

**ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

**ЯРЫМОВА ИННА АЛЕКСАНДРОВНА**

**МИНЕРАЛЬНАЯ ВОДА КАК РЕГУЛЯТОРНЫЙ ФАКТОР  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДКА ПРИ  
ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ**

03.00.13 – физиология

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук,  
профессор В.И. Гриднева

Томск – 2003

## Список сокращений

- АДГ - антидиуретический гормон
- АКТГ - адренкортикотропный гормон
- АТФ - аденозинтрифосфат
- ВИП - вазоактивный интестинальный пептид
- ГАМК - гамма-аминомасляная кислота
- ГГНС - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
- ГИП - гастрингибирующий пептид
- ГЭП-система - гастроэнтеропанкреатическая система
- ДПК - двенадцатиперстная кишка
- ЖИП - желудочный ингибирующий пептид
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- ИС - иммобилизационный стресс
- КА - катехоламины
- КРФ - кортикотропин-рилизинг фактор
- ПГЕ<sub>2</sub> - простагландин E<sub>2</sub>
- ПСНС - парасимпатическая нервная система
- САС - симпатоадреналовая система
- СПП - сиалогликопротеины
- СЛС - стресс-лимитирующие системы
- СНС - симпатическая нервная система
- СРС - стресс-реализующие системы
- цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
- цГМФ - циклический гуанилатмонофосфат
- ЦНС - центральная нервная система
- $M \pm m$  - среднее значение по количеству проведенных опытов для каждой переменной  $\pm$  стандартная ошибка среднего
- $p$  - достигнутый уровень значимости статистического критерия
- $r_s$  - коэффициент корреляции Спирмана

Введение.....	6
1. Обзор литературы.....	13
1.1. Минеральная вода как природный регуляторный фактор.....	13
1.1.1. Общая характеристика минеральной воды.....	13
1.1.2. Механизм действия минеральных вод на органы пищеварения....	16
1.1.3. Физиологическая роль основных элементов минеральной воды...21	
1.1.4. Минеральные воды Хакасии и бальнеологическая характеристика озера Шира.....	26
1.2. Стресс как неспецифическая реакция организма.....	30
1.2.1. Механизм действия стресса.....	33
1.2.2. Лимитирующие системы стресса: центральные и периферические.....	36
1.2.3. Стрессорное повреждение желудка и последствия стресса для организма.....	40
2. Материалы и методы их обработки.....	47
2.1. Характеристика экспериментальных животных и общая структура физиологического эксперимента.....	47
2.2. Методы исследований секреторной и экскреторной функций желудка.....	49
2.2.1. Определение величины рН желудочного сока и активности ионов водорода.....	49
2.2.2. Биохимический метод определения протеолитической активности желудочного сока.....	50
2.2.3. Определение содержания фукозы в желудочном соке.....	51
2.2.4. Определение концентрации эндогенного аммиака в желудочном соке.....	52
2.3. Методы оценки стрессированности экспериментальных животных.....	53
2.3.1. Определение 11-оксикортикостероидов в плазме крови по	

их флуоресценции в серноспиртовом реактиве.....	53
2.3.2. Подсчёт общего количества лейкоцитов.....	55
2.3.3. Подсчёт лейкограммы (определение лейкоцитарной формулы)....	55
2.4. Применяемые методы статистического анализа экспериментальных данных.....	56
2.4.1. Проверка на нормальность и анализ экстремальных наблюдений.....	56
2.4.2. Дисперсионный анализ и непараметрические критерии.....	57
2.4.3. Корреляционный анализ.....	58
3. Результаты собственных исследований и их обсуждение .....	59
3.1. Влияние минеральной воды при разовом и курсовом введениях на секреторную и экскреторную функции желудка собак.....	59
3.2. Влияние иммобилизационного стресса на гормональные проявления стресс - реакции и показатели периферической крови у собак .....	80
3.2.1. Изменение уровня кортикостероидов в плазме крови.....	80
3.2.2. Изменение общего числа лейкоцитов и их отдельных морфологических форм в периферической крови.....	82
3.3. Влияние иммобилизационного стресса на функциональные показатели секреции и экскреции желудка собак при разовом и курсовом введениях водопроводной воды.....	87
3.4. Минеральная вода как природный фактор воздействия на функциональ- ную активность желудка стрессированных животных при разных условиях ее введения относительно иммобилизационного стресса.....	110
3.4.1. Влияние минеральной воды разового введения после иммобили- зационного стресса на секреторную и экскреторную функции желудка.....	111
3.4.2. Влияние минеральной воды курсового введения до иммобилиза- ционного стресса на секреторную и экскреторную функции желудка .....	129

