

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

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

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора біологічних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Навчально-науковому центрі (ННЦ) «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

**Науковий консультант:** доктор біологічних наук, професор,  
Заслужений діяч науки і техніки України  
**Берегова Тетяна Володимирівна,**  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, МОН України,  
завідувач науково-дослідної лабораторії (НДЛ)  
"Фармакології і експериментальної патології" відділення біологічних і біомедичних технологій ННЦ «Інститут біології та медицини»

**Офіційні опоненти:** доктор біологічних наук, старший науковий співробітник  
**Літовка Ірина Георгіївна,**  
провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України;

доктор біологічних наук, доцент  
**Фоменко Ірина Степанівна,**  
доцент кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України;

член-кор. АПН України, доктор медичних наук,  
професор  
**Шевчук Віктор Григорович**

Захист відбудеться "24" травня 2017 р. о "14<sup>00</sup>" годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.38 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 03022, Київ, просп. академіка Глушкова, 2, корпус 12, ННЦ «Інститут біології та медицини», ауд. 434.

Поштова адреса: 01033, Київ, вул. Володимирська, 64, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини».

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01033, м. Київ, вул. Володимирська, 58.

Автореферат розісланий "20" квітня 2017 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.001.38  
доктор біологічних наук

К.О. Дворщенко

### **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Механізми нейро-гуморальної регуляції секреторної функції шлунка достатньо вивчені і описані в численних статтях і монографіях [Іваницька О., 2013; Nicholl C., 1985; Mardh S., 1987; Walsh J., 1994; Hersey S., 1995; Aihara T., 2005; Barrett K., 2006; Johnson L., 2007; Schubert M., 2008]. Ці фундаментальні механізми стосуються здорового організму людини і тварин. За умов зростаючої поширеності кислотозалежних захворювань [Журавльова Л., 2014; Tack J., 2006; Hirschowitz B., 2008; Toh B., 2012; Neumann W., 2013; Park J., 2013] 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 [Князев М., 2008; Waldum H., 2005; Burkitt M., 2009; Jianu C., 2012; Cavalcoli F., 2015; Waldum H., 2016], по-друге, на відміну від гіперсекреторних станів шлунка, їхнє лікування обмежене замісною терапією [Hershko C., 2007; Toh B., 2012].

Експериментально гіпоацидні стани моделюються тривалим введенням омепразолу - блокатору  $H^+-K^+-AT$ Фази [Carlsson E., 1990; Havu N., 1990; Fossmark R., 2011; Waldum H., 2014], який широко застосовується при лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, синдрому Золлінгера-Еллісона, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, панкреатиту [Передерий В., 2008; Бордин Д., 2010; Маев И., 2010; Шептулин А., 2010; Карасева Г., 2011; Яковенко Э., 2012; Михайлова М., 2012; Poitras P., 2012; Yoo J., 2012]. Дослідження структурно-функціонального стану шлунково-кишкового тракту на тлі омепразол-індукованої гіпоацидності дозволить вирішити дискусію щодо доцільності і безпечності тривалого використання блокаторів  $H^+-K^+-AT$ Фази [Song H., 2014]. Одні автори у своїх дослідженнях підкреслюють факт безпечності тривалого пригнічення кислотоутворення інгібіторами протонної помпи [Степанов Ю., 2013; Hirschowitz B., 2001; Fujimoto K., 2011; Brunner G., Athmann C., 2012]. Інші, навпаки, категорично застерігають і доводять те, що тривала гіпоацидність шлункового соку є небезпечним фактором, що спричиняє розвиток важких патологій [Ивашкин В., 2001; Laine L., 2000; Lamberts R., 2001; Martinsen T., 2002; Waldum H., 2002; Laheij R., 2004; Herzig S., 2009; Vesper B., 2009; Visruthan N., 2012; Nardone G., 2015; Colmenares E., 2016].

На сьогодні досить добре з'ясовані механізми структурних і функціональних змін у печінці і підшлунковій залозі [Вакал С., 2012; Дворщенко К., 2014], механізми функціонування моторики шлунка і товстої кишки [Пилипенко С., 2015], транспорту води і електролітів через епітелій товстої кишки [Червінська Т., 2008] та морфологічні зміни в товстій кишці [Радчук О., 2011] за умов тривалої омепразолом викликаної гіпохлоргідрії. Що стосується секреторної функції шлунка, то ця проблема залишається невирішеною. Насамперед, потребує досліджень шлункова секреція, викликана основними стимуляторами пентагастрином, гістаміном і карбахоліном після тривалого застосування омепразолу. За цих умов не

досліджений стан слизово-епітеліального бар'єру шлунка, який в певній мірі залежить від секреції кислоти.

Відомо, що зниження шлункової секреції за механізмом зворотнього зв'язку призводить до зростання концентрації гастрину в крові, тобто явища гіпергастринемії [Abraham S., 2005; Rindi G., 2005; Jensen R., 2006; Hung O., 2011; Dacha S., 2015; Lundell L., 2015]. Гастрин та його проміжні попередники справляють трофічний ефект як на нормальну тканину, так і стимулюють ріст багатьох різновидів пухлин [Guo Y., 2000; Koh T., 2002; Jensen R., 2002; Aly A., 2004; Watson S., 2006; Kovac S., 2010]. Встановлено, що гастрин задіяний в експресію гена Reg 1a, який визначається як трофічний і/або антиапоптичний фактор [Yamagishi H., 2009; Hara K., 2015].

Встановлений взаємозв'язок між тривалим прийомом антисекреторних препаратів та бактеріальною колонізацією шлунка [Verdue E., 1994; Viani F., 2000; Jump R., 2007]. 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 [Philip M., 2009; Hanahan D., 2011; Persson C., 2011; Sokic-Milutinovic A., 2015; Wroblewski L., 2016]. Так, наприклад, інфікування *Helicobacter pylori* та іншими аеробними бактеріями є одним з найбільш поширених в етіології гіпергастринемії факторів [Fried M., 1994; Thorens J., 1996; Ernst P., 2000; Ofori-Darko E., 2000; Peek R., 2006]. Про це в своїх дослідженнях ґрунтовно описав Correa [Correa P., 2012], вказуючи на те, що раку шлунка передують каскад передракових уражень, а перші значні гістологічні зміни викликає хронічне запалення. Гіпергастринемія в цьому випадку обумовлена надмірною стимуляцією гастринпродукуючих клітин цитокінами, які виділяються клітинами зони запалення власної слизової оболонки.

Ми припустили, що як гіпергастринемія, так і дисбактеріоз, викликані блокаторм  $H^+K^+$ -АТФази, можуть залучатися у функціонування секреторного апарата 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 програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках наукової теми біологічного факультету 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 викликаній 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 Науково-навчального центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, протокол №6 від 12 грудня 2016 року.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи було дослідити функціонування секреторного апарату шлунка за умов розвитку тривалої гіпергастринемії.

Відповідно до мети перед нами були поставлені такі завдання:

1. Визначити концентрацію гастрину в сироватці крові щурів в динаміці 7-28-денного введення блокатору  $H^+-K^+-AT$ Фази 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 слизово-епітеліальному бар'єрі шлунка щурів за умов тривалої гіпергастринемії.
7. Оцінити вплив сумісного 28-денного введення блокатору  $H^+-K^+-AT$ Фази омепразолу та блокатору  $SSK_1/SSK_2$  рецепторів проглуміду на секреторну функцію шлунка у щурів.
8. З'ясувати вплив блокатору рН-чутливих кальцієвих рецепторів G-клітин 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 (PPAR $\gamma$ ).

*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 Гхоша та Шільда, біохімічні (визначення продуктів деградації колагенових та неколагенових протективних білків слизово-епітеліального бар'єру), мікробіологічні (якісні і 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 гіпергастринемії (тривале введення омепразолу або наслідки стовбурової ваготомії у віддаленому періоді), стимульована пентагастрином шлункова секреція знижується. У щурів з гіпергастринемією стимульована карбахоліном шлункова секреція не змінюється, 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  $H^+K^+$ -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 слизово-епітеліального бар'єру шлунка.

У роботі вперше визначені шляхи корекції структурно-функціонального стану слизової оболонки шлунка в умовах тривалої гіпергастринемії.

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 плазмолемі 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 «Спосіб профілактики раку шлунка та гіперплазії слизової оболонки товстої кишки у хворих гастроентерологічними захворюваннями», слугують підґрунтям для персоніфікованого лікування хворих з тривалою гіпергастринемією різного генезу та наявної у них іншої супутньої патології.

Так, виявлена властивість агоністу (PPAR $\gamma$ ) піоглітазону запобігати гіпертрофії слизової оболонки шлунка дають підставу рекомендувати його під час тривалого пригнічення шлункової секреції хворим на діабет.

У хворих з гіпоацидністю шлункового соку із 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.

Мультипробіотики рекомендовані як засоби 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". 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».

Результати досліджень знайшли відображення у монографії "Вплив харчових добавок з різним механізмом дії на структурно-функціональний стан шлунка".

Отримані матеріали експериментальних досліджень можуть бути використані: у навчальному процесі для читання спецкурсів та проведення практичних занять з біологічних та медичних спеціальностей; під час написання 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 відповідної проблеми, самостійно сплановані та виконані експериментальні дослідження, здійснена наукова оцінка одержаних експериментальних даних.

Лектиногістохімічні дослідження виконані разом з д.мед.н., проф. Яценко 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. Усі мультипробіотики, які використані в роботі були розроблені і надані для досліджень д.б.н. Янковським Д.С. («О.Д. Пролісоку»).

Автором самостійно проведено аналіз отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, його інтерпретація, формулювання висновків.

У розробці ідеологічної концепції обраної теми, методичних підходів, обговоренні отриманих результатів та висновків безпосередню участь брала науковий консультант, доктор біологічних наук, професор Берегова Т.В.

Автор висловлює глибоку вдячність науковому консультанту та колегам за допомогу в проведенні досліджень, співучасть яких у виконанні роботи зазначена у спільних публікаціях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: Міжнародній науковій конференції "Механізми функціонування фізіологічних систем" (Львів, Україна, 2006); Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів "Біологічні 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 «Нейро-гуморальні 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» (Люцерн, Швейцарія, 2008); 5-му Міжнародному науковому симпозиумі 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 симпозиумі по лікуванню виразок і регенеративній медицині (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 Львівсько-Люблінській 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-й 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 XXI столітті» (Київ, Україна, 2014), 7-й Міжнародній науковій конференції, 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).

**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 дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 2-х розділів результатів власних досліджень, розділу аналізу і узагальнення результатів, висновків та списку використаних джерел (670 найменувань, в тому числі 104-кирилицею, 566-латиницею). Дисертація викладена на 343 сторінках, ілюстрована 69 рисунками та 13 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Матеріали та методи досліджень

Робота виконана на білих нелінійних щурах масою 135-235 г., які утримувались в умовах акредитованого віварію Навчально-наукового центру “Інститут біології та медицини” Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно зі “Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)”. Всі експерименти проведені відповідно до Закону України № 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Тварини отримували стандартний корм для гризунів та дехлоровану водопровідну воду. За добу до початку експерименту щури не отримували їжі, але мали вільний доступ до води. Прилади, що використовувалися для наукових досліджень, підлягали метрологічному контролю. Після завершення дослідів щурів умертвляли за допомогою летальної дози уретану (3 г/кг, внутрішньоочеревинно (в/о)) [Сао Y., 2007].

Для виконання поставлених у роботі завдань застосовано експериментальну модель гіпоацидності, викликану тривалим введенням препарату омепразолу (виробництва «Sigma- Aldrich», США) в дозі 14 мг/кг [Carlsson E., 1990]. Його діюча речовина – омепразол((RS)-5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]сульфініл]-3Н-бензімідазол), є інгібітором  $H^+ - K^+ - AT$ Фази.

**Методика дослідження шлункової секреції кислоти.** Дослідження шлункової секреції кислоти у щурів проводили в умовах гострого експерименту методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем та Шільдом [Ghosh M.H., 1958]. Щурів наркотизували уретаном (1,15 г/кг ваги, в/о, «Sigma- Aldrich», США).

Робота була виконана в два етапи. На першому етапі досліджували механізми функціонування секреторного апарата в умовах тривалої шлункової гіпергастринемії, на другому етапі було проведено корекцію негативних наслідків гіпергастринемії.

Для вивчення впливу омепразолом індукованої гіпоацидності різної тривалості на базальну шлункову секрецію щурів було поділено на 8 груп. Перші 4 групи були залучені для вивчення впливу омепразолу на базальну шлункову секрецію за умов різної тривалості його введення (7, 14, 21, 28 днів). Омепразол вводили відповідно кожному з термінів (7, 14, 21, 28 днів) в дозі 14 мг/кг (в/о) один раз на добу, який розчиняли в 0,2 мл фізрозчину. 4 інші групи слугували контролем для відповідних груп, щурам вводили 0,2 мл фізрозчину (в/о). Через добу після останнього введення омепразолу або фізрозчину проводили експеримент, в якому визначали рівень базальної секреції кислоти протягом 120 хвилин.

Для вивчення чутливості секреторних клітин шлунка до стимуляторів шлункової секреції після відміни омепразолу щурів було поділено на групи :1 група (контроль) – щури, яким протягом 28 днів щодня вводили по 0,2 мл фізрозчину (в/о), 2 група – щури, яким протягом 28 днів вводили омепразол (14 мг/кг (в/о)).

У щурів через добу після останнього введення омепразолу або фізрозчину досліджували стимульовану шлункову секрецію, де в якості стимуляторів були використані: агоніст ССК<sub>1</sub>/ССК<sub>2</sub> рецепторів пентагастрин (26 мкг/кг) («Sigma-Aldrich», США); неселективний агоніст гістамінових рецепторів гістамін дигідрохлорид (3 мг/кг, в/о) («Sigma-Aldrich», США); неселективний агоніст ацетилхолінових рецепторів карбахолін 10 мкг/кг, в/о («Sigma-Aldrich», США).

Спочатку протягом 120 хвилин в 10-хвилинних пробах вимірювали базальну секрецію, потім вводили стимулятори і досліджували стимульовану шлункову секрецію. Упродовж стимулюючої дії карбахоліну, гістаміну, пентагастріну (120 хв) в 10- хвилинних пробах перфузату визначали кислотність та обраховували дебіт гідрохлоридної кислоти у мкмоль, що виділялась в кожній пробі та за весь дослід.

