

Роль гістаміну в механізмах антибіотиквикликаних порушень транспортної функції епітелію товстої кишки

Т.В. Довбинчук, Т.М. Червінська, Л.В. Закордонець¹, Г.М. Толстанова

Навчально-науковий центр «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка;

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ; e-mail: gtolstanova@gmail.com

Вперше досліджено роль гістаміну та H1-гістамінових рецепторів у механізмах цефтріаксон-викликаного діареї у щурів-самців лінії Вістар (180-250 г). Визначали потік води та електролітів через епітелій товстої кишки методом перфузії ізольованої ділянки in vivo, за дії цефтріаксону (50 мг/кг, внутрішньом'язово), гістаміну (1,8; 3,6; 7,2 мг/кг, внутрішньоочеревинно; і 3,6 мг·кг⁻¹·год⁻¹, внутрішньовенно) та лоратадину (1,7 мг/кг, per os). Гістамін при внутрішньовенному введенні, аналогічно до цефтріаксону, чинить просекреторну дію на потік води та іонів натрію. Блокада H1-гістамінових рецепторів лоратадином попереджає клінічні прояви цефтріаксонвикликаного діареї, що супроводжувалося відновленням сумарного потоку води та калію через епітелій товстої кишки. Лоратадин може бути рекомендований для попередження антибіотикасоційованої діареї не інфекційної етіології.

Ключові слова: товста кишка; цефтріаксон; гістамін; діарея; лоратадин.

ВСТУП

За даними літератури, антибіотикасоційована діарея (ААД) розвивається у пацієнтів, які лікувалися виключно ампіциліном (5-10%), амоксициліном, клавуланатом (10 до 25%), цефіксимом (15 до 20 %) та які приймали цефалоспорицини, фторхінолони, азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин та тетрациклін (2-5%) [1]. Механізм, що лежить в основі ідіопатичної (не інфекційної природи) ААД до кінця не з'ясований, зокрема не встановлено роль транспортерів води та електролітів епітелію товстої кишки. Крім того, дані про вплив антибіотиків на транспорт води електролітів в кишечнику були отримані при безпосередньому їх додаванні в омиваючий розчин у дослідях *in vitro* та *in situ* [2-5] і не враховували системний ефект.

Одним із найбільш живаних антибіотиків є цефтріаксон (III покоління цефало-

споринів). Його призначають при сепсисі, ускладнених гострих респіраторних захворювань, менінгітах, інфекціях черевної порожнини тощо. Встановлено, що цефтріаксон викликає діарею у 30% пацієнтів. В дослідях *in vivo* на щурах, доведено, що цефтріаксон-зумовлена діарея спричинена зниженням рівня всмоктування води через епітелій товстої кишки [6].

Відомо, що у пацієнтів на фоні дисбіотичних процесів, які розвиваються при застосування антибіотиків, виникають прозапальні зміни в слизовій оболонці кишечника [7-9], що може, у свою чергу, викликати розлади транспортної функції епітелію.

Як відомо, тучні клітини залучені до процесів запалення в кишечнику [10]. Їх дегрануляція під дією нейромедіаторів та цитокінів є маркером запального процесу [11]. Вивільняється гістамін під час дегрануляції

тучних клітин [12]. Підвищений його вміст виявлено як у слизі, так і у вільному стані просвіту шлунково-кишкового тракту пацієнтів з запальними захворюваннями кишечника [13, 14]. Встановлено, що H1-гістамінові рецептори беруть участь у регуляції транспорту іонів хлору через епітелій товстої кишки [15], а гістамін є важливим просекреторним агентом [16]. Нами показано, що застосування цефтріаксону призводить до дегрануляції тучних клітин слизової оболонки товстої кишки щурів [6]. Роль гістаміну та його рецепторів, зокрема H1-рецепторів, як потенційних чинників розвитку ААД не досліджувалося.

