на зовнішній частині трансмембранного домену субодиниць ENaC (Y134 та Y137; Y482, Y484, та Y485 в YTM2) можливо призводить до змін в активності ENaC.

У наших дослідженнях ні L-аргінін, ні L-NAME не впливали на базальний сумарний транспорт іонів Cl . У зв'язку з тим, що вимірювався сумарний ненаправлений транспорт іонів, що є складовою двох різнонаправлених потоків іонів (всмоктування і секреції), ми не можемо категорично заперечувати роль NO в регуляції транспорту іонів хлору. Адже в експериментах *in vitro* було показано, що NO може як стимулювати [30], так і пригнічувати [22] секрецію іонів Cl .

Вплив L-аргініну та L-NAME на транспорт води, іонів Na, K та Cl через епітелій товстої кишки за умов оцтовокислого виразкового коліту. Ректальне введення 4%-ї оцтової кислоти викликало поступовий розвиток клінічних (маса тіла, млявість, діарея) та морфологічних ознак експериментального виразкового коліту між 1-ю та 3-ю добою. На 7-му добу спостерігалось майже повне відновлення як клінічних, так і морфологічних показників. Так, на 1-шу добу за 10-бальною шкалою макроскопічні ушкодження в стінці товстої кишки становили 1,72 бала \pm 0,75 бала. На 3-тю добу 70 % тварин мали виразки, а середній бал макроскопічних змін у кишці збільшився до 3,1 бала \pm 1,48 бала ($P < 0,001$ щодо 1-ї доби). На 7-му добу 90 % тварин почали набирати масу, аутопсія показала макроскопічне відновлення слизової оболонки у 70 % тварин (рис.2).

Виявлено прямий зв'язок між змінами

в транспорті води та електролітів через епітелій товстої кишки в різний термін після ректального введення оцтової кислоти та загостренням перебігу експериментального виразкового коліту. Так, абсорбція води, через добу після введення оцтової кислоти була зменшена на 37 %, але не сягала статистично значущої різниці. На 3-тю добу відзначена реверсія абсорбції води на секрецію ($P < 0,001$ відносно контролю). На 7-му добу показники абсорбції води відновлювалися. Сумарна абсорбція іонів Na та секреція іонів K була зменшена через 3 доби після введення оцтової кислоти на 73 та 78 % ($P < 0,001$) відповідно (рис.3). Незважаючи на відновлення рівня всмоктування води на 7-му добу, всмоктування іонів Na не поверталось до контрольних значень, а рівень секреції K^+ був знижений ($P < 0,001$). Аналогічні дані було отримано на моделі

три-нітро-бензосульфонієм (ТНБС)-викликаного виразкового коліту *in vitro* [4]. У цих дослідках показано порушення транспорту електролітів на ранніх стадіях розвитку коліту, що відновлювалося значно раніше, ніж структурні зміни у СОТК. Було констатовано, що порушення транспортної функції епітелію на ранніх стадіях розвитку виразкового коліту пов'язано з пошкодженнями структури та функцій епітеліоцитів, в той час як виникнення діареї на більш пізніх стадіях розвитку коліту може бути пояснене порушенням моторної функції та зміною активності нейронів мієнтерального сплетення товстої кишки або ж змінами транспорту рідини у верхніх відділах кишки. Цікаво, що як і в наших дослідках, транспорт іонів Cl був найменш чутливим до ТНБС-викликаного ураження в товстій кишці. Більше того, статистично значуще знижен-

