

DOI: 10.26693/jmbs03.03.224

УДК 615.24:591.41/.434]:599.323.4

Пилипенко С. В., Коваль А. А.

ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКІВ ГРУПИ СИМБІТЕР НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ГАСТРИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ І КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД МІКРОФЛОРИ ШЛУНКА ТА ТОВСТОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ОМЕПРАЗОЛУ

Полтавський національний педагогічний університет ім. В. Г. Короленка, Україна

pilipenko_s@ukr.net

Встановлено, що після 28 днів введення омепразолу концентрація гастрину в сироватці крові зростала в 3,1 раза ($p < 0,05$). Кількісний і якісний склад мікрофлори шлунка після 28 днів введення омепразолу зазнавав суттєвих змін у 40% піддослідних щурів лактобактерії зовсім не висівались. При цьому більше, ніж у 100 разів ($p < 0,05$) зростала колонізація шлунку умовно-патогенною мікрофлорою та грибами роду *Candida*. На фоні тривалої гіпоацидності шлункового соку шлунок заселився умовно-патогенними бактеріями, а саме *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом), концентрація яких була значною і складала 10^4 - 10^5 КУО/г. В 10 разів ($p < 0,05$) зростає концентрація *Enterobacter*.

Сумісне введення щурам упродовж 28-ми днів омепразолу і мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» концентрований і «Апібакт» усувало розвиток дисбактеріозу в шлунку і товстій кишці, що проявлялось у відновленні кількісного і якісного складу мікрофлори, а також зменшувало концентрацію гастрину в сироватці крові на 24,9% ($p < 0,05$) та 43,0% ($p < 0,05$), відповідно, у порівнянні з групою щурів, які отримували один омепразол.

Ключові слова: гіпохлоргідрія, гіпергастринемія, дисбактеріоз, пробіотики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка як складова частина комплексної теми «Механізми реалізації адап-

таційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

Вступ. Гіпохлоргідрія шлункового соку є найпоширенішою патологією органів травного тракту, наслідком якої є гіпергастринемія, яка є вагомим фактором росту та розвитку пухлин у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) [5]. Так, найчастіше карциноїдні пухлини шлунка розвиваються у пацієнтів, у яких хвороби асоційовані з гіпергастринемією. Це такі захворювання як хронічні атрофічні гастрити [11], синдром Золінгера-Елісона з множинною ендокринною неоплазією типу 1 [9], перніціозна анемія, стани після оперативних втручань з приводу ваготомії [12]. Гіпергастринемія є також наслідком тривалого прийому антисекреторних препаратів. Крім того, широке розповсюдження інфікування *Helicobacter pylori* також сприяє зростанню відсотка людей з гіпергастринемією [3].

Іншим, не менш важливим, наслідком тривалого зниження секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку є розвиток дисбактеріозу у різних біотопах травного тракту. Відомо, що зменшення кислотності шлункового соку з будь-якої причини може призводити до надмірного бактеріального росту в ротовій порожнині, шлунку, тонкому і товстому кишечнику [8].

Враховуючи вищенаведене, вважаємо, що важливим є пошук засобів які б одночасно впливали на рівень гастрину в сироватці крові знижуючи його, а також відновлювали мікрофлору шлунка і товстої кишки щурів за умов тривалого зниження секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку.

Метою даної роботи було дослідити вплив мультипробіотиків групи Симбітер на концентрацію гастрину в сироватці крові і кількісний та якісний склад мікрофлори шлунка та товстої кишки щурів за умов тривалого введення омепразолу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на 40 білих нелінійних щурах-самцях з початковою масою тіла 160-180 г, яких утримували в акредитованому віварії Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Всі експерименти проведені відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Усі тварини були розділені на 4 експериментальні групи. Перша група тварин слугувала контролем. Їм упродовж 28 днів вводили один раз на добу внутрішньоочеревинно (в/о) 0,2 мл та перорально (п/о) 0,5 мл води для ін'єкцій. Тваринам другої групи один раз на добу упродовж 28 днів вводили омепразол та п/о 0,5 мл води для ін'єкцій. Тваринам третьої групи один раз на добу упродовж 28 днів сумісно вводили омепразол та мультипробіотик «Симбітер® ацидофільний» концентрований (Симбітер). Тваринам четвертої групи один раз на добу упродовж 28 днів сумісно вводили омепразол та мультипробіотик «Апібакт®» (Апібакт).