Метою нашої роботи було дослідити вплив антибіотика цефтріаксону та з'ясувати роль H1-гістамінових рецепторів у механізмах цефтріаксонвикликаної діареї.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 76 білих лабораторних щурах-самцях масою 180-250 г, яких утримували в стандартних умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря. Експерименти проводили згідно з етичними принципами, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики, міжнародним угодам, національному законодавству у цій галузі [17] та біоетичною комісією ННЦ "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Перед початком експерименту щури були розподілені на 6 груп. До 1-ї (n=19) та 5-ї (n=6) групи (контроль) ввійшли щури, яким вводили воду для ін'єкцій внутрішньом'язово 0,1 мл та перорально (*per os*) 1 мл відповідно; до 2-ї (n=14) - 50 мг/кг цефтріаксон внутрішньом'язово ("Артеріум", ВАТ "Київмедпрепарат", Україна); до 3-ї групи (n=3) - *per os* лоратадин (1,7 мг/кг) з 0,1 мл води для ін'єкцій; до 4-ї (n=5) - лоратадин одночасно з цефтріаксоном. Тваринам 6-ї групи (n=7) робили ін'єкцію гістаміну внутрішньовенно в дозі 3,6 мг·кг⁻¹·год⁻¹ через годину від початку перфузії (для визначення вихідного рівня

транспорту води та електролітів). Результати представлено як значення сумарних потоків за 20 хв. Контрольній групі щурів через годину перфузії внутрішньовенно вводили 0,1 мл води для ін'єкцій.

На 6-ту добу після початку експерименту (початок введення антибіотика - перший день експерименту) визначали сумарний транспорт води та електролітів через епітелій товстої кишки методом перфузії ізольованої ділянки кишки *in vivo*.

Сумарний транспорт води через епітелій товстої кишки щурів досліджували методом перфузії ізольованої ділянки *in situ* [18]. Перед початком експерименту щурів утримували на голоді з вільним доступом до води протягом 12 год. Наркотизували їх уретаном ("Sigma Chemical Co". США) з розрахунку 1,15 г/кг (внутрішньоочеревинно). Сталу температуру тіла щурів (37°C) підтримували за допомогою грілки. Для попередження респіраторної недостатності виконували трахеотомію. Оперативні втручання проводили за попередньо описаною та модифікованою методикою [19]. Перфузійний розчин подавали за допомогою багатоканального перистальтичного насоса ("Minipuls 3", Gilson®), з постійною швидкістю 0,18-0,2 мл/хв (37°C). Ізотонічний розчин Кребса-Хенслайта використовували як перфузійний (ммоль/л): NaCl - 117; KCl - 5,9; NaHCO₃ - 24,8; CaCl₂ - 2,5; MgCl₂ - 1,2; NaH₂PO₄ - 1,2; глюкоза - 5,5 (рН 7,4) до якого додавали неабсорбований маркер феноловий червоний (20 мг/л).

Після 60-хвилинної перфузії (еквілібраційний період) відтікаючий розчин збирали впродовж 180 хв, через кожні 20 хв. Результати, отримані за кожний період, усереднювали та виражали у мікролітрах (для води) або у мікромолях на 1 г сухої маси за 1 хв. Наприкінці експерименту щурів умертвляли введенням летальної дози наркозу. Сегмент кишки, що перфузувався, швидко видаляли, розрізали в повздовжньому напрямку та висушували в термостаті (60°C, 20 год) для отримання сухої маси в грамах.

Для розрахунку сумарного потоку (J_{net}) води вимірювали вміст неабсорбованого маркера фенолового червоного колориметричним аналізом на спектрофотометрі (Synergy HT BioTek) при трьох довжинах хвиль 520, 560 та 600 нм для визначення поправки на неспецифічну абсорбцію [18] та сумарний потік води вираховували за формулою [19, 20]:

$$J_{\text{net води}} = \frac{v \cdot \left(1 - \frac{C_n}{C_a}\right)}{W}, \text{ де}$$

$J_{\text{net води}}$ – сумарний потік води (мкл/хв·г);

v – швидкість подачі перфузату (мл/хв);

C_n і C_a – концентрація фенолового червоного в перфузійному і в аспірованому розчині відповідно;

W – суха маса сегмента кишки (г).

