

DOI: 10.26693/jmbs04.02.278

УДК 615.243.4:591.433/434]:599.323.4

Макарчук В. В., Пилипенко С. В., Коваль А. А.

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ НА МІКРОФЛОРУ ШЛУНКА ТА ТОВСТОЇ КИШКИ У ЩУРІВ

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

pilipenko_s@ukr.net

Метою даної роботи було оцінити кількісний і якісний склад мікрофлори в шлунку та товстій кишці щурів після 28-ми денного введення омепразолу і пантопразолу

В результаті проведених досліджень встановлено, що після 28 днів пригнічення секреції НСІ в шлунку щурів омепразолом та пантопразолом якісний і кількісний склад мікрофлори шлунку зазнавав змін в обох піддослідних групах. Частота висіву лактобактерій значно зменшувалась. У першій піддослідній групі зросла концентрація *Enterobacter*, але у другій цей показник був навіть нижчим ніж у контролі. У щурів, яким упродовж 28-ми днів вводили пантопразол, кількісні і якісні показники висіву таких представників умовно-патогенної мікрофлори з шлунку, як *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* зовсім, а *Staphylococcus epidermidis* практично не відрізнялися від контрольних значень.

В кишечнику щурів обох піддослідних груп відмічено дисбаланс між показниками умовно-патогенної та нормальної мікрофлори.

Але в 2-й групі концентрація таких умовно-патогенних мікроорганізмів як *Escherichia coli* (гемолітична), *Escherichia coli* (зі зміненими ферментативними властивостями) майже не відрізнялась від контрольних значень. При цьому показники *Escherichia coli* (лактозонегативна), *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом) та грибів роду *Candida* були такі ж як у контролі.

Таким чином, блокада протонної помпи у разі використання омепразолу в більшій мірі усуває дію бактерицидного фактору – гідрохлоридної кислоти на мікроорганізми і створює оптимальний рН для росту і розмноження умовно-патогенної мікрофлори та суттєво знижує резистентність слизової оболонки шлунка до колонізації мікроорганізмами, тоді як пантопразол за рахунок своїх особливостей, в меншій мірі пригнічує секрецію гідрохлоридної кислоти і сприяє підтримці рН на такому рівні, при якому виживає значно менша кількість умовно-патогенних бактерій.

Ключові слова: гіпохлоргідрія, омепразол, пантопразол, дисбактеріоз.

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

Вступ. Важливою функцією шлункового соку є інактивація проковтнутих мікроорганізмів [13] Концепція «шлункового бактерицидного бар'єру» була сформульована багато десятиліть назад [8, 10].

Пізніше було підтверджено, що зниження секреції НСІ в шлунку сприяє інфекційним захворюванням, викликаним різними інфекційними агентами [12].

При рН нижче 4 шлунковий сік справляє сильну бактерицидну дію, убиваючи екзогенні бактерії введені в шлунок як правило упродовж 15 хвилин.

Бактерицидний ефект соку зменшується при рН вище 4,0. Зростання внутрішньошлункового рН понад 4 з будь-якої причини призводить до надмірного бактеріального росту в усіх відділах травного тракту.

Для лікування порушень, обумовлених дією соляної кислоти: гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), стравоходу Барретта, пептичної виразкової хвороби, функціональної та недослідженої диспепсії, синдрому Золлінгера-Еллісона та інших більш рідкісних кислотозалежних захворювань широко використовують інгібітори протонної помпи (ІПП).

Крім того, ІПП є обов'язковим компонентом ерадикаційної терапії інфекції *Helicobacter pylori* і застосовуються для профілактики і лікування НПЗП-гастропатій [7, 11, 15, 19].

На сьогодні великою популярністю у гастроентерологів користується омепразол та лансопразол, які відносяться до (ІПП) 1-го покоління, а також пантопразол та рабепразол (ІПП) 2-го покоління. Цілим рядом досліджень доведено, що порівняно з омепразолом, езомепразолом та рабепразолом,

пантопразол має кращу біодоступність, яка не змінюється після першого та повторного прийомів [18]. Пантопразол є препаратом з максимальною рН-селективністю, володіє тканинною селективністю щодо парієтальних клітин шлунку [14].

