

## Резюме

**Островська Г.В., Рибальченко Т.В., Держинський М.Е., Бурлай В.Г., Рибалько В.К.** *Безрецепторні механізми мембранотропних ефектів біорегуляторів на прикладі пептидних гормонів.*

Досліджено особливості взаємодії біорегуляторів з модельними ліпідними і ліпопротеїновими мембранами різного складу без попереднього залучення специфічних білкових рецепторів. Ефективність цих процесів залежить від електростатичних і гідрофобних взаємодій, модулюється вмістом оптичних ізомерів амінокислотних залишків в їх молекулах, іонним складом і іонною силою субфази. Запропоновано схему механізму реалізації ефектів пептидних і інших біорегуляторів за участю ліпідного матрикса мембрани.

**Ключові слова:** регуляторні пептиди, плазматична мембрана, ліпідний матрикс, пептид-мембранні взаємодії.

## Резюме

**Ostrovskaya G.V., Rybalchenko T.V., Dzerzhynskiy M.E., Byrlay V.G., Rybalchenko V.K.** *Безрецепторные механизмы мембранотропных эффектов биорегуляторов на примере пептидных гормонов.*

Исследованы особенности взаимодействия биорегуляторов с модельными липидными и липопротеиновыми мембранами различного состава без участия специфических белковых рецепторов. Эффективность этих процессов зависит от электростатических и гидрофобных взаимодействий, модулируется содержанием оптических изомеров аминокислотных остатков в их молекулах, ионным составом и ионной силой субфазы. Предложена схема механизма реализации эффектов пептидных и других биорегуляторов с участием липидного матрикса мембраны.

**Ключевые слова:** регуляторные пептиды, плазматическая мембрана, липидный матрикс, пептид-мембранные взаимодействия

## Summary

**Ostrovskaya G.V., Rybalchenko T.V., Dzerzhynskiy M.E., Byrlay V.G., Rybalchenko V.K.** *Receptorless mechanisms of bioregulator membranotropic effects on the example of peptide hormones.*

The features of interaction of bioregulators with model lipide and lipoprotein membranes of different composition without precursor involving of specific protein receptors are investigated. The efficiency of these processes depends on electrostatic and hydrophobic interpaactions, and it is modulated by the contents of optical isomers of aminoacidic residues in their molecules, by ionic composition and ionic strength of a subphase. It is offered the scheme of the mechanism of realization of bioregulators effects with assistance of membrane lipide matrix.

**Key words:** Regulator peptides, plasma membrane, lipide matrix, peptide-membrane interaction.

**Рецензент:** д.біол.н., проф. Б.П. Романюк

УДК 611.118+616.34-008.87+616.006

## МУЛЬТИПРОБІОТИКИ ЯК ЗАСІБ ПРОФІЛАКТИКИ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У ТОВСТОМУ КИШЕЧНИКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

**О.М. Радчук, В.К. Рибальченко, Н.О. Карпезо**  
*Київський Національний університет ім.Тараса Шевченка*

## Вступ

Гіпоацидність, спричинена різними чинниками, призводить до суттєвих морфо-функціональних змін не тільки у шлунку, але й у кишечнику. Знижена секреція соляної кислоти за механізмом зворотнього зв'язку посилює виділення гастрину, а гастрин стимулює ріст нормальної та злоякісної тканин шлунково-кишкового тракту, отже гіпергастринемія є фактором ризику розвитку раку і шлунку, і товстої кишки. Гастрин спричиняє порушення зкоординованості процесів проліферації та диференціації клітин, йому притаманна виражена антиапоптотична активність [1-4]. Зважаючи на це, нормалізація інтенсивності перебігу апоптозу є однією з ключових ланок запобігання розвитку неопластичних процесів у слизовій оболонці. Особливої уваги у зв'язку з цим заслуговує масляна кислота, продукт гідролізу лактобацилами та біфідобактеріями харчових волокон, яка здатна стимулювати апоптоз і впливати на проліферацію та диференціацію клітин. Такі порушення супроводжуються змінами у розподілі мембранних рецепторів до лектинів арахісу, сої і золотого дощу, та атипівістю локалізації глікокон'югатів, які зв'язують ці лектини, у малігнізованих клітинах [5-8].

