

# Вміст цитокінів у слизовій оболонці стравоходу щурів із глутаматіндукованим ожирінням за умов періодичного введення мультипробіотика

О.О. Мощич<sup>1</sup>, К.С. Непорада<sup>2</sup>, Г.В. Бекетова<sup>1</sup>, О.П. Мощич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, Київ;

<sup>2</sup>Полтавський державний медичний університет; e-mail: medrodyn@gmail.com

Нині зв'язок між ожирінням та гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) є доведеним фактом. Проте відсутня інформація про стан слизової оболонки стравоходу на тлі глутаматіндукованого ожиріння. Метою нашої роботи було дослідити вміст цитокінів у слизовій оболонці стравоходу щурів із глутаматіндукованим ожирінням на тлі періодичного введення мультипробіотика «симбітер ацидофільний®» концентрований (симбітер). Робота виконана на 30 білих нелінійних щурах-самцях, яких після народження розділили на три групи: 1-ша – інтактний контроль, щурам 2-ї і 3-ї груп моделювали ожиріння введенням у неонатальному періоді глутамату натрію (4 мг/г, розчиненого у воді для ін'єкцій об'ємом 8 мкл/г підшкірно на 2, 4, 6, 8 і 10-ту добу після народження). Щурам 3-ї групи, починаючи з 1-го місяця життя, ще періодично вводили симбітер (140 мг/кг). У 16-тижневому віці щурів умертвляли та оцінювали наявність ожиріння за індексом ЛІ. Далі вирізали стравохід та за допомогою біокулярної лупи оглядали слизову оболонку. В її гомогенаті визначали вміст цитокінів методом імуноферментного аналізу. У слизовій оболонці стравоходу дослідних груп щурів були відсутні видимі ураження, проте зростав вміст прозапальних цитокінів: інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-12 $\beta$  та фактора некрозу пухлини  $\alpha$  на тлі зменшення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4 і незначного зростання іншого протизапального цитокіну ІЛ-10. Тобто йдеться про запальний процес на доклінічному рівні. На тлі розвитку глутаматіндукованого ожиріння періодичне введення щурам симбітеру призводило до нормалізації маси тіла, до зменшення вмісту прозапальних цитокінів та позитивного впливу на вміст протизапальних цитокінів у слизовій оболонці стравоходу. Таким чином, запальний процес у слизовій оболонці стравоходу в майбутньому може призвести до розвитку ГЕРХ на тлі глутаматіндукованого ожиріння. Симбітер, впливаючи на склад мікрофлори, запобігає ожирінню, усуває запалення, що призводить до нормалізації співвідношення про- та протизапальних цитокінів у слизовій оболонці стравоходу щурів після неонатального введення глутамату натрію.

Ключові слова: ожиріння; глутамат натрію; слизова оболонка стравоходу; інтерлейкіни.

## ВСТУП

Ожиріння є проблемою у всьому світі, і ще в 1997 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала його епідемією. За недавніми даними ВООЗ, від надлишкової маси і ожиріння страждає близько 60% дорослого і третина дитячого населення Європи [1]. Усім людям із ожирінням притаманна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [2]. Люди регулярно споживають їжу з високим вмістом глутамату

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2024

© Видавець ВД “Академперіодика” НАН України, 2024

натрію, який є одним із найбільш відомих і популярних у світі підсилювачів смаку, аромату, заміників солі [3]. Глутамат натрію широко використовується у виробництві ковбасних виробів. Нині доведений зв'язок між ожирінням та «фаст-фудом», їжа якого збагачена глутаматом натрію [4]. Тому дослідження, проведені на тваринах із глутаматіндукованим ожирінням, нині набувають особливої актуальності. Найменш вивченим є зв'язок між ГЕРХ у дітей та ожирінням.

Частота ГЕРХ у популяції становить 7–60%, а у дітей цей показник коливається в межах 2–49% і щороку зростає [5]. Згідно за Стандартом медичної допомоги «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей», лікування ГЕРХ включає антацидні лікарські засоби та кислотосупресивну терапію з [6], котрі, як відомо, спричинюють дисбактеріоз [7]. Перспективним є включення в комплексне лікування ГЕРХ пробіотиків, які є безпечними, мають протизапальну дію та позитивний вплив на імунітет [8].

