

О.Ю. Єфіменко, Ю.О. Савченко, Т.М. Фалалєєва, Т.В. Берегова, О.Б. Щербаков, В.К. Іванов, Н.М. Жолобак, Ю.В. Малюкин, М.Я. Співак

Зміни моторної функції шлунка та товстої кишки у щурів під впливом нанокристалічного діоксиду церію

Вивчали вплив нанокристалічного діоксиду церію (НДЦ) на показники спонтанної та стимульованої моторики шлунка та товстої кишки у щурів, яким вводили протягом 10 діб. Встановлено, що НДЦ у шлунку збільшував амплітуду скорочень стимульованої моторики на $33,0 \pm 2,4\%$, у товстій кишці на $80,3 \pm 7,5\%$. Введення карбахоліну цій групі щурів також збільшувало частоту скорочень на $274,0 \pm 22,9\%$, порівняно з контролем. Крім того збільшувався індекс скорочувальної активності спонтанної та стимульованої моторики в шлунку на $19,8 \pm 1,4$ та $14,5 \pm 9,0\%$ відповідно, і товстій кишці на $14,3 \pm 1,1$ та $11,1 \pm 0,8\%$ відповідно. Відновлювався морфологічний стан слизової оболонки товстої кишки. Отже, отримані результати можуть бути підґрунтям для створення протизакрепних засобів на основі НДЦ.

Ключові слова: нанокристалічний діоксид церію, моторна функція шлунку та товстої кишки.

ВСТУП

Нині в зв'язку з погіршенням екологічної ситуації, економічної нестабільності, неправильного способу життя і харчування значно збільшилася кількість захворювань органів травлення. Фактично немає жодного захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), при якому не було б тих чи інших порушень моторно-евакуаторної функції стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки [1]. Розлади моторики ШКТ можуть виступати первинним, провідним патогенетичним фактором таких станів, як функціональна диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дискінезія жовчовивідних шляхів, закрепи тощо, і бути наслідком цілої низки захворювань [2, 3]. Так, хронічний закреп може сприяти виникненню небезпечних ускладнень. При ліжковому режимі (інфаркт міокарда, інсульт тощо) атонічний закреп із метеоризмом кишечника сприяють підпиранню діафрагми, стисненню нижніх відділів легень та виникненню застійних пневмоній [4]. Тому саме

нормалізація випорожнень сприяє одужанню. Хронічні закрепи можуть спровокувати рефлекторне посилення гіпертонічних кризів і нападів стенокардії, пароксизмів аритмій серця. Тиск фекальних мас на сечовий міхур може спричинити нетримання сечі [5]. Крім того, хронічні закрепи призводять до депресій, зниження фізичної та емоційної активності, працездатності. Інтоксикація внаслідок всмоктування токсичних речовин з кишечника викликає передчасне старіння.

Незважаючи на те, що з поглибленням розуміння патофізіології моторних порушень ШКТ різноманітність лікарських засобів зростає, можливості їх терапевтичного застосування нині досить обмежені [1]. До деяких послаблювальних препаратів з часом розвивається звикання. Крім того, вони мають побічні ефекти, в тому числі подовження інтервалу TQ кардіограми. Ефективними і популярними є пребіотики, до яких не розвивається звикання [6]. Проте і вони не позбавлені побічної дії. Пребіотики, стимулюючи нормофлору, посилюють ріст дріжджів [7].

© О.Ю. Єфіменко, Ю.О. Савченко, Т.М. Фалалєєва, Т.В. Берегова, О.Б. Щербаков, В.К. Іванов, Н.М. Жолобак, Ю.В. Малюкин, М.Я. Співак

У частини пацієнтів пребіотики на основі лактулози викликають здуття та метеоризм. Тому пошук нових протизакрепних засобів (прокінетиків) є актуальною проблемою сучасної біомедицини.

Відомо, що нанокристалічний діоксид церію (НДЦ) має антиоксидантні властивості [8]. НДЦ можна розглядати як потенційний геропротектор. Крім того, *in vitro* виявлена антибактеріальна дія НДЦ відносно умовно-патогенних мікроорганізмів різних груп, контамінація якими товстої кишки з віком зростає [9]. Показано також, що активні наноконпозиції на основі НДЦ і *Lactobacillus bulgaricus* є перспективними з точки зору їх здатності активувати *in vivo* системи клітинної та гуморальної імунної відповіді [10]. Логічно припустити, що НДЦ впливатиме і на моторику ШКТ. Нині інформації щодо його прокінетичної дії немає.