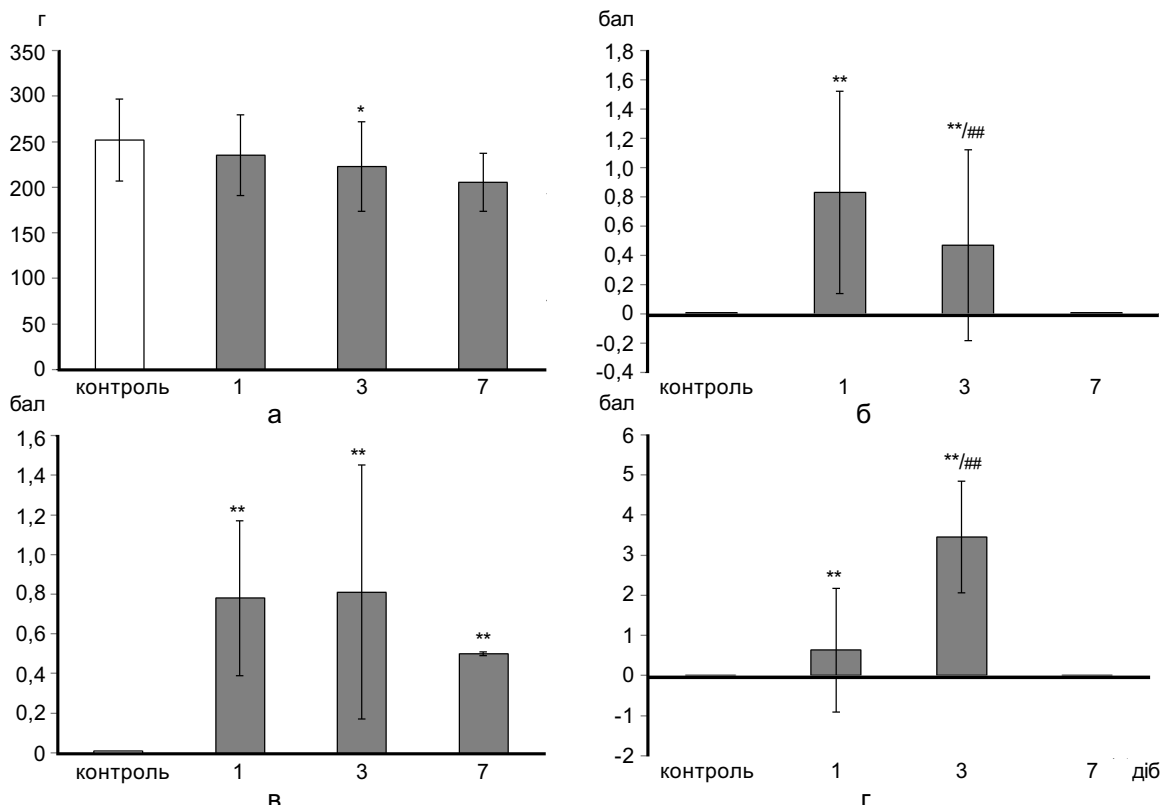


Рис. 2. Зміни клінічних (маса тіла – а, млявість – б, діарея – в) та морфологічних (ураження товстої кишки – г) ознак розвитку оцтовокислого виразкового коліту у щурів. * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$ відносно контролю; # $P \leq 0,05$; ## $P \leq 0,01$ відносно 1-ї доби

ня всмоктування іонів Na та незмінене всмоктування Cl⁻ було зафіксоване в СОТК людей із запальними захворюваннями кишечника. Автори, вважали, що можливо порушення лише абсорбції іонів Na є достатнім для розвитку діареї в патогенезі цієї хвороби [11]. Слід відзначити, що у цих двох дослідженнях [4, 11] не вимірювалися зміни транспорту іонів K.

Введення L-аргініну щурам через 1 добу після моделювання оцтовокислого коліту призводило до реверсії абсорбції іонів Na на секрецію впродовж 40 хв (P<0,05), але не змінювало сумарного транспорту води, K⁺ та Cl⁻ (рис. 4,а). Аналогічний, але менш виражений ефект був отриманий на 3-тю добу після ректального введення оцтової кислоти (див. рис.4,б).