Пантопразол найменше пригнічує функцію CYP2C19, особливо порівняно з лансопразолом, а також з омепразолом, езомепразолом та рабепразолом. Як наслідок найменшого пригнічення пантопразолом функції CYP2C19, він має найменший потенціал взаємодії з іншими препаратами (діазепам, варфарин, еуфілін та ін.), детоксикація яких здійснюється за участю CYP2C19 [1, 2, 4], що досить важливо під час лікування людей похилого віку і хворих з супутніми захворюваннями, яким протягом цього часу можуть знадобитися також інші лікарські препарати. Омепразол порівняно з пантопразолом значно інгібує ізоферменти CYP3A4 та CYP2C19, які характеризуються широкою індивідуальною генетично зумовленою варіабельністю активності [9, 16]. Пантопразол на відміну від омепразолу та езомепразолу майже не взаємодіє із системою цитохрому P450 [4].

Отже, кислото залежні захворювання часто вимагають тривалого медикаментозного лікування, і пацієнти, постійно приймають ІПП, що в свою чергу пригнічуючи захисну дію гідрохлоридної кислоти призводить до виникнення дисбактеріозу у травно-му тракті, який з часом тільки посилюється.

В попередніх дослідженнях нами було показано, що 28-ми денне введення омепразолу щурам, знижувало кислотність шлункового соку і тим самим призводило до надмірного бактеріального росту в шлунку та товстій кишці і як наслідок розвитку запальних процесів в цих органах.

Виходячи з того, що пантопразол має цілу низку переваг перед омепразолом ми вирішили порівняти його вплив на мікрофлору шлунку та товстої кишки щурів.

Оскільки в цьому напрямку, виконується мало систематичних експериментальних і епідеміологічних досліджень **метою** даної **роботи** було оцінити кількісний і якісний склад мікрофлори в шлунку та товстій кишці після 28-ми денного введення омепразолу і пантопразолу.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведені на 30 білих нелінійних щурах-самцях вагою 160–180 г, які рандомізовано були розділені на три групи по 10 тварин в кожній. Експерименти виконані з додержанням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), та підтверджені висновком етичного комітету Київ-

ського національного університету імені Тараса Шевченка.

Контролем (перша група) слугували щури, яким упродовж 28 днів внутрішньочеревинно (в/о) вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Другій групі щурів один раз на добу протягом 28 днів вводили омепразол в дозі 14 мг/кг (виробництва «Sigma-Aldrich», США), який був розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій. Щурам третьої групи один раз на добу протягом 28 днів вводили пантопразол (ОМ) в дозі 0,57 мг/кг («Улсепан» виробництва «World Medicine», Великобританія), розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій.

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%) [5].

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 [3].

Результати досліджень та їх обговорення. Як видно з **таблиці 1**, із шлунка щурів контрольної групи висівали неширокий спектр бактерій. Найчастіше висівали молочнокислі бактерії, гриби роду *Candida*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*. Умовно-патогенні мікроорганізми в шлунку практично не були виявлені. Лише у 10% тварин був висіяний

Citrobacter в концентрації 10^4 КУО/г. Концентрація висіяних зі шлунка лактобактерій складала 10^2 КУО/г. Також незначними були кількісні показники висіву зі шлунка *Enterococcus*, *Escherichia coli* та грибів роду *Candida*. Концентрація *Enterococcus* складала 10^2 КУО/г, концентрація *Escherichia coli* – 10^3 КУО/г, концентрація грибів роду *Candida* – 10^2 КУО/г.