Тривале зниження кислотності шлункового соку при гіпоацидності, ахілії чи тривалому прийомі антисекреторних препаратів призводить до розвитку дисбіозу в шлунково-кишковому тракті [9-10] і, відповідно, зменшення утворення коротколанцюгових жирних кислот, в тому числі і масляної. З метою корекції стану мікрофлори широко використовуються біопрепарати на основі живих мікробних культур. Розповсюдженими переважно є ліофілізовані моноштамові препарати або пробіо-

тики, які містять до чотирьох штамів мікроорганізмів. Найбільшою ефективністю характеризуються мультиштамові препарати. До таких біопрепаратів мікробних культур, які використовуються для відновлення мікрофлори кишечника, належать препарати "Симбітер® ацидофільний" і "Апібакт®". Вони є біомасою симбіозу 14 штамів біфідобактерій, лактобацил, лактококів та пропіоновокислих бактерій, властивих нормальному мікробіоценозу людини; в 10 мл кожного препарату міститься не менше  $10^9$  живих клітин. Вони мають високу антагоністичну активність по відношенню до широкого спектру умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, адгезивну здатність; забезпечують активний синтез вітамінів, полісахаридів, травних ферментів, органічних кислот; забезпечують знешкодження і елімінацію алергенів, токсинів, канцерогенів тощо [11-14].

**Метою** роботи було вивчення впливу мультипробіотиків та масляної кислоти на стан слизової оболонки товстої кишки щурів за умов гіпоацидності, спричиненої введенням "Омезу®".

#### **Матеріали та методи дослідження**

Досліди проведено на самцях білих нелінійних щурів, з початковою масою 180-200 г. Щурів утримували при стандартному світловому дні на нормальному харчовому раціоні. Гіпоацидність викликали введенням препарату "Омез®" (виробництва "Sigma", США) внутрішньочеревинно в дозі 14 мкг/кг протягом 7, 14, 21 та 28 днів. Діюча речовина "Омез®"у, омепразол, є інгібітором ( $H^+K^+$ -АТФази) протонної помпи парієтальних клітин слизової оболонки шлунку.

Для мікробіологічного дослідження через добу після закінчення експерименту проводили аналіз видового та кількісного складу мікрофлори шляхом висіву 1 мл з 10-разового розведення кожного зразка фекальних мас на диференційно-діагностичні середовища: Ендо, Плоскірева, ВСА для виявлення патогенних ентеробактерій, жовчно-сольовий агар та середовище Сабуро для визначення стафілококів та грибів; середовище Ендо та цитрат Симонса для визначення кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій; 5% кров'яний агар та середовище ЕДДС для визначення ентерококів; середовище Блаурока для біфідобактерій та середовище MRS для лактобацил.

Для відновлення мікробіоценозу кишечника використовували мультипробіотики "Симбітер® ацидофільний", "Симбітер® форте" та "Апібакт®", які вводили перорально 1 раз на добу у дозі 0,14 мл/кг. Досліджували також вплив масляної кислоти, яку вводили ректально 1 раз на добу у дозі 36 мг/кг протягом 28 діб.

Для морфологічних досліджень через день після останнього ведення речовин товсту кишку видаляли відразу після декапітації щура і фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну протягом 5-7 діб. Далі піддавали зневодненню у розчинах етилового спирту зростаючих концентрацій (70%, 80%, 90%, 96% - по 1 добі у кожному розчині), просвітленню у діоксані (0,5-2 год.) та бензолі (1 год.), просочуванню сумішшю парафіну з бензолом у співвідношенні 1:1 (до 2 год. при температурі  $+37^{\circ}C$ ) та чистим парафіном (2 год. при температурі  $+56^{\circ}C$ ), після чого заливали у чистий розплавлений парафін. Серійні парафінові зрізи товстої кишки завтовшки до 5 мкм виготовляли на санному мікромі. Для світлової мікроскопії зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином за Бюмером. Для гістохімічного виявлення рецепторів лектинів використовували лектини з різною вуглеводною специфічністю, кон'юговані з пероксидазою хрому: лектин виноградного слимака (HPA, специфічний до  $\alpha$ NAcDGal), лектин арахісу (PNA, специфічний до  $\beta$ DGalH та 3DGalNAcDGal, як правило, не взаємодіє з поверхневими глікопротеїнами зрілих клітин, зв'язування відбувається лише при їх десіалюванні), лектин зародків пшениці (WGA, специфічний до NAcDGlc та NAcNeu), лектин золотого дощу звичайного (LABA, специфічний до  $\alpha$ LFuc), лектин бузини чорної (SNA, специфічний до DGal та NAcNeu, служить для виявлення сіалюваних залишків галактози), лектин насіння сої (SBA, специфічний до  $\alpha$ NAcDGal) та лектин насіння рицини звичайної (RCA, специфічний до DGal) [15]. Лектини виділені канд.фарм.наук Антоном В.О. (лабораторія "Лектинотест").

Морфометричний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення UTHSCSA ImageJ, наявного в Інтернеті за адресою <ftp://maxrad6.uthscsa.edu>. З метою оцінки розвитку гіперпластичних процесів слизової оболонки вимірювали площі поперечних перерізів епітеліоцитів та їх ядер, висоту слизової оболонки та вираховували ядерно-цитоплазматичне співвідношення.