Метою нашої роботи було порівняти вплив НДЦ на голодну та стимульовану карбахоліном моторику шлунка та товстої кишки молодих і старих щурів.

МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на 40 щурах віком 3 (20 щурів) та 24 міс (20 щурів) з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [11]. Кожна вікова група була розділена ще на 2 підгрупи (по 10 щурів). Контрольним групам щурів упродовж 10 діб внутрішньошлунково вводили 3 мл водопровідної дехлорованої води. Дослідним двом групам щурів протягом 10 діб вводили внутрішньошлунково НДЦ в дозі 1 ммоль/мл. Через добу після останнього введення речовин у щурів реєстрували моторну активність шлунка та товстої кишки за допомогою баланографічного методу [12]. А через 120 хв всім групам щурів вводили стандартний стимулятор моторики карбахолін та продовжували запис.

Упродовж доби перед експериментом щурів не годували, але у них був вільний доступ до води. Наркотизували їх уретаном ("Sigma", США; 1,1 г/кг, внутрішньоочеревинно). Виконували трахеотомію, після чого в фундальний відділ шлунка та товсту кишку вводили катетери з латексним балончиком, який заповнювали водою (37°C). Молодим тваринам вводили в шлунок 1 мл води, в товсту кишку – 0,5 мл, старим щурам вводили 1,5 мл та 0,7 мл, відповідно. Тиск, створений після введення рідини, був однаковий – 17 см вод. ст. У тварин усіх груп після 20-хвилинного еквілібраційного періоду упродовж 120 хв реєстрували спонтанну моторну активність. Після цього їм вводили стандартний стимулятор моторики карбахолін і проводили подальший запис. Для характеристики моторної функції травного тракту ми використовували амплітуду, частоту скорочень та індекс скорочувальної активності (ІСА) за 1 хв, який автоматично обраховується програмою [12].

Тварин умертвляли летальною дозою уретану (3 г/кг, внутрішньоочеревинно), після чого видаляли товсту кишку та фіксували у 10%-мк нейтральному формаліні протягом 1–2 діб. Далі препарат піддавали зневодненню у розчинах етилового спирту зростаючих концентрацій (70, 80, 90, 96 % – по одній добі у кожному розчині), просвітленню у діоксані (0,5–2 год) та хлороформі (1 год), просочуванню сумішшю парафіну з хлороформом 1:1 (до 2 год 37°C) та чистим парафіном (2 год 56°C), після чого заливали у чистий розплавлений парафін. Парафінові зрізи товстої кишки завтовшки до 5 мкм виготовляли на санному мікротомі, фарбували гематоксиліном з дофарбуванням еозином.

Гістологічні препарати аналізували при збільшенні мікроскопа у 200 разів. Кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамер Olympus C-5050 Zoom та мікроскопа Olympus BX-41 ("OlympusEuropeGmbH", Японія).

НДЦ синтезовано у відділі проблем інтерферону та імуномодуляторів ІМВ ім. Д.К.

Заболотного НАН України [13]. Синтезований золь містив 0,1 М НДЦ (у перерахунку на церій) розміром 2–7 нм, стабілізованих цитратом натрію, з ζ -потенціалом –20 мВ. Для роботи використовували розведення вихідного золю, які проводили у стерильній деіонізованій воді. Карбахолін (“Sigma”, США) – це неселективний агоніст ацетилхолінових рецепторів, який вводили в дозі 0,01 мг/кг, внутрішньоочеревинно. Його використовували як стандартний стимулятор моторної активності травного тракту.

Статистичну обробку результатів здійснювали у пакеті програм Statistica8.0. У зв’язку з невеликим обсягом вибірки, для перевірки розподілу на нормальність було застосовано W-тесту Шапіро–Вілکا. Ймовірність похибки першого роду $\alpha > 0,05$. Оскільки група наших результатів виявилися нормально розподілена, то порівняння вибірок проводили за допомогою критерію t Стюдента для зв’язаних вибірок [14]. Розраховували середнє значення (M), стандартне відхилення (SD), рівень значущості становив $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених контрольних досліджень було показано, що частота скорочень за хвилину порожнього фундального відділу шлунка у щурів віком 3 і 24 міс становила $3,5 \pm 0,5$ та $3,5 \pm 0,25$ хв⁻¹ ($P=0,056$) відповідно (рис. 1). Водночас середня амплітуда скорочення шлунка щурів 3-місячного віку була $1,5 \pm 0,5$ см вод. ст., тоді як у старих щурів вона була меншою ($1,1 \pm 0,2$ см вод. ст.; $P=0,035$). Введення щурам обох вікових груп карбахоліну не змінювало частоту скорочень порожнього фундального відділу шлунка. Середнє значення максимальної амплітуди скорочень, стимульованих карбахоліном, у шлунку молодих щурів становило $14,0 \pm 2,0$, а в старих – $10,0 \pm 2,0$ см вод. ст. ($P=0,0093$; рис. 2).

