
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ И ЗАЖИВЛЕНИЕ
ЯЗВ ЖЕЛУДКА, ИНДУЦИРОВАННЫХ АППЛИКАЦИЕЙ
УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ НА ЕГО СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ У КРЫС**

© 2023 г. А. Л. Ефимов², Д. С. Сахно¹, Б. В. Сигуа²,
Н. И. Ярушкина^{1, *}, Л. П. Филаретова¹

¹*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

²*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: yarushkinani@infran.ru*

Поступила в редакцию 22.07.2023 г.
После доработки 21.08.2023 г.
Принята к публикации 23.08.2023 г.

Ключевым фактором поддержания целостности слизистой оболочки желудка является ее нормальное кровоснабжение, в связи с этим использование препаратов, улучшающих его, в том числе за счет позитивного влияния на реологические свойства крови, востребовано для лечения язвенной болезни желудка. К таким препаратам относится антикоагулянт гепарин. Цель работы — изучить влияние гепарина на формирование и заживление язв желудка, индуцированных аппликацией 60%-ной уксусной кислоты на его слизистую оболочку, у крыс, оценив при этом возможный риск кровотечения. После аппликации уксусной кислоты (0 день) площадь язв желудка оценивали на 4-й день (формирование язв) и 7-й день (заживление язв). Для оценки влияния на формирование язв гепарин (1000 МЕ/кг/день, подкожно) вводили с 0-го по 3-й день, на заживление — с 4-го по 6-й день после аппликации кислоты. Для проверки возможного кровотечения под влиянием гепарина тестировали уровень гемоглобина в крови до аппликации кислоты (базальный), на 4-й и 7-й день после аппликации. Степень кровотечения оценивали на основании относительного снижения уровня гемоглобина. Введение гепарина приводило к уменьшению средней площади язв как на 4-й, так и на 7-й день по сравнению с таковой у контрольных крыс (растворитель гепарина). У контрольных крыс как на 4-й, так и на 7-й день уровень гемоглобина был снижен по сравнению с соответствующим базальным. Гепарин не влиял на уровень гемоглобина на 4-й день, но потенцировал снижение среднего уровня гемоглобина на 7-й день, увеличивая количество животных, имеющих большее относительное снижение уровня гемоглобина по сравнению с соответствующей контрольной группой. Таким образом, гепарин может оказывать гастропротективное действие, проявляющееся как в ослаблении формирования язв, так и ускорении их заживления, однако при этом существует риск кровотечения при заживлении язв.

Ключевые слова: язва желудка, гастропротекция, гепарин, антикоагулянт, кровотечение, крысы

DOI: 10.31857/S0869813923100047, EDN: NHPSLS

ВВЕДЕНИЕ

Проблема язв желудочно-кишечного тракта остается актуальной для клиницистов, поскольку за последние десятилетия, несмотря на успехи фармакотерапии, частота осложнений язвенной болезни существенно не снизилась [1]. Это относится как к хроническим, так и к острым язвам. К развитию острых язв могут приводить нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) [2–7] и различные стрессорные воздействия [8–12]. Острые язвы часто возникают у больных с шоком, сепсисом, острой почечной недостаточностью, ожоговой болезнью, целым рядом других заболеваний, которые требуют лечения в отделениях реанимации. У пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделениях реанимации, частота эрозивно-язвенного поражения может достигать 75–100%. Вероятность кровотечений из стрессорных язв у этой категории больных по данным различных авторов может составлять от 1.5 до 25% [11, 13–16]. Стрессорные язвы могут играть фатальную роль у больных с критическими состояниями. Высокая частота случаев эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, является отражением ответа организма в целом [1, 17, 18], отражением того, что в тяжелой для организма ситуации желудок “отдается на заклятие”, и хорошо согласуется с представлением, что изначальная причина язвообразования может находиться вне желудка [19]. Для язвенной болезни характерно возникновение рецидивов и осложнений, таких как пенетрация язвы, пилородуоденальный стеноз, малигнизация язвы желудка. Кровотечение и перфорация могут быть осложнением не только хронических, но и острых язв. Данные осложнения непосредственно угрожают жизни больных.

В связи с тем, что нормальное кровоснабжение слизистой оболочки желудка является ключевым фактором, обеспечивающим поддержание ее целостности, а его нарушение приводит к повреждению слизистой оболочки [1, 13, 20–23], становится очевидной необходимость изучения влияния на слизистую оболочку препаратов, улучшающих ее кровоснабжение за счет позитивного влияния на реологические свойства крови и микроциркуляцию. По этой причине лечебные и профилактические препараты, влияющие на реологические свойства крови, могут быть дополнительно проанализированы в экспериментальных условиях с целью проверки их возможного гастропротективного действия. Хотя вопрос об использовании антикоагулянтов для профилактики и лечения язв желудочно-кишечного тракта поднимался, однако он не является решенным.

Гепарин является антикоагулянтом прямого действия, соответственно он влияет на реологические свойства крови [24]. Нефракционированный стандартный гепарин и низкомолекулярные гепарины в основном используются для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений, при нестабильной стенокардии и острым инфаркте миокарда, в области гематологии, трансфузионной медицины, кардиохирургии [25–27]. В последние годы в условиях пандемии COVID-19 прямые антикоагулянты активно используются для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией [27, 28]. Несмотря на продолжительную историю изучения и применения в медицине, многие эффекты гепарина еще малоизвестны и соответственно мало используются в клинической практике [27]. Среди рутинных показаний для использования данных препаратов отсутствуют язвы желудочно-кишечного тракта.

Исходя из того, что язвы желудочно-кишечного тракта остаются серьезной клинической проблемой, о чем авторы статьи хорошо знают на основании своего клинического опыта [29–31], ими было инициировано изучение возможности использования гепарина в качестве одного из новых подходов к профилактике и лечению язв желудка. Выяснение вопроса о влиянии гепарина на формирование и заживле-

ние язв желудка представляет интерес и с точки зрения дальнейшего изучения механизмов гастропротекции, которыми давно и активно занимаются авторы статьи [32–40].

Цель настоящей работы состояла в изучении влияния гепарина на формирование и заживление язв желудка, индуцированных аппликацией 60%-ной уксусной кислоты на его слизистую оболочку (модель “kissing ulcers”), у крыс с оценкой возможного риска кровотечения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Спрейг-Дуоли массой тела около 300 г. Животных акклиматизировали к стандартным условиям лабораторного вивария (температура помещения 20–22°C, световой режим 12 ч : 12 ч, свободный доступ к воде и пище) за неделю до начала экспериментов. Работа выполнена с использованием 119 крыс из Биокolleкции Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Было исследовано влияние гепарина на формирование и заживление язв желудка, индуцированных аппликацией 60%-ной уксусной кислоты на слизистую оболочку желудка по методу Okabe (модель “kissing ulcers”) [41] с модификацией Л.П. Филаретовой [42]. Аппликация уксусной кислоты на слизистую оболочку желудка осуществлялась у наркотизированных крыс, которые были лишены пищи за 24 ч до операции. Для анестезии использовали препараты Золетил®50 (Virbac SanteAnimale, Франция, 15 мг/кг, 0.5 мл/кг, внутривенно) и Рометар (Биовета, Чешская Республика, 10 мг/кг, 0.5 мл/кг, внутривенно). После лапаротомии для одновременной индукции двух язв пинцетом с кольцевым наконечником (диаметром 9 мм) зажималась передняя и задняя стенка желудка в области пилорического отдела. В просвет между браншами пинцета, с помощью иглы для инъекций (18-го калибра) и шприца, вводили 60%-ную уксусную кислоту в объеме 0.2 мл. Не извлекая иглы, через 40 с раствор кислоты удаляли, брюшную полость зашивали. После операции животные содержались при обычном режиме. Известно, в том числе и из наших исследований [42, 43], что через 3–4 дня после аппликации уксусной кислоты на слизистую оболочку желудка образуются две симметричные “целующиеся” язвы по передней и задней стенкам желудка [41]. Со временем язвы заживают, особенно заметное заживление, определяемое по уменьшению площади язвенного дефекта, происходит в течение первой недели [41–43]. В связи с этим после аппликации уксусной кислоты (0 день) площадь язв желудка оценивали на 4-й день (временная точка для оценки формирования язвы) и на 7-й день (временная точка для оценки заживления язвы).

Особенностью нашей работы является раздельная оценка влияния гепарина на формирование язв и на заживление уже сформировавшихся язв. Для изучения влияния на формирование и заживление язв гепарин (активное вещество: гепарин натрия, Велфарм, Россия, 5000 МЕ/мл) вводили многократно (до или после формирования язв) в дозе 1000 МЕ/кг/день (0.2 мл/кг, подкожно). Доза гепарина была выбрана на основании анализа данных литературы [44, 45]. Для оценки влияния на формирование язвы гепарин вводили с 0-го по 3-й день (рис. 1), на заживление — с 4-го по 6-й день после аппликации уксусной кислоты (рис. 2).

Были проведены две серии экспериментов (эксперимент № 1 и эксперимент № 2). В каждом эксперименте было две группы крыс: группа с введением гепарина и контрольная группа с введением растворителя гепарина — физиологического раствора.

В эксперименте № 1 исследовали влияние гепарина на формирование язв желудка (рис. 1). Гепарин вводили ежедневно в течение 4 дней (с 0-го по 3-й день по-

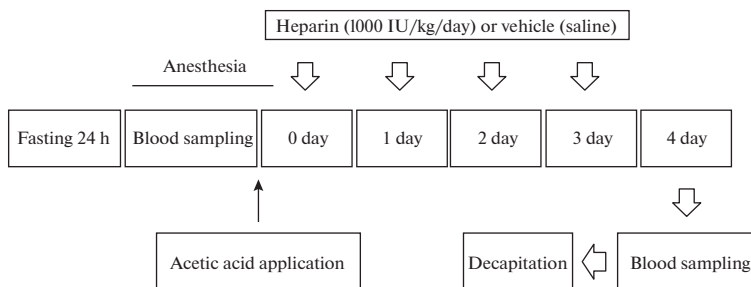


Рис. 1. Схема эксперимента № 1: влияние гепарина на формирование язв желудка, индуцированных аппликацией уксусной кислоты на его слизистую оболочку.

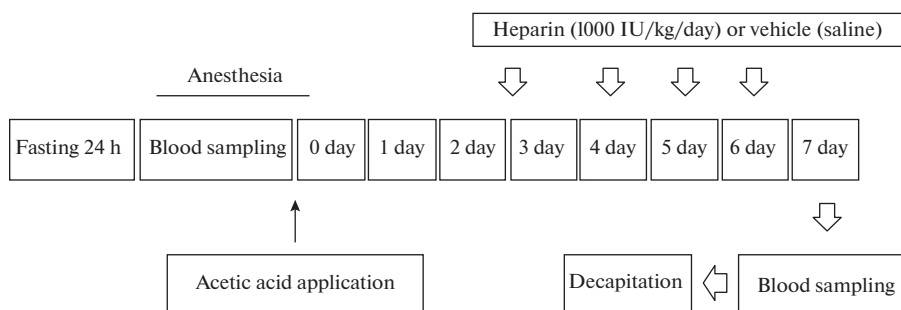


Рис. 2. Схема эксперимента № 2: влияние гепарина на заживление язв желудка, индуцированных аппликацией уксусной кислоты на его слизистую оболочку.

сле аппликации кислоты). Контрольным животным вводили физиологический раствор в те же сроки и в том же объеме (рис. 1). Площадь язв оценивали на 4-й день после аппликации уксусной кислоты как у контрольных крыс ($n = 28$), так и у крыс с предварительным введением гепарина ($n = 27$).

В эксперименте № 2 исследовали влияние гепарина на заживление уже сформировавшихся язв (рис. 2). Гепарин вводили ежедневно в течение 3 дней (с 4-го по 6-й день после аппликации уксусной кислоты). Контрольным животным вводили физиологический раствор в те же сроки и в том же объеме. Площадь язв оценивали на 7-й день после аппликации уксусной кислоты как у контрольных крыс ($n = 32$), так и у крыс с предварительным введением гепарина ($n = 28$). Выбор данной временной точки обусловлен тем, что к седьмому дню после аппликации уксусной кислоты уже четко была видна динамика репарации, но при этом полного заживления язв еще не происходило.

После декапитации крыс (на 4-й или 7-й день после аппликации уксусной кислоты) желудки извлекали для оценки язвенного поражения. Площадь язвенных повреждений оценивали на основании фотографий желудков с помощью модифицированной компьютерной программы Image J [46]. В каждом желудке оценивалась средняя площадь двух «целующихся» язв.

Для оценки возможного кровотечения и степени выраженности (тяжести) кровотечений из язв на фоне введения гепарина оценивали уровень гемоглобина в крови, который определяли на спектрофотометре (Shimadzu UV-1240) гемигло-

бинцианидным методом с помощью набора реагентов “Гемоглобин-Ольвекс” 015.013 (ООО “Ольвекс Диагностикум”). Содержание гемоглобина определяли в крови, взятой из хвостовой вены, до начала операции у наркотизированных животных (базальный уровень) и на 4-й день (эксперимент № 1) или 7-й день (эксперимент № 2) после аппликации уксусной кислоты. На основании относительного снижения уровня гемоглобина по сравнению с исходными значениями до операции оценивали степень выраженности кровопотери: 1-я степень (легкая) — снижение уровня гемоглобина до 20%; 2-я степень (средняя) — снижение уровня гемоглобина на 20–30%; 3-я степень (тяжелая) — снижение уровня гемоглобина более чем на 30%.

Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего. Данные проанализированы с помощью программы MedCalc 12.7.0.0. (Статистика для биомедицинских исследований, MedCalcSoftware, Бельгия). Для анализа данных о влиянии гепарина на уровень гемоглобина использовали двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений (Repeated measures ANOVA): фактор 1 — группа (инъекция); фактор 2 — время). Для сравнения площадей язв после введения гепарина или его растворителя использовали Kruskal–Wallis тест. Для сравнения частоты проявления кровопотери легкой, средней и тяжелой степени выраженности после введения гепарина или его растворителя использовали Chi-squared test. Различия между группами считались достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние гепарина на формирование и заживление язв желудка, индуцированных аппликацией уксусной кислоты

У контрольных животных, которым вводили растворитель гепарина (физиологический раствор), на 4-й день после аппликации 60%-ной уксусной кислоты на слизистую оболочку желудка наблюдалось образование двух “целующихся” язв, средняя площадь которых была около 45 мм² (рис. 3). На 7-й день после аппликации уксусной кислоты у контрольных животных происходило заживление язвенного дефекта, о чем свидетельствовало уменьшение площади язв до 25 мм² (рис. 4). Ежедневное введение гепарина с 0-го по 3-й день после аппликации уксусной кислоты (эксперимент № 1) приводило к уменьшению площади язв на 4-й день (гастропротективный эффект): средняя площадь язв в группе с введением гепарина была достоверно меньше ($p < 0.05$) таковой у контрольных крыс, которым вводили растворитель гепарина (рис. 3).

Введение гепарина после формирования язв, с 4-го по 6-й день после аппликации уксусной кислоты (эксперимент № 2), вызывало уменьшение средней площади язв на 7-й день, что свидетельствовало об ускорении заживления язвы желудка. Площадь язв в группе с введением гепарина была около 15 мм², что достоверно меньше ($p < 0.05$) таковой в контрольной группе (рис. 4).

Влияние гепарина на уровень гемоглобина в крови и степень выраженности кровопотери

В условиях формирования язвы (на 4-й день после аппликации уксусной кислоты) у контрольных крыс, которым вводили растворитель гепарина (физиологический раствор), наблюдалось снижение уровня гемоглобина по сравнению с соответствующим базальным уровнем до операции (рис. 5). Введение гепарина не влияло на уровень гемоглобина, который был достоверно ниже по сравнению с соответствующим уровнем до операции и не отличался от уровня у контрольных крыс после введения растворителя (рис. 5). Следует отметить также, что в условиях формиро-

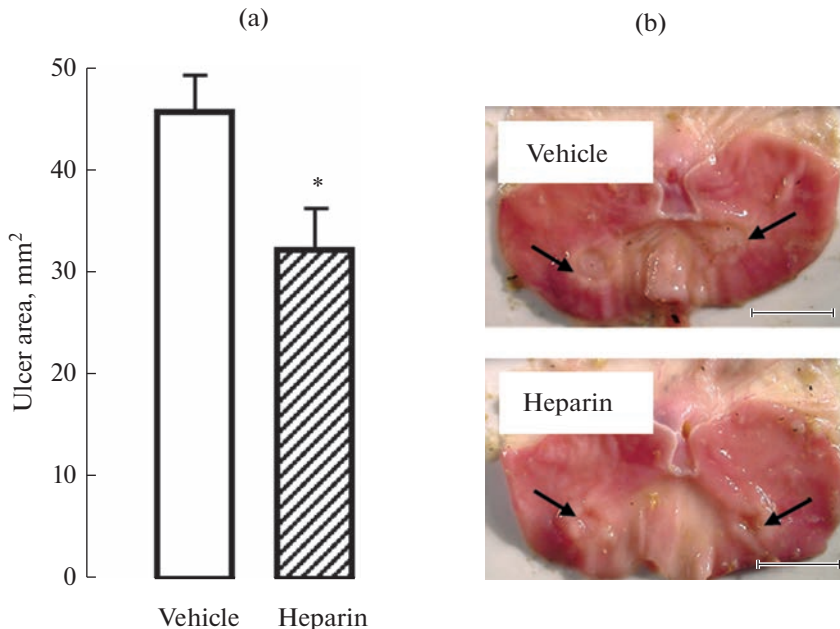


Рис. 3. Влияние гепарина на формирование язв желудка, индуцированных аппликацией 60%-ной уксусной кислоты на слизистую оболочку (эксперимент № 1), на 4-й день после аппликации. (а) — средняя площадь язв слизистой оболочки желудка на 4-й день после аппликации уксусной кислоты. * — Достоверность отличий при $p < 0.05$ от растворителя гепарина. Kruskal–Wallis test ($H_{1,55} = 5.47$, $p = 0.01$). Количество крыс в группе $n = 27$ –28. (б) — репрезентативные фотографии желудков на 4-й день после аппликации уксусной кислоты у крыс с предварительным введением гепарина или его растворителя. Стрелками указаны язвенные повреждения слизистой оболочки желудка, индуцированные аппликацией уксусной кислоты (kissing ulcers). Калибровка (внизу справа) 10 мм.

вания язвы введение гепарина не приводило к увеличению количества животных, имеющих сниженный уровень гемоглобина по сравнению с уровнем до операции. Так, в эксперименте № 1 снижение уровня гемоглобина по сравнению с уровнем до операции было обнаружено у 27 из 29 крыс, которым вводили гепарин, и у такого же количества животных (у 27 из 29) в контрольной группе (у 2 крыс в каждой группе снижение содержания гемоглобина не наблюдалось).

В условиях заживления язвы (на 7-й день после аппликации уксусной кислоты) так же, как и в условиях ее формирования, уровни гемоглобина после введения гепарина или его растворителя (физиологического раствора) были снижены по сравнению с соответствующими базальными уровнями до операции (рис. 6). Однако в условиях заживления язвы, в отличие от ее формирования, введение гепарина вызывало большее снижение уровня гемоглобина по сравнению с уровнем у контрольных животных (рис. 6), при этом введение гепарина не оказывало влияния на количество случаев снижения уровня гемоглобина. В эксперименте № 2 снижение уровня гемоглобина наблюдалось у 27 из 29 крыс в контрольной группе, и у 30 из 32 крыс в группе с введением гепарина (у 2 крыс в каждой группе снижение содержания гемоглобина не происходило).

Мы проанализировали влияние гепарина на частоту случаев возникновения кровотечения различной степени выраженности как в условиях формирования язв

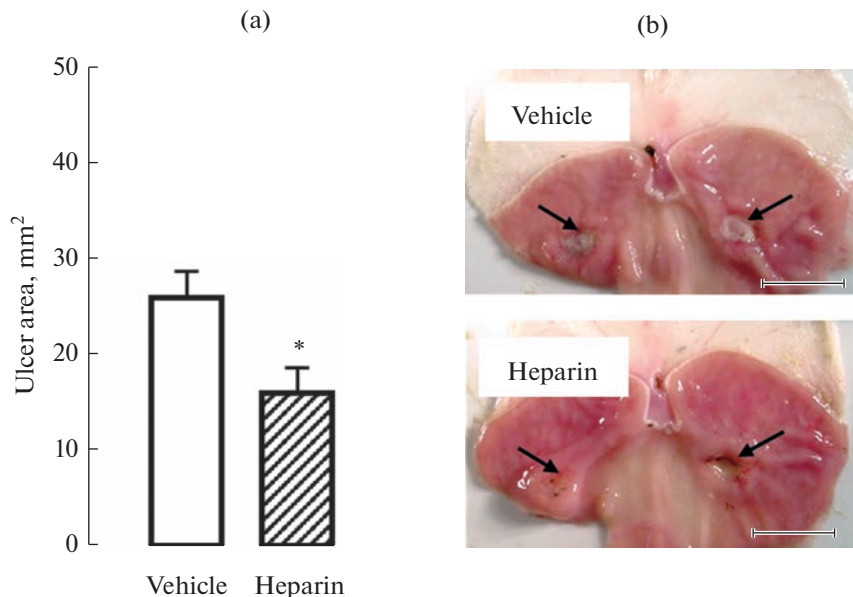


Рис. 4. Влияние гепарина на заживление язв желудка, индуцированных аппликацией 60%-ной уксусной кислоты на слизистую оболочку (эксперимент № 2), на 7-й день после аппликации. (а) — средняя площадь язв слизистой оболочки желудка на 7-й день после аппликации уксусной кислоты. * — Достоверность отличий при $p < 0.05$ от растворителя гепарина. Kruskal–Wallis test ($H_{1,60} = 12.86$, $p = 0.001$). Количество крыс в группе $n = 28–32$. (б) — репрезентативные фотографии желудков на 7-й день после аппликации уксусной кислоты у крыс с предварительным введением гепарина или его растворителя. Стрелками указаны язвенные повреждения слизистой оболочки желудка, индуцированные аппликацией уксусной кислоты (kissing ulcers). Калибровка (внизу справа) 10 мм.

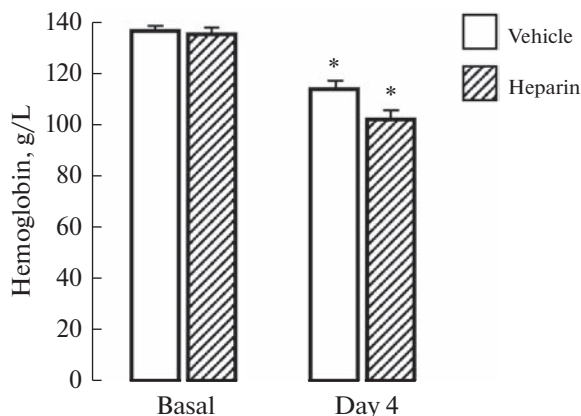


Рис. 5. Средние уровни гемоглобина после введения гепарина или его растворителя на 4-й день после аппликации 60%-ной уксусной кислоты на слизистую оболочку желудка (формирование язв) и соответствующие им базальные уровни, измеренные у тех же животных до операции (Basal). Repeated measures ANOVA (group (injection) $F_{1,54} = 3.32$, $p < 0.07$; time $F_{1,54} = 174.58$, $p < 0.001$; group $\times$ time interaction $F_{1,54} = 5.98$, $p < 0.05$). * — Достоверность отличий при $p < 0.001$ от соответствующего базального уровня. Количество случаев в каждой группе $n = 29$.

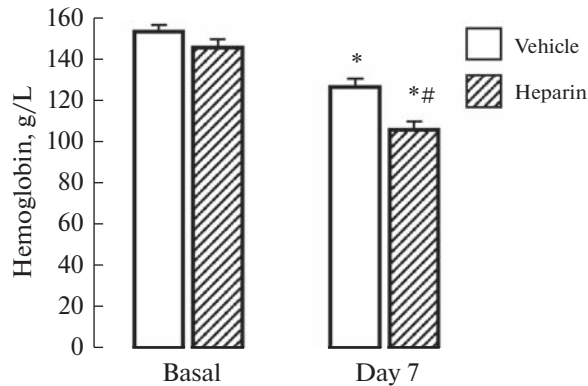


Рис. 6. Средние уровни гемоглобина после введения гепарина или его растворителя на 7-й день после аппликации 60%-ной уксусной кислоты на слизистую оболочку (заживление язв) и соответствующие им базальные уровни, измеренные у тех же животных до операции (Basal). Repeated measures ANOVA (group (injection) $F_{1,57} = 8.31$, $p < 0.001$; time $F_{1,57} = 178.88$, $p < 0.001$; group $\times$ time interaction $F_{1,57} = 6.77$, $p < 0.01$). * – Достоверность отличий при $p < 0.001$ от соответствующего базального уровня; # от растворителя. Количество случаев в каждой группе $n = 29-32$.

на 4-й день после аппликации уксусной кислоты (эксперимент № 1) (рис. 7), так и в условиях их заживления на 7-й день после аппликации уксусной кислоты (эксперимент № 2) (рис. 8). Количество случаев проявления кровотечения легкой, средней и тяжелой степени выраженности после введения гепарина достоверно не отличалось от количества случаев кровотечения различной степени выраженности после введения его растворителя как в условиях формирования язвы ($\text{Chi-squared}_{1,54} = 3.47$, $p = 0.06$), так и в условиях ее заживления ($\text{Chi-squared}_{1,57} = 2.5$; $p = 0.11$). Однако следует отметить, что в условиях формирования язвы у контрольных животных чаще всего проявлялась легкая степень кровотечения ($p < 0.01$), тогда как после введения гепарина превалирования легкой степени кровотечения по сравнению со средней или тяжелой степенью уже не наблюдалось ($p = 0.45$).

Несмотря на то, что в условиях заживления язвы гепарин достоверно не увеличивал количество случаев проявления кровотечения тяжелой степени (снижение уровня гемоглобина свыше 30%), он оказывал влияние на величину относительного снижения уровня гемоглобина в данной группе, характеризующую степень кровотечения. Величина относительного снижения уровня гемоглобина при тяжелой степени кровотечения варьировала от 30 до 34% у контрольных животных ($32.2 \pm 0.9\%$) и от 37 до 50% ($42.4 \pm 1.4\%$) в группе с введением гепарина. Введение гепарина достоверно увеличивало количество животных, имеющих относительное снижение уровня гемоглобина свыше 35% ($\text{Chi-squared}_{1,57} = 8.73$; $p = 0.01$). Количество животных с падением уровня гемоглобина свыше 35% после введения гепарина составляло 10 из 30, а в контрольной группе такие животные отсутствовали (0 из 27). В то же время в условиях формирования язвы у животных с тяжелой степенью кровотечения не было обнаружено влияния гепарина на величину относительного снижения уровня гемоглобина, которая варьировала от 33 до 40% ($36.1 \pm 1.9\%$) у контрольных животных и от 31 до 49% ($37.6 \pm 2.1\%$) в группе с введением гепарина. Количество животных со снижением уровня гемоглобина свыше 35% в группе с введением гепарина составляло 5 из 22, а в контрольной группе 2 из 25 ($\text{Chi-squared}_{1,54} = 0.66$; $p = 0.42$).

Таким образом, введение гепарина до формирования язвы приводило к уменьшению средней площади образовавшихся язв (4-й день после аппликации кислоты),

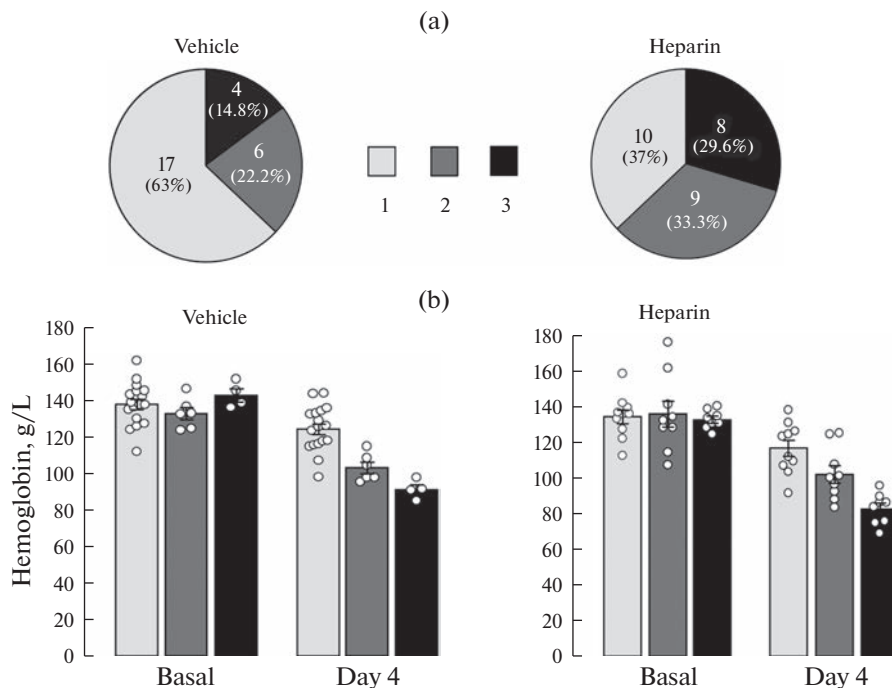


Рис. 7. Влияние гепарина на степень выраженности (тяжести) кровотечения на 4-й день после аппликации 60%-ной уксусной кислоты (формирование язв). (а) — количество случаев проявления легкой степени кровотечения — снижение уровня гемоглобина до 20% (1); средней степени — снижение уровня гемоглобина на 20–30% (2); и тяжелой степени кровотечения — снижение уровня гемоглобина более, чем на 30% (3) после введения гепарина или его растворителя по отношению к общему количеству случаев снижения уровня гемоглобина; (б) — средние уровни гемоглобина у животных, имеющих легкую, среднюю или тяжелую степень кровотечения после введения гепарина или его растворителя на 4-й день после аппликации 60%-ной уксусной кислоты на слизистую оболочку желудка и соответствующие им базальные уровни, измеренные у тех же животных до операции.

введение гепарина после формирования язвы способствовало ее заживлению, что проявлялось в уменьшении средней площади язв на 7-й день после аппликации кислоты. Как в условиях формирования язвы, так и в условиях ее заживления, введение гепарина не влияло на общее число случаев снижения уровня гемоглобина и количество случаев кровотечения легкой, средней и тяжелой степени выраженности. Однако в условиях заживления язвы введение гепарина увеличивало количество животных, имеющих большее относительное снижение уровня гемоглобина по сравнению с соответствующей контрольной группой, что проявлялось в более низком среднем уровне гемоглобина по сравнению с контролем.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение крысам гепарина оказывает гастропротективное действие в условиях ulcerogenesis, индуцированного аппликацией уксусной кислоты на слизистую оболочку желудка. Гастропротективное действие гепарина проявлялось как в уменьшении площади образовавшихся язв, так и в ускорении заживления уже сформированных язв.

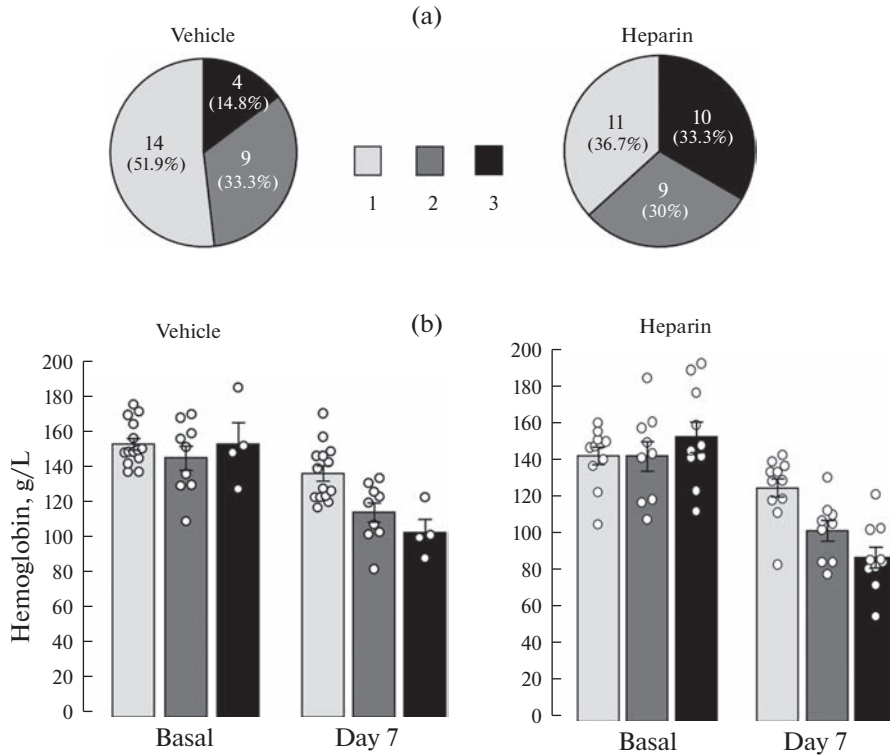


Рис. 8. Влияние гепарина на степень выраженности (тяжести) кровотечения на 7-й день после аппликации 60%-ной уксусной кислоты (заживление язв). (а) — количество случаев проявления легкой степени кровотечения — снижение уровня гемоглобина до 20% (1); средней степени — снижение уровня гемоглобина на 20–30% (2); и тяжелой степени кровотечения — снижение уровня гемоглобина более чем на 30% (3) после введения гепарина или его растворителя по отношению к общему количеству случаев снижения уровня гемоглобина; (б) — средние уровни гемоглобина у животных, имеющих легкую, среднюю или тяжелую степень кровотечения после введения гепарина или его растворителя на 7-й день после аппликации 60%-ной уксусной кислоты на слизистую оболочку желудка и соответствующие им базальные уровни, измеренные у тех же животных до операции.

Интерес к исследованию вопроса о влиянии антикоагулянтов на процессы язвообразования в желудке проявлялся и ранее, что связано с пониманием важности нормального кровоснабжения слизистой оболочки желудка для поддержания ее целостности [1, 13, 20, 21, 47]. Важность нормального кровоснабжения слизистой оболочки желудка продемонстрирована и в предыдущих исследованиях одного из авторов статьи в ulcerогенной стрессорной модели [23, 48], а также “индометациновой” модели, использующей для ulcerогенеза НСПВП индометацин [49, 50]. При этом была показана важная роль глюкокортикоидных гормонов в поддержании кровотока (микроциркуляции) в слизистой оболочке [23, 48–50]. Нарушение кровоснабжения и микроциркуляции слизистой оболочки желудка, происходящее по различным причинам, способствует язвообразованию [1, 13, 20, 21, 23, 47, 49], следовательно, востребованными являются новые подходы, в том числе и фармакологические, к профилактике и коррекции таких нарушений.

В качестве одного из возможных подходов рассматривалось использование гепарина для лечения язв желудочно-кишечного тракта, однако, вопрос остался от-

крытым. Одним из показаний использования гепарина в клинике является профилактика и лечение микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, а именно нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка лежат в основе образования язвенного дефекта [23, 49]. Имея свой интерес к гепарину как возможному кандидату в препараты, способные корректировать нарушенное кровоснабжение слизистой оболочки и таким путем позитивно влиять на ее состояние, мы решили провести экспериментальные исследования для выяснения этого вопроса. Начали эту работу, естественно, с анализа данных литературы.

Работ, посвященных исследованию влияния гепарина на язвообразование в желудке, оказалось немного и выполнены они были, за исключением одной, достаточно давно [44, 45, 51]. Наиболее активно этот вопрос изучался группой китайских авторов в исследованиях, проведенных в конце прошлого века [45, 52, 53]. В этих работах была использована аналогичная нашей модель язвообразования, индуцированного аппликацией уксусной кислоты (“kissing ulcers”), при этом был сделан вывод об ускорении заживления язв под влиянием гепарина, введенного как внутривенно [45, 52], так и интрагастрально [53]. В более поздних исследованиях на крысах [51] была подтверждена эффективность гепарина в отношении заживления язв, индуцированных уксусной кислотой. В то же время в ulcerогенной стрессорной модели не было выявлено влияния гепарина на заживление стресс-индуцированных эрозивных повреждений слизистой оболочки [44].

Научной новизной нашей работы по сравнению с другими исследованиями [45, 52, 53] является оценка как профилактического эффекта гепарина (на формирование язв), так и лечебного эффекта гепарина на уже сформированные язвы. В отличие от экспериментов Li, в которых гепарин начинали вводить через день после индукции язв (и в течение 4 дней), в нашей работе мы отдельно изучили эффекты гепарина на формирование язв и на заживление уже сформированных язв, соответственно вводя гепарин до формирования язв (эксперимент № 1) или же вводя его после формирования язв перед оценкой влияния на заживление на 7-й день (эксперимент № 2). За счет этого мы можем сделать определенный важный для клиники (для лечения язв) вывод о том, что гепарин может способствовать заживлению ранее сформировавшихся язв. Кроме этого, важным является и вывод о возможности профилактического действия гепарина, который можно сделать на основании полученного результата об ослабляющем влиянии гепарина на формирование язв в ulcerогенных условиях (эксперимент № 1).

Поскольку гепарин — антикоагулянт, то, естественно, исследователей волновал вопрос о возможном риске кровотечений. При этом были использованы разные подходы для оценки возможного риска кровотечений под влиянием гепарина [45, 52, 53]. В частности, в исследованиях группы Li [53] оценивали время кровотечения (кровоточивость) после “резекции” кусочка печени у крыс, подвергнутых действию гепарина и соответственно у контрольных крыс. При этом не было обнаружено различий в этом показателе между двумя группами крыс [53], и был сделан вывод о том, что введение гепарина в дозах, которые вызывают ускорение заживления, не повышает риск кровотечения.

Тем не менее в литературе высказано мнение об опасности использования гепарина из-за риска кровотечений [11, 44]. В экспериментах Kodama [44] показана зависимость риска кровотечений от дозы гепарина в условиях стрессорной ulcerогенной модели: иммобилизации при холоде в течение 3–4 ч (cold-restraint stress). В случае введения гепарина в дозе 50 или 500 Ед/кг после моделирования эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка существенного влияния на кровотечение (а также и на эрозии) не было выявлено. Однако при увеличении дозы до 5000 Ед/кг гепарин усиливал желудочные кровотечения.

Раздельное исследование влияния гепарина на формирование и на заживление язв, которое мы провели, оказалось полезным и для более тщательного анализа вопроса о возможности кровотечения под влиянием гепарина. Мы исследовали влияние гепарина на частоту возникновения кровотечения легкой, средней и тяжелой степени выраженности. Степени кровотечения были выделены на основании относительного снижения уровня гемоглобина по сравнению с базальным уровнем до операции по аналогии с классификацией оценки степени тяжести кровотечений Горбашко [54], рекомендованной к использованию в национальных клинических рекомендациях по лечению язвенных кровотечений и в национальном руководстве по абдоминальной хирургии [1]. Как в условиях формирования язвы, так и в условиях ее заживления, введение гепарина не влияло ни на общее число случаев снижения уровня гемоглобина, ни на количество случаев проявления кровотечения различной степени выраженности. Однако в условиях заживления язвы введение гепарина увеличивало количество животных, имеющих большее относительное снижение уровня гемоглобина по сравнению с соответствующей контрольной группой, вследствие чего в условиях заживления хронической язвы наблюдался более низкий средний уровень гемоглобина по сравнению с контролем.

Следовательно, введение гепарина в дозе, при которой он способен оказывать гастропротективное действие, проявляющееся как в ослаблении формирования язвы, так и ускорении ее заживления, может иметь риск кровотечения при заживлении язвы. По сути, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в наших экспериментальных условиях введение гепарина до формирования язв (аналог возможной схемы для профилактики) не влияет на кровотечение, однако гепарин может потенцировать небольшое кровотечение из уже сформированных язв.

Таким образом, в дополнение к данным литературы в наших экспериментах была показана эффективность гепарина в отношении гастропротекции, при этом было продемонстрировано как его лечебное действие на уже сформированные язвы, так и профилактическое влияние в ulcerогенных условиях. Однако принимая во внимание определенный риск возможных нежелательных эффектов гепарина как антикоагулянта, считаем необходимым продолжение исследований, направленных на дальнейшее выяснение данного вопроса, в том числе и при использовании разных доз гепарина (при многократном введении) и способов его введения, а также других ulcerогенных моделей.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследованиях на животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациями Комиссии по содержанию и использованию животных Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 03/04 от 4.03.21 г.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (А.Л.Е., Л.П.Ф.), проведение эксперимента (Д.С.С.), обработка данных (Н.И.Я., А.Л.Е., Д.С.С.), написание и редактирование рукописи (А.Л.Е., Л.П.Ф., Б.В.С., Н.И.Я.).

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем благодарность сотрудникам лаборатории экспериментальной эндокринологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, в которой выполнена работа: О.П. Комковой, Л.А. Афанасьевой, Т.И. Колбасовой, Ю.М. Пунину за помощь в проведении экспериментов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Затевахин ИИ* (2016) Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание. М. ГЭОТАР-Медиа [Zatevakhin AI (2016) Abdominal surgery. National Guide: Short Edition. M. GEOTAR-Media. (In Russ)].
2. *Shim YK, Kim N* (2016) Nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin-induced peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 67: 300–312.
<https://doi.org/10.4166/KJG.2016.67.6.300>
3. *Steadman CJ, Day RO, Henry DA, Muirden KD, Yeomans ND, Brooks PM, Stiel D, Prichard PJ* (1992) Prophylaxis against NSAID-induced ulcers. *Med J Aust* 157: 801–803.
<https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.1992.TB141292.X>
4. *Isaacs P* (1996) Misoprostol and NSAID ulcers. *Am J Gastroenterology* 91(2): 187–188.
5. *Teixeira DF, Santos AM, Oliveira AMS, Nascimento Júnior JAC, Frank LA, Santana Souza MT De, Carmargo EA, Serafini MR* (2021) Pharmaceuticals agents for preventing NSAID-induced gastric ulcers: a patent review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 14: 677–686.
<https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1909475>
6. *Rahman K, Ali G, Khan R, Khan I, Ali I, Mosa OF, Ahmed A, Ayaz M, Nawaz A, Murthy HCA* (2022) Analgesic and anti-Inflammatory potentials of a less ulcerogenic thiadiazinethione derivative in animal models: biochemical and histochemical correlates. *Drug Des Devel Ther* 16: 1143–1157.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S354779>
7. *Filaretova L* (2013) Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy. *Curr Pharm Des* 19: 29–33.
8. *Levenstein S* (2000) The very model of a modern etiology: a biopsychosocial view of peptic ulcer. *Psychosom Med* 62: 176–185.
<https://doi.org/10.1097/00006842-200003000-00003>
9. *Jones MP* (2006) The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. *J Psychosom Res* 60: 407–412.
<https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHORES.2005.08.009>
10. *Realo A, Teras A, Kööts-Ausmees L, Esko T, Metspalu A, Allik J* (2015) The relationship between the Five-Factor Model personality traits and peptic ulcer disease in a large population-based adult sample. *Scand J Psychol* 56: 693–699.
<https://doi.org/10.1111/SJOP.12248>
11. *Goodwin CM, Hoffman JA* (2011) Deep vein thrombosis and stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *J Pharm Pract* 24: 78–88.
<https://doi.org/10.1177/0897190010393851>
12. *Clarke K, Adler N, Agrawal D, Bhakta D, Sata SS, Singh S, Gupta A, Pahwa A, Pherson E, Sun A, Volpicelli F, Cho HJ* (2022) Indications for the Use of Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis and Peptic Ulcer Bleeding in Hospitalized Patients. *Am J Med* 135: 313–317.
<https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2021.09.010>
13. *Гельфанд БР* (2006) Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критическом состоянии. В кн: Сепсис в начале XXI века. М. Литтерра. 124–138. [Gel'fand BR (2006) Prevention of stress damage to the gastrointestinal tract in patients in critical condition. In: Sepsis at the beginning of the 21st century. M. Litterra. 124–138. (In Russ)].
14. *Rafinazari N, Abbasi S, Farsaei S, Mansourian M, Adibi P* (2016) Adherence to stress-related mucosal damage prophylaxis guideline in patients admitted to the Intensive Care Unit. *J Res Pharm Pract* 5: 186.
<https://doi.org/10.4103/2279-042X.185728>

15. *Bardou M, Quenot JP, Barkun A* (2015) Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12: 98–107. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.235>
16. *Соколова ОВ* (2012) Стрессовые повреждения желудочно-кишечного тракта при синдроме полиорганной недостаточности у реаниматологических больных. *Вестник Нац мед-хирург Центра им НИ Пирогова* 7(2): 115–121. [*Sokolova OV* (2012) Stress damage to the gastrointestinal tract in multiple organ failure syndrome in intensive care patients. *Bull Nation Med Surgeon Pirogov Center* 7(2): 115–121. (In Russ)].
17. *Ohmann C, Imhof M, Röher HD* (2000) Trends in peptic ulcer bleeding and surgical treatment. *World J Surg* 24: 284–293. <https://doi.org/10.1007/S002689910046>
18. *Wilcox CM, Spenny JG* (1988) Stress ulcer prophylaxis in medical patients: who, what, and how much? *Am J Gastroenterol* 83(11): 1199–1211.
19. *Filaretova LP, Podvigina TT, Bobryshev PY, Bagaeva TR, Tanaka A, Takeuchi K* (2006) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: The hidden gold in gastric mucosal homeostasis. *Inflammopharmacology* 14: 207–213. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1544-2>
20. *Abdel-Salam OME, Czimmer J, Debrecei A, Szolcsányi J, Mózsik G* (2001) Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview. *J Physiol Paris* 95: 105–127. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00015-8](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00015-8)
21. *Akimoto M, Hashimoto H, Shigemoto M, Yokoyama I* (1998) Relationship between recurrence of gastric ulcer and the microcirculation. *J Cardiovasc Pharmacol* 31 Suppl 1: S507–S508. <https://doi.org/10.1097/00005344-199800001-00145>
22. *Kalia N, Bardhan KD* (2003) Of blood and guts: association between *Helicobacter pylori* and the gastric microcirculation. *J Gastroenterol Hepatol* 18: 1010–1017. <https://doi.org/10.1046/J.1440-1746.2003.03062.X>
23. *Filaretova LP, Mal'tsev N, Bogdanov A, Levkovich Y* (1999) Role of gastric microcirculation in the gastroprotection by glucocorticoids released during water-restraint stress in rats. *Chin J Physiol* 42: 145–152.
24. *Heestersmans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertoletti L* (2022) Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells* 11(20): 3214. <https://doi.org/10.3390/cells11203214>
25. *Camporese G, Bernardi E* (2009) Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis. *Curr Opin Pulm Med* 15: 443–454. <https://doi.org/10.1097/MCP.0B013E32832F5D9D>
26. *Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø* (2018) European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol* 35: 134–138. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000706>
27. *Кондашевская МВ* (2022) Горизонты гепаринотерапии при COVID-19 и заболеваниях, связанных с пандемией. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108(4): 399–413. [*Kondashevskaya MV* (2022) Horizons of heparin therapy for COVID-19 and diseases associated with the pandemic. *Russ J Physiol* 108(4): 399–413. (In Russ)].
28. *Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, Rahman S, Gonzalez-Lugo JD, Kushnir M, Barouqa M, Golestaneh L, Bellin E* (2020) Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost* 120: 1691–1699. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1720978>
29. *Стилиди ИС, Сигуа БВ, Земляной ВП, Курков АА, Губков ИИ* (2022) Рак желудка, осложненный кровотечением. (Систематический обзор литературы). *Хирургия Журн им НИ Пирогова* 6: 102–115. [*Stilidi IS, Sigua BV, Zemlyanov VP, Kurkov AA, Gubkov II* (2022) Stomach cancer complicated by bleeding. (Systematic review of the literature). *Hirurgiya Zhurn im NI Pirogova* 6: 102–115. (In Russ)].
30. *Земляной ВП, Климов СЕ, Сигуа БВ, Козобин АА, Козловская МГ* (2016) Редкий случай кровотечения из острых язв тонкой кишки. *Журн им НВ Склифосовского Неотложная мед помощь* 4: 84–86. [*Zemlyanov VP, Klimov SE, Sigua BV, Kozobin AA, Kozlovskaya MG* (2016) A rare case of bleeding from acute ulcers of the small intestine. *Zhurn im NV Sklifosovskogo Neotlozhnaya med pomoshch* 4: 84–86. (In Russ)].
31. *Сигуа БВ, Земляной ВП, Губков ИИ, Данилов АМ, Сахно ДС, Захаров ЕА, Гуслев АБ* (2018) Тактика хирургического лечения желудочных кровотечений опухолевого генеза у лиц пожилого и старческого возраста. *Журн им НВ Склифосовского Неотложная мед помощь* 2: 152–155. [*Sigua BV, Zemlyanov VP, Gubkov II, Danilov AM, Sahno DS, Zaharov EA, Guslev AB* (2018) Tactics of surgical treatment of gastric bleeding of tumor origin in elderly and senile people. *Zhurn im NV Sklifosovskogo Neotlozhnaya med pomoshch* 2: 152–155. (In Russ)].

32. *Филаретова ЛП* (1990) Зависимость образования стрессорных язв желудка от состояния гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы. Физиол журн СССР им ИМ Сеченова 76(11): 1594–1600. [*Filaretova L* (1990) The dependence of the formation of stress stomach ulcers on the function of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal cortical system. Russ J Physiol 76(11): 1594–1600. (In Russ)].
33. *Filaretova LP, Filaretov AA, Makara GB* (1998) Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats. Am J Physiol 274: G1024–G1030.
34. *Filaretova L* (2017) Gastroprotective effect of stress preconditioning: involvement of glucocorticoids. Curr Pharm Des 23(27): 3923–3927. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170215145125>
35. *Filaretova L, Bagaeva T* (2016) The Realization of the Brain-Gut Interactions with Corticotropin-Releasing Factor and Glucocorticoids. Curr Neuropharmacol 14: 876–881.
36. *Filaretova L, Tanaka A, Miyazawa T, Kato S, Takeuchi K* (2002) Mechanisms by which endogenous glucocorticoid protects against indomethacin-induced gastric injury in rats. Am J Physiol – Gastrointest Liver Physiol 283: 1082–1089. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00189.2002>
37. *Filaretova L, Bagaeva T, Morozova O* (2012) Stress and the stomach: Corticotropin-releasing factor may protect the gastric mucosa in stress through involvement of glucocorticoids. Cell Mol Neurobiol 32: 829–836. <https://doi.org/10.1007/s10571-012-9800-z>
38. *Filaretova LP, Morozova OY, Yarushkina NI* (2021) Peripheral corticotropin-releasing hormone may protect the gastric mucosa against indometacin-induced injury through involvement of glucocorticoids. J Physiol Pharmacol 72: 1–10. <https://doi.org/10.26402/JPP.2021.5.06>
39. *Filaretova L, Komkova O, Sudalina M, Yarushkina N* (2021) Non-Invasive Remote Ischemic Preconditioning May Protect the Gastric Mucosa Against Ischemia-Reperfusion-Induced Injury Through Involvement of Glucocorticoids. Front Pharmacol 12. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.682643>
40. *Filaretova LP, Morozova OYu* (2022) From hypothalamic regulation of pituitary-adrenocortical axis to participation of glucocorticoids in gastroprotective action of corticotropin-releasing factor. J Evol Biochem Physiol 58(6): 1994–2006.
41. *Tsukimi Y, Nozue C, Okabe S* (1996) Effects of leminoprazole, omeprazole and sucralfate on indomethacin-induced delayed healing of kissing gastric ulcers in rats. J Gastroenterol Hepatol 11: 335–340. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1746.1996.TB01380.X>
42. *Filaretova L, Bagaeva T, Podvigina T* (2002) Role of endogenous glucocorticoids in the healing of gastric erosions and chronic gastric ulcers in rats. Inflammopharmacology 10(4-6): 401–412.
43. *Филаретова ЛП, Багаева ТР, Подвикина ТТ, Морозова ОЮ* (2003) Недостаточная продукция глюкокортикоидов замедляет заживление острых эрозий и хронических язв слизистой оболочки желудка у крыс. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 89(9): 1137–1146. [*Filaretova LP, Bagaeva TR, Podvigina TT, Morozova OYu* (2003) Deficiency of glucocorticoid production delays the healing of acute gastric mucosal erosion and chronic ulcers in rats. Russ J Physiol 89(9): 1137–1146. (In Russ)].
44. *Kodama Y, Kumashiro R, Gain T, Matsumoto T* (1983) The effect of heparin on stress ulcer formation in rats Am Surg 49(9): 506–510. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6605103/>
45. *Li Y, Cho CH* (1999) The ulcer healing effect of protamine sulphate in rat stomach. Aliment Pharmacol Ther 13: 1351–1362. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2036.1999.00618.X>
46. *Солнушкин СД, Чихман ВН* (2018) Компьютерная обработка биологических изображений. Биомед. радиоэлектроника 2: 35–40. [*Solnushkin SD, Chikhman VN* (2018) Experience of biological images processing. Biomed. Radioengineer 2: 35–40. (In Russ)].
47. *Magierowski M, Magierowska K, Surmiak M, Hubalewska-Mazgaj M, Kwiecień S, Wallace JL, Brzozowski T* (2017) The effect of hydrogen sulfide-releasing naproxen (ATB-346) versus naproxen on formation of stress-induced gastric lesions, the regulation of systemic inflammation, hypoxia and alterations in gastric microcirculation. J Physiol Pharmacol 68(5): 749–756.
48. *Филаретова ЛП, Левкович ЮИ, Филаретов АА* (1995) Противоязвенное действие кортикостероидов обеспечивается за счет улучшения кровоснабжения желудка. Рос журн гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии 5(3): 241–242. [*Filaretova L, Levkovich Y, Filaretov AA* The antiulcer effect of corticosteroids is provided by improving the blood supply to the stomach. Ross J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 5(3): 241–242. (In Russ)].
49. *Bobryshev P, Podvigina T, Maltcev N, Filaretova L* (2006) Gastric microcirculation as target of gastroprotective action of glucocorticoid hormones in rats with desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons. Inflammopharmacology 14(5-6): 236–242. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1546-0>

50. Podvigina TT, Bobryshev PY, Bagaeva TR, Mal'tsev NA, Levkovich YI, Filaretova LP (2009) The effects of desensitization of capsaicin-sensitive afferent neurons on the microcirculation in the stomach in rats depend on the blood glucocorticoid hormone level. *Neurosci Behav Physiol* 39: 559–564.
<https://doi.org/10.1007/s11055-009-9172-0>
51. Kalayci M, Kocdor MA, Kuloglu T, Sahin I, Sarac M, Aksoy A, Yardim M, Dalkilic S, Gursu O, Aydin S, Akkoc RF, Ugras M, Artas G, Ozercan IH, Ugur K, Aydin S (2017) Comparison of the therapeutic effects of sildenafil citrate, heparin and neuropeptides in a rat model of acetic acid-induced gastric ulcer. *Life Sci* 186: 102–110.
<https://doi.org/10.1016/J.LFS.2017.08.013>
52. Li Y, Wang HY, Cho CH (1999) Association of heparin with basic fibroblast growth factor, epidermal growth factor, and constitutive nitric oxide synthase on healing of gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 290(2): 789–796.
53. Li Y, Wang WP, Wang HY, Cho CH (2000) Intragastric administration of heparin enhances gastric ulcer healing through a nitric oxide-dependent mechanism in rats. *Eur J Pharmacol* 399: 205–214.
[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00278-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00278-8)
54. Горбашко АИ (1974) Острые желудочно-кишечные кровотечения. М. Медицина. [Gorbashko AI (1974) Acute gastrointestinal bleeding. M. Medicine. (In Russ)].

Effect of Heparin on the Formation and Healing of Gastric Ulcers Induced by Acetic Acid Application on the Gastric Mucosa in Rats

A. L. Efimov^b, D. S. Sakhno^a, B. V. Sigua^b, N. I. Yarushkina^{a, *}, and L. P. Filaretova^a

^a*Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia*

^b*Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia*

^{*}*e-mail: yarushkinani@infran.ru*

The key factor in maintaining the integrity of the gastric mucosa is its normal blood supply, respectively, the use of drugs that improve it, including through a positive effect on the rheological properties of blood, is in demand for the treatment of gastric ulcer. These drugs include the anticoagulant heparin. The aim of the work is to study the effect of heparin on the formation and healing of gastric ulcers induced by the application of 60% acetic acid to the gastric mucosa in rats, while assessing the possible risk of bleeding. After application of acetic acid (day 0), the area of gastric ulcers was assessed on the 4th day (formation of the ulcers) and the 7th day (healing of the ulcers). To assess the effect on ulcer formation, heparin (1000 IU/kg/day, subcutaneously) was administered from days 0 to 3, and on the healing from days 4 to 6 after acid application. To check for possible bleeding under the influence of heparin, the level of hemoglobin in the blood was tested before acid application (basal), on the 4th and 7th days after application. The degree of bleeding was assessed based on the relative decrease in hemoglobin levels. The administration of heparin led to a decrease in the average area of ulcers both on the 4th and on the 7th day compared with that in control rats (heparin vehicle). In control rats, both on the 4th and on the 7th day, the hemoglobin level was reduced compared to the corresponding basal level. Heparin had no effect on the hemoglobin level at day 4, but potentiated the decrease in mean hemoglobin level at day 7, increasing the number of animals having a greater relative decrease in hemoglobin level compared to the corresponding control group. Thus, heparin may have a gastroprotective effect, manifested both in the weakening of the formation of an ulcer and in the acceleration of its healing, however, there is a risk of bleeding when the ulcer heals.

Keywords: gastric ulcer, gastroprotection, heparin, anticoagulant, bleeding, rat