

УДК 616.3:616.008-056.3

Физиологические механизмы всасывания в кишечнике. Основные группы веществ

С.Т. Метельский

(Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН)

Physiological mechanisms of absorption in the intestine. Basic groups of substances

S.T. Metelsky

Цель публикации. Рассмотреть физиологические механизмы всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Основные положения. Анализируются механизмы транспорта нутриентов и других веществ через слизистую оболочку кишечника. Рассматриваются механизмы сопряженного транспорта глюкозы, аминокислот и натрия – модели общего переносчика (признается маловероятной) и общего канала. Наиболее вероятной представляется двухканальная модель транспорта натрия и глюкозы.

Заключение. Понимание механизмов Na^+ -зависимого всасывания глюкозы и аминокислот позволяет, *во-первых*, научно обосновать применение давно известного средства купирования секреторной диареи, *во-вторых*, служит основой для разработки лекарственных средств, способных эффективно всасываться через Na^+ -зависимые транспортеры для аминокислот, *в-третьих*, способствует поиску подходов, увеличивающих скорость всасывания лекарственных веществ. Регистрация спектров Na^+ -зависимого всасывания нутриентов в тонкой кишке человека является ключом к пониманию роли мальабсорбции в развитии некоторых заболеваний.

Ключевые слова: всасывание, ионы, натрий, нутриенты, жиры, витамины, вода, желудочно-кишечный тракт, простая диффузия, облегченная диффузия, осмос, фильтрация, окологломерулярный транспорт, активный транспорт, сопряженный транспорт, вторично-энергизованный транспорт, спектр всасывания, эндоцитоз, транцитоз, Р-гликопротеин.

The aim of the publication. To discuss physiological mechanisms of absorption in a gastro-intestinal tract.

Original positions. Mechanisms of transport of nutrients and other substances across mucosa of the gut are analyzed. Mechanisms of coupled transport of glucose, aminoacids and sodium – models of common transporter (that seems to be improbable) and common canal are considered. Two-channel model of sodium and glucose transport looks the most probable.

Conclusion. The comprehension of mechanisms Na^+ -dependent absorption of glucose and aminoacids allows to prove scientifically, first, application of a well known drug for relief of secretory diarrhea, second, forms a basis for development of pharmaceuticals, capable to be absorbed efficiently through Na^+ -dependent transporters for aminoacids, third, promotes search of strategies increasing rate of absorption of medicines. Registration of spectrums of Na^+ -dependent absorption of nutrients in the small intestine is a key to comprehension of malabsorption role in development of several diseases.

Key words: absorption, ions, sodium, nutrients, fats, vitamins, water, gastro-intestinal tract, simple diffusion, facilitated diffusion, osmosis, filtration, pericellular transport, active transport, conjugated transport, secondary-energized transport, spectrum of absorption, endocytosis, transcytosis, P-glycoprotein.

Основные типы механизмов всасывания рассмотрены нами ранее (см. первую часть лекции в предыдущем номере журнала). Здесь указанные вопросы будут рассмотрены с точки зрения отдельных основных групп всасывающихся веществ.

Механизмы всасывания нутриентов

Активный, или вторично-энергизованный, сопряженный с натрием транспорт водорастворимых веществ в живых организмах широко распространен. Это наиболее высокоспецифичный и наиболее быстрый процесс транспорта нутриентов и других соединений через щеточную кайму энтероцитов; его скорость зависит от концентрации переносимого нутриента с насыщением. Источником энергии для него является электрохимический градиент Na^+ (или других тонов) через щеточную кайму клетки. Натрий-зависимым образом транспортируются многие нутриенты — большой класс разнородных веществ, поступающих в живые организмы из внешней среды, в частности, глюкоза.

Механизмы или **модели сопряженного транспорта натрия и нутриентов** (сахара, аминокислоты) представлены на рис. 1 и 2 на примере транспортера SGLT1 для глюкозы. Модель общего переносчика для натрия и глюкозы (см. рис. 1, слева) следует признать маловероятной. Появление многочисленных моделей сопряжения транспорта натрия и нутриентов такого типа было обусловлено убедительной демонстрацией механизма действия антибиотика валиномицина на бислойных липидных мембранах. При этом валиномицин, способный передвигаться внутри мембраны, действовал в роли переносчика или челнока между двумя сторонами бислоя, переносившего через мембрану ионы калия в обоих направлениях. За все время исследования молекулярных механизмов сопряженного всасывания не было обнаружено ни одного переносчика для нутриентов типа валиномицина.