Слід відмітити, що у старих щурів ІСА за умов спонтанної моторики був на $21,1 \pm 1,1$ % ($P=0,0003$) меншим, ніж у молодих тварин. Після введення карбахоліну він також був меншим на $14,5 \pm 1,1$ % ($P=0,025$).

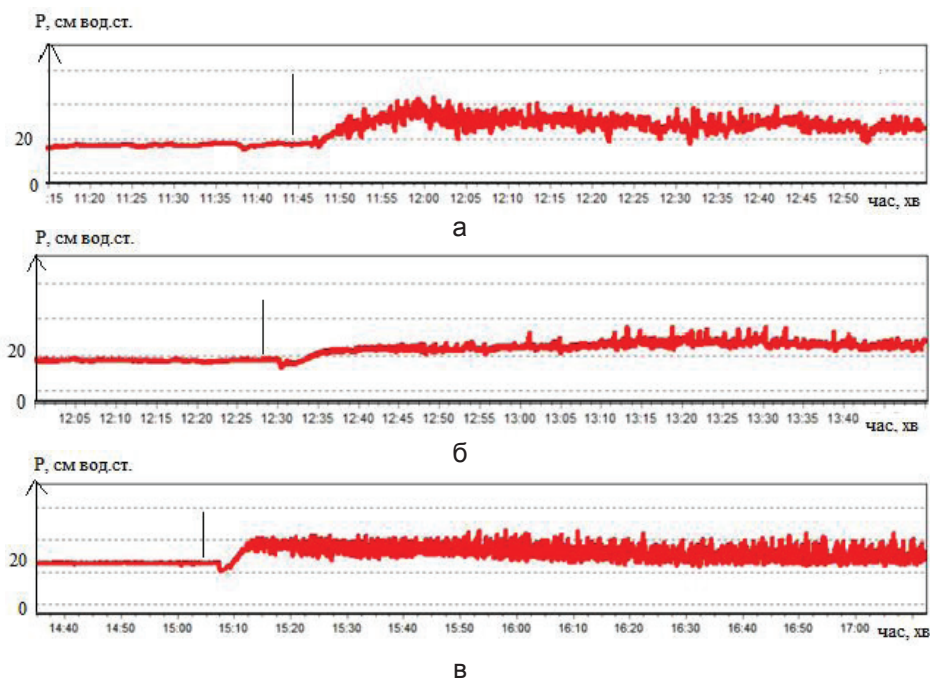


Рис. 1. Типовий запис моторної активності шлунка у щурів: а – 3-місячні щури; б – 24-місячні щури; в – 24-місячні щури після введення нанокристалічного діоксиду церію; | – введення карбахоліну в дозі 0,01 мкг/кг, внутрішньоочеревинно

