

11. Hollien J., Lin J.H., Li H., et al. Regulated Ire1-dependent decay of messenger RNAs in mammalian cells // *The Journal of Cell Biology*. – 2009. – Vol. 186, № 3. – P. 323-331.
12. Lee J., Sun C., Zhou Y., et al. p38 MAPK-mediated regulation of Xbp1s is crucial for glucose homeostasis // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 1251-1260.
13. Zhou Y., Lee J., Reno C.M., et al. Regulation of glucose homeostasis through a XBP-1-FoxO1 interaction // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 356-365.
14. Park S.W., Zhou Y., Lee J., et al. The regulatory subunits of PI3K, p85alpha and p85beta, interact with XBP-1 and increase its nuclear translocation // *Nature Medicine*. – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 429-437.
15. Drogat B., Auguste P., Nguyen D.T., et al. IRE1 signaling is essential for ischemia-induced vascular endothelial growth factor-A expression and contributes to angiogenesis and tumor growth in vivo // *Cancer Research*. – 2007. – Vol. 67. – P. 6700-6707.
16. Auf G., Jabouille A., Guérit S., et al. Inositol-requiring enzyme 1alpha is a key regulator of angiogenesis and invasion in malignant glioma //

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2010. – Vol. 107, № 35. – P. 1555-1558.
17. Nakamura M., Takakura M., Fujii R., et al. The PRB-dependent FOXO1/IGFBP-1 axis is essential for progesterin to inhibit endometrial epithelial growth // *Cancer Letters*. – 2013. – Vol. 336, № 1. – P. 68-75.
18. Foulstone E.J., Zeng L., Perks C.M., Holly J.M. Insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2) promotes growth and survival of breast epithelial cells: novel regulation of the estrogen receptor // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154, № 5. – P. 1780-1793.
19. Hartmann E.M., Bea S., Navarro A., et al. Insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2) promotes growth and survival of breast epithelial cells: novel regulation of the estrogen receptor // *Modern Pathology*. – 2012. – Vol. 25, № 9. – P. 1227-1235.
20. Minchenko D.O., Kubajchuk K.I., Hubenia O.V., et al. The effect of hypoxia and ischemic condition on the expression of VEGF genes in glioma U87 cells is dependent from ERN1 knockdown // *Advances in Biological Chemistry*. – 2011. – Vol. 2, №2. – P. 198-206.

Надійшла до редколегії 06.10.14

А. Харьков, асп., Д. Минченко, канд. мед. наук, Д. Цимбал, студ., О. Минченко, проф.
Институт биохимии НАН Украины, Киев

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ IGFBP1, IGFBP2 И IGFBP3 В КЛЕТКАХ ГЛИОМЫ С ПОДАВЛЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ СИГНАЛЬНОГО ЭНЗИМА ERN1 ПРИ ДЕФИЦИТЕ ГЛУТАМИНА И ГЛЮКОЗЫ

Протеины, которые связываются с подобным инсулину фактором роста (IGF) или мРНК этого фактора роста играют важную роль в регуляции процессов пролиферации и, в частности, роста злокачественных опухолей. Установлено, что блокада обеих ферментативных функций сенсорно-сигнального энзима ERN1 (от эндоплазматического ретикулума к ядру-1), что является основным компонентом сигналинга в условиях стресса эндоплазматического ретикулума, снижает уровень экспрессии генов IGFBP1, IGFBP2 и IGFBP3 в клетках глиомы линии U87, что коррелирует с угнетением пролиферации этих клеток. Установлено, что дефицит глутамин в среде приводит к усилению экспрессии гена IGFBP1, но существенно не влияет на уровень экспрессии генов IGFBP2 и IGFBP3 в обоих типах клеток глиомы, причем этот эффект дефицита глутамин не зависит от угнетения функции сигнального энзима ERN1. В то же время, в условиях дефицита глюкозы в среде уровень экспрессии генов IGFBP2 и IGFBP3 снижался в обоих типах клеток глиомы, но угнетение ERN1 усиливало этот эффект. Таким образом, результаты данной работы продемонстрировали, что экспрессия генов IGFBP1, IGFBP2 и IGFBP3 в клетках глиомы линии U87 является зависимой от сигнального энзима ERN1 и меняется в условиях дефицита глутамин и глюкозы, но только эффект дефицита глюкозы зависит от функции ERN1. Более того, снижение уровня экспрессии генов IGFBP1, IGFBP2 и IGFBP3 в клетках глиомы в условиях подавления обеих ферментативных активностей ERN1 может быть причиной подавления пролиферации этих клеток.