Модель общего канала для натрия и глюкозы (см. рис. 1, справа) позволяет объяснить практически все особенности сопряженного транспорта веществ, однако и она имеет свои недостатки. В частности, трудно себе представить общий канал, обладающий одновременной высокой селективностью для натрия и высоким сродством для глюкозы — эти требования, по-видимому, противоречат друг другу.

В связи с этим более адекватной представляется модель Na^+ -глюкозного транспортера (см. рис. 2). Она характеризуется наличием двух параллельных взаимодействующих путей (каналов) — один для натрия и один для глюкозы и поверхностного воротного белка, связывающего глюкозу на входе в транспортную систему.

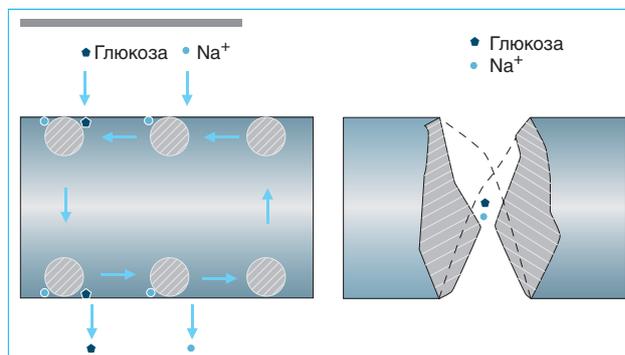


Рис. 1. Механизмы всасывания (Na^+ -зависимого) глюкозы в щеточной кайме энтероцитов — механизм общего переносчика и механизм общего канала

Транспортный цикл этой модели отличается следующими состояниями: 1) исходно глюкозный и натриевый каналы не активны; 2) при связывании глюкозы с аллостерическим центром на воротном устройстве натриевый канал активируется, а стадия напоминает контроль натриевой проницаемости ацетилхолином, и натрий движется из экстра- в интрацеллюлярную жидкость; 3) на определенном этапе движения натрия по каналу происходит аллостерическая активация глюкозного канала; 4) через активированный глюкозный канал транспортируется молекула глюкозы, первоначально фиксированная на воротном устройстве; 5) освобождение последнего сопровождается

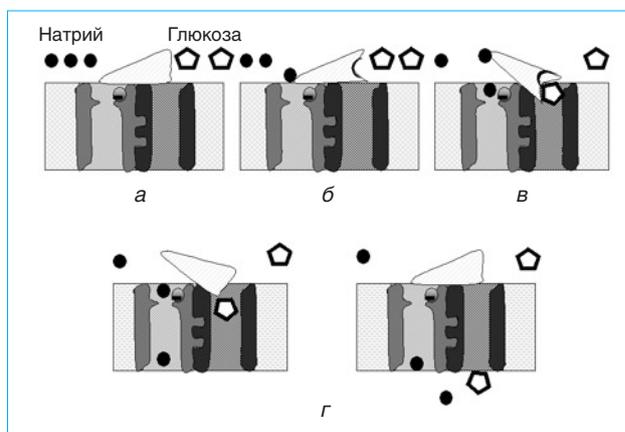


Рис. 2. Механизмы всасывания (Na^+ -зависимого) глюкозы в щеточной кайме энтероцитов. Концептуальная модель транспорта глюкозы и натрия в плазматической мембране. Слева — натриевый канал, справа — глюкозный; сверху — воротное устройство; белые пятиугольники — молекулы глюкозы; черные кружки — ионы натрия. а — исходное состояние транспортера (оба канала закрыты); б — после связывания глюкозы с аллостерическим центром на воротном устройстве (натриевый канал открылся); в — при прохождении натрия по каналу произошла аллостерическая активация глюкозного канала и молекула глюкозы перешла с воротного устройства на вход своего канала; г — освобождение центра на воротном устройстве влечет за собой закрывание натриевого и глюкозного каналов

деактивацией натриевого канала. Реактивация натриевого канала осуществляется при связывании с аллостерическим центром следующей молекулы глюкозы. Из указанной модели вытекает, что скорость транспорта глюкозы и натрия в определенном диапазоне зависит от концентрации натрия в мукозном растворе.