Заключение.....	159
Выводы.....	180
Список использованной литературы.....	182
Приложение.....	219

*Актуальность проблемы.* Интерес к проблеме стресса и стрессустойчивости обусловлен происходящим расширением сферы деятельности человека, часто протекающих в экстремальных и сверхэкстремальных условиях. Созданные цивилизацией и научно-техническим прогрессом гиподинамия и гипокинезия отрицательно влияют на системы кровообращения, дыхания, пищеварения, обмен веществ, нервные и гуморальные регуляторные механизмы, что непременно ведут к снижению реактивности организма и развитию стресса (Апчел В.Я., Цыган В.Н., 1999; Мюлленайзен Б., 1993; McEwen Bruce S., 2000).

Известно, что интегральная реакция организма в ответ на действие стрессора формируется одновременно протекающими стрессорными, гомеостатическими и адаптивными реакциями (Селье Г., 1960). При чрезмерном действии стресса или неполноценности какого-либо звена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, отвечающей на раздражитель, может произойти срыв адаптации и, тогда стресс-реакция трансформируется в источник органических и системных нарушений (Меерсон Ф.З., 1993).

Это позволяет рассматривать стресс в качестве одного из важнейших звеньев патогенеза основных заболеваний, в том числе и поражений ЖКТ, который испытывает на себе действие стресс-факторов в полном объеме (Гуска Н.И., 1990; Перцов С.С., 1995; Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А., 1991; Филаретов А.А. и др., 1994). Не случайно Г. Селье избрал ЖКТ индикатором стресса, а желудок - одним из главных его органов-мишеней (Селье Г., 1960, 1972, 1982).

Поэтому так важен поиск методов и средств повышения резистентности к экстремальным воздействиям и ограничение стрессорных повреждений наиболее уязвимых органов. Данная проблема требует в настоящее время самого пристального внимания исследователей, как в теоретическом, так и в прикладном аспекте.

Значимость данного направления для физиологии и гастроэнтерологии определяется тем, что этиология и патогенез негативных последствий стрессорного воздействия на желудочно-кишечный тракт остаются все еще малоизучен-

ными. Усиленно продолжается разносторонний поиск новых средств искусственного, а особенно природного происхождения в плане повышения стресс-устойчивости и предотвращения стрессорных повреждений органов. Полноценная адаптация к чрезвычайным факторам определяется индивидуальной резистентностью организма, возрастом и функциональным состоянием эндогенных стресс-лимитирующих систем (СЛС) (Ашмарин И.П. и др., 1996; Гаркави Л.Х. и др., 1990, 1998; Меерсон Ф.З., 1981, 1985, 1986, 2001).

Согласно концепции Меерсона Ф.З. (1981), в организме существует две группы СЛС: центральные, к которым относятся ГАМК-ергическая, серотонинергическая, дофаминергическая и пептидергическая системы; и периферические, представленные системами антиоксидантов, простагландинов, адениннуклеотидов, NO-системой и системой цитокинов. Имеются научные публикации (Иордан А.Н., 1998; Меерсон Ф.З., 1981; Павлова В.И., 1990), свидетельствующие о том, что активация центральных и периферических СЛС является фактором, защищающим органы-мишени от стрессорного повреждения, причем, аналогичного эффекта можно добиться и введением в организм метаболитов этих систем.