Ключевые слова: экспрессия генов IGFBP1, IGFBP2 и IGFBP3, глутамин, глюкоза.

A.Kharkova, PhD stud., D. Minchenko, PhD, D. Tsymbal, stud., O. Minchenko, prof.
Palladin institute of biochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine NASU, Kyiv, Ukraine

EXPRESSION OF IGFBP1, IGFBP2 AND IGFBP3 GENES IN U87 GLIOMA CELLS WITH SUPPRESSED ERN1 SIGNALING ENZYME FUNCTION IN GLUTAMINE AND GLUCOSE DEPRIVATION CONDITIONS

Insulin-like growth factor binding proteins play an important role in the regulation of cell proliferation and malignant tumor growth. It was shown that blockade of both enzymatic functions of sensor and signaling enzyme ERN1 (from endoplasmic reticulum to nuclei-1), the major component of endoplasmic reticulum stress signaling, decreases the expression level of IGFBP1, IGFBP2 and IGFBP3 genes in U87 glioma cell. The decreased level of these gene expressions in glioma cells with ERN1 signaling enzyme loss of function correlates with suppression of cell proliferation. It was shown that glutamine deprivation condition leads to enhance the expression of IGFBP1 gene, but did not change significantly the expression of IGFBP2 and IGFBP3 genes in both types of glioma cells. Moreover, this effect of glutamine deprivation did not depend from suppression of ERN1 enzyme function. At the same time, the expression of IGFBP2 and IGFBP3 genes is decreased in glucose deprivation condition in both types of glioma cells and blockade of ERN1 signaling enzyme enhanced this effect. Thus, results of this investigation demonstrated that the expression of IGFBP1, IGFBP2 and IGFBP3 genes in U87 glioma cells is dependent from signaling enzyme ERN1 and is changed in glutamine and glucose deprivation conditions, but only effect of glucose deprivation was depended of ERN1 signaling enzyme function. Moreover, the decreasing of IGFBP1, IGFBP2 and IGFBP3 gene expressions in glioma cells with blockade of both enzymatic activities of ERN1 is possibly related to suppression of these cells proliferation.

Key words: expression of IGFBP1, IGFBP2 and IGFBP3 genes, glutamine, glucose.

УДК 612.362/364:577.181.5

Т. Довбинчук, асп., Т. Берегова, д-р біол. наук,
Г. Толстанов, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ,
Л. Закордонь, канд. мед. наук
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

ТРАНСПОРТ ВОДИ ЧЕРЕЗ ЕПІТЕЛІЙ ТОВСТОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА ДІЇ АНТИБІОТИКУ ЦЕФТРИАКСОНУ

Досліджено вплив антибіотику цефтріаксону на транспорт води через епітелій товстої кишки щурів, в залежності від терміну введення та дози препарату, за використання методу перфузії ізольованої ділянки кишки in situ. В дозі 50 мг/кг/добу, цефтріаксон викликає діарею у 10% щурів, а в дозі 300 мг/кг/добу – у 25%. Цефтріаксон, в обох дозах, призводить до зменшення абсорбції води через епітелій товстої кишки щурів. Отриманий ефект був більш виразним після 14-ти денного курсу у порівнянні з 5-ти денним.

Ключові слова: товста кишка, цефтріаксон, діарея.

Вступ. За частотою призначення антибіотики займають друге місце серед лікарських засобів. Антибіотикотерапія часто супроводжується розвитком побічних ефектів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту, а саме діареї [1]. Антибіотик-асоційована діарея (ААД) – це три або більше щоденних епізодів неоформлених випорожнень упродовж двох або більше днів на фоні прийому антибіотиків чи у віддалені терміни після їх

відміни (зазвичай упродовж 8 тижнів). ААД може розвиватися не залежно від шляху введення антибіотиків (пероральне, парентеральне і, навіть, трансвагінальне). На сьогодні виділяють два типи ААД: 1) діарея зумовлена мікроорганізмом *Clostridium difficile*, яка складає приблизно 20 % усіх випадків [2]; 2) решта 80 % – це ідіопатична діарея, тобто не з'ясованої етіології.