Омепразол (виробництва «Sigma-Aldrich» США) вводили в/о в дозі 14 мг/кг, розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій. Мультипробіотики Симбітер і Апібакт (виробництва НВК «О.Д. Пролісок», Україна) вводили сумісно з омепразолом п/о в дозі 140 мг/кг (1,4*10¹⁰ КУО/кг). Мультипробіотики розчиняли в 0,5 мл води для ін'єкцій.

Гастрин визначали радіоімунологічним методом із використанням аналітичного набору фірми «MP Biomedicals, LLC» (США). Принцип методу полягає у визначенні концентрації циркулюючого сироваткового гастрину за рахунок його зв'язування з радіоактивними (125I) антитілами, внаслідок чого реєструється збільшення рівня радіоактивності.

Аналіз видового та кількісного складу мікрофлори слизових оболонок травного тракту проводили шляхом висіву 1 мл з 10-кратного розведення кожного зразку слизової оболонки шлунка та фекальних мас на диференційно-діагностичні середовища: Ендо, Плоскірева, ВСА для виявлення патогенних ентеробактерій, жовтково-сольовий агар, середовище Сабуро для визначення стафілококів та грибів, середовище Ендо і цитрат Симонса для визначення кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій; 5% кров'яний агар та

середовище Ендо для визначення ентерококів; середовище Блаурока для біфідобактерій та середовище MRS для лактобацил. Проведення аналізу та облік результатів при дослідженні мікробіоценозу здійснювали згідно наказу № 535 МОЗ СРСР від 1985 р. та наказу № 59 МОЗ України від 2003 р. Кількісні показники росту мікробних клітин виражались в десятичних логарифмах колонієутворюючих одиниць на 1 г взятого матеріалу (lg КУО/г).

Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи W тест Шапіро-Вілка. За цим критерієм було визначено, що якщо розподіл даних вибірок не відповідав розподілу Гауса, то для порівняння вибірок використовували непараметричний метод – ранговий критерій груп U-тест Мана-Вітні для порівняння двох незалежних вибірок та тест Вілкоксона – для залежних. У цьому випадку Отримані дані представлені у вигляді Median;(25%...75%) [2].

За нормального розподілу досліджуваного показника значимість різниці показників оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Розраховували середнє значення (M) і стандартну похибку середнього (m). Статистично значущою вважали різницю при p<0,05 [1].

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що після 28 днів введення омепразолу концентрація гастрину в сироватці крові зростала в 3,1 раза (p<0,05) (рис. 1), що корелює з даними інших авторів про зростання секреції даного гормону як після короткотривалого [4], так і після довготривалого застосування інгібіторів протонної помпи [6, 7, 10].

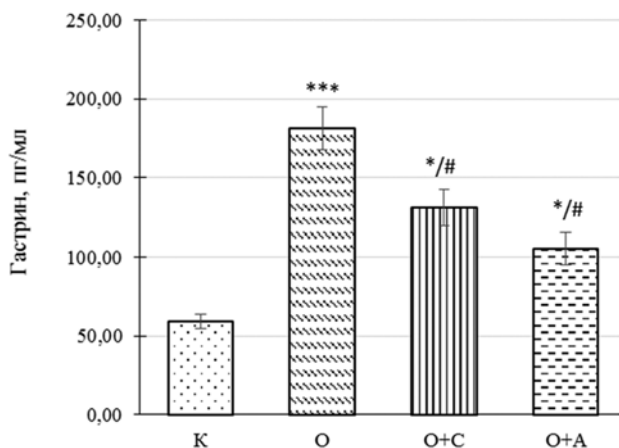


Рис. 1. Концентрація гастрину в сироватці крові щурів

Примітки: К – контрольна група, О – після 28 днів введення омепразолу (14 мг/кг), О+С – після 28 днів сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований (140 мг/кг), О+А – після 28 днів сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт» (140 мг/кг; * - p<0,05, *** - p<0,001 у порівнянні з контролем; # - p<0,05 у порівнянні з групою щурів, яким вводили один омепразол.