Концентрацію іонів хлору у перфузаті вимірювали на іонометрі (ЭВ-74) з використанням іонселективного хлорного електрода. Концентрацію натрію та калію визначали за допомогою полум'яно-фотометричного аналізатора рідин (ПАЖ-2). Позитивний результат свідчив про всмоктування, негативний – про секрецію.

Аналіз результатів проводили з використанням програми Statistica 8.0. Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Шапіро-Уїлка. Для порівняння вибірок сумарних потоків води та електролітів підраховували середнє арифметичне та похибку середнього арифметичного. Вірогідність різниці між порівнюваними групами оцінювали за допомогою критерію t Стьюдента. Статистично значущою для всіх показників вважали різницю $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

П'ятидобове введення цефтріаксону в дозі 50 мг/кг викликало діарею у 6-12% шурів (рис. 1), що супроводжувалася зменшенням сумарного рівня всмоктування води з $36,76 \pm 27,73$ до $19,30 \pm 20,70$ мкл/хв*г ($P < 0,001$), іонів натрію з $18,87 \pm 18,55$ до $13,44 \pm 12,53$ мкмоль/хв·г

($P < 0,05$), та секрецією калію з $-1,38 \pm 0,76$ до $-1,03 \pm 0,52$ мкмоль/хв·г ($P < 0,001$). Не спостерігалось змін сумарного потоку іонів хлору (з $23,43 \pm 22,99$ до $21,25 \pm 11,27$ мкмоль/хв·г) через епітелій товстої кишки. Зважаючи на те, що цефтріаксон призводить до дегрануляції тучних клітин слизової оболонки товстої кишки [6], ми порівняли його ефект з гістаміном. Слід відмітити, що при внутрішньоочеревинному введенні гістамін в дозах 1,8; 3,6 чи 7,2 мг/кг не викликав статистично значущих змін в транспорті води через епітелій товстої кишки шурів.

Внутрішньовенне введення гістаміну в дозі $3,6 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$ спричинювало ($P < 0,05$) зменшення абсорбції води, а в деяких випадках навіть її реверсію на секрецію. Ефект розвивався через 60 хв після початку інфузії гістаміну і тривав впродовж всього експерименту. Також спостерігалось вірогідне зниження всмоктування іонів натрію та підвищення секреції калію вже через 40 хв після початку інфузії (рис. 2). Статистично вірогідних змін у рівні всмоктування іонів хлору не зареєстровано. При внутрішньовенному введенні, на відміну від внутрішньоочеревинного, одночасно спостерігається висока концентрація гістаміну в крові, яка характерна для запальних процесів. За рівнем всмоктування води, іонів натрію та хлору ефект гістаміну збігається з цефтріаксоном,

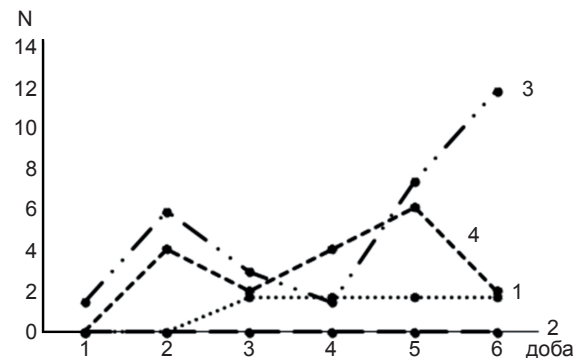


Рис. 1. Розвиток діареї у шурів на фоні 5-добового введення цефтріаксону (50 мг/кг внутрішньов'язово) та лоратадину (1,7 мг/кг, per os): 1 – контроль, 2 – лоратадин, 3 – цефтріаксон, 4 – цефтріаксон і лоратадин

що може опосередковано свідчити про можливу участь медіатора в механізмах розвитку діареї на фоні введення препарату.