Товста кишка – є важливим фізіологічним бар'єром на шляху виникнення діареї. Її всмоктувальна здатність у людини сягає 6 л води за добу і, лише, у випадку її підвищеного надходження виникає діарея [3]. Всмокування води через епітелій товстої кишки відбувається пасивно за осмотичним градієнтом, який створюється транспортом електролітів, переважно йонів хлору та натрію. Також, часткове всмокування відбувається трансцелюлярно за допомогою аквапоринових каналів мембрани колоноцитів [4]. Всмоктувальна функція кишечника знаходиться в тісному взаємозв'язку з життєдіяльністю мікробіоти, яка її населяє. Мікробіота впливає на рівень кон'югації та синтез жовчних кислот, продукує коротко-ланцюгові жирні кислоти, які мають прямий вплив на механізми всмокування кишечника [5, 6]. Від складу мікробіоти залежить рівень колонізаційної резистентності та здатності перешкоджати розвитку місцевого запального процесу, що також може бути причиною зрушень у всмоктувальній функції кишечника [7].

Не дивлячись на величезну кількість клінічних описових даних щодо проявів ААД, механізми впливу антибіотиків на транспортну функцію епітелію товстої кишки дослідженні недостатньо [8]. Цефтріаксон, належить до III покоління антибіотиків ряду цефалоспоринів і є найбільш вживаним серед інших груп антибіотиків [9]. Встановлено, що антибіотики цефалоспоринового ряду викликають зниження рівня глутатіону та підвищення рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів в тканині печінки [10], зумовлюють дизбіоз, асоційований зі змінами антиген-перезентувальної функції дендритних клітин кишечника та продукції ними інтерлейкінів-10 та -12 [7]. В 4-9% випадків, прийом цефалоспоринів викликає розвиток ААД не з'ясованої етіології. Врахо-

вуючи вищенаведене, ми припустили, що розвиток діареї за умов прийому антибіотиків цефалоспоринового ряду пов'язаний зі змінами у всмоктувальній функції слизової оболонки товстої кишки, тому метою даної роботи було дослідити вплив антибіотику цефтріаксону на транспорт води через епітелій товстої кишки щурів, в залежності від терміну введення та дози препарату.

Об'єкт та методи досліджень. Дослідження проводили на білих лабораторних щурах-самцях масою 180-250 г, n=63. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря. Експерименти проведені згідно етичним принципам, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики, міжнародним угодам та національному законодавству у цій галузі [11]. Контролем слугували щури, яким упродовж 5-ти чи 14-ти днів одноразово вводили 0,1 мл дистильованої води, внутрішньом'язово. Дослідні групи щурів, отримували внутрішньом'язово цефтріаксон (Артеріум, ВАТ "Київмедпрепарат" Україна) в дозах 50 мг/кг чи 300 мг/кг, один раз на добу впродовж 5-ти чи 14-ти днів. Відповідно на 6-тий та 15- день після початку експерименту (першим днем експерименту вважали день початку введення антибіотику) проводили визначення сумарного транспорту води через епітелій товстої кишки методом перфузії ізольованої ділянки кишки *in situ* (Табл. 1).

Моніторинг клінічних параметрів стану щурів, які визначали за масою тіла, млявістю (0-3 бали: 0 – норма, 1 – помірно піднята шерсть, 2 – тварина брудна, зменшення спонтанних рухів, 3 – тварина майже не рухається, не реагує на інших тварин), діарезу (визначали за м'якістю стільця), оцінювали щоденно.

Таблиця 1. Схема досліджу

№ групи	дН ₂ О		Цефтріаксон (50 мг/кг)		Цефтріаксон (300 мг/кг)		Дослідження транспорту води	
	5 днів	14 днів	5 днів	14 днів	5 днів	14 днів	6-й день	15-й день
1	+						+	
2			+				+	
3					+		+	
4		+						+
5				+				+
6						+		+

