

М.Я. Співак, Л.М. Лазаренко, Т.М. Фалалєєва, О.В. Вірченко, К.С. Непорада

## Профілактична дія пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB на стресіндуковані ураження в слизовій оболонці шлунка щурів

*Вивчали вплив пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB та їхньої суміші на ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка щурів (СОШ), викликані водно-імобілізаційним стресом. Встановлено, що окреме профілактичне введення впродовж 14 діб штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB не впливало на ураженість СОШ, викликану стресом. Проте профілактичне введення їхньої суміші було ефективним у захисті СОШ від уражень. Одним з механізмів гастропротекторної дії пробіотичних бактерій *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB є попередження деградації слизового бар'єру шлунка, що виявлялося у зменшенні вмісту вільних фукози та гексуронових кислот у СОШ. Отримані результати є експериментальним підтвердженням доцільності застосування пробіотиків для профілактики стресіндукованих уражень СОШ.*  
*Ключові слова:* нормофлора, пробіотики, виразкова хвороба шлунка.

### ВСТУП

У функціонуванні та підтриманні гомеостазу шлунково-кишкового тракту важлива нормофлора. Більшість повідомлень стосуються мікробіоценозів товстого кишечника, який є основним резервуаром симбіотичних бактерій людини вцілому і травного тракту зокрема [18]. Симбіотична мікрофлора товстокишкового біотопу переважно представлена грампозитивними та грамнегативними анаеробними сахаролітичними бактеріями (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*) [11]. Що стосується мікробіоценозу шлунка, то тривалий час вважалося, що в нормі він повинен бути стерильним, беручи до уваги високу концентрацію соляної кислоти та протеолітичних ферментів. І тільки після відкриття *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) питанням мікробної екології верхніх відділів травного тракту стали приділяти більшу увагу.

*H.pylori* є головною причиною хронічного гастриту, фактором ризику розвитку

пептичної виразки і раку шлунка [16]. Нині для їхньої ерадикації застосовують антибіотикотерапію, яка порушує нормофлору шлунково-кишкового тракту, для відновлення якої застосовують пробіотики. Останні являють собою препарати на основі живих клітин симбіотичної мікрофлори. Пробіотичні бактерії не лише відновлюють мікробіоценоз травного тракту, а і проявляють антагоністичні взаємодії з бактеріями *H.pylori*. З використанням гістологічних і мікробіологічних методів показано, що за умов норми в слизовій оболонці шлунка (СОШ) здатні колонізуватися до 30 видів мікроорганізмів, серед яких домінуючими є кислоторезистентні штами *Lactobacillus*. Було виявлено їхню здатність пригнічувати уреазну активність, ріст бактерій *H.pylori* та знижувати запалення в СОШ, викликане ними. Хоча введення лише пробіотиків самостійно не призводило до ерадикації *H.pylori*, в літературі є дані, що при включенні їх у схему лікування інфекції *H.pylori* (антибіотики разом з інгібіторами

протонної помпи) був отриманий кращий терапевтичний ефект [15, 26]. Плацебо-контрольоване, подвійне сліпе рандомізоване дослідження показало, що включення пробіотиків *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99 and *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS не вплинуло на частоту появи нових чи посилення наявних симптомів під час ерадикації *H. pylori*, проте значущо зменшило загальну оцінку негативних симптомів, викликаних цими бактеріями [12].

Сучасні наукові дослідження встановили гастропротекторні властивості пробіотиків при експериментальному виразкоутворенні [12–14, 21]. Хоча на сьогодні антисекреторні препарати залишаються золотим стандартом у профілактиці та лікуванні виразки шлунка, проте частина пацієнтів нечутлива до них або страждає від рецидивів та ускладнень навіть після повного виліковування [25]. Тому дійсно пошук нетоксичних препаратів природного походження, які мають антивиразкову активність, а також виявлення механізмів їхньої дії є надзвичайно актуальними.