Механізм дії пробіотиків зосереджений переважно на нижніх відділах травного тракту, а їх вплив на верхні відділи шлунково-кишкового тракту залишається в основному невідомим [9, 10]. Встановлено, що *Lactobacillus johnsonii* № 1088 зменшує секрецію гідрохлоридної кислоти в шлунку у тварин [11]. *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 має високий рівень адгезії до клітин шлунка та сприяє виробленню ними муцину, покращуючи фізичний шлунковий бар'єр для кислотного вмісту шлунка [12]. Крім того, він регулює передачу сигналів NF- $\kappa$ B при більш важких захворюваннях, таких як гастрит, асоційований з *Helicobacter pylori*. Синергічний ефект цих механізмів може зменшити вісцеральну гіперчутливість і покращити взаємодію вмісту просвіту та епітелію стравоходу при ГЕРХ. *Lactobacillus gasseri* LG21 підвищує секрецію пепсиногену (PGI), що може сприяти покращенню травлення та скороченню часу перебування хімусу в шлунку [13]. Це вказує на те, що існують потенційні механізми для переваг застосування пробіотиків при ГЕРХ.

Раніше нами було показано, що на тлі глутаматіндукованого ожиріння у щурів розвивається запальний процес у стравоході, ознакою якого було зростання вмісту прозапальних цитокінів в його слизовій оболонці [14]. Серед великої кількості пробіотиків для дослідження їх впливу на вміст цитокінів у слизовій оболонці стравоходу ми обрали вітчизняний мультипробіотик «симбітер

ацидофільний<sup>®</sup>» концентрований (симбітер), ефективність якого в нормалізації метаболічного профілю у щурів із глутаматіндукованим ожирінням є доведеним фактом [15, 16]. Переваги цього пробіотика полягають в його мультиштамності, високій концентрації пробіотичних мікроорганізмів та насамперед в тому, що вони представлені у вигляді живої біомаси, яка починає діяти вже в ротовій порожнині [17].

Метою нашої роботи було дослідити вміст цитокінів у слизовій оболонці стравоходу щурів із глутаматіндукованим ожирінням на тлі періодичного введення мультипробіотика «симбітер ацидофільний<sup>®</sup>» концентрований.

## МЕТОДИКА

Робота виконана на 30 білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували у віварії Полтавського державного медичного університету (протокол № 14 від 07.10.2021) з дотриманням правил Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та затверджених Першим національним конгресом з біоетики України (Київ, 2001). Дослідження проведені на самцях, оскільки аденокарцинома стравоходу реєструється у чоловіків частіше, ніж у жінок [18].

В експеримент відбирали щурят, народжених від 6 самиць з різницею в один-два дні. Було відібрано 32 тварини, 2 з яких загинули в перші дні експерименту. Щурів, що залишились (n = 30), рандомізовано розділили на три групи: 1-ша група – інтактний контроль, щурам 2-ї і 3-ї груп моделювали ожиріння введенням у неонатальному періоді глутамату натрію (4 мг/г, розчиненого у воді для ін'єкцій об'ємом 8 мкл/г) [19]. Глутамат натрію вводили підшкірно на 2, 4, 6, 8 і 10-ту добу після народження. Загальна кількість ін'єкцій була 5. Після відлучення від самиць усі щури отримували стандартний корм «Purina rodent chow» (жир – 20,6%, білок –

32,4%, вуглеводи – 47%) та мали вільний доступ до води. Щурам 3-ї групи, починаючи з 1-го місяця життя, періодично *per os* вводили симбітер (140 мг/кг) в об'ємі 0,25 мл/100 г. Щурам 1-ї і 2-ї груп *per os* вводили воду в об'ємі, що відповідала об'єму розчину симбітеру, для створення умов аналогічних для 3-ї групи, оскільки пероральне введення є певним стресом. Уведення симбітеру та води відбувалося за схемою: 2 тиж введення, 2 тиж перерва.