У дослідах на ізольованих препаратах товстої кишки людини було показано, що саме H1, а не H2 і H3-гістамінові рецептори опосередковують просекреторну дію гістаміну на транспорт електролітів через епітелій товстої кишки [16]. Для перевірки гіпотези про те, що ефект цефтріаксону на потік води та електролітів пов'язаний з виділенням гістаміну з тучних клітин, була проведена серія експериментів з сумісним введенням антибіотика та блокатора H1-гістамінових рецепторів лоратадину (див. рис. 1). За дії цефтріаксону діарея розвивалась у 6-12% щурів, тоді як на фоні лоратадину – лише у 2-4%. Ці зміни супроводжувалися підвищенням сумарного рівня всмоктування води (на 95,2%, $P < 0,01$) та секреції калію (на 42,4%, $P < 0,01$) порівняно з дією самого цефтріаксону та не

впливало на потік натрію та хлору (рис. 3).

Інкубація колоноцитів людини лінії T84 з гістаміном чи агоністом H1, але не H2-гістамінових рецепторів, стимулювала секрецію хлору. Цей ефект за механізмом схожий на реакцію карбахоліну і безпосередньо впливає підвищенням вмісту внутрішньоклітинного кальцію, активацією базолатеральних калієвих каналів і потенціюється цАМФ та цГМФ-залежними секретогогами [22]. У дослідженнях на ізольованій ділянці дистального відділу товстої кишки щурів, гістамін дозозалежно підвищував секреторний потенціал епітелію через вплив на хлорні і калієві канали апікальної та калієві канали базолатеральної мембран. Ця дія не залежала від вивільнення нейротрансмітерів чи простагландинів [15]. Активація H1-гістамінових рецепторів посилювала секрецію іонів хлору через епітелій товстої кишки мурчаків. Цей ефект залежав від вмісту простагландинів