У механізмах підтримання гомеостазу СОШ важливу роль відіграє збереження структури колагенових і неколагенових білків слизу. Біохімічною основою слизового бар'єру шлунка є протективні білки: нейтральні та кислі глікопротеїни, глікозаміноглікани, колагенові білки. За умов дії стресу руйнується слизовий бар'єр, що виявляється у зростанні концентрації вільного оксипроліну, фукози, гексуринових кислот [10, 22].

Дослідженнями різних авторів показано, що пробіотики здатні підтримувати сталість слизового бар'єру. Caballero-Franco і співавт. [8] встановили, що пробіотична суміш VSL#3 посилює експресію білків слизу в товстому кишечнику, особливо це стосується білка MUC 2. Otte і співавт. [18] показали зростання експресії білків MUC2, MUC3 та MUC5AC при інкубації епітеліальних клітин з пробіотичною сумішшю VSL#3 та *Escherichia coli* штаму Nissle. На лініях епітеліальних клітин

*Streptococcus thermophilus* і *Lactobacillus acidophilus* виявилися ефективними у захисті структур цитоскелета та щільних контактів через підтримання експресії актину та білка щільних контактів ZO-1 та посилення експресії білків актиніну та оклюдину [17]. Інші автори повідомляють про відновлення структури епітеліально-слизового бар'єру при введенні мультипробіотика «Симбітер ацидофільний концентрований» за умов гіпоацидності шлункового соку у тканині пародонта [2] та СОШ [1]. Ці дані стосуються дії пробіотиків на епітеліальні клітини товстого кишечника та слизово-епітеліальний бар'єр шлунка за умов гіпоацидності, тому нами був оцінений вплив пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB та їхньої суміші на стан слизового бар'єру шлунка після нанесення стресу за вмістом вільних оксипроліну, фукози та гексуринових кислот у СОШ.

Враховуючи вищенаведене, метою нашої роботи було оцінити характер ерозивно-виразкових уражень СОШ щурів, а також стан слизового бар'єру за умов нанесення стресу та 14-добового профілактичного введення пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB та їхньої суміші.

## МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 28 білих нелінійних щурах-самцях масою 200–250 г з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [19]. Тварин утримували в умовах віварію на стандартному харчовому раціоні. Всі тварини, відібрані для експерименту, були піддані ветеринарному огляду, акліматизації протягом 5 діб, після чого розділені методом рандомізації на групи, пронумеровані і відповідним чином позначені.

Для вивчення профілактичної дії пробіотиків на стресіндуковане виразкоутворення

тварини були поділені на 5 груп по 7 щурів в кожній. Щури 1-ї групи були інтактними. Щурам 2-ї групи (стрес-контроль) один раз на добу інтрагастрально вводили водопровідну дехлоровану воду (плацебо) об'ємом 0,25 мл/100 г маси щура впродовж 14 діб. Щури 3-, 4- та 5-ї груп отримували впродовж 14 діб пробіотичні штами роду *Bifidobacterium*: 3-тя і 4-та групи – водний розчин *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г відповідно), 5-та – водний розчин їх суміші (1:1) в такій самій концентрації. Ліофілізовані пробіотики були розведені у воді з розрахунку 0,25 мл/100 г. Через 14 діб після закінчення введення пробіотичних штамів за добу до нанесення стресу щурів 2–5-ї груп не годували (харчова депривація), але вони мали вільний доступ до води. Щоб отримати ерозивно-виразкові ураження СОШ у щурів цих груп застосовували модель 3-годинного водно-імобілізаційного стресу [23, 24]. Для

