УДК 616.33-002.2 : 615.33 : 614.876
DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-3-36-42

**А.О. Саблина, О.А. Саблин, С.С. Алексанин,
Г.Г. Родионов, И.И. Шантырь, И.Э. Ушал**

СЕКРЕЦИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКОЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *H. PYLORI* У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ С АТРОФИЧЕСКИМ И НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2)

Актуальность. В настоящее время рак желудка остается одним из наиболее часто приводящим к смерти онкологическим заболеванием. Эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка, однако ее эффективность зависит от состояния слизистой оболочки желудка. Атрофия слизистой оболочки желудка у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) встречается чаще, чем у лиц, не принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Представляется особенно важным изучить особенности транспорта антибиотиков к месту колонизации *H. pylori* у этого контингента.

Цель – выявить особенности секреции амоксициллина слизистой оболочкой желудка у ЛПА на ЧАЭС с атрофическим и неатрофическим гастритом при эрадикации *H. pylori*.

Методология. 65 ЛПА на ЧАЭС были разделены на группы в соответствии с состоянием слизистой оболочки желудка по результатам эндоскопического и гистологического исследований, иммуноферментного анализа уровней пепсиногенов I и II и гастрин-17 базального в сыворотке крови. В 1-й день эрадикационной терапии через назогастральный зонд у пациентов собирали пробы желудочного секрета через 30, 60, 120, 180 и 240 мин после перорального приема амоксициллина. Концентрацию препарата в желудочном секрете определяли методом хромато-масс-спектрометрии.

Результаты и их анализ. Концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета у пациентов с атрофическим антральным гастритом была ниже ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами с нормальным состоянием слизистой оболочки желудка и атрофическим фундальным гастритом. Для пациентов с атрофией фундального отдела была характерна более низкая концентрация амоксициллина через 30 и 60 мин ($p = 0,02$) после приема препарата, чем для пациентов без атрофии, а также более высокая на 120-й ($p < 0,01$) и 180-й минутах ($p = 0,02$), чем для пациентов с атрофией антрального отдела. Для пациентов с атрофией антрального отдела была характерна более низкая ($p < 0,01$) концентрация амоксициллина через 30, 60 и 120 мин после приема препарата, чем в группе без атрофии. На 240-й минуте концентрация амоксициллина у пациентов с атрофическим фундальным гастритом была больше, чем в группах сравнения и с атрофическим антральным гастритом ($p < 0,01$). Пик концентрации амоксициллина у пациентов с атрофией фундального и антрального отделов зарегистрирован на 180-й минуте, у пациентов без атрофии – с 30-й по 120-ю минуту.

Заключение. Атрофия слизистой оболочки желудка характеризуется снижением транспорта принятого перорально амоксициллина из кровотока в просвет желудка. В зависимости от состояния слизистой оболочки желудка концентрацию амоксициллина в желудочном секрете следует определять в разное время после приема препарата: у пациентов с атрофическим гастритом – на 180-й минуте, у пациентов без атрофии – на 120-й минуте. При прогнозе эффективности и выборе схемы эрадикации *H. pylori* необходимо учитывать морфологическое и функциональное состояние слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, ликвидатор аварии, Чернобыльская АЭС, заболевания органов пищеварения, гастрит атрофический, *Helicobacter pylori*, фармакокинетика, хроматография, амоксициллин.

✉ Саблина Анастасия Олеговна – аспирант, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: a.o.sablina@mail.ru;

Саблин Олег Александрович – д-р мед. наук проф., зав. клинич. отд. терапии и профпатологии, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: gastroleg@yandex.ru;

Алексанин Сергей Сергеевич – д-р мед. наук проф., чл.-кор. РАН, гл. врач МЧС России, директор, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: medicine@nrcsrm.ru;

Родионов Геннадий Георгиевич – д-р мед. наук доц., зав. науч.-исслед. лаб. токсикологии и лекарственного мониторинга науч.-исслед. отд. биоиндикации, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 190044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: rodgengeor@yandex.ru;

Шантырь Игорь Игнатьевич – д-р мед. наук проф., зав. науч.-исслед. отд. биоиндикации, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 190044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2);

Ушал Инна Эдвардовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. токсикологии и лекарственного мониторинга науч.-исслед. отд. биоиндикации, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 190044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: innaushal@mail.ru

Введение

По мировым данным, в 2018 г. рак желудка занимал V место в структуре онкологических заболеваний и III место в структуре онкологических заболеваний, наиболее часто приводящих к смерти. Число людей, погибших в 2018 г. от рака желудка, достигло 783 тыс. [15].