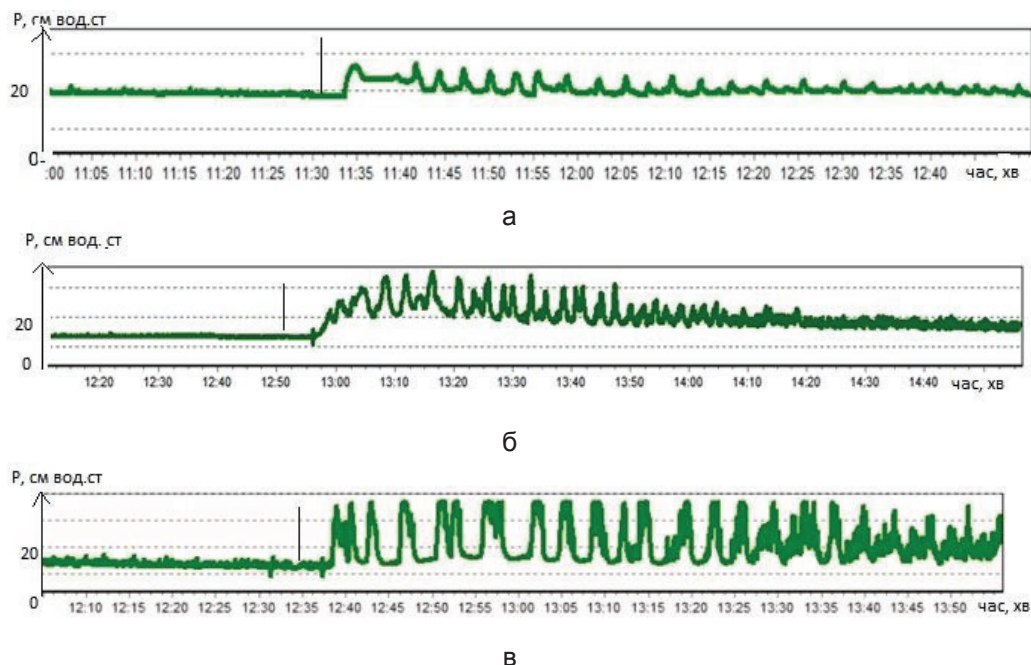


Рис. 2. Типовий запис моторної активності товстої кишки у щурів: а – 3-місячні щури; б – 24-місячні щури; в – 24-місячні щури після введення нанокристалічного діоксиду церію; | – введення карбахоліну в дозі 0,01 мк/кг, внутрішньоочеревинно

Через добу після останнього введення НДЦ у щурів молодого віку частота й амплітуда спонтанних і стимульованих скорочень у шлунку була такою самою як і у відповідному контролі (рис.3). У старих щурів ці показники збільшилися на $37,2 \pm 2,4$ ($P=0,045$) та $57,9 \pm 2,9$ % ($P=0,005$) відповідно порівняно з контрольною групою старих щурів без вве-

дення НДЦ. Відмінності у частоті скорочень при цьому були статистично незначущі.

Введення НДЦ також збільшило ІСА у щурів обох вікових груп. У молодих щурів ІСА спонтанних і стимульованих скорочень збільшився на $9,3 \pm 0,9$ ($P=0,033$) та $8,2 \pm 1,0$ % ($P=0,025$) відповідно. У старих щурів ІСА спонтанних скорочень збільшився на $19,8 \pm 1,4$ %

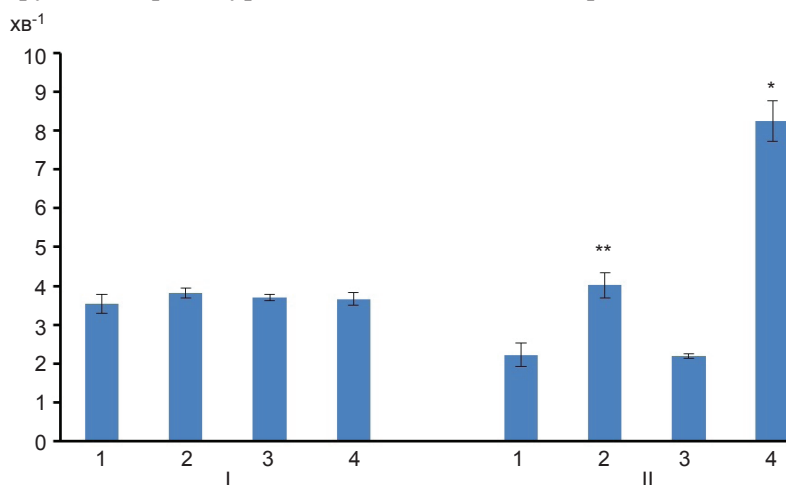


Рис. 3. Вплив нанокристалічного діоксиду церію (НДЦ) на частоту скорочень шлунка (I) та товстої кишки (II) у 24-місячних щурів: 1 – контроль; 2 – НДЦ, 3 – карбахолін, 4 – НДЦ і карбахолін. ** $P<0,01$ порівняно з контролем, * $P<0,01$ порівняно зі значеннями при введенні карбахоліну

