

UDC 577.152.6:616.33

Титр інтерферону та 2', 5'-олігоаденілат-синтетазна активність у лімфоцитах тимусу щурів за гіпергастринемії, спричиненої омепразолом

І. В. Компанець, О. Г. Короткий, Т. П. Карповець, С. В. Пилипенко,
В. В. Нікольська, Л. І. Остапченко, Д. С. Янковський

ННЦ "Інститут біології"
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Вул. Володимирська, 64/13, Київ, Україна, 01601
ir_kom@ukr.net

***Мета** роботи полягала у визначенні відповіді тимоцитів щурів на гіпергастринемію на фоні гіпоацидності і введення мультипробіотика «Симбітер® ацидофільний концентрований» (симбітер) внаслідок встановлення титру інтерферону (ІФН), продукованого культивованими тимоцитами щурів, та у виявленні 2', 5'-олігоаденілат (ОА)-синтетазної активності у цих клітинах. 2', 5'-ОА-синтетаза є ферментом, що індукується ІФН. **Методи.** Мікрометод визначення титру ІФН за антивірусною активністю, спектрофотометричний метод виявлення 2', 5'-ОА-синтетазної активності. **Результати.** Показано, що за умов гіпоацидності у щурів, викликаній введенням омепразолу протягом 28 днів, посилюється продукування ІФН культивованими тимоцитами, при цьому 2', 5'-ОА-синтетазна активність у цих клітинах зменшується. Введення тваринам симбітеру на фоні гіпоацидності посилює продукування ІФН тимоцитами, але не стимулює 2', 5'-ОА-синтетазної активності. При гіпоацидності, а також при введенні симбітеру на її тлі зростає порівняно з контролем продукування ІФН тимоцитами у відповідь на дію індукторів ІФН (ФГА і циклоферону) *in vitro*. **Висновки.** Інтерферон залучений до механізмів відповіді лімфоїдних клітин тимусу щурів на розвиток спричиненої омепразолом гіпергастринемії. Симбітер проявляє інтерферогенні властивості як у контрольних тварин, так і в тварин з гіпергастринемією. При гіпоацидності та при введенні симбітеру посилюється порівняно із здоровими тваринами синтез ІФН тимоцитами у відповідь на індукцію *in vitro*. 2', 5'-ОА-синтетазна активність у тимоцитах знижується як за гіпергастринемії, так і за введення на її фоні симбітеру.*

Ключові слова: інтерферон, 2', 5'-олігоаденілат-синтетаза, тимоцити, омепразол, гіпергастринемія, пробіотики.

Вступ. Інтерферони (ІФН) та індуковані ними ферментні каскади беруть участь у підтримці гомеостазу для перешкоджання змінам регуляції імунної системи або онкогенної трансформації [1, 2]. 2', 5'-олігоаденілат-синтетаза (2', 5'-ОА-синтетаза) – один із ключових ферментів, які опосередковують дію ІФН на клітини, синтезує з АТФ 2', 5'-олігоаденілати (2', 5'-ОА). Вони активують латентну форму РНКазу L, яка розщеплює одноланцюгову вірусну РНК або клітинну рРНК, що призводить до зупинки синтезу білка [3]. Крім участі у противірусній дії ІФН, 2',

5'-ОА-синтетаза виконує цілу низку інших функцій, зокрема, вона залучена до процесів контролю генної експресії, регуляції клітинного росту і диференціювання [4]. Показано, що виникнення запального процесу супроводжується посиленням трансдукції сигналу ІФН типу I [5]. Отже, вивчення ролі ІФН та індукованого ним ферменту 2', 5'-ОА-синтетази при гіпергастринемії є актуальним.