Существенное значение в желудочном канцерогенезе имеют внешние факторы: употребление соленой и содержащей нитрозосоединения пищи, табакокурение, ионизирующая радиация, алкоголь, недостаток аскорбиновой кислоты, свежих овощей и фруктов в диете и др. Хроническая инфекция *H. pylori* – основной фактор риска некардиального рака желудка кишечного типа. До 80 % всех случаев рака желудка вызвано *H. pylori* [13]. *H. pylori* является не только канцерогеном I группы, но и лидером среди всех известных доказанных биологических канцерогенов человека, опережая вирусы папилломы человека и гепатита С и В [4]. При этом известно, что факторы окружающей среды повышают риск новообразований при наличии инфекции *H. pylori* [10].

Некардиальный рак кишечного типа – наиболее распространенный гистологический подтип рака желудка, прогрессирует поэтапно. В так называемом каскаде Корреа [3] отражено, что при воздействии на нормальную слизистую оболочку желудка (СОЖ) хронического *H. pylori*-ассоциированного воспаления последовательно развиваются атрофический гастрит, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома желудка. При этом риск развития рака желудка повышается в зависимости от тяжести атрофического гастрита, наличия метапластических и диспластических изменений СОЖ [7].

Эрадикация *H. pylori* позволяет снизить риск развития рака желудка. Это подтверждено в отчете Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения «Эрадикация *H. pylori* как стратегия предотвращения рака желудка», опубликованного по результатам анализа частоты выявления рака желудка у людей, инфицированных и неинфицированных *H. pylori* [8].

Проблема канцеропревенции чрезвычайно актуальна у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). Прежде всего, по причине потенциально более высоких канцерогенных рисков. Кроме того, по нашим данным [2], атрофические изменения СОЖ встречаются у ЛПА на ЧАЭС чаще, чем у сопоставимых по

возрасту лиц, не принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

В то же время, известны исследования, демонстрирующие более низкую эффективность эрадикации *H. pylori* у пациентов с атрофией СОЖ [1]. Возможно, эффективность эрадикационной терапии в определенной степени обусловлена интенсивностью поступления антибиотиков в просвет желудка при атрофических изменениях СОЖ. Известно, что большинство антибактериальных препаратов, принятых перорально, должны пройти желудок неизмененными в капсуле или энтеросолюбильном покрытии (для предотвращения pH-зависимой деградации) и попасть в кровоток через слизистую оболочку кишечника. Для амоксициллина, наиболее распространенного антибиотика в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*, имеют значение трансцеллюлярный и парацеллюлярный транспорт [11], а также секреция СОЖ [6] в полость и слизь желудка, где и происходит его взаимодействие с *H. pylori*.

Атрофия СОЖ характеризуется снижением количества париетальных клеток, которые и участвуют в активном транспорте (секреции) амоксициллина. Более того, известно, что развитие атрофического гастрита зависит от нарушений микроциркуляции [9], что, вероятно, также может влиять на транспорт антибактериальных препаратов к месту колонизации *H. pylori*.

Цель – выявить особенности секреции амоксициллина СОЖ у ЛПА на ЧАЭС с атрофическим и неатрофическим гастритом при эрадикации *H. pylori*.

Материал и методы

Во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург) обследовали 65 ЛПА на ЧАЭС, из них 38 – пациенты с хроническим атрофическим гастритом хеликобактерного и аутоиммунного генеза, 27 – с нормальным состоянием СОЖ. Среди пациентов с атрофическим гастритом 12 – пациенты с атрофией фундального отдела желудка, 26 – пациенты с атрофией антрального отдела желудка по данным гистологического исследования биоптатов и серологического теста ГастроПанель® («Biohit», Финляндия).

Пациентам провели эндоскопию с биопсией, гистологическое исследование биоптатов тела и антрального отдела желудка, диагностику инфекции *H. pylori* (быстрый уреазный тест, определение IgG к *H. pylori*).

Функциональную активность воспаления и атрофии СОЖ оценивали, определяя уровни пепсиногенов I (ПГ I) и II (ПГ II), гастрин-17 (Г-17) базального в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (тест-система ГастроПанель®, «Biohit», Финляндия). Оценку морфологических изменений СОЖ, в том числе выраженность атрофии, клеточной инфильтрации стромы и кишечной метаплазии, осуществляли в соответствии с дополнениями к Сиднейской классификации хронических гастритов [5].