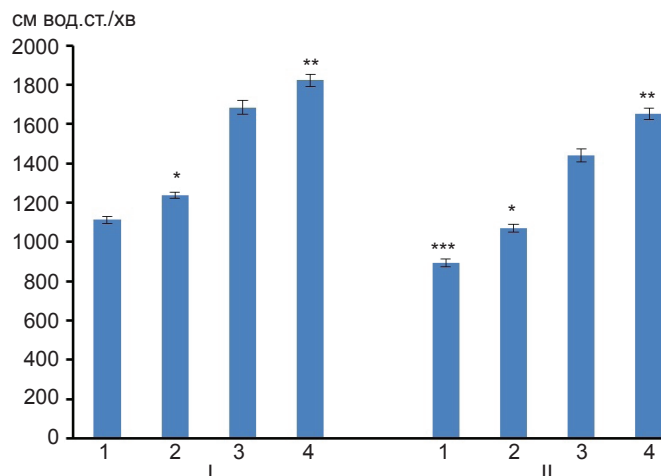


Рис. 4. Вплив нанокристалічного діоксиду церію (НДЦ) на індекс скорочувальної активності шлунка у 3-місячних (I) та 24-місячних щурів (II): 1 – контроль; 2 – НДЦ, 3 – карбахолін, 4 – НДЦ і карбахолін. *** $P < 0,01$ порівняно з 3-місячним контролем, * $P < 0,01$ порівняно з відповідним контролем, ** $P < 0,01$ відносно значень ведення карбахоліну

($P = 0,0001$), тоді як стимульованої моторики – на $14,5 \pm 9,0$ % ($P = 0,035$; рис. 4).

Отримані результати показали, що частота спонтанних скорочень товстої кишки у щурів віком 3 та 24 міс становила $3,0 \pm 0,5$ та $2,23 \pm 0,29$ хв⁻¹ відповідно. Тобто у старих щурів цей показник був на $25,6 \pm 1,1$ % ($P = 0,044$) меншим, ніж у молодих. У товстій кишці амплітуда спонтанних скорочень у старих щурів була на $34,3 \pm 1,7$ % ($P = 0,035$) меншою, ніж у молодих (рис. 5).

Введення карбахоліну не змінювало частоту скорочень товстої кишки у щурів обох

вікових груп, проте через 3–5 хв (латентний період реакції) поступово збільшувалась амплітуда скорочень, яка була максимальною через 40–50 хв після введення карбахоліну, що збігається з дослідженнями, проведеними на ізольованих препаратах порожньої та товстої кишки щурів [15]. У наших експериментах амплітуда стимульованих скорочень у старих щурів була меншою в порівнянні з молодими на $25,3 \pm 1,1$ % ($P = 0,046$).

У товстій кишці молодих щурів НДЦ не впливав на частоту та амплітуду скорочень.

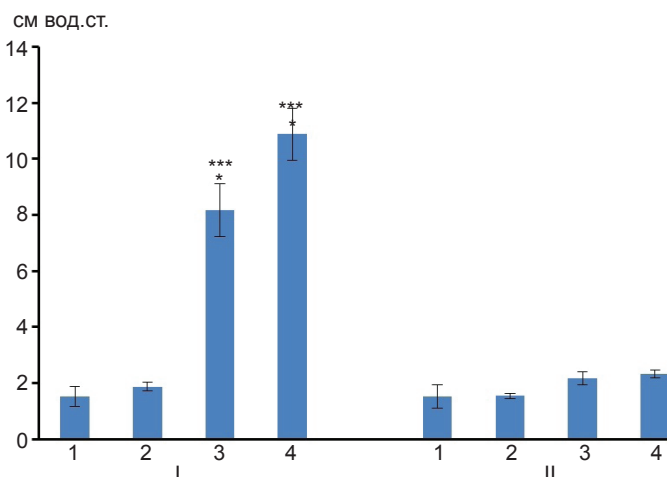


Рис. 5. Вплив нанокристалічного діоксиду церію (НДЦ) на амплітуду скорочень шлунка (I) та товстої кишки (II) у 24-місячних щурів: 1 – контроль; 2 – НДЦ, 3 – карбахолін, 4 – НДЦ і карбахолін. *** $P < 0,01$ порівняно з контролем, * $P < 0,01$ порівняно з групою щурів, яким вводили НДЦ

Проте у старих щурів його дія викликала збільшення частоти спонтанних і стимульованих скорочень на $80,3 \pm 7,5$ ($P=0,0091$) та $274,0 \pm 22,9$ % ($P=0,0087$) відповідно (рис. 3). Аналогічно, зростала і амплітуда як спонтанних, так і стимульованих скорочень на $33,3 \pm 2,1$ ($P=0,031$) та $230,4 \pm 5,6$ % ($P=0,0071$) відповідно (див. рис. 3).

У старих щурів ІСА товстої кишки був нижчим на 14,1 % ($P=0,0082$), ніж у молодих. Після введення НДЦ ми спостерігали покращення спонтанної моторної активності як у молодих, так і у старих щурів (рис. 6). У молодих щурів ІСА зростав на 13,4 % ($P=0,005$), а у старих – на 14,3 % ($P=0,0011$).

Відомо, що вікові зміни в моторній функції травного тракту зумовлені морфологічними змінами в травній трубці [16], тому наступним етапом нашої роботи було дослідити морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки за умов дії НДЦ. Було встановлено, що у контрольної групи 24-місячних щурів у слизовій оболонці товстої кишки виникала дифузна інфільтрація з лімфоцитів, гістіоцитів, плазматичних клітин і збільшувалася кількість і розмір келихоподібних клітин, переповнених слизом (рис. 7). Після тривалого введення НДЦ морфологічний стан слизової товстої кишки

виявився – на противагу контрольним старим тваринам – без патологічних змін, з поодинокими інфільтраціями з лімфоцитів, гістіоцитів у стромі слизової, що є в межах гістологічної норми. Таким чином, НДЦ покращував морфологічний стан слизової оболонки товстої кишки. Отримані результати, очевидно, можна пояснити його антиоксидантними властивостями, підтвердженням яких є відомі літературні дані [8], а також прокінетичною і, можливо, пребіотичною дією, оскільки за таких умов зменшується час контакту токсичних речовин (індолу і скатолу) зі слизовою оболонкою товстої кишки.

Аналіз отриманих результатів свідчить про наявність вікових особливостей моторної функції травного тракту у щурів. Отримані нами результати дають змогу стверджувати, що НДЦ має прокінетичну дію, тобто здатний стимулювати моторику шлунково-кишкового тракту. Це відкриває перспективу для його застосування у лікуванні закрепів. Перевагами досліджуваного препарату перед існуючими вітчизняними та зарубіжними аналогами є те, що при лікуванні закрепів, насамперед у людей похилого віку, відкривається перспектива заміни одночасного призначення декількох препаратів (прокінетиків, пребіотиків, антиоксидантів) одним, а саме: НДЦ.

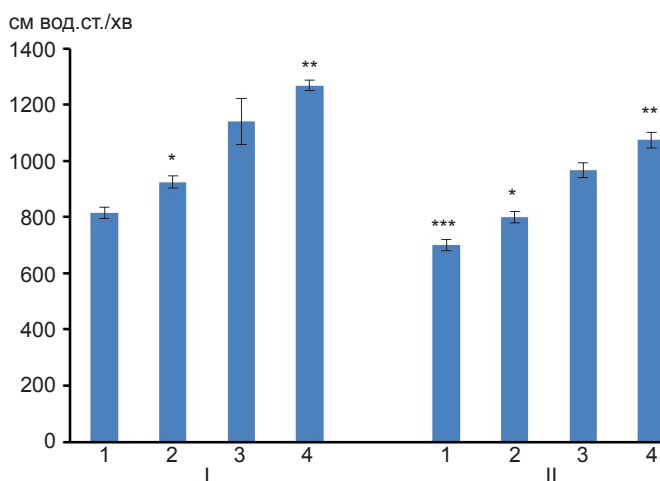


Рис. 6. Вплив нанокристалічного діоксиду церію (НДЦ) на індекс моторної активності товстої кишки у 3-місячних (I) та 24-місячних щурів (II): 1 – контроль; 2 – НДЦ, 3 – карбахолін, 4 – НДЦ і карбахолін. *** $P<0,01$ порівняно з 3-місячним контролем, * $P<0,01$ порівняно з відповідним контролем, ** $P<0,01$ порівняно зі значеннями при введенні карбахоліну