Цікавим є те, що ін'єкція L-NAME щурам через добу після введення оцтової кислоти, викликала лише незначний коротко-

тривалий (20 хв) зсув кривої руху потоку для іонів Na у бік збільшення всмоктування (P<0,05; див. рис.4, в), та не впливало на транспорт води, іонів Cl та K. Цей ефект був відсутній у щурів на 3-тю добу після моделювання оцтовокислого коліту (див. рис. 4,г), тоді як морфологічні показники були найбільш вираженими. Виразковий коліт супроводжується значною інфільтрацією у СОТК лейкоцитів, активність індукцельної NOS яких є значною [3]. Це призводить до підвищення у 10 разів вмісту NO більше, ніж при активації конститутивних форм NOS. Можливо за умов запалення, коли рівень активності індукцельної NOS значно вищий, ніж за умов норми, ефективна доза L-NAME для нормальної кишки була незначною для пригнічення активності NOS при експериментальному коліті.

Таким чином, за умов експеримен-

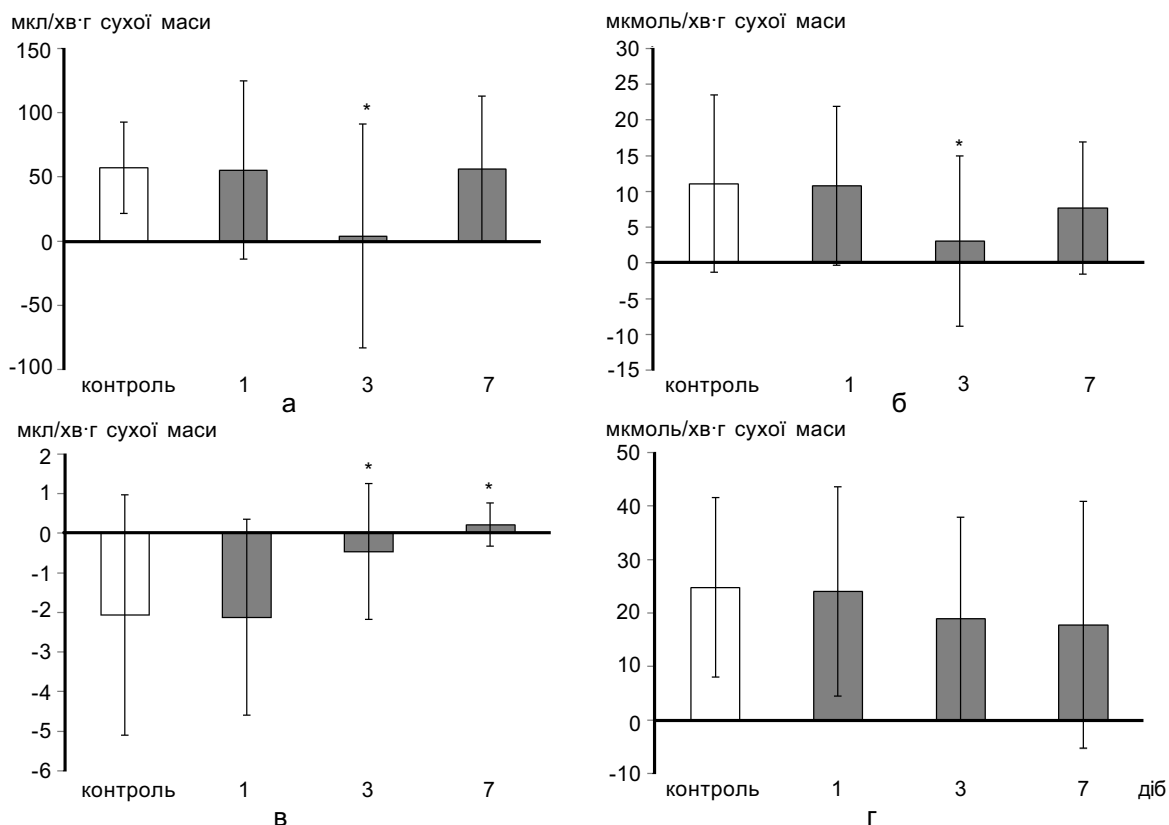


Рис. 3. Дослідження транспорту води (а) та електролітів (Na⁺ – б, K⁺ – в та Cl⁻ – г) через епітелій товстої кишки щурів у різний термін після ректального введення оцтової кислоти. *** P<0,001 відносно контролю