В рамках исследования пациенты были разделены на 3 группы:

1-я (n = 26) – с атрофическим антральным гастритом (ПГ I > 50 мкг/л, Г-17 базальный – менее 1 пмоль/л) и гистологическими признаками атрофии слизистой оболочки антрального отдела, их средний возраст был (69,2 ± 7,7) года;

2-я (n = 12) – с атрофическим фундальным гастритом (ПГ I < 50 мкг/л, Г-17 базальный – более 7 пмоль/л) и гистологическими признаками атрофии слизистой оболочки тела желудка, их средний возраст составил (67,3 ± 4,7) года;

3-я (n = 27, группа сравнения) – с нормальным состоянием СОЖ (ПГ I > 50 мкг/л, Г-17 базальный – 1–7 пмоль/л) и без гистологических признаков диффузной атрофии СОЖ. В данную группу включили также пациентов с легкой очаговой атрофией по данным эндоскопического и гистологического исследований, их средний возраст – (65,2 ± 6,8) года.

Оценку секреции амоксициллина СОЖ проводили утром натощак в 1-й день эрадикационной терапии у пациентов с соответствующими показаниями. До приема препарата при положении пациента на левом боку на глубину 45–55 см устанавливали назогастральный зонд длиной 1100 мм и 4 мм в диаметре («Юникорнмед», Россия). 20 мл желудочного секрета аспирировали через 30, 60, 120, 180 и 240 мин после перорального приема 2 капсул по 500 мг амоксициллина («Немофарм», Сербия). Полученные пробы желудочного секрета замораживали при температуре –70 °С и по мере накопления одномоментно исследовали. Определение концентрации амоксициллина в пробах осуществляли на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Agilent 1200» с масс-спектрометром с тройным квадруполом «Agilent 6460» («Agilent Technologies», США). Предварительно осуществляли валидацию методики определения амоксициллина.

Идентификацию амоксициллина осуществляли по времени удерживания и характеристическим ионам, регистрируемым в режиме мониторинга выбранных реакций, установленным при предварительной градуировке прибора.

Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта. Хроматографические условия измерения: колонка Zorbax Eclips Plus C18 Rapid Resolution – 100 мм × 4,6 мм × 3,5 мкм, скорость элюирования – 0,5 мл/мин, подвижная фаза А – вода + 0,2% муравьиной кислоты (90%), подвижная фаза Б – ацетонитрил (10%), режим элюирования – изократический. Регистрировали масс-хроматограммы, соответствующие параметрам сканирования для амоксициллина и переходам масс: 364 → 223. Нижний предел количественного обнаружения амоксициллина данным методом – 0,25 мкг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения фирмы «Agilent Technologies» Mass Hunter B06.00, Excel 2010 и Statistica 10.0. Для сравнения показателей применяли критерий Манна–Уитни. В тексте представлены медианы (Me), верхний (Q₁) и нижний (Q₃) квартили. Достоверными считались различия между группами при уровне значимости p < 0,05.

Результаты и их анализ

При гистологическом исследовании у всех пациентов отсутствовали признаки острых эрозивных и язвенных поражений эпителия СОЖ. У 52,1% обследованных ЛПА на ЧАЭС была выявлена кишечная метаплазия, у 5,6% – дисплазия, у 5,5% – полипы СОЖ.

Результаты гистологического исследования, титра антител к *H. pylori*, а также серологических маркеров функциональной активности воспаления и атрофии СОЖ у пациентов в разных группах представлены в табл. 1.

В 3-ю группу были включены пациенты с достоверно более высокими серологическими уровнями Г-17 (p < 0,01), ПГ II и антител класса IgG к *H. pylori* (p = 0,02) по сравнению со значениями в 1-й группе и более высокими уровнями ПГ I, ПГ I/II (p < 0,01) в сравнении со значениями во 2-й группе. Также для пациентов 3-й группы очаговая атрофия по результатам гистологического исследования была менее характерна, чем для пациентов двух других групп (p < 0,01).