Гіпергастринемія – це патологічний стан, який виникає внаслідок посилення синтезу гормону гастрину G-клітинами антрального відділу шлунку [6]. Викликати її може тривала дія інгібіторів H⁺-K⁺-

АТФази плазматичної мембрани парієтальних клітин шлунка (омепразолу, лансопразолу), які в клінічній практиці використовують як противиразкові препарати. Пригнічення шлункової секреції соляної кислоти може спричиняти стан гіпоацидності, внаслідок чого шлунок заселяється умовно-патогенною мікрофлорою, що призводить до посиленого вивільнення гастрину [7]. Це супроводжується виникненням запалення у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) [8] та зростанням проліферації ендокринних ентерохромафіноподібних клітин (ECL-клітин) фундаментального відділу шлунка, що може викликати появу ракових пухлин [9].

Для корекції стану мікробіоценозу ШКТ перспективним є застосування пробіотиків. Показано, що взаємодія бактерійних ліпополісахаридів з Toll-like-рецепторами лімфоцитів слизової оболонки кишечника стимулює клітинний і гуморальний імунітет, зокрема, посилює секрецію антитіл лімфоцитами його слизової та локальне продукування деяких цитокінів, серед яких ІФН [10, 11]. Завдяки цьому пробіотики ефективні при лікуванні різних інфекційних та онкологічних захворювань, запальних процесів, алергії тощо.

Припускають, що за гіпергастринемії, викликаній тривалою дією омепразолу, стимулюється Т-клітинна імунна відповідь [12], змінюється продукція прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин (TNF)- α , інтерферону- γ та інтерлейкіну-1 β) Т-лімфоцитами шлунка, що є реакцією на процес запалення [13, 14]. Проте існуючі на сьогодні експериментальні дані стосуються ІФН, який секретується лімфоцитами, інфільтрованими у слизову шлунка, відомості ж про продукування ІФН клітинами лімфоїдних органів за гіпергастринемії відсутні. Зважаючи на вищевикладене, видається актуальним дослідити роль лімфоцитів тимусу у реакції імунної системи на розвиток гіпергастринемії.

Мета даної роботи полягала у визначенні відповіді тимоцитів щурів на гіпергастринемію на фоні гіпоацидності і введення мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» (симбітер) внаслідок встановлення титру ІФН, продукованого культивованими тимоцитами щурів, та у виявленні 2', 5'-ОА-синтезної активності у цих клітинах.

Матеріали і методи. *Умови проведення експерименту.* У досліді використано білих нелінійних щурів-самців (40 тварин) віком до двох місяців і масою 170–200 г, утримуваних за стандартних умов віварію. При роботі дотримувалися міжнародних рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин згідно з Європейською конвенцією.

Піддослідних тварин було розподілено на чотири групи по 10 у кожній: 1-ша і 2-га – контрольні, 3-тя й 4-та – дослідні. Щурам 1-ї групи орально вводили 0,2 мл стерильної води, тваринам 2-ї групи – перорально – симбітер (ТОВ «О. Д. Пролісок», Україна) протягом 28 днів. Тваринам 3-ї групи щоденно протягом 28 днів робили внутрішньочеревні ін'єкції препарату «Омез[®]» (омепразол) («Dr. Reddy's», Індія) у дозі 14 мг/кг, розчиненого у 0,2 мл стерильної води (моделювання стану гіпоацидності) [12]. Тварини 4-ї групи упродовж 28 днів отримували одночасно омепразол і симбітер у вказаних вище дозах.

До складу симбітеру входить жива концентрована біомаса симбіозу 14 пробіотичних штамів біфідобактерій, лактобацил, лактококів і пропіоновокислих бактерій, а також фізіологічно корисних продуктів їхнього метаболізму (10 мл симбітеру містить не менше 10^9 живих клітин).

Виділення лімфоїдних клітин з тимусу щурів. Тварин девіталізували методом дислокації шийних хребців через 28 діб після початку експерименту, видаляли тимус, отримували суспензію клітин, перетираючи їх через чотири шари нейлонової тканини. Тимоцити виділяли центрифугуванням одержаної суспензії за швидкості 1500 g упродовж 10 хв [15]. Життєздатність клітин контролювали за допомогою світлової мікроскопії забарвленням 0,2 %-м розчином трипанового синього. Клітини підраховували у камері Горяєва. Кількість живих клітин у всіх експериментах становила не менше 92 %.