Транспортеры для различных аминокислот хорошо охарактеризованы, установлены гены, отвечающие за их синтез. Приведем несколько примеров. Так, для транспорта нейтральных аминокислот через мембрану щеточной каймы кишечника существуют две Na^+ -зависимые системы — система $\text{ATB}(0)$ и система $\text{B}(0,+)$ и одна Na^+ -независимая система — $\text{ATB}(0,+)$. Большей частью всасывание нейтральных аминокислот можно объяснить функционированием системы $\text{ATB}(0)$. Система транспорта аминокислот, обозначаемая как $\text{ATB}(0)$, или ASCT2 , по своим функциональным характеристикам близка системе $\text{B}(0)$.

Для всасывания аминокислоты глутамина в энтероцитах ворсинок и крипт существует не только Na^+ -независимая система L , но и две Na^+ -зависимые системы — ASC и дополнительная высокоспецифическая система. По-видимому, в кишечнике имеется еще одна Na^+ -зависимая транспортная система для анионных аминокислот. Однако ввиду того, что глутаминовая и аспарагиновая кислоты в кишке быстро трансаминируются, изучение транспорта этого класса аминокислот крайне затруднено.

Итак, клетки слизистой оболочки обладают чрезвычайно сложной для классификации системой для активного Na^+ -зависимого транспорта аминокислот. Эта система обладает органной и видовой специфичностью. Характерной чертой транспорта аминокислот в энтероците является высокая степень дублирования системы, что, по-видимому, повышает надежность ее функционирования и адаптируемость к различным пищевым рационам. Например, глицин как нейтральная аминокислота может поступать в энтероциты с помощью переносчиков трех типов и в то же время разделять соответствующий механизм для транспорта аминокислот. Аналогичным является пример, когда L -аланин всасывается Na^+ -зависимым образом с помощью двух систем — A и ASC .

Транспорт других соединений. Неорганический фосфат через мембрану щеточной каймы человека активно всасывается с помощью специального Na^+ /фосфатного котранспортера (тип Pb). Для этого транспортера обнаружен специфический ингибитор — фосфофлоретин. Флавоноидные глюкозиды всасываются в тонкой кишке Na^+ -зависимым образом с помощью транспортера SGLT1 , в этом процессе, очевидно, принимает участие лактазная флоридзин-гидролаза. Обнаружен также активный Na^+ -зависимый

транспорт через мембрану щеточной каймы нуклеоснований (гипоксантин). Кроме того, показано, что Na^+ -зависимый транспортер для нуклеозидов выявляется на мембране щеточной каймы энтероцитов по всей длине тонкой кишки эмбрионов и взрослых особей.

Натрий-зависимый транспортер желчных кислот с молекулярной массой 48 кДа (SLC10A2 — ASBT) в подвздошной кишке человека играет решающую роль как в нормальных физиологических условиях, так и при патологии; специфическим ингибитором для него является аналог димеров желчных кислот S 0960 . Стехиометрия транспорта натрий:желчная кислота равна 2:1. Циклоспорин A увеличивает реабсорбцию желчных кислот в кишечнике, снижает синтез холата. Участие везикулярного транспорта в транслюцентном переносе желчных кислот считается маловероятным.

Вдоль ворсинок энтероцитов млекопитающих и птиц экспрессированы транспортеры креатина (азотсодержащая органическая кислота, входящая в состав фосфокреатина — запасного энергетического вещества в клетках мышц и мозга), осуществляющие высокоспецифическое Na^+ - и Cl^- -зависимое поглощение креатина через апикальную мембрану. Некоторые нуклеозиды (тимидин, гуанозин) в присутствии трансмембранного градиента натрия способны транспортироваться против своего концентрационного градиента. С помощью Na^+ -зависимого транспортера нуклеозидов N1 в кишечнике человека всасывается рибавирин (аналог гуанозина, обладающий широким спектром активности).