Статистичну обробку результатів вимірювань здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., USA).

#### Отримані результати та їх обговорення

Препарат "Омез®" викликає залежні від тривалості дії зміни у слизовій оболонці товстої кишки. Починаючи з 7-го дня впливу "Омез®" у слизовій оболонці з'являються ознаки запалення, які поступово наростають. З 21-го дня введення "Омез®" зростає висота слизової оболонки товстої кишки, збільшуються розміри стовпчастих епітеліоцитів. Через 28 днів впливу, крім збільшення висоти слизової оболонки та площ поперечного перерізу стовпчастих епітеліоцитів, відмічено зменшення площ ядер цих клітин і, відповідно, ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Найсуттєвішим проявом впливу препарату "Омез®" є поява у слизовій оболонці товстої кишки ділянок гіперемії та невеликих осередків гіперплазії, локалізованих біля верхівок крипт. Вони охоплюють епітеліальні клітини, а часом поширюються і на власну пластинку (табл. 1; рис. 1, 2).

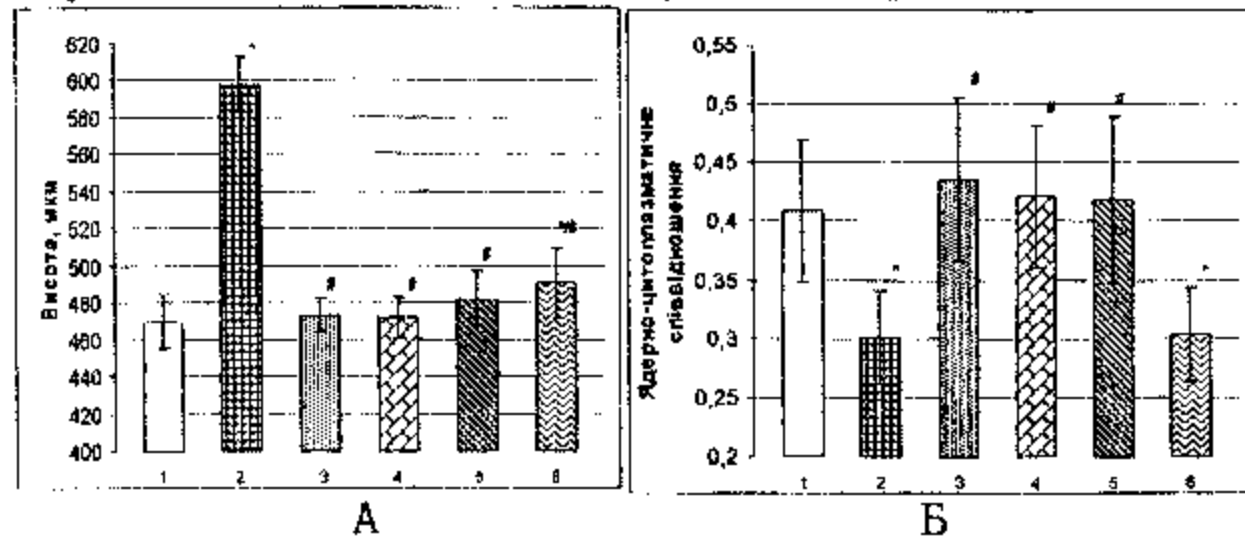


Рис. 1. Зміна висоти слизової оболонки (А) та ядерно-цитоплазматичного співвідношення епітеліоцитів (Б) товстої кишки щурів при введенні "Омезу®" і мультипробіотиків на фоні "Омезу®" протягом 28 днів,  $M \pm SD$ . 1 - контроль, 2 - "Омез®", 3 - "Симбітер® форте" + "Омез®", 4 - "Симбітер® ацидофільний" + "Омез®", 5 - "Апібакт®" + "Омез®", 6 - масляна кислота + "Омез®"; \* - різниця статистично достовірна у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ); # - різниця статистично достовірна у порівнянні з групою, яка отримувала "Омез®" ( $p < 0,05$ ).

У групі щурів, які отримували "Омез®", у слизовій оболонці товстої кишки спостерігалась змінена картина цитото-

пографії рецепторів лектинів у порівнянні з контрольною групою. Зв'язування рецепторів лектинів зі слизовою оболонкою при цьому було менш упорядковане. На поверхні епітеліоцитів слизової оболонки з'являються рецептори фукозоспецифічного лектину LABA при повній редукції рецепторів bDGal-специфічного лектину PNA. На відміну від контролю, для слизової оболонки щурів цієї групи характерна також гетерогенність сіалізації епітеліоцитів крипт. Використання методів лектинової гістохімії дало змогу оцінити розподіл рецепторів лектинів у слизовій оболонці товстої кишки при гіпергастринемії та підтвердити припущення щодо неопластичної природи виявлених змін.