У 3 і 4 групах при одночасному введенні омепразолу та мультипробіотиків відмічено достовірне зменшення концентрації гастрину в сироватці крові порівняно з 2-ю групою щурів, яким вводили один омепразол. В порівнянні з контролем у 3 і 4 групах концентрація гастрину була більшою.

На наступному етапі наших досліджень ми визначали кількісний і якісний склад мікрофлори шлунка і товстої кишки після 28-денного пригнічення секреції НСІ омепразолом та одночасного застосування омепразолу з мультипробіотиками.

Після 28 днів пригнічення секреції НСІ в шлунку щурів якісний і кількісний склад мікрофлори шлунка зазнавав суттєвих змін. Частота висіву лактобактерій значно зменшувалась, а у 40% піддослідних щурів вони зовсім не висівались. Більше, ніж у

1000 разів ($p < 0,001$) зростала колонізація шлунку умовно-патогенною мікромікрофлорою та грибами роду *Candida*. В 10 разів ($p < 0,001$) зросла концентрація *Enterobacter*.

У щурів, яким упродовж 28-ми днів одночасно з омепразолом вводили мультипробіотик «Симбітер», кількісні і якісні показники висіву умовно-патогенної мікрофлори з шлунку практично не відрізнялися від контролю.

Після 28-ми днів сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт» показник висіву із шлунка лактобактерій складав 10^4 КУО/Г, що свідчить про однаковий позитивний вплив двох досліджуваних мультипробіотиків на контамінацію шлунка лактобактеріями в умовах тривалої гіпоацидності шлункового соку (табл. 1).

Таблиця 1 – Кількісні показники мікробіоценозу шлунка щурів після 28 днів введення омепразолу і сумісного введення омепразолу та мультипробіотиків (lg КУО/г, $M \pm m$)

Мікроорганізми	Контроль n=10	Омепразол n=10	Омепразол + Симбітер ацидофільний концентрований n=10	Омепразол + Апібакт n=10
<i>Escherichia coli</i>	3,0±0,01	5,8±0,03*	2,0±0,03***/###	2,0±0,03***/###
<i>Escherichia coli</i> (із зміненими ферментативними властивостями)	2,0±0,05	–	–	–
<i>Escherichia coli</i> (лактозонегативна)	–	4,0±0,01	–	–
<i>Klebsiella</i>	–	4,4±0,03	–	–
<i>Citrobacter</i>	4,2±0,05	4,3±0,05*	1,8±0,04***/###	–
<i>Proteus</i>	–	5,4±0,03	–	–
<i>Enterobacter</i>	3,0±0,02	4,1±0,03***	2,0 ±0,03***/###	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	4,5±0,02	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (з гемолізом)	–	2,5±0,03	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,7±0,02	4,3±0,03***	2,3±0,02###	–
<i>Enterococcus</i>	2,1±0,02	3,8±0,02**	2,3±0,04###	1,1±0,03*/###
Гриби роду <i>Candida</i>	2,0±0,04	5,1±0,03***	1,5±0,05###	–
<i>Lactobacillus</i>	2,5±0,03	1,3±0,03**	3,7 ±0,01###	4,1±0,01***/###

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ у порівнянні з контролем; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ у порівнянні з групою тварин, яким вводили один омепразол.

Бактеріологічні дослідження вмісту кишечника щурів з гіпоацидністю шлункового соку, викликаного введенням омепразолу, також показали наявність негативних мікроекологічних змін, які полягали у дисбалансі між показниками умовно-патогенної та нормальної мікрофлори.

Зростала концентрація умовно-патогенних мікроорганізмів, але і з'явилися гемолітичні мікроорганізми: *Escherichia coli* (гемолітична) і *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом), концентрація яких була достатньо високою. Поява цих мікроорганізмів свідчить про те, що в кишечник вони попали оральним шляхом, а шлунковий сік втратив свої бактеріцидні властивості.

Не менш позитивний вплив справляли мультипробіотики на мікрофлору товстої кишки за умови їх сумісного введення з омепразолом (табл. 2).