Механизмы, контролирующие скорости и пути всасывания небольших соединений, все еще остаются неясными. Так, эффективная кишечная проницаемость для воды и мочевины в несколько раз выше, чем можно предсказать исходя из их физико-химических свойств.

Начальные стадии усвоения жиров

Липидный состав пищи человека — триглицериды, фосфолипиды, свободные и этерифицированные стеринны. Подготовительная стадия утилизации жиров — образование мицелл. Анатомическая основа данной стадии — общий желчный проток, расположенный в двенадцатиперстной кишке выше протока поджелудочной железы (рис. 3).

Соли желчных кислот обладают способностью к самоагрегации и формируют макромолекулярные структуры, называемые мицеллами. Их гидрофильная поверхность соприкасается с водным раствором, а гидрофобная область образует ядро. Размер мицелл $\approx 100 \text{ \AA}$, часто они имеют сферическую или цилиндрическую форму и в отличие от везикул не содержат заполненной водой полости.

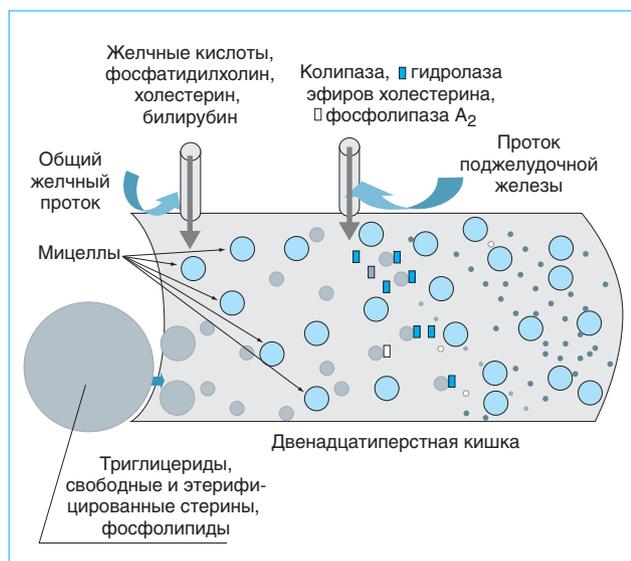


Рис. 3. Поступление и переваривание жиров в начальных отделах желудочно-кишечного тракта

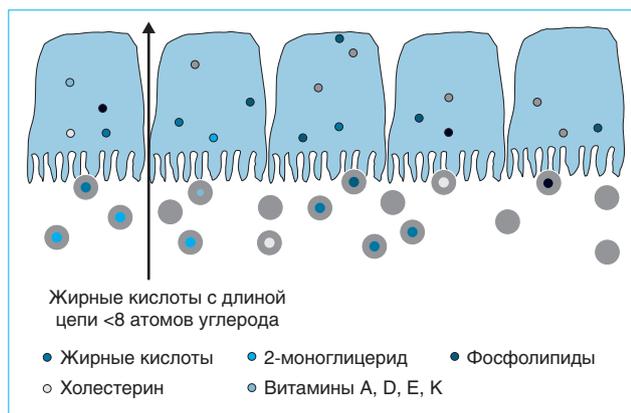


Рис. 4. Всасывание продуктов переваривания жиров (длина цепи более 8 атомов углерода) в тощей и проксимальном отделе подвздошной кишки

Переваривание жиров начинается в желудке под действием лингвальной липазы (ее вклад в суммарный процесс составляет не более 10%). В результате механических процессов (взбалтывания и перемешивания) жиры эмульгируются в желудке до мелких капель. Далее вследствие воздействия природных эмульгаторов — солей желчных кислот и фосфолипидов образуется мелкодисперсная эмульсия микрочастиц жира размером менее 1 мкм.

Поджелудочная колипаза, функционирующая на поверхности появившейся жировой микрокапли, гидролизует эфирные связи в 1-й и 3-й позициях глицерина, в результате чего образуются свободные жирные кислоты и 2-моноглицерид. Кроме того, в процессе участвуют поджелудочные гидролаза эфиров холестерина и фосфолипаза A2. В итоге пищеварения указанных жиров образуются свободные жирные кислоты, глицерин, свободный холестерин и лизолецитин.