Сумарний транспорт води через епітелій товстої кишки щурів досліджували методом перфузії ізольованої ділянки товстої кишки *in situ*. Тварин наркотизували 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. Після цього відкривали черевну порожнину (лапаротомія), підтягували товсту кишку, накладали лігатури на межі переходу сліпої кишки в висхідну частину ободової кишки та робили надріз кишки і вводили привідний катетер для подачі перфузійного розчину. Через 8-10 см дистальніше першої лігатури, накладали другу лігатуру і робили надріз кишки. Сегмент товстої кишки промивали теплим фізіологічним розчином та вводили вивідний катетер, з якого збирали відтікаючий (аспірований) розчин, після чого закривали черевну порожнину [12]. Привідний катетер під'єднували до перистальтичного насосу (Minipuls 3, Gilson®), який подавав перфузійний розчин (37°C) з постійною швидкістю 0,18-0,2 мл/хв. В якості перфузійного розчину використовували модифікований ізотонічний (фізіологічний) розчин Кребса-Хенселейта, (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. Дані, отримані за кожний період, усереднювали. В кінці експерименту щурів умертвляли шляхом введення летальної дози наркозу. Сегмент кишки, що перфузувався, швидко видаляли, розрізали його в поздовжньому напрямку, обережно підсушували фільтрувальним папером та висушували в термостаті при 60°C, 20 годин, для отримання сухої маси в грамах, для розрахунку сумарного транспорту води. Концентрацію іонів СІ⁺ вимірювали за допомогою хлор-селективного електроду (іономір ЄВ-74).

Сумарний потік іону СІ⁺ розраховують за формулою [13]:

$$J_{\text{net ion}} = \frac{v \cdot (S\phi - S\alpha)}{W} \cdot \frac{C\phi}{C\alpha}$$

υ – швидкість подачі перфузату (мл/хв.); Sφ – концентрація фенолового червоного в перфузійному розчині; Sα – концентрація фенолового червоного в аспірованому розчині; Sφ – концентрація іона в перфузійному розчині (ммоль/л); Sα – концентрація іона в аспірованому розчині (ммоль/л); W – вага сегменту кишки (г).

Для розрахунку сумарного потоку води (J_{net}), визначали рівень неабсорбованого маркера, фенолового червоного шляхом колориметричного аналізу, при трьох довжинах хвиль $\lambda=520$ нм, $\lambda=560$ нм та $\lambda=600$ нм (спектрофотометр Synergy HT BioTek) для визначення поправки на неспецифічну абсорбцію (PRC) [13]. Перед визначенням величини екстинції перфузійного та аспірованого розчинів до них додавали краплину аміаку – для створення лужного середовища рН 9,5-10 та досягнення максимальної інтенсивності забарвлення фенолового червоного.

Сумарний потік води вираховували за формулою [13]:

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

$J_{\text{net води}}$ – сумарний потік води (мкл/хв·г); v – швидкість подачі перфузату (мл/хв); C_n – концентрація фенолового червоного в перфузійному розчині; C_a – концентрація фенолового червоного в аспірованому розчині; W – вага сегменту кишки (г).

Позитивні значення є свідченням про всмоктування води, а негативні – її секрецію.

Статистичну обробку даних 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 даних сумарних потоків води та електролітів використовували непараметричний метод – ранговий критерій груп U-тест Мана-Вітні. За умов нормального розподілу вибірок використовували t тест Стьюдента. Статистично значущою для всіх показників вважали різницю $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Для визначення адекватності, досліджуваної нами моделі клінічної картини протікання ААД, проведено моніторинг динаміки змін стану щурів на фоні антибіотикотерапії. Як показав на рис. 1, цефтріаксон, в дозі 50 мг/кг/добу, викликав появу м'якого стільця у 10 % тварин вже на 5 добу після початку введення, цей показник залишався без змін до кінця досліджуваного періоду. Збільшення дози цефтріаксону до 300 мг/кг/добу, асоціювалося з появою м'якого стільця у 5 % тварин вже на 2-гу добу експерименту. На 3-тю добу кількість тварин з діареєю сягало 15%, до кінця досліджуваного періоду цей показник в середньому дорівнював 25-30%.