По досягненні 16 тиж щурів зважували, умертвляли та вимірювали назоанальну довжину. Далі визначали масу вісцерального жиру, який складається з епідимального, периренального та сальникового жиру. Наявність ожиріння у щурів визначали за індексом Лі (відношення кореня кубічного з маси тіла (грам) до назоанальної довжини (сантиметр)) [20]. Якщо індекс Лі дорівнює або є меншим за 0,300, ожиріння відсутнє, якщо перевищує 0,300 – є ожиріння. Далі вирізали стравохід, вивертали його слизовою оболонкою назовні та обережно натягували на прозорий циліндр з плексигласу. За допомогою бінокулярної лупи Magnifer 81007-A, із 10-кратним збільшенням та LED-підсвіткою оглядали слизову оболонку стравоходу всіх щурів. Далі обдирали слизову оболонку, гомогенізували і зберігали в епіндорфах у морозильній камері при  $-70^{\circ}$ . Вміст цитокінів у слизовій оболонці стравоходу визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційних наборів для щурів (Amersham Interleukin-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ); Amersham Interleukin-4 (ІЛ-4), Amersham Interleukin-6 (ІЛ-6), Amersham Interleukin-10 (ІЛ-10), (Amersham tumor necrosis factor alfa (ФНП- $\alpha$ )), Amersham Interleukin-12 $\beta$  p40 (ІЛ-12 $\beta$ ), відповідно до інструкції виробника («GE Healthcare: Amersham», Великобританія).

Статистичну обробку одержаних результатів проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики, за якими результати спочатку перевіряли на нормаль-

ність розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Оскільки вони були нормально розподілені, був використаний критерій *t* Стьюдента для незалежних вибірок. Результати були представлені як  $M \pm m$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у щурів віком 16 тиж, яким в неонатальному періоді вводили глутамат натрію, розвивалось ожиріння, що проявлялося збільшенням маси тіла на 20,2% ( $P < 0,05$ ), маси вісцерального жиру на 357,1% ( $P < 0,001$ ) та індексу Лі на 0,3 ( $P < 0,05$ ) порівняно з тваринами контрольної групи аналогічного віку (табл. 1). Одержані результати узгоджуються з даними літератури щодо розвитку ожиріння у щурів віком 4 міс, яким у неонатальному періоді вводили глутамат натрію [16, 21, 22]. Введення його у великих дозах щурам у ранньому неонатальному періоді призводило до руйнування аркуатних ядер у гіпоталамусі, в результаті чого у дорослих щурів розвивались ожиріння і інсулінорезистентність [23, 24]. У щурів, яким вводили глутамат натрію і симбітер (3-тя група), маса тіла, назоанальна довжина та індекс Лі достовірно не відрізнялися від контролю (див. табл. 1). А маса вісцерального жиру хоча і зменшувалась, однак залишалася на 142,1% ( $P < 0,001$ ) більшою, ніж у щурів контрольної групи. Схожі результати щодо профілактичного впливу симбітеру на розвиток ожиріння, викликаного глутаматом натрію, отримані і іншими дослідниками [25].

При огляді слизової оболонки стравоходу у щурів 2-ї групи уражень не виявлено. Слизова була слабо рожевого кольору і нічим не відрізнялася від такої у щурів контрольної групи. Наші результати збігаються з даними Orozco і Duran [1], які свідчать, що у популяції з симптомами ГЕРХ ендоскопічні обстеження виявляють ерозивний езофагіт у 50% пацієнтів, тоді як 24-годинна рН-імпедансометрія діагностує неерозивну

**Таблиця 1. Вплив мультипробіотика «симбітер ацидофільний» на антропометричні показники у щурів віком 16 тиж після введення глютамату натрію в ранньому неонатальному періоді (M ± m, n = 10)**

| Показники                       | Контроль (1-ша група) | Введення глютамату натрію (2-га група) | Введення глютамату натрію та мультипробіотика симбітеру (3-тя група) |
|---------------------------------|-----------------------|--|--|
| Маса щурів, г                   | 245,80±20,00          | 295,40±24,20*                          | 278,64±29,53   |
| Маса вісцерального жиру, г      | 2,80±0,30             | 12,8±1,01***                           | 6,78±0,92***/##  |
| Назоанальна довжина, см         | 24,32±1,64            | 20,3±1,2**                             | 23,8±3,01  |
| Індекс Лі, г <sup>1/3</sup> /см | 0,25±0,02             | 0,33±0,03*                             | 0,27±0,02#   |

Примітка тут і в табл. 2: \*P < 0,05, \*\*P < 0,01, \*\*\*P < 0,001 порівняно з контрольною групою щурів; #P < 0,05, ##P < 0,01 порівняно з групою щурів із глютаматіндукованим ожирінням.