Визначення титру ІФН. Виділені тимоцити щурів ($5 \cdot 10^6$ клітин) інкубували *in vitro* у 5 мл повного поживного середовища (DMEM/F12, 10 % ембріональна сироватка теляти, 2 mM L-глутамін, 100 од/мл пеніциліну, по 100 мкг/мл стрептоміцину і канаміцину, 10 мкг/мл флуконазолу) упродовж 24 год за температури 37 °C. Для активування ІФН тимоцити інкубували з індукторами ІФН: ФГА (20 мкг/мл) та

циклофероном (50 мкг/мл). Суспензії клітин центрифугували за швидкості 200 g упродовж 5 хв. Отримані супернатанти використовували для визначення титру ІФН мікрометодом пригнічення цитопатогенної дії вірусу везикулярного стоматиту на перевивну культуру фібробластів щурів [16]. Осад тимоцитів суспендували і застосовували для виявлення 2', 5'-ОА-синтезнаї активності.

Визначення 2', 5'-ОА-синтезнаї активності.

Тимоцити руйнували методом швидкого заморожування–розморожування у рідкому азоті й центрифугували за швидкості 10 000 g упродовж 15 хв [17]; отриманий супернатант очищували на колонці з ДЕАЕ-целюлозою 0,15 М КСІ, як описано у роботі [18]. 2', 5'-ОА-синтезнаї активність визначали спектрофотометричним методом [19] за кількістю відновленого НАДФ, еквімолярного неорганічному пірофосфату (PP_i), що утворювався в реакції синтезу 2', 5'-ОА під дією 2', 5'-ОА-синтезази. Для цього до складу реакційної суміші вносили UDP-глюкозу, глюкозо-1,6-дифосфат, UDP-глюкозопірофосфорилазу (печінка бика), фосфоглюкомутазу (м'язи кроля), глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу (дріжджі) («Sigma», США).

У результаті каскадних ферментативних реакцій, ініційованих PP_i, відновлювався НАДФ, кількість якого визначали спектрофотометрично за довжини хвилі 340 нм. Ферментативну активність виражали в нмоль P_n · хв⁻¹ · мг білка⁻¹. Концентрацію білка визначали за методом Бредфорда [20].

Статистична обробка даних. Статистичну обробку результатів досліджень і оцінку їхньої достовірності здійснювали за допомогою програми Statistica 7.0 з використанням *t*-критерію Ст'юдента. Відмінності вважали достовірними за P < 0,05.

Результати і обговорення. У роботі вивчали вплив омепразолу і симбітеру на секрецію сумарного ІФН культивованими тимоцитами щурів та на 2', 5'-ОА-синтезнаї активність у цих клітинах за присутності індукторів ІФН і без них.

Титр ІФН у супернатантах клітинних культур тимоцитів щурів за умов гіпоацидності, викликаній 28-добовим введенням омепразолу, та при споживанні симбітеру. Встановлено, що при введенні омепразолу піддослідним тваринам посилюється продукування ІФН нестимульованими тимоцитами:

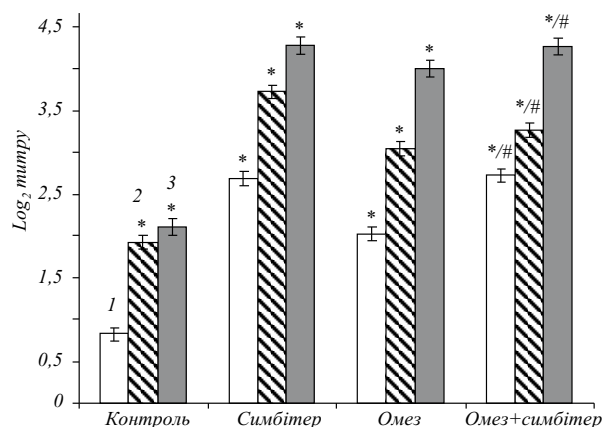


Рис. 1. Титр інтерферону (log₂ титру) у супернатантах клітинних культур тимоцитів щурів, яким упродовж 28 діб окремо вводили омепразол (модель шлункової гіпоацидності), мультипробіотик «Симбітер» ацидофільний концентрований та обидва препарати одночасно ($M \pm m$, $n = 5$). Клітини культивували за відсутності індукторів інтерферону (1) та за присутності ФГА (2) і циклоферону (3). *P < 0,05 порівняно з контролем (нестимульовані лімфоцити інтактних тварин); #P < 0,05 порівняно з нестимульованими лімфоцитами тварин, яким вводили омепразол