Таблиця 1

Вплив гіпоацидності та її корекції мультипробіотиками і масляною кислотою на стан слизової оболонки товстої кишки щурів,  $M \pm SD$

Група	Тривалість введення, дні	Висота слизової оболонки, мкм	Площа поперечного перерізу епітеліоцитів, мкм <sup>2</sup>	Площа поперечного перерізу ядер епітеліоцитів, мкм <sup>2</sup>	Ядерно-цитоплазматичне співвідношення
Контроль	28	469,8 ± 15,0	95,6 ± 6,9	38,7 ± 3,9	0,41 ± 0,06
"Симбітер® ацидофільний"	14	471,7 ± 10,5	95,3 ± 8,2	40,8 ± 3,3	0,43 ± 0,03
	21	466,4 ± 12,7	93,3 ± 10,7	42,2 ± 4,0	0,46 ± 0,09
	28	468,6 ± 9,7 <sup>#</sup>	93,7 ± 6,9 <sup>#</sup>	40,5 ± 4,6 <sup>#</sup>	0,43 ± 0,06 <sup>#</sup>
"Омез®"	7	465,5 ± 14,2	94,3 ± 7,1	39,3 ± 4,8	0,42 ± 0,02
	14	470,6 ± 10,3	96,8 ± 7,4	37,0 ± 4,3	0,42 ± 0,03
	21	552,6 ± 13,1 <sup>*</sup>	110,1 ± 5,2 <sup>*</sup>	37,3 ± 3,8	0,34 ± 0,02 <sup>*</sup>
	28	597,9 ± 14,9 <sup>*</sup>	114,4 ± 6,2 <sup>*</sup>	34,3 ± 3,5 <sup>*</sup>	0,30 ± 0,04 <sup>*</sup>
"Симбітер® ацидофільний"	14	467,6 ± 10,2	94,1 ± 6,6	43,5 ± 4,7	0,47 ± 0,08
	21	470,1 ± 15,8	102,8 ± 9,2	46,2 ± 4,5 <sup>*</sup>	0,45 ± 0,03
"Омез®" + "Апібакт®"	28	472,1 ± 11,2 <sup>#</sup>	107,1 ± 8,5 <sup>*</sup>	44,9 ± 5,8 <sup>*</sup>	0,42 ± 0,06 <sup>#</sup>
"Апібакт®" + "Омез®"	28	482,4 ± 14,4 <sup>#</sup>	110,9 ± 9,0 <sup>*</sup>	46,1 ± 5,0 <sup>*</sup>	0,42 ± 0,07 <sup>#</sup>
"Симбітер® форте" + "Омез®"	28	473,3 ± 9,6 <sup>#</sup>	94,4 ± 10,1 <sup>#</sup>	40,7 ± 4,6 <sup>#</sup>	0,44 ± 0,07 <sup>#</sup>
Масляна кислота + "Омез®"	28	490,9 ± 18,6 <sup>#</sup>	111,8 ± 9,2 <sup>*</sup>	33,8 ± 4,3 <sup>*</sup>	0,34 ± 0,04 <sup>*</sup>

Примітка: # -  $p < 0,05$  у порівнянні з групою, яка отримувала "Омез®" протягом 28 днів; \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.

Бактеріологічні дослідження вмісту кишечника щурів з омега-разол-індукованою гіпергастринемією виявили негативні зміни його мікроекології, які полягали у дисбалансі між показниками умовно-патогенної та нормальної мікрофлори (табл. 2).

Введення мультипробіотика "Симбітер® ацидофільний" сприяє покращенню стану слизової оболонки товстої кишки, зумовленого тривалою гіпергастринемією. Так, у слизовій оболонці не відзначалося осередків гіперплазії. Морфометричні дослідження показали відновлення висоти слизової оболонки товстої кишки щурів і ядерно-цитоплазматичного співвідношення до контрольних значень та збільшення площі поперечного перерізу епітеліоцитів та їх ядер (табл. 1, рис. 1, 2).

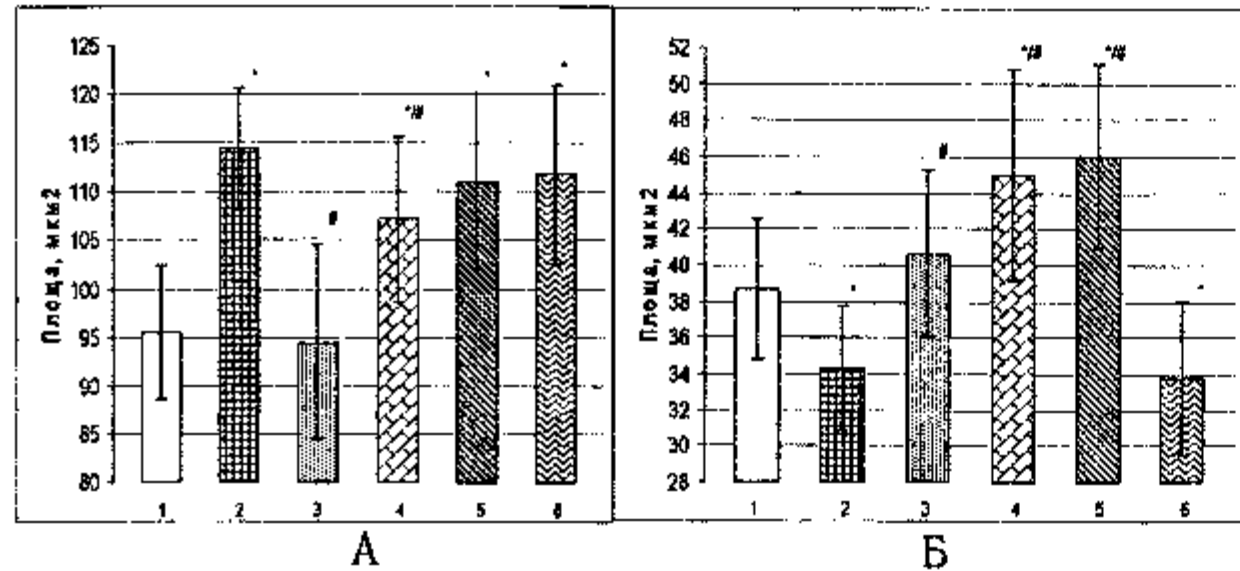


Рис. 2. Зміна площі поперечного перерізу епітеліоцитів (А) та їх ядер (Б) у слизовій оболонці товстої кишки щурів при введенні "Омезу®" і мультипробіотиків на фоні "Омезу®" протягом 28 днів,  $M \pm SD$ . 1 - контроль, 2 - "Омезу®", 3 - "Симбітер® форте"+"Омезу®", 4 - "Симбітер® ацидофільний"+"Омезу®", 5 - "Апібакт®"+"Омезу®", 6 - масляна кислота+"Омезу®"; \* - різниця статистично достовірна у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ); # - різниця статистично достовірна у порівнянні з групою, яка отримувала "Омезу®" ( $p < 0,05$ ).

А мікробіологічні дослідження, спрямовані на вивчення впливу "Симбітеру® ацидофільного" на стан мікробіоценозу кишечника щурів, свідчать про його здатність ефективно стабілізувати колонізаційну резистентність шлунку і кишечника та нормалізувати баланс між основними видами нормальної та умовно-патогенної мікрофлори (табл. 2).

При введенні мультипробіотика "Симбітер® ацидофільний" спостерігається збільшення загального рівня експресії рецепторів лектинів WGA, HPA та SNA, посилюється експресія рецепторів лектину PNA як у порівнянні з контролем, так і з групою, яка отримувала "Омезу®".

Вплив мультипробіотика "Симбітер® ацидофільний" на показники мікрофлори товстої кишки щурів,  $M \pm SD$

	а/п	Мікроорганізми	Контр. група КУО/см <sup>2</sup>	"Омезу®" КУО/см <sup>2</sup>	"Симбітер® ацидофільний" + "Омезу®" КУО/см <sup>2</sup>
Група щурів з нормальним станом мікрофлори		Кишкова паличка	7,3±0,03	3,6±0,04*	7,8±0,03**
		Біфідобактерії	9,0±0,02	4,6±0,03*	9,6±0,04**
		Лактобацили	7,5±0,03	5,1±0,04*	8,0±0,02**
Група щурів з умовно-патогенною мікрофлорою		Кишкова паличка зі змішаними ферментативними властивостями	3,0±0,02	6,8±0,05*	2,1±0,03**
		Кишкова паличка лактозонегативна	2,0±0,01	8,1±0,02*	1,9±0,02**
		Клебсієла	4,8±0,03	7,3±0,04*	4,8±0,04**
		Цитробактер	3,5±0,05	7,1±0,05*	2,9±0,05**
		Протей	4,3±0,03	6,3±0,02*	3,8±0,02**
		Ентеробактер	4,1±0,04	6,5±0,03*	3,9±0,03**
	0	Гафнія	3,4±0,03	7,0±0,04*	4,2±0,02**
	1	Едвардсієла	3,0±0,02	7,1±0,01*	2,9±0,03**
	2	Морганела	3,7±0,02	7,1±0,02*	3,8±0,02**
	3	Стафілокок золотистий	2,3±0,04	5,3±0,03*	2,2±0,04*
	4	Стафілокок епідермальний	4,9±0,01	5,1±0,05	4,1±0,05**
	5	Стафілокок сапрофітний	4,4±0,02	4,0±0,02	4,2±0,01**
	6	Ентерокок	6,3±0,04	3,4±0,03*	6,1±0,02**
	7	Гриби роду Candida	3,8±0,05	5,2±0,02*	3,4±0,03**
Група щурів з патогенною мікрофлорою	8	Кишкова паличка гемолітична	-	6,0±0,03	-
	9	Стафілокок епідермальний з гемолізом	-	5,2±0,04	-

