МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР

ЛЬВОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

МОЖЕЙКО Лариса Андреевна

# Изменения химических параметров секреторных клеток желудка под влиянием гидрокортизона

(Экспериментальное исследование)

(14.00.23.—Гистология и эмбриология человека)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Львов—1974

Репозиторий ГрГМУ

*Работа выполнена на кафедре гистологии и эмбриологии (зав. кафедрой — доктор биологических наук, профессор А. А. Туревский) Гродненского государственного медицинского института (ректор доктор медицинских наук, доцент Д. А. Маслаков).*

*Научный руководитель — доктор биологических наук, профессор А. А. ТУРЕВСКИЙ.*

*Официальные оппоненты:*

*1. Доктор медицинских наук, профессор Е. С. ДЕТЮК (Львов).*

*2. Доктор биологических наук, профессор А. М. ЛЕМИШКО (Львов).*

*Ведущее научное учреждение, давшее отзыв о работе, Днепропетровский НИИ гастроэнтерологии.*

*Автореферат разослан «.....» .....197... г.*

*Защита дисертации состоится «.....».....197.....г.*

*в 12.00 на заседании объединенного Ученого Совета лечебного и санитарно-гигиенического факультетов Львовского государственного медицинского института (290029, г. Львов — 10, ул. Пекарская, 52, аудитория кафедры нормальной анатомии).*

*С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке института (г. Львов, ул. 17 Вересня, 6).*

*Ученый секретарь Совета — доц. Ю. И. ШЕГЕДИН.*

*Ответственный редактор — проф. А. А. ТУРЕВСКИЙ.*

Репозиторий ГрГМУ

Роль нервных и гормональных факторов, в частности глюкокортикоидов, в регуляции обмена веществ и функциональной активности клеток, тканей и органов, в том числе различных типов клеток желудочных желез составляет одну из важнейших задач гистологической науки на современном этапе ее развития. Немногочисленные гистологические работы этого плана (С. М. Липовский, 1969—1973; А. А. Туревский, 1970—1973; Я. Р. Мацюк, 1972, 1973; А. Л. Лисковнч, 1973) выполнены в основном на мелких лабораторных животных и не охватывают все аспекты проблемы.

Затронутые вопросы имеют также большой практический интерес: выяснение роли гормонов коры надпочечника в генезе заболеваний органов пищеварения (С. Ж. Грэй, 1961; О. С. Радбиль, С. Г Вайнштейн, 1967; С. М. Рысс, Е. С. Рысс, 1968; П. Д. Горизонтов, Т. Н. Протасова, 1968; Л. И. Егорова, 1972; В. Н. Туголуков, 1972 и др.). Установлено, что длительное применение стероидных гормонов для лечения различных заболеваний может вызвать рецидив язвенной болезни, появление эрозий и язв и другие осложнения (Ж. Б. Кирснер, 1953; А. В. Сучков, 1973 и др.), механизм развития которых не выяснен, а имеющийся в этом отношении фактический материал крайне противоречив.

Многие авторы доказывают решающее значение в развитии стероидных язв кислотно-пептического фактора (С. Ж. Грэй, 1961; Ж. Гуксен, И. Харди, 1967), в то время как другие не находят в этих условиях увеличения кислотности и протеолитической активности желудочного сока (Л. Драгстедт с соавт., 1956; В. Ж. Гиршкович с сотр., 1957). Ряд исследователей выявили уменьшение продукции слизи или отдельных ее компонентов (Р. Менге, Ж. Мастес, 1963; С. М. Липовский, 1972). Между тем Е. А. Жук с сотр. (1970), О. Н. Минушкин и др. (1972) считают, что глюкокортикоидные гормоны не вызывают торможения секреции мукондных соединений.



Репозиторий ГомГМУ

Таким образом, дальнейшее использование стероидных гормонов для лечения целого ряда заболеваний настоятельно требует решения задач по выяснению влияния этих препаратов на желудок как в норме, так и в патологических условиях.

С момента введения гормонов в организм до развития в желудке видимых морфологических изменений их действие проявляется в изменениях химических веществ, участвующих в обмене. Изучение характера этих изменений будет в какой-то мере способствовать решению проблемы. Исходя из этих соображений и учитывая, что сдвиги в химическом составе клеток, наступающие под влиянием глюкокортикоидов будут лучше поняты при сравнении их с изменениями, которые наступают под действием пищевых раздражителей, мы поставили для разрешения следующие вопросы:

1. Выяснить морфофункциональные особенности желудка интактных собак на различных стадиях пищеварительного процесса.

2. Проследить динамику структурных изменений в желудке экспериментальных животных под влиянием однократных, многократных на протяжении дня или длительных (в течение 10 дней) введений различных доз гидрокортизона.

3. Изучить с помощью соответствующих гистохимических методов динамику изменений основных показателей белкового обмена — рибонуклеопротеидов (РНП) и сульфгидрильных (SH) групп белков, жирового (общие липиды, фосфолипиды, ацетальфосфатиды и липаза) и углеводного (нейтральные и кислые мукополисахариды, гликоген) обменов при однократном, многократном на протяжении дня или длительном (на протяжении 10 дней) введении различных доз гидрокортизона.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Работа выполнена на 109 беспородных взрослых собаках весом от 12 до 15 кг. Опытные и контрольные животные на протяжении всего периода исследования находились в одинаковых условиях содержания и питания. Проведено 6 серий опытов. В первой из них изучались гистологические и гистохимические свойства тканевых компонентов желудка собак, выдержанных на голодной диете 48 часов (28 собак). Для изучения динамики изменений содержания исследуемых химических веществ в стенке желудка во время пищеварительного процесса проводилась 2-я серия опытов на 28 собаках, которые забивались в различные сроки после кормле-



Репозиторий ГрГМУ

ния (200 г мяса); через 10—15 минут (в сложно-рефлекторную фазу пищеварения), через 1—2 часа (в нервно-гуморальную фазу) и через 5—9 часов (в кишечную фазу).