Після 28-ми добового сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Симбітер» не висівались умовно-патогенні бактерії *E. coli* (гемолітична) і *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом). Показники висіву *E. coli* (зі зміненими ферментативними властивостями) були в 10 разів меншими, ніж в контролі ($p < 0,05$). Також в 10 разів меншими ($p < 0,05$), у порівнянні з контролем, були показники висіву *Citrobacter* і *Staphylococcus epidermidis*. Кількісні показники висіву інших ентеробактерій були на рівні контролю. При цьому контамінація товстої

Таблиця 2 – Кількісні показники мікробіоценозу товстої кишки щурів після 28 днів введення омепразолу і сумісного введення омепразолу та мультипробіотиків (lg КУО/г, M±m)

Мікроорганізми	Контроль n=10	Омепразол n=10	Омепразол + Симбітер n=10	Омепразол + Апібакт n=10
<i>Escherichia coli</i>	7,2±0,04	3,7±0,03 ^{***}	7,9±0,04 ^{###}	7,4±0,05 ^{###}
<i>Escherichia coli</i> (зі зміненими ферментативними властивостями)	3,1±0,03	7,0±0,04 ^{***}	2,2±0,03 ^{*/###}	1,6±0,04 ^{**/###}
<i>Escherichia coli</i> (лактозонегативна)	2,2±0,02	8,3±0,04 ^{***}	2,0±0,02 ^{###}	1,5±0,05 ^{###}
<i>Escherichia coli</i> (гемолітична)	–	6,5±0,03	–	–
<i>Klebsiella</i>	5,0±0,04	7,4±0,04 ^{**}	5,0±0,04 [#]	3,0±0,03 ^{*/###}
<i>Citrobacter</i>	4,0±0,05	7,2±0,06 ^{***}	2,8±0,04 ^{*/###}	3,0±0,04 ^{*/###}
<i>Proteus</i>	4,0±0,03	6,5±0,03 [†]	4,0±0,02 [#]	3,3±0,03 [*]
<i>Enterobacter</i>	5,1±0,04	6,5±0,03 [†]	4,8±0,03 [#]	4,8±0,02 ^{##}
<i>Gaphnia</i>	3,0±0,03	7,0±0,04 ^{***}	3,4±0,02 ^{###}	3,2±0,04 ^{###}
<i>Edwardsiella</i>	3,2±0,02	7,3±0,02 [†]	3,0±0,03 ^{###}	2,9±0,03 ^{###}
<i>Morganella</i>	3,6±0,02	7,4±0,03 [†]	4,0±0,02 ^{###}	3,6±0,01 ^{###}
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4±0,04	5,6±0,04 [†]	2,1±0,04 [#]	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (з гемолізом)	–	5,2±0,04	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0±0,01	5,2±0,05	4,1±0,02 [*]	4,0±0,03 [*]
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4,6±0,03	4,8±0,02	4,4±0,01	4,3±0,04
<i>Enterococcus</i>	6,8±0,05	3,3±0,04 [†]	6,3±0,02 ^{###}	6,3±0,03 ^{###}
Гриби роду <i>Candida</i>	3,5±0,04	6,0±0,02 [†]	3,5±0,04 ^{###}	2,5±0,03 ^{###}
<i>Bifidobacterium</i>	9,1±0,02	4,5±0,04 ^{***}	9,5±0,04 ^{###}	9,6±0,05 ^{###}
<i>Lactobacillus</i>	7,5±0,02	4,7±0,04 ^{***}	7,8±0,03 ^{###}	7,9±0,04 ^{###}

Примітка: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 у порівнянні з контролем; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 у порівнянні з групою тварин, яким вводили один омепразол.

кишки лактобактеріями і біфідобактеріями зростає до 10⁸ КУО/г та 10⁹ КУО/г, відповідно.

Після 28-ми добового сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Апібакт» не висівались не тільки *E. coli* (гемолітична) і *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом), як у випадку сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Симбітер», але і *Staphylococcus aureus*. У порівнянні з контролем, показники висіву *E. coli* (зі зміненими ферментативними властивостями) ентеробактерій родів *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Staphylococcus epidermidis*, грибів роду *Candida* були статистично достовірно меншими. Контамінація товстої кишки лактобактеріями і біфідобактеріями була приблизно такою ж, як за умов сумісного введення омепразолу і мультипробіотика

«Симбітер», і складала 10⁸ КУО/г і 10⁹ КУО/г, відповідно.