його титр у супернатанті їхніх клітинних культур підвищувався у 2,5 разу порівняно з контролем (інтактні тварини) (рис. 1). За інкубації ізольованих тимоцитів з ФГА *in vitro* титр ІФН зростає на 50 % відносно такого не стимульованих індуктором клітин, в інтактних тварин він збільшується на 138 %. При інкубації клітин тварин, яким вводили омепразол з циклофероном, титр ІФН зростає у 2 рази порівняно з таким не стимульованих індуктором тимоцитів, в інтактних тварин – на 163 %.

Слід зазначити, що на тлі введення омепразолу продукування ІФН за дії обох індукторів було максимальним: перевищувало контроль на 275 % для ФГА і на 400 % – для циклоферону.

Показано, що при введенні симбітеру щурам 1-ї контрольної групи посилюється продукування ІФН тимоцитами: титр ІФН зростає у 3,4 разу порівняно з інтактними тваринами. Синтез ІФН у відповідь на ФГА і циклоферон збільшується на 50 і 100 % відповідно відносно такого для клітин, не стимульованих цими препаратами, і перевищує контроль.

У тварин, яким одночасно з омепразолом вводили симбітер, посилювалось продукування ІФН не стимульованими індукторами тимоцитами порівняно з тваринами, які не отримували симбітеру: титр ІФН зростав на 35 %. При введенні симбітеру на

фоні дії омепразолу індуковане ФГА та циклофероном продукування ІФН тимоцитами посилювалось відносно такого для нестимульованих клітин (титр ІФН зростає на 22 і 59 % відповідно). Отже, при введенні симбітеру на тлі дії омепразолу індуковане ФГА та циклофероном продукування ІФН збільшувалося і перевищувало контроль на 313 і 438 %. Отже, продукування ІФН тимоцитами у відповідь на індуктори ФГА і циклоферон зростає порівняно з контролем за дії омепразолу, а також при введенні симбітеру сумісно з цим препаратом.

2', 5'-ОА-синтезна активність у тимоцитах щурів за умов гіпоацидності, викликані 28-добовим введенням омепразолу, та при споживанні симбітеру. Оскільки за тривалої гіпоацидності стимулюється продукування ІФН лімфоцитами тимусу щурів, варто очікувати змін 2', 5'-ОА-синтезної активності, яка індукується в клітині за дії ІФН. Виявлено, що при 28-денному введенні омепразолу щурам 2', 5'-ОА-синтезна активність у тимоцитах знижується на 29 %, тоді як титр ІФН підвищується у 2,5 рази (рис. 2). В усіх групах тварин ферментативна активність за дії індукторів ІФН *in vitro* на ізольовані тимоцити варіює аналогічно до змін титру ІФН.

У гіпоацидних тварин 2', 5'-ОА-синтезна активність зростає на 41 % за дії ФГА і на 76 % – за дії циклоферону щодо такої за відсутності індукторів ІФН. В інтактних тварин вона збільшується відповідно на 50 і 85 %.