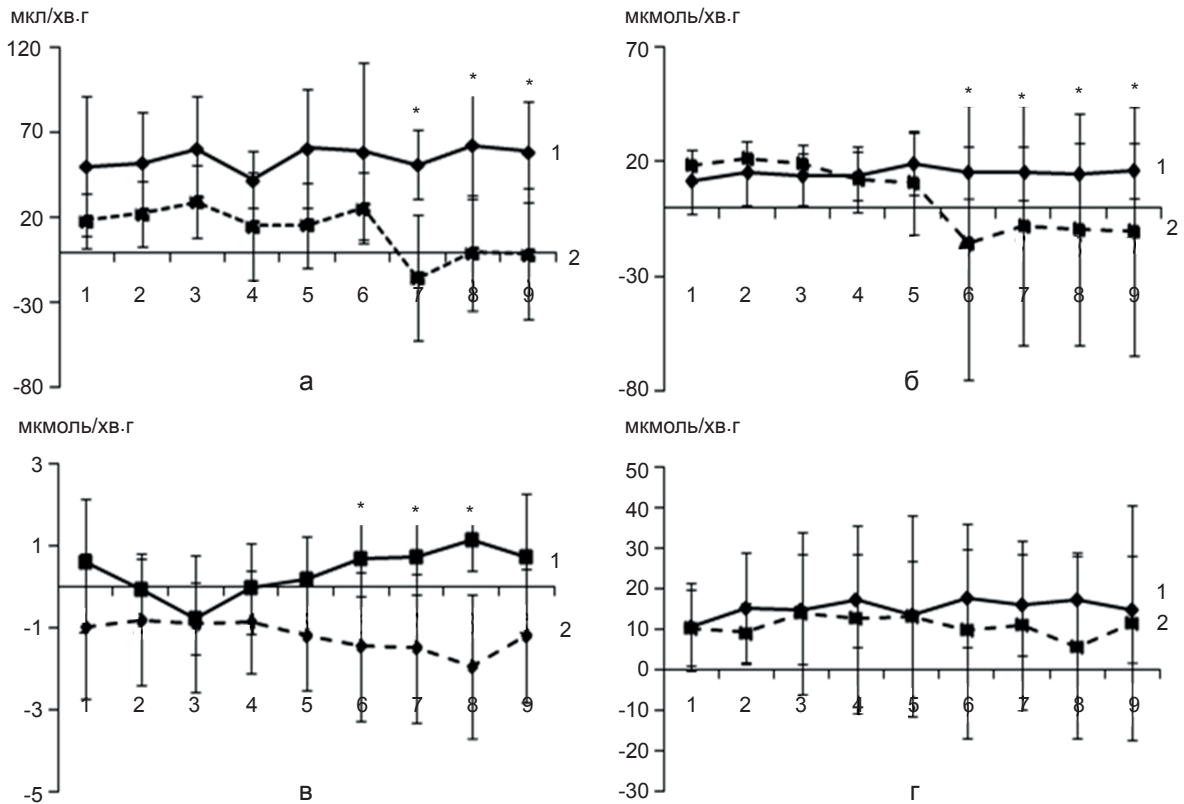


Рис. 2. Вплив гістаміну (3,6 мг·кг⁻¹·год⁻¹, внутрішньовенно) на сумарний потік води та іонів натрію, калію і хлору через епітелій товстої кишки: а – вода, б – натрій, в – калій, г – хлор, 1 – контроль, 2 – гістамін. * $P < 0,05$ відносно контролю

та інтактного стану ентеральних нейронів [21, 23]. Непрямий шлях впливу гістаміну на транспортну функцію епітелію товстої кишки може бути опосередкованим через метаболічне перетворення ейкозаноїдів [21, 24, 25].

Таким чином, гістамін здійснює просекреторний вплив на епітелій товстої кишки *in vitro*, але й досі залишається невідомим шлях його дії на транспорт води та електролітів *in vivo*. Адже всі дослідження були зроблені на ізольованих препаратах так само, як і дослідження впливу антибіотиків на транспорт води та електролітів. В умовах *in vivo* гістамін посилював секрецію води, іонів натрію, калію, але не викликав змін у транспорті хлору, подібно до результатів з 5-добовим введенням цефтріаксону. Це свідчить про відмінність механізмів дії останнього *in vivo* від дослідів *in vitro*, котрі залучають гістамін та H1-гістамінові рецептори.

Прийом антибіотиків може супроводжуватися запаленням у слизовій оболонці мишей

[9]. При цьому гістамін бере безпосередню участь у здійсненні реакцій, що супроводжують запалення у товстій кишці. Як було показано у дослідях на щурах [26], де вивчалися наслідки гострого коліту, H1- та H4 - гістамінові рецептори залучені у забезпечення вісцеральної гіперчутливості після розвитку запалення, та була показана експресія H1 - гістамінових рецепторів у дорсальних гангліях, блокада яких пригнічувала вісцеральну гіперчутливість. Цефаклор (антибіотик II покоління цефалоспоринов) може опосередковано через ССКА рецептори посилювати евакуаторну функцію шлунку за рахунок капсаїцинчутливих аферентних зв'язків [27]. Тобто можна зробити припущення, що цефтріаксон впливає на моторну функцію товстої кишки, посилюючи її та, відповідно, зменшуючи час перебування хімусу в просвіті кишки та зменшуючи реабсорбцію води та електролітів.