Наряду с эндогенными СЛС имеется ряд экзогенных факторов, способных ограничивать стресс-реакцию и предотвращать развитие повреждений висцеральных органов. К ним относятся определенные группы веществ, названные адаптогенами, биостимуляторы растительного и животного происхождения (элеутерококк, пантокрин, аралия, подорожник, мумие, прополис, женьшень и др.) (Апчел В.Я., Цыган В.Н., 1999; Гаркави Л.Х. и др., 1990, 1998; Пахомова В.М., 2000).

Особое внимание всегда уделялось *минеральным водам*, как эффективному средству профилактики и лечения многих заболеваний, в основном ЖКТ.

К целебным природным богатствам в настоящее время относятся и минеральные озера Хакасии. Наиболее крупные их них: Шира, Белё, Черное, Таганское, Тус. Так, научно подтверждено и установлено благоприятное воздействие минеральных вод вышеупомянутых водоёмов на органы пищеварения. Сегодня на курорте “*Озеро Шира*” успешно лечат заболевания ЖКТ, печени, поджелудочной железы (Кривошеев А.С., Хасанов А.П., 1990).

В последнее время в ряде работ (Колесников О.Л. и др., 2002; Королев Ю.Н., 1998; Полушина Н.Д., Фролков В.К., 1990; Хинчагов Б.П. и др., 1998; Шепотиновский В.И. и др., 1989) отмечается не только воздействие минеральной воды на нормализацию и улучшение функциональной деятельности желудка. Также отражается ее влияние на изменение активности гастроэнтеропанкреатической системы (ГЭП) и общего гормонального фона, проявляющегося в увеличении уровня серотонина, инсулина, опиоидов, глюкагона, гастрина в крови, что может говорить о повышении резистентности организма не только к действию язвотенных факторов, но и проявлению общего профилактического эффекта, который далеко выходит за рамки пищеварительной системы (Картазаева В.А., 1994; Королев Ю.Н., 1998; Полушина Н.Д., 1991; Полушина Н.Д. и др., 1994; Полушина Н.Д., Фролков В.К., 1990).

Имеется только одна работа Колесникова О.Л. (2001, 2002) о возможности минеральной воды ограничивать стресс-реакцию организма, отменяя гематологические проявления стресса. Абсолютно отсутствует информация о предполагаемом реабилитирующем и/или протекторном влиянии минеральных вод на функции желудка, как одного из главных органов-мишеней стресса, при стрессорном воздействии.

Не совсем ясна роль минеральных элементов в прямом и опосредованном (через активацию периферических и центральных СЛС) влиянии на изменение функциональной активности желудка, направленных на срочную адаптацию к стрессорным факторам. Как изменяются функции желудка при введении ширинской воды до и после иммобилизационного стресса. Какой эффект минеральной воды будет проявляться сильнее: реабилитирующий или протекторный. Как это будет протекать в динамике секреторного процесса в течение всей серии эксперимента. На все эти вопросы и предстоит нам ответить.

На основании анализа текущего состояния проблемы сформировалась *цель данной работы*, которая заключалась в выяснении возможностей ограничения и/или предотвращения развития стрессорных функциональных отклонений желудка при действии минеральной воды озера Шира Хакасии.

Для достижения поставленной цели решались следующие *задачи*:



1. Изучить влияние минеральной воды озера Шира до и после иммобилизационного стресса (ИС) на уровень кортикостероидов в плазме и общее число лейкоцитов периферической крови собак.

2. Исследовать влияние минеральной воды при разовом введении после ИС на секреторную и экскреторную функции желудка в разные фазы желудочного пищеварения в развитии его адаптационных реакций к воздействию.

3. Выяснить возможный протекторный эффект курсового введения в течение 10 дней минеральной воды озера Шира до ИС на показатели функциональной активности желудка в предотвращении стрессорного повреждения в динамике желудочного пищеварения.

4. Изучить влияние минеральной воды озера Шира в разведении 1:1 минерализацией 9,2 г/л в дозе 5 мл/кг температурой 21 °С на секреторную и экскреторную функции желудка собак в разные фазы желудочного пищеварения в зависимости от условий введения воды: разового и курсового.