імобілізації щурів поміщали в металеві перфоровані камери, які опускали вертикально у воду на 3 год так, щоб рівень води сягав яремної ямки щура. Температура води становила 22–23°C. Після стресу тварин виводили з експерименту за допомогою цервікальної дислокації. З черевної порожнини діставали шлунок, розрізали його по малій кривизні, вивертали слизовою назовні, ретельно промивали фізіологічним розчином. Після чого досліджували стан СОШ за допомогою гастроскопа і оцінювали характер гострих уражень: обраховували площу та кількість ерозивно-виразкових уражень та інтенсивність крововиливів у балах (0 – відсутні крововиливи, 1 – 1-2 точкових крововиливи, 2 – 3,4 точкових крововиливи, 3 – понад 4 точкових крововиливів, 4 – 1-2 масивних крововиливи, 5 – більше ніж 2 масивні крововиливи), а також розраховували середній розмір одного ураження за формулою:

$$\text{Середня площа одного ураження} = \frac{\text{Сумарна площа уражень в шлунку щура}}{\text{Кількість уражень в шлунку щура}}$$

У гомогенаті СОШ визначали вміст (у мікромолях на 1 г) вільних оксипроліну [3], фукози [5] і гексуринових кислот [4].

Статистичну обробку результатів здійснювали у пакеті програм “Statistica 8.0”. Для аналізу виду їхнього розподілу був використаний W критерій Шапіро-Уїлка. Оскільки частина отриманих значень була розподілена за нормальним законом, а частина – ні, то були використані як параметричні, так і непараметричні методи порівняння вибірок. Для статистичної обробки параметричних результатів був використаний критерій Левана для оцінки рівності дисперсій і критерій t Ст'юдента для незалежних вибірок. Порівняння непараметричних результатів проводили за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Розраховували середнє значення (M), стандартну похибку середнього (m) і стандартне квадратичне відхилення (SD) для значень, розподілених за нормальним законом, а медіану (Me) і нижній та верхній

квартилі для непараметричних. Значущими вважали відмінності при  $P \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після нанесення 3-годинного ВІС у СОШ щурів контрольної групи з'являлися численні ерозивно-виразкові ураження сумарною площею 16[14,5; 18,9] мм<sup>2</sup> на один шлунок (рис. 1,а). Кількість уражень становила 25[17; 34] на один шлунок (див. рис. 1,б), середня площа одного ураження – 0,69[0,56; 0,8] мм<sup>2</sup>, інтенсивність крововиливів у шлунку – 4[4;5] бали (рис. 2).

Встановлено, що введення штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB впродовж 14 діб до нанесення стресу не призводило до статистично значущих змін у розмірах ерозивно-виразкових уражень, їх кількості та інтенсивності крововиливів (див. рис. 1, рис. 2). При цьому суміш двох штамів (1:1) виявила гастропротекторні властивості. Так, значно зменшилася сумарна площа уражень

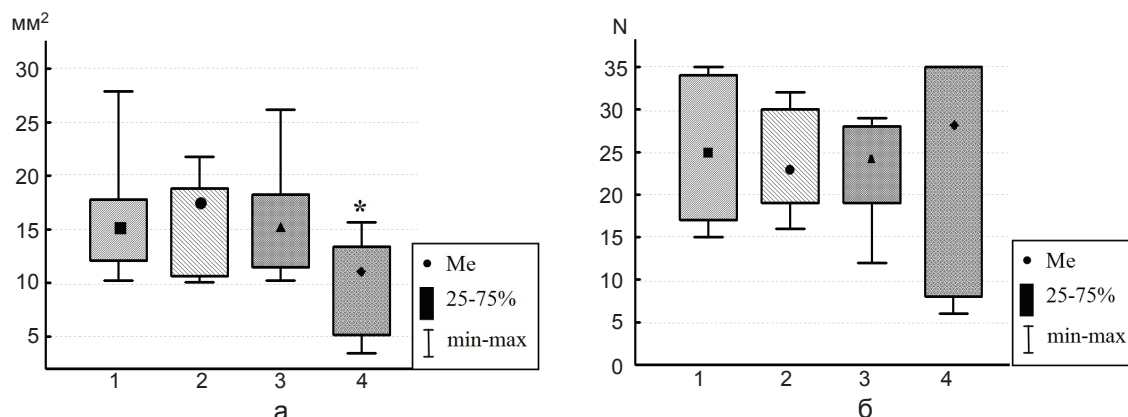


Рис. 1. Вплив профілактичного введення впродовж 14 діб пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г), ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г) та їхньої суміші (1:1) ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г) на площу (а) та кількість (б) ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка щурів, викликаних водно-імобілізаційним стресом (n=7): 1 – плацебо; 2 – *Bifidobacterium animalis* VKL; 3 – *Bifidobacterium animalis* VKB; 4 – суміш штамів. \*P<0,05 порівняно з контрольною групою

