

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКІВ
ГРУПИ "СИМБІТЕР" НА БАЗАЛЬНУ СЕКРЕЦІЮ
СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ШЛУНКУ ЩУРІВ ЗА
УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ БЛОКАТОРА
H⁺-K⁺-АТФАЗИ ОМЕПРАЗОЛУ**

К.Ф. Абдулахад, Т.В. Берегова, О.І. Цирюк, Т.М.
Фалалєєва, Д.С. Янковський

Київський національний університет ім.Тараса Шевченка

Вступ

Серед усіх злоякісних пухлин рак шлунка становить близько 15%, а серед пухлин шлунково-кишкового тракту - до 50% [1]. За даними одних авторів у чоловіків рак шлунку займає третє місце серед загальної захворюваності на рак та п'яте місце - у жінок [14], за даними інших авторів раку шлунку належить друге місце в загальній захворюваності на рак [2]. Високі показники захворюваності на рак шлунка спонукають вчених до інтенсифікації досліджень механізмів канцерогенезу та розробки методів його профілактики у людей із зниженою кислотністю шлункового соку, які належать до групи ризику розвитку раку шлунка. Показано, що пацієнти з хронічним атрофічним гастритом, наслідком якого є гіпоацидність або навіть анацидність шлункового соку, мають в 12-16 разів вищий ризик розвитку шлункової карциноми [3], механізм якого пов'язаний з гіпергастринемією [8], що розвивається на фоні зниження кислотності шлункового соку. Дійсно, біосинтез та виділення гастрину, який справляє трофічний ефект на клітини слизової оболонки травного тракту [7], регулюється негативним зворотнім зв'язком: чим менша кислотність шлункового соку, тим більше синтезується та виділяється гастрину [12].

Ряд авторів збільшений ризик некардіального раку шлунка у пацієнтів з гіпохлоридрією пов'язують не з тривалою гіпергастринемією, а з надмірним бактеріальним ростом. Показано, що зменшення кислотності шлункового соку з будь-якої причи-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ни (хронічні аутоімунні гастрити, хронічна інфекція *H. pylori*, прийом фармакологічних препаратів, які пригнічують секрецію кислоти) може призводити до надмірного бактеріального росту в шлунку [11, 9]. Бактерії можуть попадати в шлунок з їжею, з ротової порожнини та глотки або мігрувати в шлунок з тонкого або товстого кишечника завдяки ентеро-гастральному рефлюксу. Надмірний бактеріальний ріст призводить до вироблення нітриту з нітратів їжі та слини з послідуною продукцією мутагенних та канцерогенних N-нітросполук [13]. Епідеміологічні дослідження показали зв'язок між високими концентраціями нітриту в шлунковому соку із збільшеною захворюваністю на шлункову метаплазію, дисплазію та карциному [17]. Надмірний бактеріальний ріст в шлунку з гіпохлоридрією також збільшує продукцію іншого відомого канцерогену - ацетальдегіду [16] з етанолу після його прийому. При цьому прийом алкоголю не є абсолютно необхідним, так як надмірний ріст бактерій та дріжджів може призводити до ендogenous вироблення етанолу. Декілька мікроорганізмів пов'язані з продукцією ацетальдегіду, включаючи види *Neisseria*, *Stomatococcus* та *Streptococcus*. Таким чином, ацетальдегід разом з нітросполуками можуть розглядатися як потенціальні канцерогени в шлунку.

Для перевірки даної гіпотези ми провели дослідження структурно-функціонального стану слизової оболонки шлунка та кількісного і якісного складу мікроорганізмів в шлунку щурів після тривалого їм введення антисекреторного препарату омепразолу. Було встановлено, що у щурів через добу після 28-ми денного введення омепразолу зростала концентрація гастрину в крові, розвивався дисбактеріоз в шлунку, реєструвалися суттєві морфологічні зміни в слизовій оболонці (у частини щурів зареєстрована гіперплазія, у частини - метаплазія, атрофія та рак) і, як наслідок, змінювалася секреція кислоти в шлунку. З метою корекції дисбактеріозу в іншій групі щурів одночасно з введенням омепразолу вводили пробіотик нового покоління мультипробіотика "Симбітер® ацидофільний" концентрований, який є живою концентрованою біомасою симбіозу 14 унікальних пробіотичних штамів біфідобактерій, лактобацил, лактококів, пропіоновокислих бактерій та фізіологічно корисних продуктів

Екологічні аспекти сучасної біології та медичної генетики

їх метаболізму. Показано, що мультипробіотик "Симбітер® ацидофільний" концентрований при одночасному прийомі із омепразолом протягом 28 діб запобігав формуванню дисбіотичних змін та в значній мірі запобігав морфологічним і функціональним змінам в шлунку, викликаних омепразолом [15]. Таким чином, ми підтвердили роль дисбактеріозу в шлунку в розвитку раку та запропонували використовувати мультипробіотик "Симбітер® ацидофільний" концентрований для корекції дисбактеріозу в шлунку та для профілактики структурно-функціональних змін, що виникають на його фоні.

Так як термін зберігання мультипробіотика "Симбітер® ацидофільний" концентрований складає 2 місяці, розроблено новий вид мультипробіотика групи "Симбітер" "Симбітер® форте", який завдяки новій технології виробництва має значно більший термін зберігання.

В зв'язку з цим, метою роботи було порівняти ефективність впливу мультипробіотиків "Симбітер® ацидофільний" концентрований та "Симбітер® форте" на секрецію кислоти в шлунку щурів як показника структурних змін в слизовій оболонці шлунка.

Зв'язок роботи з науковими планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної теми "Механізми реалізації адаптаційно - компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій" (№ 11БФ036-01) Київського національного університету імені Тараса Шевченка як складової комплексної державної наукової програми "Здоров'я людини".

Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконано на 89-ти нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г з дотриманням рекомендацій Європейською конвенцією та національного законодавства про проведення медико-біологічних досліджень [4]. На початку експерименту щури були поділені на 4 групи. Щури першої групи, яким упродовж 28-ми днів внутрішньоочеревинно (в/о) вводили 0,2 мл води для ін'єкцій та перорально (п/о) 0,2 мл води для ін'єкцій, слугували контролем. Щурам другої групи упродовж 28-ми днів вводили блокатор ключового ферменту синтезу соляної кислоти H^+K^+ATP Фази омепразол ("Sigma", USA) в дозі 14 мг/кг в/о один раз на добу, який розчиняли в 0,2 мл води для ін'єкцій.

Щурам третьої групи упродовж 28 днів одночасно з введенням омепразолу п/о вводили мультипробіотик "Симбітер® ацидофільний" концентрований (ТОВ фірма "О.Д. Пролісок") в дозі 0,14 мл/кг. Щурам четвертої групи упродовж 28 днів одночасно з введенням омепразолу п/о вводили мультипробіотик "Симбітер® форте" (ТОВ фірма "О.Д. Пролісок") в дозі 0,14 мл/кг.

Через добу після останнього введення препаратів або води щурам контрольної групи проводили експеримент, в якому визначали рівень базальної секреції соляної кислоти. Шлункову секрецію досліджували в умовах гострого експерименту методом перфузії ізольованого шлунку за Гхошем та Шільдом [10] під уретановим знечуленням (Sigma Chemical Co, St. Louis, USA), який вводили в дозі 1,15 г/кг (в/о). Кислотність шлункового соку визначали в 10-ти хвилинних пробах перфузату шляхом його титрування 0,01 н розчином NaOH. Далі розраховували дебіт виділеної соляної кислоти в шлунку за 10 хв та весь період експерименту (120 хв).

Одержані результати досліджень перевіряли на нормальність розподілу за допомогою W тесту Шапіро-Вілка. Оскільки наші дані виявилися нормально розподілені, порівняння вибірок проводилося за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Розраховували середнє значення (M), стандартне відхилення (SD). Для наших даних ми приймали рівень значущості $p < 0,05$ [5].

Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено, що у щурів контрольної групи дебіт кислоти базальної шлункової секреції складав $41,4 \pm 21,0$ мкмоль/120 хв. Через добу після 28 днів введення омепразолу дебіт кислоти базальної шлункової секреції зростав до $168,0 \pm 67,4$ мкмоль/120 хв., що відповідало збільшенню на 305,8 % ($p < 0,001$) (табл.). Отримані результати співпадають з нашими попередніми дослідженнями, в яких показано, що 28-ми денне введення омепразолу у половини піддослідних щурів викликало збільшення дебіту кислоти базальної шлункової секреції до $155,0 \pm 55,8$ мкмоль/120 хв [6].

Після одночасного 28-ми денного введення омепразолу та мультипробіотика "Симбітер® ацидофільний" концентрований

дебіт кислоти базальної шлункової секреції у щурів складав $94,2 \pm 36,8$ мкмоль/120 хв. та перевищував даний показник в контролі на 127,5% ($p < 0,001$). В групі щурів, яким одночасно з омепразолом упродовж 28-ми днів вводили інший мультипробіотик групи "Симбітер", а саме мультипробіотик "Симбітер® форте", дебіт кислоти базальної шлункової секреції у щурів складав $99,0 \pm 40,1$ мкмоль/120 хв. та перевищував даний показник в контролі на 139,1% ($p < 0,001$).

Таблиця

Базальна шлункова секреція кислоти у щурів після 28-денного ізольованого введення омепразолу та після 28-денного комбінованого введення омепразолу з мультипробіотиками, (M±SD)

Контроль	Омепразол	Омепразол+"Симбітер® ацидофільний" концентрований	Омепразол+"Симбітер® форте"
n=35	n=17	n=19	n=18
41,4±21,0	168,0±67,4***	94,2±36,8#	99,0±40,1#

Примітки: *** - $p < 0,001$ у порівнянні з контролем, # - $p < 0,05$, у порівнянні з групою щурів, що отримували омепразол.

Порівняно з групою щурів, яким упродовж 28-ми днів вводили лише омепразол, у групах щурів, яким одночасно з омепразолом вводили мультипробіотик "Симбітер® ацидофільний" концентрований або мультипробіотик "Симбітер® форте", дебіт кислоти базальної шлункової секреції був відповідно меншим на 43,9% ($p < 0,05$) та 41,1% ($p < 0,05$), що свідчить про відсутність достовірної різниці між ефектами двох мультипробіотиків на секреторну функцію шлунка у щурів.

Висновки

1. Мультипробіотик "Симбітер® форте" за ефективністю впливу на секреторну функцію шлунка, як показника структурної цілісності слизової оболонки, в умовах тривалої гіпоацидності не відрізнявся від мультипробіотика "Симбітер® ацидофільний" концентрований.

2. Зважаючи на більший термін зберігання мультипробіотик "Симбітер® форте" знайде більш широке використання в клінічній практиці.

Література

1. Білецький С.В. Рак шлунка : методичні вказівки до семінарського заняття з лікарями інтернами по циклу "Онкологія" під час спеціалізації за фахом "Загальна практика - сімейна медицина". - Чернівці. 2007. - 7 с.
2. Заридзе Д.Г. Эпидемиология рака молочной железы / Д.Г.Заридзе, Т.Х.Мень // Рос. онкологический журнал. - 2000. - № 5. - С. 5-14.
3. Скляр О.Я. Основи гастроентерології / О.Я.Скляр, Є.Р.Косий, Є.Я.Скляр. - Львів : Кварт, 2011. - 289 с.
4. Сторожков Г.И. Оценка методик проведения исследований / Г.И. Сторожков, Е.А. Малышева // Качественная клиническая практика. - 2001. - № 1. - С. 21-30.
5. Філімонова Н.Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обгрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту / Н.Б. Філімонова, І.О. Філь, Т.С. Михайлова // Медицина залізничного транспорту України. - 2004. - № 4. - С. 85-93.
6. Цирюк О.І. Вплив омепразол-викликаного гіпергастринемії на базальну шлункову секрецію у щурів / О.І.Цирюк, Т.В.Берегова // Вісник проблем біології і медицини. - 2007. - Вип.3. - С. 38-43.
7. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors / M.J. Berna, B. Annibale, M. Marignani [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 93, № 5. - P. 1582-1591.
8. Burkitt M.D. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors / M.D. Burkitt, A. Varro, D.M. Pritchard // World J. Gastroenterol. - 2009. - Vol. 15, № 1. - P. 1-16.
9. Friis-Hansen L. Lessons from the gastrin knockout mice / L. Friis-Hansen // Regul Pept. - 2007. - Vol. 139, № 1-3. - P. 5-22.
10. Ghosh M.H. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat / M.H. Ghosh, H.O. Schild // Br. J. Pharmac. Chemother. - 1958. - Vol. 13. - P.54 - 61.
11. Jajatilaka S. Clostridium difficile infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among

adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors / S. Jajatilaka, R. Shakov, R. Eddi [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* - 2007. - Vol. 37. - P. 241-247.

12. Nakajima T. Gastrin stimulates the growth of gastric pit cell precursors by inducing its own receptors / T. Nakajima, Y. Konda, Y. Izumi // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* - 2002. - V.282. - P.G359-366.

13. Naylor G. The role of bacterial overgrowth in the stomach as additional risk factor for gastritis / G.Naylor, A. Axon / *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to Clinical Cure.* - ed. by Hunt R.H., Tytgat G.N.J. - Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2002. - P. 185-194.

14. Parkin D.M. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000 / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P.Pisani // *Int. J. Cancer.* - 2001. - Vol. 94. - P. 153-156.

15. Tsyryuk O. Effect of multiprobiotic "Symbiter® acidophilic" concentrated on morphofunctional changes in stomach evoked by 28-days introduction of omeprazole / O. Tsyryuk, T. Beregova // *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.* - 2010. - Vol 4, № 1. - P. 52-56.

16. Vakevainen S. Acetaldehyde production and other ADH-related characteristics of aerobic bacteria isolated from hypochloric human stomach / S. Vakevainen, J. Tillonen, M. Blom // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* - 2001. - № 25. - P. 421-426.

17. Ziebarth D. N-Nitrosation of medicinal drugs catalysed by bacteria from human saliva and gastro-intestinal tract, including *Helicobacter pylori* / D. Ziebarth, B. Spiegelhalder, H. Bartsch // *Carcinogenesis.* - 1997. - № 18. - P. 383-389.

Резюме

Абдулахад К.Ф., Берегова Т.В., Цирюк О.І., Фалалеева Т.М., Янковський Д.С. Порівняльний вплив мультипробіотиків групи "Симбітер" на базальну секрецію соляної кислоти в шлунку щурів за умов тривалого введення блокатора H^+-K^+-ATP Фази омепразолу.

Досліджено базальну секрецію соляної кислоти в шлунку щурів з тривалою шлунковою гіпоацидністю, викликаною омепразолом, та за умов тривалого одночасного введення омепразолу та мультипробіотика "Симбітер"® ацидофільний концентрований або "Симбітер"® форте". Встановлено, що через добу після 28-денного зниження шлункової секреції соляної кислоти, викликаного введенням омепразолу, базальна секреція соляної кислоти в шлунку щурів зростає, що є показником розвитку гіперплазії в слизовій оболонці. Після одночасного 28-денного введення омепразолу з

мультипробіотиком "Симбітер"® ацидофільний концентрований базальна секреція кислоти в шлунку щурів була на 43,9% меншою, ніж за умов 28-денного ізольованого введення омепразолу, хоча і залишалася вищою, ніж в контролі. За однакових умов введення "Симбітер"® форте" справляв аналогічний вплив на базальну секрецію кислоти в шлунку щурів.

Ключові слова: шлунок, секреція, омепразол, гіпоацидність, мультипробіотики.

Резюме

Абдулахад К.Ф., Береговая Т.В., Цирюк О.І., Фалалеева Т.М., Янковский Д.С. Сравнительное влияние мультипробиотика группы "Симбитер" на базальную секрецию соляной кислоты в желудке крыс в условиях длительного введения блокатора H^+-K^+-ATP Фаза омепразола.

Исследовали базальную секрецию соляной кислоты в желудке крыс с длительной желудочной гипоацидностью, вызванной омепразолом, и при условии длительного одновременного введения омепразола и мультипробиотика "Симбитер"® ацидофильный концентрированный или "Симбитер"® форте". Установлено, что через сутки после 28-дневного снижения желудочной секреции соляной кислоты, вызванного введением омепразола, базальная секреция соляной кислоты в желудке крыс возрастала, что является показателем развития гиперплазии в слизистой оболочке. После одновременного 28-дневного введения омепразола с мультипробиотиком "Симбитер"® ацидофильный концентрированный базальная секреция кислоты в желудке крыс была на 43,9% меньше, чем при 28-дневном изолированном введении омепразола, хотя и оставалась выше, чем в контроле. При одинаковых условиях введения "Симбитер"® форте" производил аналогичное воздействие на базальную секрецию кислоты в желудке крыс.

Ключевые слова: желудок, секреция, омепразол, гипоацидность, мультипробиотики.

Summary

Abdulahad K.F., Beregova T.V., Tsyryuk O.I., Falalyeyeva T.M., Yankovsky D.S. Comparative influence of multiprobiotics of group "Symbiter" on basal gastric acid secretion under conditions of long-term injection of H^+-K^+-ATP ase blocker omeprasole.

It was investigated basal gastric acid secretion in rats with gastric hypoacidity evoked by omeprasole and under conditions of long-term simultaneous injection of multiprobiotic "Symbiter"® acidophilic concentrated or "Symbiter"® forte". It was shown that one day after 28 days of decrease of gastric acid secretion evoked by omeprasole basal gastric acid secretion was raised. It is witness of hyperplasia development in gastric mucosa. After a 28-days simultaneous introduction of omeprasol with multiprobiotic Symbiter"® acidophilic concentrated basal gastric acid secretion of rats was by 43.9% lower than under 28-day isolated injection of omeprasole, although it remained higher than in controls. By putting the same conditions "Symbiter"® forte" exercised a similar influence on the basal secretion of acid in the stomach of rats.

Key words: stomach, secretion, omeprasole, hypoacidity, multiprobiotic.

Рецензент: д.біол.н., проф. С.М.Смірнов