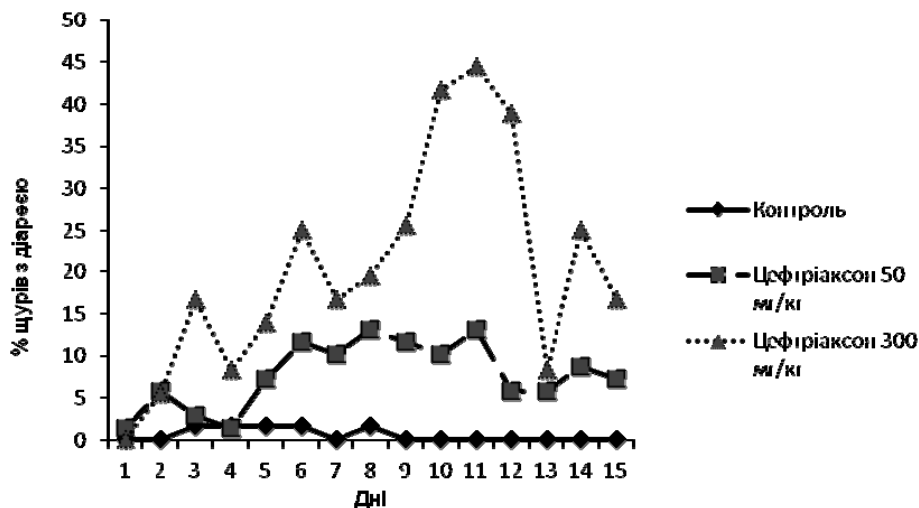


Рис. 1. Розвиток діареї у контрольній групі щурів (n=30) та на фоні 14-ти добового введення цефтріаксону в дозах 50 мг/кг в.м. (n=17) та 300 мг/кг в.м. (n=16)

5-ти та 14-ти добове введення цефтріаксону в дозах 50 мг/кг та 300 мг/кг не спричиняло значних змін у масі тіла щурів, що в принципі може бути пояснене незначною інтенсивністю діареї, яка проявлялась у більшості тварин м'яким стільцем. Отже, запропонована модель є клінічно-адекватною і може бути використана для вивчення механізмів ААД.

В результаті проведених нами досліджень показано, що 5-ти добове введення цефтріаксону в дозі 50 мг/кг призводило до статистично вірогідного зменшення всмоктування води через епітелій товстої кишки щурів з $36,76 \pm 27,73$ до $19,30 \pm 20,70$ мкл/хв·г (на 52 %, $p < 0,001$). Підвищення дози антибіотику (300 мг/кг) не призводило до поглиблення змін у рівні сумарного транспорту води у порівнянні з дозою 50 мг/кг (рис. 2).

Частим випадком в клінічній практиці при лікуванні важких інфекційних захворювань, наприклад при менінгіті [14], збільшується тривалість курсу антибіотикотерапії з 5 до 14 днів. В наших дослідженнях введення цефтріаксону в дозі 50 мг/кг впродовж 14 днів зумовлювало зменшення рівня всмоктування води на 61% ($p < 0,001$), тоді як, після 5-ти добового курсу – на 51% (рис. 3).

Цікаво, що введення цефтріаксону в дозі 300 мг/кг впродовж 14 днів не викликало статистично вірогідних змін у показниках сумарного транспорту води, хоча відсоток тварин з діареєю значно підвищувався зі збільшенням тривалості курсу цефтріаксону (рис. 1). Для пояснення даного феномену ми висунули припущення, що збільшення тривалості антибіотикотерапії в високій дозі, значно зрушує нормобіотний гомеостаз кишечника і відповідно сприяє порушенню слизового бар'єру. Це в свою чергу, викликає захисну реакцію у вигляді підвищення секреції слизу в просвіт кишки. Враховуючи методологію вимірювання всмоктування води, а саме, використання фенолового червоного як неабсорбованого маркера, який за своїми властивостями набуває більш інтенсивного забарвлення при підвищенні рН, активна секреція слизу може спотворювати показники екстинції за якими визначаємо транспорт води.

Відомо, що підвищення секреції іонів хлору є рушійною силою секреції рідини в просвіт кишечника, як реакція на контакт епітелію з бактеріальною флорою [15, 16]. Крім того, секреція аніонів (в тому числі іонів хлору) сприяє підвищенню продукції слизу келихоподібними клітинами кишечника, утворюючи додатковий захисний

бар'єр [17]. Отже, рівень сумарного транспорту іонів хлору є надійним маркером функціонування всмоктувального апарату товстої кишки. Враховуючи ці дані, ми перевірили рівень сумарного транспорту іонів хлору в контрольній групі щурів, та групі, що отримувала цефтріаксон в дозі 300 мг/кг упродовж 14 днів. Встановлено,

що за нормальних умов сумарний транспорт іонів хлору має про-абсорбтивний характер і дорівнює $24,17 \pm 17,29$ ммоль/хв-г. Введення цефтріаксону призводило до реверсії абсорбції на секрецію іонів хлору, так сумарний транспорт становив $-1,05 \pm 15,62$ ммоль/хв-г, що служить на користь запропонованого нами припущення.