на 27 % (P<0,05) порівняно з контрольною групою тварин (див. рис. 1,а). Пробиотична суміш *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB не вплинула на кількість ерозивно-виразкових уражень у СОШ щурів (див. рис. 1,б), при цьому середній розмір одного ураження істотно зменшився під впливом цієї комбінації пробіотичних штамів на 30 % (P<0,05) порівняно з контролем. Також був виявлений профілактичний ефект суміші пробіотиків на утворення крововиливів у СОШ, інтенсивність яких знижувалася під впливом пробіотичних бактерій на 50 % (P<0,05; див. рис. 2). Отримані результати свідчать про те, що сумарна площа уражень у СОШ знижується під впливом цих штамів не за рахунок зменшення їх кількості, а через зменшення площі кожного окремого ураження.

Таким чином, профілактичне введення впродовж 14 діб суміші двох пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB певною мірою захищає СОШ від ерозивно-виразкових уражень та зменшує інтенсивність крововиливів, зумовлених дією стресу.

Гастропротекторна дія пробіотиків може здійснюватися через різні механізми. За даними Konturek і співавт. [12] позитивний їх вплив (*Escherichia coli* штаму Nissle, *Lactobacillus acidophilus* R0052 і *Lactobacillus rhamnosus* R0011)) на гоєння

уражень СОШ реалізується завдяки протизапальним, антиапоптотичним і вазодилаторним властивостям. Автори зазначають, що введення пробіотиків стимулює синтез простагландину  $E_2$ , який забезпечує захист від уражень СОШ, а також пригнічує експресію прозапального фактора некрозу пухлин  $\alpha$  [12]. В іншій роботі Konturek і співавт. [13] показали, що пробіотична бактерія *Escherichia coli* штаму Nissle 1917 чинить гастропротектор-

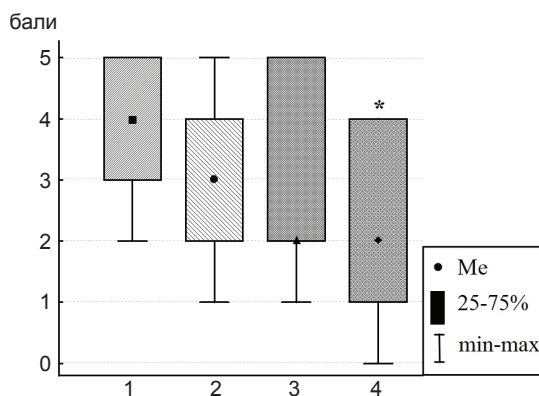


Рис. 2. Інтенсивність крововиливів, викликаних водно-імобілізаційним стресом, в слизовій оболонці шлунка щурів при профілактичному введенні впродовж 14 діб пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г), ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г) та їхньої суміші (1:1) ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г), (n=7): 1 – плацебо; 2 – *Bifidobacterium animalis* VKL; 3 – *Bifidobacterium animalis* VKB; 4 – суміш штамів. \*P<0,05 порівняно з контрольною групою