Введення щурам симбітеру не спричиняє підвищення 2', 5'-ОА-синтезної активності ані в контрольних, ані в дослідних групах, де тварини не одержували і одержували омепразол відповідно. Як зазначалося вище, даний мультипробіотик посилює продукування ІФН тимоцитами щурів – як контрольними тваринами, так і тими, що отримували омепразол, хоча вплив останнього на контрольних тварин виявився ефективнішим

Під дією омепразолу та симбітеру спостерігається подібна тенденція змін продукування ІФН тимоцитами та 2', 5'-ОА-синтезної активності в цих клітинах у відповідь на вплив індукторів ІФН (ФГА і циклоферону) *in vitro*. У групі гіпоацидних щурів, які отримували симбітер, 2', 5'-ОА-синтезна активність зростає відносно нестимульованих індукторами клітин за дії ФГА на 35 % (без введення

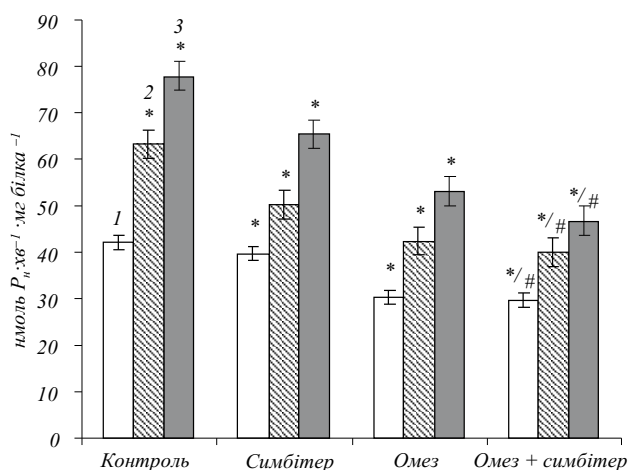


Рис. 2. 2', 5'-ОА-синтезна активність у тимоцитах щурів, яким упродовж 28 днів окремо вводили омепразол (модель шлункової гіпоацидності) та мультипробіотик «Симбітер» ацидофільний концентрований ($M \pm m, n = 5$). Клітини культивували за відсутності індукторів інтерферону (1) та за присутності ФГА (2) і циклоферону (3). * $P < 0,05$ порівняно з контролем (нестимульовані лімфоцити інтактних тварин); # $P < 0,05$ порівняно з нестимульованими лімфоцитами тварин, яким вводили омепразол

симбітеру – на 41%), а за дії циклоферону – на 55 % (без введення симбітеру – на 76 %).

Таким чином, нами встановлено, що при гіпергастринемії на фоні шлункової гіпоацидності у тимоцитах щурів стимулюється синтез ІФН. Це може бути реакцією організму на запалення у ШКТ, викликане як дією надлишкових кількостей гастрину [14], так і дисбактеріозом внаслідок пригнічення омепразолом шлункової секреції соляної кислоти [21]. Наявність дисбактеріозу у шлунку (зменшення частоти висівання лактобактерій та посилення колонізації умовно-патогенною мікрофлорою) за введення омепразолу показано нами у попередніх дослідженнях [12]. Запалення призводить до порушень в імунній та нервово-ендокринній системах, що, можливо, впливає на функціональний стан тимусу і проявляється в посиленні синтезу ІФН. Це узгоджується з отриманими нами даними стосовно атрофічних змін у тимусі при гіпергастринемії поряд з активацією в ньому проліферативних процесів, що пов'язують з розвитком клітинно-опосередкованої імунної відповіді [22].

У наших попередніх дослідженнях також показано, що розвиток запалення при гіпергастринемії у щурів супроводжується посиленням вивільненням у кров прозапальних цитокінів TNF- α і IL-1 [14]. То-

му зміни в продукуванні цитокінів лімфоцитами слизової шлунку за досліджуваної патології можуть впливати на стан лімфоїдних клітин тимусу, порушуючи їхню здатність до синтезу ІФН у відповідь на індукцію.

Оскільки омепразол безпосередньо взаємодіє з SH-групами мембранних білків [23], то за його введення цілком можлива поява змін у клітинних мембранах і, як наслідок, у сигнальній трансдукції. Встановлено, що при гіпергастринемії на фоні інфікування шлунка *Helicobacter pylori* в організмі накопичуються реактивні форми кисню [24], що свідчить про виникнення оксидативного стресу. При цьому вірогідно порушується передача сигналу в системі ІФН, що, відповідно, впливатиме на експресію ІФН-індукованих генів. З викладеного вище випливає, що механізми виявленого нами підвищення секреції ІФН тимоцитами при гіпергастринемії, яке супроводжується зниженням 2', 5'-ОА-синтезної активності, потребують подальшого з'ясування.