*Научная новизна.* Впервые выявлено, что минеральная вода озера Шира, введенная в желудок собак до и после иммобилизационного стресса (ИС), приводит к уменьшению уровня кортикостероидов в плазме и восстанавливает картину крови, характерную для физиологических условий: уменьшается общее число лейкоцитов, количество нейтрофилов, увеличивается содержание лимфоцитов.

Впервые установлено, что введение минеральной воды после ИС способствует развитию адаптационных реакций желудка путем снижения негативных эффектов стрессорного воздействия. Выявлены нормализация защитного фактора желудочного сока и уменьшение агрессивных составляющих, проявляющиеся возвращением значений показателей секреторной функции желудка к контрольному уровню.

Впервые показано влияние курсового введения минеральной воды озера Шира до ИС на развитие адаптационных реакций со стороны желудка, направленных на угнетение агрессивных и увеличение защитных составляющих желудочного секрета. Это позволяет расценивать действие данного природного фактора как протекторное в предотвращении стрессорных повреждений желудка.

При разовом и курсовом введениях минеральной воды изменения в активности ионов водорода и протеолитической активности отмечены в нервную и желудочную фазы пищеварения относительно стресса. Изменения объема желудочного сока под действием минеральной воды после ИС зафиксированы в нервную, а до ИС и в желудочную фазы пищеварения.

Установлено, что минеральная вода озера Шира в разведении 1:1 минерализацией 9,2 г/л в дозе 5 мл/кг температурой 21 °С как разового, так и курсового введения, приводит к усилению слизиобразования, причем данный эффект при курсовой минеральной воде проявляется в среднем в 1,5 раза сильнее. Разовый прием минеральной воды уменьшает активность ионов водорода, протеолитическую активность в нервную и химическую фазы пищеварения; курсовой – увеличивает активность пепсинов в химическую фазу на фоне повышения объема желудочного сока.

Полученные результаты позволяют отнести *минеральную воду в систему экзогенных стресс-лимитирующих факторов*.

*Практическая ценность.* Полученные данные существенно расширили и углубили знания о влиянии минеральной воды озера Шира Хакасии в разведении 1:1 минерализацией 9,2 г/л в дозе 5 мл/кг температурой 21 °С на функциональную активность желудка в зависимости от условий ее введения (разового и курсового).

Настоящая работа вносит вклад в развитие представлений о механизмах и путях действия в организме минеральных элементов, присутствующих в широкой воде, их влиянии на изменение секреторной и экскреторной функций желудка путем местного воздействия на желудочные железы и через активацию периферических и центральных СЛС, способствующих адаптационной защите слизистой желудка при влиянии на организм 18-часового иммобилизационного стресса.

Результаты имеют как теоретический, так и практический интерес, поскольку позволяют яснее понять перспективное и своевременное использование чуда природы – минеральной воды для сглаживания и предотвращения стрессорных повреждений висцеральных органов, в частности желудка.

Результаты проведенной работы дают возможность разработать наиболее оптимальную, физиологичную методику приема минеральной воды в зависимости от условий ее введения для правильного, корректного использования данного природного фактора в лечении и предотвращении многих заболеваний, в особенности органов пищеварения, в курортно-санаторных учреждениях.

Использование минеральной воды в качестве профилактического и лечебного средства не только в отношении различных патологий, но и непосредственно в ликвидации стрессорных негативных эффектов, является общедоступным, естественным, перспективным фактором.

Основные положения работы могут быть использованы в качестве теоретической основы для прикладных исследований в научно-практических учреждениях, занимающихся проблемами профилактики и коррекции функционального состояния организма при воздействии на него длительной иммобилизации, а также повышения резистентности организма и его систем. Материалы диссертационной работы используются на лекциях общего курса «Физиология человека и животных» и спецкурса «Трофология» на кафедре физиология человека и животных биолого-почвенного факультета Томского государственного университета.