Таким чином, ААД, викликана цефтріаксоном, може бути опосередкована, принаймні

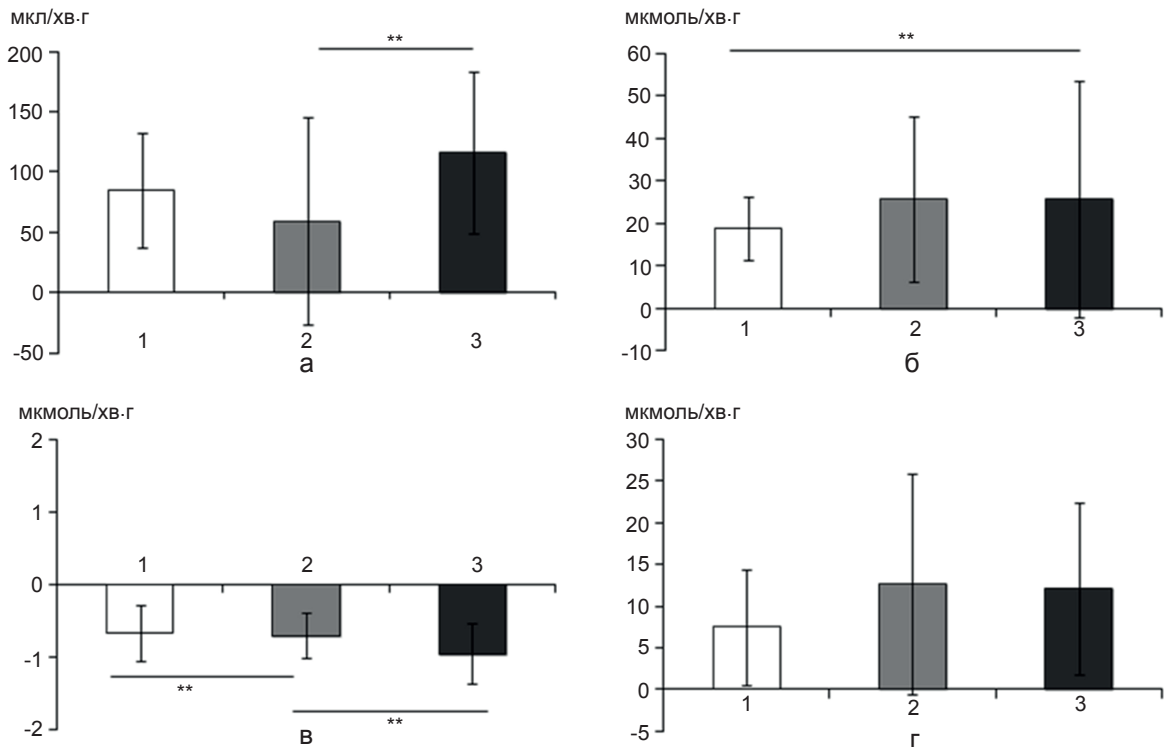


Рис. 3. Рівень сумарного потоку води та електролітів натрію, калію, хлору після 5-добового введення цефтріаксону (50 мг/кг, внутрішньом'язово) та лоратадину (1,7 мг/кг, *per os*): а – вода, б – натрій, в – калій, г – хлор; 1 – лоратадин, 2 – цефтріаксон, 3 – цефтріаксон і лоратадин. ** P < 0,01 відносно контролю

частково, вивільненим з тучних клітин гістаміном, ефект якого спрямований так само, як і антибіотика: зниження рівня всмоктування води та натрію. А блокада H1 - гістамінових рецепторів лоратадином попереджала просекреторну дію цефтріаксону на потік води та іонів натрію. Отже, у клінічній практиці доречним може бути призначення лоратадину не тільки для запобігання алергічним реакціям, але і для попередження розвитку діареї.

ВИСНОВКИ

1. Гістамін чинить аналогічну до цефтріаксону (просекреторну) дію на транспорт води та натрію через епітелій товстої кишки шурів.

2. Блокада H1-гістамінових рецепторів лоратадином попереджає клінічні прояви цефтріаксонвикликаної діареї, що супроводжувалося відновленням показників сумарного потоку води та калію через епітелій товстої кишки шурів.

3. Лоратадин може бути рекомендований для попередження ААД не інфекційної етіології.