Дія індукторів ІФН (циклоферону і ФГА) *in vitro* на тимоцити щурів з гіпергастринемією призводить до посилення синтезу ними ІФН порівняно з клітинами інтактних тварин. За введення симбітеру на тлі гіпоацидності індуквана продукція ІФН також посилюється. Як за дії омепразолу, так і за його сумісного введення з симбітером виявляється однакова тенденція змін 2', 5'-ОА-синтезної активності у відповідь на вплив індукторів ІФН *in vitro*.

Встановлене нами посилення синтезу ІФН при введенні симбітеру на фоні гіпергастринемії може бути наслідком стимуляції імунної системи, викликані дією пробіотичних бактерій. У попередніх дослідженнях показано, що симбітер при введенні щурам на фоні дії омепразолу нормалізує баланс між облігатною та умовно-патогенною мікрофлорою шлунку і призводить до зменшення вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів ІФН- γ [12], а також TNF- α і IL-1 [14], який підвищується при гіпергастринемії. Ми припустили, що вплив симбітеру, нормалізуючи склад мікрофлори ШКТ і пригнічуючи запальний процес, збільшує інтенсивність імунної відповіді, яка розвивається за гіпоацидності. Це впливає на функціональний стан первинного лімфоїдного органу – тимусу, в результаті чого в його клітинах посилюється продукування ІФН, що

дає підстави розглядати симбітер як засіб, який проявляє інтерфероногенні властивості. Оскільки при введенні симбітеру стимулюється синтез ІФН, а 2', 5'-ОА-синтезна активність у тимоцитах не підвищується, то, можливо, що дія ІФН за даних умов реалізується через інші індуковані ним ферменти.

I. V. Kompanets, O. G. Korotkiy, T. P. Karpovets, S. V. Pilipenko, V. V. Nikolska, L. I. Ostapchenko, D. S. Yankovsky

Interferon titer and the 2',5'-oligoadenylate-synthetase activity in rat thymus lymphocytes in conditions of Omeprazol-caused hypergastrinemia

ESC "Institute of Biology"

National Taras Shevchenko University of Kyiv
64/13, Volodymyrska Str., Kyiv, Ukraine, 01601

Summary

The aim of this work was the determination of rat thymocytes response to hypergastrinemia evoked by hypoacidity and multiprobiotic «Symbiter® acidophilic concentrated» (symbiter) treatment via the estimation of the interferon (IFN) titer and 2', 5'-oligoadenylate (OA)-synthetase activity in lymphocytes. 2', 5'-OA-synthetase is the IFN-induced enzyme. **Methods.** The micromethod of IFN titer determination by antiviral activity, spectrophotometrical method of 2', 5'-OA-synthetase activity determination. **Results.** It was shown that the IFN production by cultivated thymocytes is amplified while the 2', 5'-OA-synthetase activity decreases in these cells in conditions of hypoacidity caused by the 28-days omeprazol treatment. The treatment of animals by symbiter against a background of hypoacidity causes the augmentation of IFN production by thymocytes, but does not stimulate the 2', 5'-OA-synthetase activity. The IFN production by thymocytes in response to IFN inducers (PHA and cycloferone) *in vitro* is intensified comparatively to the control at hypoacidity and symbiter treatment. **Conclusions.** The multiprobiotic symbiter exhibits interferonogenic properties. The IFN synthesis in response to induction *in vitro* is intensified in comparison with healthy animals at both hypoacidity and symbiter treatment while the 2', 5'-OA-synthetase activity in thymocytes decreases.

Keywords: interferon, 2', 5'-oligoadenylate-synthetase, thymocytes, omeprazol, hypergastrinemia, probiotics.

I. B. Компанец, О. Г. Короткий, Т. П. Карповец, С. В. Пилипенко, В. В. Никольская, Л. И. Остапченко, Д. С. Янковский

Титр интерферона и 2', 5'-олигоаденилат-синтезная активность в лимфоцитах тимуса крыс при гипергастринемии, вызванной омепразолом

Резюме

Цель работы состояла в определении ответа тимоцитов на гипергастринемию на фоне гипоацидности и введения мультипробиотика «Симбитер® ацидофильный концентрированный» (симбитер) вследствие установления титра интерферона (ИФН), продуцируемого культивированными тимоцитами крыс, и в выявлении 2', 5'-олигоаденилат (ОА)-синтезной активности в этих клетках. 2', 5'-ОА-синтеза – фермент, индуцируемый ИФН. **Методы.** Микрометод для определения титра ИФН по антивирусной активности, спектрофотометрический метод выявля-

ния 2', 5'-ОА-синтезной активности. **Результаты.** Показано, что при гипоацидности у крыс, вызванной введением омепразола в течение 28 сут, усиливается продуцирование ИФН лимфоцитами тимуса, при этом 2', 5'-ОА-синтезная активность в этих клетках уменьшается. Введение животным симбitera на фоне гипоацидности усиливает продуцирование ИФН тимоцитами, но не стимулирует 2', 5'-ОА-синтезной активности. При гипоацидности, а также введении симбitera на ее фоне усиливается по отношению к контролю продуцирование ИФН тимоцитами в ответ на действие индукторов ИФН (ФГА и циклоферона) *in vitro*. **Выводы.** ИФН вовлечен в механизмы ответа лимфоидных клеток тимуса крыс на развитие гипергастринемии, вызванной омепразолом. Симбiter проявляет интерферогенные свойства как у контрольных животных, так и у животных с гипергастринемией. При гипоацидности и введении симбitera усиливается сравнительно со здоровыми животными синтез ИФН тимоцитами в ответ на индукцию *in vitro*. 2', 5'-ОА-синтезная активность в тимоцитах снижается как при гипергастринемии, так и при введении симбitera на ее фоне.

Ключевые слова: интерферон, 2', 5'-олигоаденилат-синтетаза, тимоциты, омепразол, гипергастринемия, пробиотики.

REFERENCES

1. Sen G. C., Sarkar S. N. The interferon-stimulated genes: targets of direct signaling by interferons, double-stranded RNA and viruses // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*—2007.—**316**.—P. 233–250.
2. Takaoka A., Yanai H. Interferon signalling network in innate defence // *Cell. Microbiol.*—2006.—**8**, N 6.—P. 907–922.
3. Sadler A. J., Williams B. R. Interferon-inducible antiviral effectors // *Nat. Rev. Immunol.*—2008.—**8**, N 7.—P. 559–568.
4. Hovanessian A. G. On the discovery of interferon-inducible, double-stranded RNA activated enzymes: the 2'-5'-oligoadenylate synthetases and the protein kinase PKR // *Cytokine Growth Factor Rev.*—2007.—**18**, N 5–6.—P. 351–361.
5. Lee P. Y., Li Y., Kumagai Y., Xu Y., Weinstein J. S., Kellner E. S., Nacionales D. C., Butfiloski E. J., van Rooijen N., Akira S., Sobel E. S., Satoh M., Reeves W. H. Type I interferon modulates monocyte recruitment and maturation in chronic inflammation // *Am. J. Pathol.*—2009.—**175**, N 5.—P. 2023–2033.
6. Fossmark R., Qvigstad G., Waldum H. L. Gastric cancer: animal studies on the risk of hypoacidity and hypergastrinemia // *World J. Gastroenterol.*—2008.—**14**, N 11.—P. 1646–1651.
7. Vesper B. J., Jawdi A., Altman K. W., Haines G. K., Tao L., Radosevich J. A. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota // *Curr. Drug Metab.*—2009.—**10**, N 1.—P. 84–89.
8. Zavros Y., Kao J. Y., Merchant J. L. Inflammation and cancer III. Somatostatin and the innate immune system // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*—2004.—**286**, N 5.—P. 698–701.
9. Waldum H. L., Brenna E., Sandvik A. K. Long-term safety of proton pump inhibitors: risks of gastric neoplasia and infections // *Expert. Opin. Drug Saf.*—2002.—**1**, N 1.—P. 29–38.
10. Uematsu S., Akira S. Toll-like receptors and type I interferons // *J. Biol. Chem.*—2007.—**282**, N 21.—P. 15319–15323.
11. Isolauri E., Sutas Y., Kankaanpaa P., Arvilommi H., Salminen S. Probiotics: effects on immunity // *Am. J. Clin. Nutr.*—2001.—**73**, 2 Suppl.—444S–450S.
12. Korotkiy O., Pilipenko S., Tsyryuk O., Ostapchenko L., Beregova T. The influence of multiprobitotics on the interferon-gamma level in the blood serum in the rats in conditions of long-term hypoacidity // *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Series: Biology.*—2009.—N 54.—P. 47–49.
13. Jain R. N., Al-Menhali A. A., Keeley T. M., Ross T. S., Chew C. S., Samuelson L. S. Hypergastrinemia and hypertrophic gastritis in Hip1r-deficient mice // *FASEB J.*—2007.—**21**.—P. 925.4.
14. Korotkiy O. G., Karpovets T. P., Pilipenko S. V., Beregova T. V., Ostapchenko L. I. Concentration of tumor necrosis factor alpha in rat serum on the background of long-term hypoacidity in conditions of multiprobitotics introduction // *Medical Chemistry.*—2009.—**11**, N 4.—P. 89–91.
15. Morozov V. G., Havinson V. H. Immunological function of thymus // *Uspehi Sovremennoj Biologii.*—1985.—**97**, N 1.—P. 36–37.
16. Stewart W. E. Interferon system.—New York: Springer, 1979.—421 p.
17. Mechti N., Affabris E., Romeo G., Lebleu B., Rossi G. B. Role of interferon and 2',5'-oligoadenylate synthetase in erythroid differentiation of Friend leukemia cells. Studies with interferon-sensitive and -resistant variants // *J. Biol. Chem.*—1984.—**259**, N 5.—P. 3261–3265.
18. Chebath J., Benech P., Hovanessian A., Galabru J., Revel M. Four different forms of interferon-induced 2',5'-oligo(A) synthetase identified by immunoblotting in human cells // *J. Biol. Chem.*—1987.—**262**, N 8.—P. 3852–3857.
19. Justesen J., Kjeldgaard N. O. Spectrophotometric pyrophosphate assay of 2',5'-oligoadenylate synthetase // *Anal. Biochem.*—1992.—**207**, N 1.—P. 90–93.
20. Shono N. I., Baskaeva E. M. Bradford's method of determining protein: application, advantages and disadvantages // *Lab. Delo.*—1989.—**4**.—P. 4–7.
21. Tsyryuk O., Beregova T. An influence of omeprazol-caused hypergastrinemia on rat basal gastric secretion // *Bulletin of Biology and Medicine Problems.*—2007.—3.—P. 38–43.
22. Korotkiy O. G., Pilipenko S. V., Kompanets I. V., Ostapchenko L. I. Reaction of lymphoid organs on injection of multiprobitotic «Symbiter® Acidophilic concentrated» on the background of long-term decrease of gastric acid secretion // *Bulletin of Biology and Medicine Problems.*—2010.—Vyp. 3.—P. 55–61.
23. Alvarez A., Ibiza M. S., Andrade M. M., Blas-Garcia A., Calatayud S. Gastric antisecretory drugs induce leukocyte-endothelial cell interactions through gastrin release and activation of CCK-2 receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—2007.—**323**, N 1.—P. 406–413.
24. Capodicasa E., Cornacchione P., Natalini B., Bartoli A., Coaccioli S., Marconi P., Scaringi L. Omeprazole induces apoptosis in normal human polymorphonuclear leucocytes // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*—2008.—**21**, N 1.—P. 73–85.
25. Konturek P. C., Kania J., Konturek J. W., Nikiforuk A., Konturek S. J., Hahn E. G. H. *pylori* infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR gamma and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis // *Med. Sci. Monit.*—2003.—**9**, N 7.—SR53–66.

Received 31.05.11