Жирные кислоты (длина цепи более 8 атомов углерода), 2-моноглицериды, фосфолипиды, холестерин и жирорастворимые витамины (А, D, E, К) всасываются в связанном с мицеллами солей желчных кислот виде (рис. 4). Всасывание в основном происходит в тощей и проксимальном отделе подвздошной кишки. Сначала мицеллы доставляют липиды к мембране щеточной каймы, где те пассивно или, возможно, по механизму эндоцитоза проникают в ткань. Затем соли желчных кислот абсорбируются слизистой оболочкой или по механизму пассивной диффузии (деконъюгированные соли), или активно с помощью Na^+ -зависимого транспорта — в дистальном отделе подвздошной кишки. Жирные кислоты с короткой цепью (менее 8 атомов углерода) преимущественно водорастворимы и всасываются по межклеточному пути.

Всасывание витаминов

Некоторые витамины могут всасываться за счет ионов, отличных от натрия. Так, для витамина B₁ (тиамина) в кишечнике человека обнаружен рН-зависимый, блокируемый амилоридом, нейтральный переносчик. Для транспорта витамина С в тонкой кишке существуют две системы — аскорбиновая кислота транспортируется с помощью специальной системы, а дегидроаскорбиновая кислота переносится в основном глюкозным котранспортером.

Девять водорастворимых витаминов являются участниками различных ферментативных реакций. Все они, кроме витамина B₁₂, легко абсорбируются в пищеварительном тракте. Для всасывания витамина B₁₂ в задних отделах подвздошной кишки имеется собственный механизм. Существенной частью такого механизма является стадия, когда этот комплекс вначале связывается с внутренним фактором (intrinsic factor) — гликопротеином, образующимся в обкладочных клетках желудка, после чего с помощью рецепторного белка попадает в клетки, где, пройдя митохондрии, комплекс витамина B₁₂ с транскобаламином II поступает в кровь и почти сразу же поглощается печенью.

Жирорастворимые витамины усваиваются организмом вместе с продуктами расщепления липидов (см. рис. 4). Один из жирорастворимых витаминов — витамин К также образуется бактериями-резидентами, но всасывается в толстой кишке. Для всасывания витаминов существует несколько путей, в частности энергезависимое всасывание и Na^+ -зависимый механизм.

Транспорт воды

Считается, что локальное осмотическое давление в латеральных межклеточных пространствах возрастает за счет транспорта в него натрия

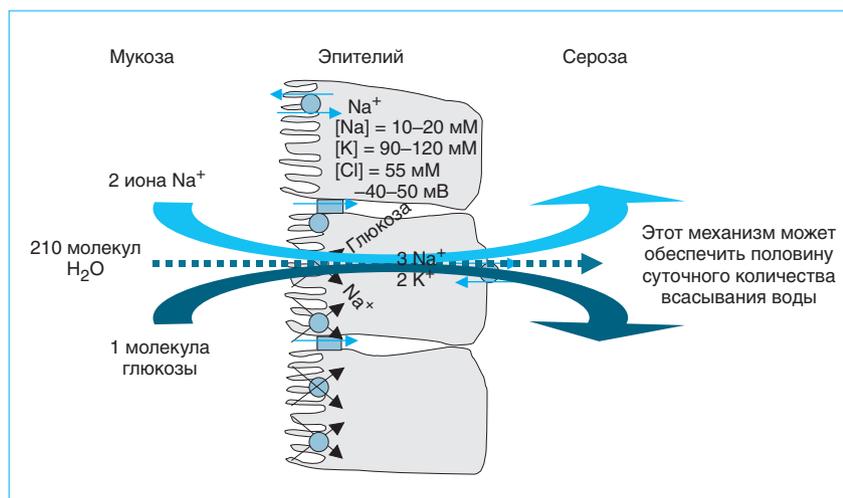


Рис. 5. Выявленный недавно механизм всасывания воды в присутствии глюкозы и натрия является недостающей физиологической основой для обоснования применения метода частичного купирования секреторной диареи

(см. рис. 1 предыдущего материала). Вода из просвета кишки стремится выровнять возникший между просветом и межклеточным пространством градиент осмотического давления, при этом возникает поток воды через эпителий в направлении просвет — кровь. Однако в условиях клиники влияние всасывания нутриентов на движение воды через межклеточные контакты подвергается сомнению.

В тонкой кишке вода всасывается даже при отсутствии каких-либо внешних движущих сил. Установлено, что такое всасывание воды является вторичным по отношению к активному транспорту натрия и глюкозы — стехиометрия транспорта Na^+ :глюкоза: H_2O составляет 2:1:210 (рис. 5). Такой мощный механизм может обеспечить половину суточного количества всасывания воды из тонкой кишки. Этот механизм является недостающей физиологической основой для обоснования применения метода частичного купирования секреторной диареи (см. ниже). Натрий, вошедший в клетки вместе с глюкозой через мембрану щеточной каймы (транспортер SGLT1), выкачивается в кровь через базолатеральную мембрану $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ -насосом, а глюкоза через базолатеральную мембрану транспортируется в кровь за счет облегченной диффузии. В итоге через эпителиальный пласт проходят и глюкоза, и натрий, и вода.

Применение знания механизмов всасывания в клинике

Для частичного купирования секреторной диареи. Механизм всасывания воды, зависящий от присутствия нутриентов (глюкозы), уже достаточно давно научились использовать в клинике, например, при секреторной диарее. Выраженная секреторная диарея, вызываемая

микроорганизмами, может в некоторой степени купироваться пероральной регидратационной терапией. Этот метод лечения недавно получил физиологическое обоснование (см. рис. 5). Прием жидкости, содержащей высокие концентрации глюкозы, аминокислот и NaCl , способствует поглощению неэлектролитов и электролитов кишечником, что, в свою очередь, вызывает перемещение значительных потоков воды по осмотическому градиенту из просвета кишечника в ткань. Эта абсорбция воды уравнивает (полностью или частично) секрецию электролитов и воды, вызываемую микроорганизмами (например, холерным вибрионом), поддерживая тем самым гомеостаз и предотвращая угрожающую жизни дегидратацию.

Следовательно, залогом успешности широко используемой оральной регидратационной терапии в таких случаях является сохранение нормального функционирования механизмов сопряженного транспорта натрия и нутриентов (глюкоза, аминокислоты).

Предполагается также, что клиническая эффективность комплексных углеводных растворов такого рода определяется их гипотоничностью.

Для увеличения скорости всасывания лекарственных веществ. Явление увлечения веществ потоком воды было обнаружено более 40 лет назад и нашло свое подтверждение позднее. Так, всасывание бета-адреноблокаторов окспренолола и метопролола резко возрастало в присутствии в просвете кишки нутриентов. Изотоническое всасывание воды через эпителий обусловлено транспортом натрия через амилорид-чувствительные каналы в апикальной мембране. Движущей силой неизотонического диффузионного транспорта воды через эпителий кишечника и нефронов служит градиент осмотического давления, который возникает в результате транспорта солей и органических соединений. Скорость транспорта воды зависит при этом не только от величины градиента осмотического давления, но и от проницаемости эпителия для воды.

Установлено, что терапевтический эффект синтетического антибиотика эпирубицина может возрастать при использовании низкотоксичных наполнителей, увеличивающих его всасывание за счет возрастания биодоступности.

У человека всасывание мочевины и креатинина (конечный продукт обмена белков), в отличие от других небольших молекул с молекулярной массой 60–4000 кДа, при переносе с потоком повышается, а у крыс не изменяется. На тонкой

кишке кошки было показано, что существует значительный эффект всасывания воды на поглощение маннита (сахар) через поры.

Использование естественных транспортеров для доставки в организм лекарственных средств представляет весьма перспективным направлением. Если сравнивать всасывание в кишечнике двух соединений, происходящее по двум разным механизмам — диффузия и транспорт с помощью Na^+ -зависимого транспортера для аминокислот, то предпочтительнее применять препарат, всасывающийся вторым способом. Одинаковая эффективность всасывания (скорость появления в крови и лимфе) двух препаратов может быть достигнута при значительно меньших перорально вводимых дозах препаратов второго типа. Всасывание таких препаратов будет протекать быстрее и более избирательно. В первом случае одновременно абсорбируются и продукты метаболизма (если таковой будет иметь место), и продукты взаимодействия препарата с содержимым химуса (если таковые будут образовываться). В случае применения препаратов второго типа всасывание интактных молекул препарата будет протекать намного эффективнее за счет высокой избирательности транспортеров.