рефлюксу хворобу (НЕРХ) у 92% пацієнтів.

Слід відмітити, що вміст ФНП-α в слизовій оболонці стравоходу щурів із ожирінням (2-га група) зростав на 41,0% (P < 0,05) порівняно з тваринами контрольної групи (табл. 2). У щурів 3-ї групи, яким вводили симбітер, цей показник знижувався відносно значень у щурів 2-ї групи (P < 0,01) та вірогідно не відрізнявся від контролю.

Вміст ІЛ-1β у слизовій оболонці стравоходу щурів із ожирінням підвищився на 104,9% (P < 0,001) порівняно з контролем (див. табл. 2). У щурів, яким вводили глютамат натрію та симбітер цей показник зменшувався на 43,7% (P < 0,05) порівняно зі значеннями у 2-й групі, але залишався на

15,4% (P < 0,05) більшим за контроль. Отже, ефект симбітеру був очевидним. Вміст ІЛ-6 не зазнавав достовірних змін як щурів із глютаматіндукованим ожирінням, так і у щурів, яким вводили глютамат натрію та симбітер (див. табл. 2). У щурів із глютаматіндукованим ожирінням вміст іншого прозапального цитокіну ІЛ-12 був на 91,7% (P < 0,001) більшим, ніж у контролі. Періодичне введення симбітеру зменшувало на 9,2% (P < 0,05) цей показник порівняно зі значеннями у щурів з глютаматіндукованим ожирінням. Ожиріння слід розглядати як запальне захворювання, яке за характеристиками відрізняється від класичного запалення, викликаного інфекцією [26–28].

**Таблиця 2. Вплив мультипробіотика «симбітер ацидофільний» на вміст цитокінів (пг/мг білка) у стравоході 16-тижневих щурів із глютаматіндукованим ожирінням (M ± m, n = 10)**

| Цитокіни                | Контроль (1-ша група) | Введення глютамату натрію (2-га група) | Введення глютамату натрію та мультипробіотика симбітеру (3-тя група) |
|-------------------------|-----------------------|--|--|
| Фактор некрозу пухлин α | 0,222±0,030           | 0,313±0,020*                           | 0,229±0,010#   |
| Інтерлейкіни            |                       |  |  |
| 1β                      | 0,182±0,022           | 0,373±0,020***                         | 0,210±0,010*.,#  |
| 4                       | 0,38±0,03             | 0,19±0,02***                           | 0,28±0,03*.,#  |
| 6                       | 0,232±0,021           | 0,231±0,029                            | 0,233±0,030  |
| 10                      | 0,149±0,01            | 0,174±0,01*                            | 0,158±0,01*.,#   |
| 12                      | 0,72±0,06             | 1,38±0,11***                           | 0,98±0,07*.,##   |

Murata та співавт. [29] показали, що у щурів з експериментальною моделлю ГЕРХ при введенні лептину упродовж одного тижня в тканині стравоходу зростає вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ . Також відомо, що ожиріння спричиняє збільшення вмісту прозапальних цитокінів, які головним чином походять із імунних клітин і включають ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та ТФР- $\beta$  [30]. У наших експериментах у щурів із моделлю глутаматіндукованого ожиріння також зростає вміст ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ , проте вміст ІЛ-6 не змінювався. Отже, за розвитку глутаматіндукованого ожиріння зростає вміст прозапальних цитокінів у стравоході щурів із ГЕРХ та/або у щурів із ожирінням іншого генезу. Фізіологічне значення такого зростання полягає в тому, що прозапальні цитокіни, наприклад, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 зменшують скорочення циркулярних м'язів стравоходу. Це доведено в експериментах на котах із модельованим езофагітом [31].