Средние значения концентрации амоксициллина в пробах желудочного секрета

Таблица 1

Результаты оценки состояния СОЖ в разных группах серологическим (тест-система ГастроПанель®) и гистологическим методами, Ме (Q_1 ; Q_3)

Показатель	Группа			$p < 0,05$		
	1-я	2-я	3-я	1/2	1/3	2/3
ПГ I, мкг/л	86,3 (74,2; 95,0)	42,1 (11,6; 45,9)	104,6 (73,1; 146,4)	+	+	
ПГ II, мкг/л	9,2 (7,3; 11,2)	9,9 (7,7; 16,7)	11,9 (9,0; 25,5)			+
ПГ I/II	9,2 (6,9; 12,8)	2,5 (0,7; 5,2)	6,9 (4,7; 10,1)	+	+	
Г-17, пмоль/л	0,5 (0,4; 0,6)	12,3 (8,8; 19,0)	4,1 (2,3; 6,4)	+	+	+
IgG к H. pylori, ИФЕ*	14,8 (3,3; 38,7)	19,1 (12,0; 37,4)	51,8 (16,4; 100,4)			+
Атрофия (гистология; 0-1-2-3)	2,0 (1,3; 2,8)	2,0 (1,8; 3,0)	0,0 (0,0; 0,0)		+	+

* ИФЕ – иммуноферментные единицы.

Таблица 2

Концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета в группах пациентов, Ме (Q_1 ; Q_3) мкг/мл

Время после приема препарата, мин	Группа			$p < 0,05$		
	1-я	2-я	3-я	1/2	1/3	2/3
30	0,0 (0,0; 0,7)	0,6 (0,0; 0,7)	32,2 (1,9; 59,0)		+	+
60	0,0 (0,0; 1,3)	1,2 (0,4; 3,0)	25,0 (0,6; 33,5)		+	+
120	0,0 (0,0; 0,8)	14,7 (0,7; 37,2)	45,7 (1,5; 86,1)	+		+
180	0,9 (0,0; 7,9)	31,0 (14,7; 56,4)	5,1 (0,0; 8,1)	+		
240	0,0 (0,0; 0,8)	21,8 (2,4; 33,8)	0,0 (0,0; 1,1)	+	+	

были достоверно ($p < 0,01$) ниже у пациентов 1-й группы (1,8 мкг/мл) по сравнению с пациентами 2-й (17,3 мкг/мл) и 3-й группы (30,4 мкг/мл) (рис. 1). Для пациентов 2-й группы также были характерны более низкие концентрации антибиотика в желудочном секрете, чем для пациентов 3-й группы ($p > 0,05$).

Значения концентрации амоксициллина в пробах желудочного секрета через 30, 60, 120, 180 и 240 мин после приема препарата представлены в табл. 2. Анализ полученных результатов показал, что для пациентов 2-й группы была характерна достоверно более низкая концентрация антибиотика через 30 и 60 мин ($p = 0,02$) после приема препа-

рата по сравнению с данными в 3-й группе (рис. 2), а также более высокая концентрация на 120-й ($p < 0,01$) и 180-й ($p = 0,02$) минутах по сравнению со значениями в 1-й группе. Также примечательно, что на 240-й минуте концентрация амоксициллина в желудочном секрете у пациентов 1-й группы превышала концентрацию во 2-й и 3-й группах ($p < 0,01$).

Для пациентов 1-й группы была характерна достоверно ($p < 0,01$) более низкая концентрация антибиотика в пробах желудочного секрета через 30, 60 и 120 мин после приема препарата, чем 3-й группы.

Обращает на себя внимание, что у пациентов в разных группах максимальная концент-

Рис. 1. Средняя концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета.

Рис. 2. Динамика концентрации амоксициллина в пробах желудочного секрета.

рация амоксициллина в желудочном секрете приходилась на разное время после приема препарата: у пациентов 1-й и 2-й группы пик концентрации амоксициллина зарегистрирован на 180-й минуте, в то время как у пациентов 3-й группы – с 30-й по 120-ю минуту. Более поздний пик концентрации антибиотика и максимальная концентрация на 240-й минуте во 2-й группе позволяют предположить, что время нахождения антибактериального препарата в просвете желудка у этих пациентов в нашем исследовании больше, чем у других пациентов.

Выявленное уменьшение концентрации амоксициллина в желудочном секрете, вероятно, обусловлено снижением его секреции СОЖ при атрофии, так как известно, что антибиотики всасываются в тонкой кишке и из кровеносного русла попадают в СОЖ, в том числе с помощью активной секреции её клеток [6]. Изменение активного транспорта антибиотиков через СОЖ происходит также на фоне её ишемии, применения аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкозы, слабительных веществ [12, 14]. Полученные нами данные демонстрируют возможный механизм снижения эффективности эрадикации *H. pylori* при атрофии СОЖ и, вероятно, предполагают использование антибактериальных препаратов, действующих непосредственно в просвете желудка, например препаратов висмута, у таких пациентов.

Результаты исследования расширяют наши возможности по выявлению изменений СОЖ (фундальной и антральной атрофии),

предшествующих наиболее часто встречающемуся некардиальному раку желудка, что особенно важно для контингентов с повышенным онкологическим риском, в том числе для ЛПА на ЧАЭС, а также в регионах с высокой частотой возникновения рака желудка при разработке стратегий скрининга и эпидемиологического надзора для раннего выявления и профилактики данной патологии.

Выводы

1. Атрофия слизистой оболочки желудка как фундального, так и антрального отдела, у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции характеризуется сниженной концентрацией амоксициллина в просвете желудка после перорального приема препарата и его транспорта из кровотока.

2. Динамика и время максимальной концентрации амоксициллина в желудочном секрете зависят от морфологического и функционального состояния слизистой оболочки желудка. Концентрацию амоксициллина в желудочном секрете у пациентов с атрофическим гастритом и фундального, и антрального отделов необходимо определять на 180-й минуте после приема препарата, у пациентов без атрофии слизистой оболочки желудка – на 120-й минуте.

3. При прогнозе эффективности и выборе схемы эрадикационной терапии *H. pylori* у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями необходимо учитывать морфологическое и функциональное состояние слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфологических изменений слизистой оболочки желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 3. С. 41–45.
2. Саблина А.О., Алексанин С.С. Атрофический гастрит у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2020. № 1. С. 36–46. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-1-36-46.
3. Correa P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis // Cancer Res. 1988. Vol. 48, N 13. P. 3554–3560.
4. De Martel C., Georges D., Bray F. [et al.]. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence // Lancet Glob. Health [Electronic resource]. 2020. Vol. 8, N 2. P. 180–190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
5. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and Grading of Gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis Houston 1994 // Am. J. Surg. Pathol. 1996. Vol. 20, N 10. P. 1161–1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001.
6. Endo H., Yoshida H., Ohmi N. [et al.]. Localization of [¹⁴C] amoxicillin in rat gastric tissue when administered with lansoprazole and clarithromycin // J. Antimicrob. Chemother. 2001. Vol. 48, N 6. P. 923–926. DOI: 10.1093/jac/48.6.923.
7. Gupta S., Li D., El Serag H. B. [et al.]. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia // Gastroenterology. 2020. Vol. 158, N 3. P. 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.003.
8. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer, IARC Working Group Reports, Vol. 8 / International Agency for Research on Cancer, Lyon, France [Electronic resource]. 2014. 190 p. URL:

<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Working-Group-Reports/-Em-Helicobacter-Pylori-Em-Eradication-As-A-Strategy-For-Preventing-Gastric-Cancer-2014>.

9. Kurumado K., Yamakawa T., Ohara T. Changes in Arterioles of the Human Gastric Mucosa With Atrophic Gastritis // *Hepatogastroenterology*. 1990. Vol. 37, N 2. P. 235–238.

10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. [et al.]. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report // *Gut*. 2016. Vol. 24. P. 1–25. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

11. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Candalh C. [et al.]. In vitro transfer of clarithromycin and amoxicillin across the epithelial barrier: effect of *helicobacter pylori* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2002. Vol. 50, N 6. P. 865–872. DOI: 10.1093/jac/dfk219.

12. McGreevy J.M. Gastric surface cell function: potential difference and mucosal barrier // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 247. P. 79–87. DOI: 10.1152/ajpgi.1984.247.1.G79.

13. Plummer M., Franceschi S., Vigna J. [et al.]. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori* // *Int. J. Cancer*. 2014. Vol. 136, N 2. P. 487–490. DOI: 10.1002/ijc.28999.

14. Rabassa A.A., Goodgame R., Sutton F.M. [et al.]. Effects of aspirin and *Helicobacter pylori* on the gastroduodenal mucosal permeability to sucrose // *Gut*. 1996. Vol. 39, N 2. P. 159–163. DOI: 10.1136/gut.39.2.159.

15. Stomach fact sheet / GLOBOCAN 2018, International Agency for Research on Cancer. [Electronic resource]. 2019. 2 p. URL: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи. Поступила 16.06.2020

Участие авторов: А.О. Саблина – сбор, статистический анализ и интерпретация первичных данных, поиск литературных источников и формирование списка литературы, подготовка иллюстраций, перевод статьи на английский язык; О.А. Саблин – дизайн и методология исследования, написание первичного варианта статьи; С.С. Алексанин – дизайн и методология исследования, редактирование окончательного варианта статьи; Г.Г. Родионов – методология исследования, редактирование статьи; И.И. Шантырь – методология исследования, редактирование статьи; И.Э. Ушал – сбор, статистическая обработка, анализ и интерпретация первичных данных.

Для цитирования. Саблина А.О., Саблин О.А., Алексанин С.С., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Ушал И.Э. Секретция амоксициллина слизистой оболочкой желудка при эрадикационной терапии *H. pylori* у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с атрофическим и неатрофическим гастритом // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях*. 2020. № 3. С. 36–42. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-3-36-42

Amoxicillin secretion by gastric mucosa in Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers with atrophic and nonatrophic gastritis undergoing eradication therapy

Sablina A.O., Sablin O.A., Aleksanin S.S., Rodionov G.G., Shantyr' I.I., Ushal I.E.

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia
(Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia)

✉ Anastasiya Olegovna Sablina – PhD Student, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: a.o.sablina@mail.ru;

Oleg Aleksandrovich Sablin – Dr. Med. Sci. Prof., Head of Therapeutic Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: gastroleq@yandex.ru;

Sergey Sergeevich Aleksanin – Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member Russian Academy of Sciences. Director, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: medicine@nrccrm.ru;

Gennadii Georgievich Rodionov – Dr. Med. Sci. Associate Prof., Head of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: rodgengeor@yandex.ru;

Igor Ignat'evich Shantyr' – Dr. Med. Sci. Prof., Head of Bioindication division, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia);

Inna Edvardovna Ushal – PhD Biol. Sci., Senior Research Associate of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: innaushal@mail.ru

Abstract

Relevance. Today gastric cancer is still one of the oncologic diseases most often leading to death. *H. pylori* eradication reduces risk of gastric cancer, but its efficacy depends on gastric mucosa state. Atrophy of gastric mucosa is more common in Chernobyl nuclear power plant (CNPP) accident recovery workers than in patients who have not been involved in CNPP accident recovery works. It seems especially important to investigate the features of antibiotics transport to *H. pylori* colonization area in this contingent.

Intention – to determine the features of amoxicillin secretion by gastric mucosa in CNPP accident recovery workers with atrophic and nonatrophic gastritis undergoing *H. pylori* eradication.

Methodology. 65 CNPP accident recovery workers were divided into groups depending on state of gastric mucosa according to endoscopic and histological examination, immunosorbent assay of pepsinogens I and II and gastrin-17 basal serum levels. On the first day of eradication therapy, gastric secretion samples were obtained via nasogastric probe 30, 60, 120, 180 and 240 minutes after oral amoxicillin administration. Drug concentrations in gastric secretion were assessed via liquid chromatography-mass spectrometry.

Results and discussion. Amoxicillin concentrations in gastric secretion samples were lower ($p < 0.01$) in patients with atrophic antral gastritis than in patients with normal gastric mucosa and atrophic fundal gastritis. Patients with fundal atrophy were characterized by lower amoxicillin concentrations 30 and 60 ($p = 0.02$) minutes after drug intake than in patients with normal gastric mucosa, and higher concentration in the 120th ($p < 0.01$) and 180th ($p = 0.02$) minute than in patients with antral atrophy. Amoxicillin concentrations in patients with antral atrophy were lower ($p < 0.01$) than in non-atrophy group in the 30th, 60th and 120th minute. In the 240th minute, amoxicillin concentrations in patients with fundal atrophy exceeded concentrations in both other groups ($p < 0.01$). Amoxicillin concentration peak was registered in patients with fundal and antral atrophy in the 180th minute, in patients without atrophy – from the 30th to 120th minute.

Conclusion. Atrophy of gastric mucosa is characterized by decreased transport of orally administered amoxicillin from bloodstream to gastric lumen. Depending on gastric mucosa state, amoxicillin concentrations in gastric secretion should be evaluated at different time points after drug administration: in patients with atrophic gastritis – in the 180th minute, in patients without atrophy – in the 120th minute. While predicting the efficacy and choosing H. pylori eradication regimen, morphological and functional state of gastric mucosa should be taken into account.

Keywords: disasters, emergency responder, Chernobyl nuclear power plant, digestive diseases, atrophic gastritis, Helicobacter pylori, pharmacokinetics, chromatography, amoxicillin.

References

1. Denisov N.L., Ivashkin V.T., Lobzin Ju.V., Golofeevskii V.Ju. Effektivnost' eradikatsii Helicobacter pylori v zavisimosti ot urovnya produktsii sekretornogo immunoglobulina A i morfologicheskikh izmenenii slizistoi obolochki zheludka [Efficacy of Helicobacter pylori eradication in relation to the level of secretory immunoglobulin A production and morphological changes of the stomach mucosa]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2007. N 3. Pp. 41–45. (In Russ.)
2. Sablina A.O., Aleksanin S.S. Atroficheskii gastrit u likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoi atomnoi elektrostantsii v otdalennom periode [Atrophic gastritis in Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers in remote period]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2020. N 1. Pp. 36–46. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-1-36-46. (In Russ.)
3. Correa P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988. Vol. 48, N 13. Pp. 3554–3560.
4. De Martel C., Georges D., Bray F. [et al.]. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence. *Lancet Glob. Health* [Electronic resource]. 2020. Vol. 8, N 2. Pp. 180–190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
5. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and Grading of Gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996. Vol. 20, N 10. Pp. 1161–1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001.
6. Endo H., Yoshida H., Ohmi N. [et al.]. Localization of [¹⁴C] amoxicillin in rat gastric tissue when administered with lansoprazole and clarithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001. Vol. 48, N 6. Pp. 923–926. DOI 10.1093/jac/48.6.923.
7. Gupta S., Li D., El Serag H.B. [et al.]. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, N 3. Pp. 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.003.
8. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer, IARC Working Group Reports, Vol. 8. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France [Electronic resource]. 2014. 190 p. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Working-Group-Reports/-Em-Helicobacter-Pylori-Em-Eradication-As-A-Strategy-For-Preventing-Gastric-Cancer-2014>.
9. Kurumado K., Yamakawa T., Ohara T. Changes in Arterioles of the Human Gastric Mucosa With Atrophic Gastritis. *Hepatogastroenterology*. 1990. Vol. 37, N 2. Pp. 235–238.
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. [et al.]. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2016. Vol. 24. Pp. 1–25. DOI 10.1136/gutjnl-2016-312288.
11. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Candali C. [et al.]. In vitro transfer of clarithromycin and amoxicillin across the epithelial barrier: effect of helicobacter pylori. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002. Vol. 50, N 6. Pp. 865–872. DOI: 10.1093/jac/45.6.865.
12. McGreevy J.M. Gastric surface cell function: potential difference and mucosal barrier. *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 247. Pp. 79–87. DOI: 10.1152/ajpgi.1984.247.1.G79.
13. Plummer M., Franceschi S., Vigna J. [et al.]. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int. J. Cancer*. 2014. Vol. 136, N 2. Pp. 487–490. DOI: 10.1002/ijc.28999.
14. Rabassa A.A., Goodgame R., Sutton F.M. [et al.]. Effects of aspirin and Helicobacter pylori on the gastroduodenal mucosal permeability to sucrose. *Gut*. 1996. Vol. 39, N 2. Pp. 159–163. DOI: 10.1136/gut.39.2.159.
15. Stomach fact sheet. GLOBOCAN 2018, International Agency for Research on Cancer [Electronic resource]. 2019. 2 p. URL: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.

Received 16.06.2020

For citing: Sablina A.O., Sablin O.A., Aleksanin S.S., Rodionov G.G., Shantyr' I.I., Ushal I.E. Sekretniya amoksisillina slizistoi obolochkoi zheludka pri eradikatsionnoi terapii N. pylori u likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoi atomnoi elektrostantsii s atroficheskimi i neatroficheskimi gastritom. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2020. N 3. Pp. 36–42. (In Russ.)

Sablina A.O., Sablin O.A., Aleksanin S.S., Rodionov G.G., Shantyr' I.I., Ushal I.E. Amoxicillin secretion by gastric mucosa in Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers with atrophic and nonatrophic gastritis undergoing eradication therapy. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2020. N 3. Pp. 36–42. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-3-36-42