Для корекції негативних впливів тривалої гіпергастринемії було проведено 5 серій експериментів, де в кожній було 4 групи тварин: 1- контрольна група тварин (0,2 мл фізрозчину (в/о), 2- група тварин, який вводили омепразол (14 мг/кг (в/о), 3 та 4 групою різнилися залежно від того яку речовину ми брали для корекції. Так були сформовані групи щурів, яким протягом 28 днів ізольовано (3 група) та одночасно з омепразолом (4 група) один раз на добу вводили такі речовини:

- блокатор кальцієвих рецепторів верапаміл (ФФ «Дарниця», 0,5 мг/кг, per os);
- агоніст ядерних рецепторів типу гамма, що активують проліферацію пероксисом (PPAR $\gamma$ ) піоглітазон ("Мікро Лабс Лімітед", 30 мг/кг, per os);
- агоніст PPAR $\gamma$  меланін (продукт життєдіяльності чорних дріжджів *Nadsoniella nigra* 0,1 мг/кг, per os);
- блокатор гастрин/холіцистокінінових (ССК1/ССК2) рецепторів проглумід («Sigma-Aldrich», США, 10 мг/кг, в/о);
- 14-штамні мультипробіотики "Симбітер<sup>®</sup> ацидофільний" концентрований, "Симбітер<sup>®</sup> форте" , "Апібакт<sup>®</sup> " (ТОВ фірма "О.Д. Пролісок в дозі 0,14 мл/кг, per os).

В роботі досліджували чутливість парієтальних клітин до екзогенно введеного гастріну після виключення центральних холінергічних впливів на секреторні клітини шлунка шляхом стовбурової ваготомії.

**Методика дослідження стану слизово-епітеліального бар'єру.** У слизово-епітеліальному бар'єрі шлунка та гомогенаті слизової оболонки шлунка визначали вміст вільного оксипроліну [Тетянець С., 1985], фукози [Шараев П. Н., 1997] і гексуронових кислот [Шараев П. Н., 1987].

**Методика визначення гастрину.** Концентрацію гастрину визначали радіоімунологічним методом із використанням аналітичного набору фірми "MP Biomedicals, LLC" (США).

**Мікробіологічне дослідження.** Аналіз видового та кількісного складу мікрофлори шлунка (в колонієутворюючих одиницях – КУО) здійснювали згідно з наказом №535 МОЗ СРСР від 1985 р. та наказу №59 МОЗ України від 2003 р. шляхом висіву 1 мл з 10-кратного розведення кожної проби слизової оболонки шлунка на диференційно-діагностичні середовища.

**Морфологічні дослідження.** Шматочки шлунка фіксували в 10% нейтральному формаліні протягом 1 доби. Потім препарати піддавали зневодненню у розчинах етилового спирту зростаючих концентрацій, просвітлювали у ксилолі (0,5–1 год), після чого використовували суміш парафіну з ксилолом 1:1 (до 2 год 37°C) та чистий парафін (2 год 56°C), пізніше заливали у чистий розплавлений парапласт. На роторному мікротоні виготовляли парафінові зрізи стінки шлунка завтовшки від 4 мкм, які фарбували гематоксиліном та еозином за Бюмером [Лилли Р., 1969]. Гістологічні препарати аналізували при збільшенні мікроскопа x120. Кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери Olympus C-5050 Zoom та мікроскопа Olympus BX-41 (Olympus Europe GmbH, Японія).

**Лектиногістохімічні дослідження.** Оцінку вуглеводних компонентів глікопротеїнових рецепторів слизової оболонки шлунка проводили за аналізом хімічного складу гістохімічної реакції за наявності чорного (коричневого) осаду у місцях зв'язування лектину напівкількісним методом з використанням лектинів різної вуглеводної специфічності мічених пероксидазою [Луцик А.Д., 1989]. Підбір панелі лектинів був здійснений з урахуванням їхніх відмінностей у вуглеводній специфічності з метою більш точної та повної ідентифікації вуглеводних компонентів глікопротеїнових рецепторів СОШ: лектину зародків пшениці (WGA), специфічного до  $\text{NAcDGlc} \rightarrow \text{NAcNeu}$ ; лектину насіння арахісу (PNA), специфічного до  $\beta\text{DGal-H} \rightarrow 3\text{DGalNAcDGal}$ ; лектину кори бузини чорної (SNA), специфічного до  $\text{Neu5Ac/2} \rightarrow 6\text{Gal}$ , служить для виявлення сіальованих залишків галактози; лектину виноградного слимака (HPA), специфічного до  $\alpha\text{NAcDGal}$ , лектин насіння рицини звичайної (RCA), специфічного до  $\beta\text{DGal}$ , лектину насіння сої (SBA), специфічний до  $\alpha\text{NAcDGal}$ , лектину «золотого дощу звичайного» (LABA), специфічний до  $\alpha\text{LFuc}$  (НДЛ „Лектинотест”, м. Львів). Активність пероксидази і, відповідно, локалізацію зв'язування лектину з глікокон'югатами визначали за коричневим продуктом окислювальної полімеризації 3,3 - діамінобензидину. Інтенсивність лектин-рецепторної реакції оцінювали напівкількісним методом („-“ – відсутність зв'язування, „+” – слабе зв'язування, „++” – помірне зв'язування, „+++” – інтенсивне зв'язування) за забарвленням препаратів.

**Статистична обробка результатів.** Статистичні розрахунки проводили з використанням пакета програм StatisticSoft 6.0. Одержані результати досліджень

перевіряли на нормальність розподілу за допомогою W тест Шапіро-Вілка. Оскільки наші дані виявилися нормально розподілені, порівняння вибірок проводилося за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Розраховували середнє значення (M), стандартне відхилення (SD). Для наших даних ми брали рівень значущості  $p < 0,05$  [Філімонова Н.Б., 2004].

### Результати досліджень та їх обговорення

#### Базальна шлункова секреція та концентрація гастрину в сироватці крові щурів після омепразолом індукованої гіпоацидності різної тривалості.

У результаті проведених досліджень встановлено, що введення шурам блокатору  $H^+/K^+-ATP$ Фази омепразолу протягом 7 днів призводило до зростання дебіту кислоти базальної шлункової секреції на 173,5% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

#### Базальна секреція кислоти в шлунку щурів через добу після введення омепразолу різної тривалості (14 мг/кг, в/о, щоденно), ( $M \pm SD$ )

	Контроль мкмоль/120 хв	Омепразол мкмоль/120 хв	Ефект у (%)
7 днів	34,0 $\pm$ 16,0 n=8	93,0 $\pm$ 56,0* n=8	↑ 173,5
14 днів	59,7 $\pm$ 17,7 n=10	176,0 $\pm$ 75,0** n=10	↑ 194
21 день	60,0 $\pm$ 18,7 n=9	136,0 $\pm$ 55,0** n=9	↑ 126
28 днів	33,1 $\pm$ 17,4 n=18	156,0 $\pm$ 41,8*** n=9	↑ 371
28 днів	56,6 $\pm$ 20,0 n=8	32,9 $\pm$ 12,9** n=8	↓ 41,8

Примітки: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  відносно контролю; n – кількість дослідів у серії експериментів.

Разом із зростанням кислоти секреції через 7 днів зростав рівень гастрину в сироватці крові на 206,7% ( $p < 0,05$ ). Після 14- і 21-денного введення шурам омепразолу дебіт кислоти зростав на 194% ( $p < 0,01$ ) та 126% ( $p < 0,01$ ), відповідно, водночас відбувалось зростання концентрації гастрину в сироватці крові (рис. 1).

Після 28-денного введення омепразолу спостерігався різнонаправлений вплив на шлункову секрецію, тому піддослідних щурів було поділено на дві групи, де в одній групі дебіт базальної секреції кислоти зростав на 371,0 % ( $p < 0,001$ ), в іншій групі відбувалось зменшення базальної секреції кислоти на 41,8% ( $p < 0,01$ ). При цьому концентрація гастрину в сироватці крові всіх щурів, незалежно від змін в базальній секреції, була збільшеною і в середньому становила 171,7 $\pm$ 90,7 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Ми припустили, що зростання базальної шлункової секреції є результатом тривалої трофічної дії гастрину, який зумовлює ріст і проліферацію клітин слизової оболонки шлунка і, як наслідок, зростання кількості парієтальних клітин.

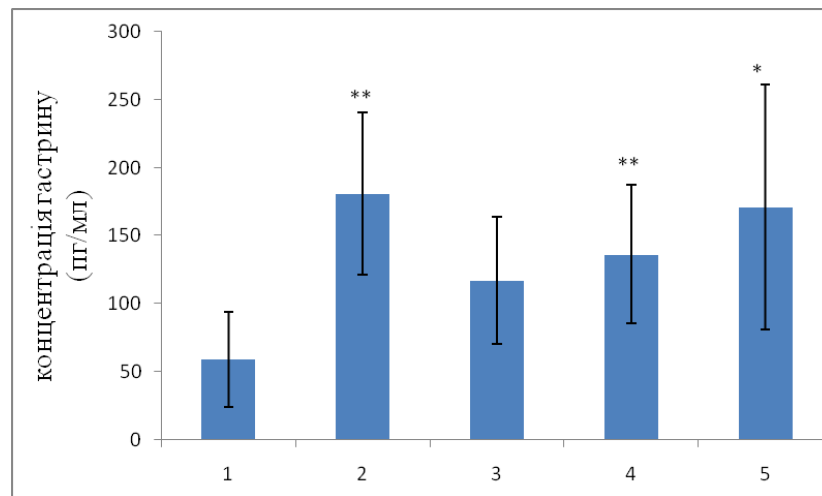


Рис. 1. Концентрація гастрину в сироватці крові щурів після різних термінів введення омепразолу (14 мг/кг), ( $M \pm SD$ ): 1- контроль (n=10), 2- омепразол 7 днів (n=8), 3- омепразол 14 днів (n=10), 4- омепразол 21 днів (n=9), 5- омепразол 28 днів, (n=10). Примітка: \*\* -  $p < 0,01$ ; \* -  $p < 0,05$  порівняно з контролем

Це припущення було зроблено спираючись на роботи інших дослідників, які стверджують, що кислотоутворююча функція шлунка залежить від кількості та розміру функціонуючих секреторних клітин [Fossmark G., 2005; Rindi G., 2005; Schubert M., 2010]. Падіння ж секреції у інших щурів за однакових умов експерименту, очевидно, пов'язане зі зниженням диференціації клітин та розвитком дисплазії в слизовій оболонці шлунка, що виникає на фоні інтенсивної проліферації [Heijmans J., 2010; Chang Xiao, 2010].

**Чутливість парієтальних клітин до секретогогів після введення блокатору  $H^+K^+$ -АТФази.** Наші дослідження показали, що зі збільшенням терміну введення омепразолу та розвитком гіпергастринемії з 7-го до 21-го дня поступово змінювалась секреторна відповідь парієтальних клітин на пентагастрин (рис. 2).

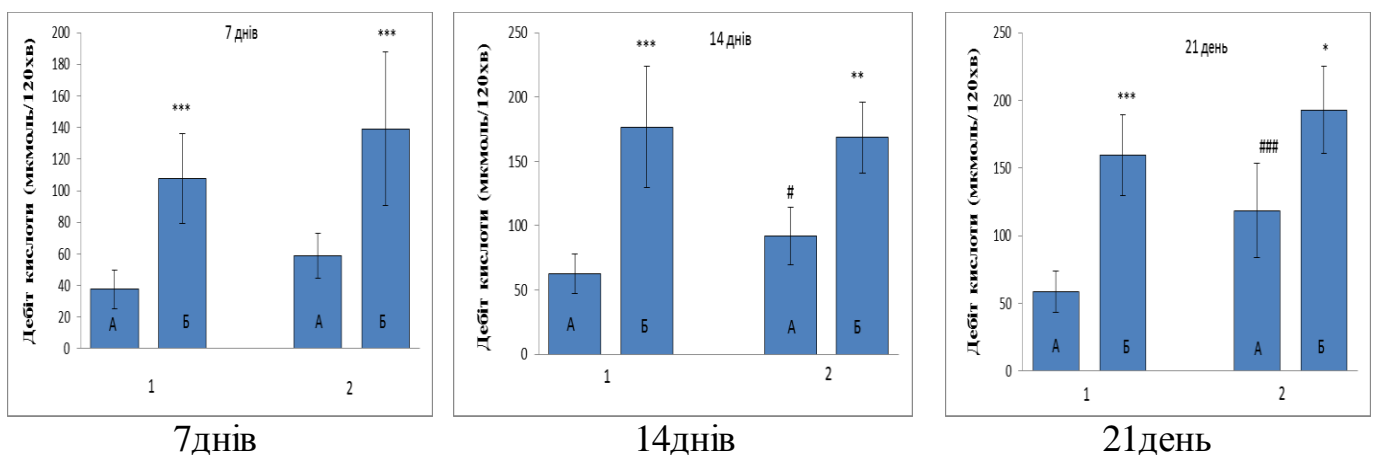


Рис. 2. Базальна (А) та стимульована (Б) пентагастрином (26 мкг/кг) шлункова секреція гідрохлоридної кислоти у контрольній групі щурів та у щурів після 7-,14-21 дня введення омепразолу (14 мг/кг) ( $M \pm SD$ ): 1 – контроль (n=10), 2 – омепразол (n=9)

Отримані результати показали, що у щурів контрольної групи введення пентагастрину стимулювало кислотовиділення в середньому (7-21 день) в 2,75 разів ( $p < 0,001$ ). Тоді як у щурів після введення омепразолу впродовж 7, 14, 21 днів відбувалося зростання базальної шлункової секреції та зменшувалося співвідношення між дебітом базальної та стимульованої шлункової секреції, що чітко видно після 14- і 21-денного введення інгібітора протонної помпи (рис.2). Якщо після 7 днів введення омепразолу секреція на введення пентагастрину зростала в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ), то після 14 та 21 дня секреція на пентагастрин зростала в 1,8 ( $p < 0,01$ ) та в 1,6 разів ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Після 28 днів введення омепразолу незалежно від того, до якої з груп з низьким чи високим рівнем базальної секреції належали щури, пентагастрин посилював шлункову секрецію в середньому в 1,6 раз ( $p < 0,01$ ), що було в 2 рази слабше ніж у щурів контрольної групи.

Встановлено, що 28- денне введення омепразолу зменшувало в 1,4 разів ( $p < 0,01$ ) чутливість парієтальних клітин до гістаміну (рис. 3б) та не впливало на карбахолінову секрецію (рис. 3в).