**Т.В. Довбинчук, Т.М. Червинская,
Л.В. Закордонец¹, А.Н. Толстанова**

РОЛЬ ГИСТАМИНА В МЕХАНИЗМЕ АНТИБИОТИКВЫЗВАННЫХ НАРУШЕНИЙ ТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ ЭПИТЕЛИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Впервые исследована роль гистамину и H1-рецепторов в механизмах цефтриаксонвызванной диареи у крыс-самцов линии Вистар (180-250 г). Исследование потока воды и электролитов через эпителий толстой кишки методом перфузии изолированного участка *in vivo*, фоне действия цефтриаксона (50 мг/кг, внутримышечно), гистамина (1,8; 3,6; 7,2 мг/кг, интраперитонеально, и 3,6 мг·кг⁻¹·ч⁻¹, внутривенно) и лоратадина (1,7 мг/кг, *per os*). Гистамин при внутривенном введении, аналогично цефтриаксону, производит просекреторное действие на поток воды и натрия. Блокада H1-рецепторов лоратадином предупреждает клинические проявления цефтриаксонвызванной диареи, сопровождалось восстановлением показателей суммарного потока воды и калия через эпителий толстой кишки крыс. Лоратадин может быть рекомендован для предупреждения антибиотикассоциированной диареи не инфекционной этиологии.

Ключевые слова: толстая кишка; цефтриаксон; гистамин; диарея; лоратадин.

**T.V. Dovbynchuk, T.M. Chervinska,
L.V. Zakordonets¹, G.M. Tolstanova**

THE ROLE OF HISTAMINE IN THE MECHANISM OF ANTIBIOTIC-INDUCED CHANGES IN COLONIC ION AND WATER TRANSPORT

The first time the role of histamine and H1-histamine receptors in the mechanisms of ceftriaxone-induced diarrhea in rats. Investigation of the flow of water and electrolytes through the epithelium of the colon performed male rats Wistar (180-250 g), isolated area by perfusion *in vivo*, for the actions of ceftriaxone (50 mg/kg intramuscularly), histamine (1,8; 3,6; 7,2 mg/kg, intraperitoneal, and 3,6 mg·kg⁻¹·h⁻¹ intravenously) and loratadine (1,7 mg/kg, *per os*). Histamine intravenous administration, similar to ceftriaxone, makes a pro-secretory effect on the transport of water and sodium. Blockade of H1-histamine receptors loratadine prevents clinical signs ceftriaxone-induced diarrhea that accompanied the restoration of total water flow indicators and potassium through the epithelium of the colon of rats. Loratadine can be recommended for the prevention of diarrhea antybiotykasotsiyovanoyi not infectious etiology. Key words: colon; ceftriaxone; histamine; diarrhea; loratadine.

Education and Research center «Institute of Biology» Taras Shevchenko National University of Kyiv;

¹*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

REFERENCES

1. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002 Jan 31;346(5):334-9.
2. Lemaire J, Maestracci D, Laprade R, Sauvé R. Mechanism of neomycin stimulation of D-glucose uptake in rabbit intestinal brush border membrane. *Biochim Biophys Acta.* 1982 Mar 23;686(1):119-29.
3. Roberts M, Hladky SB, Pickles RJ, Cuthbert a W. Stimulation of sodium transport by duramycin in cultured human colonic epithelia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;259(3):1050-8.
4. Goldhill JM, Rose K, Percy WH. Effects of antibiotics on epithelial ion transport in the rabbit distal colon *in-vitro*. *J Pharm Pharmacol.* 1996 Jun; 48(6):651-6.
5. Percy WH, Christensen J. Antibiotic depression of evoked and spontaneous responses of opossum distal colonic muscularis mucosae *in vitro*: a factor in antibiotic-associated colitis? *Gastroenterology.* 1985 Apr;88(4):964-70.
6. Dovbynchuk T, Zakordonets L, Putnikov A, Vareniuk I, Tiapko O, Roslova N, Sergiychuk T, Lynchak O, Dzerzhynsky M, Beregova T, Tolstanova G Multidirectional effect of macrolide and cephalosporin antibiotics on colonic water transport in rats. *Fiziol. Zh.* 2015; 61(№6). [Ukrainian].

7. Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, Losurdo G, Leo A Di, Principi M. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014 Nov 15 [cited 2014 Nov18]; 5(4):550–9.
8. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic Exposure and IBD Development Among Children: A Population-Based Cohort Study. *Pediatrics.* 2012;130(4):e794–803.
9. Wlodarska M, Willing B, Keeney KM, Menendez a., Bergstrom KS, Gill N, et al. Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Infect Immun.* 2011;79(4):1536–45.
10. Hansbro PM, Hamilton MJ, Fricker M, Gellatly SL, Jarnicki AG, Zheng D, et al. Importance of mast cell Prss31/transmembrane tryptase/tryptase- γ in lung function and experimental chronic obstructive pulmonary disease and colitis. *J Biol Chem.* 2014 Jun 27;289(26):18214–27.
11. De Winter BY, van den Wijngaard RM, de Jonge WJ. Intestinal mast cells in gut inflammation and motility disturbances. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* Elsevier B.V.; 2012;1822(1):66–73.
12. Fox CC, Lazenby AJ, Moore WC, Yardley JH, Bayless TM, Lichtenstein LM. Enhancement of human intestinal mast cell mediator release in active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1990 Jul;99(1):119–24.
13. Rampton DS, Murdoch RD, Sladen GE. Rectal mucosal histamine release in ulcerative colitis. *Clin Sci (Lond).* 1980 Nov;59(5):389–91.
14. Knutson L, Ahrenstedt O, Odland B, Hällgren R. The jejunal secretion of histamine is increased in active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990 Apr;98(4):849–54.
15. Schultheiss G, Hennig B, Schunack W, Prinz G, Diener M. Histamine-induced ion secretion across rat distal colon: involvement of histamine H1 and H2 receptors. *Eur J Pharmacol.* 2006 Sep 28;546(1-3):161–70.
16. Keely SJ, Stack WA, O'Donoghue DP, Baird AW. Regulation of ion transport by histamine in human colon. *Eur J Pharmacol.* 1995 Jun 12;279(2-3):203–9.
17. The first national congress on bioethics. *Ezhenedelnyk PHARMACY.* 2001;308(37) (from 24.09.2001). [Ukrainian].
18. Sladen GE, Harries JT. Studies on the effects of unconjugated dihydroxy bile salts on rat small intestinal function in vivo. *Biochem Biophys Acta.* 1972;288(2):P.443–456.
19. Harries JT, Sladen GE. The effects of different bile salts on the absorption of fluid, electrolytes, and monosaccharides in the small intestine of the rat in vivo. *Gut.* 1972 Aug [cited 2015 Jul 27];13(8):596–603.
20. Schedl HP. Use of polyethylene glycol and phenol red as unabsorbed indicators for intestinal absorption studies in man. *Gut.* 1966;7(2):159–63.
21. Wang YZ, Cooke HJ, Su HC, Fertel R. Histamine augments colonic secretion in guinea pig distal colon. *Am J Physiol.* 1990 Mar;258(3 Pt 1):G432–9.
22. Wasserman SI, Barrett KE, Huott PA, Beuerlein G, Kagnoff MF, Dharmasathaphorn K. Immune-related intestinal Cl⁻ secretion. I. Effect of histamine on the T84 cell line. *Am J Physiol.* 1988 Jan [cited 2015 Jul 27];254(1 Pt 1):C53–62.
23. Cooke HJ, Nemeth PR, Wood JD. Histamine action on guinea pig ileal mucosa. *Am J Physiol.* 1984 Apr [cited 2015 Jul 27];246(4 Pt 1):G372–7.
24. Hardcastle J, Hardcastle PT. Involvement of prostaglandins in histamine-induced fluid and electrolyte secretion by rat colon. *J Pharm Pharmacol.* 1988 Feb;40(2):106–10.
25. Berschneider HM, Powell DW. Fibroblasts modulate intestinal secretory responses to inflammatory mediators. *J Clin Invest.* 1992 Feb;89(2):484–9.
26. Deiteren A, De Man JG, Ruysseers NE, Moreels TG, Pelckmans PA, De Winter BY. Histamine H4 and H1 receptors contribute to postinflammatory visceral hypersensitivity. *Gut.* 2014 Dec;63(12):1873–82.
27. Bozkurt A, Deniz M, Yegen BC. Cefaclor, a cephalosporin antibiotic, delays gastric emptying rate by a CCK-A receptor-mediated mechanism in the rat. *Br J Pharmacol.* 2000;131(3):399–404.

*Матеріал надійшов
до редакції 20.08.2015*