У нашому дослідженні у щурів із глутаматіндукованим ожирінням у слизовій оболонці стравоходу зростає також вміст іншого прозапального цитокіну – ІЛ-12 $\beta$ . Вміст протизапального цитокіну ІЛ-4 був меншим на 50% ( $P < 0,001$ ) порівняно з контролем, а ІЛ-10 зростає незначно (на 16,8%), але це зростання було достовірним (див. табл. 2). Згідно з літературними даними вміст ІЛ-10 підвищується в біоптаті слизової пацієнтів із ГЕРХ [31, 32].

На тлі розвитку глутаматіндукованого ожиріння періодичне введення симбітеру призводило до нормалізації маси тіла щурів, хоча маса вісцерального жиру залишалася більшою за контрольні значення. Також зростає вміст ІЛ-4 у слизовій оболонці стравоходу на 47,4% ( $P < 0,05$ ) порівняно зі значеннями у щурів з глутаматіндукованим ожирінням. Однак він залишався меншим за контроль на 26,3% ( $P < 0,05$ ). Дія симбітеру на 9,2% ( $P < 0,05$ ) зменшувала вміст ІЛ-10 порівняно зі значеннями у щурів з глутаматіндукованим ожирінням. Наші результати свідчать, що ці зміни близькі до таких, що відбуваються в слизовій оболонці осіб із

ГЕРХ та у експериментальних тварин.

Ми першими продемонстрували, що на моделі глутаматіндукованого ожиріння в слизовій оболонці стравоходу щурів «симбітер ацидофільний» концентрований зменшував вміст прозапальних цитокінів та позитивно впливав на вміст протизапальних цитокінів. Відомо, що ожиріння спричиняє зміни в кількісному і якісному складі кишкової мікробіоти [33, 34], в результаті чого розвивається запальний процес у різних відділах шлунково-кишкового тракту (ротова порожнина, шлунок, різні відділи кишечника). Ми припустили, що він може стосуватися і стравоходу. Симбітер, впливаючи на склад мікрофлори, запобігає ожирінню, усуває запалення, що призводить до нормалізації співвідношення вмісту про- та протизапальних цитокінів у слизовій оболонці стравоходу щурів після неонатального введення глутамату натрію.

## ВИСНОВКИ

1. У щурів із глутаматіндукованим ожирінням на тлі відсутності видимих уражень у слизовій оболонці стравоходу розвиваються біохімічні зміни, які полягають у дисбалансі вмісту про- та протизапальних цитокінів.

2. Глутаматіндуковане ожиріння у щурів супроводжується розвитком запального процесу в стравоході, що підтверджено зростанням вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  ФНП- $\alpha$  і ІЛ-12 $\beta$  на тлі зменшення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4 і незначного зростання іншого протизапального цитокіну ІЛ-10.

3. Запальний процес у стравоході може бути одним із механізмів розвитку ГЕРХ на тлі ожиріння.

4. Мультипробіотик «симбітер ацидофільний» концентрований, позитивно впливаючи на склад мікрофлори, запобігає ожирінню, усуває запалення, що призводить до нормалізації співвідношення вмісту про- та протизапальних цитокінів у слизовій оболонці стравоходу щурів після неонатального введення глутамату натрію.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**O.O. Moshchych<sup>1</sup>, K.S. Naporada<sup>2</sup>, G.V.Beketova<sup>1</sup>, O.P. Moshchych<sup>1</sup>**

**THE EFFECT OF A MULTIPROBIOTIC ON THE CONTENT OF CYTOKINES IN THE ESOPHAGEAL MUCOSA IN RATS WITH GLUTAMATE-INDUCED OBESITY**

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv;  
<sup>2</sup>Poltava State Medical University;  
 e-mail: medrodyn@gmail.com