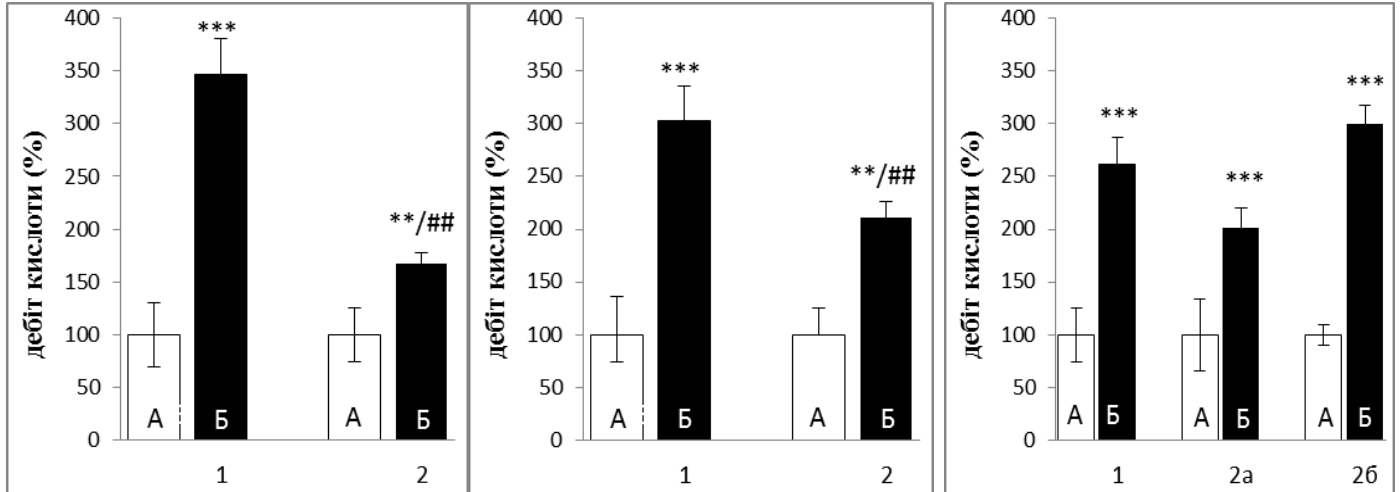


Рис.3а. Базальна (А) та стимульована (Б) пентагастрином (26 мкг/кг) шлункова секреція гідрохлоридної кислоти у контрольній групі щурів та у щурів після 28-денного введення омепразолу (14 мг/кг) ( $M \pm SD$ ):  
1 – контроль (n=10), 2 – омепразол (n=16). Примітка: \*\*\* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,01$  порівняно з базальною секрецією, ## -  $p < 0,01$  порівняно з дією стимулятора в контрольній групі

Рис.3б. Базальна (А) та стимульована (Б) гістаміном (3 мг/кг) шлункова секреція гідрохлоридної кислоти у контрольній групі щурів та у щурів після 28-денного введення омепразолу (14 мг/кг) ( $M \pm SD$ ):  
1 – контроль (n=10), 2 – омепразол (n=17). Примітка: \*\*\* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,01$  порівняно з базальною секрецією, ## -  $p < 0,01$  порівняно з дією стимулятора в контрольній групі

Рис.3в. Базальна (А) та стимульована (Б) карбахоліном (10 мкг/кг) шлункова секреція гідрохлоридної кислоти у контрольній групі щурів та у щурів після 28-денного введення омепразолу (14 мг/кг) ( $M \pm SD$ ):  
1 – контроль (n=10), 2а – з низьким базальним рівнем секреції після омепразолу (n=8), 2б – з високим базальним рівнем секреції після омепразолу (n=10). Примітка: \*\*\* -  $p < 0,001$  відносно базального рівня.

Серед ряду стимуляторів шлункової секреції найсильніший ефект мають гастрин, що виділяється, головним чином, з G-клітин антрального відділу шлунка та ацетилхолін, який виділяється з постгангліонарних волокон блукаючого нерва та взаємодіє з М3-холінорецепторами парієтальних клітин [Schubert M., 2008].

У роботі показано, що стовбурова ваготомія, яка усуває холінергічну регуляцію шлунка, зменшує чутливість парієтальних клітин до гастрину, в результаті чого відбувається зниження чутливості парієтальних клітин до екзогенно введеного пентагастріну через 1 та 2 місяці після проведення ваготомії на 121,0% ( $p < 0,001$ ) та 56,0% ( $p < 0,001$ ), відповідно. При цьому гіпергастрінемія зберігалась.

Встановлено, що 28-денна гіпохлоргідрія призводила до мікробіологічних порушень і надмірного росту умовно-патогенної флори в шлунку щурів. Бактеріальний спектр шлунка тварин розширився за рахунок висіву клебсієли, протей. У щурів був висіяний небезпечний *Staphylococcus aureus*, відбувалося зростання концентрації в шлунку грибів роду *Candida* та умовно-патогенної мікрофлори, тоді як кількість лактобацил зменшувалась (табл. 2)

Таблиця 2

**Мікробіоценоз шлунка у щурів після 28-денної омепразол-індукованої гіпохлоргідрії (14мг/кг, в/о) (lg КУО/г,  $M \pm SD$ )**

Назва мікроорганізмів	Контрольна група n=10	Група з омепразолом n=10
<i>Escherichia coli</i>	3,2±0,03	4,8±0,09 *
<i>Escherichia coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	2,3±0,08	—
<i>Escherichia coli</i> лактозонегативна	—	4,2±0,04
<i>Klebsiella</i>	—	4,1±0,06

<i>Citrobacter</i>	3,9±0,18	4,3±0,15 *
<i>Proteus</i>	—	5,3±0,09
<i>Enterobacter</i>	3,1±0,06	4,3±0,08*
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	4,3±0,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (з гемолізом)	—	2,7±0,09
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,9±0,09	4,2±0,08 *
<i>Enterococcus</i>	2,0±0,06	3,5±0,06 *
Гриби роду <i>Candida</i>	2,1±0,12	4,2±0,06 *
<i>Lactobacillus</i>	2,2±0,09	1,7±0,06 *

Примітка: \* -  $p < 0,05$  відносно контролю.

Проте, єдиним мікроорганізмом, який висівався в контрольній групі тварин і був відсутній в групі тварин, які отримували омепразол був *Escherichia coli* (зі зміненими ферментативними властивостями). Це можливо пояснити літературними даними, в яких зазначається, що інгібітори протонної помпи мають здатність безпосередньо впливати на мембрани ряду бактерій і грибів, що містять АТФази, які блокуються інгібіторами протонної помпи [Monk В.,1995; Nakao М.,1998; Vesper В.,2009].

**Морфологічний стан слизової оболонки шлунка щурів після 28 - денного введення омепразолу.** Морфологічні дослідження показали, що після 28-денного введення омепразолу у слизовій оболонці фундального відділу шлунка спостерігалася десквамація епітелію слизової оболонки, у окремих залозах glanduloцити піддавались деструктивним змінам. У підслизовій основі і власній пластинці слизової оболонки велика кількість клітин з оксифільною цитоплазмою. Спостерігалась інфільтрація власної пластинки і підслизової основи лейкоцитами. Зазнавав змін внутрішній шар м'язової оболонки - місцями спостерігалися розшарування (рис. 4б).

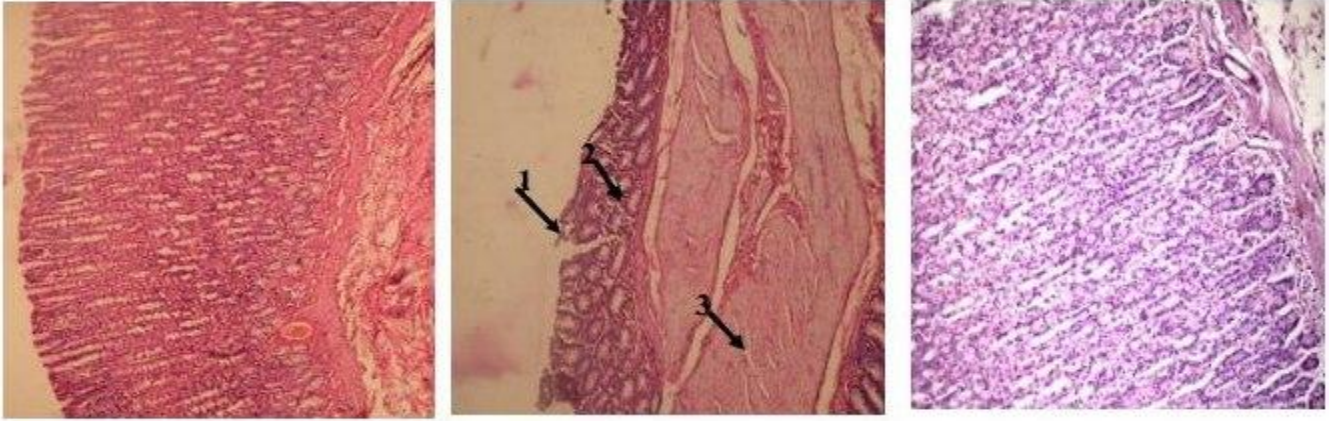


Рис.4а Контрольна група. Слизова оболонка фундального відділу шлунка щурів. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб. 120.

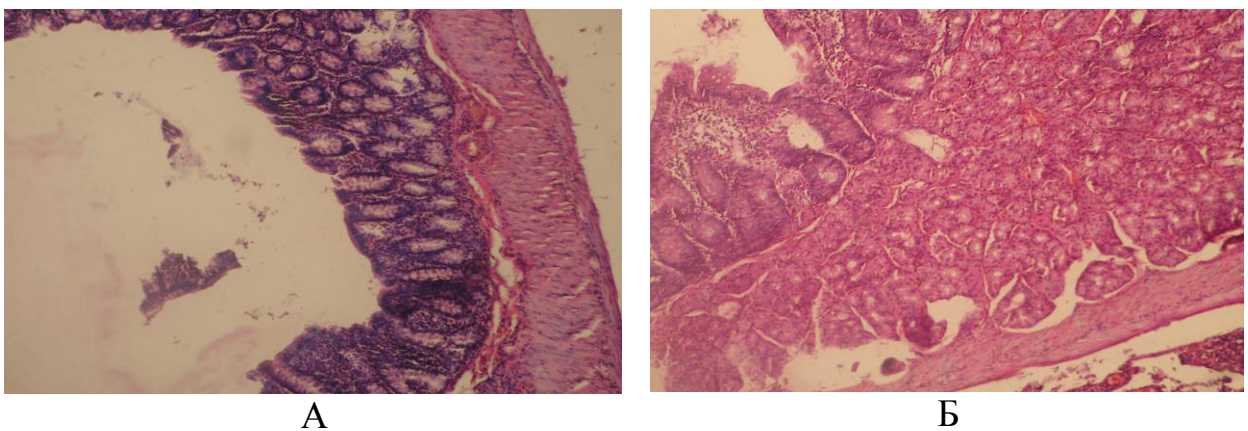
Рис.4б. Слизова оболонка фундального відділу шлунка щурів після 28-денного введення омепразолу. (1- десквамація епітелію, 2- деструктивні зміни glanduloцитів, 3- розшарування м'язевої оболонки). Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.120.

Рис.4в. Слизова оболонка антрального відділу шлунка щурів після 28-денного введення омепразолу. Явище гіпертрофії в слизовій оболонці антрального відділу шлунка. Зб.150.

В антральному відділі були помітні ділянки поверхневого виразкування слизової. У групі тварин, що приймали 28 днів омепразол як в антральному, так і фундальному відділах шлунка спостерігалось вкорочення залоз і зменшення їхньої кількості, що є основною ознакою атрофії.

Поряд з цим, після 28-денної омепразолом викликані гіпохлоргідрії були препарати, на яких було видно гіпертрофію в слизовій оболонці шлунка (рис. 4в).

На препаратах можна було побачити явища кишкової метаплазії залоз, коли келихоподібні клітини вистилають ворсини і крипти у фундальному відділі (рис. 5А) і в антральному відділі (рис. 5Б).



А

Б

Рис. 5. Мікрофотографія слизової оболонки шлунка після 28-денного введення омепразолу. Забарвлення гематоксиліном і еозином - х 120: А. Явища кишкової

метаплазії в слизовій оболонці фундального відділу шлунка. Б. Ділянки кишкової метаплазії залоз в антральному відділі шлунка.

Аналіз морфометричних змін у слизовій оболонці шлунка після 28-денної гіпохлоргідрії виявив відмінності в цій групі щурів, що і дає змогу пояснити, чому спостерігали різні зміни в секреції гідрохлоридної кислоти у дослідної групи щурів.

Так у частини щурів внаслідок введення омепразолу збільшувалась висота слизової оболонки фундального відділу шлунка на 4,86% ( $p < 0,001$ ), площа поперечного перерізу парієтальних клітин на 8,57% ( $p < 0,001$ ). Спостерігалось зменшення площі поперечного перерізу ядер парієтальних клітин на 11,7% ( $p < 0,001$ ), також зменшується ядерно-цитоплазматичне співвідношення на 19,7 % ( $p < 0,001$ ). Отримана морфологічна картина вказує на розвиток гіпертрофічних та атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка.

Поряд з цим була частина тварин, у яких після тривалого введення омепразолу висота слизової оболонки фундального відділу збільшується на 17,0% ( $p < 0,001$ ), площа поперечного перерізу парієтальних клітин зменшується на 19,5% ( $p < 0,001$ ), спостерігається збільшення площі поперечного перерізу ядер парієтальних клітин на 26,0% ( $p < 0,001$ ), ядерно-цитоплазматичне співвідношення збільшується на 52,0% ( $p < 0,001$ ). Морфометрія цієї групи щурів характерна для процесів дисплазії та метаплазії в слизовій шлунка. Об'єктивно відображає глибину структурних змін в слизовій оболонці шлунка пригнічення кислотоутворюючої функції.

**Цитотопографія лектинових рецепторів у слизовій оболонці шлунка щурів за умов 28-денного введення блокатору  $H^+ - K^+ - ATФ$ ази.** Як відомо, трансформація клітин супроводжується змінами складу глікокон'югатів їхніх плазматичних мембран, спостерігається тенденція до незавершеності кінцевих етапів біосинтезу вуглеводмісних біополімерів у клітинах, а саме: пригнічення процесів сіалювання, манозилування, збільшення вмісту у складі таких дефектних глікокон'югатів макромолекул з кінцевими залишками D-галактози, N-ацетил-D-галактозаміна [Луцик А.Д., 1989]. Гістохімічним свідченням незрілості клітин є D-галактокон'югати, які в значній кількості характерні для малодиференційованих клітин [Антонюк В.О., 2005]. Ці та інші сполуки дають змогу виявити лектини, які являють собою групу глікопротеїнів, здатних специфічно розпізнавати та зворотно зв'язуватись з вуглеводами та їх похідними у складі клітинних та субклітинних структур.

Нами показано, що у тварин контрольної групи у структурних компонентах слизової оболонки більшість використаних нами лектинів, таких як WGA (зародків пшениці), SNA (бузини чорної), RCA (рицини звичайної ) HPA (виноградного слимака) зв'язувалися з клітинами епітеліальної пластинки, особливо її апікальної поверхні, що вказує на присутність вуглеводних детермінант у вигляді NAcDGal, NAcDGle, Neu5Ac/2→ 6 Gal, які входять до складу слизово-бікарбонатного бар'єру та забезпечують процеси його в'язкості і проникності, а також процеси міжклітинної взаємодії. Після 28 днів введення омепразолу ми констатували зміни перерозподілу рецепторів лектинів на поверхні мембран та у внутрішньоклітинних компартментах клітин, що свідчить про зміну хімічного складу секрету та процесів

його формування. Поява рецепторів лектину PNA ( $\beta$ DGal), які були відсутні в контролі, у складі епітеліально-слизового бар'єру та ядрах гландулоцитів вказує на зниження рівня їхньої диференціації. Лектиновий гістохімічний аналіз слизової оболонки шлунка ще раз підтвердив негативний вплив довготривалого пригнічення секреції гідрохлоридної кислоти на структурно-функціональний стан шлунка.

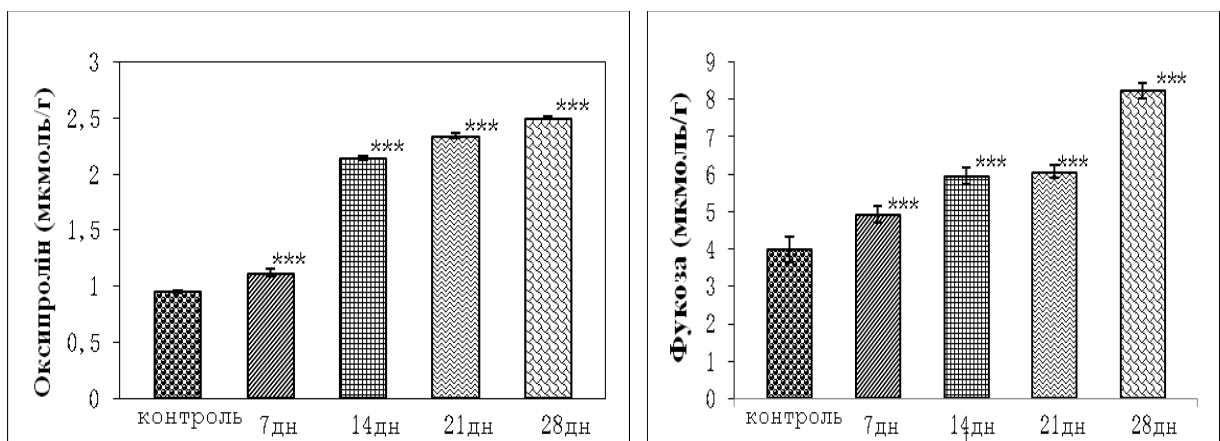
**Стан слизово-епітеліального бар'єру шлунка щурів після 28-денного введення блокатору  $H^+$ - $K^+$ -АТФази.** У результаті проведених досліджень було встановлено, що введення інгібітору протонної помпи омепразолу призводить до поступового збільшення рівня вільного оксипроліну на 17,9% ( $p < 0,001$ ), 25,2% ( $p < 0,001$ ), 46,3% ( $p < 0,001$ ) і 163,2% ( $p < 0,001$ ) в слизово-епітеліальному бар'єрі в динаміці проведення експерименту - після 7, 14, 21 та 28 днів. Це свідчить про те, що зі збільшенням тривалості гіпоацидності шлункового соку відбувається посилення деградації колагенових білків.

За умов введення омепразолу показники рівня фукози в слизово-епітеліальному бар'єрі збільшувались на 23,6% ( $p < 0,001$ ) після 7 днів введення, на 49,7 % ( $p < 0,001$ ) після 14 днів, на 52,3% ( $p < 0,001$ ) після 21 дня та на 107,0% ( $p < 0,001$ ) після 28 днів порівняно з контролем (рис. 6). Це вказує на посилення деполімеризації фукопротеїнів сполучної тканини.

Виявлене на 14, 21 та 28 день (відповідно 62,2%, 79,3%, 113,8% ( $p < 0,001$ )) експерименту підвищення в результаті гіпоацидності вмісту N- ацетилнейрамінової кислоти свідчить про істотну дезорганізацію сполучнотканинних структур внаслідок деполімеризації неколагенових білків - глікопротеїнів і протеогліканів.

Також під впливом збільшення тривалості введення омепразолу через 7, 14, 21 та 28 днів поступово збільшувався рівень гексуронових кислот – компонентів протеогліканів сполучної тканини слизово-епітеліального бар'єру шлунку (рис. 6). Найвищі значення були після 21 та 28 дня введення. Так, через 21 день введення показник зростав на 78,5% ( $p < 0,001$ ), а через 28 днів на 74,0 % ( $p < 0,001$ ).

Отже, зростання рівня оксипроліну, фукози, N- ацетилнейрамінової та гексуронових кислот свідчить про дезорганізацію сполучнотканинних структур слизової оболонки шлунка, обумовлену тривалим введенням омепразолу.



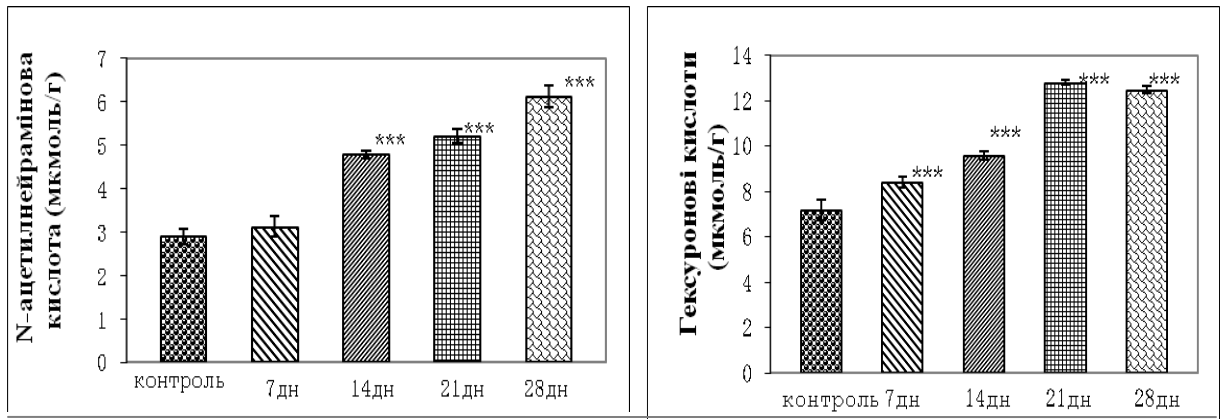


Рис. 6. Вміст оксипроліну, фукози, N- ацетилнейрамінової та гексуронових кислот в слизово-епітеліальному бар'єрі шлунка після різних термінів введення омепразолу,  $M \pm SD$ ,  $n=10$ .

Примітка: \*\*\* -  $p < 0,001$  порівняно з контролем

### Корекція негативних наслідків тривалої гіпергастринемії.

Так як дія гастрину на клітини-мішені реалізується через гастрин/холецистокінінові рецептори (ССК1/ССК2), на першому етапі наших досліджень ми вважали перспективним у профілактиці трофічної дії гастрину застосування блокатора ССК1/ССК2 проглуміду.

Результати наших досліджень показали, що після одночасного 28-денного введення щурам проглуміду та омепразолу дебіт базальної секреції кислоти статистично значущо не відрізнявся від контролю (рис.7), що свідчить про відсутність помітних змін у секреторних клітинах слизової, незважаючи на те, що гіпергастринемія зберігалась (рис. 7).

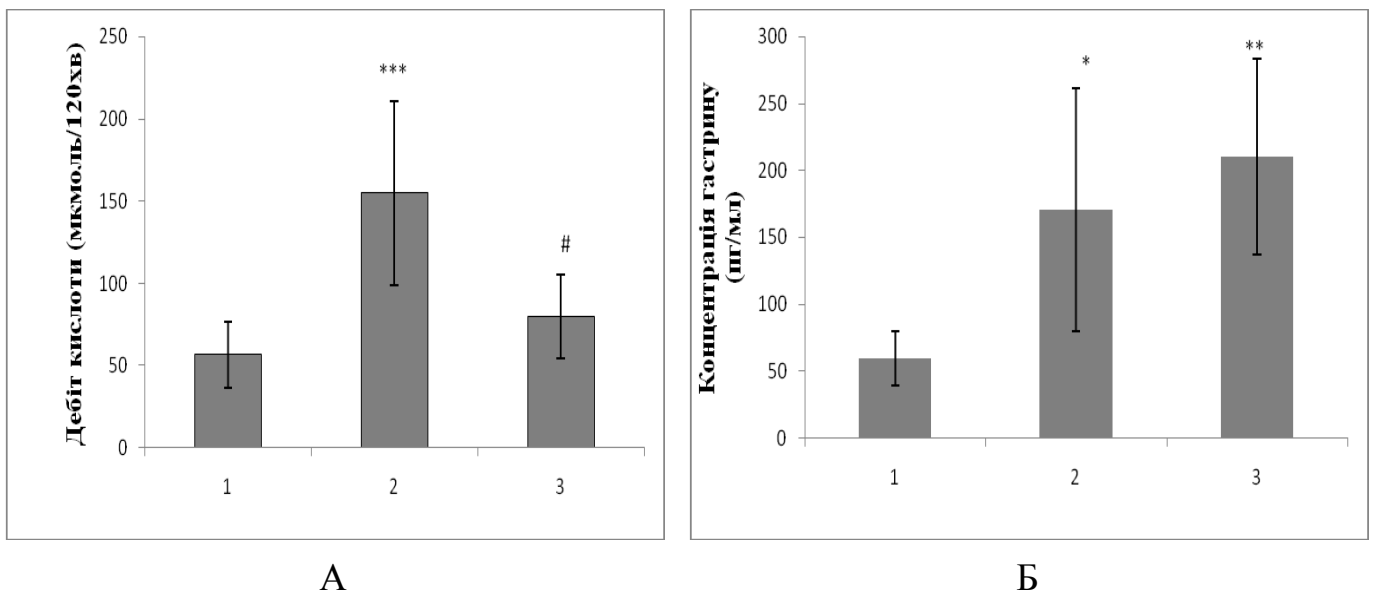


Рис. 7. Базальна шлункова секреція кислоти (А) та концентрація гастрину (Б) у щурів після 28-денного введення омепразолу (14мг/кг) та омепразолу з проглумідом (10 мг/кг), ( $M \pm SD$ ):

1–контроль (n=8), 2 – омепразол (n=7), 3– омепразол+проглумід (n=7)

Примітка: \*\*\* -  $p < 0,001$  відносно контролю, #-  $p < 0,05$  відносно групи щурів з омепразолом

Таким чином, здається доцільним за умов необхідності тривалого прийому блокаторів протонної помпи або у людей із гіпергастринемією різного генезу призначати блокатор ССК<sub>1</sub>/ССК<sub>2</sub> проглумід з метою запобігання трофічній дії гастрину.

Але, враховуючи фізіологічну роль гастрину та холецистокініну в регуляції секреції жовчі та стимуляції моторики жовчного міхура [Jensen R.T.,1986], тривала блокада ССК<sub>1</sub>/ССК<sub>2</sub> рецепторів сприятиме як розвитку застійних явищ у жовчному міхурі, що є передумовою як виникнення холециститу, так і інших патологічних станів гепато-біліарної системи, та призведе до порушення процесу травлення.

Тому зроблено висновок про недоцільність тривалого застосування проглуміду з метою профілактики гіперплазії клітин слизової оболонки шлунка.

Враховуючи те, що на G-клітині знаходяться рН-чутливі кальцієві рецептори, які реагують посиленням секреції гастрину на підвищення рН шлунка. Ми припустили, що блокада цих рецепторів не дасть можливості G-клітині реагувати на збільшення рН в шлунку на тлі дії омепразолу та запобігатиме зростанню секреції гастрину. Для перевірки нашого припущення ми використали антагоніст кальцієвих рецепторів верапаміл.

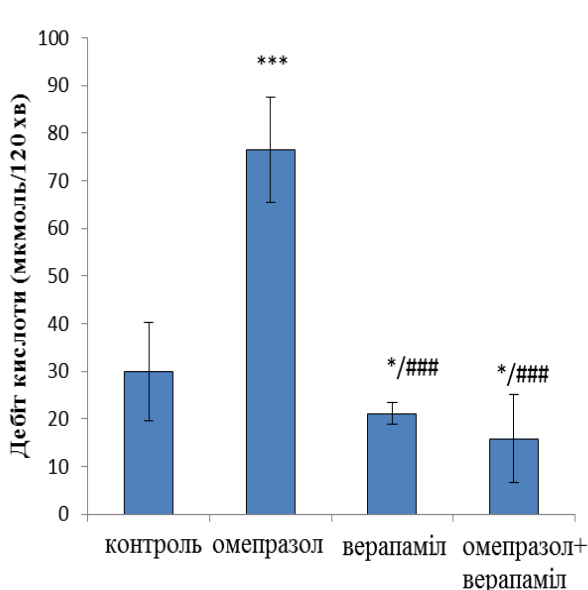


Рис. 8а. Базальна шлункова секреція кислоти у щурів після 28-денного ізольованого та сумісного введення омепразолу (14мг/кг, в/о) та верапамілу, ( $M \pm SD$ ): контроль (n=10), омепразол (n=10), верапаміл (n=7), омепразол+верапаміл(n=8)

Примітки: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою,

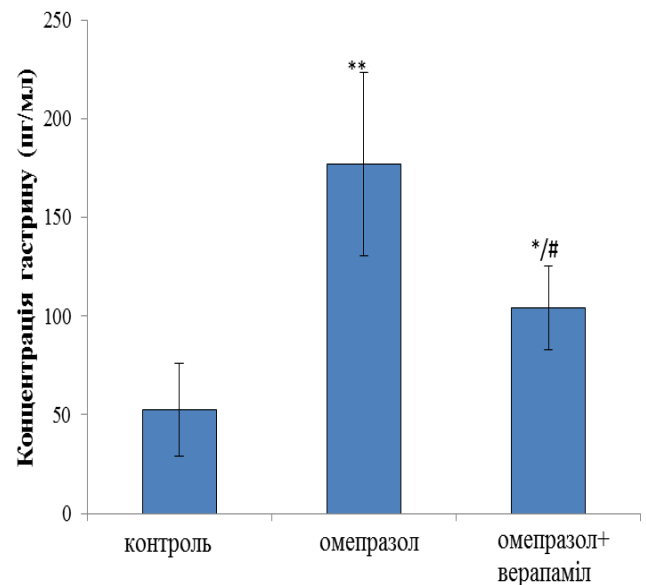


Рис. 8б. Концентрація гастрину в сироватці крові щурів ( $M \pm SD$ ):

\*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  відносно контролю; #-  $p < 0,05$  порівняно з групою, де вводили омепразол

###-  $p < 0,001$  порівняно з групою, де вводили омепразол

У результаті проведених досліджень встановлено, що базальна секреція кислоти в шлунку групи щурів, яким протягом 28 днів вводили верапаміл пригнічувалась на 29,5% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольними тваринами (рис. 8а). Після 28-денного сумісного введення шурам омепразолу та верапамілу дебіт базальної шлункової секреції був на 80,0% менше ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою щурів після 28-денного ізольованого введення омепразолу. Таке зниження шлункової секреції пояснюється отриманими результатами щодо концентрації гастрину в сироватці крові щурів цієї групи, де ми спостерігали зниження на 41,2% ( $p < 0,05$ ) порівняно зі щурами, яким вводили лише омепразол (рис. 8б).

Тобто, одночасне введення блокатору рН-чутливих кальцієвих рецепторів верапамілу пригнічувало стимулюючий вплив на виділення гастрину G-клітинами шлунка спричинене зростанням рН внаслідок дії омепразолу. Крім того блокада кальцієвих рецепторів, що знаходяться на парієтальних та ECL клітинах запобігала їх гіперплазії, пригнічувала шлункову секрецію та не давала побачити «ефекту відміни», який спостерігається через добу після тривалого використання кислотознижуючих препаратів [Лапина Г., 2006; Waldum Н., 2010; Lerotić I., 2011]. Отриманий ефект дії верапамілу слугує підґрунтям для його використання разом з інгібіторами  $H^+K^+$ -АТФази при довготривалому лікуванні кислотозалежних захворювань, що поєднані з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця.

#### **Мікроекологічний та структурно-функціональний стан шлунка за умов одночасного застосування блокатору $H^+K^+$ -АТФази та мультипробіотиків.**

Наслідком тривалого зниження шлункової секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку є розвиток дисбактеріозу у різних відділах травного тракту. Разом з тим виявлено взаємозв'язок між бактеріальним інфікуванням шлунка та секрецією гастрину [Zavros Y., Rieder G, 2002]. Отже, для попередження дисбіозу нами були використані мультипробіотики групи Симбітер («Симбітер ацидофільний®» концентрований, «Симбітер форте®» та «Апібакт®»).

Нами було встановлено, що використання мультипробіотиків разом з омепразолом покращувало мікрофлору шлунка. У щурів, які отримували одночасно з введенням омепразолу мультипробіотики, показники обсіменіння шлунка умовно-патогенною мікрофлорою практично не відрізнялись від контролю. У всіх обстежених тварин не виявлено обсіменіння шлунка *Staphylococcus aureus*. Збільшився висів із шлунка лактобактерій.

Щодо впливу мультипробіотиків групи Симбітер на шлункову секрецію, то наші результати показали, що у щурів, яким протягом 28 днів вводили мультипробіотики, базальний рівень секреторної активності парієтальних клітин був аналогічний контрольній групі тварин (рис. 9).

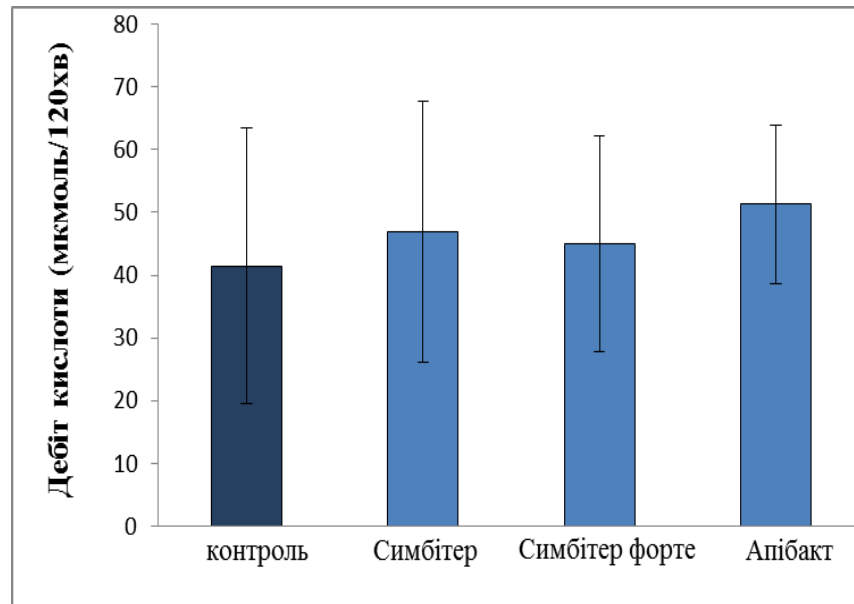


Рис. 9. Базальна шлункова секреція кислоти у щурів після 28 денного введення мультипробіотиків групи Симбітер (0,14 мл/кг, per os), ( $M \pm SD$ ):

1– контроль (n=33), 2 – «Симбітер ацидофільний®» концентрований (n=10),  
3 – «Симбітер форте®» (n=10), 4 – «Апібакт®» (n=10)

Під час дослідження секреторної функції шлунка у групи щурів, яким одночасно з блокатором  $H^+K^+$  –АТФази 28 днів вводили мультипробіотики групи Симбітер, ми отримали наступні результати. Дебіт гідрохлоридної кислоти в шлунку у щурів після сумісного введення омепразолу і «Симбітеру ацидофільного®» концентрованого, омепразолу і «Симбітеру форте®» та омепразолу і «Апібакту®» був меншим на 45,0 % ( $p < 0,05$ ), 54,0% ( $p < 0,05$ ) та 49,0% ( $p < 0,05$ ), відповідно, у порівнянні з тваринами, яким вводили лише омепразол (рис. 10А).

Концентрація гастрину у щурів, яким одночасно з омепразолом протягом 28 днів вводили один із мультипробіотиків («Симбітер ацидофільний®» концентрований, «Симбітер форте®», «Апібакт®») була менша на 23,5% ( $p < 0,05$ ), на 34,5% ( $p < 0,05$ ) та на 31,6% ( $p < 0,05$ ), відповідно, порівняно зі щурами, яким вводили один омепразол. (рис. 10Б).

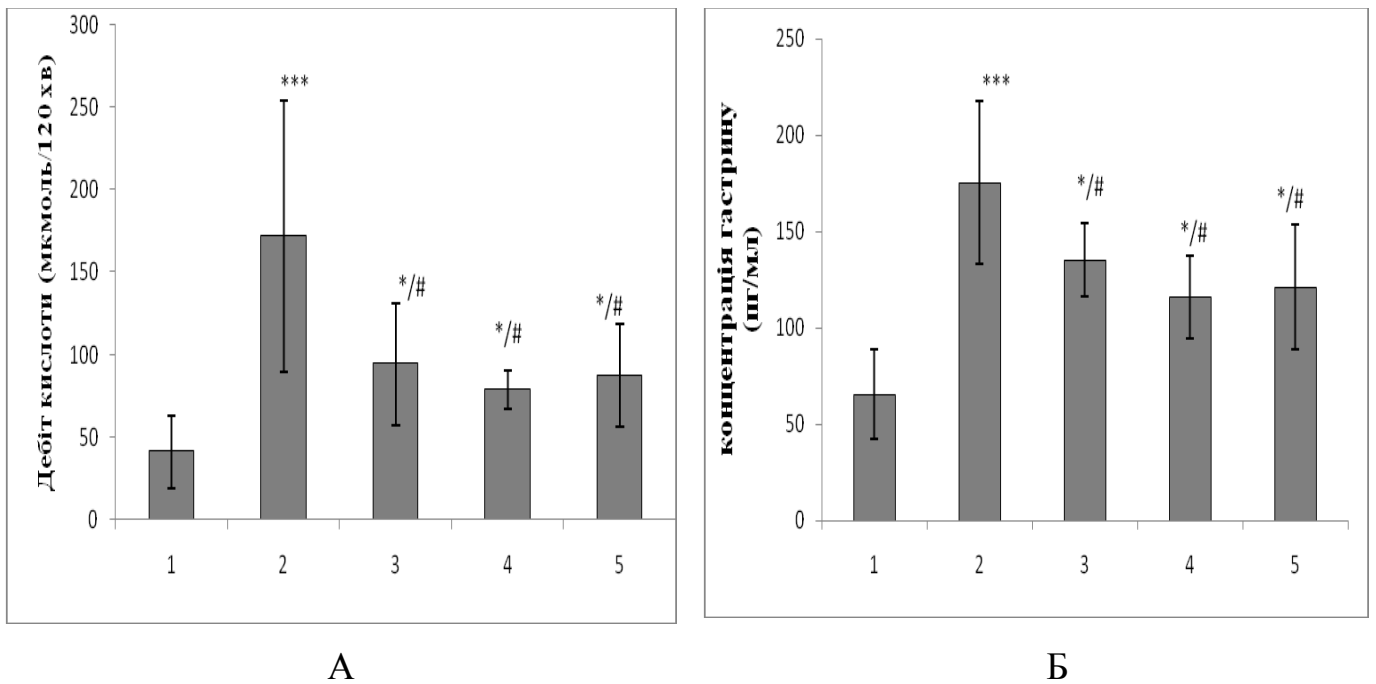


Рис. 10. Базальна шлункова секреція кислоти (А) та концентрація гастрину в сироватці крові (Б) у щурів після 28- денного ізольованого введення омепразолу (14 мг/кг,в/о) та сумісного введення мультипробіотиків групи Симбітер (0,14 мл/кг,per os) та омепразолу (M<sub>±</sub>SD):

1– контроль (n=33), 2 – омепразол (n=15), 3–омепразол+«Симбітер ацидофільний®» (n=19), 4–омепразол +«Симбітер форте®» (n=15),5 – омепразол +«Апібакт®» (n=10)  
Примітка:\* - p < 0,05, \*\*\* - p < 0,001 відносно контролю, #- p < 0,05 відносно групи з омепразолом

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що одним із механізмів зменшення інтенсивності шлункової секреції за умов одночасного введення мультипробіотиків та омепразолу є не тільки нормалізація мікробіоценозу, але і зниження концентрації гастрину в крові внаслідок дії мультипробіотиків.

**Чутливість парієтальних клітин до основних стимуляторів секреції пентагастрину і гістаміну після тривалого сумісного введення омепразолу і мультипробіотиків.** Як нами зазначалося раніше, гіпергастринемія, що виникає після 28 днів введення омепразолу зменшує чутливість парієтальних клітин до стимуляторів шлункової секреції пентагастрину і гістаміну та не впливає на карбахолінову секрецію.

Після одночасного 28-денного введення омепразолу з мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» концентрованим у щурів спостерігали секреторну реакцію на пентагастрин, подібну контрольній групі щурів (рис. 11).



Оксипролін	0,95± 0,01	1,12±0,03 ***	0,98±0,03 ###	2,14±0,17 ***	0,99±0,02 ###	2,34±0,02* **	0,81±0,02 ###	2,5±0,01 ***	0,78±0,01 **/###
Фукоза	3,98± 0,35	4,92±0,23 ***	4,02±0,24 ###	5,96±0,23 ***	3,92±0,24 ###	6,06±0,17 ***	3,89±0,07 ###	8,24±0,02 ***	3,54±0,03 ###
N-ацетилнейра- мінова кислота	2,9± 0,18	3,12±0,24 ***	2,74±0,15 ###	4,79±0,09 ***	2,84±0,09 ###	5,2±0,16 ***	2,8±0,1 ###	6,12±0,25 ***	2,75±0,15 ###
Гексуронової кислоти	7,17± 0,46	8,4±0,23 ***	7,74±0,15 */##	9,6±0,18 ***	7,32±0,21 ###	12,8±0,1 ***	7,17±0,46 ***	12,5±0,17 ***	6,8±0,1 ##

ОМ- омепразол, Сим- «Симбітер ацидофільний» концентрований,

\*\*\* - (p < 0,001), \*\* - (p < 0,01) порівняно з контролем

### - (p < 0,001), ## - (p < 0,01) порівняно з групою, яка отримувала лише омепразол

Як видно із таблиці 3, найбільший вплив здійснювала омепразол-індукована гіпоацидність після 28 днів введення, тому дослідження впливу мультипробіотиків «Симбітер форте®» та «Апібакту®» на слизово-епітеліальний бар'єр шлунка за умов сумісного введення з омепразолом ми проводили через 28 днів.

Після сумісного введення омепразолу з «Симбітером форте®» вміст оксипроліну, фукози, N- ацетилнейрамінової кислоти та гексуронових кислот в слизово-епітеліальному бар'єрі шлунка був меншим на 163,4% (p<0,001), 236,7% (p<0,001), 21,2% (p<0,001), 77,4% (p<0,001), відповідно, у порівнянні з групою щурів, який вводили лише омепразол. При цьому вміст фукози і N-ацетилнейрамінової кислоти статистично значуще не відрізнявся від контролю.

Схожий вплив на деградацію колагенових і неколагенових білків слизово-епітеліального бар'єру шлунка справляв і «Апібакт®». Після сумісного 28-денного введення омепразолу і «Апібакту®» всі досліджувані показники знижувались до рівня контрольних значень (табл. 4).

Таблиця 4

**Вміст продуктів деградації колагенових і неколагенових білків слизово-епітеліального бар'єру шлунка після сумісного введення омепразолу і мультипробіотиків групи Симбітер, (M±SD, мкмоль/г)**

Досліджуваний показник	Контроль	Омепразол	Омепразол +Симбітер	Омепразол +Апібакт
------------------------	----------	-----------	---------------------	--------------------

			форте	
Оксипролін	0,95±0,06	2,5±0,04 ***	1,2±0,04 **/###	1,07±0,04 ###
Фукоза	3,98± 0,35	8,24±0,24 ***	3,48±0,4 ###	3,92±0,16 ###
Гексуронові кислоти	7,17±0,46	12,48±0,17 ***	10,3±0,25 **/###	6,9±0,2 ###
N- ацетилнейрамінова кислота	2,9±0,18	6,12±0,25 ***	3,45±0,16 ###	3,14±0,18 ###

\*\*\* - (p < 0,001), \*\* - (p < 0,01) порівняно з контролем

### - (p < 0,001), ## - (p < 0,01) порівняно з групою, яка отримувала лише омепразол

Після тривалого (протягом 28 днів) одночасного введення омепразолу та «Симбітеру® ацидофільного» спостерігається тенденція до нормалізації досліджених морфометричних показників. Висота слизової оболонки знизилася на 2,69% (p<0,001) у порівнянні з групою щурів, що отримували лише омепразол, але порівняно з контрольною групою залишилася збільшеною на 2,23% (p<0,05) (табл.5).

Площа поперечного перерізу парієтальних клітин зменшилась на 6,72% (p<0,001) порівняно з показником щурів з гіпергастринемією, але порівняно з контрольною групою залишилась збільшеною на 1,98% (p<0,001). Площа поперечного перерізу ядер парієтальних клітин збільшилась на 5,34% (p<0,001) порівняно з такою при введенні омепразолу, але порівняно з контрольною групою залишилася зменшеною на 6,75% (p<0,001). Ядерно-цитоплазматичне співвідношення зросло на 11,46% (p<0,001), проте не досягло меж контрольної групи і залишилось зменшеним на 9,25%(p<0,001) (табл. 5).

Після одночасного введення «Апібакта®» та омепразолу протягом 28 днів також спостерігається тенденція до нормалізації досліджуваних показників. Висота слизової оболонки зменшилась у порівнянні з групою тварин, які отримували лише омепразол, на 1,15% (p<0,001), однак залишилася збільшеною на 3,76% (p<0,001) порівняно з групою контролю (p<0,001) (табл. 5).

Площа поперечного перерізу парієтальних клітин зменшилась на 3,28% (p<0,001) порівняно з показниками тварин, які отримували лише омепразол, але порівняно з контролем залишилася збільшеною на 5,67% (p<0,001). Площа поперечного перерізу ядер парієтальних клітин збільшилась у порівнянні з групою щурів з гіпергастринемією на 1,8%, але порівняно з контролем залишилася зменшеною на 10,13% (p<0,001). Ядерно-цитоплазматичний індекс збільшився порівняно з групою, яка отримувала виключно омепразол, на 4,79% (p<0,001), однак залишився зменшеним щодо значення контрольної групи на 15,61% (p<0,001). У порівнянні з групою тварин, які одночасно з омепразолом отримували «Симбітер® ацидофільний», висота слизової оболонки у тварин, яким вводили «Апібакт®», залишилася збільшеною на 1,57%, площа поперечного перерізу парієтальних клітин також залишилася збільшеною на 3,56%, площа поперечного

перерізу ядер парієтальних клітин залишилася зменшеною на 3,63%, як і ядерно-цитоплазматичне співвідношення, яке залишилося зменшеним на 7,01% ( $p < 0,001$ ) (табл. 5).

Таблиця 5

**Морфометричні показники слизової оболонки фундального відділу шлунка за умов сумісного 28-денного введення омепразолу (14мг/кг) та мультипробіотиків «Симбітер® ацидофільний» та «Апібакт®» (0,14мл/кг),  
M±SD**

Досліджуваний показник	Контрольна група (0,2 мл фіз. р-н) n=7	Омепразол (14 мг/кг) n=10	Омепразол +Симбітер (0,14 мл/кг) n=10	Омепразол +Апібакт (0,14 мл/кг) n=10
Висота слизової оболонки	461,1±8,51 мкм	484,67±10,1 <sup>***</sup> мкм	471,62±7,1 <sup>*/###</sup> мкм	479,12±11,1 <sup>***</sup> ### мкм
Площа поперечного перерізу парієтальних клітин	197,29±12,19 мкм <sup>2</sup>	215,78±6,47 <sup>***</sup> мкм <sup>2</sup>	201,27±6,16 <sup>***</sup> ### мкм <sup>2</sup>	208,71±3,9 <sup>***</sup> ### мкм <sup>2</sup>
Площа поперечного перерізу ядер парієтальних клітин	33,95±1,89 мкм <sup>2</sup>	29,97±3,36 <sup>***</sup> мкм <sup>2</sup>	31,66±2,15 <sup>***</sup> ### мкм <sup>2</sup>	30,51±1,8 <sup>***</sup> ### мкм <sup>2</sup>
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	0,173±0,014	0,139±0,018 <sup>***</sup>	0,157±0,012 <sup>###</sup>	0,146±0,009 <sup>***</sup> ###

<sup>\*\*\*</sup> - різниця статистично значуща порівняно з контролем ( $p < 0,001$ )

<sup>###</sup> - різниця статистично значуща порівняно з групою, яка отримувала лише омепразол ( $p < 0,001$ )

Отже, після 28-денного одночасного введення омепразолу та мультипробіотиків групи Симбітер спостерігається істотне покращення стану слизової оболонки, зумовлене меншим ступенем розвитку диспластичних змін. Мультипробіотики запобігали розвитку дисрегенеративних змін у шлунку на тлі гіпергастринемії, яка в подальшому веде до метаплазії.

Аналіз лектиногістохімічних досліджень сумісного 28-денного введення омепразолу та «Апібакту» показав, що рецептори лектинів у слизовій оболонці шлунка мали дещо подібну цитотопографію до таких, як у групі тварин, яким вводили разом з омепразолом «Симбітер® ацидофільний», але відмінну від групи шурів, якій вводили лише омепразол.

У тварин, яким разом з омепразолом вводили «Симбітер® ацидофільний», була знижена афінність лектину PNA до епітеліоцитів слизової оболонки головних і парієтальних glanduloцитів, тобто патерн з'ясування цього лектину наближений до

контрольної групи. Отже, зниження афінності лектину арахісу (PNA -  $\beta$ DGal) у мукоцитах свідчить про підвищення ступеня їхньої диференціації внаслідок дії мультипробіотика.

Отже, мультипробіотики групи Симбітер запобігали руйнуванню слизово-бікарбонатного бар'єру в умовах тривалої гіпоацидності шлункового соку та забезпечували нормалізацію його хімічного складу.

Відомо, що гастрин може опосередковувати свою трофічну дію через пригнічення ядерних рецепторів типу гамма активаторів проліферації пероксисом (PPAR $\gamma$ ), зменшуючи їхню експресію як в нормальній тканині товстого кишечника, так і в тканинах колоректальної карциноми, аденомах товстого кишечника тощо [Chang A.J., 2006].

У зв'язку з цим подальша наша робота була спрямована на дослідження агоністів PPAR $\gamma$  речовин, що впливають на клітинну диференціацію та апоптоз як можливих засобів профілактики.

В якості агоністів PPAR $\gamma$  нашу увагу привернули піоглітазон, один із представників групи тiazолідиндіонів, препаратів, що використовуються в клінічній практиці для лікування хворих з цукровим діабетом II типу, та природний полімер фенольних сполук меланін [Plonska P., 2006, Цирюк О., 2015].

Результати досліджень показали, що одночасне 28-денне введення з омепразолом піоглітазону призводило до зниження дебіту базальної шлункової секреції на 53,3% ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою щурів, що отримувала лише омепразол, при цьому показники секреції кислоти статистично значущо не відрізнялись від контролю (рис. 12).

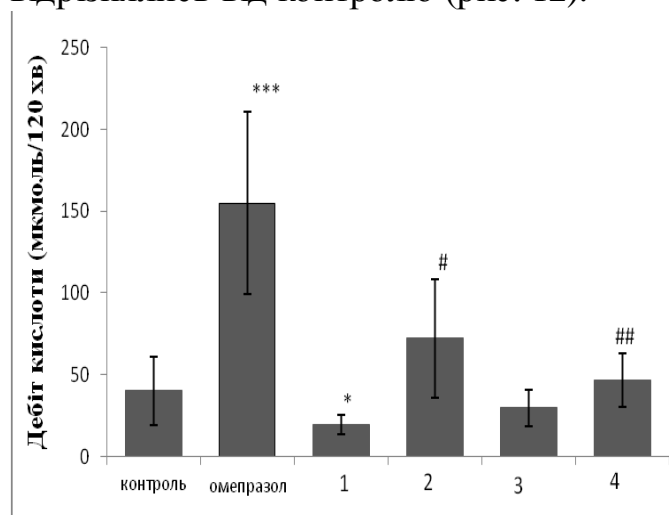


Рис.12. Базальна шлункова секреція кислоти у щурів після 28-денного комбінованого введення омепразолу (14мг/кг) з піоглітазоном (30 мг/кг) та омепразолу з меланіном (0,1 мг/кг), ( $M \pm SD$ ): 1 - піоглітазон; 2-омепразол + піоглітазон; 3- меланін, 4 – омепразол + меланін; \*\*\*-  $p < 0,001$  у порівнянні з контролем, #-  $p < 0,05$ , ##- $p < 0,01$

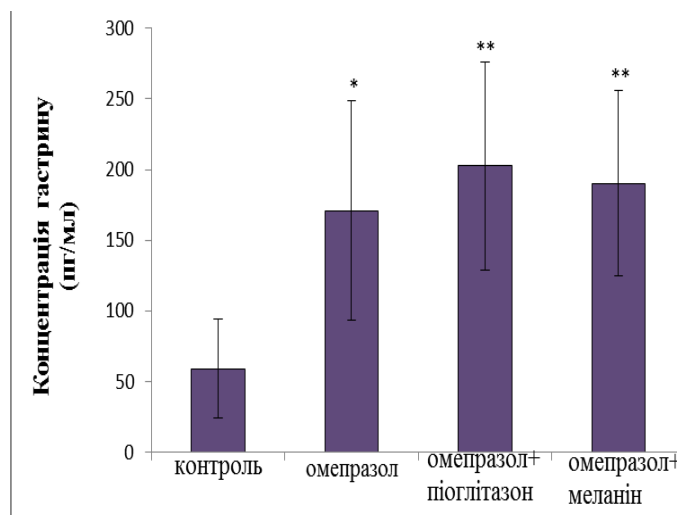


Рис.13. Концентрація гастрину в сироватці крові, ( $M \pm SD$ ): контроль ( $n=10$ ), омепразол( $n=10$ ), омепразол+піоглітазон( $n=10$ ), омепразол + меланін ( $n=10$ ). Примітки: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  порівняно з контролем

порівняно з омепразолом

Нами показано, що у групи щурів, які одночасно з омепразолом протягом 28 днів отримували меланін дебіт базальної секреції гідрохлоридної кислоти був наближений до показників контрольної групи. При цьому спостерігалось зменшення кислотоутворення на 69,7% ( $p < 0,01$ ) порівняно з групою з 28-денним введенням омепразолу (рис. 12). Отже, меланін знімав стимулюючий вплив омепразолу на базальну секрецію кислоти шлунком.

Слід відмітити, що зниження шлукової секреції при введенні обох агоністів PPAR $\gamma$  (піоглітазону і меланіну) відбувалося на тлі високого рівня гастрину (рис. 13). Зважаючи на те, що секреція кислоти в шлунку залежить від маси парієтальних клітин, ми припустили, що за умов одночасного введення агоністів PPAR $\gamma$  та омепразолу гіперпластичні процеси мали менший прояв або були відсутніми.

На основі отриманих даних експериментальних досліджень нами було запропоновано комплексний підхід до вирішення проблеми гіпергастринемії, яка виникає як результат тривалого зниження шлукової секреції будь-якого генезу. Результати наших досліджень можуть бути підґрунтям для застосування при тривалій гіпергастринемії мультипробіотичних препаратів, агоністів PPAR $\gamma$  людям з цукровим діабетом та ішемічною хворобою серця, блокаторів кальцієвих каналів у хворих з гіпоацидністю шлункового соку з супутньою кардіоваскулярною патологією, короткочасного використання блокатору холецистокінін-гастринових рецепторів проглуміду.

Отримані результати наших досліджень дозволяють зробити узагальнюючу схему, яка показує негативні наслідки тривалої гіпоацидності шлункового соку та можливі способи їх попередження (рис.14).

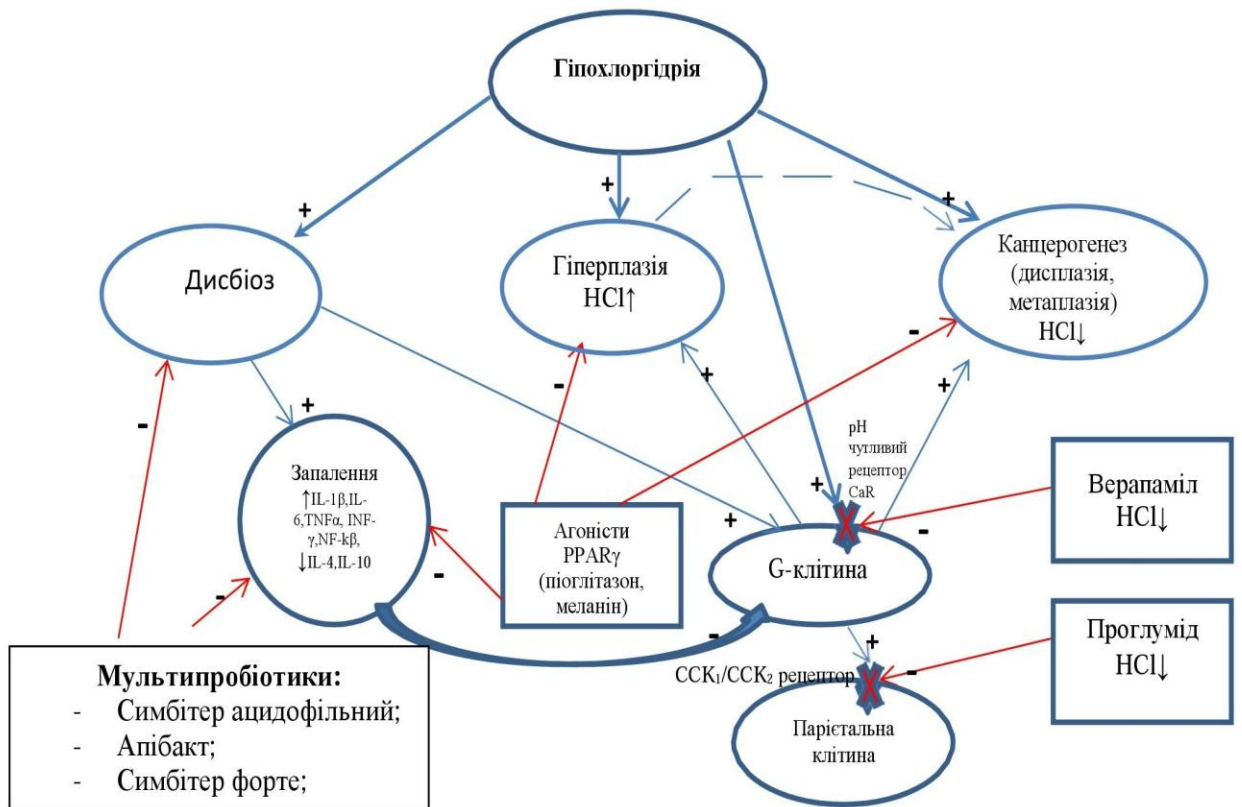


Рис. 14. Наслідки тривалої гіпоацидності шлункового соку та можливі способи їх попередження.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено нове вирішення наукової проблеми, що виявляється в розкритті механізмів функціонування секреторного апарату шлунка на тлі тривалої гіпергастринемії.

1. Введення щурам блокатору  $H^+K^+$ -АТФази омепразолу упродовж 7 днів збільшувало концентрацію гастрину в сироватці крові на 206,7 % ( $p < 0,05$ ), яка в подальшому не залежала від тривалості введення омепразолу (7-28 днів).

2. Гіпергастринемія, викликана 7-, 14- та 21-денним введенням щурам блокатору  $H^+K^+$ -АТФази омепразолу, через добу після його останнього введення спричиняє зростання базальної шлункової секреції гідрохлоридної кислоти.

28-денне введення щурам омепразолу призводить до різнонаправлених змін базальної шлункової секреції, яка у частини щурів зростає, а у частини – знижується. Встановлено, що гіпергастринемія, викликана 28-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.

3. 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 плазмолемі епітеліоцитів, подібний до їх розподілу в процесах онкотрансформації слизової оболонки.

4. 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 N-ацетилнейрамінової і гексуринових кислот.

5. Пригнічення омепразолом секреції гідрохлоридної кислоти протягом 28 днів призводить до розвитку дисбактеріозу в шлунку щурів, на що вказує зміна кількісного і якісного складу його мікрофлори.

6. Сумісне введення блокатора холецистокінін/гастринових рецепторів проглуміду з омепразолом протягом 28 днів запобігало змінам шлункової секреції у щурів, що може свідчити про відсутність помітних змін у масі парієтальних клітин.

7. Одночасне введення блокатору рН-чутливих кальцієвих рецепторів верапамілу з омепразолом пригнічує стимулюючий вплив на виділення гастрину G-клітинами шлунка, спричинене зростанням рН внаслідок дії омепразолу, та не впливає на шлункову секрецію.

8. 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 фукопротеїнів та протеогліканів в слизово-епітеліальному 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 умовно-патогенної флори в шлунку, помірно знижує рівень гастрину в сироватці крові щурів.

9. Встановлено, що 28-денне введення омепразолу за умов одночасної стимуляції рецепторів PPAR $\gamma$  піоглітазоном і меланіном справляє корегуючу дію на шлункову секрецію у щурів. Агоністи PPAR $\gamma$  попереджають надмірну гіпертрофію та гіперплазію парієтальних клітин та запобігають розвитку злякислого їх переродження.

10. Розкриття фундаментальних механізмів стимульованої шлункової секреції кислоти в умовах тривалої гіпоацидності шлункового соку дозволяє розробити персоналізований підхід до профілактики негативних наслідків гіпергастринемії різного генезу у хворих з наявною супутньою патологією.

## **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Статті у наукових фахових виданнях України:*

1. **Цирюк О.І.** Вплив мультипробіотика "Симбітер ацидофільний" концентрований на стан мікроекології шлунка у щурів/ О.І. Цирюк, Т.В. Берегова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.— 2007.— № 3-4(78-79).—С. 62-70. *(Здобувачем особисто виконано підбір та аналіз літератури та підготовку статті до публікації)*
2. **Цирюк О.І.** Вплив проглуміду на функціональні зміни в секреторній функції шлунка, викликані тривалою гіпергастринемією / О.І. Цирюк, Т.В. Берегова, К.О. Канівець// Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. —2008. — №.1.—С. 31-35.*(Здобувачем особисто виконано весь обсяг експериментальних досліджень, проведено аналіз і узагальнення отриманих результатів і написання статті)*
3. Радчук О.М. Морфометричні показники слизової оболонки товстої кишки щурів за умов тривалої гіпергастринемії та при введенні мультипробіотика «Симбітер® ацидофільний»/ О.М. Радчук, **О.І. Цирюк**, Т.О. Лісяна, І.Г. Пономарьова, Т.В. Берегова, В.К. Рибальченко // Доповіді академії наук України.— 2009.—№1.—С. 144-149.*(Здобувачем здійснено планування експерименту, статистична обробка результатів, аналіз та узагальнення даних, написання статті).*
4. **Цирюк О.І.** Зміни глікопротеїдних та протеогліканних компонентів шлункового слизу у щурів за умов тривалої гіпоацидності/ О.І. Цирюк, В.М. Кухарський, К.С. Непорада// Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка.—2010.—№13.— С. 23-25. *(Здобувачем здійснено планування та проведення експерименту, аналіз та узагальнення даних, написання статті)*
5. Берегова Т.В. Зміни у функціонуванні слизового бар'єру проксимального відділу травного тракту в умовах тривалої гіпоацидності та її корекція/ Т.В. Берегова, К.С. Непорада, **О.І. Цирюк** , А.М. Манько, Д.С. Янковський // Доповіді НАУ. —2010.— №8. — С.163-166. *(Здобувачем особисто виконано весь обсяг експериментальних досліджень, проведено аналіз і узагальнення отриманих результатів і написання статті).*
6. Абдулахад К.Ф. Порівняльний вплив мультипробіотиків групи «Симбітер» на базальну секрецію кислоти в шлунку щурів за умов тривалого введення блокатора  $H^+K^+$ -АТФази омепразолу / К.Ф. Абдулахад, Т.В. Берегова, **О.І. Цирюк**, Т.М. Фалалєєва, Д.С. Янковський // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2010. – Випуск 6 (102). – С. 14-21.*(Здобувачем проведено експериментальну частину дослідження, виконано статистичний аналіз, підготовлено статтю до друку)*
7. Абдулахад К. Вплив мультипробіотика «Симбітер® форте» на слизову оболонку шлунка та пристінковий слиз в умовах тривалої гіпоацидності / К. Абдулахад, **О. Цирюк**, К. Непорада, Т. Берегова // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Проблеми регуляції фізіологічних функцій. – 2011. — № 14. – С. 44-46. *(Здобувачем проведено*

*експериментальну частину дослідження, статистичний аналіз результатів, підготовку статті до друку)*

8. **Цирюк О.**Чутливість парієтальних клітин до стимуляторів шлункової секреції після тривалого введення омепразолу / О. Цирюк, Т. Берегова // Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. – 2015. – №2(302). – С. 225-230. *(Здобувачем особисто розроблена концепція статті, здійснено планування та керівництво експериментом, проведено обговорення отриманих даних і написання статті)*
9. **Цирюк О.**Перспектива застосування агоністів PPAR $\gamma$  меланіну і піоглітазону при тривалій гіпоацидності шлунка/ О. Цирюк, Т. Берегова // Український антарктичний журнал.- 2015.- №14.- с. 185—188. *(Здобувачем здійснено планування та проведення експерименту, аналіз та узагальнення даних, написання статті)*
10. Чижанська Н.В.Вплив меланіну на рівень експресії епітеліальної ізоформи синтази оксиду азоту (eNOS) в слизовій оболонці шлунка щурів / Н.В. Чижанська, В.М. Кухарський, **О.І. Цирюк**, Т.В. Берегова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2005. — Вип. 5 (68). – С.52-59. *(Здобувачем проведено експериментальну частину дослідження, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, взято участь у написанні статті)*

*Статті у наукових фахових виданнях України,  
які входять до міжнародних наукометричних баз даних:*

11. **Цирюк О.І.** Шляхи корекції негативного впливу тривалої гіпергастринемії на секрецію соляної кислоти в шлунку / О.І. Цирюк // Фізіологічний журнал. — №1.— т.57. — 2011. — С.66-71.*(Здобувачем особисто розроблена концепція статті, здійснено планування та керівництво експериментом, проведено обговорення отриманих даних і написання статті).*
12. Чижанська Н.В.Про участь оксиду азоту в цитопротективній дії меланіну на слизову оболонку шлунка / Н.В. Чижанська, Т.В. Берегова, **О.І. Цирюк** // Вісник проблем біології і медицини. — Вип.3. — 2005. — С. 56-59. *(Здобувачем здійснено планування та проведення експерименту, аналіз та узагальнення даних, написання статті)*
13. **Цирюк О.І.** Вплив омепразол-викликаної гіпергастринемії на базальну шлункову секрецію у щурів / О.І. Цирюк, Т.В. Берегова // Вісник проблем біології і медицини. — 2007. — Вип.3. — С. 38-43. *(Здобувачем здійснено статистичний аналіз результатів, написання статті)*
14. **Цирюк О.І.** Морфологічний та лектиногістохімічний аналіз слизової оболонки шлунка після 28-денної гіпоацидності / О.І. Цирюк // Вісник проблем біології і медицини.-2014.– Випуск 2, Т.2 (109). – С. 295-300. *(Здобувачем здійснено планування та проведення експерименту, узагальнення даних, написання статті)*

15. **Цирюк О.** Вплив верапамілу на секреторну функцію шлунка за умов тривалої омепразол-індукованої гіпохлоргідрії / О. Цирюк, Ю. Головинська, Н. Скочко, Т. Берегова // Вісник Львівського університету.– 2015.–№70 – С. 287-294. *(Здобувачем здійснено планування та проведення експерименту, узагальнення даних, написання статті)*
16. **Tsyryuk O.** The changes in functioning of mucus barrier of stomach in conditions of long-term hypoacidity and their correction / O.Tsyryuk, K. Neporada, T. Beregova // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка– 2013 – №3(65) – С. 8-11. *(Здобувачем особисто виконано підбір та аналіз літератури та підготовку статті до публікації)*
17. **Цирюк О.** Пошук засобів корекції структурно-функціональних змін в шлунку за умов тривалої гіпоацидності/ О. Цирюк, Т. Берегова // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Проблеми регуляції фізіологічних функцій. – 2014. – №2(67). – С. 80-82. *(Здобувачем проведено статистичний аналіз результатів, взято участь у написанні статті)*

*Статті в іноземних виданнях:*

18. **Tsyryuk O.** The influence of pioglitazone on basal gastric acid secretion in omeprazole-treated rats / O. Tsyryuk, V. Kukharskyu, T.V. Beregova // Annales universitatis Mariae Curie-Sklodowska. – Lublin-Polonia. –2009 –Vol.XXII. – N.2,18 – P.125-128. *(Здобувачем проведено експериментальну частину дослідження, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, взято участь у написанні статті)*
19. **Tsyryuk O.** Effect of multiprobiotic “Symbiter® acidophilic” concentrated on morphofunctional changes in stomach evoked by 28-days introduction of omeprazole / O. Tsyryuk, T. Beregova // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. – 2010. – Vol 4, № 1. – P. 52-56. *(Здобувачем проведено експерименти, статистичний аналіз результатів, взято участь у написанні статті)*
20. **Tsyryuk O.** Changes in Sensitivity of Parietal cell to Secretagogues after Correction of Gastric Hypoacidity with Probiotic / O.I. Tsyryuk, T.V. Beregova, T.M. Falalyeyeva, N.S. Medvedieva // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. –2016. – №7(2). –P.942-948. *(Здобувачем особисто виконано експериментальну частину, підбір та аналіз літератури та підготовку статті до публікації)*
21. **Tsyryuk O.** The influence of multiprobiotic “Symbiter® acidophilic” on structurally functional state of gastric mucosa in omeprazole-treated rats / O. Tsyryuk, O. Radchuk, V. Rybalchenko, T. Beregova // Annales universitatis Mariae Curie-Sklodowska. – Lublin-Polonia.-Vol.XXI. – N.1,46. –2008. – P.257-260. *(Здобувачем проведено експериментальну частину, статистичний аналіз результатів, взято участь у написанні статті)*

*Монографія*

22. Остапченко Л.І. Вплив харчових добавок з різним механізмом дії на структурно-функціональний стан шлунка/ Л.І. Остапченко, Т.М. Фалалєєва,

**О.І. Цирюк**, Т.В.Берегова, А.І. Суходоля.— Київ.—2008. Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет".—160 с. *(Здобувачем написано частина огляду літератури, що стосується впливу мультипробіотиків на морфо-функціональний стан і мікробіоценоз шлунка)*

*Патент*

23. Пат. №43006 Спосіб профілактики раку шлунка та гіперплазії слизової оболонки товстої кишки у хворих гастроентерологічними захворюваннями/ Д.С. Янковський, Т.В. Берегова, Л.І. Остапченко, Г.С. Димент, **О.І. Цирюк** власник ТОВ фірма «Пролісок» Україна, №u200902666; заявл. 24.03.2009 опубл.27.07.2009 Бюл. №14 *(Здобувачем проведено експериментальну частину, статистичний аналіз результатів, взято участь у написанні)*

*Тези наукових доповідей:*

- 24.Березовська К.О. Вплив тривалої гіпергастринемії на кислотопродукуючу функцію шлунка / К.О. Березовська, **О.І. Цирюк** // Матеріали VI Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів "Біологічні дослідження молодих вчених в Україні" - 2006. – С.5
25. **Цирюк О.І.** Вплив гіпергастринемії різної тривалості на структурно-функціональний стан слизової оболонки шлунка у щурів / О.І. Цирюк, О.К. Вороніна, Т.В. Овчарик, Г.В. Євтушенко, Т.В. Берегова // Матеріали міжнародної наукової конференції, приуроченої до 60-ліття новоствореної кафедри фізіології людини і тварин Львівського університету імені Івана Франка "Механізми функціонування фізіологічних систем" – 2006. – С.152-153.
26. **Tsyryuk O.** The influence of pioglitazone on basal gastric acid secretion in omeprazole-treated rats / O. Tsyryuk, V. Kucharskyu, T. Beregova // Acta Physiologica. – 2007 – Vol.191, Suppl. 658 - P.97.
27. **Цирюк О.І.** Вплив довготривалої гіпергастринемії на базальну шлункову секрецію у щурів / О.І. Цирюк, К.О. Березовська // V Міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених "Шевченківська весна. Стан науки: досягнення, проблеми та перспективи розвитку" – Київ–2007.-С.8-9.
28. **Tsyryuk O.** Prophylaxis of stomach malignancy evoked by prolonged hypergastrinemia / O.Tsyryuk, O. Voronina, V. Kucharskyu, T. Beregova // Gut. – 2007. – Vol. 56, Suppl. III. – P. 241.
29. Beregova T. The involvement of peroxisome proliferator-activated receptors in the action of melanin/ T. Beregova, N. Chyizhanska, V. Kucharskyu, **O. Tsyryuk** // 3-rd International Symposium on Ulcer Healing and Regenerative Medicine.-San Diego, CA- 2008.- P.37.
30. Берегова Т.В. Структурно-функціональні зміни в шлунку, викликані тривалою гіпергастринемією, та пошук методів їх профілактики / Т.В. Берегова, О.К. Вороніна, **О.І. Цирюк**, Т.В. Овчарик, В.М. Кухарський //IV Міжнародна наукова конференція "Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі патології"

- присвячена 90-річчю від дня народження П.Г. Богача , Київ, 8-10 жовтня.- 2008 .- С.43-44.
31. **Tsyryuk O.** Preventive action of multiprobiotic "Symbiter" on omeprazole induced changes in gastric mucosa / O. Tsyryuk, O. Radchuk, T. Beregova // Фізіологічний журнал.- Т.55.- 2009.- №1.- С.107.
  32. **Tsyryuk O.** In vivo effect of pioglitazone on basal gastric acid secretion in omeprazole-treated rats / O. Tsyryuk, V. Kukharskyu, T. Beregova // Abstracts of III international conference "Neuro-humoral and cellular regulatory mechanisms of digestion processes". – Lviv, Ukraine.- 2007. – P. 49-50.
  33. Beregova T.V. The influence of multiprobiotic Symbiter on structural and functional state of gastric mucosa in omeprazole tread rats/ T.V. Beregova, L.I. Ostapchenko, **O.I. Tsyryuk** // Neurogastroenterology and Motility (Joint International Meeting Switzerland. Lucerne 6-8 November. – 2008- P.63.
  34. Берегова Т.В. Експериментальні докази доцільності застосування мультипробіотика "Симбітер" ацидофільний концентрований в профілактиці та лікуванні хронічних гастродуоденітів у дітей та підлітків / Т.В. Берегова, О.В. Вірченко, **О.І. Цирюк** // Матеріали II научно-практической конференції с международным участием "Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке", – Донецк, – 2008. –С.25-26.
  35. Берегова Т.В. Профілактична дія мультипробіотиків групи "Симбітер" на структурно-функціональні зміни в травному тракті, викликані тривалим зниженням секреції соляної кислоти / Т.В. Берегова, Л.І. Остапченко, **О.І. Цирюк**, О.М. Радчук, О.Г. Короткий, О.К. Вороніна, Т.М. Червінська, Г.М. Толстанова // Матеріали научно-практичної конференції "Біологічно активні речовини: фундаментальні та прикладні питання отримання і застосування " 25-30 травня. –2009, Новий Світ, АР Крим, Україна, – С.225.
  36. Beregova T.V. Probiotic is preventive agent agains structural and functional changes in stomach evoked by long-term reduction of gastric acid secretion / T.V. Beregova, L.I. Ostapchenko, **O.I. Tsyryuk**, O. K. Voronina, O.G. Korotkiy // Gut- 2009 - Vol.58., Supp. II. – A.124.
  37. **Цирюк О.І.** Структурно-функціональні зміни в шлунку, викликані тривалим зниженням секреції соляної кислоти, та їх профілактика / О.І. Цирюк, Ю.О. Савченко, В.М. Кухарський, О.К. Вороніна, Т.В. Берегова // Фізіологічний журнал –2010 – Т.56, №2, – С.204-205.
  38. **Tsyryuk O.I.** The changes in functioning of mucus barrier of stomach in conditions of long-term hypoacidity and their correction/ O.I. Tsyryuk, K.S. Neporada, V.M. Kukharskyu, M.M. Kharchenko, T.V. Beregova // Abstract 6-th Lviv-Lublin Conference of experimental and clinical biochemistry 13-14 May. – 2010 – P.24.
  39. **Цирюк О.І.** Проблема тривалої гіпоацидності та можливості її корекції / О.І. Цирюк, К.С. Непорада, А.М. Яценко, В.М. Кухарський, Т.В. Берегова //V Міжнародна наукова конференція «Психофізіологічні функції в нормі і патології», присвячена 65-річчю НДІ фізіології імені академіка Петра Богача - 2010 – С.217

40. **Цирюк О.І.** Зміни у функціонуванні слизового бар'єру шлунка в умовах гіпоацидності та їх корекція / О.І. Цирюк, К.С. Непорада, Т.В. Берегова // Матеріали конгресу світової федерації українських лікарських товариств — Львів - 2010- С.312.
41. Береговая Т.В. Влияние мультипробиотика «Симбитер® форте» на секрецию кислоты и функционирование слизистого барьера в желудке крыс в условиях длительной блокады  $H^+/K^+$ -АТФазы / Т.В. Береговая, К.Ф. Абдулахад, **Е.И. Цирюк**, И.Ю. Прибытько, К.С. Непорада // Тезисы докладов Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». – Новый Свет, Крым, Украина, 23-28 мая . –2011. – С. 433-434.
42. Абдулахад К.Ф. Базальна секреція соляної кислоти в шлунку щурів за умов тривалого введення омепразолу в комбінації з мультипробіотиками групи «Симбітер» / К.Ф. Абдулахад, Т.В. Берегова, **О.І. Цирюк**, Ю.Ю. Головинська, Д.С. Янковський // Тези VII Міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів «Молодь і поступ біології», 5-8 квітня . –2011 року, м. Львів. – С. 358-359.
43. Manko A.M. Correction of pathological changes in periodontium tissues at long-term omeprazole administration by multiprobiotic "Simbiter acidophilic"/ А.М. Manko, Т. V. Beregova, K.S. Neporada, **О.І. Tsyryuk**, J. Ghasemzadeh // 3-rd international medical congress of Armenia together to health -Июль 7 – 9.- 2011 – С.55.
44. Береговая Т.В. Структурно-функциональная организация органов пищеварительного тракта в условиях длительного дисбактериоза и ее коррекция мультипробиотиками/Т.В. Береговая, Л.И. Остапченко, С.В. Пилипенко, **Е.И. Цирюк**, Е.А. Дворщенко, Е.К. Воронина, Д.С. Янковский // Тези доповідей міжнародної наукової конференції «Мікробіологія та імунологія перспективи розвитку в ХХІ столітті» 10-11 квітня.- 2014 р. м. Київ, – С.18.
45. **Цирюк О.І.** Мультипробіотики – один з шляхів попередження негативних наслідків тривалої гіпоацидності / О.І. Цирюк, Т.В. Берегова // Матеріали науково-практичної конференції «Мультипробіотики в профілактиці та лікуванні найбільш поширених захворювань». (4-6 вересня 2015 року, Київ, Україна). – Київ.- 2015. – С.48.
46. **Tsyryuk O.** The influence of multiprobiotic on gastric acid secretion in rats in conditions of long-term hypoacidity / Т. Beregova, O. Tsyryuk, O. Grinchenko, L. Ostapchenko // 8th probiotics, prebiotics & new foods for microbiota and human health. Abstracts book (September 13-15, 2015, Rome, Italy). – Rome, 2015. – P. 120.
47. **Цирюк О.І.** Шляхи профілактики негативного впливу тривалої гіпохлоргідрії/ О.І. Цирюк, Т.В. Берегова // Тези доповідей VII Міжнародної наукової конференції «Психофізіологічні функції в нормі і патології», присвячена 120-річчю від дня народження А.І. Ємченка, Україна, Київ, 7-9 жовтня 2014 – С.161.

**Цирюк О.І. Механізми функціонування секреторного апарату шлунка в умовах тривалої гіпергастринемії. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук зі спеціальності 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. - Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2016.

Дисертація присвячена вивченню механізмів функціонування секреторного апарату шлунка в умовах тривалої омепразолом індукованої гіпергастринемії.

Результати роботи показали, що внаслідок розвитку гіпергастринемії і дисбіозу, які виникають при тривалій гіпохлоргідрії відбуваються структурно-функціональні зміни в секреторному апараті шлунка щурів. Було показано динаміку розвитку гіпергастринемії та її вплив на базальну шлункову секреція через різні періоди введення омепразолу. Встановлено, що 28-денна гіпохлоргідрія призводить до різнонаправлених змін в базальній секретії та падіння чутливості парієтальних клітин до стимуляторів шлункової секреції пентагастрину та гістаміну. Показано, що тривала гіпергастринемія викликає розвиток дисрегенеративних змін в слизовій оболонці шлунка, активує колагенолітичні процеси, посилює деполімеризацію фукопротейнів, глікозаміногліканів сполучної тканини і протективних білків слизу. Лектиногістохімічними дослідженнями доведено, що гіпергастринемія порушує процеси глікозилювання, призводить до порушення адгезивних міжклітинних взаємозв'язків, синтезу вуглеводних компонентів поверхні клітин та внутрішньоклітинних компартментів.

В роботі були запропоновані можливі способи корекції негативних наслідків тривалої гіпергастринемії з використанням наступних речовин: проглуміду, верапамілу, агоністів PPAR $\gamma$  (піоглітазону, меланіну) та мультипробіотиків групи Симбітер.

**Ключові слова:** гіпергастринемія, шлунок, секреція, гастрин, гідрохлоридна кислота, омепразол.

## АННОТАЦІЯ

**Цирюк Е.И. Механизмы функционирования секреторного аппарата желудка в условиях длительной гипергастринемии. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.00.13 – физиология человека и животных. – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко МОН Украины, Киев, 2016.

Диссертация посвящена изучению механизмов функционирования секреторного аппарата желудка в условиях длительной омепразолом индуцированной гипергастринемии.

В диссертационной работе показано, что в результате развития гипергастринемии и дисбиоза, которые возникают при длительной гипохлоргидрии происходят структурно-функциональные изменения в секреторном аппарате желудка крыс.

В проведенных нами исследованиях установлено, что гипергастринемия, вызванная 7-, 14- и 21-дневным введением крысам блокатора  $H^+-K^+$ -АТФазы омепразола, через сутки после его последнего введения приводит к увеличению базальной желудочной секреции кислоты. 28-дневное введение крысам омепразола приводит к гипергастринемии и разнонаправленным изменениям базальной желудочной секреции, которая у одних крыс растет, а у других снижается.

Полученными экспериментальными исследованиями мы установили, что рост уровня гастрин в крови вследствие блокады  $H^+-K^+$  -АТФазы омепразолом приводит не только к изменению дебита базальной желудочной секреции, но меняется чувствительность париетальных клеток к экзогенно введенному гастрину через 14 и 21 день после введения омепразола. В результате гипергастринемии после 28 дней введения омепразола падает чувствительность кислотопродуцирующих клеток к пентагастрину и гистамину, но не изменяется секреторный ответ на стимуляцию карбахолом. Установлено, что ваготомия снижает чувствительность париетальных клеток к пентагастрину и вызывает увеличение концентрации гастрин в крови.

Показано, что длительная гипергастринемия способствует развитию дисрегенеративных изменений в слизистой оболочке желудка. Морфологическими исследованиями установлено, что увеличение секреции гидрохлоридной кислоты в одной группы крыс является следствием гипертрофии и гиперплазии клеток в слизистой желудка. Падение секреции у другой группы крыс, при одинаковых условиях эксперимента, связано с развитием метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка, возникающих на фоне интенсивной пролиферации, что подтверждается увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения на 52,0% ( $p < 0,001$ ).

Лектиногистохимичних исследованиями доказано, что длительная гипоацидность приводит к нарушению процессов гликозилирования, изменению адгезивных межклеточных взаимосвязей, синтеза углеродных компонентов поверхности клеток и внутриклеточных компартментов. Характерно, что в ядрах как главных, так и париетальных клеток появляются рецепторы  $\beta$ DGal-специфического лектина арахиса РНА, который указывает на снижение уровня дифференциации клеток и их трансформацию.

Установлено, что в динамике развития гипергастринемии с 7 по 28 день введения омепразола происходила активация коллагенолитических процессов в слизистой оболочке желудка, свидетельством чего является увеличение содержания свободного оксипролина, усиливалась деполимеризация фукопротеинов и гликозаминогликанов соединительной ткани и протективных белков слизи, доказательством чего является увеличение содержания свободной фукозы, N-ацетилнейраминовой и гексуроновых кислот.

В работе были предложены возможные способы коррекции негативных последствий длительной гипергастринемии с использованием следующих веществ: проглумида, верапамила, агонистов PPAR $\gamma$  (пиоглитазона, меланина) и мультипробиотиков группы Симбитер.

**Ключевые слова:** гипергастринемия, желудок, секреция, гастрин, гидрохлоридная кислота, омепразол.

## SUMMARY

**Tsyryuk O.I. Mechanisms of gastric secretory system functioning in conditions of prolonged hypergastrinemia.** - Manuscript.

Dissertation for the doctor of biological sciences degree in speciality 03.00.13 – Physiology of human and animals. – Taras Shevchenko National University of Kyiv Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2016.

Dissertation is dedicated to investigation of mechanisms of gastric secretory system functioning in conditions of prolonged, omeprazole induced, hypergastrinemia.

The results showed that due to hypergastrinemia and dysbiosis, that developed during prolonged hypochlorhydria, structural and functional changes in ras't gastric secretory system appear. It was shown dynamic of hypergastrinemia development and its effect on basal gastric secretion through different periods of omeprazole administration. It was determined that 28-days long hypochlorhydria causes multidirectional changes in basal acid output and decrease parietal cells' sensitivity to stimulants of gastric secretion such as pentagastrine and histamine. It was shown that long term hypergastrinemia causes dysregenerative changes in the gastric mucosa, activates collagenolytic processes, enhances depolymerization of fucoproteins, glycosaminoglycans of connective tissue and protective proteins of mucosa.

Lectin histochemical studies had shown that hypergastrinemia leads to disruption of adhesive intercellular interactions, synthesis of carbohydrate components of cell surface and intracellular compartments.

In dissertation possible ways of correction of negative effects of prolonged hypergastrinemia were suggested with use of following substances: proglumide, verapamil, PPAR $\gamma$  agonists (pioglitazone, melanin) and multiprobitics of Symbiter group.

**Keywords:** hypergastrinemia, stomach, secretion, gastrin, hydrochloric acid, omeprazole.