Примітки: \* - різниця статистично достовірна у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ); # - різниця статистично достовірна у порівнянні з групою, яка отримувала "Омезу®" ( $p < 0,05$ ).

У епітеліоцитах поверхні слизової оболонки підсилюється експресія рецепторів лектинів PNA. Зв'язування рецепторів з лектином SNA дещо посилюється і нагадує таке у групі щурів з гіпергастринемією. Експресія рецептора лектину RCA у епітеліоцитах поверхні слизової оболонки зменшується як у порівнянні з контрольною групою, так і з групою, яка отримувала "Омезу®", що може свідчити про активацію апоптозу. При введенні щурам мультипробіотика "Апібакт®" цитотопографія

рецепторів лектинів наближалася до такої у контрольній групі, найбільш виражений ступінь зв'язування мали лектини WGA та HPA. Для цієї групи характерна поява зв'язування залишків 2,6-нейрамової кислоти лектином SNA, зумовлена їх демаскуванням після втрати клітинною поверхнею більших глікокон'югатів, які їх екранують, а не синтезом *de novo*, про що свідчать дослідження по експериментальній індукції апоптозу [Raporoff, Le Pendu, 1999]. При цьому припускається, що індукції апоптозу передують гіперекспресія фукозилізованих структур клітинної поверхні, яка зумовлює уповільнення розвитку апоптотичного процесу, а при прогресуванні апоптотичних змін вони втрачаються. Подальше формування апоптотичних тілець супроводжується втратою великих глікокон'югатів з поверхні, і відкриття при цьому залишків манози та галактози полегшує поглинання їх фагоцитами, покращуючи доступ їх мембрани до фосфатидилсеринових, сіалоглікопротеїнових рецепторів та рецепторів манози/фукози на поверхні фагоцитів.

Аналіз отриманих даних показав, що гіпоацидність, зумовлена 28-денним введенням щурам "Омезу®", спричиняє розвиток осередків гіперплазії поблизу верхівок крипт у слизовій оболонці товстої кишки, а також викликає збільшення висоти слизової оболонки на 27,3%, площі поперечного перерізу стовбчастих епітеліоцитів на 19,7% і зменшення площі поперечного перерізу ядер епітеліоцитів на 11,4% та ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 26,5% у порівнянні з контролем. У 70% щурів відмічено дефіцит нормальної мікрофлори, зареєстровано збільшення кількості стафілококів та ентеробактерій роду *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, а також грибів роду *Candida*. Встановлено тенденцію до зниження кількісних показників висіву нормальної кишкової палички і ентерококу та збільшення кількості кишкової палички з гемолітичними властивостями.

Введення мультипробіотика "Симбітер® ацидофільний" одночасно з "Омезом®" протягом 28 днів дало змогу запобігти розвитку осередків гіперплазії у слизовій оболонці у порівнянні з групою щурів, які отримували "Омез®" протягом такого ж періоду часу. При цьому спостерігалось відновлення мікробіоценозу кишечника, а також зменшення висоти слизової обо-

лонки, площі поперечного перерізу стовбчастих епітеліоцитів, збільшення площі поперечного перерізу їх ядер і збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

Введення мультипробіотика "Апібакт®" та "Симбітер® форте" одночасно з "Омезом®" протягом 28 днів запобігало розвитку змін у слизовій оболонці у дещо меншій мірі, ніж введення мультипробіотика "Симбітер® ацидофільний".

При введенні масляної кислоти одночасно з "Омезом®" протягом 28 днів лише висота слизової оболонки достовірно знизилася у порівнянні з групою, яка отримувала "Омез®" протягом такого ж періоду часу. Інші показники залишилися на рівні групи, яка отримувала "Омез®" протягом 28 днів.

За допомогою методів лектинової гістохімії встановлено, що при розвитку гіпергастринемії відбувається зміна експресії рецепторів лектинів на поверхні плазмолем, що свідчить про перерозподіл вуглеводних рецепторів, властивий процесам онкотрансформації. Зокрема, виявлено посилення експресії рецепторів лектину золотого дощу звичайного (LABA, специфічний до  $\alpha$ LFuc), лектину арахісу (PNA, специфічний до  $\beta$ DGal та NAcDGal), лектину зародків пшениці (WGA, специфічний до NAcDGlc та NAcNeu) та лектину бузини чорної (SNA, специфічний до DGal та NacNeu) у епітеліоцитах слизової оболонки групи щурів з гіпоацидністю. При введенні щурам мультипробіотиків "Симбітер® ацидофільний" і "Апібакт®" одночасно з "Омезом®" топографія рецепторів лектинів наблизилася до норми.

Таким чином, мультипробіотики є дієвим засобом, що запобігає викликаним гіпергастринемією структурно-функціональним змінам у товстому кишечнику.

#### Висновки

1. Гіпоацидність призводить до розвитку запальних процесів та до появи осередків гіперплазії у слизовій оболонці товстої кишки. Відбувається перерозподіл вуглеводних рецепторів, притаманний процесам онкотрансформації. Змінюється співвідношення нормальної, умовно-патогенної і патогенної мікрофлори кишечника.

2. Мультипробіотики значною мірою запобігають морфофункціональним змінам у слизовій оболонці товстого кишечни-

ка, спровокованим введенням "Омез®"у, про що свідчать як морфометричні показники, так і топографія рецепторів лектинів.

3. Масляна кислота має значно меншу ефективність, ніж мультипробіотики.

#### Література

1. *Inactivating cholecystokinin-2 receptor inhibits progastrin-dependent colonic crypt fission, proliferation and colorectal cancer in mice / G. Jin [et al.] // The journal of clinical investigation. - 2009. - vol. 119, № 9. - P. 2691-2701.*
2. *Overexpression of glycine-extended gastrin in transgenic mice results in increased colonic proliferation / T. J. Koh [et al.] // The journal of clinical investigation. - 1999. - vol. 103, № 8. - P. 1119-1126.*
3. *COOH-terminal 26-amino acid residues of progastrin are sufficient for stimulation of mitosis in murine colonic epithelium in vivo / P. D. Ottewell [et al.] // American journal of physiology - Gastrointestinal and liver physiology. - 2005. - № 288. - P.541-549.*
4. *Rectal cell proliferation and colon cancer risk in patients with hypergastrinaemia / M. Renga [et al.] // Gut. - 1997. - Vol. 41. - P. 330-332.*
5. Яценко А. М. Лектини як гістохімічні маркери в нормі і патології: автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.03.09 / А. М. Яценко ; Національний медичний ун-т ім. О.О. Богомольця. - Київ, 2004. - 36 с.
6. *Bur M. Lectin binding to human gastric adenocarcinomas and adjacent tissues / M. Bur, W. A. Franklin // American journal of pathology. - 1985. - № 199. - P. 279-287.*
7. *Moore R. Differences in cellular glycoconjugates of quiescent, inflamed, and neoplastic colonic epithelium in colitis and cancer-prone tamarins / R. Moore, N. King, J. Alroy // American J. of pathology. - 1988. - Vol. 131, № 3. - P. 484-489.*
8. *Expression of  $\alpha$ 2,6-linked sialic acid residues in neoplastic but not in normal human colonic mucosa / T. Sata [et al.] // American J. of pathology. - 1991. - Vol. 139, № 6. - P.1435-1448.*

9. *Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood / J. H. Cummings [et al.] // Gut. - 1987. - Vol. 28. - P. 1221-1227.*

10. *Donaldson M. S. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet / M. S. Donaldson // Nutrition journal. - 2004. - Vol. 3, № 19. - P. 17-38.*

11. Киселев С. А. Пробиотики: новая стратегия лечения дисбактериоза кишечника / С. А. Киселев // Качество жизни. Медицина. - 2004. - № 2. - С. 32-39.

12. Андреева И. В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике / И. В. Андреева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2006. - Т. 8, № 2. - С. 151-172.

13. Применение мультипробиотика "Симбитер концентрированный" в лечении больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Н. В. Харченко [и др.] // Здоровье женщины. - 2003. - Т. 2, № 14. - С. 102-108.

14. Крамарев С. А. Эффективность мультипробиотика "Симбитер" и кисломолочного продукта "Симбивит" при кишечных инфекциях у детей / С.А. Крамарев, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. - 2003. - Т. 3, № 15. - С. 129-132.

16. Луцук А. Д. Лектины в гистохимии / А. Д. Луцук, Е. С. Детьок, М. Д. Луцук. - Л.: Вища школа, 1989. - 144 с.