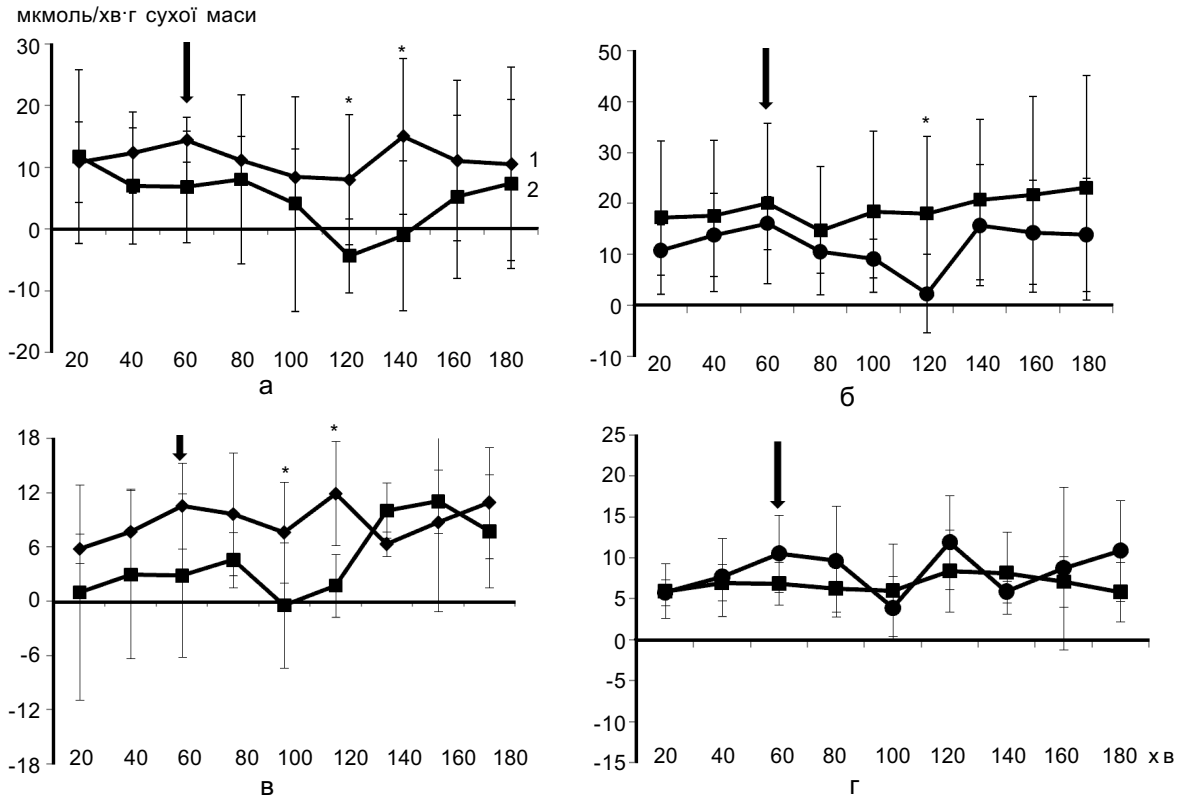


Рис. 4. Вплив L-аргініну (а, в) та L-NAME (б, г) на транспорт іонів Na через епітелій товстої кишки щурів на 1-шу (а, в) та 3-тю (б, г) добу після моделювання оцтовокислого виразкового коліту: 1 – контроль, 2 – дослід. * $P < 0,05$ відносно контролю

тального виразкового коліту регуляція вмісту NO призводила до змін в транспорті лише іонів Na, в той час як за нормальних умов були відзначені зміни в транспорті іонів калію. Отже, ми припустили, що NO регулює активний транспорт Na^+ через ENaC і не впливає на пасивний транспорт електролітів при виразковому коліті.