ний вплив, і виявили залучення у механізми гастропротекції простагландинів, оксиду азоту, капсаїцин-чутливих сенсорних волокон. Також було показано зростання після стресу у тварин, яким вводили пробіотик, експресії білка теплового шоку HSP70 і греліну, які виявляють гастропротекторні властивості, і зниження експресії IL-1 $\beta$ , порівняно з тваринами, яким вводили фізіологічний розчин. В роботі Lam і співавт. [14] було встановлено, що введення *Lactobacillus rhamnosus* стимулює експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF) і посилює рівень фосфорилування епідермального фактора росту (EGF). Крім цього спостерігалася підвищена експресія орнітин-декарбоксилази і антиапоптичного білка Bcl-2. Отже, *L. rhamnosus* покращує лікування виразкових уражень СОШ через зменшення апоптозу клітин відносно проліферації і через стимуляцію ангиогенезу в стінці шлунка [14]. Senol і співавт. [21] показали, що пробіотична суміш із 13 штамів бактерій здійснює профілактичний вплив на ерозивно-виразкові ураження в СОШ шурів, викликані введенням аспірину. Дослідники виявили зростання під впливом пробіотиків концентрації секреторного імуноглобуліну А в СОШ шурів та зниження концентрації продукту перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду.

Також слід відзначити важливість прямого імуномодулювального впливу пробіотичних бактерій. Гіперактивація імунної системи під час дії надмірного стресу призводить до посилення викиду кортикостероїдів, які збільшують ураження в СОШ [6, 7, 20]. Пробіотичні бактерії стимулюють утворення антизапальних цитокінів (інтерлейкіну 10, фактора росту пухлин  $\beta$ ), що забезпечує зменшення активації імунної системи і попереджує розвиток ерозивно-виразкових уражень у СОШ [9].

Нами був досліджений як можливий механізм захисної дії пробіотичних штамів у шлунку їхній вплив на стан слизово-епітеліального бар'єру. Показано, що після дії стресу в тканині СОШ вміст вільного окси-

проліну зростав на 49,2% ( $P<0,001$ ) порівняно з інтактним контролем, що свідчить про активацію колагенолітичних процесів у СОШ (рис. 3,а). При введенні пробіотичних штамів та їхньої суміші вміст вільного оксипроліну у СОШ значно не змінювалася порівняно зі стрес-контролем.

Стрес приводив до збільшення вмісту вільної фукози в слизовому бар'єрі на 33,1 % ( $P<0,001$ ) порівняно з інтактними тваринами (див. рис. 3,б). При введенні окремих пробіотичних штамів концентрація вільної фукози значущо не відрізнялася від значення показника у групі, що отримувала плацебо. Введення суміші *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB призводило до статистично значущого зменшення вмісту вільної фукози в пристінковому слизі на 10% ( $P<0,05$ ) порівняно з групою стрес-контролю (див. рис. 3,б). Отже, пробіотична суміш запобігає деградації фукопротеїнів сполучної тканини слизово-епітеліального бар'єру шлунку за умов нанесення стресу.

Після дії стресу вміст вільних гексуронових кислот у пристінковому слизі шлунка зростав на 61 % ( $P<0,001$ ) порівняно з інтактним контролем (див. рис. 3,в). При профілактичному введенні пробіотичних штамів цей показник значно зменшувався порівняно з щурами, яким вводили плацебо, на 20 % ( $P<0,01$ ), 22,1 % ( $P<0,001$ ) та 22,5 % ( $P<0,01$ ) відповідно при введенні *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB та їхньої суміші (див. рис. 3,в). Ці результати свідчать, що окремі штами бактерій так само ефективно захищали СОШ від деградації глікозаміногліканів, як і їхня суміш. Таким чином, пробіотичні бактерії *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB здійснювали найбільш істотний профілактичний вплив на вміст гексуронових кислот в слизовому бар'єрі порівняно з впливом на вміст вільних оксипроліну та фукози.

