

О.В. Вірченко¹, Т.М. Фалалєєва¹, Т.В. Берегова¹, М.Я. Співак², Л.М. Лазаренко²,
О.М. Демченко²

Вплив моно-, полі- та комбінованих пробіотиків на виразкоутворення, викликане іммобілізаційним стресом

¹Київський національний університет ім. Тараса Шевченка;

²Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ; ovirchenko@gmail.com

*Вивчали вплив пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280 та їх сумішей на ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка щурів (СОШ), викликані водно-іммобілізаційним стресом. Встановлено, що досліджувані пробіотики не мали гастропротекторної дії за умов 1- та 7-добового профілактичного введення. Проте при застосуванні впродовж 14 діб мультикомпонентні пробіотики (поліпробіотика *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB та комбінованого пробіотика *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280) зменшували ерозивно-виразкові ураження та інтенсивність крововиливів у СОШ щурів. Показано, що одним з механізмів анти-виразкового профілактичного впливу пробіотичних ди- та триштамів є відновлення ними про-антиоксидантної рівноваги за умов дії стресу. Отримані результати свідчать про ефективність застосування комбінованих пробіотиків у профілактиці виразкової хвороби шлунка.*

Ключові слова: пробіотики; ерозивно-виразкові ураження; стрес.

ВСТУП

Порушення балансу між нормофлорою та патогенними мікроорганізмами – дисбіоз призводить до важких функціональних розладів травної системи. Є свідчення, що дисбактеріоз може стати причиною пригнічення емоційного стану людини та підвищення чутливості до стресу. З іншого боку, психоемоційні та фізичні напруження руйнують мікроекологічні угруповання людського організму [1, 2]. Отже, стрес і дисбактеріоз взаємно підсилюють один одного, що призводить до важких порушень гомеостазу організму. Зокрема в організмі діагностується надмірна імунореактивність, активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах, порушення функціональної взаємодії імунної та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної систем, проте небезпечнішим наслідком дії стресу

є поява ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка (СОШ) [3, 4]. Отже, дослідження участі пробіотичних штамів, які здатні відновлювати порушені мікробіоценози травного тракту, у підтриманні гомеостазу СОШ є без сумніву актуальним. Раніше нами був встановлений профілактичний вплив суміші пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL та *Bifidobacterium animalis* VKB на ерозивно-виразкові ураження в шлунку щурів, викликані стресом [5]. Проте є повідомлення, що пробіотичні бактерії, особливо роду *Lactobacillus*, швидко колонізують СОШ після утворення виразки [6, 7]. Тому важливим є дослідження ефектів моноштамних пробіотиків роду *Lactobacillus*, а також порівняння дії на стресіндуковані ураження моноштамних і комбінованих пробіотиків, що містять штами як *Bifidobacterium*, так і

© О.В. Вірченко, Т.М. Фалалєєва, Т.В. Берегова, М.Я. Співак, Л.М. Лазаренко, О.М. Демченко

Lactobacillus за умов різної тривалості профілактичного введення. Враховуючи зазначені наукові питання, а також дані щодо антиоксидантних властивостей симбіотичних бактерій [8], метою нашої роботи було провести комплексне порівняння ефективності моно- та комбінованих пробіотиків у профілактиці стресіндукованих уражень та порушення про-антиоксидантної рівноваги в СОШ щурів за умов різної тривалості введення.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 150 білих нелінійних щурах-самицях масою 200 – 250 г з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей та відповідно до Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Тварини були поділені на 7 груп. Інтактні тварини ввійшли до I групи. Щури груп II-VII до моделювання стресу отримували воду (2,5 мл/кг), монопробіотики *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB, *Lactobacillus casei* IMVB-7280, поліпробіотик (*Bifidobacterium animalis* VKL і VKB (1:1)) та комбінований пробіотик (*Bifidobacterium animalis* VKL і VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280 (1:1:2)) відповідно. Ліофілізовані пробіотичні штами вводили у дозі $3,2 \cdot 10^{10}$ КУО/кг. Експеримент повторювали тричі: пробіотики вводили одноразово за добу, а також впродовж 7 та 14 діб до стресу.

Для отримання ерозивно-виразкових уражень СОШ щурам II-V груп після харчової депривації застосовували модель 3-годинного водно-імобілізаційного стресу [9]. Для імобілізації щурів поміщали в металеві перфоровані камери, які опускали вертикально у воду (22-23°C) на 3 год так, щоб її рівень сягав яремної ямки щура. Після цього тварин виводили з експерименту за допомогою цервікальної дислокації. З черевної порож-

нини діставали шлунок, розрізали його по малій кривизні, вивертали слизовою назовні, ретельно промивали фізіологічним розчином, досліджували стан СОШ за допомогою гастроскопа і оцінювали характер гострих її уражень: обраховували площу виразок, довжину ерозивних уражень та інтенсивність крововиливів у балах (0 – відсутні крововиливи, 1 – 1-2 точкових крововиливи, 2 – 1 масивний або 3-5 точкових крововиливів, 3 – 2 масивних або більше ніж 5 точкових крововиливів, 4 – 3-5 масивних крововиливів, 5 – більше ніж 5 масивних крововиливів).

У тварин, яким вводили воду або пробіотики впродовж 14 діб, вилучали СОШ, у гомогенаті якої визначали вміст продуктів ПОЛ: спектрофотометричним методом – дієнових кон'югатів (ДК) [10], ТБК-активних продуктів [11], активність супероксиддисмутази (СОД) [12] та каталази [13]; флюорометричним методом – вміст шиффових основ (ШО) [14].

Статистичну обробку результатів здійснювали у пакеті програм “Statistica 8.0”. Для аналізу виду розподілу був використаний W критерій Шапіро-Уїлка. Отримані результати виявилися непараметричними, тому для їх порівняння застосовували U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Розраховували середнє значення (M) та стандартну похибку середнього (m). Значущими вважали відмінності при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що при 1- та 7-добовому введенні досліджувані пробіотики не впливали на ерозивно-виразкові ураження у СОШ щурів (табл. 1).

Застосування монопробіотиків *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280 упродовж 14 діб не призводило до статистично значущих змін у розмірах ерозивно-виразкових уражень (рисунок). Проте суміш пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL та *Bifidobacterium animalis*

Таблиця 1. Площа виразкових уражень (мм²), викликаних стресом, за умов профілактичного введення пробіотичних штамів (M±m, n=6)

Групи щурів	Тривалість введення до стресу	
	1-добове	7-добове
Щури, піддані стресу, яким вводили воду	10,5±2,2	9,5±2,2
<i>Bifidobacterium animalis</i> VKL	9,9±2,6	8,5±1,3
<i>Bifidobacterium animalis</i> VKB	10,0±2,9	8,3±2,5
<i>Lactobacillus casei</i> IMVB-7280	9,4±2,2	9,4±1,5
суміш <i>Bifidobacterium animalis</i> VKL та VKB	7,4±2,8	9,2±1,9
суміш <i>Bifidobacterium animalis</i> VKL, VKB та <i>Lactobacillus casei</i> IMVB-	7,7±2,5	7,0±2,4

VKB (1:1) зменшувала площу виразкових уражень в СОШ на 31,3% (P<0,05) порівняно з контрольною групою тварин (див. рисунок). Також був виявлений профілактичний ефект пробіотиків на утворення крововиливів, інтенсивність яких знижувалася під впливом пробіотичних бактерій на 50% (P<0,05; див. рисунок). При застосуванні суміші пробіотичних триштамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280 (1:1:2) спостерігали зменшення площі виразок на 37,8% (P<0,05) та довжини ерозій на 45% (P<0,05) порівняно зі стрес-контролем (див. рисунок). Профілактичний ефект суміші пробіотиків на крововиливи під впли-

вом пробіотичних бактерій становив 54,2% (P<0,05; див. рисунок). Таким чином, полі- та комбінований пробіотик мали найбільш виражені гастропротекторні властивості.

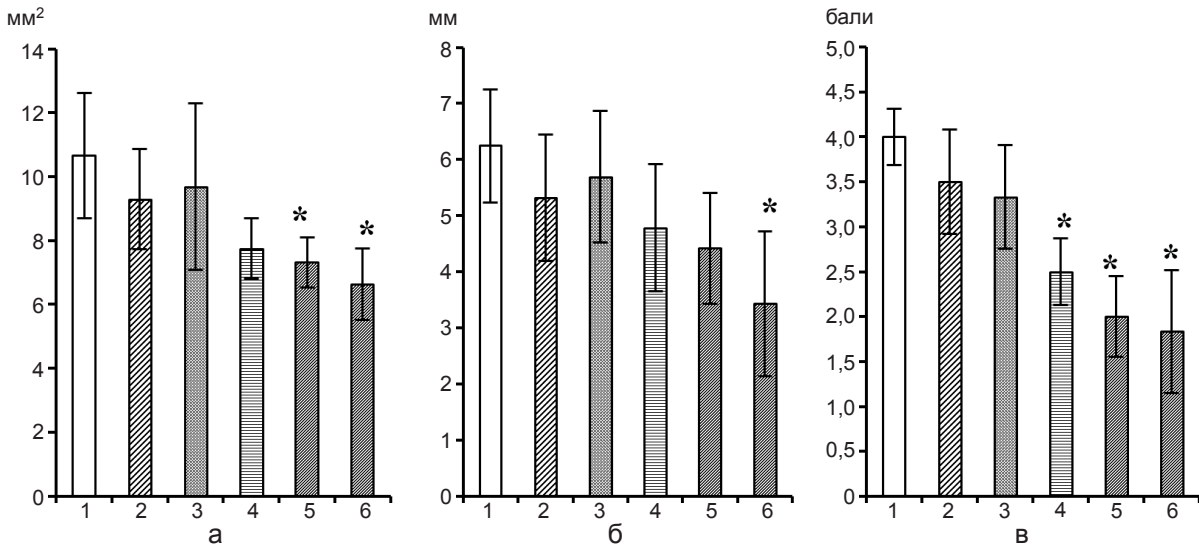
Відомо, що за умов дії стресу посилюються процеси ПОЛ в організмі, в тому числі у СОШ [15]. Враховуючи дані літератури щодо антиоксидантних властивостей пробіотиків [8, 16], ми перевірили гіпотезу про зменшення інтенсивності процесів ліпопероксидації в шлунку щурів при 14-добовому застосуванні пробіотиків.

Під дією стресу вміст ДК, первинних продуктів ПОЛ, у СОШ щурів перевищував значення інтактних щурів на 85% (P<0,001; табл. 2). У групах щурів, яким вводили про-

Таблиця 2. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів в слизовій оболонці шлунка щурів за умов дії стресу та 14- добового профілактичного введення пробіотичних штамів (M±m, n=7)

Групи щурів	Дієнові кон'югати	ТБК-активні продукти	Шиффові основи
Інтактні щури	169,7±15,4	48,4±3,8	9,93±0,67
Щури, піддані стресу, яким вводили воду	314,3±20,4*	77,4±5,9*	14,57±1,05*
<i>Bifidobacterium animalis</i> VKL	285,8±19,3*	70,1±7,5*	13,70±0,31*
<i>Bifidobacterium animalis</i> VKB	272,0±24,6*	74,3±11,5*	13,92±0,44*
<i>Lactobacillus casei</i> IMVB-7280	298,8±24,3*	71,8±12,0*	13,69±0,50*
суміш <i>Bifidobacterium animalis</i> VKL та VKB	280,6±23,8*	64,0±6,7**,**	13,87±0,44*
суміш <i>Bifidobacterium animalis</i> VKL, VKB та <i>Lactobacillus casei</i> IMVB	255,8±23,8**,**	59,6±6,2**,**	13,13±0,37*

Примітка: *P<0,05 відносно групи інтактних щурів, **P<0,05 відносно групи стресованих щурів, яким вводили воду.



Площа (а), довжина (б) виразкових уражень та інтенсивність крововиливів (в), викликаних водно-імобілізаційним стресом, в слизовій оболонці шлунка щурів за умов 14-добового профілактичного введення пробіотичних штамів ($3,2 \cdot 10^{10}$ КУО/кг): 1 – щури, піддані стресу; 2-6 – щури, яких піддавали стресу, і вводили пробіотики *Bifidobacterium animalis* VKL; *Bifidobacterium animalis* VKB; *Lactobacillus casei* IMVB-7280; *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB (1:1); *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280 (1:1:2) відповідно. * $P < 0,05$, порівняно з групою 1.

біотичні штами *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB, *Lactobacillus casei* IMVB-7280, суміш двох біфідоштамів та суміш *Bifidobacterium animalis* VKL, VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280, вміст ДК був також вищим на 68,5, 60,3, 76, 65,4 і 59,2% ($P < 0,001$) відповідно порівняно з інтактними тваринами. Лише профілактичне введення триштамного пробіотика зменшило на 18,6% ($P < 0,05$) концентрацію ДК порівняно зі стресованими щурами (див. табл. 2).

Вміст ТБК-активних продуктів збільшився на 60% ($P < 0,001$) щодо значень інтактних тварин (табл. 2). Пробиотичні моноштами *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280 не здійснювали профілактичного впливу на цей показник після дії стресу. При цьому введення двох- та триштамного пробіотиків зумовило статистично значуще зниження вмісту ТБК-активних продуктів на 17 та 23% ($P < 0,05$) відповідно порівняно з групою щурів, які отримували воду (див. табл. 2).

На тлі стресу концентрація ШО значущо зросла щодо значень інтактних щурів на 46,7% ($P < 0,001$) (див. табл. 2). За умов вве-

дення досліджуваних пробіотиків цей показник також перевищував значення у інтактних тварин, і не відрізнявся від стресованих щурів. Такі результати свідчать про відсутність профілактичного впливу пробіотиків на концентрацію ШО (див. табл. 2).

Активність СОД після стресу у СОШ щурів зменшилася на 51,9% ($P < 0,001$), а каталази зросла на 66,4% ($P < 0,001$) порівняно з інтактним контролем (табл. 3). Схожі відмінності спостерігали і в групах щурів, яким вводили пробіотики (див. табл. 3). Пробиотичні штами не впливали на активність СОД і лише комбінований пробіотик (*Bifidobacterium animalis* VKL, VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280) знижував активність каталази на 19% порівняно з групою стресованих щурів (див. табл. 3).

Слід відмітити, що найбільший протекторний вплив на стресіндуковані ураження здійснює комбінований пробіотик (*Bifidobacterium animalis* VKL, VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280) за умов 14-добового введення до стресу. Подібні результати кращого терапевтичного ефекту мультиштамних пробіотиків були отримані при використанні пробіотиків

Таблиця 3. Активність ферментів антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов дії стресу та 14-добового профілактичного введення пробіотичних штамів (M±m, n=7)

Групи щурів	Супероксиддисмутаза	Каталаза
Інтактні щури	0,210±0,009	6,22±0,61
Щури, піддані стресу, яким вводили воду	0,101±0,004*	10,35±0,59*
<i>Bifidobacterium animalis</i> VKL	0,120±0,011*	9,48±0,79*
<i>Bifidobacterium animalis</i> VKB	0,110±0,010*	9,63±0,81*
<i>Lactobacillus casei</i> IMVB-7280	0,112±0,013*	9,43±0,43*
суміш <i>Bifidobacterium animalis</i> VKL та VKB	0,114±0,010*	9,44±0,60*
суміш <i>Bifidobacterium animalis</i> VKL, VKB та <i>Lactobacillus casei</i> IMVB-	0,123±0,017*	8,38±0,43**

*P<0,05 відносно групи інтактних щурів, **P<0,05 відносно групи стресованих щурів, яким вводили воду.

у лікуванні запальних захворювань кишечника [17]. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які зазначили, що 7-добове профілактичне введення щурам кефіру, який містив в основному лактозо-ферментуючі види родів *Lactobacillus* та *Leuconostoc*, не впливало на ураженість у СОШ, зумовлену дією індометацину [18]. У праці Senol та співавт. [19], які вводили мультиштамний пробіотик (4 штами *Lactobacillus fermentum*, 3 штами *Lactobacillus plantarum*, 6 штамів *Enterococcus faecium*) впродовж 14 діб, був продемонстрований профілактичний ефект на ураження в шлунку щурів, викликані аспірином. Автори пояснили виявлений ефект зниженням ПОЛ, посиленням утворення секреторного імуноглобуліну А та зменшенням дегрануляції тучних клітин під впливом пробіотиків. У нашому дослідженні було встановлено, що одним з механізмів антивиразкового профілактичного впливу пробіотичних штамів є відновлення ними про- та антиоксидантної рівноваги слизової шлунка за умов дії стресу.

ВИСНОВКИ

1. Досліджувані пробіотичні штами не впливають на ураженість у СОШ щурів, викликаних стресом, за умов 1- та 7-добового

профілактичного введення.

2. Профілактичне введення впродовж 14 діб мультикомпонентних пробіотиків (поліпробіотика *Bifidobacterium animalis* VKL та *Bifidobacterium animalis* VKB та комбінованого пробіотика *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB та *Lactobacillus casei* IMVB-7280) зменшує ерозивно-виразкові ураження та інтенсивність крововиливів у СОШ щурів, зумовлених дією стресу.

3. Полі- та комбіновані пробіотики відновлюють порушену про- та антиоксидантну рівновагу в шлунку за умов дії стресу.

4. Результати роботи свідчать про найбільшу ефективність комбінованих пробіотиків у профілактиці стресіндукованих уражень СОШ.

Вірченко А.В., Фалалеева Т.М., Береговая Т.В., Співак Н.Я., Лазаренко Л.М., Демченко О. М.

ВЛИЯНИЕ МОНО-, ПОЛИ- И КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОБИОТИКОВ НА ЯЗВООБРАЗОВАНИЕ, ВЫЗВАННОЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННЫМ СТРЕССОМ

Изучали влияние пробиотических штаммов *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB и *Lactobacillus casei* IMVB-7280 и их смесей на эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) крыс, вызванные водно-иммобилизационным стрессом. Уста-

новлено, що досліджувані пробіотики не мали гастропротекторного дії при 1- і 7-суточному профілактичному введенні. Однак при застосуванні протягом 14 днів мультикомпонентні пробіотики (поліпробіотик *Bifidobacterium animalis* VKL і *Bifidobacterium animalis* VKB і комбінований пробіотик *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB і *Lactobacillus casei* IMVB-7280) зменшували ерозивно-язвенні ураження і інтенсивність кровоизливів в СОЖ криси. Показано, що одним із механізмів антиязвенного профілактичного впливу пробіотических ди- і триштаммов є відновлення ними про/антиоксидантного балансу при дії стресу. Отримані результати свідчать про ефективність застосування комбінованих пробіотиків в профілактиці язвенної хвороби шлунка.

Ключові слова: пробіотики; ерозивно-язвенні ураження; стрес.

Virchenko O.V., Falalyeyeva T.M., Beregova T.V., Spivak M. Y., Lazarenko L.M., Demchenko O.M.

EFFECTS OF MONO-, POLY- AND COMPOSITE PROBIOTICS ON THE ULCERATION CAUSED BY RESTRAINT STRESS

Було досліджено вплив пробіотических штамів *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB і *Lactobacillus casei* IMVB-7280, а також їх сумішей на ерозивні та язвенні ураження шлункової слизової оболонки (СОЖ) криси. СОЖ було викликане водно-іммерсійним стресом. Було встановлено, що досліджувані пробіотики не мали гастропротекторних властивостей при одній та семи-денній профілактичній адміністрації. Однак, поліпробіотик (поліпробіотик *Bifidobacterium animalis* VKL і *Bifidobacterium animalis* VKB і комплексний пробіотик *Bifidobacterium animalis* VKL, *Bifidobacterium animalis* VKB і *Lactobacillus casei* IMVB-7280) зменшували ерозивні та язвенні ураження та інтенсивність кровотеч в СОЖ криси протягом 14 днів. Було показано, що одним із механізмів антиязвенної профілактичної дії поліпробіотиків є відновлення про/антиоксидантного балансу в СОЖ криси при дії стресу. Отримані результати свідчать про ефективність застосування полі- та комплексних пробіотиків в профілактиці язвенної хвороби шлунка.

Ключові слова: пробіотики; ерозивні та язвенні ураження; стрес.

*Kyiv Taras Shevchenko National University;
Institute of Microbiology and Virology NAS of Ukraine,
Kyiv*

REFERENCES

1. Tsiotsias A, Voidarou C, Skoufos J, Simopoulos C, Konstandi M, Kostakis D, et al. Stress-Induced Alterations in Intestinal Microflora. *Microb Ecol Health Dis.* 2004(16):28-31.
2. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the

- gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathog.* 2011;3(1):1.
3. Newson MJ, Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Stress-dependent and gender-specific neuroregulatory roles of the apelin receptor in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute stress. *J Endocrinol.* 2013 Jan;216(1):99-109.
4. Neuman-Lee LA, French SS. Wound healing reduces stress-induced immune changes: evidence for immune prioritization in the side-blotched lizard. *J Comp Physiol B.* 2014 Jul;184(5):623-9.
5. Spivak M, Lazarenko LM, Falalieieva TM, Virchenko OV, Neporada KS. Prophylactic effect of probiotic strains *Bifidobacterium animalis* VKL and VKB on stress-induced lesions in the gastric mucosa of rats. *Fiziol Zh.* 2013;59(2):23-30. [Ukrainian].
6. Lam EK, Yu L, Wong HP, Wu WK, Shin VY, Tai EK, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG enhances gastric ulcer healing in rats. *Eur J Pharmacol.* 2007 Jun 22;565(1-3):171-9.
7. Elliott SN, Buret A, McKnight W, Miller MJ, Wallace JL. Bacteria rapidly colonize and modulate healing of gastric ulcers in rats. *Am J Physiol.* 1998 Sep;275(3 Pt 1):G425-32.
8. Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandstrom PA, Trulsson LM, Magnusson KE, Timmerman HM, et al. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis. *PLoS One.* 2009;4(2):e4512.
9. Takagi K, Kasuya Y, Watanabe K. Studies on the Drugs for Peptic Ulcer. A Reliable Method for Producing Stress Ulcer in Rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1964 Apr;12:465-72.
10. Gavrilov VB, Gavrilova AR, Hmara NF. Measurement of diene conjugates in plasma by UV absorbance of heptane and isopropanol extracts. *Laboratory work.* 1988(2):60-3. [Russian].
11. Timirbulatov RA, Seleznev EM. A method for increasing of the intensity of lipid peroxidation in blood and its diagnostic value. *Laboratory work.* 1981(4):209-11. [Russian].
12. Chevare C, Chaba I., Sekey Y. Role of superoxide dismutase in oxidative processes of cell and method for its measuring in biological materials. *Laboratory work.* 1985(11):678-81. [Russian].
13. Korolyuk MA, Ivanov LI, Mayorov IG. Method of measuring of catalase activity. *Laboratory work.* 1998(1):16-9. [Russian].
14. Kolesova OE, Markin AA, Fedorova TN. Lipid peroxidation and methods for determining lipid peroxidation products in biological fluids. *Laboratory work.* 1984(9):540-6. [Russian].
15. Das D, Bandyopadhyay D, Bhattacharjee M, Banerjee RK. Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration. *Free Radic Biol Med.* 1997;23(1):8-18.
16. Liu CF, Tseng KC, Chiang SS, Lee BH, Hsu WH, Pan TM. Immunomodulatory and antioxidant potential of *Lactobacillus exopolysaccharides*. *Journal of the science of food and agriculture.* 2011 Sep;91(12):2284-91.

17. Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics--A comparison of functionality and efficacy. Int J Food Microbiol. 2004 Nov 15;96(3):219-33.
18. Orhan YT, Karagozlu C, Sarioglu S, Yilmaz O, Murat N, Gidener S. A study on the protective activity of kefir against gastric ulcer. Turk J Gastroenterol. 2012 Aug;23(4):333-8.
19. Senol A, Isler M, Karahan AG, Kilic GB, Kuleasan H, Goren I, et al. Effect of probiotics on aspirin-induced gastric mucosal lesions. Turk J Gastroenterol. 2011 Feb;22(1):18-26.

*Матеріал надійшов
до редакції 27.01.2014*