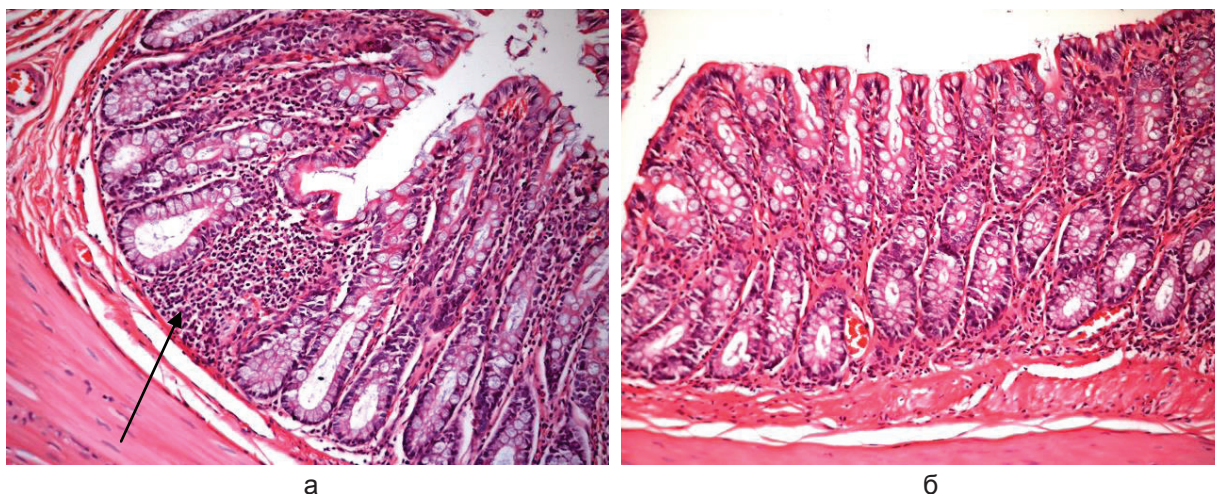


Рис. 7. Вплив нанокристалічного діоксиду церію (НДЦ) на морфофункціональний стан слизової стінки товстої кишки у щурів. Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення $\times 200$: а – стан слизової у I групи щурів, 24-місяці; ↑ дифузна інфільтрація з лімфоцитів; б – стан слизової у щурів, яким внутрішньошлунково вводили НДЦ

ВИСНОВКИ

1. НДЦ посилював стимульовану моторику в шлунку та товстій кишці, внаслідок збільшення частоти та амплітуди скорочень.

2. НДЦ збільшував індекс скоротливої активності спонтанної та стимульованої моторики в шлунку та в товстій кишці.

3. НДЦ відновлював морфологічний стан слизової оболонки товстої кишки.

Робота виконана за фінансування Державного агентства з питань науки, інновацій та інформатизації України в рамках виконання науково-дослідної роботи «Експериментальне обґрунтування застосування нанокристалічного діоксиду церію в гастроентерології, проктології і геріатрії», № державної реєстрації 0113U006058.

Е.Ю. Ефименко, Ю.А. Савченко,
Т.М. Фалалеева, Т.В. Береговая,
О.Б. Щербakov, В.К. Иванов, Н.М. Жолобак,
Ю.В. Малукин, Н.Я. Спивак

ИЗМЕНЕНИЯ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ У КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ДИОКСИДА ЦЕРИЯ

Изучали влияние нанокристаллического диоксида церия

на показатели спонтанной и стимулированной моторной функции желудка и толстой кишки у крыс, который вводили на протяжении 10 сут. Установлено, что введение нанокристаллического диоксида церия в желудке приводит к увеличению амплитуды сокращений стимулированной моторики на $33,0 \pm 2,4\%$, в толстой кишке – на $80,3 \pm 7,5\%$. Введение карбахолина этой группе крыс также увеличивало частоту сокращений $274,0 \pm 22,9\%$ по сравнению с контролем. Кроме того индекс сократительной активности спонтанной и стимулированной моторики в желудке на $19,8 \pm 1,4$ и $14,5 \pm 9,0\%$ соответственно, а также в толстой кишке на $14,3 \pm 1,1$ и $11,1 \pm 0,8\%$ соответственно. Нами также было установлено, что нанокристаллический диоксид церия восстанавливал морфологическое состояние слизистой оболочки толстой кишки.

Ключевые слова: нанокристаллический диоксид церия, моторная функция желудка и толстой кишки.

О.Yu. Iefimenko, I.O. Savchenko,
T.M. Falalyeyeva, T.V. Beregova,
O.B. Shcherbakov, V.K. Ivanov, N.M. Zholobak,
Yu.V. Malyukin, M.Ya. Spivak

THE CHANGES OF THE MOTOR FUNCTION OF THE STOMACH AND THE COLON UNDER THE ACTION OF THE NANOCRYSTALLINE CERIU DIOXIDE

We investigated the effect of nanocrystalline cerium dioxide on parameters of spontaneous and stimulated motility of the stomach and colon in rats. It was found that administration of nanocrystalline cerium dioxide for 10 days increased the amplitude of contractions of stimulated motility in the stomach by $33,0 \pm 2,4\%$ and the frequency of contractions of the colon

by $80,3 \pm 7,5$ %. In this group, the introduction of carbachol also increased the frequency of the contractions by $274,0 \pm 22,9$ %, compared to the control group. The administration of nanocrystalline cerium dioxide increased the index of motor activity of spontaneous and stimulated motility of the stomach by $19,8 \pm 1,4$ and $14,5 \pm 9,0$ %, respectively. In the colon, the motor activity increased by $14,3 \pm 1,1$ and $11,1 \pm 0,8$ %, respectively. We also found that the nanocrystalline cerium dioxide rebuilt morphological condition of the mucous of the colon.