Данное направление разработки лекарственных веществ, всасывающихся с помощью высокоэффективных транспортеров для аминокислот, уже успешно реализуется. Например, система АТВ(0,+), транспортирующая, в частности, глицин, а также производные аспартата и глутамата, способна переносить валацикловир, являющийся эфиром ацикловира (противовирусный препарат из группы аналогов нуклеозидов), и аминокислоты валина. Способность указанной системы транспортировать валацикловир сопоставима с таковой пептидного транспортера PEPT1.

Известна способность противосудорожных средств габапентина и прегабалина всасываться в кишечнике. Недавно обнаружено, что габапентин всасывается с помощью системы V_0^+ , а прегабалин — с помощью систем V_0 и V_0^+ для транспорта аминокислот.

Антибиотик D-цикloserин (серин-гидроксиаминокислота) транспортируется через апикальную мембрану энтероцитов человека с помощью Na^+ -независимого, рН-зависимого транспортного механизма.

Современный подход к тестированию биоптатов кишки на спектр Na^+ -зависимого транспорта нутриентов

В единичных случаях биоптаты залуковичного отдела тонкой кишки человека сразу без обработки формалином исследуются биохимическими методами; при этом исследуемый кусочек ткани сли-

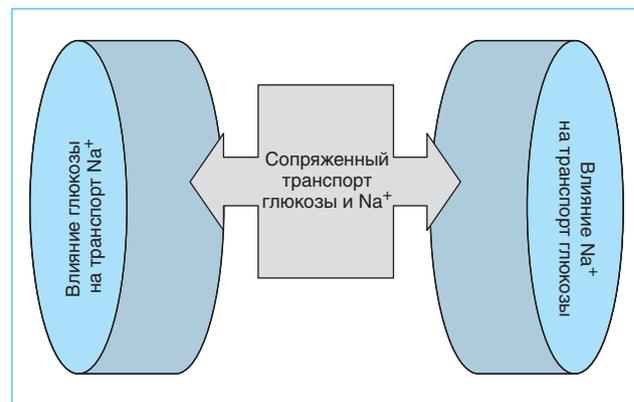


Рис. 6. Две стороны сопряженного транспорта натрия и глюкозы изучаются совершенно разными методами

зистой оболочки рассматривается как аморфный катализатор биохимических реакций. При таком подходе упускается из виду тот факт, что биоптат желудочно-кишечного тракта обладает векторными свойствами, т. е. способен весьма эффективно переносить нутриенты от мукозной стороны к серозной, а функция мембранного пищеварения локализована исключительно на мукозной поверхности. Сейчас, по-видимому, наступило время, когда необработанный формалином биопсийный материал должен исследоваться с точки зрения присущих ему в организме векторных транспортных свойств, например сопряженного транспорта натрия и нутриентов.

Две стороны сопряженного транспорта натрия и глюкозы (влияние натрия на транспорт глюкозы и влияние глюкозы на транспорт натрия) могут изучаться совершенно разными и мало контактирующими между собой методами (рис. 6). Так, можно измерять влияние добавления натрия на всасывание нутриента (например, глюкозы) биохимическими методами, а влияние добавления глюкозы на транспорт натрия через эпителий — электрофизиологическими методами (например, методом тока короткого замыкания). Оба метода дают эквивалентные результаты, но второй метод проще и позволяет регистрировать сопряженный транспорт глюкозы в режиме реального времени и в этом смысле является уникальным.

Сегодня опубликовано лишь несколько десятков работ, выполненных с помощью метода тока короткого замыкания и посвященных изучению транспортных процессов и всасывания на биоптатах больших. Дело это для гастроэнтерологов новое: им, несомненно, нужно привыкнуть к терминологии в этой области знаний, понять границы возможностей метода. Следует признать, что пока обе стороны — клиницисты (гастроэнтерологи) и экспериментаторы (биофизики, физиологи) только нащупывают взаимные контакты.