ВИСНОВКИ

1. За нормальних умов NO справляє модульовальну дію на базальний сумарний транспорт через епітелій товстої кишки: пригнічує всмоктування іонів Na та секрецію іонів K, і не впливає на транспорт води та Cl.

2. Встановлено прямий зв'язок між змінами в транспорті води та електролітів, а також загостренням перебігу оцтовокис-

лого експериментального коліту.

3. За умов експериментального виразкового коліту NO чинить незначний просекреторний вплив на транспорт іонів Na через епітелій товстої кишки.

Т.Н. Савка, А.Н. Толстанова, Я.М. Савицький, В.И. Кімакович

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСПОРТА ВОДЫ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ ЧЕРЕЗ ЭПИТЕЛИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У КРЫС

Определяли вклад NO в регуляцию суммарного базального транспорта воды и электролитов через эпителий толстой кишки в норме и в условиях экспериментального язвенного колита. Транспорт воды и электролитов исследовали методом перфузии изолированного участка толстой кишки *in vivo*. Экспериментальный колит моделировали ректальным введением 1 мл 4%-й уксусной кислоты. Введение L-аргинина (500 мг/кг, внутривенно-

шинно) не влияло на сумарный транспорт воды, K^+ и Cl^- , зато статистически достоверно ($P<0,05$) угнетало всасывание ионов Na^+ . Введение L-NAME (10 мг/кг, внутривенно) наоборот повышало всасывание ионов Na^+ ($P<0,01$), а также незначительно уменьшало секрецию K^+ ($P<0,01$). Мы наблюдали статистически достоверное уменьшение всасывание воды, Na^+ и секреции K^+ на 3-и сутки после введения уксусной кислоты. Несмотря на восстановление макроскопических показателей слизистой оболочки толстой кишки на 7-е сутки, всасывание Na^+ не вернулось к контрольным значениям, а уровень секреции K^+ был снижен ($P<0,01$). Введение L-аргинина не влияло на суммарный транспорт воды, K^+ и Cl^- , но угнетало ($P<0,05$) всасывание Na^+ на 1-е и 3-и сутки после введения уксусной кислоты. L-NAME повышал всасывание Na^+ ($P<0,01$) только через 1 сутки и был неэффективен на 3-и. Таким образом, в условиях *in vivo* NO оказывает просекреторное влияние на транспортную функцию эпителия толстой кишки через регуляцию транспорта Na^+ и K^+ .

Ключевые слова: оксид азота, транспорт ионов, транспорт воды, толстая кишка, язвенный колит.

**T.M. Savka, G.M. Tolstanova, Ja.M. Savitsky,
V.I. Kimakovich**

THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE REGULATION OF COLONIC WATER AND ELECTROLYTE TRANSPORT IN NORMAL COLON AND DURING ACETIC ACID EXPERIMENTAL COLITIS IN RATS