Key words: nanocrystalline cerium dioxide, motor function of the stomach and colon.

*Taras Shevchenko National University of Kyiv;
Danylo Zaboloty Institute of Microbiology and Virology
National Academy of Science of Ukraine;
Company Diaprof;
Institute of General Inorganic Chemistry MS Kurnakova
RAS;
Institute for Scintillation Materials National Academy of
Science of Ukraine*

REFERENCES

- Chernyavskiy V.V. Possibilities of modern prokinetic correction gastrointestinal motility. *Vnytrennya Med.* 2008;1(7): 7-9 [Russian].
- Shvec N.I., Benca T.M. Dysmotility syndrome of the upper gastrointestinal tract in the practice of the therapist: diagnosis and treatment. *Newspaper «News of medicine and pharmacy» Gastroenterology.* 2010; 323: 2-3 [Russian].
- O'Mahony D, O'Leary P, Quigley EM. Aging and intestinal motility: a review of factors that affect intestinal motility in the aged. *Drugs Aging.* 2002; 19(7):515-27.
- Cardin F, Minicuci N, Droghi AT, Inelmen EM, Sergi G, Terranova O. Constipation in the acutely hospitalized older patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010; May-Jun; 50(3):277-81.
- Dehghani SM, Basiratnia M, Matin M, Hamidpour L, Haghighat M, Imanieh MH. Urinary tract infection and enuresis in children with chronic functional constipation. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7(5):363-6.
- Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005; Apr; 100(4):936-71.
- Malcoch AV, Belmer SV. Intestinal microflora and the value of prebiotics for its function. *Lechaschiy vrach.* 2006;4:60-5 [Russian].
- Prasad RGSV, Davan R, Jothi S, Phana AR, Raju D.B. Cerium oxide nanoparticles protects gastrointestinal mucosa from ethanol induced gastric ulcer in vivo animal model. *Nano Biomed Eng.* 2013;5 (1):46-49.
- Babenko LP, Zholobak NM, Shcherbakov AB, Voychuk SI, Lazarenko LM, Spivak MY. Antibacterial activity of cerium colloids against opportunistic microorganisms in vitro. *Mikrobiol Z.* 2012; May-Jun; 74(3):54-62.
- Zholobak NM, Zhyravskaya T.K, Kachmarskaya II. Efficacy of colloidal nanoparticles of cerium and L.bulgaricus in the mouse. The material of confer. «Dovkillia ta zdorovya», Ternopil; 14-16 April 2009: 32 [Russian].
- Myrzin O.B. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. *Dnipropetrovsk;* 2004 [Russian].
- Zádori ZS, Fehér Á, Al-Khrasani M, Lackó E, Tóth VE, Brancati SB, et al. Imidazoline versus alpha-adrenoceptors in the control of gastric motility in mice. *Eur J Pharmacol.* 2013; 705(1-3): 61-67.
- Ivanova OS, Shekynova TO, Ivanov VK, Scherbakov AB, Popov AL. One-step synthesis of colloidal solutions of cerium dioxide for biomedical applications. *Dokl. Akad. nauk.* 2011; (437) 5:638-41 [Russian].
- Tyurin Yu.N. Distribution associated with normal. *M.: Infra-M.* 1998 [Russian].
- Abalo R, Vera G, Rivera AJ, Martín MI. Age-related changes in the gastrointestinal tract: a functional and immunohistochemical study in guinea-pig ileum. *Life Sci.* 2007;80(26):2436-45.
- Christian Breuer, Jun Oh, Gerhard J Molderings, Michael Schemann. Therapy-refractory gastrointestinal motility disorder in a child with c-kit mutations. *World J Gastroenterol.* 2010;16(34):4363-66.

*Київ нац. ун-т імені Тараса Шевченка;
Ін-т мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України; Київ;
Товариство "Діапроф";
Ін-т загальної неорганіч. хімії ім. М.С. Курнакова РАН;
Ін-т сцинтиляц. матеріалів НАН України, Харків
E-mail: ysavchenko@mail.ru*

*Матеріал надійшов
до редакції 04.05.2013*