С 1987 г. существует практика применения электрофизиологического метода для изучения

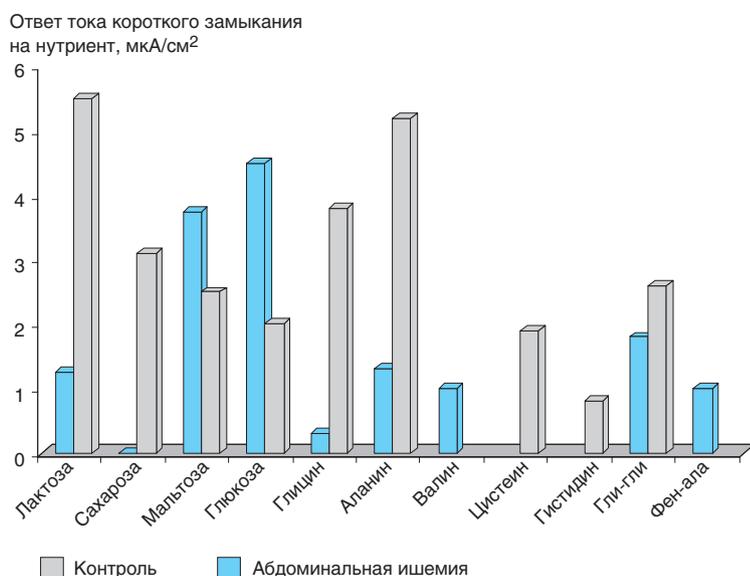


Рис. 7. Спектр всасывания нутриентов у человека. Группа больных (8 человек), у которых нарушение кровообращения было выявлено хотя бы одним из известных методов. Контрольную группу составили 4 пациента с хроническим гастритом и ненарушенным кровообращением

спектра и кинетических констант Na^+ -зависимого транспорта нутриентов через эпителий кишечника в экспериментах на животных. С 2003 г. этот метод используется и в клинике (биоптаты залуковичного отдела тонкой кишки). Знание механизмов всасывания позволяет трактовать впервые определенные спектры (рис. 7) и кинетические параметры Na^+ -зависимого всасывания нутриентов у отдельных индивидуумов и в группах

Список литературы

1. Метельский С.Т. Транспортные процессы и мембранное пищеварение в слизистой оболочке тонкой кишки. Электрофизиологическая модель. — М.: Анахарсис, 2007. — 272 с.
2. Общий курс физиологии человека и животных. — Кн. 2. Физиология висцеральных систем / Под ред. А.Д. Ноздрачева. — М.: Высшая школа, 1991. — С. 356–404.

больных в терминах молекулярных механизмов.

Заключение

Транспортные свойства однослойного эпителия тонкой кишки обусловлены не только свойствами отдельных клеток, но и способом организации клеток, образующих данный эпителий, а также взаимодействием между клетками; эти свойства эпителия тонкой кишки уникальны и ни отдельные клетки, ни их мембраны не обладают ими.

Понимание механизмов всасывания в кишечнике сахаров, липидов, витаминов, аминокислот и дипептидов, некоторых микронутриентов, желчных кислот, воды является основой для изучения путей увеличения эффективности всасывания лекарств (увлечение с потоком) и разработки новых типов лекарственных веществ, всасывающихся по естественным физиологическим механизмам.

Секреторная диарея, вызываемая микроорганизмами, может в некоторой степени купироваться пероральной регидратационной терапией. Этот метод лечения недавно получил физиологическое обоснование.

Таким образом, расшифровка и понимание физиологических механизмов всасывания в кишечнике оказывает мощное влияние на практическую гастроэнтерологию уже сейчас. В дальнейшем это влияние будет только возрастать.

3. Перова Н.В., Метельская В.А. Биохимия атеросклероза // Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. — М.: Медиа медика, 2007. — С. 50–77.
4. Membrane digestion. New facts and concepts / Ed. A.M. Ugolev. — М.: MIR Publishers, 1989. — 288 p.
5. Tansey T., Christie D.A., Tansey E.M. Intestinal absorption. — London: Wellcome Trust, 2000. — 81 p.

Работа поддержана грантом РФФИ 09-04-01698