Despite numerous studies about the role of NO in the regulation of intestinal water and ion transport, the data about colonic fluid movement are controversial and scanty. The aim of the present study was to investigate the contribution of NO in the basal net water and electrolytes (Na^+ , K^+ , Cl^-) transport in normal colon and during experimental ulcerative colitis in rats. The net water and electrolytes movements were evaluated by isolated colonic loop perfusion technique *in vivo* on anesthetized male Wistar rats. Experimental colitis was modeled by rectal injection of 1 ml 4% acetic acid. In the present study, precursor of NO L-arginine (500 mg/kg, *i.p.*) had no effect on net water, K^+ and Cl^- transport, but significantly decreased ($P<0,05$) Na^+ absorption. Injection of inhibitor NOS L-NAME (10mg/kg, *i.v.*) did not affect the net water and Cl^- movement, but induced elevation of the net Na^+ absorption and a slight amelioration of K^+ secretion with a significant difference $P<0,01$. We found profound downregulation of net water, Na^+ absorption and K^+ secretion which were associated with colonic mucosal ulceration at 3rd day after acetic acid introduction. Despite restoration of colonic mucosae at 7th day, Na^+ absorption was not restored completely, moreover K^+ secretion was still significantly decreased ($P<0,01$). L-arginine administration decreased the net Na^+ absorption and didn't affect the net water, K^+ and Cl^- movement at 1st and 3rd days after acetic acid enema. L-NAME slightly increased the net Na^+ absorption ($P<0,01$) only at 1st

day and had any effect at 3rd day. Conclusion: NO might have slight pro-secretory influence on colonic fluid transport *in vivo* via regulation of Na^+ and K^+ transport.

Key words: nitric oxide, ion transport, water transport, colon, ulcerative colitis.

*Danylo Galyskyi Lviv National University;
Taras Shevchenko Kyiv National University*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Перший національний конгрес з біоетики // Ежедельник АПТЕКА. – 2001. – №37 (308) (від 24.09.2001).
2. Aizman R., Brismar H., Celsi G. Nitric oxide inhibits potassium transport in the rat distal colon // *Amer. J. Physiol.* – 1999. – 276. - G146–154.
3. Beck P.L., Li Y., Wong J., Chen C.W. et al. Inducible nitric oxide synthase from bone marrow-derived cells plays a critical role in regulating colonic inflammation// *Gastroenterology.* – 2007. – 132. – P.1778–1790.
4. Bell C.J., Gall D.G., Wallace J.L. Disruption of colonic electrolyte transport in experimental colitis // *Amer. J. Physiol.* – 1995. – 268. – G622–630.
5. DuVall M.D., Zhu S., Fuller C.M., Matalon S. Peroxynitrite inhibits amiloride-sensitive Na^+ currents in *Xenopus oocytes* expressing *rENaC* // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1998. – 274. – C1417–C1423.
6. Ekblad E., Mulder H., Uddman R., Sundler F. NOS-containing neurons in the rat gut and coeliac ganglia // *Neuropharmacology.* – 1994. – 33. – P.1323–1331.
7. Eutamene H., Theodorou V., Fioramonti J., Bueno L. Implication of NK1 and NK2 receptors in rat colonic hypersecretion induced by interleukin 1 beta: role of nitric oxide // *Gastroenterology.* – 1995. – 109. – P.483–489.
8. Gдbel G., Garz B., Ahrens F., Aschenbach J.R. Effect of nitric oxide on electrolyte transport across the porcine proximal colon // *J Comp Physiol [B].* – 2003. – 173. – P.177–186.
9. Green C.L., Ho W., Sharkey K.A., McKay D.M. Dextran sodium sulfate-induced colitis reveals nicotinic modulation of ion transport via iNOS-derived NO // *Amer. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol.* – 2004. – 287. – G706–714.
10. Guo Y., DuVall M.D., Crow J.P., Matalon S. Nitric oxide inhibits Na^+ absorption across cultured alveolar type II monolayers // *Amer. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 1998. – 274. - L369–377.
11. Hawker P.C., McKay J.S., Turnberg L.A. Electrolyte transport across colonic mucosa from patients with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* – 1980. – 79. – P.508–511.
12. Jain L., Chen X.J., Brown L.A., Eaton D.C. Nitric oxide inhibits lung sodium transport through a cGMP-mediated inhibition of epithelial cation channels // *Amer. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* – 1998. – 274. – L475–484.