Висновки. Сумісне введення щурам упродовж 28-ми днів омепразолу і мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» концентрований і «Апібакт» усувало розвиток дисбактеріозу в шлунку і товстій кишці, що проявлялось у відновленні кількісного і якісного складу мікрофлори, а також зменшувало концентрацію гастрину в сироватці крові на 24,9% (p<0,05) та 43,0% (p<0,05), відповідно, у порівнянні з групою щурів, які отримували один омепразол.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження кількісного і якісного складу мікрофлори в шлунку і товстій кишці за умов тривалої шлункової гіпохлоргідрії та корекції цього стану іншими мультипробіотичними препаратами.

References

1. Brandt Z. *Statysticheskiye metody analiza nablyudenyu*. M: Myr, 1975. 312 s. [Russian]
2. Glants G. *Medyko-biologicheskaya statystyka*. M: Praktyka, 1999. 459 s. [Russian]
3. Stepanov YuM, Latfulina AV. Patogenetychne obgruntuvannya antyoksydantnoyi terapiyi khronichnogo khelikobakter-nogo gastrytu. *Medychni perspektyvy*. 2004; IX (4): 47-50. [Ukrainian]
4. Brunner GH, Lamberts R, Creutzfeldt W. Efficacy and safety of omeprazole in the long-term treatment of peptic ulcer and reflux oesophagitis resistant to ranitidine. *Digestion*. 1990; 4 (Suppl 1): 64-8. PMID: 2093018. DOI: 10.1159/000200520
5. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (1): 1-16. PMID: 19115463. PMID: PMC2653300

6. Buttke TM, Sandstrom PA. Redox Regulation of Programmed Cell Death in Lymphocytes. *Free Radical Research*. 1995; 22 (5): 389-97. <https://doi.org/10.3109/10715769509147548>
7. Crum-Cianflone NF. Salmonellosis and the GI Tract: More than Just Peanut Butter. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008; 10 (4): 424-31. PMID: 18627657. PMCID: PMC2753534
8. Friis-Hansen L. Achlorhydria is associated with gastric microbial overgrowth and development of cancer: lessons learned from the gastrin knockout mouse. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2006; 66: 607-22. <https://doi.org/10.1080/00365510600873894>
9. Hirschowitz BI. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92 (3): 44-8. PMID: 9127626
10. Obszynska JA, Atherfold PA, Nanji M, Glancy D, Santander S, Graham TA, Otto WR, et al. Long-term proton pump induced hypergastrinaemia does induce lineage-specific restitution but not clonal expansion in benign Barrett's oesophagus in vivo. *Gut*. 2010; 59: 156-63. PMID: 19651631. DOI: 10.1136/gut.2009.186775
11. Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab*. 2002; 48: 505-15. PMID: 12389711
12. Watson SA, Morris TM, McWilliams DF, Harris J, Evans S, Smith A, Clarke PA. Potential role of endocrine gastrin in the colonic adenoma carcinoma sequence. *Br J Cancer*. 2002; 87 (5): 567-73. PMCID: PMC2376163. doi: 10.1038/sj.bjc.6600509

УДК 615.24:591.41/.434]:599.323.4

ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКОВ ГРУППЫ СИМБИТЕР НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ГАСТРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, А ТАКЖЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ОМЕПРАЗОЛА

Пилипенко С. В., Коваль А. А.

Резюме. Установлено, что после 28 дней введения омепразола концентрация гастрин в сыворотке крови возрасла в 3,1 раза ($p < 0,05$). Количественный и качественный состав микрофлоры желудка после 28 дней введения омепразола был существенно изменен у 40% подопытных крыс лактобактерии совсем не высевались. При этом более чем в 100 раз ($p < 0,05$) возрастала колонизация желудка условно-патогенной микрофлорой и грибами рода *Candida*. На фоне длительной гипоацидности желудочного сока желудок заселялся условно-патогенными бактериями, а именно *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (с гемолизом), концентрация которых была значительной и составляла 10^4 - 10^5 КОЕ/г. В 10 раз ($p < 0,05$) возрастала концентрация *Enterobacter*.