Отже, профілактичне введення *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB впродовж 14 діб попереджувало деполімеризацію фукопротеїнів сполучної тканини та протективних

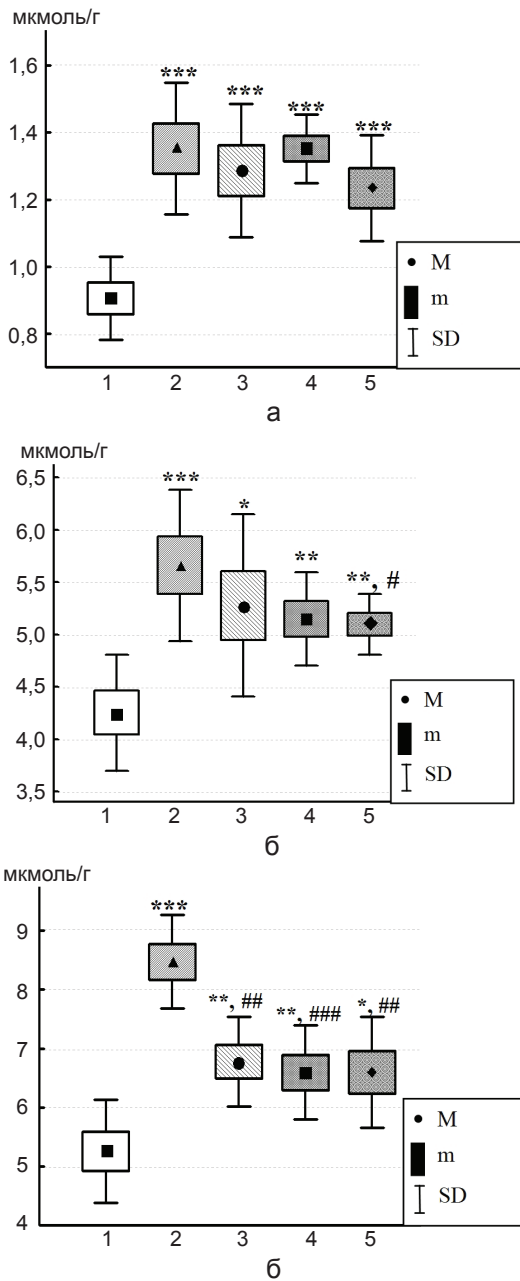


Рис. 3. Вплив вільних оксипроліну (а), фукози (б) і гексуронових кислот (в) у пристінковому слизі шлунку після водно-імобілізаційного стресу за умов профілактичного введення впродовж 14 діб пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г), ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г) та їхньої суміші (1:1) ( $3,2 \cdot 10^9$  КУО/100 г), (n=7): 1 – інтактний контроль; 2 – плацебо; 3 – *Bifidobacterium animalis* VKL; 4 – *Bifidobacterium animalis* VKB; 5 – суміш штамів. \*, \*\*, \*\*\*  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$  відповідно відносно інтактного контролю, #, ##, ###  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$  відповідно відносно групи щурів, яким вводили плацебо

білків пристінкового слизу, свідченням чого є зменшення концентрації вільної фукози та гексуронових кислот відповідно. При цьому слизовий бар'єр не був відновлений до показників інтактного контролю, що узгоджується з даними макроскопічного аналізу СОШ. При оцінці характеру уражень значущий гастропротекторний вплив був виявлений у групі щурів, яким вводили суміш *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB. Біохімічний аналіз СОШ показав також найбільш ефективний гастропротекторний вплив суміші пробіотиків, при цьому також виявив профілактичну дію окремих штамів.

Таким чином, отримані результати свідчать, що одним з механізмів гастропротекторної дії пробіотичних бактерій *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB є їхній вплив на слизовий бар'єр у шлунку.

## ВИСНОВОК

1. Профілактичне введення впродовж 14 діб суміші двох пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB захищає СОШ від ерозивно-виразкових уражень і зменшує інтенсивність крововиливів, зумовлених дією стресу, а також попереджує деполімеризацію фукопротеїнів сполучної тканини та протективних білків пристінкового слизу, свідченням чого є зменшення відповідно концентрації вільної фукози та гексуронових кислот.

2. Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням можливості застосування пробіотикотерапії для профілактики стресіндукованих уражень СОШ.