Після 28 днів пригнічення секреції НСІ в шлунку щурів якісний і кількісний склад мікрофлори шлунку зазнавав змін як у першій так і в другій піддослідних групах. Частота висіву лактобактерій значно зменшувалась, а у 40% піддослідних щурів вони зовсім не висівались. У першій піддослідній групі у 1000 разів зростала колонізація шлунку умовно-патогенною мікрофлорою та грибами роду *Candida*. Майже в 10 разів зросла концентрація *Enterobacter* в першій піддослідній групі, але у другій цей показник був навіть нижчим ніж у контролі. На фоні тривалої гіпоацидності шлункового соку в обох піддослідних групах шлунок заселявся умовно-патогенними бактеріями, а саме *Escherichia coli* (лактозонегативна), а при використанні омепразолу ще були висіяні *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом), концентрація яких була значною і складала 10^4 – 10^5 КУО/г. У щурів, яким упродовж 28-ми днів вводили пантопразол, кількісні і якісні показники висіву цих же представників умовно-патогенної мікрофлори з шлунку *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* зовсім, а *Staphylococcus epidermidis* практично не відрізнялися від контрольних значень.

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

Зростала концентрація умовно-патогенних мікроорганізмів, 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 потрапили оральним шляхом, а шлунковий сік втратив свої бактеріцидні властивості.

В другій піддослідній групі де в якості блокатора протонної помпи використовували пантопразол спостерігалась дещо інша картина. Концентрація таких умовно-патогенних мікроорганізмів як *Escherichia coli* (гемолітична), *Escherichia coli* (зі зміненими ферментативними властивостями) майже не відрізнялась від контрольних значень. При цьому показники *Escherichia coli* (лактозонегативна), *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом) та грибів роду *Candida* були такі ж як у контролі.

Таблиця 1 – Показники висіву мікроорганізмів з шлунку щурів після 28-ми денного введення омепразолу та пантопразолу, $M \pm m$ (lg КУО/г, $n = 10$)

Мікроорганізми	Контроль	Омепразол	Пантопразол
<i>Escherichia coli</i>	3,1 ± 0,02	5,0 ± 0,04*	4,0 ± 0,03#
<i>Escherichia coli</i> (зі зміненими ферментативними властивостями)	2,1 ± 0,04	–	–
<i>Escherichia coli</i> (лактозонегативна)	–	4,4 ± 0,02	2,4 ± 0,02
<i>Klebsiella</i>	–	4,0 ± 0,03	–
<i>Citrobacter</i>	4,0 ± 0,06	4,3 ± 0,05*	4,0 ± 0,04#
<i>Proteus</i>	–	5,1 ± 0,03	–
<i>Enterobacter</i>	3,2 ± 0,02	4,0 ± 0,04	2,4 ± 0,03#
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	4,2 ± 0,02	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (з гемолізом)	–	2,8 ± 0,03	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,8 ± 0,03	4,0 ± 0,03*	2,9 ± 0,01#
<i>Enterococcus</i>	2,2 ± 0,02	3,4 ± 0,02*	2,6 ± 0,04#
Гриби роду <i>Candida</i>	2,0 ± 0,04	4,1 ± 0,02*	2,6 ± 0,05#
<i>Lactobacillus</i>	2,1 ± 0,03	1,6 ± 0,02*	1,8 ± 0,01#

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

Слід зауважити, що частота висіву лактобактерій і біфідобактерій з товстої кишки щурів при застосуванні пантопразолу була вищою ніж в групі де в якості блокатора протонної помпи використовували омепразол (табл. 2).

Для II ступеня дисбактеріозу характерна велика кількість кишкової палички *E. coli* лактозонегативної – > 10 тис КУО / мл, що еквівалентно 10^3 lg КУО/г. В наших експериментах lg КУО/г *E. coli* зростав до $8,3 \pm 0,04$, що є свідченням розвитку дисбактеріозу, зокрема II ступеня.

Одержані дані дозволили заключити, що у шлунок *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом) потрапляють шляхом міграції з кишечника висхідним шляхом.

