

3. Chouard C. H., Meyer B., Josset P., Buche J. F. The effect of the acoustic nerve chronic electric stimulation upon the guinea pig cochlear nucleus development // *Acta oto-laryngol.*—1983.—95, N 516.—P. 639—645.
4. Clark G. M., Tong Y. C., Martin L. F. A. A multiple-channel cochlear implant: an evaluation using oper-set cid sentences // *Laryngoscope.*—1981.—91, N 4.—P. 628—634.
5. Engelmann L. R., Waterfall M. K., Hough J. V. D. Results following cochlear implantation and rehabilitation // *Ibid.*—N 11.—P. 1821—1833.
6. House W. F. Cochlear implants // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*—1976.—Suppl. 27.—P. 1—93.
7. Merzenich M. M., White M. W. Coding considerations in design of cochlear prostheses // *Ibid.*—1980.—Suppl. 74.—P. 84—87.
8. Schindler R. A. The cochlear histopathology of chronic intracochlear implantation // *J. Laryngol.*—1976.—90, N 5.—P. 445—457.
9. Smith L., Simmons F. B. Estimating eighth nerve survival by electrical stimulation // *Ann. Otol.*—1983.—92, N 1.—P. 19—23.
10. Spoendlin H. Anatomisch-pathologische aspekte der elektrostimulation des ertaubten innenohres // *Arch. Oto-Rhino-Laryngol.*—1979.—223, N 1.—P. 1—75.
11. Sutton D., Miller J. M. Cochlear implant effects on the spiral ganglion // *Ann. Otol.*—1983.—92, N 1.—P. 53—58.

Киев. ин-т отоларингологии им. А. И. Коломийченко
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 27.03.87

УДК 612.32:615.327

Активация гастринового аппарата у крыс водой «Нафтуса» и ее отдельными компонентами

И. А. Бутусова, М. С. Яременко, С. В. Ивасивка, Т. А. Ильина

Известно, что применение различных минеральных и пресных вод внутрь сопровождается повышением в крови концентрации многих пептидных гормонов, в том числе и гастрин [1—3, 5, 9—13, 15, 16, 18—20]. Ранее было показано, что лечебная вода «Нафтуса» также активирует гастроинтестинально-панкреатическую гормональную систему [2, 7, 15, 16], усиливая, в частности, секрецию гастрина и инсулина [16]. Однако во всех этих исследованиях механизм запуска пептидсекреторных реакций минеральными водами не изучали, не известна и природа факторов, определяющих активацию эндокринного аппарата.

«Нафтуса» характеризуется небольшим содержанием солей (0,7 г/л), вследствие чего господствует мнение, что макроионный состав этой воды не играет существенной роли в ее физиологическом действии [6], а эффект обусловлен наличием органических веществ [4]. Цель настоящего исследования — выяснение роли неорганических и органических компонентов воды «Нафтуса» и ее физико-химических свойств в активации гастринового аппарата.

Методика

Опыты проведены на белых крысах линии Вистар массой 180—220 г. Перед опытом животные голодали сутки при свободном доступе к питьевой воде. В первой серии экспериментов животным вводили через зонд внутригастрально водно-солевые растворы (0,5 % массы тела). До введения и спустя 2, 5, 10, 15, 30 и 60 мин брали кровь из хвостовой вены, отделяли сыворотку и определяли в ней концентрацию гастрина радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов фирмы «Sorgin», Франция. Концентрацию гормона (пг/мл) рассчитывали на ЭВМ М-4030 с помощью программы ВМДР. Количество секретированного гастрина вычисляли определением площадей, описываемых кривыми базального и стимулированного уровней гормона, и выражали в условных единицах. Во второй серии экспериментов (*in vitro*) у крыс под нембуталовым наркозом удаляли проксимальный отрезок тонкой кишки длиной 15 см, предварительно перевязывая желчный проток. Кишку выворачивали слизистой наружу и

помещали в ин-
ли кислород. С
гера (0,5 мл/л)
отбирали на хс
водили на 1 г с

В экспери-
левой аналог-
жидкостей сост-
активность орг-
предварительно

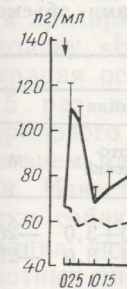
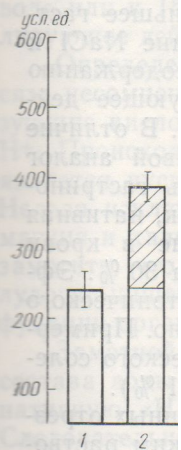


Рис. 1. Изменение нагрузки (пг/мл) в зависимости от времени (0, 2, 5, 10, 15 мин) при введении в желудок раствора «Нафтуса» (а) и раствора «Нафтуса» (б).

в аэробных усл-
уменьшалось н
полностью [17]
трием, чтобы ус

Результаты

На рис. 1 показаны концентрации гастрина в сыворотке крови нативной



(ИСАН) и д-
зывают прим-
ви. Через 2 м
а через 15 м
I фазу гипер-
раздражител-

acoustic nerve development //

ear implant: an N 4.— P. 628—

cochlear implan-

— 1976.— Suppl.

cochlear prost-

implantation //

l stimulation //

n des ertaubten

75.

ganglion // Ann.

тупила 27.03.87

помещали в инкубационный сосуд с исследуемым раствором, через который пропускали кислород. Со стороны серозной поверхности кишки перфузировали раствором Рингера (0,5 мл/мин), аэрируемым газовой смесью (5 % CO₂+95 % O₂). Через 25 мин отбирали на холоду серозный раствор для определения в нем гастринина. Расчет производили на 1 г сырой массы кишки.

В экспериментах использовали нативную воду «Нафтуса», ее искусственный солевой аналог — ИСАН, состав которого описан ранее [15] (осмолярность указанных жидкостей составляет 20 мосм/л), а также дистиллированную воду. Физиологическую активность органических компонентов «Нафтуса» выявляли непрямым путем после предварительной термической обработки воды (при температуре 80 °С в течение 1 ч)

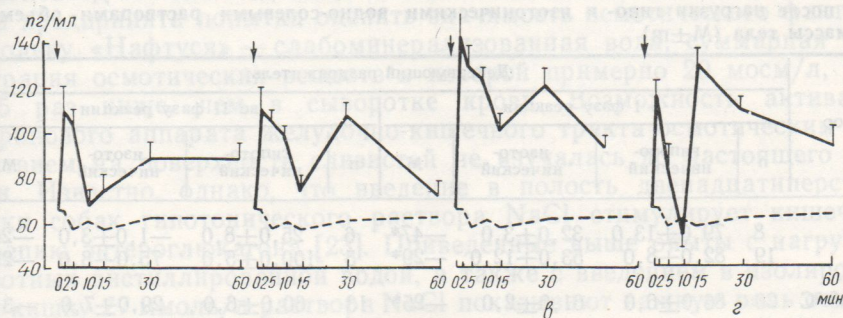


Рис. 1. Изменение концентрации гастринина в крови у крыс после их внутригастральной нагрузки различными водно-солевыми растворами:

а — H₂O, б — «Нафтуса» — 38 °С, в — «Нафтуса» — 80 °С, г — ИСАН.

в аэробных условиях. После прогрева содержание органического вещества (С_{орг} в воде уменьшалось на 67 %, а органических кислот — на 73 %; аминокислоты исчезали полностью [17]. В части опытов тест-растворы доводили до изотонии хлористым натрием, чтобы устранить их осмотическую активность

Результаты

На рис. 1 приведены результаты, характеризующие изменения концентрации гастринина в крови у крыс после их внутригастральной нагрузки нативной и прогретой водой «Нафтуса», ее солевым аналогом

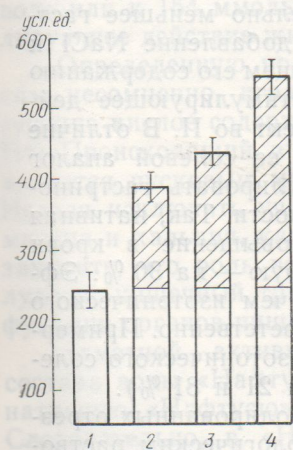
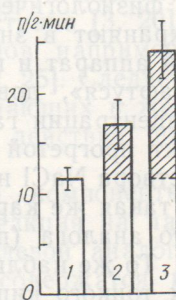


Рис. 2. Интегрированные значения площадей гипергастринемии при действии тест-растворов:

1 — H₂O, 2 — «Нафтуса» — 38 °С, 3 — ИСАН, 4 — «Нафтуса» — 80 °С.

Рис. 3. Скорость секреции гастринина (M±m) изолированным отрезком тонкой кишки при воздействии на слизистую 154 ммоль/л раствором NaCl (1), «изотоническими» «Нафтусей» (2) и ИСАН (3).



(ИСАН) и дистиллированной водой. Все перечисленные жидкости вызывают примерно одинаковые изменения концентрации гормона в крови. Через 2 мин наблюдается первый подъем уровня гормона (фаза I), а через 15 мин — второй (фаза II). Прирост концентрации гормона в I фазу гипергастринемии почти не зависит от характера действующего раздражителя. Как видно из представленных результатов (см. табли-

цу), нативная «Нафтуса», ИСАН и дистиллированная вода вызывают повышение концентрации гастрина на 86, 82 и 79 % соответственно по отношению к базальному уровню. Прогретая «Нафтуса» повышала концентрацию гастрина в крови несколько больше — на 113 %. Во II фазу реакции на те же жидкости различались. Дистиллированная вода оказывала минимальный эффект (прирост концентрации гормона составлял 25 %), а прогретая «Нафтуса» — максимальный (прирост — 105 %). ИСАН вызывал повышение концентрации гастрина в крови на 100 %, а нативная «Нафтуса» — на 60 %.

Максимальное увеличение концентрации гастрина в крови (% базального уровня) у крыс после нагрузки гипо- и изотоническими водно-солевыми растворами объемом 0,5 % массы тела ($M \pm m$)

Раствор	Действующий раздражитель							
	в I фазу реакции				во II фазу реакции			
	п	гипотонический	изотонический	М	п	гипотонический	изотонический	М
H ₂ O	8	79,0±13,0	32,0±3,0	—47*	6	25,0±8,0	—1,0±3,0	—26*
ИСАН	19	82,0±8,0	53,0±12,0	—29*	5	100,0±5,0	75,0±8,0	—25*
«Нафтуса» — 38 °C	20	86,0±6,0	61,0±2,0	—25*	13	60,0±6,0	29,0±7,0	—31*
«Нафтуса» — 80 °C	6	113,0±14,0	58,0±15,0	—55*	6	105,0±6,0	81,0±9,0	—24*

Примечание. * Статистически достоверные отклонения; п — число животных.

Сопоставление интегрированных значений площадей гипергастринемии выявило, что наибольший эффект вызывает прогретая «Нафтуса» — ($514 \pm 17,2$) усл. ед. Затем в порядке убывания следуют ИСАН — ($427 \pm 10,0$), нативная «Нафтуса» — ($383 \pm 10,3$) и дистиллированная вода — ($246 \pm 7,3$) усл. ед. (рис. 2).

Таким образом, все используемые в опытах растворы обладают гастринстимулирующим действием, но в разной степени. Гастринстимулирующее действие воды «Нафтуса» обусловлено активностью различных ее составных компонентов, включая и фактор гипоосмотичности. Значимость последнего наглядно иллюстрируется в опытах с добавлением NaCl к воде «Нафтуса» и другим жидкостям (см. таблицу). Все воды, доведенные до изотонии, оказывают значительно меньшее гастринстимулирующее действие, чем нативные. Так, добавление NaCl к дистиллированной воде в количестве, соответствующем его содержанию в физиологическом растворе, снижает ее гастринстимулирующее действие в I фазу на 47 % и полностью устраняет эффект во II. В отличие от физиологического раствора вода «Нафтуса» и ее солевой аналог сохраняют в значительной мере способность стимулировать гастриновый аппарат и при устранении осмотической активности. Так, нативная «Нафтуса», доведенная до изотонии, вызывает повышение в крови концентрации гастрина в I фазу на 29 % и во вторую — на 30 %. Эффект прогретой изотонической «Нафтуси» больше, чем изотонического раствора NaCl на 21 % и 76 % в I и во II фазы соответственно. Примерно такая же картина наблюдается и при введении изотонического солевого аналога (прирост концентрации гастрина — на 21 и 81 %).

То же наблюдается и в модельных опытах на изолированных отрезках тонкого кишечника. Орошение слизистой физиологическим раствором вызывает минимальную гормональную реакцию. Выход гормона в этом случае составлял ($11,68 \pm 0,57$) пг/г·мин. Изотоническая «Нафтуса» повышает скорость секреции гормона до ($16,8 \pm 0,97$) пг/г·мин, а изотонический ИСАН максимально повышает секрецию гастрина — до ($24,16 \pm 1,36$) пг/г·мин (рис. 3).

Таким образом, представленный экспериментальный материал свидетельствует о том, что гипергастринемическая реакция на минеральную воду «Нафтуса» определяется одновременным действием суммы

раздражителей, действующих через осмотические и химические компоненты.

Обсуждение

В предыдущих работах [1, 2] было показано, что у крыс и собак гипергастринемия вызывается различными механизмами. В частности, одним из компонентов является действие на желудок. Было предположено, что гипергастринемия вызывается действием на желудок. Известно, что у собак гипергастринемия вызывает секреторную реакцию желудка. В эксперименте на крысах было показано, что гипергастринемия вызывает секреторную реакцию желудка. В эксперименте на крысах было показано, что гипергастринемия вызывает секреторную реакцию желудка.

Определение содержания гастрина в крови у крыс и собак. В эксперименте на крысах было показано, что гипергастринемия вызывает секреторную реакцию желудка. В эксперименте на крысах было показано, что гипергастринемия вызывает секреторную реакцию желудка.

Заметной особенностью состава воды «Нафтуса» является наличие в ней различных солей. В частности, в ней содержится большое количество натрия. В эксперименте на крысах было показано, что гипергастринемия вызывает секреторную реакцию желудка. В эксперименте на крысах было показано, что гипергастринемия вызывает секреторную реакцию желудка.

тая вода вызывают соответственно по «Нафтуса» повышала на 113 %. Во II фазе дистиллированная вода концентрации гормона гастрин (прирост — гастрин в крови на базального уровня) в растворах объемом

II фазу реакции		
	изотонический	М
8,0	$-1,0 \pm 3,0$	-26*
10,0	$75,0 \pm 8,0$	-25*
12,0	$29,0 \pm 7,0$	-31*
14,0	$81,0 \pm 9,0$	-24*

* — число животных.

адей гипергастринемии. При нагревании «Нафтуса» выделяются следующие вещества (табл. 10,3) и дистилли-

растворы обладают гастринстимулирующей активностью различной гипотоничности. В опытах с добавлением (см. таблицу). Все это меньше гастринстимулирующее действие II. В отличие от солевой аналог дистиллированной гастринстимулирующей. Так, нативная концентрация в крови — на 30 %. Эффект изотонического раствора. Пример изотонического раствора (21 и 81 %).

дистиллированных отрезков логическим раствором. Выход гормона в нативная «Нафтуса» ($\pm 0,97$) пг/г·мин, а концентрация гастрин — до

материал свидетельствует на минеральное действие суммы

раздражителей, присущих данной воде: гипоосмотичностью, неорганическими солями и легкотрансформируемыми органическими соединениями.

Обсуждение

В предыдущих работах [2, 7, 15, 16] нами впервые показано, что вода «Нафтуса» оказывает отчетливое гастринстимулирующее действие у крыс и собак. Возникает вопрос, каким образом, посредством каких механизмов реализуется эффект «Нафтуса», какова роль отдельных компонентов состава и свойств воды в ее действии. Прежде всего нами была предпринята попытка оценить значимость осмотического фактора, поскольку «Нафтуса» — слабоминерализованная вода, суммарная концентрация осмотических веществ в которой примерно 20 мосм/л, т. е. в 15 раз ниже, чем в сыворотке крови. Возможность активации гастринного аппарата желудочно-кишечного тракта осмотическим воздействием на поверхность слизистой не изучалась до настоящего времени. Известно, однако, что введение в полость двенадцатиперстной кишки собак гипотонического раствора NaCl стимулирует кишечную секрецию энтерогликогена [23]. Приведенные выше опыты с нагрузкой животных дистиллированной водой, а также с введением в изолированную кишку 77 ммоль/л раствора NaCl показывают важную роль осмотического фактора в регуляции активности гастрининкреторного аппарата. Изотонический с кровью 154 ммоль/л раствор NaCl вызывает весьма незначительный и кратковременный выброс гастрин. Если вычесть из суммарной гастриновой реакции на дистиллированную воду соответствующую реакцию на изотонический раствор NaCl, то полученное значение будет отражать вклад осмотического фактора в активацию водой гастринного аппарата. Роль осмотического фактора в секреции гастрин достаточна велика, но только этим нельзя объяснить весь прирост гипергастринемии, поскольку количество гастрин, выделенное за 1 ч на воду «Нафтуса», превосходит гастринный выброс на дистиллированную воду. Следовательно, в воде «Нафтуса» имеются еще какие-то специфические активаторы секреции гастрин. Представленные выше результаты достаточно определенно свидетельствуют о том, что активными факторами «Нафтуса» являются компоненты ее солевого состава, так как добавление суммы последних к дистиллированной воде или к 154 ммоль/л раствору NaCl резко повышает гастринстимулирующее действие жидкости.

Определенную роль в активности солевого состава воды «Нафтуса», несомненно, играют гидрокарбонатные ионы, частично нейтрализующие кислое содержимое желудка крысы, секретирующего постоянно H^+ . Происходящий в результате этого сдвиг pH в щелочную сторону является пусковым моментом для усиления секреции гастрин [3, 20]. Нельзя исключить участие в этом процессе и других ионов, например магния и кальция, как это было недавно показано [19, 22, 25]. Следует заметить, что роль воды и неорганических ионов, поступающих в желудочно-кишечный тракт, еще мало изучена в плане их действия на функции органов пищеварения.

Заметной активностью обладают и органические компоненты состава воды «Нафтуса». Это видно уже из того, что реакция на нативную «Нафтуса» достоверно меньше, чем на ее солевой аналог. Следовательно, в «Нафтусе» наряду с активаторами содержатся и ингибиторы секреции гастрин, которые легко разрушаются при интенсивном прогреве воды. Этим только можно объяснить большее гастринстимулирующее действие прогретой «Нафтуса», чем нативной.

Итак, совершенно очевидно, что гипоосмотический фактор, солевой и органический состав воды «Нафтуса» оказывают вполне определенное действие на секрецию гормона гастрин в организме. Задача дальнейших исследований — определить химическую природу действующих факторов и механизмы, посредством которых реализуется их эффект.

ACTIVATION OF THE GASTRIN APPARATUS IN RATS BY WATER «NAFTUSSYA» AND ITS SEPARATE COMPONENTS

I. A. Butusova, M. S. Yaremenko, S. V. Ivashivka, T. A. Ilina

The experiments conducted on Wistar rats have revealed that slightly mineralized water «Naftusya» (20 mosm/l) intragastrally administered (0.5 % of the body weight) induces stimulation of gastrin-incretory activity. Artificial salt analog of «Naftusya» increases gastrinemia more pronouncedly. Other test-solutions used in the experiments: distilled water and «Naftusya» subjected to intensive heating (at the temperature of 80 °C for 1 h) which results in decay of thermolabile organic matters induce minimal and maximal (respectively) increase of gastrin concentration in blood as against the native «Naftusya» and its salt analog. Bringing up of the solutions under study to isotony by sodium chloride decreases the hypergastrinemic effect but retains peculiarities of their action on gastrin apparatus. A conclusion can be drawn that salt and organic composition of mineral water «Naftusya» and its hypoosmotic nature are factors which affect gastrinemia. In this case «Naftusya» contains activators and thermolabile inhibitors of gastrin secretion. The latter are destructed during intensive water heating.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Бакурадзе А. Н. О механизмах физиологического действия питьевых минеральных вод // V Респ. съезд курортологов и физиотерапевтов Грузии: Тбилиси, 1983 г.: Тез. докл.— Тбилиси, 1983.— С. 45—49.
2. Бутусова И. А., Яременко М. С., Ивасивка С. В. Влияние минеральной воды «Нафтуса» на секрецию гастрина // Вопр. курортологии.— 1987.— № 1.— С. 20—24.
3. Выгоднер Е. Б. Современное состояние вопроса о действии питьевых минеральных вод и перспективы его дальнейшего изучения // Там же.— 1979.— № 6.— С. 34—40.
4. Данилова И. Н., Шолохов С. В., Зеленина Т. Д. Роль органических веществ в физиологическом действии слабоминерализованной воды «Нафтуса» // Вопросы экспериментальной и клинической курортологии и физиотерапии: Тр. ЦНИИКФ.— М., 1977.— Т. 35.— С. 19—21.
5. Дерябина В. М., Саакян А. Г., Кузнецов Б. Г. и др. Влияние питья минеральной воды Ессентуки № 17 на содержание гастрина в крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Вопр. курортологии.— 1979.— № 6.— С. 40—43.
6. Есипенко Б. Е. Физиологическое действие минеральной воды «Нафтуса». — Киев: Наук. думка, 1981.— 216 С.
7. Ивасивка С. В. Влияние нагрузки минеральной водой «Нафтуса» на эндокринные клетки антрального отдела желудка крысы // Вопр. курортологии.— 1986.— № 6.— С. 55—57.
8. Климов П. К. Пептиды и пищеварительная система.— Л.: Наука, 1983.— 272 с.
9. Кузнецов Б. Г. Новые подходы к изучению механизма действия питьевых лечебных минеральных вод // XIV Всесоюз. конф. по физиологии пищеварения и всасывания: Тернополь, 28—30 мая, 1986 г. Тез. док.— Тернополь; Львов, 1986.— С. 19—20.
10. Кузнецов Б. Г., Саакян А. Г., Осипов Ю. С. и др. Гормональные механизмы действия питьевых минеральных вод при язвенной болезни // Вопр. курортологии.— 1984.— № 6.— С. 1—7.
11. Кузнецов Б. Г., Осипов Ю. С., Саакян А. Г. и др. Ранние эндокринные реакции при приеме минеральной воды // Там же.— 1986.— № 5.— С. 5—11.
12. Махатадзе В. Д. К уточнению методики применения питьевых минеральных вод для лечения больных с повышенной секреторной функцией желудка // V Респ. съезд курортологов и физиотерапевтов Грузии: Тбилиси, 1983 г.: Тез. докл.— Тбилиси, 1983.— С. 113—115.
13. Саакян А. Г., Кузнецов Б. Г., Осипов Ю. С. и др. Влияние минеральных вод на секрецию инсулина, гастрина и гликемию у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у крыс с экспериментальной язвой // Вопр. курортологии.— 1983.— № 6.— С. 6—11.
14. Яременко М. С., Миштурак Т. М., Лахин П. В. Влияние термически обработанной воды «Нафтуса» на желчеобразовательную функцию печени крыс (экспериментальное исследование) // Там же.— 1984.— № 5.— С. 24—26.
15. Яременко М. С., Попович И. Л., Бутусова И. А. Влияние воды «Нафтуса» на кислотосекреторный аппарат желудка у собак // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 5.— С. 538—545.
16. Яременко М. С., Ивасивка С. В., Бутусова И. А. и др. Роль гастроинтестинально-панкреатической гормональной системы в механизме физиологического и лечебного действия воды «Нафтуса» // Санаторно-курортное лечение больных заболеваниями органов пищеварения: Тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф.— Моршин, 1986.— С. 20—21.
17. Ясевич А. П. Исследование химической природы органических веществ и условий их изменения в минеральной воде «Нафтуса»: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.— Ростов н/Д, 1982.— 16 с.

18. Adrian T. E. ... following an ...
19. Behar J., F. ... acid secretio ... P. 442—448.
20. Feurle G. E. ... Wschr.— 197 ...
21. Holst J. J., F. ... sion of gluc ... tion of gas ... P. 297—304.
22. Inoue K., F. ... hormone re ... 1985.— 248.
23. Matsuyama ... city // Horm ...
24. Mielke U. I. ... Klimaheilk.—
25. Peterson W. ... hypergastrin ...
26. Preston D. ... symptoms a ... in functiona ...
27. Smidt-Kesse ... Erkrankung ...
28. Teichmann ... on gastrin ... Surg.— 1979

Ин-т физиолог
АН УССР, Киев

УДК 612.122.94.8:6

Стимуляци
рецепторн
под влияни

И. А. Безверж

Растворимые
иммунорегул
глобулинсвяз
антител пла
было показ
мые тимоци
температуре
или человека
логичным эр
рецепторами
нием проце
эритроцитам

Снижен
цитов при
ОФТ), обл
выделенным
а также
mique «eg
м снижен
дается не
чения и с
там. Цел
ания,
тр