

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР  
КИЕВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.А.БОГОМОЛЬЦА

На правах рукописи

УДК: 611.33: 616.83.191-089:612.115.35

ШЕЛЕСНАЯ Екатерина Андреевна

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ  
ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПОДЩАФРАГМАЛЬНОЙ ВАГОТО-  
МИИ И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ

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

Киев - 1984

Работа выполнена на кафедрах гистологии и эмбриологии, патологической физиологии Гродненского государственного медицинского института

Научный руководитель: доктор биологических наук,  
профессор А.А.Туревский

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,  
профессор А.К.Коломийцев;  
доктор медицинских наук,  
Ю.Н.Королев

Ведущая организация: Московский ордена Трудового Красного Знамени  
медицинский стоматологический институт  
имени Н.А.Семашко

Защита состоится " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 198 г. в 13<sup>30</sup> на заседании специализированного совета Д.088.13.01 по морфологическим специальностям при Киевском ордена Трудового Красного Знамени медицинском институте имени академика А.А.Богомольца (252057, Киев-57, Брест-Литовский проспект, 82, морфологический корпус, аудитория № 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Киевского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени академика А.А.Богомольца (252057, г.Киев- 57, ул.Зоологическая, 1).

Автореферат разослан " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 198 г.

Ученый секретарь специализированного совета  
доцент

В.П.Яценко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Денервация органов приводит к нарушению их специфической структурированности и к снижению функциональной активности (Б.И.Лаврентьев, 1941; Т.А.Григорьева, 1963; О.В.Волкова, 1978; Ю.К.Елецкий, 1979; 1981).

Выяснение постденервационных изменений тканей, помимо теоретического, связанного с выяснением морфологических основ нервной трофики, имеет клинический интерес. Для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки применяют органосохраняющие операции, включающие ваготомию (Л.Еckmann, 1971; Ю.М.Панцырев, А.А.Гринберг, 1979; М.И.Кузин и соавт., 1981; А.А.Шалимов, 1981; H. Beecker et al., 1982). Данные литературы о морфологических и гистохимических изменениях в желудке после ваготомии крайне противоречивы (О.И.Саркисова, 1962; S. Sander, 1965; G. Crean et al., 1969; H. Vasinaka, 1966; М.Д.Зайденберг, 1966; I. Petermann et al., 1972; С.М.Зиматкин, 1978; Ю.К.Елецкий, 1978; 1979; 1981) и посвящены в основном нарушениям в теле желудка (кислотопродуцирующей зоне). Реакция других отделов органа на ваготомию не изучалась. Необходимость дальнейшего изучения последствий ваготомии подчеркивалась на 29-м Всесоюзном съезде хирургов (1974) и на Всесоюзной конференции по органосохраняющим операциям (ваготомии) при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (1978).

Не менее актуальным является поиск средств, уменьшающих нежелательные последствия ваготомии. Перспективным в этом плане представлялось применение гепарина, обладающего способностью стимулировать ряд защитных реакций организма (В.П.Казначеев, 1960; 1965; Д.А.Маслаков, К.А.Эйсмонт, 1977; Н.П.Акимов, А.А.Персиянов, 1978; П.К.Врублевский, 1983). Антикоагулянтные свойства гепарина нейтрализуются протаминами, образующими с гепарином малодиссоциирующий комплекс (В.С.Ефимов, 1968; М.Д.Машковский, 1977), биологическая активность которого и его влияние на морфофункциональное состояние желудка не изучались.

Цель настоящего исследования - изучить структурно-метаболические изменения слизистой оболочки желудка после поддиафрагмальной ваготомии и определить эффективность медикаментозной коррекции постваготомических нарушений в органе.

### Основные задачи исследования:

I. Изучить морфофункциональные изменения в слизистой оболочке (СОЖ) различных отделов желудка после дву- и односторонней под-

диафрагмальной ваготомии.

2. Выяснить влияние гепарина и гепарин-протаминового комплекса (ГПК) на структуру слизистой оболочки интактного желудка.

3. Установить влияние гепарина и гепарин-протаминового комплекса на структуры слизистой желудка в условиях ваготомии.

4. Изучить влияние гепарина и гепарин-протаминового комплекса на слизистую оболочку желудка при ожоге соляной кислотой.

Научная новизна. Впервые представлена комплексная морфометрическая оценка кардиальных, пилорических и собственных желез желудка после дву- и односторонней ваготомии, после ваготомии в сочетании с введением гепарина или гепарин-протаминового комплекса. Получены новые данные об изменении активности окислительных и гидролитических ферментов, содержания РНК, гликопротеидов и гликозаминогликанов в структурах слизистой оболочки желудка и в интрамуральной нервной системе после дву- и односторонней ваготомии. Впервые дан сравнительный морфофизиологический анализ влияния гепарина и гепарин-протаминового комплекса на интактный и ваготомированный желудок. Установлено, что эти препараты позволяют осуществлять коррекцию структурно-метаболических изменений в желудке в условиях ваготомии. Эти вещества повышают резистентность слизистой оболочки органа и при кислотном ожоге, при этом гепарин-протаминовый комплекс обладает более длительным защитным эффектом и почти полностью лишен антикоагулянтных свойств.

Научно-практическая ценность работы. 1. Полученные данные имеют значение для выяснения патогенеза постваготомических изменений желудка. Они могут способствовать выбору вида ваготомии и дают представление о морфофункциональных основах изменения функций желудка после ваготомии. 2. Проведенные наблюдения представляют интерес с точки зрения дальнейшего изучения роли блуждающих нервов в поддержании адекватной структурированности тканей стенки желудка, а также в плане изучения закономерностей развития неврогенных дистрофий. 3. Данные о влиянии гепарина на структурные и гистохимические свойства интактного желудка дают основания для выяснения особенностей действия этого препарата на орган, а экспериментально-морфологическое обоснование использования гепарин-протаминового комплекса, почти полностью лишённого антикоагулянтных свойств, позволит расширить показания для гепаринотерапии в клинической практике. 4. Данные о способности гепарина и гепарин-протаминового комплекса ослаблять тяжесть постваготомических

структурно-метаболических изменений в желудке могут быть использованы при изыскании новых путей управления нейроэндокринным процессом. 5. Результаты опытов, свидетельствующие о способности гепарина и гепарин-протаминового комплекса повышать резистентность тканей желудка при кислотном ожоге, могут быть использованы в клинике для лечения некоторых видов воспаления слизистой оболочки органа.

Внедрение в практику. Результаты исследования используются в работе кафедры госпитальной хирургии и включены в лекционный курс кафедр гистологии и эмбриологии, патологической физиологии, внутренних болезней МГ Гродненского медицинского института.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на II и III Белорусских республиканских конференциях анатомов, гистологов и эмбриологов (1972; 1978); на I Белорусской республиканской конференции гастроэнтерологов (1973); на симпозиуме (1973) и на II Белорусской республиканской научной конференции молодых ученых (1977); на IV, V и VI съездах Белорусского физиологического общества им. И.П.Павлова (1974; 1979; 1983); на республиканской научно-практической конференции патофизиологов (1980); на IX научной (1978) и на IV научно-практической конференциях Гродненского медицинского института (1982).

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 148 страницах машинописи, иллюстрирована 117 микрофотографиями, 10 диаграммами, 28 таблицами. Список литературы включает 408 источников, из них 127 иностранных авторов.

Материал и методы исследования. Эксперименты выполнены на 240 домашних кошках и 64 беспородных белых крысах. На кошках проведено 4 серии опытов (табл. 1). В I-й серии выполняли двустороннюю ваготомию, во 2-й - одностороннюю перерезку переднего (левого) ствола блуждающего нерва. В 3-й серии опытов вводили подкожно гепарин (1000 ед/кг и 2000 ед/кг), а в 4-й - гепарин-протаминовый комплекс (ГПК; 100 ед. гепарина нейтрализовали 1 мг протамина сульфата (ПС) и инкубировали 1 час при 37°C) за сутки до двусторонней ваготомии, на 4 и 9 сутки после нее.

Активность свертывающей системы крови оценивалась по показателям тромбозластограммы (ТЭГ), регистрируемой у опытных и контрольных кошек в исходном состоянии и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 и

Таблица I.

Серия опытов	Вид воздействия	К-во жив.	Время после операции в сутках
I	Двусторонняя ваготомия	48	I, 10, 30, 90, 180, 360
II	Односторонняя ваготомия	48	I, 10, 30, 90, 180, 360
	Лапаротомия	48	I, 10, 30, 90, 180, 360
III	Ваготомия+гепарин 1000 ед/кг	16	10, 30
	Ваготомия+гепарин 2000 ед/кг	16	10, 30
IV	Ваготомия+ГПК (1000 ед. гепарина+ 10 мг ПС/кг)	16	10, 30
	Контроль	48	10, 30

48 часов после введения гепарина или ГПК. Расшифровывали ТЭГ по данным Г.Х.Довгялло, О.Л.Крыжановского (1969).

Кусочки передней и задней стенок желудка фиксировали в жидкостях Карнуа, Шабадша, ацетоне или замораживали в жидком азоте и готовили криостатные срезы. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и Вейгерту. РНК выявляли по методу Брамше (1950), щелочную фосфатазу - по Гомори (1950), гликопротеиды и гликозаминогликаны дифференцировали по методу Шабадша (1947) и Спайсера (1961) с необходимыми контролями. В криостатных срезах выявляли активность дегидрогеназ сукцината (СДГ) по Нахласу и глюкозо-6-фосфата (Г-6-ФДГ) по Гесс, Скарпелли, Пирсу (Э.Пирс, 1962), кислой фосфатазы по Гомори.

Производили морфометрический анализ железистого аппарата тела желудка и желудочной дорожки, карциального и пилорического отделов. Измеряли толщину собственного слоя слизистой оболочки (СОЖ) и глубину желудочных ямочек, определяли плотность расположения желез и желудочных ямочек (на 0,5 мм длины среза), длину собственных желез тела органа и желудочной дорожки. Подсчитывали число эпителиоцитов в желудочных ямочках и в собственных железах и отдельно число перешеечных клеток, мукоцитов, главных и париетальных glanduloцитов, многоядерных париетальных клеток в срезах собственных желез и в единице объема СОЖ по методу В.Н.Медведева, Ф.Ф.Костюка (1978). Эпителиальную формулу собственной железы и индекс железисто-ямочный эпителиально-клеточный (ИНДЕКС ЖЯЭК) определяли по В.А.Самсонову (1971; 1973). Подсчитывали процент структурно-измененных

клеток поверхностного и ямочного эпителия, главных и париетальных glanduloцитов и невроцитов межмышечного нервного сплетения. К структурно-измененным относили клетки, в которых наблюдались пикноз, распад или лизис ядер, вакуолизация цитоплазмы и нарушение тинкториальных свойств. Индекс массы пилорических желез определяли по В.А.Самсонову (1978). Подсчитывали индекс массы кардиальных желез и количество париетальных glanduloцитов (на 50 клеток кардиальных желез). Определяли количество тканевых базофилов в СОЖ по Л.А.Федоровой (1971) и степень насыщения их гранулами. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики (И.О.Ойвин, 1959; Г.С.Катинас и соавт., 1969; Г.Ф.Лакин, 1980).

С целью сравнительного изучения эффектов гепарина и ГПК крысам (массой 180-200 г) вводился однократно гепарин (2000 ед/кг) или ГПК (2000 ед.гепарина+20 мг ПС/кг) за сутки и за 3 суток до введения в желудок 1 мл 3% р-ра соляной кислоты. Контрольные животные получали физиологический раствор. Через сутки крыс декапитировали и изучали желудок с помощью описанных выше гистологических и гистохимических методов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I. Динамика структурно-метаболических изменений в желудке после дву- и односторонней ваготомии.

Результаты исследований показали, что через сутки после дву- и односторонней ваготомии в стенке желудка развиваются качественно сходные изменения. Они выражаются расширением кровеносных капилляров, отеком и лейкоцитарной инфильтрацией собственного слоя слизистой оболочки; уменьшением содержания гликопротеидов и гликозаминогликанов в слизиобразующих клетках, снижением содержания РНК и активности СДГ и Г-6-ФДГ в главных glanduloцитах и активности оксидоредуктаз в париетальных клетках, увеличением активности щелочной фосфатазы в кардиальных и пилорических железах; увеличением содержания РНК и активности фосфатаз и оксидоредуктаз в клетках соединительной ткани. Число дегранулированных тканевых базофилов возрастает до 37,0% (27,4% в контроле).

Через 10 суток после двусторонней ваготомии в эндотелии расширенных кровеносных капилляров увеличена активность щелочной фосфатазы, что свидетельствует о повышении проницаемости их (В.В. Яглов, 1966; 1971; Т.А.Григорьева и соавт., 1971). Количество тканевых базофилов в собственном слое слизистой оболочки желудка увеличивается на 36,3% ( $P < 0,01$ ). Среднее число гранул в них снижает-

ся на 15,1%, что связано с увеличением до 53,9% числа дегранулированных клеток. В тканевых базофилах повышается активность щелочной фосфатазы, что может играть роль в процессах освобождения из них гепарина (I. Turchini et al., 1959), гистамина и других веществ, необходимых для течения обменных процессов (I. Jaku et al., 1976; Д.Н. Линднер, Э.М. Коган, 1976; В.В. Серов, А.Б. Шехтер, 1981).

В области желудочной дорожки в этот срок опыта снижаются толщина собственного слоя СОЖ на 13,3% ( $P < 0,05$ ), плотность расположения собственных желез на 22,8%, длина желез и количество клеток в них на 17,4% и на 10,3% ( $P < 0,05$ ), число главных и париетальных glanduloцитов на 11,1% ( $P < 0,05$ ) и на 25,5% ( $P < 0,001$ ). Количество ямочных эпителиоцитов и индекс ЖЛЭК не изменяются. Число структурно-измененных главных и париетальных glanduloцитов возрастает до 48,0% и 47,8%, невроцитов межмышечного нервного сплетения - до 88,1% ( $P < 0,001$ ).

В теле желудка эти показатели составляют: 52,5%; 48,7% и 78,1% (табл. 2).

Таблица 2.

Структурно-измененные эпителиоциты (в %) в собственных железах тела желудка

Группа животных	: Поверхностные эпителиоциты	: Главные glanduloциты	: Париетальные glanduloциты
Двусторонняя ваготомия (передняя стенка)			
Лож. ваг.	23,8±3,3	11,4±1,5	9,6±1,5
Ваг. 10 сут.	72,2±5,0 ...	52,5±3,1 ...	48,7±3,4 ...
Ваг. 30 сут.	57,2±6,1 ...	60,1±4,6 ...	48,3±3,7 ...
Ваг. 90 сут.	42,4±3,9 ...	69,2±5,2 ...	54,7±4,1 ...
Ваг. 180 сут.	40,6±4,5 ...	36,5±2,8 ...	33,6±2,6 ...
Ваг. 1 год	28,8±2,3	16,8±1,7	5,7±1,4
Односторонняя ваготомия (передняя стенка)			
Ваг. 10 сут.	63,5±5,2 ...	40,0±3,5 ...	21,9±2,6 ...
Ваг. 30 сут.	39,6±4,7 ...	40,1±3,2 ...	23,5±2,1 ...
Ваг. 90 сут.	38,1±4,8 ...	26,3±2,3 ...	27,0±2,8 ...
Ваг. 180 сут.	23,7±3,2	16,7±2,0	9,2±1,1
Ваг. 1 год	17,0±3,1	9,8±0,9	6,5±1,4
Примечание: . $P < 0,05$ ; .. $P < 0,01$ ; ... $P < 0,001$			

Количество клеток в собственных железах тела желудка уменьшается на 19,7%, число главных и париетальных glanduloцитов - на 19,1% и 27,5%. Число ямочных эпителиоцитов, напротив, возрастает на 12,1%. Это приводит к снижению индекса ЖЛЭК на 28,1%, что, по дан-



ным В.А.Самсонова (1971; 1973), свидетельствует об атрофии собственных желез. В париетальных glanduloцитах снижается активность оксидоредуктаз, а в главных glanduloцитах - также содержание РНК и сульфомуцинов. В поверхностных эпителиоцитах убывает содержание РНК, гликогена, гликопротеидов, сульфо- и сиаломуцинов, уменьшается активность СДГ и Г-6-ФДГ.

В кардиальном отделе толщина собственного слоя СОЖ снижается на 18,7%. Плотность расположения желудочных ямочек в кардиальном и пилорическом отделах желез уменьшаются на 23,1% и 38,0%, а плотность концевых отделов - на 24,5% и на 38,0%. В них снижаются содержание РНК, гликопротеидов, гликозамминогликанов и активность оксидоредуктаз, а активность щелочной фосфатазы возрастает.

После односторонней ваготомии в передней стенке желудка развиваются сходные в качественном отношении структурно-метаболические изменения, носящие гнездный характер и слабее выраженные во всех отделах органа, за исключением желудочной дорожки, чем при двусторонней перерезке блуждающих нервов. В пилорическом отделе плотность расположения желудочных ямочек и концевых отделов снижаются на 16,3% и на 27,5% ( $P < 0,01$ ). Подвергается деструкции значительно меньшее количество ( $P < 0,01$ ) главных (40,0%) и париетальных клеток (21,9%) собственных желез тела желудка (табл. 2) и невроцитов (51,5%) межмышечного сплетения. Число эпителиоцитов собственных желез тела желудка снижается на 17,3%, а количество ямочных эпителиоцитов не изменяется, вследствие чего индекс ЖЯЭК на 15,6% выше, чем после двусторонней ваготомии.

Наряду с альтеративными в слизистой оболочке желудка возникают и компенсаторно-приспособительные изменения, усиливающиеся в отдаленные сроки опыта. В 10-суточный срок после двусторонней ваготомии они выражаются в увеличении количества клеток соединительной ткани (фибробластов, тканевых базофилов, плазматических клеток) и в увеличении содержания в них РНК и активности фосфатаз и оксидоредуктаз, в увеличении количества коллагеновых и эластических волокон и в гипертрофии отдельных секреторных клеток. В собственных железах почти в 3 раза возрастает число многоядерных (от 2 до 6 ядер) париетальных клеток. При односторонней ваготомии репаративные процессы сильнее выражены: на 46,0% ( $P < 0,01$ ) возрастает число перешеечных эпителиоцитов, являющихся стволовыми клетками для поверхностного и железистого эпителиев (Л.Б.Берлин и соавт., 1975; Н. Castrup, 1979; Л.И.Аруин, 1981; В.Т.Ивашкин, 1981).

Через 30 суток после двусторонней ваготомии толщина собственного слоя СОЖ пилорического отдела уменьшается на 12,1% ( $P < 0,01$ ). При этом в эпителии кардиальных и пилорических желез снижается активность щелочной фосфатазы. В собственных железах тела желудка увеличивается число перешеечных клеток на 39,1% и мукоцитов на 18,1% ( $P < 0,05$ ). Число тканевых базофилов нормализуется, а количество дегранулированных форм их повышается до 66,2%.

Через 30 суток после односторонней ваготомии процессы компенсаторной перестройки в желудке усиливаются: увеличивается количество перешеечных клеток собственных желез тела желудка на 89,7% и париетальных glanduloцитов на 12,8% ( $P < 0,05$ ). Убывает число структурно-измененных поверхностных эпителиоцитов (табл. 2). Индекс массы кардиальных желез возрастает с  $2,3 \pm 0,15$  до  $2,9 \pm 0,20$ , что отражает их гипертрофию. Число дегранулированных тканевых базофилов составляет 51,1%.

Через 90-180 суток после односторонней ваготомии структура и гистохимические показатели слизистой оболочки желудка почти полностью восстанавливаются (за исключением числа структурно-измененных главных клеток, табл. 2). Через 1 год после начала опыта состояние слизистой оболочки желудка оперированных животных не отличается от контрольных.

Через 3 месяца после двусторонней ваготомии возрастает число перешеечных клеток на 75,9%, мукоцитов собственных желез на 15,8% и париетальных glanduloцитов на 12,3% ( $P < 0,05$ ). Количество тканевых базофилов более чем в 2,5 раза превышает уровень их содержания у контрольных животных.

К 6-месячному сроку опыта заметно ослабевают циркуляторные и деструктивные изменения (табл. 2), почти полностью восстанавливается большинство гистохимических показателей и нормализуется состав всех типов клеток собственных желез желудка. В пилорическом отделе снижена толщина собственного слоя СОЖ и плотность расположения желез. В кардиальных железах количество париетальных клеток в 2,5 раза превышает исходный уровень, что может явиться одним из факторов рецидива язвенной болезни.

Через 1 год после двусторонней ваготомии остаются сниженными плотность расположения кардиальных, пилорических и собственных желез тела желудка и число париетальных клеток в собственных железах, 16,8% главных клеток структурно изменены.

II. Влияние гепарина и гепарин-протаминового комплекса (ГПК) на структурно-функциональное состояние желудка.

В работе впервые получены данные о том, что гепарин и ГПК оказывают выраженное протективное действие на желудок в условиях ваготомии, выражающееся в снижении интенсивности дистрофических, циркуляторных, атрофических и воспалительных изменений. Через 10 суток после двусторонней ваготомии у животных, получавших трехкратно гепарин (1000 ед/кг), длина собственных желез и среднее количество эпителиоцитов в них, число главных и париетальных клеток существенно не отличаются от интактных кошек, а число мукоцитов собственных желез даже повышается на 32,2% ( $P < 0,01$ ). Достоверно снижается в ваготомированном желудке при введении гепарина число структурно-измененных поверхностных и ямочных эпителиоцитов на 22,4% и на 12,9%, главных и париетальных glanduloцитов на 12,9% и на 12,0% (рис. 3), невроцитов межмышечного нервного сплетения на 19,7%.

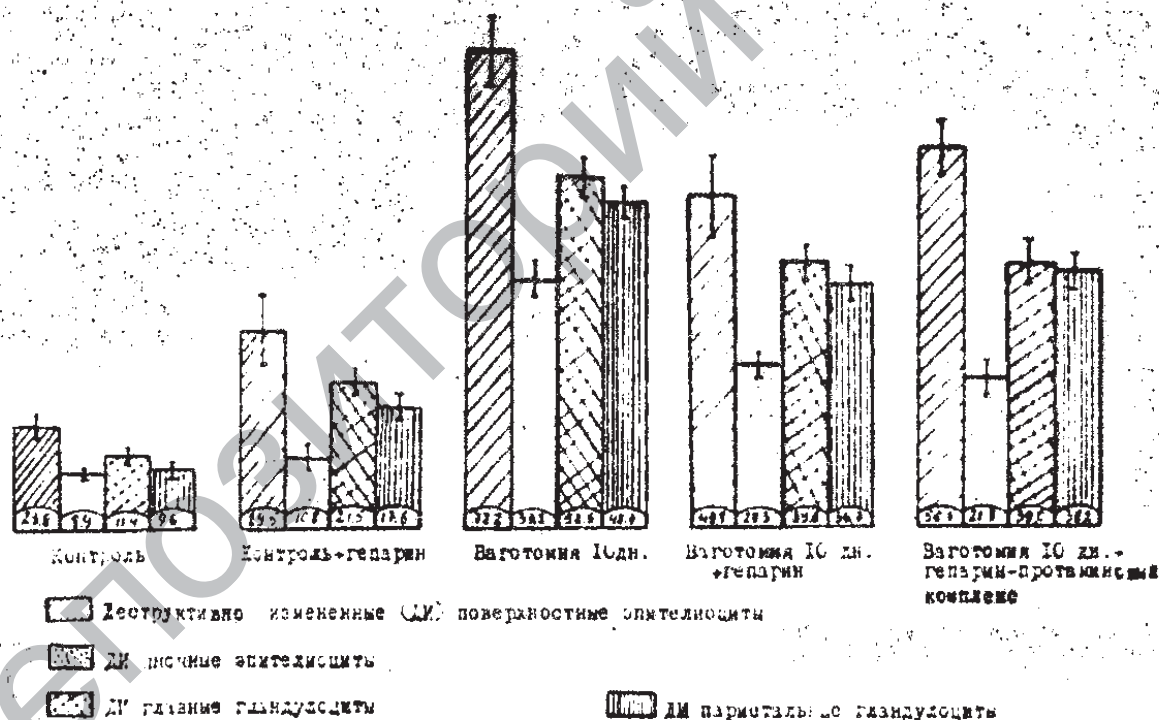


Рис. 3. Процент структурно-измененных glanduloцитов в собственной железе тела желудка.

Плотность собственных желез повышается на 12,6%. Количество гранул в тканевых базофилах возрастает на 68,3% ( $P < 0,001$ ).

Однотипный эффект оказывает гепарин-протаминавый комплекс - через 10 суток после ваготомии убывает процентное содержание структурно-измененных клеток собственных желез (рис. 3) и возрастает число гранул в тканевых базофилах на 17,8% ( $P < 0,001$ ).

Через 30 суток после ваготомии при введении гепарина или ГПК достоверно увеличивается плотность собственных желез тела желудка и число париетальных клеток в них. Содержание структурно-измененных поверхностных эпителиоцитов при введении гепарина снижается на 24,0%, главных и париетальных glanduloцитов - на 16,8% и на 11,1% ( $P < 0,01$ ), невроцитов - на 12,9%, а под влиянием ГПК - на 37,1%; на 11,2%, 15,1% и 14,0% соответственно. Количество тканевых базофилов повышается, число гранул в них при введении гепарина увеличивается на 65,1%, а под влиянием ГПК - на 55,8% ( $P < 0,001$ ).

Введение ГПК и гепарина во все сроки после ваготомии сопровождается снижением активности щелочной фосфатазы в эндотелии кровеносных капилляров. В секреторных клетках желудка при этом несколько нормализуются содержание РНК и гликогена, активность окислительных и гидролитических ферментов и усиливается секреция гликопротеидов и гликозаминогликанов.

Полученные данные дают возможность рекомендовать применение гепарина и ГПК для профилактики постваготомических структурных и метаболических сдвигов в желудке. При этом следует отдать предпочтение ГПК, который по силе своего защитного действия на желудок заметно не уступает гепарину, но не оказывает выраженного антикоагулянтного эффекта.

Так, анализ тромбоэластограмм показал, что после подкожного введения гепарина (1000 ед/кг) индекс коагуляции "с1" уменьшен на протяжении 8 часов: через 1 час он снижен на 71,2% ( $P < 0,001$ ), через 2 и 3 часа - на 67,8% и на 64,6% ( $P < 0,01$ ), через 8 часов - на 50,8% ( $P < 0,05$ ).

При введении гепарин-протаминавого комплекса (1000 ед. гепарина + 10 мг ПС/кг) константа "с1" снижена только через 1 час опыта на 52,5% и через 3 часа на 37,3% ( $P < 0,05$ ), а во все остальные сроки опыта она существенно не изменена.

Однотипность протективного действия на ваготомированный желудок гепарина и гепарин-протаминавого комплекса дает возможность предположить, что действующим началом в ГПК является гепарин. Протамина сульфат нейтрализует только антикоагулянтные свойства гепарина, тогда как большинство других эффектов гепарина сохраняются.

При оценке возможных механизмов благоприятного влияния гепарина и ГПК на ваготомированный желудок следует иметь в виду, что гепарин, являясь биологически активным веществом, участвует в гу-

моральной регуляции деятельности тканей, осуществляющейся как через эндокринную систему, так и непосредственно на клеточно-тканевом уровне (J. Carter et al., 1968; В.Ф.Киричук, 1971; Б.А.Кудряшов и соавт., 1972; Б.П.Лукашин и соавт., 1975).

Гепарин оказывает положительное влияние на нарушенную микроциркуляцию как путем нормализации реологических свойств крови, проницаемости клеточных мембран и кровеносных капилляров, так и в связи с противовоспалительным и антигистаминным действием (А.А.Маркосян, 1969; А.М.Потемкина, 1970; Д.А.Маслаков, К.А.Эйсмонт, 1977; В.П.Казначеев, 1980). Гепарин, являющийся антагонистом гиалуронидазы и гистамина (Р.И.Сукерник, 1965; Л.И.Геллер, 1973; Г.Ф.Назаров, 1975) как и ГПК, в ваготомированном желудке тормозит в соответствии с полученными в настоящей работе данными, дегрануляцию тканевых базофилов.

Гепарин повышает резистентность тканей желудка к кислородному голоданию в условиях циркуляторных изменений, вызванных ваготомией, снижает потребление кислорода тканями, оказывает влияние на обмен веществ и поддержание целого ряда показателей гомеостаза (О.И.Хнюнина, 1965; В.П.Казначеев, А.А.Дзизинский, 1965; А.В.Зеленчук, 1969; Д.А.Маслаков, К.А.Эйсмонт, 1977; В.В.Баканская, 1978), участвует в регуляции активности ферментных систем (Ю.А.Григорьев и соавт., 1965; В.Т.Фетисова и соавт., 1973; 1975; Р.А.Фролькис и соавт., 1973; 1975; Т.И.Шаланда, 1978; А.А.Туревский и соавт., 1979), оказывает положительное влияние на регенерацию тканей, тормозит развитие соединительной ткани (И.Ф.Медне, А.П.Галениеце, 1973; Н.П.Акимов, А.А.Персиянов, 1978; П.П.Беликов и соавт., 1980; З.Т.Самойлова и соавт., 1980), снижает протеолитическую активность желудочного сока и объем желудочной секреции (S. Levey, S. Sheinfeld, 1954; L. Semb, 1972; П.М.Королев, И.З.Гренадер, 1978). Однотипный эффект на желудочную секрецию, по нашим данным (Д.А.Маслаков и соавт., 1980; 1983), оказывает ГПК. Под влиянием гепарина и ГПК во всех типах слизиобразующих клеток интактного и ваготомированного желудка повышается синтез и выделение гликопротеидов и гликозаминогликанов, являющихся компонентами защитного слизистого барьера (H. Davenport, 1972; В.Т.Ивашкин, 1981).

В опытах на крысах установлено, что инъекции гепарина или ГПК за сутки до введения в желудок 3% раствора соляной кислоты значительно усиливают секрецию гликопротеидов и гликозаминогликанов и снижают тяжесть ожога слизистой оболочки. Введение гепарина за трое

суток до ожога не оказывает заметного защитного эффекта, в то же время ГПК сохраняет его, что связано, по-видимому, с тем, что протамина сульфат выступает как пролонгатор действия гепарина. Таким образом, гепарин и ГПК повышают устойчивость слизистой оболочки желудка не только в условиях ваготомии, но и при ожоге ее соляной кислотой. Известно, что гепарин повышает стойкость эритроцитов к кислотному гемолизу (Л.И.Шмакова, 1970; А.Ф.Бабок, 1973; J. Chmielewski, 1974; А.А.Леонтьева-Тюкина, В.Г.Сидоркин, 1975). Аналогичным эффектом, по нашим данным (Д.А.Маслаков и соавт., 1980), обладает ГПК. По-видимому, гепарин и ГПК повышают резистентность цитоплазматических мембран не только эритроцитов, но и других клеток, к действию различных неблагоприятных факторов.

#### ВЫВОДЫ

1. При поддиафрагмальной ваготомии в слизистой оболочке желудка возникает комплекс структурно-функциональных изменений, глубина и распространенность которых зависит от зоны слизистой оболочки, срока и вида денервации. В ранний период (I сутки) не отмечается достоверных морфофункциональных различий у одно- и у двусторонне ваготомированных животных. В последующие сроки после двусторонней ваготомии деструктивные нарушения в слизистой оболочке сильнее выражены, возникающие при этом компенсаторно-восстановительные процессы затягиваются в сравнении с односторонней ваготомией на более длительный срок.

2. В первые сутки после ваготомии во всех исследуемых зонах слизистой оболочки желудка преобладают циркуляторные расстройства. В железистой эпителии уменьшается содержание РНК, гликопротеидов и гликозаминогликанов, снижается активность оксидоредуктаз и повышается активность щелочной фосфатазы. В клетках соединительной ткани слизистой оболочки увеличивается содержание РНК, активность фосфатаз и оксидоредуктаз.

3. К II суткам после двусторонней ваготомии в слизистой оболочке желудка наряду с циркуляторными нарушениями нарастают деструктивные процессы в железистом аппарате. При этом уменьшаются толщина собственного слоя слизистой оболочки, плотность расположения собственных, кардиальных и пилорических желез, длина собственных желез и количество главных и париетальных glanduloцитов в них. В железистых клетках снижается активность оксидоредуктаз, содержание РНК, гликопротеидов, гликозаминогликанов и повышается активность

щелочной фосфатазы. При односторонней ваготомии морфофункциональные изменения выражены слабее в сравнении с двусторонней ваготомией.

4. Через 30 суток после ваготомии наряду с морфофункциональными изменениями, характерными для ранних сроков, в железистом аппарате желудка активизируются процессы компенсаторно-восстановительного характера, отчетливее выраженные при односторонней ваготомии: увеличивается число перешеечных и париетальных клеток (на 89,7% и на 17,5%) и индекс массы кардиальных желез (на 31,8%). В собственном слое слизистой оболочки возрастает число дегранулированных форм тканевых базофилов, но их насыщенность гранулами снижается на 27,7% при двусторонней и на 13,4% при односторонней ваготомии.

5. Через 90-180 суток после односторонней ваготомии структура слизистой оболочки желудка почти полностью восстанавливается. К этому периоду после двусторонней ваготомии морфофункциональные изменения сохраняются, особенно в теле желудка и в пилорическом отделе: снижена толщина собственного слоя слизистой оболочки, плотность расположения желез и повышено число структурно-измененных glanduloцитов. В кардиальных железах число париетальных клеток в 2,5 раза превышает исходный уровень.

6. Через 1 год после односторонней ваготомии достоверных гистологических и гистохимических изменений в слизистой оболочке желудка не обнаруживается. После двусторонней ваготомии в этот срок опыта структурно-метаболические изменения отмечаются лишь в отдельных главных и париетальных клетках, плотность расположения кардиальных, пилорических и собственных желез остается сниженной.

7. Гепарин и гепарин-протаминавый комплекс оказывают выраженный протективный эффект на ваготомированный желудок. При введении этих препаратов на II сутки опыта отмечается снижение интенсивности дистрофических, циркуляторных, атрофических и воспалительных изменений; достоверно уменьшается процентное содержание структурно-измененных поверхностных эпителиоцитов (на 22,4% и на 15,5%), главных (на 12,9%, 13,5%) и париетальных glanduloцитов (на 12,0%, 10,5%) и невроцитов межмышечного нервного сплетения (на 19,7%; 13,9%). Уменьшается также степень дегрануляции тканевых базофилов и увеличивается насыщенность их гранулами (на 68,3%, 17,8%); в клетках железистого аппарата органа повышается содержание РНК, гликопротеидов, гликозаминогликанов и активность окислительных ферментов, а активность гидролитических ферментов снижается.

8. Введение гепарина и гепарин-протаминового комплекса в 30-суточный срок после ваготомии способствует некоторой нормализации метаболизма железистого аппарата и соединительной ткани, увеличению числа тканевых базофилов (на 16,9%; 49,2%), насыщению их гранулами (на 65,1% и 55,8%), а также снижению числа структурно-измененных главных (на 16,8% и 11,2%) и париетальных glanduloцитов (на 11,1% и 15,1%) и невроцитов (на 12,9% и 14,0%).

9. Гепарин-протаминовый комплекс, не оказывая выраженного влияния на свертывание крови, повышает резистентность слизистой оболочки желудка не только в условиях ваготомии, но и при кислотном ожоге, при этом он обладает более длительным протективным эффектом по сравнению с гепарином.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. СКОЛЫШ Е. А. Сравнительное гистохимическое исследование ферментов трикарбонового и пентозного циклов в желудке и 12-перстной кишке после ваготомии. - В кн.: Материалы II Белорусской конференции анатомов, гистологов и эмбриологов. Минск, 1972, с.161-162.
2. СКОЛЫШ Е.А. Реакция тканевых компонентов желудка на ваготомию. - В кн.: Проблема гомеостаза в биологии и медицине: Тез. докл. симпозиума. Минск, 1973, с.125-126.
3. СКОЛЫШ Е.А. Морфологические особенности и секреция мукополисахаридов ваготомированного желудка. - В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Материалы I-й Белорусской республиканской конференции гастроэнтерологов. Минск, 1973, с.238-240.
4. ТУРЕВСКИЙ А.А., СКОЛЫШ Е.А. К вопросу о гистохимических свойствах ваготомированного желудка. - В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Материалы I-й Белорусской конференции гастроэнтерологов. Минск, 1973, с.242-243.
5. ТУРЕВСКИЙ А.А., МАЦЮК Я.Р., НИКОНОВ А.П., ЛИСКОВИЧ А.Л., ФЕДЧЕНКО С.Н., МОЖЕЙКО Л.А., СКОЛЫШ Е.А. Гистохимические свойства тканевых компонентов желудка в зависимости от гормонального баланса организма: Тез. УШ Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Ташкент, 1974, с.384.
6. СКОЛЫШ Е.А. К динамике гистологических и гистохимических сдвигов в желудке после ваготомии. - В кн.: Четвертый съезд Белорусского физиологического общества им.И.П.Павлова: Тез. докл. Минск, 1974, ч.1, с.222-223.
7. ТУРЕВСКИЙ А.А., СКОЛЫШ Е.А. К морфологии и гистохимии ближайших и отдаленных результатов ваготомии желудка. - Доклады академии



наук БССР, 1974, т.43, №10, с.941-944.

8. СКОЛЫШ Е.А. О влиянии ваготомии на структурные и гистохимические свойства желудка.- В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Минск, 1976, с.13-19.
9. СКОЛЫШ Е.А. Морфофункциональная оценка патологических и компенсаторных изменений в желудке после двусторонней и односторонней ваготомии.- В кн.: Адаптационные и компенсаторные механизмы в биологии и медицине. Гродно, 1977, с.39-40.
10. СКОЛЫШ Е.А. Влияние гепарина на морфофункциональное состояние секреторного аппарата желудка.- В кн.: Биологически активные вещества и изучение механизма их действия (полисахариды, витамины, гормоны, препараты анаболического действия): Тез. докл. 10 науч. конф. Гродненского мед. ин-та, Гродно, 1978, с.33-34.
11. СКОЛЫШ Е.А. Дегенеративные изменения в собственных железах ваготомированного желудка по данным морфометрии.- В кн.: Развитие и строение сосудистой, нервной и эндокринной системы человека и животных: Тез. докл. III Белорусской республиканской конференции анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов. Минск, 1978, с.148-149.
12. ТУРЕВСКИЙ А.А., ЗИМАТКИН С.М., СКОЛЫШ Е.А. Некоторые закономерности морфофункциональных изменений в желудке после ваготомии.- В кн.: Пятый съезд физиологического общества им. И.П.Павлова: Тез. докл. Минск, 1979, с.233-234.
13. ТУРЕВСКИЙ А.А., ЗИМАТКИН С.М., СКОЛЫШ Е.А. Реакция соединительнотканной стромы и сосудов микроциркуляторного русла желудка и двенадцатиперстной кишки на двустороннюю поддиафрагмальную ваготомию.- В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Гродно, 1979, т.1, в.1, с.45-50.
14. ТУРЕВСКИЙ А.А., МАЦЮК Я.Р., ЗИМАТКИН С.М., НИКОНОВ А.П., МОЖЕЙКО Л.А., ДИСКОВИЧ А.Л., ШЕЛЕСНАЯ Е.А. Гистофизиологические доказательства участия блуждающих нервов и некоторых гормонов в секреторной функции желудка.- В кн.: Нервные и гуморальные механизмы регуляции функций в норме и патологии. Минск, 1980, с.170-177.
15. ШЕЛЕСНАЯ Е.А. Применение гепарина и гепарин-протаминавой смеси для профилактики деструктивных изменений в желудке после ваготомии в эксперименте.- В кн.: Адаптационные механизмы и методы их регуляции: Тез. докл. республ. научн.-практич. конф. патофизиологов. Гродно, 1980, с.59-60.
16. МАСЛАКОВ Д.А., КОРОЛЕВ П.М., ШЕЛЕСНАЯ Е.А. Сравнительная харак-

теристика некоторых биологических эффектов гепарина и гепарин-протаминавой смеси.- В кн.: Адаптационные механизмы и методы их регуляции: Тез. докл. республ. научн.-практ. конф. патофизиологов. Гродно, 1980, с.89-91.

17. ТУРЕВСКИЙ А.А., ЗИМАТКИН С.М., СКОЛЬШИ Е.А., ШАЛАНДА Т.И. Реакция интактного и поврежденного эпителия энтодермального типа на введение полиглюкина, гепарина и ретаболила.- В кн.: IX Всесоюзный съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: Тез. докл. Минск, 1981, с.393.
18. МАСЛАКОВ Д.А., ШЕЛЕСНАЯ Е.А., КОРОЛЕВ П.М. Влияние гепарина и гепарин-протаминавого комплекса на резистентность слизистой оболочки желудка крыс к действию раствора соляной кислоты.- В кн.: Неспецифическая резистентность организма и методы ее регуляции. Гродно, 1981, с.134-137.
19. ШЕЛЕСНАЯ Е.А., ТУРЕВСКИЙ А.А. Применение гепарина и гепарин-протаминавого комплекса для профилактики постваготомических деструктивных изменений в желудке.- В кн.: Неспецифическая резистентность организма и методы ее регуляции. Гродно, 1981, с.152-156.
20. МАСЛАКОВ Д.А., БАКАНСКАЯ В.В., ЭИСМОНТ К.А., КОРОЛЕВ П.М., ШЕЛЕСНАЯ Е.А. и др. Гепарин и гепарин-протаминавый комплекс как стимуляторы некоторых защитных реакций организма.- В кн.: Повреждение и регуляторные процессы организма: Тез. докл. III Всесоюзного съезда патофизиологов. М., 1982, с.440.
21. МАСЛАКОВ Д.А., ШЕЛЕСНАЯ Е.А., КОРОЛЕВ П.М. Некоторые механизмы протективного действия гепарина и гепарин-протаминавого комплекса на слизистую оболочку желудка крыс при ожоге раствором соляной кислоты.- В кн.: Шестой съезд Белорусского физиологического общества им. И.П. Павлова: Тез. докл. Гродно, 1983, с.166-167.

#### РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. ТУРЕВСКИЙ А.А., ШЕЛЕСНАЯ Е.А. Способ профилактики постваготомических дегенеративных изменений секреторного аппарата желудка. Гродно, 1980 (март), удостоверение № 506.
2. ШЕЛЕСНАЯ Е.А. Применение гепарин-протаминавой смеси для профилактики постваготомических деструктивных нарушений секреторного аппарата желудка. Гродно, 1980 (июнь), удостоверение № 536.
3. КОРОЛЕВ П.М., ШЕЛЕСНАЯ Е.А. Способ стимуляции неспецифической резистентности организма. Гродно, 1980 (июнь), удостоверение № 537.