Наш висновок узгоджується з даними літератури, за якими надмірний бактеріальний ріст в шлунку спостерігається у пацієнтів із зниженою кислотністю шлункового соку [15, 21]. При рН вище 4 в шлунку виживають мікроорганізми ротової порожнини, А якщо рН сягає більше 5, в шлунку розвивається резидентна флора, включаючи мікроорганізми фекального типу [19], що ми і спостерігали в наших експериментах.

Таблиця 2 – Показники висіву мікроорганізмів з товстої кишки щурів після 28-ми денного введення омепразолу та пантопразолу, $M \pm m$ (lg КУО/г, $n = 10$)

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

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

Діапазон рН, за якого відбувається активація ІПП, зумовлений особливостями їх молекул. Так, швидкість активації пантопразолу у разі підвищення рН до 3 падає вдвічі і практично припиняється, якщо рН становить 4. Активація інших ІПП продовжується у випадку більш високого рН: швидкість утворення сульфенаміду езомепразолу і лансопразолу знижується удвічі лише у разі, якщо рН становить 4, а омепразолу – за рівня рН 4,9. Ця особливість дозволяє розглядати пантопразол як препарат, селективний для парієтальних клітин шлунка, де рН досягає найбільш низьких значень [6].

Таким чином, блокада протонної помпи у разі використання омепразолу в більшій мірі усуває дію бактерицидного фактору – гідрохлоридної кислоти на мікроорганізми і створює оптимальний рН для росту і розмноження умовно-патогенної мікрофлори та суттєво знижує резистентність слизової оболонки шлунка до колонізації мікроорганізмами, тоді як пантопразол за рахунок своїх особливостей, в меншій мірі пригнічує секрецію гідрохлоридної кислоти і сприяє підтримці рН на такому рівні, при якому виживає значно менша кількість умовно-патогенних бактерій.

Висновки

1. Пригнічення шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів омепразолом упродовж 28-ми днів приводило до розвитку дисбактеріозу в шлунку та товстій кишці.
2. Пригнічення шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів пантопразолом упродовж 28-ми днів в меншій мірі призводить до мікробіологічних зрушень в шлунку і товстій кишці в порівнянні з групою якій вводили омепразол.

Перспективами подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження кількісного і якісного складу мікрофлори в шлунку і товстій кишці за умов моделювання тривалої шлункової гіпохлоргідрії іншими блокаторами протонної помпи, та корекції цього стану різними пробіотичними препаратами.

References

1. Blyume KH, Donat F, Varnke A, Shuh BS. Farmakokynetycheskie lekarstvennyye vzaymodeystviya s uchastyem inhibitorov protonnoy pompy. *Rus med zhurn.* 2009; 17(9): 622-31. [Ukrainian]
2. Bordin DS. Bezopasnost' lecheniya kak kriteriy vyzhiva bol'nomu gastroezofageeversal'noy refluksnoy boleznyu. *Consilium Medicum.* 2010; 12(8): 8-13. [Russian]
3. Brandt Z. *Statisticheskiye metody analiza nablyudeniy.* M: Mir; 1975. 312 s. [Russian]
4. Chernobrovyy VM, Ksenchyn OO. Pantoprazol: osoblyvosti farmakokinytyky, kyslotopryhnychival'noyi diyi, klinichnoyi efektyvnosti ta bezpechnosti zastosuvannya. *Suchasna gastroenterologiya.* 2016; 4(90): 60–6. [Ukrainian]
5. Glants G. *Mediko-biologicheskaya statistika.* M: Praktika; 1999. 459 s. [Russian]
6. Paliy I.H. Pantoprazol – inhibitor protonnoyi pompy z dovedenoyu perenosymistyuy, bezpekoxy ta efektyvnistyuy. *Zdorov'ya Ukrayiny.* 2013; 2013: 5-6. [Ukrainian]
7. Ali Khan M, Howden CW. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Upper Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2018 Mar; 14(3): 169-75. PMID: 29928161. PMID: PMC6004044
8. Bartle HJ, Harkins MJ. The gastric secretion: its bactericidal value to man. *Amer J Med Sci.* 1925; 169: 377-88. <https://doi.org/10.1097/00000441-192503000-00008>