#### Резюме

**Радчук О.М., Рибальченко В.К., Карпезо Н.О.** Мультипробіотики як засіб профілактики морфо-функціональних змін у товстому кишечнику щурів за умов гіпергастринемії.

Досліджено морфологічні зміни у слизовій оболонці товстого кишечника щурів за умов тривалої гіпергастринемії, а також вплив мультипробіотиків та масляної кислоти на слизову оболонку. Показано розвиток запальних і гіперпластичних процесів у слизовій оболонці товстого кишечника і зміни мікробіоценоза кишечника за умов гіпергастринемії. Використовуючи гістологічні методи, лектинову гістохімію і мікробіологічний аналіз, встановлено профілактичну дію мультипробіотиків відносно гіперпластичних змін слизової оболонки кишечника, викликаних гіпергастринемією.

**Ключові слова:** слизова оболонка товстої кишки, тривала гіпергастринемія, мультипробіотики, масляна кислота, рецептори лектинів, мікробіоценоз.

## Резюме

**Радчук О.М., Рибальченко В.К., Карпезо Н.А.** *Мультипробиотики как средство профилактики морфо-функциональных изменений в толстом кишечнике крыс при гипергастринемии.*

Изучены морфологические изменения в слизистой оболочке толстой кишки крыс при длительной гипергастринемии, а также влияние мультипробиотиков и масляной кислоты на слизистую оболочку. Показано развитие воспалительных и гиперпластических процессов в слизистой оболочке толстого кишечника и изменения микробиоценоза кишечника при гипергастринемии. Используя гистологические методы, лектиновую гистохимию и микробиологический анализ, установлено профилактическое действие мультипробиотиков относительно гиперпластических изменений слизистой оболочки кишечника, вызванных гипергастринемией.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка толстой кишки, длительная гипергастринемия, мультипробиотики, масляная кислота, рецепторы лектинов, микробиоценоз.

## Summary

**Radchuk O.M., Rybalchenko V.K., Karpezo N.O.** *Multiprobitics as prophylactic drug of the rat's colonic mucous coat's morphological alterations under hypergastrinaemia.*

There were investigated the dynamics of morpho-functional changes in the mucous coat of the rat's colon under long-lasting hypergastrinaemia and the influence of multiprobitics and butyric acid. There were detected the development of inflammatory and hyperplastic processes in colonic mucous coat and in colonic microbiocoenosis under hypergastrinaemia. Using the hystology, lectin hystochemistry and microbiologic analyses it was established the prophylactic action of multiprobitics according to hyperplastic alterations of the mucous coat provoked by hypergastrinaemia.

**Key words:** colonic mucous coat, long-lasting hypergastrinaemia, multiprobitics, butyric acid, lectin receptors, microbiocoenosis.

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

УДК 612.398.131

**ПОЛІПЛАТИЛЛЕН І НИЗЬКОДОЗОВЕ  
ГАММА-ОПРОМІНЕННЯ:  
СИНЕРГІСТИ ЧИ АНТАГОНІСТИ?**

**Г.Г. Репецька, Вол.І. Малюк, Вік.І. Малюк, С.О.  
Аверіна, Т.В. Рибальченко, М.В. Макаренко,  
І.В.Малюк**

*Київський національний університет ім. Тараса Шевченка  
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця  
(Київ)*

## Вступ

Поліплатиллен® - оригінальний протипухлинний препарат на ДНК-носії. Він розроблений вченими Українського НДІ онкології та радіології [1-3]. Впроваджений в практику комплексного лікування онкологічних хворих з метастатичними ускладненнями [4]. Препарат поліплатиллен зареєстрований і затверджений МОЗ України від 27.08.2004 №426 свідоцтво на лікарський засіб № UA 1774/01/01. Рішення про перереєстрацію затверджене наказом МОЗ України від 25.08.2009 року № 627. Препарат також зареєстрований в Таджикистані [5]. Поліплатиллен виробляється фірмою PLATOS PHARMA в Україні.

За даними клінічних досліджень, досягнуті позитивні результати при застосуванні поліплатиллену при пухлинах різної локалізації (мозок, голова та шия, легені, шлунково-кишковий тракт, печінка [6-12]).

За узагальненими даними вищенаведених клінічних досліджень, в результаті лікування завдяки застосуванню поліплатиллену вдалося досягти об'єктивного ефекту (повна та часткова ремісія) у 55% хворих, у 35 % вдалося досягти стабілізації процесу. Відомо, що для онкостатиків нерідкою є наявність радіосенсибілізуючих властивостей. Значна кількість хімічних речовин можуть проявляти як радіосенсибілізуючі, так і радіопротекторні властивості в залежності від умов опромінення [13]. Такі подвійні властивості проявляє й диспла-