**Н.Я. Спивак, Л.М. Лазаренко, Т.М. Фалалеева, А.В. Вирченко, К.С. Непорада**

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ *BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS* VKL И VKB НА СТРЕССИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА КРЫС

Изучали влияние пробиотических штаммов *Bifidobacterium animalis* VKL и VKB и ихней смеси на эрозивно-язвенные

поражения слизистой оболочки желудка крыс (СОЖ), вызванные водно-иммобилизационным стрессом. Установлено, что отдельное профилактическое введение в течение 14 сут штаммов *Bifidobacterium animalis* VKL и VKB не влияло на поражения СОЖ, вызванные стрессом. Тем не менее профилактическое введение их смеси было эффективным в защите СОЖ от поражений. Одним из механизмов гастропротекторного действия пробиотических бактерий является предотвращение деградации слизистого барьера желудка, что проявлялось в уменьшении содержания свободных фукозы и гексуроновых кислот в СОЖ. Полученные результаты есть экспериментальным подтверждением целесообразности применения пробиотиков для профилактики стрессиндуцированных поражений СОЖ. Ключевые слова: нормофлора, пробиотики, язвенная болезнь желудка.

**M. Ya. Spivak, L.M. Lazarenko, T.M. Falalyeyeva, O.V. Virchenko, K.S. Neporada**

# **PROPHYLACTIC INFLUENCE OF PROBIOTIC STRAINS BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS VKL AND VKB ON STRESS-INDUCED LESIONS IN THE GASTRIC MUCOSA OF RATS**

It was investigated the effect of probiotic strains *Bifidobacterium animalis* VKL and VKB and their mixture on erosive and ulcerative lesions in the gastric mucosa (GM) of rats induced by water immersion restraint stress. It was found that separate prophylactic introduction for 14 days of *Bifidobacterium animalis* VKL or *Bifidobacterium animalis* VKB didn't protect the GM from erosive and ulcerative lesions induced by stress. Contrary prophylactic introduction of *Bifidobacterium animalis* VKL and VKB mixture has been effective in protecting the GM from the lesions. One of the mechanisms of the gastroprotection of these probiotic strains is prevention of mucus barrier from degradation, which was evident in decrease of free fucose and hexuronic acids content. These results confirm the expediency of probiotics use for the prevention of stress-induced lesions in the GM.

Key words: normal flora, probiotics, gastric ulcer.

*D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology  
National Academy of Science of Ukraine, Kyiv;*

*Kyiv Taras Shevchenko National University;*

*Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava*

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Абдулахад К., Фалалєєва Т., Кухарський В., Прибитько І., Толстанов Г., Берегова Т. Вплив тривалої гіпоацидності шлункового соку на морфофункціональний стан органів травлення та його корекція мультипробіотиками групи «Симбітер» // Вісн. Київ. нац. ун-ту ім. Тараса Шевченка. Проблеми регуляції фізіологічних

- функцій. – 2012. – № 15. – С.4–8.
2. Манько А.М., Берегова Т.В., Непорада К.С. Вплив мультипробіотика Симбітеру ацидофільного на патологічні зміни у кістковій тканині пародонта при гіпоацидності // Фізіол. журн. – 2011. – 57, № 6. – С.80–84.
3. Тетянець С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1985. – №1 – С.61–62.
4. Шараев П.Н. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях // Там же. – 1987. – № 5 – С.530–532.
5. Шараев П.Н., Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р. Метод определения фукозы, не связанной с белками // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – №4 – С.17–18.
6. Berkenbosch F., van Oers J., del Rey A., Tilders F., Besedovsky H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1 // Science. – 1987. – 238, № 4826. – P.524–526.
7. Bernton E.W., Beach J.E., Holaday J.W., Smallridge R.C., Fein H.G. Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells // Ibid. – P.519–521.
8. Caballero-Franco C., Keller K., De Simone C., Chadee K. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007. – 292, № 1. – P.G315–322.
9. Chen L.L., Wang X.H., Cui Y., Zhang J., Ouyang C.H., Lu F.G. Therapeutic effects of four strains of probiotics on experimental colitis in mice // World J. Gastroenterol. – 2009. – 15, № 3. – P.321–327.
10. Hasebe T. Collagen and collagenase in ulcer tissue-2. Restraint and water immersion induced gastric lesions and effects of cimetidine and misoprostol // Tokai. J. Exp. Clin. Med. – 1987. – 12, № 3. – P.181–190.
11. Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles // Gut. – 2001. – 48, № 2. – P.198–205.
12. Konturek P.C., Brzozowski T., Löffler K., Burnat G., Konturek S.J. Gastroprotective effects of probiotics: myth or reality? // Fiziol. Zh. – 5th international symposium on cell/tissue injury and cytoprotection/organoprotection (Yalta, Ukraine, September 17–19 2008). – 2009 – 55, №1. – P.85.
13. Konturek P.C., Sliwowski Z., Koziel J., Ptak-Belowska A., Burnat G., Brzozowski T., Konturek S.J. Probiotic bacteria *Escherichia coli* strain Nissle 1917 attenuates acute gastric lesions induced by stress // J. Physiol. Pharmacol. – 2009. – 60, Suppl 6. – P.41–48.
14. Lam E.K., Yu L., Wong H.P., Wu W.K., Shin V.Y., Tai E.K., So W.H., Woo P.C., Cho C.H. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG enhances gastric ulcer healing in rats // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – 565, № 1–3. – P.171–179.
15. Lesbros-Pantoflickova D., Corthesy-Theulaz I., Blum A.L. *Helicobacter pylori* and probiotics // J. Nutr. – 2007. – 137, № 3, Suppl 2. – P.812S–818S.

16. Myllyluoma E., Veijola L., Ahlroos T., Tynkkynen S., Kankuri E., Vapaatalo H., Rautelin H., Korpela R. Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy-a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – **21**, № 10. – P.1263–1272.
17. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances // Inflamm. Bowel. Dis. – 2009. – **15**, № 2. – P.300–310.
18. Otte J.M., Podolsky D.K. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2004. – **286**, № 4. – P.G613–626.
19. Rozemond H. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act // Vet. Q. – 1986. – **8**, № 4. – P.346–349.
20. Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G., Plotsky P., Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor // Science. – 1987. – **238**, № 4826. – P.522–524.
21. Senol A., Isler M., Karahan A.G., Kilic G.B., Kuleasan H., Goren I., Saritas U., Kaya S., Ciris M., Akturk O., Aridogan B.C., Demirin H., Cakmakci L.M. Effect of probiotics on aspirin-induced gastric mucosal lesions // Turk. J. Gastroenterol. – 2011 – **22**, № 1. – P.18–26.
22. Skrypnyk I.M. Biochemical mechanism of ulcer development under stressful conditions // Ukr. Biokhim. Zh. – 2001. – **73**, № 1. – P.110–114.
23. Takagi K., Kasuya Y., Watanabe K. Studies on the Drugs for Peptic Ulcer. A Reliable Method for Producing Stress Ulcer in Rats // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 1964. – **12**, № – P.465–472.
24. Takeuchi K., Okabe S., Takagi K. A new model of stress ulcer in the rat with pylorus ligation and its pathogenesis // Amer. J. Dig. Dis. – 1976. – **21**, № 9. – P.782–788.
25. Young Oh T., Ok Ahn B., Jung Jang E., Sang Park J., John Park S., Wook Baik H., Hahm K.B. Accelerated Ulcer Healing and Resistance to Ulcer Recurrence with Gastroprotectants in Rat Model of Acetic Acid-induced Gastric Ulcer // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2008. – **42**, № 3. – P.204–214.
26. Ziemniak W. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication taking into account its resistance to antibiotics // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – **57**, Suppl 3, № . – P.123–141.

*Ин-т мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного  
НАН України, Київ;  
Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка;  
Вищий держ. навч. заклад України «Укр. мед. стомат.  
академія», Полтава  
Email: spivak@serv.imv.kiev.ua*

*Матеріал надійшов  
до редакції 23.11.2012*