9. Bekkers CH, Touw DJ, Lamers CB, Geus WP. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and acidinhibitory effects of oral lansoprazole and omeprazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54(5): 553.
10. Garrod LP. A study on the bactericidal power of hydrochloric acid and of gastric juice. *St Burt Hosp Rep*. 1939; 72: 145-67.
11. Gashi Z, Bahtiri E, Gashi A, Sherifi F. Proton Pump Inhibitors Diminish Barrett's Esophagus Length: Our Experience. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6(6): 1041–5. PMID: 29983798. PMCID: PMC6026409. DOI: 10.3889/oamjms.2018.232
12. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. An unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor ADMA. *Circulation*. 2013 Aug 20; 128(8): 845-53. PMID: 23825361. PMCID: PMC3838201. doi:10.1161/circulationaha.113.003602
13. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut*. 1987; 28(1): 96-107. PMID: 3546004. PMCID: PMC1432731. <https://doi.org/10.1136/gut.28.1.96>
14. Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H(2)-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 15(3): 355-70. PMID: 11403532. DOI: 10.1053/bega.2001.0184
15. Mukherjee S, Jana T, Pan JJ. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors on Platelet Count: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018 Apr 30; 2018: 4294805. PMID: 29854491. PMCID: PMC5952557. doi: 10.1155/2018/4294805
16. Mullin GM, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J, Wolov KR, et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Disc Today*. 2009; 14(13-14): 647-60. PMID: 19443264. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.03.014
17. Prewett EJ, Hudson M, Nwokolo ChU, Sawyerr AM, Pounder RE. Nocturnal intragastric acidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. *Gastroenterology*. 1991; 100: 873-7. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90258-M](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90258-M)
18. Radhofer-Welte S. Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprasole in man. *Drugs today*. 1999; 35(10): 765-72. PMID: 12973371. <https://doi.org/10.1358/dot.1999.35.10.561695>
19. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016; 14(1): 179. PMID: 27825371. PMCID: PMC5101793. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z
20. Stockbrugger RW, Cotton PB, Eugenides N, Bartholomew BA, Hill MJ, Walters CL. Intragastric nitrites, nitrates, and bacterial overgrowth during cimetidine treatment. *Gut*. 1982; 23: 1048-54. PMID: 7173716. PMCID: PMC1419839. <https://doi.org/10.1136/gut.23.12.1048>
21. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomized double blind study. *Gut*. 1996; 39(1): 54-9. PMID: 8881809. PMCID: PMC1383231. <https://doi.org/10.1136/gut.39.1.54>

УДК 615.243.4:591.433/434]:599.323.4

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА МИКРОФЛОРУ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ У КРЫС

Макарчук В. В., Пулипенко С. В., Коваль А. А.

Резюме. Целью данной работы было оценить количественный и качественный состав микрофлоры в желудке и толстой кишке крыс после 28-ми дневного введения омепразола и пантопразола

В результате проведенных исследований установлено, что после 28 дней подавления секреции НСІ в желудке крыс омепразолом и пантопразолом качественный и количественный состав микрофлоры желудка подвергался изменениям в обеих испытуемых группах. Частота высевания лактобактерий значительно уменьшалась. В первой подопытной группе возросла концентрация *Enterobacter*, но во второй этот показатель был даже ниже чем в контроле. У крыс, которым в течение 28-ми дней вводили пантопразол, количественные и качественные показатели высевания таких представителей условно-патогенной микрофлоры из желудка, как *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* совсем, а *Staphylococcus epidermidis* практически не отличались от контрольных значений.

В кишечнике крыс обеих подопытных групп отмечено дисбаланс между показателями условно-патогенной и нормальной микрофлоры.