Today, the link between obesity and gastroesophageal reflux disease [GERD] is a proven fact. However, there is no information about the condition of the esophageal mucosa (EM) against the background of glutamate-induced obesity (GIO). The aim of our work was to investigate the content of cytokines in the EM of rats with GIO against the background of periodic administration of the multiprobiotic “Symbiter acidophilic®” concentrated (Symbiter). The work was carried out on 30 white non-linear male rats, divided into three groups: the first group was an intact control, the rats of the second and third groups were simulated obesity by administering to them in the neonatal period monosodium glutamate (4 mg/g, dissolved in water for injections in the volume of 8 µl/h subcutaneously on the 2nd, 4th, 6th, 8th, and 10th days after birth. Rats in the third group were periodically injected with Symbiter (140 mg/kg), starting from the first month of life. After reaching the age of 16 weeks, the rats were sacrificed and the presence of obesity was assessed according to the Lee index. Next, the esophagus was cut out and the mucous membrane was examined using a binocular magnifier. The content of cytokines in the mucosal homogenate was determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Obesity was recorded in 4-month-old rats after neonatal sodium glutamate administration. In the EM, they did not have visible lesions, but biochemical changes developed, consisting of an increase in the content of pro-inflammatory cytokines IL-1β, TNF-α and IL-12B p40 against the background of a decrease in the content of the anti-inflammatory cytokine IL-4 and a slight increase in another anti-inflammatory cytokine IL-10. That is, we are talking about the inflammatory process at preclinical level. Against the background of the GIO development, the periodic administration of Symbiter to rats led to the normalization of the body weight and to a decrease in the content of pro-inflammatory cytokines and a positive effect on the level of anti-inflammatory cytokines in the EM.

Subsequently, the EM inflammatory process in rats with GIO may lead to the development of GERD. Symbiter, having a normalizing effect on the composition of the microflora, prevents obesity, eliminates inflammation, this leads to the normalization of the pro- and anti-inflammatory cytokines ratio in the mucous membrane of the esophagus of rats after neonatal administration of monosodium glutamate.

Key words: obesity; monosodium glutamate; esophageal mucosa; interleukins.

**REFERENCES**

- Orozco EB, Duran AE. Study of gastroesophageal reflux. Interpretation of functional tests in the obese patient. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2023 Oct;101(4):8-18.
- Burmeister MA, Smith TE, Fincher TK, Weldon AJ. Evidence for proton-pump inhibitor (PPI)-associated dysbiosis in metabolically unhealthy obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun;14:1205490.
- Zanfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nitulescu GM, Kouretas D, Veskokoukis A, Tsoukalas D, Engin AB, Aschner M, Margina D. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019 Jul;18(4):1111-34.
- Insawang T, Selmi C, Cha'on U, Pethlert S., Yongvanit P, Areejitranusorn P. Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population. *Nutr Metab*.2012;9(1):50..
- Kryuchko TO, Nesina IM. Gastroesophageal reflux disease in children: Aspects of diagnosis and treatment. *Children's Doct*. 2013;4(25):14-8. [Ukrainian].
- Standard of medical care «Gastroesophageal reflux disease in children», approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1179 dated 06/29/2023. [Ukrainian].
- Kiecka A, Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep*. 2023 May;75(4):791-804.
- Mazziotta C, Tognan M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells*. 2023 Jan;12(1):184.
- Cheng J, Ouwehand AC. Gastroesophageal reflux disease and probiotics: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(1):132.
- Kleerebezem M, Binda S, Bron PA, Gross G, Hill C, van Hylckama Vlieg JE, Lebeer S, Satokari R, Ouwehand AC. Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Curr Opin Biotechnol*. 2019;56:55-60.
- Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, Takahashi K, Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 has antibacterial activity, including that against *Helicobacter pylori*, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen*. 2015;4:465-74.