Влияние глюкокортикоидов на желудок исследовалось как при однократном, так и при многократном воздействии гидрокортизона в дозе 5 мг/кг и в заведомо высокой дозе (десятикратной) — 50 мг/кг. Собакам в 3-ей серии опытов гормон вводился однократно внутримышечно в дозе 5 мг/кг веса (12 собак); животные четвертой серии получали эту дозу трехкратно с интервалом в 4 часа на протяжении одного дня (12 собак); животные пятой серии получали гидрокортизон в дозе 5 мг/кг веса ежедневно на протяжении десяти дней (13 собак); в шестой серии опытов препарат вводился на протяжении 10 дней в дозе 50 мг/кг (12 собак).

Кроме того, в опыте были использованы 4 собаки с фистулой желудка по Басову, находившиеся под наблюдением 1—2 года. Спустя восстановительный период после операции 1 раз в неделю производились биопсии с помощью биопсийных щипцов из тела и пилорической части желудка. Биопсийный материал использовался для исследования морфофункциональных свойств слизистой оболочки на различных стадиях пищеварительного процесса и после однократого введения гормона. Материал обрабатывался соответственно изложенным ниже методикам.

Все собаки в конце опыта, как и контрольная группа животных, выдерживались на голодной диете в течение 48 часов (вода не ограничивалась). Опытные животные забивались электротоком через 2 часа после введения гидрокортизона. Быстро вскрывалась брюшная полость, делался разрез желудка по большой кривизне и материал из пилорической, кардиальной, донной части желудка и его тела тотчас фиксировался в жидкости Карнуа, нейтральном фиксаторе Шабадаша, 10% формалине и кальций-формоле по Беккеру.

РНК выявляли по методу Браше в парафиновых срезах толщиной 4—5 микрон из материала, фиксированного в жидкости Карнуа. Контрольные препараты обрабатывали кристаллической рибонуклеазой. Одновременно из этого же материала срезы окрашивали гематоксилином и эритрозином. Сульфгидрильные группы определяли по методу Барнетта и Зелигмана и по методу Фредерика и Шевремона в замороженных срезах, толщиной 10—15 микрон, приготовленных из свежего нефиксированного материала в криостате при—12°С. (Э. Пирс, 1962). Для суждения о содержании липидов в ор-



Репозиторий ГомГМУ

гане применялись общепринятые методы окраски замороженных срезов суданом черным В и смесью суданов III и IV; ацетальфосфатиды окрашивались по Хайесу, фосфолипиды по Беккеру с соответствующими контролями (Э. Пирс, 1962). Параллельно выявлялась липаза по методу Гомори в постановке Ф. Л. Лейтес (1956). Для гистохимического исследования углеводных компонентов желудка материал, фиксированный в жидкости Шабадаша, обрабатывался с помощью комплекса методов, включающих: а) ШИК — реакцию по методу Шабадаша А. Х. (1947); б) реакцию Хейда в модификации с феррогидроксидзолем; в) окраску толуидиновым синим при кислых значениях р Н (2,6—4,5) и г) альциановым синим при рН 1,0 и 2,5 по Спайсеру (1961). Проводимый комплекс методов с контрольной обработкой препаратов слюнной амилазой, тестикулярной гиалуронидазой, жестким метилированием и метилированием с последующим омылением по Р. Лилли (1969) позволяет достаточно полно идентифицировать различные типы полисахаридов —нейтральные мукополисахариды и гликоген, сиаломуцины и сульфомуцины.

Количественную оценку химических компонентов клеток производили в 10 полях зрения на большом увеличении (об. х40; ок. х10) по четырехбалльной системе в зависимости от интенсивности окраски продуктов реакции: окраска очень интенсивная — ++++ (4); окраска интенсивная — +++ (3); окраска средней интенсивности — ++ (2); окраска слабой интенсивности — + (1); окраска неотчетливая — ±. Полученные цифровые данные обрабатывались статистически по И. А. Ойвину (1959).

Названия структур приведены в соответствие с международной гистологической номенклатурой под общей редакцией профессора Ю. Н. Копаева (1973).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологическое строение желудка собак очень близко к строению одноименного органа у человека. Полученные нами данные в этом вопросе в основном согласуются с результатами большинства исследователей (В. С. Попов, 1959; Б. П. Бабкин, 1960; М. Гроссман, И. Маркс, 1970). Обращают на себя внимание следующие особенности.

Кардиальные железы желудка собак слабо разветвле-



Репозиторий ГрГМУ

ны и представлены 4—7 рядами расположенных вокруг пищеводного отверстия трубчатых желез, разделенных хорошо выраженными прослойками рыхлой соединительной ткани. В их составе отчетливо выделяется три типа клеток: мукоциты перешейка, париетальные гландулоциты и собственные клетки кардиальных желез. В отличие от С. Спайсера и Д. Сана (1967), В. П. Зенкова и др. (1968), Г. А. Ломоносовой и Э. М. Байбековой (1968) мы считаем, что собственные клетки кардиальных желез по своему строению и химическим свойствам стоят гораздо ближе к мукоцитам главного отдела желудочных желез, чем к главным гландулоцитам. При накоплении секрета цитоплазма их приобретает ячеистую структуру, красится слабо оксифильно, ядро оттесняется к периферии, уплощается, клетка приобретает вид типичных мукоцитов. В кардиальной области желудка мышечная оболочка представлена не только гладкими, но и поперечно-полосатыми волокнами. Последние продолжаются с нижнего отдела пищевода и веерообразно рассыпаются между гладкомышечными клетками стенки желудка.

Переход кардиальных желез в собственные железы желудка осуществляется постепенно. Место перехода можно определить по появлению в донышках желез главных гландулоцитов.

Структура собственных желез в значительной мере зависит от места их расположения; в области свода желудка они образованы преимущественно мукоцитами и главными гландулоцитами, париетальных гландулоцитов в них мало. Причем, базофилия главных гландулоцитов выражена слабее, нежели аналогичных клеток тела желудка. В железах малой кривизны количество париетальных гландулоцитов и мукоцитов относительно большее, чем в других отделах. Париетальные гландулоциты здесь располагаются по всей длине трубочек более равномерно. Мукоциты этих желез сконцентрированы, как правило, в верхней трети трубочек и никогда не встречаются между главными гландулоцитами. Пилорические железы построены из однотипных клеток с уплощенными ядрами; париетальные и главные гландулоциты в них встречаются редко.

Результатами наших гистохимических наблюдений установлено, что рибонуклеопротеиды выявляются во всех типах секреторных клеток желудка, за исключением париетальных гландолуцитов (—). Мало их также в мукоцитах главного отдела собственных желез (+). Основная масса РНП орга-



Репозиторий ГомГМУ

на сосредоточена в главных гландулоцитах (++++). В своде желудка главные гладулоциты беднее этими соединениями, чем в теле, что может быть связано с меньшей функциональной активностью клеток этой области. Значительное количество РНП определяется в поверхностном эпителии (++), но в отличие о т других исследователей (А. Ф. Швейнов, 1961; В. П. Зенков и др., 1968; А. Ф. Трохимчук, 1968) мы нашли не диффузную, а мелкогранулярную их структуру. Остальные клетки обладают слабой пиронинофилией, частично снимаемой после обработки рибонуклеазой.

Стимуляция секреторной деятельности желудка пищевыми раздражителями приводит к уменьшению общего количества РНП, которое становится наиболее заметным в разгар секреции (через 2 часа после приема пищи). Происходит значительная потеря рибонуклеопротеидных гранул из апикальной части главных гландулоцитов (++) и менее выраженное падение РНП в поверхностном эпителии. В ходе затухания пищеварительного процесса содержание РНП возвращается к исходному уровню.

Клеточные элементы стенки желудка отличаются высоким содержанием тиоловых соединений. Между количественным содержанием сульфгидрильных групп и функциональным состоянием органа существует тесная связь. У голодных животных максимальная реакция отмечается в поверхностном эпителии (+++) и париетальных гландулоцитах (++). Умеренную реакцию дают мукоциты перешейка и незначительную — главные гландулоциты собственных желез (+), а также секреторные клетки концевых отделов кардиальных и пилорических желез.

Как через 10—15 минут, так и через 2 часа после кормления реакция в главных (++) и париетальных гландулоцитах (+++) собственных желез усиливается, особенно значительно в первых. Это увеличение носит очаговый характер, что связано, вероятно, с асинхронной деятельностью желез органа. Интересно, что и через 5 часов после приема пищи количество тиоловых соединений остается выше контрольного уровня. В последующее время оно медленно возвращается к исходному состоянию.

Нами также установлено, что тканевые компоненты желудка чрезвычайно богаты липидами, в том числе фосфолипидами и ацетальфосфатидами. Суданофильный материал клеток выявляется в виде 2-х фракций — аморфной (окрашивается диффузно) и структурированной (оформленные



Репозиторий ГрГМУ

капли жира). Чаще всего в них имеются все изучавшиеся представители этой группы веществ, но в различных соотношениях. В париетальных гландулоцитах (+++), покровно-ямочном эпителии (++) и главных гландулоцитах (+) преобладает диффузная окраска, обусловленная в основном наличием фосфолипидов и ацетальфосфатидов. Оформленные капли жира локализуются в мукоцитах перешейка (+) и главного отдела собственных желез (++), а также в клетках шеек и концевых отделов кардиальных (+) и пилорических желез (+++). Особенно большим содержанием капель триглицеридов и ацетальфосфатидов отличаются пилорические железы желудка, где они располагаются над ядром в зоне пластинчатого комплекса и в базальной части клеток.

Высокая активность липазы совпадает, как правило, с местами расположения в клетках триглицеридов. Так, в области свода и тела органа самое высокое содержание фермента обнаружено в клетках эпителия желудочных ямок и мукоцитах собственных желез. Цитоплазма других типов клеток собственных желез обладает слабой липазной активностью. В кардиальном отделе наиболее яркой реакцией отличаются собственные железы пищевода, крупные пакеты которых внедряются в подслизистую основу этого отдела желудка. Умеренное количество фермента выявляется также в кардиальных железах органа. В пилорической области высокая активность липазы концентрируется преимущественно в секреторных клетках концевых отделов пилорических желез, причем в участках, соответствующих расположению триглицеридов.

При усилении деятельности желудочных желез в ответ на пищевой раздражитель происходит увеличение количества общих липидов, в том числе фосфолипидов и ацетальфосфатидов, в париетальных и главных гландулоцитах и в клетках поверхностного эпителия. Капли жира в это время исчезают. По мере затухания пищеварительного процесса количество этих соединений возвращается к исходному уровню.

Липаза также активно реагирует на пищевые раздражители. При этом в одних типах клеток активность фермента нарастает, а в других уменьшается. Как в начальные сроки после приема пищи, так и в разгар секреции (до 2-х часов после кормления) заметно усиливается реакция в глубине желудочных ямок и мукоцитах перешейка желез всех отделов желудка. В кардиальной области органа, в меньшей степени в фундальной и пилорической появляется выраженная



Репозиторий ГомГМУ

активность фермента в просвете желез и желудочных ямок. В концевых отделах кардиальных, собственных и пилорических желез он не определяется. В процессе дальнейшего пищеварения, через 5 и 9 часов после кормления активность липазы восстанавливается до уровня, характерного для голодных животных.

В каждом типе эпителиальных клеток желудка содержится, как правило, несколько видов полисахаридов. Мы показали, что заметные отложения гликогена определяются в клетках желудочных валиков и ямочек (+), париетальных гландулоцитах (+), а иногда в своде желудка в мукоцитах собственных желез (+). В париетальных гландулоцитах, в противоположность данным С. Е. Стефанс, С. К. Леблонд (1953), С. А. Мадейра (1955), найдены также нейтральные мукополисахариды (+). Последние синтезируются и в покровном эпителии (+++), ямочных клетках (++), мукоцитах перешейка (+) и главного отдела собственных желез (+++), а также в концевых отделах кардиальных (++) и пилорических желез (+++). Интенсивность и тональность окраски этих соединений в мукоцитах, а также клетках концевых отделов кардиальных и пилорических желез более светлая по сравнению с покровно-ямочным эпителием, что может быть связано не только с их количественными, но и качественными различиями.

Состав и химические свойства кислых мукополисахаридов в различных типах клеток неодинаковы. Эпителий желудочных валиков секретирует преимущественно сиаломуцины (++), а желудочных ямок — сульфомуцины (+++), однако в эпителии пилорического отдела сульфомуцины почти отсутствуют. В главных гландулоцитах и концевых отделах пилорических желез определяются соединения типа гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата А (или С) (++).

В ранние сроки после кормления (через 10—15 минут) наблюдается значительное выделение секреторными клетками как нейтральных, так и кислых мукополисахаридов. Выделение секреторных включений происходит наиболее интенсивно из мукоцитов главного отдела собственных желез и покровно-ямочного эпителия. Одновременно в зоне аппарата Гольджи этих клеточных элементов появляются новые гранулы секрета. Это свидетельствует, что для их синтеза необходимо время не более 10 минут. В разгар пищеварения более выраженное выделение полисахаридов характерно для главных и париетальных гландулоцитов собственных желез. Ин-



Репозиторий ГГМУ

тенсивно секретирующие париетальные гландулоциты теряют гликоген. Спустя 5 часов после приема пищи активно секретируют преимущественно пилорические железы, а через 9 часов изучаемые вещества во всех отделах желудка возвращаются к исходному уровню.

Инъекции гидрокортизона вызывают морфологические и гистохимические сдвиги в желудке, степень выраженности которых нарастает с увеличением суточной дозы и продолжительности введения гормона.

Под влиянием однократных инъекций гидрокортизона в дозе 5 мг/кг наблюдается расширение и переполнение кровью капилляров, наиболее отчетливое в подэпителиальной зоне. Цитоплазма клеток поверхностного эпителия меняет тинкториальные свойства: она начинает окрашиваться кислыми красителями, особенно на поверхности валиков, ядра становятся гиперхромными. Париетальные гландулоциты реагируют неодинаково: в одних из них оксифильные свойства цитоплазмы усиливаются, в других ослабевают. Падает базофилия главных гландулоцитов. В мукоцитах главного отдела собственных желез, клетках концевых отделов кардиальных и пилорических желез уменьшается содержание гранул мукоидного секрета.

Трехкратные инъекции гидрокортизона в этой же дозе на протяжении дня ведут к более стойкому и выраженному расширению и кровонаполнению сосудов. Поверхностный эпителий, расположенный над такими сосудами, в отдельных участках теряет тинкториальные свойства, ядра клеток становятся пикнотическими. Часть измененных эпителиальных клеток отторгается, оголяя соединительнотканную строму. Почти все клетки железистого эпителия находятся в состоянии усиленного выделения секрета: синтез новых его порций несколько тормозится.

Нами не наблюдались выраженные дистрофические и некробиотические процессы в желудке при введении гидрокортизона на протяжении 10 дней в дозе 5 мг/кг. Отмечены лишь изменения, характерные для усиленной секреторной деятельности желез. Большинство клеток поверхностного эпителия заполняется при этом воздействии светлым ячеистым секретом, их ядра оттесняются к периферии и уплощаются. Мукоциты и главные гландулоциты нередко уменьшаются в размерах. Количество париетальных гландулоцитов в железистых трубочках увеличивается, причем они характеризуются угловатыми контурами. Шейки собственных желез, а также



Репозиторий ГрГМУ

шейки и концевые отделы кардиальных и пилорических желез расширяются.

Гидрокортизон, вводимый в дозе 50 мг/кг веса на протяжении 10 дней, вызывает в стенке желудка глубокие морфологические изменения, которые носят очаговый характер. В клетках поверхностного эпителия уменьшается количество мукоидного секрета, а вокругъядерная зона цитоплазмы вакуолизируется. Ядра клеток подвергаются пикнозу или лизису. Погибшие клетки десквамируются. Если при описанных ранее воздействиях в покровном эпителии страдали только отдельные клеточные элементы, то сейчас обширные участки эпителия подвергаются некрозу и отторгаются часто сплошными пластами, образуя поверхностные эрозии. В железах развиваются тяжелые дегенеративные процессы. В эрозированных участках слизистой оболочки шейки и концевые отделы желез резко расширены. Выстилающие их клетки уменьшены в размере. Цитоплазма париетальных и главных гландулоцитов вакуолизирована, ядра пикнотичны. Некоторые железистые трубочки теряют правильную ориентацию, а другие полностью разрушаются. Иногда в области желез образуются кистозноподобные полости, выстланные кубическим или плоским эпителием. Характерно, что лейкоцитарной инфильтрации в слизистой желудка не наблюдается. Наоборот, количество элементов гематогенного ряда уменьшается. В центрах лимфоидных фолликулов происходит распад ядер на отдельные фрагменты и гибель лимфоцитов. Уменьшается содержание и гистиогенных клеток. В стенке желудка этих животных нарушается гемодинамика: капилляры, располагающиеся под дистрофически измененным эпителием расширены, переполнены кровью с явлениями стаза. Сосуды подслизистого сплетения и мышечной оболочки также расширены. Эндотелиальные клетки их гипертрофированы, кое-где отторжены; субэндотелий утолщен. Наблюдается вакуолизация клеток в мышечной оболочке сосудов. Границы их становятся нечеткими, саркоплазма окрашивается неравномерно. Аналогичным образом реагируют на введение гормона клетки мышечной оболочки желудка. Происходят дегенеративные изменения в нейронах мейсснеровского и ауэрбаховского сплетений. Расширение сосудов и стаз крови в них приводят к отеку окружающих тканей.

Гистохимические исследования показали, что структур-



Репозиторий БГМУ

ные сдвиги в желудке сопровождаются изменениями химических параметров секреторных клеток.

После однократных и многократных инъекций гидрокортизона в дозе 5 мг/кг наблюдается общая тенденция к падению содержания рибонуклеопротеидов в поверхностном эпителии и главных гландулоцитах желудка. Особенно заметна разреженность рибонуклеопротеидных гранул в главных гландулоцитах при трехкратном введении гормона на протяжении дня. При десятидневном введении гидрокортизона в больших дозах (50 мг/кг), наряду со структурными изменениями, наблюдается угнетение синтеза рибонуклеопротеидов. Содержание этих соединений в главных гландулоцитах настолько уменьшается, что цитоплазма приобретает очень слабую равномерную окраску. В дегенерирующих элементах органа отмечается полная потеря РНП.

Одним из показателей белкового обмена служит также содержание сульфгидрильных групп. Нами установлено, что под влиянием гидрокортизона в дозе 5 мг/кг количество тиоловых соединений в париетальных и главных грандулоцитах увеличивается так же, как при стимуляции желез пищевыми раздражителями. Увеличение дозы гормона до 50 мг/кг вызывает резкое падение общей массы сульфгидрильных групп. В отдельных участках слизистой оболочки поверхностный эпителий почти полностью лишен этих соединений, а в ямочном эпителии наблюдается очень слабая реакция. Обычно и железы, и мышечные элементы органа у этих животных окрашиваются слабо. Самое низкое содержание тиоловых групп установлено в области эрозий и прилегающих участков слизистой. Разумеется, это не может не отразиться на ее ферментативной активности и процессах метаболизма.

Изменение липидных компонентов желудочных желез через 2 часа после однократного введения гидрокортизона имеет в основном такую же тенденцию, как в разгар пищеварения. Так, наблюдается усиление суданофилии в париетальных и главных гландулоцитах собственных желез. Параллельно в этих клетках, а также в поверхностном эпителии нарастает содержание фосфолипидов и ацетальфосфатидов. Однако, триглицериды, содержание которых уменьшается в разгар пищеварения, при однократном введении гидрокортизона увеличиваются. В покровном и ямочном эпителии, кроме аморфной фракции липидов, появляются 2 зоны жировых капель — в подъядерной и надъядерной областях.



Репозиторий ГГМУ

После многократного введения гидрокортизона в дозе 5 мг/кг изменения количества липидов сводятся в основном к падению содержания оформленных капель жира. Количество фосфолипидов и ацетальфосфатидов в париетальных гландулоцитах уменьшается менее заметно. Большие дозы (50 мг/кг) в течение 10 дней значительно снижают содержание всех фракций липидов, входящих в состав структурных компонентов клеток. Париетальные гландулоциты окрашиваются на фосфолипиды и ацетальфосфатиды слабо или совсем не окрашиваются. Количество липидов в поверхностном эпителии в разных участках слизистой варьирует вплоть до полного их исчезновения.

При многократном введении гидрокортизона выявляется общая тенденция к падению активности липазы в клеточных структурах желудка. Большие дозы гормона могут вызывать полное исчезновение активности фермента в одних участках слизистой оболочки или резкое уменьшение — в других.

Значительные изменения в процессе экспериментальной глюкокортикоидной терапии претерпевают и углеводные компоненты клеток. Однократные и, особенно, трехкратные инъекции гидрокортизона на протяжении одного дня усиливают процессы выделения нейтральных и кислых мукополисахаридов из клеток на поверхность органа и в просветы желез, напоминая этим действие пищевого раздражителя в сложно-рефлекторную фазу. Однако при гормональном воздействии интенсивная выделительная активность клеток не балансировалась увеличением их синтетической активности, в результате чего после третьей инъекции гормона, в отличие от действия пищевого раздражителя, железы и поверхностный эпителий оказываются значительно опустошенными этими веществами. Содержание гликогена в поверхностном эпителии также падает, однако в мукоцитах собственных желез свода желудка и париетальных гландулоцитах области свода и тела желудка его количество нередко превышает контрольный уровень. После десятидневного введения гидрокортизона в дозе 5 мг/кг поверхностные клетки органа переполнены как нейтральными, так и кислыми мукополисахаридами. Интенсивной деятельностью характеризуются и железы желудка. Большие дозы гормона (50 мг/кг) вызывают нарушение секреции мукополисахаридов. Оно носит неравномерный, очаговый характер и выражается в резком угнетении синтеза железистыми элементами желудка суль-



Репозиторий ГрГМУ

фо- и сиаломуцинов, в меньшей степени — нейтральных мукополисахаридов. Наиболее чувствительными к воздействию гидрокортизона являются покровно-ямочные клетки и мукоциты собственных желез органа. Наряду с этим, мы наблюдали уменьшение гликогена в поверхностном эпителии, однако, в париетальных гландулоцитах, а в области свода также в мукоцитах и главных гландулоцитах его количество, по сравнению с контрольными животными, увеличивается.

Данные наших исследований, таким образом, позволяют в определенной степени дополнить сведения о распределении химических веществ в секреторных клетках желудка. Особенно это относится к таким недостаточно изученным гистохимическими методами соединениям в желудке собак, как суммарные липиды, фосфолипиды, ацетальфосфатиды, липаза и сульфгидрильные группы.

Результаты работы также показали, что количественная характеристика изучавшихся химических соединений в различных типах клеток желудка в значительной степени зависит от функционального состояния органа и уровня глюкокортикоидных гормонов в крови.

Наши данные относительно снижения количества РНП на высоте желудочной секреции, в отличие от результатов исследования А. Ф. Швейнова (1960), Л. Ф. Трохимчук (1968), находят подтверждение в работах Г. В. Цодикова (1966), В. П. Зенкова и др. (1968), А. Л. Лисковича, А. П. Никонова (1971). Сдвиги содержания РНП связываются прежде всего с участием их в механизме образования секреторного белка. Отмечаемое в это время нарастание сульфгидрильных групп полностью согласуется с биохимическими данными Э. Мартинсон, Х. Линд (1957, 1960) и, очевидно, направлено на активацию биохимических процессов, обусловливающих физиологический акт секреции. В противоположность результатам Г. Мензес (1952), в разгар пищеварения мы наблюдали также увеличение фосфолипидов в париетальных гландулоцитах желез. Триглицериды в период активной секреции исчезают, используясь, вероятно, в качестве пластического и энергетического материала. Такой же точки зрения придерживается Д. Г. Наливайко (1969, 1974).

В отличие от данных К. Б. Инамовой (1970), наши исследования показали активное участие липазы в секреторной деятельности слизистой оболочки желудка. Пищевые раздражители вызывают выделение нейтральных и кислых муко-



Репозиторий ГГМУ

полисахаридов желудка и одновременно стимулируют синтез новых их порций, что отмечается также в работах В. П. Зенкова и др. (1968), А. А. Туревского (1970).

Данные литературы о влиянии однократных и многократных на протяжении дня введений гидрокортизона на желудок очень скудны. Наше исследование показало, что «терапевтические» дозы глюкокортикоидов способны вызывать обратимые дистрофические изменения в клетках, а большие дозы гормона (50 мг/кг) приводят к развитию эрозий и тяжелых дегенеративных изменений в эпителиальных, соединительнотканных и мышечных элементах органа. Об ульцерогенном потенциале глюкокортикоидов свидетельствуют и многочисленные наблюдения других авторов (С. М. Липовский, 1965, 1969, 1972; Е. А. Жук и др., 1970, 1973; А. В. Сучков, 1973). Нами показано, что морфологические изменения в желудке возникают на фоне очаговых расстройств гемодинамики и выраженных гистохимических сдвигов основных показателей белкового, липидного и углеводного обменов. В последние годы на основании значительных достижений в области биохимической генетики предполагается, что кортикостероиды осуществляют свое действие на обмен веществ на уровне генетического аппарата клетки. По данным Джона Лоеба (1973) введение ацетата кортизона крысам вызывало через 24 часа уменьшение включения тимидина в ДНК слизистой желудка. Возможно, наблюдаемое нами угнетение синтеза РНП связано с изменением генома клеток.

Несомненный интерес представляет снижение под влиянием больших доз глюкокортикоидов количества сульфгидрильных групп. Гистохимических исследований такого плана мы не нашли. По мнению М. М. Холоденко (1963—1964), И. В. Касьяненко (1968), А. Е. Король (1969) изменения реактивности тиоловых групп в желудке могут быть использованы как критерий наличия трофических нарушений, позволяющих судить о глубине поражения окислительно-восстановительных процессов органа.

Нам не удалось найти в литературе сведений и о влиянии глюкокортикоидов на компоненты липидного обмена клеток желудка—фосфолипиды, ацетальфосфатиды, триглицериды и липазу. Между тем, известно, что липиды, в частности триглицериды, обеспечивают энергией метаболические процессы в клетке, а их жирные кислоты используются также для ресинтеза мембран. Торможение синтеза липидов, отмеченное нами при введении гидрокортизона, нарушает энер-



Репозиторий ГомГМУ

гетический и пластический обмен клеток. Значительную часть общего количества липидов составляют фосфолипиды, которые локализуются в клеточных мембранах. Резкое уменьшение содержания фосфолипидов после введения гидрокортизона не может не отразиться на структуре и проницаемости клеточных мембран желудка. Некоторые доказательства этому получены А. Л. Лехнингер (1964), А. А. Боверис, А. О. Стофани (1966) для мембран митохондрий.

При введении гидрокортизона в дозе 5 мг/кг мы отметили в секреторных клетках желудка значительное накопление как нейтральных, так и кислых мукополисахаридов, что согласуется с гистохимическими и авторадиографическими данными Ж. Вильямса (1969), Р. Лева и др. (1970). Возможно, указанные перестройки носят компенсаторный характер и направлены на защиту слизистой оболочки желудка. Под воздействием больших доз глюкокортикоидов (50 мг/кг) отмечается торможение синтеза сульфо- и сиаломуцинов и в меньшей степени — нейтральных мукополисахаридов. Наши результаты подтверждаются работами Р. Менге, Ж. Мастас (1963), А. А. Туревского, Я. Р. Мацюка (1970). Именно со слизеугнетающим действием гидрокортизона многие авторы связывают ульцерогенный эффект гормона (А. Роберт, Ж. Незамес, 1964, Р. Бадели, И. Сатерленд, 1971). Одновременное увеличение гликогена в париетальных гландулоцитах, а в области свода также в мукоцитах и главных гландулоцитах свидетельствует о стимуляции его синтеза. И. Н. Кендыш (1969, 1972) в опытах с меченой глюкозой показал, что гормон стимулирует синтез гликогена не только из глюкозы, но и из неуглеводных предшественников, т. е. продуктов белкового и жирового обменов. Накопление гликогена в париетальных гландулоцитах свидетельствует также о торможении их секреторной функции. Предполагается, что действие гормонов коры надпочечников на углеводный обмен осуществляется через энзимы (Ф. Верзар, 1953; В. С. Ильин, Л. А. Кильдеман, 1962). Аналогичные цитохимические данные с одновременным анализом желудочного сока были получены в опытах на крысах А. А. Туревским и др. (1973).

## ВЫВОДЫ

1. Качественный и количественный состав химических компонентов различных типов секреторных клеток желудка



Репозиторий ГрГМУ

может служить надежным критерием функционального состояния органа в целом. Гистохимические свойства собственных желез области свода желудка отличаются от аналогичных желез области его тела меньшей базофилией и меньшим содержанием РНП в главных гландулоцитах, а также наличием гликогена в мукоцитах.

2. РНП обнаружены во всех типах секреторных клеток желудка, за исключением париетальных гландулоцитов. Основная масса их сосредоточена в главных гландулоцитах. На высоте желудочного пищеварения количество РНП снижается.

3. Высоким содержанием сульфгидрильных групп, общих липидов, в том числе фосфолипидов и ацетальфосфатидов, отличаются париетальные гландулоциты и покровно-ямочный эпителий. В процессе желудочной секреции наблюдается очаговое увеличение их количества, связанное с асинхронной деятельностью желудочных желез.

4. Оформленные капли жира и липаза локализуются в аналогичных структурах — в мукоцитах собственных желез, а также в клетках шеек и концевых отделов кардиальных и пилорических желез. В разгар пищеварения капли жира исчезают, а липаза выделяется в просвет желудочных ямок.

5. Каждый тип секреторных клеток желудка содержит, как правило, несколько видов полисахаридов, но в различных сочетаниях: в поверхностном эпителии преобладают нейтральные мукополисахариды, сиаломуцины и гликоген; в ямочном — нейтральные мукополисахариды, сульфомуцины и гликоген; в мукоцитах главного отдела собственных желез, концевых отделах кардиальных и пилорических желез обнаружены преимущественно нейтральные мукополисахариды; пилорические железы и главные гландулоциты собственных желез синтезируют кислые мукополисахариды типа гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата А (или С); париетальные гландулоциты содержат нейтральные мукополисахариды и гликоген. Убыль этих веществ в клетках во время пищеварения быстро компенсируется синтезом новых их порций.

6. Инъекции гидрокортизона вызывают гистохимические изменения основных показателей белкового, жирового, углеводного обменов и морфофункциональные сдвиги в желудке, степень выраженности которых нарастает с увеличением суточной дозы и продолжительности введения препарата.



Репозиторий БГМУ

7. При однократном, трехкратном на протяжении одного дня и 10-дневном введении гидрокортизона в дозе 5 мг/кг наступают гистологические изменения слизистой оболочки желудка, аналогичные тем, которые соответствуют усилению секреторной активности железистых клеток в ответ на пищевые раздражители. Десятидневное введение гормона в дозе 50 мг/кг вызывает глубокие морфофункциональные сдвиги, выражающиеся расстройством гемодинамики (расширение и полнокровие сосудов с явлениями стаза), отеком, очаговыми дегенеративными изменениями клеток поверхностного эпителия и желез (вакуолизация, потеря тинкториальных свойств, пикноз ядер), которые сопровождаются появлением эрозий, формированием кистозных полостей, деструкцией железистых трубочек. Наступает инволюция лимфоидных образований, уменьшается количество клеточных элементов соединительной ткани; развиваются дегенеративные изменения в мышечных и нервных элементах органа.

8. После однократных и многократных инъекций гидрокортизона в дозе 5 мг/кг наблюдается общая тенденция к падению содержания рибонуклеопротеидов в поверхностном эпителии и главных гландулоцитах желудка. Десятидневное введение гормона в дозе 50 мг/кг вызывает резкое угнетение синтеза РНП во всех типах секреторных клеток органа.

9. Содержание сульфгидрильных групп в париетальных и главных гландулоцитах под влиянием гидрокортизона в дозе 5 мг/кг увеличивается. Повышение дозы до 50 мг/кг тормозит синтез тиоловых соединений.

10. Изменения липидных компонентов в клеточных элементах желудка после однократных инъекций гидрокортизона характеризуются нарастанием количества триглицеридов, фосфолипидов и ацетальфосфатидов. Многократное введение гормона в дозе 50 мг/кг вызывает падение содержания этих веществ. Большие дозы (50 мг/кг) на протяжении 10 дней заметно снижают содержание фракций липидов, входящих в состав структурных компонентов клеток и тормозят синтез триглицеридов.

11. Активность липазы в концевых отделах кардиальных и пилорических желез и в мукоцитах собственных желез при однократном введении гидрокортизона нарастает. При многократном введении препарата в дозе 5 мг/кг активность фермента ослабевает. Большие дозы гормона вызывают полное исчезновение липазы в одних участках слизистой оболочки или резкое угнетение ее активности в других.



Репозиторий ГомГМУ

12. Под воздействием однократных и многократных инъекций гидрокортизона в дозе 5 мг/кг содержание гликогена в поверхностном эпителии падает, однако в мукоцитах собственных желез свода желудка и париетальных гландулоцитах области свода и тела органа его количество увеличивается. Повышение дозы гидрокортизона до 50 мг/кг приводит к потере гликогена в поверхностном эпителии, но не препятствует синтезу его париетальными гландулоцитами.

13. Однократное и трехкратное на протяжении одного дня введение гидрокортизона в дозе 5 мг/кг значительно усиливает процессы выделения нейтральных и кислых мукополисахаридов, замедляя, однако, синтез новых порций секрета. Инъекции гормона в дозе 5 мг/кг на протяжении 10 дней вызывают компенсаторные изменения в эпителиальных клетках желудка, способствующие сохранению защитного слизистого барьера. Большие дозы гидрокортизона резко угнетают синтез нейтральных и кислых мукополисахаридов.

Диссертация оформлена в виде рукописи объемом 252 страницы машинописи, в том числе 140 страниц текста, состоящего из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения и выводов; иллюстрирована 110 микрофотографиями; список литературы — 405 названий.

Предпринятое нами экспериментальное исследование посвящено, главным образом, изучению морфофункционального состояния различных типов секреторных клеток желудка в ответ на повышенное содержание в крови глюкокортикоидов. С помощью современных гистохимических методов показано, что небольшие дозы гормона стимулируют деятельность различных типов железистых элементов органа, благоприятно сказываются на трофических процессах в нем, тогда как большие дозы резко тормозят синтез основных химических соединений клеток, вызывают комплекс глубоких морфофункциональных изменений, финалом которых могут быть стероидные язвы. Подобные осложнения нередко встречаются и в клинике, когда получившая широкое распространение глюкокортикоидная терапия, в частности гидрокортизон и его синтетические аналоги, применяется без достаточного основания и учета реакций со стороны клеток органов пищеварительного тракта. Необходимо также иметь в виду, что избыточное выделение стероидных гормонов корой надпочечников возможно и при стрессорных ситуациях, что является, как известно, одним из патогенетических факторов в развитии язвенных поражений желудка. В этом отношении полученные нами дан-



Репозиторий ГомГМУ

ные представляют известный интерес для практического здравоохранения.

Кроме того, следует отметить, что результаты предпринятого исследования в значительной степени дополняют сведения литературы о липидных (фосфолипиды, ацетальфосфатиды, триглицериды, липаза), углеводных и белковых (сульфгидрильные группы) компонентах желудка интактных животных. Впервые вскрыта зависимость этих показателей от действия пищевых раздражителей на различных этапах пищеварения и их роль в желудочной секреции.

Репозиторий ГрГМУ

## СПИСОК

**опубликованных работ, отражающих содержание диссертации.**

1. Показатели липидного обмена в желудке по данным гистохимических исследований. Материалы 8-ой научной сессии Гродненского мединститута. Минск, 1971, 202—203.

2. Влияние гормонов коры надпочечников на липидные компоненты желудка. Материалы II-й Белорусской конференции анатомов, гистологов и эмбриологов. Минск, 1972, 118—119.

3. К вопросу о влиянии глюкокортикоидов на гомеостаз клеток желудка. Тезисы докладов симпозиума: Проблема гомеостаза в биологии и медицине. Минск, 1973, 93—95.

4. Участие глюкокортикоидов в регуляции секреции мукоидных соединений желудком собак. Фармакология и токсикология, 1973, 36, 5, 560—561.

5. Гистохимические изменения в желудке под влиянием ульцерогенных факторов (гидрокортизон). Сб. Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Материалы 1-й Белорусской республиканской конференции гастроэнтерологов. Минск, 1973, 227—228.

6. Морфологическая и гистохимическая характеристика железистого аппарата желудка собаки в норме и после резекции по Гофмейстеру-Финстереру. Сб. Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Материалы 1-й Белорусской республиканской конференции гастроэнтерологов. Минск, 1973, 228—230. (в соавт.)

7. К вопросу о межгормональных взаимоотношениях в патогенезе язвенных поражений желудка. Тезисы докладов 1-го Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. М., 1973, 157. (в соавт.)

8. Гистохимические свойства тканевых компонентов желудка в зависимости от гормонального баланса организма. Тезисы докладов VIII Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Ташкент, 1974, 384. (в соавт.)

9. Гистохимическое исследование активности липазы в желудке собак. Тезисы докладов четвертого съезда Белорусского физиологического общества им. И. П. Павлова. Минск, 1974, 143—144.

10. Цитохимический анализ секреторной деятельности желудка в зависимости от уровня глюкокортикоидных гормонов. Тезисы докладов четвертого съезда Белорусского физиологического общества им. И. П. Павлова. Минск, 1974, 144—146.

**Материалы диссертации обсуждены и доложены на:**

1. 8-ой научной сессии Гродненского мединститута, Гродно, апрель 1970 г.

2. II-ой Белорусской конференции анатомов, гистологов и эмбриологов, Минск, июнь 1972 г.

3. областной научно-технической конференции, посвященной 50-летию образования Союза Советских Социалистических Республик, Гродно, декабрь, 1972.

4. симпозиуме, посвященном проблеме гомеостаза в биологии и медицине, Минск, май 1973 г.

5. 1-ой Белорусской республиканской конференции гастроэнтерологов, Гродно, ноябрь 1973 г.

6. межкафедральном заседании кафедр гистологии, биологии, нормальной анатомии, патологической анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, нормальной физиологии, патологической физиологии, Гродно, февраль 1974 г.

Репозиторий ГрГМУ

Подписано к печати 30.XII-1974 г. Формат бумаги 60x84 1/16,
1,5 печ. листа. Заказ 9113. Тираж 290 экз.

Гродно. Полиграфистов, 4. Облтипография.

Репозиторий ГрГМУ

Репозиторий ГрГМУ

Репозиторий ГрГМУ