Но во 2-й группе концентрация таких условно-патогенных микроорганизмов как *Escherichia coli* (гемолитическая), *Escherichia coli* (с измененными ферментативными свойствами) почти не отличалась от контрольных значений. При этом показатели *Escherichia coli* (лактозонегативные), *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* (с гемолизом) и грибов рода *Candida* были такие же, как в контроле.

Установлено, что блокада протонной помпы при применении омепразола в большей степени устраняет действие бактерицидного фактора – гидрохлоридной кислоты на микроорганизмы, и создает

оптимальный pH для роста и размножения условно-патогенной микрофлоры, существенно снижает резистентность слизистой оболочки желудка к колонизации микроорганизмами, тогда как пантопразол за счет своих особенностей, в меньшей степени угнетает секрецию гидрохлоридной кислоты и способствует поддержанию pH на таком уровне, при котором выживает значительно меньшее количество условно-патогенных бактерий.

Ключевые слова: гипохлоргидрия, омепразол, пантопразол, дисбактериоз.

UDC 615.243.4:591.433/434]:599.323.4

Influence of Prolonged Using of Proton Pump Blockers on the Stomach and Colon Microflora in Rats

Makarchuk V. V., Pylypenko S. V., Koval' A. A.

Abstract. *The purpose of this work was to assess the quantitative and qualitative composition of the microflora in the stomach and large intestine after 28 days of omeprazole and pantoprazole administration.*

Materials and methods. The studies were conducted on 30 white nonlinear probes-males weighing 160–180 g, which were randomized, divided into three groups of 10 animals in each. Manipulation with animals and their content in the university were carried out in accordance with international recommendations and national legislation on medical and biological research and confirmed the conclusion of the ethical committee of the Taras Shevchenko National University of Kyiv.

The first (control) group included rats, which were injected 0.2 ml of water for 28 days intraperitoneally (i.p.). The rats of the second group were injected 14 mg / kg of omeprazole (manufactured by “Sigma-Aldrich”, USA) once daily for 28 days, which was dissolved in 0.2 ml of water for injection. Rats of the third group administered pantoprazole (OM) at a dose of 0.57 mg / kg once per day for 28 days (“Ulsepan” manufactured by “World Medicine”, UK), dissolved in 0.2 ml of water for injection.

Results and discussion. The obtained results showed that qualitative and quantitative composition of stomach microflora was changed in both experimental groups after 28 days of suppression of HCl secretion in rats' stomach by omeprazole and pantoprazole. The rate of sowing lactobacillus was significantly decreased. The concentration of *Enterobacter* increased in the first experimental group, but it was even lower in the second group than in control. The quantitative and qualitative indexes of rats, which were injected by pantoprazole during 28 days, did not differ from the control values of sowing of such representatives of the conditionally pathogenic microflora from the stomach, as *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* at all, and *Staphylococcus epidermidis* almost.

There was an imbalance between the parameters of the conditionally pathogenic and normal microflora of the rats' intestine of both experimental groups.

However, the concentration of such conditionally pathogenic microorganisms as *Escherichia coli* (hemolytic), *Escherichia coli* (with altered fermentative properties) in the second group was almost different from the control values. In this case, the indicators of *Escherichia coli* (lactose negative), *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* (with hemolysis) and the *Candida* species fungi were the same as in the control group.

Conclusions. Suppression of gastric secretion of hydrochloric acid of the rats by omeprazole during 28 days led to the development of dysbiosis in the stomach and colon. Suppression of gastric secretion of hydrochloric acid of the rats by pantoprazole during 28 days to a lesser extent led to microbiological shifts in the stomach and colon compared to the group, which was administered omeprazole.

Prospects for further research will deal with a study of quantitative and qualitative composition of microflora in the stomach and colon under the conditions of modeling of prolonged gastric hypochlorhydria by other blockers proton pumps, and the correction of this condition by various probiotic preparations.

Keywords: hypochlorhydria, omeprazole, pantoprazole, dysbiosis.

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 coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.12.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування