

С. В. Карпинец

Клинико-физиологическое исследование механизма холецистокинетического действия лечебных минеральных вод типа нафтуси

Клініко-фізіологічними дослідженнями механізму холецистокінетичної дії лікувальних мінеральних вод типу нафтусі встановлено, що ця дія обумовлена взаємодією їхніх органічних речовин, зокрема бітумів, із слизовою оболонкою гастро-дуоденальної зони. Ця взаємодія здійснюється за механізмом інтрамурального рефлексу із залученням гуморальних факторів. Про це свідчить послаблення чи усунення ефекту фармакологічними засобами, які переривають роботу інтерохеморецепторів, N - та M -холінорецепторів, β -адренорецепторів, посилення ефекту блокадою α -адренорецепторів, його реверсія неспецифічною стимуляцією адренорецепторів, вивільнення у кров гастрину, глюкагону та інсуліну.

Введение

Несмотря на полувекую практику лечебного применения вод типа нафтуси при хронической гепатобилиарной патологии, основанную на их холеретической и холекинетической активности, целый ряд вопросов, особенно касающихся последнего свойства, остается открытым. Проведенные до сих пор клинико-физиологические исследования эффекта таких вод носят сугубо феноменологический характер: они ограничиваются констатацией явления сокращения желчного пузыря после приема нафтуси [2, 9, 10]. В то же время не установлены факторы, обуславливающие ее холецистокинетическое действие. Предполагается, такими факторами могут быть органические вещества, хотя не выяснены основные звенья нейрогуморального механизма реализации действия этих факторов. Попытка разрешить поставленные вопросы является целью нашей работы.

Методика

Обследованы 180 больных хроническим бескаменным холециститом. Основным предметом исследования служила лечебная минеральная вода нафтуса скважины 21-Н трускавецкого месторождения, считающаяся эталоном для вод этого типа (температура 37–40 °C, объем 150 мл). С целью выявления действующих факторов этой воды использовали следующие тест-растворы: дистиллированная вода; раствор $MgSO_4$ (1 ммоль/л) или $NaHCO_3$ (8 ммоль/л) в дистиллированной воде (концентрации сульфата и бикарбоната в этом растворе аналогичны таковым в минеральной воде скважины 21-Н); приготовленный на дистиллированной воде раствор битумов (0,6 мг/л), выделенных из минеральной воды скважины 21-Н; нативная минеральная вода скважины 21-Н, разведенная дистиллированной водой в 2, 3, 5 и 9 раз; минеральная вода скважины 21-Н, предварительно прогретая при 80 °C в течение 1 ч; минеральная вода скважины 21-Н, хранившаяся при комнатной температуре с доступом воздуха в течение 2 нед; минеральная вода других источников (1-НО, 8-НО, «Юзя», «Гута»), отличающихся по количественному и качественному составу органических веществ [3, 5, 11].

С целью поиска рецепторной зоны пузырного рефлекс проводили опыты с полосканием нафтусей слизистой оболочки рта, введением ее в прямую кишку в виде микроклизм, а также сравнивали эффекты лечебной воды у больных с нормальной и поврежденной слизистой обо-

© С. В. КАРПИНЕЦ, 1992

ISSN 0201-8489. Физиол. журн. 1992. Т. 38, № 1

ина Т. А. Активация гастрино-
выми компонентами // Физиол.
и воды нафтуса. — Киев: Наук.

яние минеральной воды Наф-
бак // Физиол. журн. — 1986. —

оль макроионов воды Нафтуса
ое исследование) // Вопр. ку-

отропный эффект минеральной
ом // Там же. — 1988. — № 6. —

hibition by antral acidification
stroenterol. — 1984. — 19, N 7. —

ffects of oral calcium gluconate
ration in man // Gut. — 1977. —

alcium and magnesium on gast-
in man // Gastroenterology. —

concentration in man // Klin.

— 1970. — 228. — P. 1147–1150.
n bei vagaller stimulierung mit
secretion und der Schleimhaut
P. 303–305.

linisation on lower esophageal
ology. — 1975. — 68, N 5(1). —

of gastrin release: comparison
e preparations // Cellular Basis
A. I. Grossman, M. A. Brasier,

er esophageal sphincter pressu-
J. Gastroenterol. — 1985. — 80,

line blocks antacid-induced hy-
— P. 48–52.

gastric infusion of ethanol and
secretion // Ibid. — 1986 b. — 91,

er L. A dual role of calcium in
mucosa // Amer. J. Physiol. —

andlung von Magen-Darm Er-
305–311.

Материал поступил
в редакцию 20.10.90

Figure 1 consists of two graphs. The left graph shows the percentage of calcium in the diet absorbed over time. The y-axis is labeled '%' and ranges from 20 to 100. The x-axis is labeled with time points: -30, 0, 30, 60, 90. An arrow points to the 0 mark. Two data series are shown: a solid line with circles (labeled '1') and a dashed line with squares (labeled '2'). Series 1 shows a sharp drop from 100% at 0 to approximately 25% at 90. Series 2 remains near 100% throughout. The right graph shows the percentage change in urinary calcium excretion over time. The y-axis is labeled '% Δ' and ranges from -45 to 0. The x-axis is labeled with time points: -30, 0, 30, 60, 90. An arrow points to the 0 mark. Data points are shown for seven subjects (1-7) using different symbols. Most subjects show a significant increase in excretion after treatment, with values ranging from approximately -10% to -40% at 90 minutes.

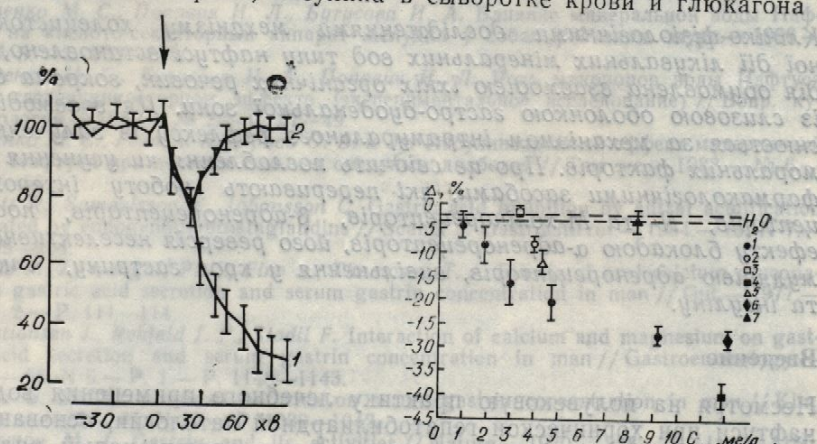


Рис. 2. Холецистокинетический эффект вод типа нафтуса с разным содержанием

О холецистокинетическом эффекте судили по изменению относительного объема желчного пузыря (% исходного). Объем вычисляли по следующей формуле: $V = \pi/6 \cdot L \cdot D^2$, где L — длина пузыря, D — его максимальный диаметр. Размеры пузыря определяли методом ультразвуографии, используя скеннер фирмы «Aloka SSD-118» (Япония).

Результаты

При исследовании различных тест-растворов (таблица) установлено, что ни дистиллированная вода, ни содержащиеся в ней сульфаты и карбонаты неэффективны в отношении уменьшения объема желчного пузыря. В то же время раствор битумов в дистиллированной воде воспроизводит холецистокинетический эффект нафтуся.

после 2-недель-
6 — скважина «
видно, что нафт-
ческих веществ
цистокинетическ
же скважины 2
нения содержащ
ются и более с
внимания два об
у воды источник
воде органическ
ного хранения, н
ского углерода.

Ни полоска кишку в виде пузыря у 20 чел. 14 больными хроническими оболочками гастродуоденальными 14 больными с фиброгастродуоденальными 2-й группы сокращения в 1-й группе. Холецистокистэктомия у 21-Н у 50 пациентов одного чения:

В результате нафтуси без ее действия черноволнено, что нафтуси более чем 9 раз, обзидан — ливает его более 9 больных из 10

Холецистокини
исследуемых

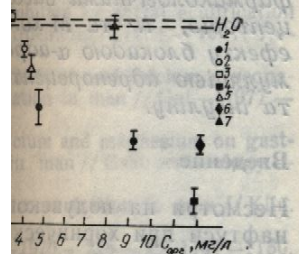
Нафтуса
Дистиллиров
Приготовлен
ной воде рас
 MgSO_4 (1
 NaHCO_3 (1
битумов н

При исследовании установлено, что при введении глюкагона $\pm 8\%$ глюкагона

Обсуждение

В результате к
наличие у лечеб
сти, которая, впи

за элементов рефлектор-
ым назначали различные
ин (30,0 мл), бензоген-
г), фентоламин (25 мг),
го звена пузырного реф-
или по изменению содер-
ке крови и глюкагона в



пузыря до и после приема
уси с разным содержанием

методом с использовани-
Diagnostics» (Герма-

по изменению относи-
ого). Объем вычисляли
-длина пузыря, D —его
целяли методом ультра-
SD-118» (Япония).

цествляли методом пря-

ена динамика сокраще-
60—90 мин после прие-
ть холецистокинетичес-
ой пищи, а во-вторых,
нки этого действия в
максимальное сокраще-
после приема нефти,
ов (таблица) установ-
ающиеся в ней сульфа-
ньшения объема желч-
дистиллированной воде
фуси.

ны 21-Н дистиллиро-
ный эффект от 28 % $\pm$
р, в 5 раз — до 8 % $\pm$
личалось от эффекта
21-Н, нативная мине-
е термообработки; 3—

после 2-недельного хранения; 4 — скважина 1-НО; 5 — скв. 8-НО; 6 — скважина «Гута»; 7 — источник «Юзя»). Из этого же рисунка видно, что нефтуса других скважин с большим содержанием органических веществ (скважина 1-НО, «Гута») оказывает и больший холецистокинетический эффект, и наоборот, воды скважины 8-НО, а также скважины 21-Н после термической обработки и длительного хранения содержащие меньшее количество органических веществ, являются и более слабыми холекинетиками. Вместе с тем, заслуживают внимания два обстоятельства: отсутствие холецистокинетических свойств у воды источника «Юзя», несмотря на значительное содержание в этой воде органических веществ, и у воды скважины 21-Н после 2-недельного хранения, несмотря на неполное исчезновение при этом органического углерода.

Ни полоскание нефтусей полости рта, ни введение ее в прямую кишку в виде микроклизм существенно не изменяло объема желчного пузыря у 20 человек. При сравнении эффекта приема воды нефтуси 14 больными хроническим холециститом без повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (1-я группа) с эффектом приема 14 больными с воспалением слизистой оболочки, документированным фиброгастродуоденоскопией (2-я группа), установлено, что у больных 2-й группы сокращение желчного пузыря составляет лишь 39 % сокращения в 1-й группе.

Холецистокинетический эффект (% исходного) нефтуси скважины 21-Н у 50 пациентов после предварительного введения каждым 10 пациентам одного из фармакологических средств имеет следующие значения:

Новокаин (1 %-ный раствор)	—	44 $\pm$ 13
Бензогексоний (10 мг)	—	21 $\pm$ 9
Атропин (1 мг)	—	11 $\pm$ 5
Обзидан (40 мг)	—	15 $\pm$ 7
Фентоламин (25 мг)	—	209 $\pm$ 24

В результате сравнения действия нативной минеральной воды типа нефтуси без предварительного приема фармакологических средств, ее действия через 10 мин после приема у одних и тех же людей, установлено, что новокаин ослабляет холецистокинетический эффект нефтуси более чем в 2 раза, бензогексоний — почти в 5 раз, атропин — в 9 раз, обзидан — почти в 7 раз, тогда как фентоламин, напротив, усиливает его более чем в 2 раза. Предварительный прием адреналина у 9 больных из 10 реверсирует сжатие пузыря в расширение.

Холецистокинетический эффект нефтуси скважины 21-Н и некоторых исследуемых тест-растворов

Модельная жидкость	Число боль- ных	Доля уменьшения объема желчного пузыря, % исходного
Нафтуса	18	—8 $\pm$ 2
Дистиллированная вода	10	—3,3 $\pm$ 0,6
Приготовленные на дистиллирован- ной воде растворы:		
MgSO ₄ (1 ммоль/л)	10	—0,8 $\pm$ 1,0
NaHCO ₃ (8 ммоль/л)	9	—1,6 $\pm$ 1,0
битумов нефтуси	10	—33 $\pm$ 3

При исследовании гуморального звена пузырного рефлекса обнаружено, что прием нефтуси стимулирует высвобождение в кровь гастрина, глюкагона и инсулина, а именно гастрин в среднем на 30 % $\pm$ $\pm$ 8 % глюкагона на 17 % $\pm$ 8 % и инсулина в 3 раза.

Обсуждение

В результате клинко-физиологических исследований подтверждено наличие у лечебных вод типа нефтуси холецистокинетической активности, которая, впрочем, умеренна, если сравнивать с таковой при прие-

ме смешанной пищи, по мере уменьшения объема желчного пузыря и продолжительности его сокращения. Впервые получены прямые доказательства обусловленности холецистокинетического эффекта этого типа минеральных лечебных вод влиянием содержащихся в них органических веществ, в частности битумов. Об этом свидетельствуют следующие факты:

— неэффективность дистиллированной воды и эффективность растворов, моделирующих нафтусю по содержанию некоторых ее основных компонентов (соли сульфата, бикарбоната);

— воспроизведение эффекта водным раствором битумов, извлеченных из нафтуси;

— закономерное ослабление эффекта нативной минеральной воды при разведении ее дистиллированной водой, т. е. при снижении концентрации органических веществ в ней;

— наличие определенной положительной связи между содержанием в воде разных водозаборов органического углерода ($C_{орг}$) и ее эффектом.

Так, в воде скважины 8-НО содержание $C_{орг}$ составляет 36 % такового воды скважины 1-НО, а ее эффект — соответственно 31 %; для скважины 21-Н эти цифры по сравнению с таковыми скважины 1-НО составляют 78 и 68 % соответственно. Термическая обработка воды снижает содержание в ней $C_{орг}$ до 31 % [12], а ее эффект — до 36 %. Вместе с тем, при 2-недельном хранении воды скважины 21-Н содержание в ней $C_{орг}$ снижается до 30 % исходного [12], тогда как ее эффект — до 18 %. А вода источника «Юзя», практически не отличающаяся от вод типа нафтуси других источников по минеральному и органическому составу [3, 12], совершенно лишена холекинетических свойств. Следовательно, эффект связан не только с количеством органических веществ в воде, но и их качественным составом. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. Здесь же отметим, что вода источника «Юзя» и воды типа нафтуси, подвергнутые различным денатурирующим воздействиям, существенно отличаются от нативных вод этого типа и по ряду других свойств [4, 11].

На основании полученных результатов механизм реализации действия органических веществ на сокращение желчного пузыря представляется в виде интрамурального рефлекса с гуморальным звеном. На первом этапе органические вещества воздействуют на интерохеморецепторы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, вероятнее всего, антрально-дуоденальной его зоны. Об этом свидетельствует ослабление эффекта после анестезии слизистой оболочки новокаином. Импульсы от интерохеморецепторов возбуждают чувствительный интрамуральный холинергический нейрон, от которого, в свою очередь, возбуждение передается на N-холинорецепторы эффекторного холинергического нейрона. Последний через M-холинорецепторы возбуждает расположенные в антрально-дуоденальной слизистой оболочке эндокринные клетки, высвобождающие полипептидные гормоны, которые через кровоток достигают гладкомышечных клеток желчного пузыря и вызывают их сокращение. В пользу изложенного свидетельствуют результаты наших исследований об ослаблении или устранении холецистокинетического эффекта нафтуси на фоне блокады N-холинорецепторов бензогексонием или M-холинорецепторов атропином, а также литературные данные об устранении гастрин- и инсулинопотворного эффектов нафтуси у собак новокаином или атропином [11].

Известно, что холецистокинин-панкреозимин является основным, но не единственным медиатором сокращения желчного пузыря. Эту функцию выполняют и другие полипептиды, в частности, гастрин и глюкагон [6, 13]. Инсулин же является индикатором высвобождения в кровь полипептидов семейства секретина и гастрина, в том числе холецистокинин-панкреозимина [6]. Следовательно, имеющихся в литературе данных и полученных нами результатов вполне достаточно для

заключения о существовании инициированного

Сужение желчного пузыря α -адренорецепторами на фоне неселективной также не поддается о при действии нафтуси возбуждается адренергическая стимуляция рас сама вода обладает с ленными наличием в действуют холецистокининов компонентов нафтуси, в ча

S. V. Karpinets

CLINICAL-PHYSIOLOGICAL EFFECT OF CHOLECYSTOKINETIC WATERS OF NAFTUSYA T

It is stated that the cholecystokinin effect of Naftusya water is due to the interaction of its organic components with the parietal cells of the gastroduodenal zone, which leads to the release of humoral factors. It is indicated that the effect is due to the interruption of the work of the receptors; intensification of the effect is observed by nonselective stimulation of the receptors into blood.

Medical Institute, Ministry of Health of the Ukraine, Ivano-Frankivsk

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гавдяк М. В., Ясевич А. Курортология и физиотерапия. — Киев, 1980. — 20 с.
2. Голосай Н. Ф. Влияние минеральной воды на образование и выделение желчи. — Киев, 1980. — 20 с.
3. Гринберг М. В., Харчук В. П. Природа органических веществ минеральной воды «Нафтуса». — Киев, 1981. — 216 с.
4. Есипенко Б. Е. Физиология человека. — Киев, 1981. — 216 с.
5. Ивасюк С. В., Ясевич А. Воды «Гута». II. Актуальный обзор. — Киев, 1981. — 25 с.
6. Климов П. К. Пептиды. — Киев, 1981. — 25 с.
7. Куркудым Ф. Е. О некоторых свойствах минеральной воды «Гута». — Киев, 1981. — 10 с.
8. Монцевичюте-Эритене Е. Влияние минеральной воды на сокращение желчного пузыря у собак. — Киев, 1981. — 76—79 с.
9. Саратовский В. Г. Влияние минеральной воды на сокращение желчного пузыря у собак. — Киев, 1981. — 24 с.
10. Соколовский А. Н., Байдак В. П. Влияние минеральной воды на кислотность желудка и желчного пузыря. — Киев, 1981. — 16 с.
11. Физиологические основы действия минеральной воды «Нафтуса». — Киев, 1981. — 16 с.
12. Ясевич Л. П. Исследования о влиянии минеральной воды на сокращение желчного пузыря. — Киев, 1981. — 16 с.
13. Cox K. L., Rosenquist C. Human secretin with cause of the effect. — P. 3023—3029.

Ивано-Франк. мед. ин-т
М-ва охраны здоровья Украины

ISSN 0201-8489. Физиол.

ыема желчного пузыря и
получены прямые дока-
ского эффекта этого ти-
ржащихся в них органи-
свидетельствуют следу-

ды и эффективность ра-
нию некоторых ее основ-
);
пором битумов, извлечен-
ивной минеральной воды
т. е. при снижении кон-

связи между содержани-
углерода ($C_{орг}$) и ее эф-

$C_{орг}$ составляет 36 % та-
ответственно 31 %; для
ковыми скважины 1-НО
ическая обработка воды
а ее эффект — до 36 %.
ы скважины 21-Н содер-
о [12], тогда как ее эф-
практически не отличаю-
з по минеральному и ор-
ишена холекинетических
лько с количеством орга-
м составом. Этот вопрос
тим, что вода источника
различным денатурирую-
т нативных вод этого

еханизм реализации дей-
желчного пузыря пред-
с гуморальным звеном.
ействуют на интерохоме-
ежного тракта, вероятнее
том свидетельствует ос-
ой оболочки новокаином.
ют чувствительный инт-
орого, в свою очередь,
ы эффекторного холинер-
орецепторы возбуждает
изистой оболочке эндо-
идные гормоны, которые
еток желчного пузыря и
ного свидетельствуют ре-
или устранении холеци-
блокады N-холинорецеп-
ов атропином, а также
и инсулиникректорного
тропином [11].

мин является основным,
желчного пузыря. Эту
в частности, гастрин и
сатором высвобождения в
астролина, в том числе хо-
льно, имеющих в лите-
ров вполне достаточно для

заклучения о существовании гуморального звена в пузырьном рефлекс, инициированном приемом нафтуси.

Сужение желчного пузыря после приема нафтуси на фоне блокады α -адренорецепторов фентоламином и реверсия его в расширение на фоне неселективной стимуляции адренорецепторов адреналином также не поддается однозначной интерпретации. По одной гипотезе, при действии нафтуси на хеморецепторы слизистой оболочки желудка возбуждается адренергический нейрон, который через α -адренорецепторы стимулирует расширение желчного пузыря. По другой гипотезе, сама вода обладает симпатомиметическими свойствами [7], обусловленными наличием в ее составе катехоламинов [1], которые противодействуют холецистокинетическому эффекту других органических компонентов нафтуси, в частности, битумов.

S. V. Karpinets

CLINICAL-PHYSIOLOGICAL STUDIES IN THE MECHANISM OF CHOLECYSTOKINETIC ACTION OF CURATIVE WATERS OF NAFTUSYA TYPE

It is stated that the cholecystokinetic action of curative waters of Naftusya type is due to the interaction of its organic substances, particularly bitumens, with mucous membrane of gastroduodenal zone by the intramural reflex mechanism with participation of humoral factor. It is indicated by attenuation or suppression of the effect by pharmacons interrupting the work of interchemoreception, N- and M-cholinoreceptors, β -adrenoreceptors; intensification of the effect by blockade of α -adrenoreceptors; its reversion by nonselective stimulation of adrenoreceptors; release of gastrin, glucagon and insulin into blood.

Medical Institute, Ministry of Public
Health of the Ukraine, Ivano-Frankovsk

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гавдяк М. В., Ясевич А. П. Выявление катехоламинов в водах типа «Нафтуся» // Курортология и физиотерапия. — 1988. — Вып. 21. — С. 20—21.
2. Голосай Н. Ф. Влияние основных питьевых минеральных вод курорта Трускавец на образование и выделение желчи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Львов, 1972. — 20 с.
3. Гринберг М. В., Харчук Н. А., Петриковская М. Е. и др. Исследование химической природы органических веществ минеральной воды «Нафтуся» // Состав и свойства минеральной воды «Нафтуся». — Киев: Наук. думка, 1978. — С. 49—77.
4. Есипенко Б. Е. Физиологическое действие минеральной воды «Нафтуся». — Киев: Наук. думка, 1981. — 216 с.
5. Ивасивка С. В., Ясевич А. П., Гавдяк М. В. и др. Склад та властивості мінеральної води «Гута». II. Актуальні питання санаторно-курортного лікування. Мат. науч.-пр. конф., посвящ. 25-літтю базового санаторія «Сонячне Закарпаття» і 45-літтю Ужгород. ун-та. — Ужгород, 1990. — С. 37—39.
6. Климов П. К. Пептиды и пищеварительная система. — Л.: Наука, 1983. — 272 с.
7. Куркудям Ф. Е. О некоторых биологически активных веществах воды «Нафтуся» // Науч. конф., посвящ. 100-летию со дня выхода в свет труда И. М. Сеченова «Рефлексы головного мозга»: Тез. докл. (Одесса, 16—18 декабря 1963 г.). — Одесса, 1963. — С. 76—79.
8. Монцевичюте-Эритене Е. В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Пат. физиология. — 1964. — № 4. — С. 71—78.
9. Саратовский В. Г. Влияние минеральных вод курорта Трускавец на функцию желчного пузыря у больных холециститом // Врачеб. дело. — 1967. — № 2. — С. 22—24.
10. Соколовский А. Н., Байкалов Л. К. Влияние минеральных вод источника «Нафтуся» на кислотность желудочного сока, двигательную и эвакуаторную функцию желудка и желчного пузыря // Вопр. курортологии. — 1965. — № 4. — С. 312—315.
11. Физиологические основы лечебного действия воды «Нафтуся» / Яременко М. С., Ивасивка С. В., Попович И. Л. и др. — Киев: Наук. думка, 1989. — 144 с.
12. Ясевич Л. П. Исследование химической природы органических веществ и условий их изменения в минеральной воде «Нафтуся»: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Ростов н/Д, 1982. — 16 с.
13. Cox K. L., Rosenquist G. L., Iwahashi-Hasada C. K. Noncholecystokinin peptides in human secum which cause gallbladder contraction // Life Sciences. — 1982. — 31, N 26. — P. 3023—3029.

Ивано-Франк. мед. ин-т
М-ва охраны здоровья Украины

Материал поступил
в редакцию 30.07.91