13. Kankuri E., Hämäläinen M., Hukkanen M. et al. Suppression of pro-inflammatory cytokine release by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in mucosal explants from patients with ulcerative colitis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – **38**. – P.186–192.
14. Kolios G., Rooney N., Murphy C.T. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase activity in human colon epithelial cells: modulation by T lymphocyte derived cytokines // *Gut.* – 1998. – **43**. – P.56–63.
15. MacNaughton W.K., Lowe S.S., Cushing K. Role of nitric oxide in inflammation-induced suppression of secretion in a mouse model of acute colitis // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – **275**. – G1353–1360.
16. Martín M.C., Martínez A., Mendoza J.L. et al. Influence of the inducible nitric oxide synthase gene (NOS2A) on inflammatory bowel disease susceptibility // *Immunogenetics.* – 2007. – **59**. – P.833–837.
17. Myers B.S., Martin J.S., Dempsey D.T. et al. Acute experimental colitis decreases colonic circular smooth muscle contractility in rats // *Amer. J. Physiol.* – 1997. – **273**. – P.928–936.
18. Ortiz P.A., Garvin J.L. Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2002. – **282**. – F777–784.
19. Perner A., Andresen L., Normark M. et al. Expression of nitric oxide synthases and effects of L-arginine and L-NMMA on nitric oxide production and fluid transport in collagenous colitis // *Gut.* – 2001. – **49**. – P.387–394.
20. Rachmilewitz D., Karmeli F., Okon E., Bursztyn M. Experimental colitis is ameliorated by inhibition of nitric oxide synthase activity // *Ibid.* – 1995. – **37**. – P.247–255.
21. Reddix R.A., Liu X., Miller M.J. et al. Constitutive nitric oxide release modulates neurally-evoked chloride secretion in guinea pig colon // *Auton Neurosci.* – 2000. – **86**. – P.47–57.
22. Reddix R.A., Mullet D., Fertel R., Cooke H.J. Endogenous nitric oxide inhibits endothelin-1-induced chloride secretion in guinea pig colon // *Nitric Oxide.* – 1998. – **2**. – P.28–36.
23. Reinders C.A., Jonkers D., Janson E.A. et al. Rectal nitric oxide and fecal calprotectin in inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – **42**. – P.1151–1157.
24. Roediger W.E. Review article: nitric oxide from dysbiotic bacterial respiration of nitrate in the pathogenesis and as a target for therapy of ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Therap.* – 2008. – **27**. – P.531–541.
25. Schedl H.P., White D. Use of polyethylene glycol and phenol red as unabsorbed indicators for intestinal absorption studies in man // *Gut.* – 1966. – **7**, № 2. – P.159–163.
26. Schultheiss G., Seip G., Kocks S.L., Diener M. Ca(2+)-dependent and -independent Cl(-) secretion stimulated by the nitric oxide donor, GEA 3162, in rat colonic epithelium // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – **444**. – P.21–30.
27. Seril D.N., Liao J., Yang G.Y. Colorectal carcinoma development in inducible nitric oxide synthase-deficient mice with dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis // *Mol. Carcinog.* – 2007. – **46**. – P.341–353.
28. Sladen G.E., Dawson A.M. An evaluation of perfusion techniques in the study of water and electrolyte absorption in man: the problem of endogenous secretions // *Gut.* – 1968. – **9**. – P.530–535.
29. Sladen G.E., Harries J.T. Studies on the effects of unconjugated dihydroxy bile salts on rat small intestinal function in vivo // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1972. – **288**. – P.443–456.
30. Wilson K.T., Xie Y., Musch M.W., Chang E.B. Sodium nitroprusside stimulates anion secretion and inhibits sodium chloride absorption in rat colon // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* – 1993. – **266**. – P.224–230.

*Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького;
Київ. нац. ун-т імені Тараса Шевченка
E-mail: taras.savka@rambler.ru*

*Матеріал надійшов до
редакції 04.03.2009*