Совместное введение крысам на протяжении 28-ми дней омепразола и мультипробиотиков «Симбистер ацидофильный» концентрированный и «Апибакт» прекращало развитие дисбактериоза в желудке и толстой кишке, что проявлялось в восстановлении количественного и качественного состава микрофлоры, а также уменьшало концентрацию гастрин в сыворотке крови на 24,9% ($p < 0,05$) и 43,0% ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с группой крыс, которые получали один омепразол.

Ключевые слова: гипохлоргидрия, гипергастринемия, дисбактериоз, пробиотики.

UDC 615.24:591.41/.434]:599.323.4

The Influence of Symbiter Multiprobiotics Group on the Gastrin Concentration in Blood Serum and the Microflora Quantitative and Quality Composition of the Rats Stomach and Colon under Prolonged Omeprazole Administration

Pulypenko S., Koval' A.

Abstract. Hypochlorhydria of gastric juice is the most common pathology of the digestive tract organs, which results in hypergastrinemia. The latter is a significant factor in the growth and development of tumors in the gastrointestinal tract.

The purpose of the article was to investigate the influence of Symbiter's multiprobiotics on the gastrin concentration in serum and the microflora quantitative and qualitative composition of the rats' stomach and colon under prolonged omeprazole administration.

Material and methods. All animals were divided into 4 experimental groups. The first group of animals served as control. During 28 days they were administered one time a day intraperitoneally (in/o) 0,2 ml and perorally (p/o) 0,5 ml of water for injections. The animals of the second group were injected omeprazole and p/o 0,5 ml of water for injections once every twenty-four hours during 28 days. The third group animals were administered omeprazole and the multiprobiotic of "Symbiter® acidophilic" concentrated (Symbiter) once every twenty-four hours during 28 days. The fourth group animals were given omeprazole and multiprobiotic of "Apibact®" (Apibact) once every twenty-four hours during 28 days.

Results and discussion. It was set that after 28 days of omeprazole administration, the gastrin concentration in blood serum grew by 3,1 times ($p < 0,05$), that correlates with data other authors about the increase of this hormone secretion after short-time and long-term application of inhibitors of proton pump.

The microflora quantitative and quality composition of stomach after 28 days of omeprazole application there were substantial changes. In the control group of rats lactobacillus (10^2 CFU/g), fungus of sort of *Candida* (10^2 CFU/g), *Enterococcus* (10^2 CFU/g), *Escherichia coli* (10^3 CFU/g) were sowed from the stomach more often. After 28 days of omeprazole administration in 40% of experimental rats lacto bacteria were not quite sown. Thus, more than in 100 times ($p < 0,05$) colonization of stomach grew by a conditionally-pathogenic microflora and fungus of sort of *Candida*. On the background of long hypoacidity of the gastric juice, the stomach was inhabited by opportunistic bacteria such as *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (from hemolysis), whose concentration was significant and was 104-105 CFU/g. The concentration of *Enterobacter* increased 10 times ($p < 0,05$). Thus, blockade of the proton pump eliminated the effect of bactericidal factor – hydrochloric acid bacteria and created an optimal pH for growth and reproduction of pathogenic microflora and significantly reduced gastric mucosal resistance to colonization by microorganisms.

Bacterial gut content study of rats with long hypoacidity of the gastric juice also showed the presence of negative microecological changes that were to imbalance between indicators of pathogenic and normal microflora. The data allowed to conclude that the stomach *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (from hemolysis) fall migration through intestines upward path.

Conclusions. The coadministration of omeprazole and multiprobitics "Symbiter acidophilus" concentrated and "Apibact" in the rat during the 28 days eliminated the development of dysbiosis in the stomach and colon, which manifested itself in restoring the quantitative and quality composition of the microflora, and also reduced the gastrin concentration in blood serum by 24.9% ($p < 0,05$) and 43.0% ($p < 0,05$), respectively, as compared to the group of rats receiving only omeprazole.

Prospects for further research in this direction is to study the microflora quantitative and quality composition in the stomach and large intestine under conditions of prolonged gastric hypochloridrium, as well as the correction of this condition with other multiprobitic drugs.

Keywords: hypochlorhydria, hiperhastynemy, dysbiosis, probiotics.

Стаття надійшла 28.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування