**Цирюк Олена Іванівна, старший науковий співробітник ННЦ &laquo;Інститут біології та медицини&raquo; Київського національного університету імені Тараса Шевченка: &laquo;Механізми функціону&shy;вання секреторного апарату шлунка в умовах тривалої гіпергастринемії&raquo; (03.00.13 - фізіологія людини і тварин). Спецрада Д 26.001.38 у Київському національному університеті імені Тараса Шевченка**

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА**

**ШЕВЧЕНКА**

**На правах рукопису**

**ЦИРЮК ОЛЕНА ІВАНІВНА**

**УДК 612.323+577.175.73+616.33-002.27**

**МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНУВАННЯ СЕКРЕТОРНОГО АПАРАТУ**

**ШЛУНКА В УМОВАХ ТРИВАЛОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ**

**03.00.13 – фізіологія людини і тварин**

**Дисертація**

**на здобуття наукового ступеня**

**доктора біологічних наук**

**Науковий консультант**

 **Берегова Тетяна Володимирівна**

**доктор біологічних наук, професор**

**Київ – 2016**

**2**

**ЗМІСТ**

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 6**

**ВСТУП 7**

**РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 18**

**1.1 Гідрохлоридна кислота як один з головних компонентів**

**шлункового соку**

**18**

**1.2 Роль протонного насоса парієтальної клітини в секреції**

**гідрохлоридної кислоти**

**25**

**1.3 Вплив пригнічення синтезу гідрохлоридної кислоти на вміст**

**поживних речовин в організмі**

**29**

**1.4 Сучасні підходи до лікування кислотозалежних**

**захворювань.**

**33**

**1.5 Гастрин як однин з головних секретагогів, його структура,**

**локалізація, рецептори**

**38**

**1.5.1 Регуляція виділення гастрину 43**

**1.5.2 Трофічний ефект гастрину 48**

**1.6 Явище гіпергастринемії і її наслідки 53**

**1.7 Гіпергастринемія спричинена бактеріальною колонізацією 57**

**1.8 Механізми бактеріального канцерогенеза 63**

**1.8.1 Роль Helicobacter рylori в канцерогенезі 66**

**1.9 Дисбіоз та методи його профілактики 70**

**РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 78**

**2.1 Об’єкт і методи дослідження 78**

**2.2 Моделювання гіпоацидності в шлунку щурів 79**

**2.3 Схема експерименту 79**

**2.4 Методика дослідження шлункової секреції кислоти 84**

**2.5 Визначення концентрації гастрину в сироватці крові щурів 86**

**3**

**2.6 Методика визначення видового та кількісного складу**

**мікрофлори слизової оболонки шлунка**

**87**

**2.7 Морфологічні дослідження шлунка 88**

**2.8 Лектиногістохімічні дослідження 89**

**2.9 Методика дослідження продуктів катаболізму протективних**

**білків у слизово-епітеліальному бар'єрі шлунка**

**93**

**2.10 Статистична обробка результатів досліджень 96**

**РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ГІПОАЦИДНОСТІ**

**ШЛУНКОВОГО СОКУ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ**

**СТАН ШЛУНКА У ЩУРІВ**

**97**

**3.1 Базальна шлункова секреція та концентрація гастрину в**

**сироватці крові щурів після індукованої омепразолом**

**гіпоацидності різної тривалості**

**99**

**3.2 Чутливість парієтальних клітин до пентагастрину після**

**блокади H**

**+**

**-K**

**+**

**-АТФази різної тривалості**

**104**

**3.3 Чутливість парієтальних клітин до гістаміну і карбахоліну**

**після 28-денного введення блокатору H**

**+**

**-K**

**+**

**-АТФази**

**111**

**3.4 Чутливість парієтальних клітин до екзогенно введеного**

**гастрину в різні терміни після проведення ваготомії**

**117**

**3.5 Кількісний та якісний склад мікрофлори шлунка після 28-**

**денної гіпохлоргідрії**

**122**

**3.6 Морфологічний стан слизової оболонки шлунка щурів після**

**28-денного введення омепразолу**

**128**

**3.7 Цитотопографія лектинових рецепторів у слизовій оболонці**

**шлунка щурів за умов 28-денного введення блокатору H**

**+**

**-**

**K**

**+**

**-АТФази**

**136**

**3.8 Стан слизово-епітеліального бар'єру шлунка щурів після 28-**

**денного введення блокатору H**

**+**

**-K**

**+**

**-АТФази**

**145**

**4**

**РОЗДІЛ 4 КОРЕКЦІЯ НЕГАТИВНИХ НАСЛІДКІВ ТРИВАЛОЇ**

**ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ**

**153**

**4.1 Вплив проглуміду на функціональні зміни в секреторній**

**функції шлунка, викликані тривалою гіпергастринемією**

**154**

**4.2 Вплив блокатору рН-чутливих кальцієвих рецепторів**

**верапамілу на секреторну функцію шлунка за умов 28-**

**денної омепразолом індукованої гіпохлоргідрії**

**161**

**4.3 Мікроекологічний та структурно-функціональний стан**

**шлунка за умов одночасного застосування блокатору H**

**+**

**-K**

**+**

**-**

**АТФази та мультипробіотиків**

**166**

**4.3.1 Секреторна функція шлунка за умов одночасного 28-**

**денного введення омепразолу та мультипробіотиків**

**174**

**4.3.2 Стан слизово-епітеліального бар'єру шлунка щурів**

**після одночасного введення омепразолу та**

**мультипробіотиків**

**179**

**4.3.3 Морфологічний стан слизової оболонки шлунка щурів**

**за умов сумісного 28-денного введення омепразолу та**

**мультипробіотиків**

**193**

**4.3.4 Цитотопографія лектинових рецепторів у слизовій**

**оболонці шлунка щурів за умов сумісного 28-денного**

**введення омепразолу та мультипробіотиків**

**202**

**4.3.5 Чутливість парієтальних клітин до секретагогів після**

**корекції гіпоацидного стану шлунка мультипробіотиком**

**211**

**4.4 Вплив агоністів ядерних γ-рецепторів активаторів**

**проліферації пероксисом (PPARγ) на функціональні зміни в**

**секреторній функції шлунка, викликані тривалою**

**гіпоацидністю**

**222**

**4.4.1 Вплив піоглітазону на секреторну функцію шлунка за 222**

**5**

**умов 28-денної блокади Н**

**+**

**-К**

**+**

**-АТФази омепразолом**

**4.4.2 Вплив меланіну на виразкоутворення та секреторну**

**функцію шлунка за умов 28-денної блокади Н**

**+**

**-К**

**+**

**-АТФази**

**омепразолом**

**227**

**АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 236**

**ВИСНОВКИ 263**

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 266**

**6**

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

**АТФ – аденозин-трифосфат**

**ЦНС – центральна нервова система**

**ІФН – інтерферон**

**КЛЖК – коротколанцюгові жирні кислоти**

**ІЛ – інтерлейкін**

**ФНП – фактор некрозу пухлин**

**КУО – колонієутворюючі одиниці**

**ГЕРХ – гастроезофагеально рефлюксна хвороба**

**ССК1/ССК2 – гастрин/холіцистокініновий рецептор**

**TLR – толл-подібні рецептори**

**PPARγ – рецептори γ, що активують проліферацію пероксисом**

**NF-κB – ядерний фактор «каппа бі»**

**CaR – кальцієвий рецептор**

**ECL – ентерохромафіноподібні клітини**

**HCl – гідрохлоридна кислота**

**Th1 – Т-хелпери першого порядку**

**іNOS– індуцибельна NO-синтаза**

**еNOS – ендотеліальна NO-синтаза**

**7**

**ВСТУП**

**Актуальність теми.**

**Механізми нейро-гуморальної регуляції секреторної функції шлунка**

**достатньо добре вивчені і описані в численних статтях і монографіях [1–10].**

**Ці фундаментальні механізми стосуються здорового організму людини і**

**тварин. За умов зростаючої поширеності кислотозалежних захворювань [11–**

**16] виникає нагальна потреба встановлення механізмів функціонування**

**секреторного апарату шлунка в умовах гіпер- і гіпоацидності. Особливий**

**інтерес привертають гіпоацидні стани, так як вони, по-перше, є фактором**

**ризику розвитку раку шлунка [17–22], по-друге, на відміну від**

**гіперсекреторних станів шлунка, їх лікування обмежене замісною терапією**

**[15, 23].**

**Експериментально гіпоацидні стани моделюються тривалим введенням**

**омепразолу - блокатору Н**

**+**

**-К**

**+**

**-АТФази або блокаторів Н2-рецепторів [24–27].**

**На наш погляд, використання блокаторів Н+**

**-К**

**+**

**-АТФази є більш доцільним у**

**зв’язку з їх перевагами застосування у лікуванні виразкової хвороби шлунка**

**та дванадцятипалої кишки, синдрому Золлінгера-Еллісона, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, панкреатиту [28–35]. Дослідження**

**структурно-функціонального стану шлунково-кишкового тракту на тлі**

**омепразол-індукованої гіпоацидності дозволить вирішити дискусію щодо**

**доцільності і безпечності тривалого використання блокаторів Н+**

**-К**

**+**

**-АТФази**

**[36]. Одні автори власними дослідженнями підкреслюють факт безпечності**

**тривалого пригнічення кислотоутворення інгібіторами протонної помпи [37–**

**40]. Інші, навпаки, категорично застерігають і доводять те, що тривала**

**гіпоацидність шлункового соку є небезпечним фактором, що спричиняє**

**розвиток важких патологій [41–51]. На сьогодні досить добре з’ясовані**

**механізми структурних і функціональних змін у печінці і підшлунковій**

**8**

**залозі [52, 53], механізми функціонування моторики шлунка і товстої кишки**

**[54], транспорту води і електролітів через епітелій товстої кишки [55] та**

**морфологічні зміни в товстій кишці [56] за умов тривалої**

**омепразолвикликаної гіпохлоргідрії. Що стосується секреторної функції**

**шлунка, дана проблема залишається невирішеною. Насамперед, потребує**

**досліджень стимульована пентагастрином, гістаміном і карбахоліном**

**шлункова секреція кислоти після тривалого застосування омепразолу.**

**Відомо, що зниження шлункової секреції за механізмом зворотнього**

**зв’язку призводить до зростання концентрації гастрину в крові, тобто явища**

**гіпергастринемії [57–62]. Гастрин та його проміжні попередники справляють**

**трофічний ефект як на нормальну тканину, так і стимулюють ріст багатьох**

**різновидів пухлин [63–68]. Встановлено, що гастрин задіяний в експресію**

**гена Reg1α, який визначається як трофічний і / або антиапоптичний фактор**

**[69, 70]. Встановлений взаємозв’язок між тривалим прийомом**

**антисекреторних препаратів та бактеріальною колонізацією шлунка [71–73].**

**Адже кислота є потужним бактерицидним фактором захисту, який запобігає**

**бактеріальній колонізації і таким чином попереджає розвиток посиленого**

**росту бактерій та розвитку кишкових інфекцій. Порушення балансу**

**мікрофлори є поштовхом для активації запального процесу, який вважається**

**головною причиною розвитку різних типів злоякісних пухлин [74–79]. Так,**

**наприклад, інфікування Helicobacter pylori та іншими аеробними бактеріями**

**є одним з найбільш поширених в етіології гіпергастринемії факторів [72, 80–**

**83]. Про це в своїх дослідженнях добре описав Кореа [84], вказуючи на те,**

**що раку шлунка передує каскад передракових уражень, а перші значні**

**гістологічні зміни викликає хронічне запалення. Гіпергастринемія в даному**

**випадку обумовлена надмірною стимуляцією гастринпродукуючих клітин**

**цитокінами, які виділяються клітинами зони запалення власної слизової**

**оболонки.**

**9**

**Ми припустили, що як гіпергастринемія, так і дисбактеріоз, викликані**

**блокатором Н**

**+**

**-К**

**+**

**-АТФази, можуть залучатися у функціонування**

**секреторного апарату шлунка. Проблема дослідження механізмів регуляції**

**секреторної функції шлунка на тлі тривалої гіпергастринемії має не лише**

**фундаментальне, але і практичне значення, так як її вирішення дозволить**

**розробити методи профілактики негативних наслідків тривалої гіпоацидності**

**шлункового соку.**

**Зв’язок роботи з науковими планами, темами. Дисертаційна робота**

**виконана в рамках наукової теми Навчально-наукового центру (ННЦ)**

**«Інститут біології та медицини» Київського національного університету**

**імені Тараса Шевченка "Дослідження механізмів функціонування органів**

**травного тракту та методів їх корекції" (№ теми 06БФ036-03, №**

**держреєстрації 0106U005755, 2006-2010 р.), теми «Механізми реалізації**

**адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних**

**патологій» (№11БФ036-01, № держреєстрації – 0111U004648, 2011-2015р).**

**Дисертантка була науковим керівником договірної науково-дослідної роботи**

**"Дослідження впливу фітомеланіну на структурно-функціональний стан**

**слизової оболонки шлунка в умовах тривалої гіпергастринемії викликаної**

**омепразолом" (2009 р., № теми 09ДП036-07, № держреєстрації**

**0109U007541). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої**

**ради біологічного факультету Київського національного університету імені**

**Тараса Шевченка, протокол №7 від 16 лютого 2010 року. Тема уточнена на**

**засіданні Вченої ради ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського**

**національного університету імені Тараса Шевченка, протокол №6 від 12**

**грудня 2016 року.**

**Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації**

**доповідались та обговорювались на: Міжнародній науковій конференції**

**"Механізми функціонування фізіологічних систем" (Львів, Україна, 2006);**

**Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів "Біологічні**

**10**

**дослідження молодих вчених в Україні"(Київ, Україна, 2006);V Міжнародній**

**науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених**

**"Шевченківська весна. Стан науки: досягнення, проблеми та перспективи**

**розвитку" (Київ, Україна, 2007); III Міжнародній конференції «Нейрогуморальні та клітинні механізми регуляторних процесів травлення" (Львів,**

**Україна, 2007); Спільній зустрічі Словацького фізіологічного товариства та**

**Федерації європейських фізіологічних товариств (Братислава, Словаччина,**

**2007); 15–му об’єднаному європейському гастроентерологічному тижні**

**(Париж, Франція, 2007); з’їзді європейського товариства**

**«Нейрогастроентерологія і моторика» (Люцерна, Швейцарія, 2008); 5-му**

**Міжнародному науковому симпозіумі з клітинного/тканинного ураження та**

**цитопротекції/органопротекції (Ялта, Україна, 2008); науково-практичній**

**конференції "Нові перспективи застосування мультипробіотика "Симбітер" в**

**гастроентерології та онкології" (Київ, Україна, 2008); 3-му Міжнародному**

**симпозіумі по лікуванню виразок і регенеративній медицини (Сан Дієго,**

**США, 2008); Науково-практичній конференції "Біологічно активні речовини:**

**фундаментальні та прикладні питання отримання і застосування" (Новий**

**Світ, Україна, 2009), 17-му об’єднаному європейському**

**гастроентерологічному тижні (Лондон, Великобританія, 2010); VI ЛьвівськоЛюблінській конференції з експериментальної та клінічної біохімії( Люблін,**

**Польща, 2010); XVIII з’їзді Українського фізіологічного товариства з**

**міжнародною участю (Одеса, Україна, 2010), 13-му Конгресі світової**

**федерації українських лікарських товариств (Львів, Україна, 2010); 5-тій**

**Міжнародній науковій конференції, присвяченій 100-річчю від дня**

**народження професора Павла Дмитровича Харченка та 65-річчю НДІ**

**фізіології імені академіка Петра Богача «Психофізіологічні та вісцеральні**

**функції в нормі і патології» (Київ, Україна, 2010); Міжнародній науковій**

**конференції «Мікробіологія та імунологія - перспективи розвитку в ХХІ**

**столітті» (Київ, Україна, 2014), 7-й Міжнародній науковій конференції,**

**11**

**присвяченій 180-річчю Київського національного університету імені Тараса**

**Шевченка та 120-річчю від дня народження професора А.І.Ємченка**

**«Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології» (Київ, Україна,**

**2014), Науково-практичній конференції «Мультипробіотики в профілактиці**

**та лікуванні найбільш поширених захворювань». (Київ, Україна, 2015), 8-й**

**конференції «Пробіотики, пребіотики і нові продукти для мікробіоти і**

**здоров'я людини» (Рим, Італія, 2015).**

**Мета дослідження:**

**Метою роботи було дослідити функціонування секреторного апарату шлунка**

**за умов розвитку тривалої гіпергастринемії.**

**Завдання дослідження:**

**Для досягнення поставленої мети перед нами були визначені наступні**

**завдання:**

**1. Визначити концентрацію гастрину в сироватці крові щурів в динаміці**

**7-28-денного введення блокатору Н**

**+**

**-К**

**+**

**-АТФази омепразолу.**

**2. Проаналізувати вплив омепразолвикликаної гіпергастринемії різної**

**тривалості на базальну та стимульовану пентагастрином, гістаміном і**

**карбахоліном шлункову секрецію.**

**3. Дослідити концентрацію гастрину в сироватці крові щурів та**

**чутливість парієтальних клітин до екзогенно введеного гастрину в різні**

**терміни після проведення ваготомії.**

**4. Визначити кількісний і якісний склад мікрофлори шлунку щурів після**

**28-денного введення омепразолу.**

**5. Провести морфологічний і лектиногістохімічний аналіз слизової**

**оболонки шлунка щурів на тлі тривалої гіпергастринемії.**

**6. Визначити вміст глікопротеїнів та протеогліканів в слизовоепітеліальному бар'єрі шлунка щурів за умов тривалої**

**гіпергастринемії.**

**12**

**7. Оцінити вплив сумісного 28-денного введення блокатору Н**

**+**

**-К**

**+**

**-**

**АТФази омепразолу та блокатору CCK1/CCK2 рецепторів проглуміду**

**на секреторну функцію шлунка у щурів.**

**8. З’ясувати вплив блокатору рН-чутливих кальцієвих рецепторів Gклітин верапамілу на секрецію гідрохлоридної кислоти за умов**

**сумісного 28-денного введення з омепразолом.**

**9. Дослідити вплив тривалого сумісного введення омепразолу з**

**мультиштамними пробіотиками на:**

** концентрацію гастрину в сироватці крові щурів**

** базальну шлункову секрецію**

** чутливість парієтальних клітин до стимуляторів шлункової**

**секреції**

** кількісний і якісний склад мікрофлори шлунка**

** вміст глікопротеїнів та протеогліканів у слизово-епітеліальному**

**бар’єрі слизової оболонки шлунка**

** морфологічний стан слизової оболонки шлунка.**

**10. Дослідити вплив тривалого введення омепразолу на секреторну**

**функцію шлунка у щурів за умов одночасної стимуляції ядерних**

**рецепторів типу гамма-активаторів проліферації пероксисом (PPARγ).**

**Об’єкт дослідження: механізми функціонування секреторного апарату**

**шлунка в умовах тривалої шлункової гіпергастринемії.**

**Предмет дослідження: базальна та стимульована секреція гідрохлоридної**

**кислоти в шлунку щурів, секреція гастрину, морфологія та морфометричні**

**показники слизової оболонки шлунка, слизово-епітеліальний бар’єр,**

**мікробіоценоз шлунка.**

**Методи дослідження: фізіологічні (дослідження базальної і стимульованої**

**секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку за методом Гхoша та Шільда,**

**біохімічні (визначення продуктів деградації колагенових та неколагенових**

**протективних білків слизово-епітеліального бар'єру), мікробіологічні (якісні і**

**13**

**кількісні показники мікрофлори шлунка), радіоімунологічні (визначення**

**концентрації гастрину в сироватці крові), лектиногістохімічні, морфологічні**

**та методи статистичного аналізу.**

**Наукова новизна одержаних результатів. Отримані дані**

**експериментальних досліджень суттєво розширюють наші уявлення про**

**функціонування секреторного апарату шлунка в умовах тривалого**

**пригнічення базальної секреції кислоти, яке призводить до гіпергастринемії**

**та розвитку дисбіозу в шлунку, що, в свою чергу, впливає на секреторний**

**апарат шлунка.**

**Уперше доведено, що незалежно від природи гіпергастрнемії (тривале**

**введення омепразолу або наслідки стовбурової ваготомії у віддаленому**

**періоді), стимульована пентагастрином шлункова секреція знижується. У**

**щурів з гіпергастринемією стимульована карбахоліном шлункова секреція не**

**змінююється, а стимульована гістаміном знижується.**

**Уперше показано динаміку змін базальної та пентагастринової секреції**

**гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів на тлі гіпергастринемії, індукованої**

**7-28-денним введенням блокатору Н**

**+**

**-К**

**+**

**-АТФази омепразолу.**

**Встановлено, що через добу після 28-денного введення щурам**

**омепразолу, базальна шлункова секреція гідрохлоридної кислоти у частини**

**щурів зростає, а у частини – знижується, що обумовлено в першому випадку**

**проліферацією парієтальних клітин, а у другому – розвитком метаплазії, що**

**підтверджено морфологічними дослідженнями слизової оболонки.**

**Уперше показано, що на тлі розвитку гіпергастринемії зростає вміст**

**продуктів деградації колагенових і неколагенових білків слизовоепітеліального бар'єру шлунка.**

**У роботі вперше визначені шляхи корекції структурнофункціонального стану слизової оболонки шлунка в умовах тривалої**

**гіпергастринемії.**

**14**

**Уперше продемонстровано зміни розподілу вуглеводних рецепторів на**

**поверхні клітин (які виявляються за допомогою лектинів: виноградного**

**слимака, арахісу, «золотого дощу» звичайного, зародків пшениці, бузини**

**чорної, насіння сої та рицини звичайної) у слизовій оболонці шлунка за умов**

**розвитку гіпергастринемії. Введення інгібітору протонної помпи зумовлює**

**перерозподіл рецепторів на поверхні плазмолеми епітеліоцитів, подібний до**

**їхнього розподілу в процесах онкотрансформації слизової оболонки шлунка.**

**Введення щурам мультипробіотиків групи «Симбітер®» («Симбітер**

**ацидофільний®» концентрований, «Апібакт®») сприяє нормалізації**

**розподілу цих рецепторів. Уперше встановлено, що мультипробіотики в**

**умовах тривалої гіпоацидності шлункового соку здатні нормалізувати**

**виділення гідрохлоридної кислоти шлунком через відновлення кількісного і**

**якісного складу мікрофлори шлунку та частково зменшувати секрецію**

**гастрину.**

**Практичне значення одержаних результатів.**

**Уперше одержані результати, у тому числі захищені патентом №43006**

**«Cпосіб профілактики раку шлунка та гіперплазії слизової оболонки товстої**

**кишки у хворих гастроентерологічними захворюваннями» [85], слугують**

**підґрунтям для персоніфікованого лікування хворих з тривалою**

**гіпергастринемією різного ґенезу та наявної у них іншої супутньої патології.**

**Так, виявлена властивість агоністу (PPARγ) піоглітазону запобігати**

**гіпертрофії слизової оболонки шлунку дають підставу рекомендувати його**

**при тривалому пригнічення шлункової секреції хворим на діабет.**

**У хворих з гіпоацидністю шлункового соку з супутньою патологією**

**серцево-судинної системи, яким призначають антиангінальні, антиаритмічні і**

**гіпотензивні препарати, препаратом вибору може бути верапаміл, який не**

**тільки знижує рівень гастрину, але є ефективним у лікуванні вказаної**

**супутньої патології.**

**15**

**Мультипробіотики рекомендовані як засіби профілактики негативного**

**впливу тривалої гіпергастринемії хворим у яких немає лактазної**

**недостатності.**

**За матеріалами дисертації розроблені та затверджені Міністерством**

**охорони здоров’я України (Українським центром наукової медичної**

**інформації та патентно-ліцензійної роботи) методичні рекомендації**

**“Застосування пробіотиків у комплексній терапії та профілактиці**

**захворювань органів травної системи” [86]. Методичні рекомендації**

**послугували основою для використання результатів дисертаційної роботи в**

**клінічній практиці в Інституті гастроентерології Академії медичних наук**

**України та Діагностичному лікувально-реабілітаційному курортному**

**комплексі «Ріксос-Прикарпаття» [86].**

**Результати досліджень знайшли відображення у монографії “Вплив**

**харчових добавок з різним механізмом дії на структурно-функціональний**

**стан шлунка” [87].**

**Отримані матеріали експериментальних досліджень можуть бути**

**використані: в учбовому процесі для читання спецкурсів та проведення**

**практичних занять з біологічних та медичних спеціальностей; при написанні**

**відповідних розділів та довідникових посібників з патогенезу гіпоацидних**

**станів шлунка.**

**Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним**

**науковим дослідженням, виконаним протягом 2006-2016 років на базі**

**науково-дослідної лабораторії "Фармакології і експериментальної патології"**

**ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного**

**університету імені Тараса Шевченка.**

**Автором особисто проаналізована наукова література з даної проблеми,**

**самостійно сплановані та виконані експериментальні дослідження, здійснена**

**наукова оцінка одержаних експериментальних даних.**

**16**

**Лектиногістохімічні дослідження виконані разом з д.мед.н., проф.**

**Ященко А.М. на кафедрі гістології, цитології та ембріології Львівського**

**національного медичного університету імені Данила Галицького.**

**Морфологічні дослідження проведені за консультативною допомогою**

**д.мед.н. Курик О.Г. Всі мультипробіотики, які використані в роботі були**

**розроблені і надані для досліджень д.б.н. Янковським Д.С. («О.Д. Пролісок»).**

**Автором самостійно проведено аналіз отриманих результатів,**

**статистичну обробку матеріалу, його інтерпретація, формулювання**

**висновків.**

**У визначенні напряму досліджень і обговоренні отриманих результатів**

**та висновків безпосередню участь брала науковий консультант, доктор**

**біологічних наук, професор Берегова Т.В.**

**Автор висловлює уклінну подяку своєму науковому консультанту**

**доктору біологічних наук, професору Береговій Тетяні Володимирівні за**

**надання вичерпних рекомендацій, уважного ставлення, підтримку та**

**сприяння у виконанні дисертаційної роботи.**

**Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 47 наукових праць,**

**з яких 21 стаття рекомендована ДАК України (9 належать до міжнародних**

**наукометричних баз даних, з них 3 в «Scopus»), 4 в іноземних виданнях,**

**також 1 монографія, 24 тез доповідей у матеріалах вітчизняних та**

**міжнародних наукових конференцій, 1 патент на корисну модель.**

**Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі**

**вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів**

**результатів досліджень, розділу аналізу і узагальнення результатів, висновків**

**та списку використаних джерел, що включає 670 найменувань. Дисертація**

**викладена на 343 сторінках, ілюстрована 69 рисунками та 13 таблицями.**

**Висновок біоетичної експертизи. Дослідження проведені на білих**

**нелінійних щурах віварію Навчально-наукового центру «Інститут біології та**

**медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.**

**17**

**Тварини утримувалися на стандартному раціоні в умовах акредитованого**

**віварію згідно «Стандартним правилам з упорядкування, обладнання та**

**утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Згідно висновку**

**комісії з питань біоетики Навчально-наукового центру «Інститут біології та**

**медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка**

**(протоколу № 4 від 12 грудня 2016 року) впродовж усього експерименту**

**тварини не зазнавали жорстокого і негуманного поводження. Дослідження**

**відповідають основним вимогам щодо утримання та роботи з лабораторними**

**тваринами згідно правил Європейської конвенції щодо захисту хребетних**

**тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та інших**

**наукових цілях [88], у відповідності до Закону України від 21.02.2006 №**

**3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [89] та згідно з**

**етичними нормами і правилами роботи з лабораторними тваринами (Guide**

**for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press,**

**Washington DC, 1996) [90].**

ВИСНОВКИ

Удисертаціїпредставленоновевирішеннянауковоїпроблемищо

виявляєтьсяврозкриттімеханізмівфункціонуваннясекреторногоапарату

шлунканатлітривалоїгіпергастринемії

ВведеннящурамблокаторуН



К



АТФазиомепразолуупродовж

днівзбільшувалоконцентраціюгастринувсироватцікровіна

якавподальшомунезалежалавідтривалостівведенняомепразолу

днів

Гіпергастринеміявикликанатаденнимвведеннямщурам

блокаторуН



К



АТФазиомепразолучерездобупісляйогоостаннього

введенняспричиняєзростаннябазальноїшлунковоїсекреціїгідрохлоридної

кислотиденневведеннящурамомепразолупризводитьдо

різнонаправленихзмінбазальноїшлунковоїсекреціїякаучастинищурів

зростаєаучастини–знижуєтьсяВстановленощогіпергастринемія

викликанаденнимвведеннямомепразолупризводитьдопадіння

чутливостіпарієтальнихклітиндогістамінуаленевпливаєнасекреторну

відповідьстимульованукарбахоліномНезалежновідприроди

гіпергастринеміїтривалевведенняомепразолуабонаслідкистовбурової

ваготоміїувіддаленомуперіодісекреціястимульованапентагастрином

зменшується

Встановленощотривалагіпергастринеміяпризводитьдорозвитку

гіпертрофічнихтадисрегенеративнихпроцесівуклітинахслизовоїоболонки

шлункащомалопроявурізнонаправленихзмінахшлунковоїсекреції

Показанощонатлірозвиткугіпергастринеміївідбуваєтьсязміна

перерозподілурецепторівнаповерхніплазмолемиепітеліоцитівподібнийдо

їхрозподілувпроцесахонкотрансформаціїслизовоїоболонки



Встановленощотривалагіпергастринеміяактивуєколагенолітичні

процесивслизовійоболонцішлункасвідченнямчогоєзростаннявмісту

вільногооксипролінупосилюєдеполімеризаціюфукопротеїніві

глікозаміногліканівсполучноїтканиниіпротективнихбілківслизудоказом

чогоєзбільшеннявмістувільноїфукозиіацетилнейраміновоїі

гексуроновихкислот

Пригніченняомепразоломсекреціїгідрохлоридноїкислотипротягом

днівпризводитьдорозвиткудисбактеріозувшлункущурівнащовказує

змінакількісногоіякісногоскладуйогомікрофлори

Сумісневведенняблокаторахолецистокінінгастриновихрецепторів

проглумідузомепразоломпротягомднівзапобігалозмінамшлункової

секреціїущурівщоможесвідчитипровідсутністьпомітнихзмінумасі

парієтальнихклітин

ОдночасневведенняблокаторурНчутливихкальцієвихрецепторів

верапамілузомепразоломпригнічуєстимулюючийвпливнавиділення

гастринуклітинамишлункаспричиненезростаннямрНвнаслідокдії

омепразолутаневпливаєнашлунковусекрецію

Встановленощоодночаснезастосуваннямультипробіотиківпри

триваломупригніченнішлунковоїсекреціїомепразоломзапобігає

розвиткупроліферативноготадисрегенеративнихпроцесівуслизовій

шлункапрощосвідчитьнормалізаціяшлунковогосоковиділення

змінамчутливостіпарієтальнихклітиндостимуляторівшлункової

секреції

змінамвмістуглікопротеїнівтапротеогліканіввслизовоепітеліальномубарєрішлункаякийзазнаєістотнихзмінвумовах

гіпергастринемії

руйнуваннюслизовобікарбонатногобар’єрувумовахтривалої

гіпоацидностішлунковогосокутазабезпечуєнормалізаціюйого

хімічногоскладу



розвиткумікробіологічнихпорушеньінадмірномуростуумовнопатогенноїфлорившлункупомірнознижуєрівеньгастринув

сироватцікровіщурів

Встановленощоденневведенняомепразолузаумоводночасної

стимуляціїрецепторівγпіоглітазономімеланіномсправляєкорегуючу

діюнашлунковусекреціюущурівАгоністиγпопереджаютьнадмірну

гіпертрофіютагіперплазіюпарієтальнихклітинтазапобігаютьрозвитку

злоякісногоїхпереродження

Розкриттяфундаментальнихмеханізмівстимульованоїшлункової

секреціїкислотивумовахтривалоїгіпоацидностішлунковогосокудозволяє

розробитиперсоніфікованийпідхіддопрофілактикинегативнихнаслідків

гіпергастринеміїрізногоґенезуухворихзнаявноюсупутньоюпатологією