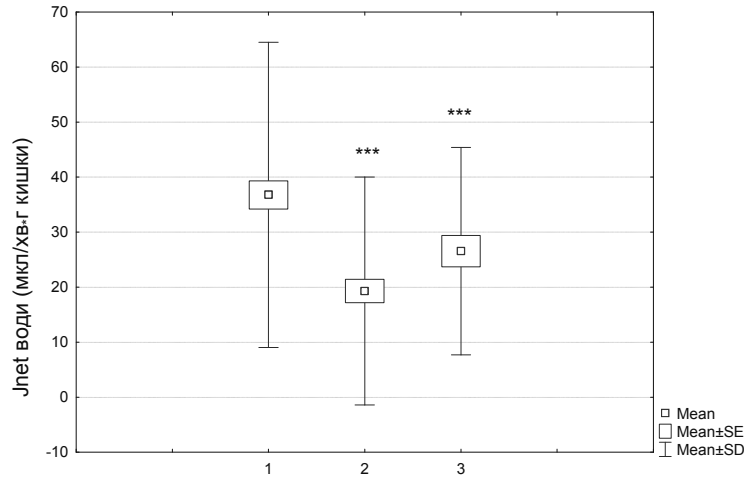


Рис. 2. Вплив 5-ти добового введення цефтріаксону у дозах 50 мг/кг (2) (n=14) та 300 мг/кг, в.м. (3) (n=7) на сумарний потік води через епітелій товстої кишки щурів порівняно з контролем (1), (M±m)

*** – $p < 0,001$ відносно показників в контрольній групі

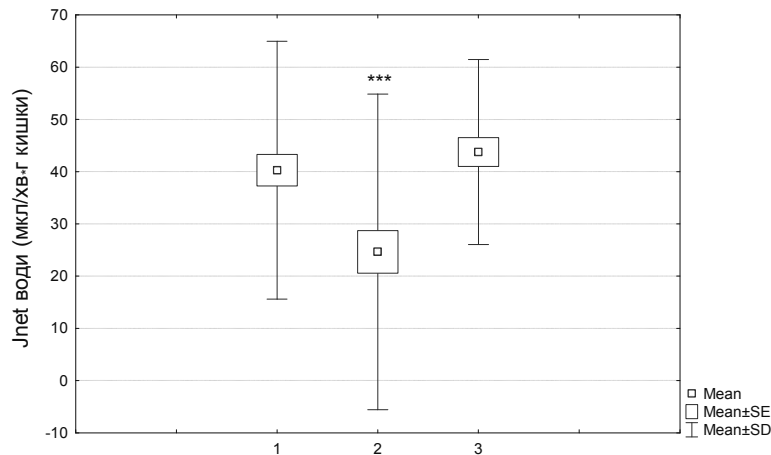


Рис. 3. Вплив 14-ти добового введення цефтріаксону в дозах 50 мг/кг, в.м. (2) (n=7) та 300 мг/кг, в.м. (3) (n=7) на сумарний потік води через епітелій товстої кишки щурів порівняно з контролем (1) (n=9), (M±m)

*** – $p < 0,001$ відносно показників в контрольній групі

Регуляція транспорту води та електролітів через епітелій товстої кишки здійснюється ентеральною нервовою системою, яка реагує на стимули, що надходять із просвіту кишечника [18]. Тому зміни у складі мікрофлори, і особливо, її метаболічній активності можуть призводити до зрушень у всмоктувальній функції. Важливою ланкою нормальної всмоктувальної функції товстої кишки є коротко-ланцюгові жирні кислоти (КЛЖК – масляна, пропіонова, оцтова та ін.), що утворюються при ферментації харчових волокон, та є одними із основних продуктів життєдіяльності нормальної мікрофлори товстої кишки (біфідобактерій, бактероїдів та ін.). Слід зауважити, що всмоктування КЛЖК колоніцитами пригнічує базальну та цАМФ-залежну секрецію хлору через CFTR канали, тим самим сприяючи пере-

важанню всмоктування над секрецією [19] Отже, кількісні та функціональні зміни нормобіоти кишечника на фоні антибіотикотерапії [20, 21], можуть впливати на всмоктувальну функцію товстої кишки через КЛЖК.

Крім того, викликаний антибіотиками зсув у складі кишкової мікрофлори може спричинювати розвиток про-запальних змін в слизовій оболонці кишечника [22], які скоріш за все пов'язані з активацією тучних клітин кишечника і вивільненням про-секреторного медіатора гістаміну. Гістамін, в свою чергу стимулює секрецію води [23], що є захисним механізмом у попередженні контакту просвітної мікрофлори з епітеліальними клітинами кишечника, а також колонізації пристінкового шару слизу умовно-патогенними бактеріями.

Також, неможна виключити прямого ефекту антибіотиків на функціонування транспортерів для іонів. Оліунок та спів. [24] показали дозо-залежне підвищення секреції хлору епітеліальними клітинами за умов інкубації з антибіотиком групи макролідів, азитроміцином. Цей ефект був пригнічений при ко-інкубуванні з блокатором CFTR каналів.

Висновки. 1. Цефтріаксон в дозі 50 мг/кг/добу, викликав діарею у 10% щурів, а в дозі 300 мг/кг/добу – у 25%. 2. Отриманий ефект був більш виразним після 14-ти денного курсу у порівнянні з 5-ти денним терміном введення цефтріаксону в дозі 50 мг/кг/добу. 3. Встановлено, що розвиток діареї на фоні антибіотикотерапії цефтріаксоном, обумовлений зменшенням всмоктування води через епітелій товстої кишки щурів.

Список використаних джерел

1. Костюкевич О. И. Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность / О. И. Костюкевич // Рус. мед. журн. – 2009. – № 7. – С. 459–463.
2. Костюкевич И. О. Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность / О. И. Костюкевич // Гастроэнтерология. Конспект лікаря. – 2010. – № 18. – С. 56–57.
3. Kunzelmann K. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease / K. Kunzelmann, M. Malff // Physiological Reviews. – 2002. – Vol. 82. – P. 245–289.
4. Takata K. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane / K. Takata, T. Matsuzaki, Y. Tajika // Prog. Histochem. Cytochem. – 2004. – Vol. 39, № 1. – P. 1–83.
5. Mauricio A. C. Deoxycholic acid (DOC) affects the transport properties of distal colon / A. C. Mauricio, M. Slawik, D. Heitzmann [et al] // Pflugers Arch. – 2000. – Vol. 439, № 5. – P. 532–540.
6. Vidyasagar S. Effects of butyrate on active sodium and chloride transport in rat and rabbit distal colon / S. Vidyasagar, B. S. Ramakrishna // The Journal of Physiology. – 2002. – Vol. 539, № 1. – P. 163–173.
7. Li M. Effects of ceftriaxone-induced intestinal dysbacteriosis on dendritic cells of small intestine in mice / M. Li, W. Li, S. Wen [et al] // Microbiol Immunol. – 2013. – Vol. 57, № 8. – P. 561–568.
8. Equi A. C. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis / A. C. Equi, J. C. Davies, H. Paenter [et al] // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100, № 4. – P. 687–697.
9. Vyhnanek F. Use of 3rd generation cephalosporins in antimicrobial prophylaxis in surgery / F. Vyhnanek, O. Lochmann // Rozhl Chir. – 1994. – Vol. 73, № 3. – P. 129–132.
10. Cojocel C. Protection against cephalosporin-induced lipid peroxidation and nephrotoxicity by (+)-cyanidanol-3 and vitamin E

/ C. Cojocel, K. L. Tolle, H. El-Hajj [et al] // Braz J Med Biol Res. – 2007. – Vol. 40, № 6. – P. 867–875.

11. Перший національний конгрес з біоетики // Еженедельник АПТЕКА. – 2001. – № 308 (37).
12. Sladen G. E. Studies on the effects of unconjugated dihydroxy bile salts on rat small intestinal function in vivo / G. E. Sladen, J. T. Harries // Biochem Biophys Acta. – 1972. – Vol. 288, № 2. – P. 443–456.
13. Schedl H. P. Use of polyethylene glycol and phenol red as unabsorbed indicators for intestinal absorption studies in man / H. P. Schedl, D. White // Gut. – 1966. – Vol. 7, № 2. – P. 159–163.
14. Amelieke J. H. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia / Amelieke J. H. Cremers, T. Sprong, Jeroen A. Schouten [et al] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2014. – Apr 11. [Epub ahead of print].
15. De Lisle R.C. Lubiprostone ameliorates the cystic fibrosis mouse intestinal phenotype / R. C. de Lisle, R. Mueller, E. Roach // BMC Gastroenterol. – 2010. – 10. – P. 107.
16. Bekkali N. The role of rectal chloride secretion in childhood constipation / N. Bekkali, H. R. de Jonge, R. M. van den Wijngaard [et al] // Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 23, № 11. – P. 1007–1012.
17. Gustafsson J. K. Bicarbonate and functional CFTR channel are required for proper mucin secretion and link cystic fibrosis with its mucus phenotype / J. K. Gustafsson, A. Ermund, D. Ambort, [et al] // Journal of Experimental Medicine. – 2012. – Vol. 209, № 7. – P. 1263–1272.
18. Bertrand P. P. Analysis of the responses of myenteric neurons in the small intestine to chemical stimulation of the mucosa / P. P. Bertrand, W. A. Kunze, J. C. Bornstein [et al] // Journal of Physiology. – 1997. – Vol. 273, № 2. – P. 422–435.
19. Vidyasagar S. Role of short-chain fatty acids in colonic HCO₃ secretion / S. Vidyasagar, C. Barmeyer, J. Geibel et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2005. – Vol. 288, № 6. – P. 1217–1226.
20. Boirivant M. Intestinal microflora and immunoregulation / M. Boirivant, A. Amendola, A. Butera // Mucosal Immunol. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 47.
21. Eckburg P. B. Diversity of the human intestinal microbial flora / P. B. Eckburg, E. M. Bik, C. N. Bernstein et al. // Science. – 2005. – Vol. 308, № 5728. – P. 1635–1638.
22. Boirivant M. Inflammatory bowel disease / M. Boirivant, A. Cossu // Journal Oral Diseases. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 1–15.
23. Schultheiss G. Histamine-induced ion secretion across rat distal colon: involvement of histamine H₁ and H₂ receptors / G. Schultheiss, B. Hennig, W. Schunack [et al] // European Journal Pharmacology. – 2006. – Vol. 546, № 1–3. – P. 161–170.
24. Olynyk I. Azithromycin increases chloride efflux from cystic fibrosis airway epithelial cells / I. Olynyk, G. Varelogianni, M. Schalling et al. // Experimental lung research. – 2009. – Vol. 35, № 3. – P. 210–221.

Надійшла до редколегії 17.06.14

Т. Довбинчук, асп., Т. Береговая, д-р биол. наук, А. Толстанова, д-р биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина,
Л. Закордонець, канд. мед. наук
Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, Киев, Украина

ТРАНСПОРТ ВОДЫ ЧЕРЕЗ ЭПИТЕЛИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АНТИБИОТИКА ЦЕФТРИАКСОНА

Исследовано влияние антибиотика цефтриаксона на транспорт воды через эпителий толстой кишки крыс, в зависимости от срока введения и дозы препарата, при использовании метода перфузии изолированного участка кишки in situ. В дозе 50 мг/кг/сут, цефтриаксон вызывал диарею у 10% крыс, а в дозе 300 мг/кг/сут – у 25%. Цефтриаксон, в обеих дозах, приводил к уменьшению абсорбции воды через эпителий толстой кишки крыс. Полученный эффект был более выразительным после 14-ти дневного курса по сравнению с 5-ти дневным.

Ключевые слова: толстая кишка, цефтриаксон, диарея.

T. Dovbynchuk, PhD student., T. Beregova, DSc., G. Tolstanova, DSc.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine,
L. Zakordonets, PhD, MD
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

NET WATER TRANSPORT IN RAT COLONIC EPITHELIUM DURING CEFTRIAOXONE THERAPY

The dose and time-dependent effect of the antibiotic ceftriaxone on net water transport in rat colonic epithelium was studied by colonic loop perfusion technique in situ. Ceftriaxone in dose 50 mg / kg / day caused diarrhea in 10% of rats, in dose 300 mg/kg/day – 25% of rats. Ceftriaxone in both doses decreased net water absorption in rat colon. The resulting effect was more pronounced after 14-days course compared with 5-days.

Keywords: colon, ceftriaxone, diarrhea.