12. Urita Y, Goto M, Watanabe T, Matsuzaki M, Gomi A, Kano M, Miyazaki K, Kaneko H. Continuous consumption of fermented milk containing *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 improves gastrointestinal and psychological symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders. *Biosci Microb Food H.* 2015;34:37-44.
13. Igarashi M, Nagano J, Tsuda A, Suzuki T, Koike J, Uchida T, Matsushima M, Mine T, Koga Y. Correlation between the serum pepsinogen I level and the symptom degree in proton pump inhibitor-users administered with a probiotic. *Pharmaceuticals.* 2014;7:754-64.
14. Moshchych O, Beketova G, Nikitina N, Stepanova L. The level of cytokines in the esophageal mucous of rats with glutamate-induced obesity. *Slovak Int Sci J.* 2021;57:7-10.
15. Kobylak N, Falalyeyeva T, Virchenko O, Mykhalchyshyn G, Bodnar P, Spivak M, Yankovski D, Beregova T, Ostapchenko L. Comparative experimental investigation on the efficacy of mono- and multiprobiotic strains in non-alcoholic fatty liver disease prevention. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:34.
16. Kondro M, Mykhalchyshyn G, Bodnar P, Kobylak N, Falalyeyeva T. Metabolic profile and morfo-functional state of the liver in rats with glutamate-induced obesity. *Pharmac Med Sci.* 2013;4(26):379-81.
17. Manko AM, Neporada KS, Sukhomlyn AA, Ghasemzadeh J, Beregova TV, Yankovskiy, D.S. Experimental correction of metabolic changes in mouth at long-term hypoacidity by multiprobiotic «Symbiter acidophilic». *Fiziol Zh.* 1994. 2014;60(5):99-104. [Ukrainian].
18. Coleman HG, Xie S-H, Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154(2):390-405.
19. Sanabria ER, Pereira MF, Dolnikoff MS, Andrade IS, Ferreira AT, Cavalheiro EA, Fernandes MJ. Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats. *Brain Res Bull.* 2002;59:47-51.
20. Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between “Li index” and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 1968;40:527-8.
21. Hrytsevych NR, Nikitina NS, Stepanova LI, Savchuk OM, Vereshchaka VV. Content of growth factors and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in the wound bed of the skin of rats with metabolic syndrome. *Fiziol Zh.* 2023;69(6):69-76. [Ukrainian].
22. Hernandez Bautista RJ, Mahmud AM, Konigsberg M, Lopez Diaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and antiobesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother.* 2019;111: 503-16.
23. Hirata AE, Andrade IS, Vaskevicius P, Dolnikoff MS. Monosodium glutamate (MSG) obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30:671-4.
24. Matysková R, Maletínská L, Maixnerová J, Pírník Z, Kiss A, Zelezna B. Comparison of the obesity phenotypes related to monosodium glutamate effect on arcuate nucleus and/or the high fat diet feeding in C57BL/6 and NMRI mice. *Physiol Res.* 2008;57: 727-34.
25. Kondro M, Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T, Beregova T, Bodnar P. Multiprobiotic therapy from childhood prevents the development of nonalcoholic fatty liver disease in adult monosodium glutamate-induced obese rats. *Pharmac Med Sci.* 2014;4(27):243–5.
26. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-45.
27. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:709-16.
28. Kratz M, Coats BR, Hisert KB, Hagman D, Mutskov V, Peris E, et Schoenfelt KQ, Kuzma JN, Larson I, Billing PS, Landerholm RW, Crouthamel M, Gozal D, Hwang S, Singh PK, Becker L. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab.* 2014;20:614-25.
29. Murata T, Asanuma K, Ara N, Iijima K, Hatta W, Hamada S, Asano N, Koike T, Imatani A, Masamune A, Shimosegawa T. leptin aggravates reflux esophagitis by increasing tissue levels of macrophage migration inhibitory factor in rats. *Tohoku J Exp Med.* 2018;245:45-53.
30. Ribeiro RJ, Monteiro CP, Cunha VF, Azevedo AS, Oliveira MJ, Monteiro R, Fraga AM, Principe P, Lobato C, Lobo F, Morais A, Silva V, Sanches-Magalhaes J, Oliveira J, Guimaraes JT, Lopes CM, Medeiros RM. Tumor cell-educated periprostatic adipose tissue acquires an aggressive cancer-promoting secretory profile. *Cell Physiol Biochem.* 2012;29(1-2):233-40.
31. Cao W, Cheng L, Behar J, Fiocchi C, Biancani P, Harnett KM. Proinflammatory cytokines alter/reduce esophageal circular muscle contraction in experimental cat esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G1131-9.
32. Rieder F, Biancani P, Harnett K, Yerian L, Falk GW. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298:G571-81.
33. Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res.* 2017;179:24-37.
34. Alemasi A, Gu L, Zhou Y. Gut microbiota in the association between obesity and kidney function decline: a metagenomic-based study in a rat model. *Ren Fail.* 2024 Mar;46(1):2328320.

*Матеріал надійшов  
до редакції 04.10.2024*