*Основные положения, выносимые на защиту:*

1. Минеральная вода озера Ши́ра при введении в желудок после иммобилизационного стресса (ИС) способствует реабилитирующему влиянию на слизистую оболочку желудка путем изменения его функций: нормализуется секреция слизи и желудочного сока, угнетается кислотность и протеолитическая активность.

2. Минеральная вода озера Ши́ра при курсовом введении до ИС способствует развитию адаптационно-протекторного действия данного природного фактора на слизистую оболочку желудка, проявляющегося в изменении соотношения агрессивных и защитных факторов желудочного сока в сторону усиления последних.

3. Минеральная вода, введенная в желудок собак при физиологических условиях, усиливает процессы слизиобразования, причем при курсовом приеме в 1,5 раза сильнее. Разовое введение минеральной воды после ИС нормализует секрецию желудка, возвращая значения показателей функций к контрольному уров-

ню. Курсовое введение до ИС еще и усиливает защиту желудка, увеличивая количество видимой слизи и экскрецию эндогенного аммиака с желудочным соком.

4. Разовое и, в особенности курсовое, использование минеральной воды озера Шира при иммобилизационном стрессе приводит к уменьшению концентрации 11-оксикортикостероидов в плазме крови и отмене гематологических проявлений стресса: уменьшается общее число лейкоцитов, количество нейтрофилов, увеличивается содержание лимфоцитов.

*Апробация работы.* Основные материалы диссертации докладывались и обсуждались на различных научных мероприятиях регионального, общероссийского и международного уровней: на межрегиональной научной конференции Сибири и Дальнего Востока, посвященной 150-летию со дня рождения академика Ивана Петровича Павлова (Томск, 25-26 ноября 1999); IV межвузовской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь, наука и образование: проблемы и перспективы» (Томск, 24-29 апреля 2000); International Conference ESFEA 2001 "Environment of Siberia, the Far East, and the Arctic" (Tomsk, Russia September 5-8, 2001) (международной конференции «Экология Сибири, Дальнего Востока и Арктики» (Томск, 5-8 сентября 2001)); 9-ой научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 27-28 сентября 2001); всероссийской конференции, посвященной памяти и 95-летию со дня рождения В.А. Пегеля (Томск, 18-19 декабря 2001); IV Съезде Физиологов Сибири (Новосибирск, 2-5 июля 2002); 10-ой научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, сентябрь 2002).

*Публикации.* По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из которых 4 в центральной печати.

*Объем и структура работы.* Диссертация изложена на 218 страницах машинописного текста и состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных экспериментальных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка использованной литературы, включающего 345 отечественных и 60 зарубежных источников, приложения. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 12 таблицами.

## 1. Обзор литературы

### 1.1. Минеральная вода как природный регуляторный фактор

#### 1.1.1. Общая характеристика минеральной воды

Чистой воды в природе не бывает, она всегда содержит определенное количество растворенных в ней солей, газов и органических соединений. К настоящему времени в ней обнаружены практически все элементы таблицы Д.И. Менделеева. Вследствие этого вода в природе многолика как ничто другое и обладает самыми разнообразными свойствами, в том числе и лечебными (Гаранин А.Е., 1991; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

*Минеральные воды* – природные подземные воды, содержащие в повышенных концентрациях минеральные, органические вещества, газы и обладающие какими-либо специфическими свойствами: реакцией среды, радиоактивностью, температурой (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

“Своеобразие лечебного действия минеральных вод связано с особенностями их происхождения. Они образуются в недрах Земли в таких условиях, которые еще до сих пор не созданы искусственно в лаборатории. Большое давление, отсутствие света, температурные условия, насыщенность газами, соприкосновение с различными породами земли, которые содержат редкие металлы – все это отражается на свойствах воды, ее составе...” (Александров В.А., 1941). Благодаря этим особенностям минеральные воды оказывают на организм человека лечебное действие. Они образуются в результате тесно взаимосвязанных геохимических процессов выщелачивания, растворения солей и ионного обмена в системе “вода - природа”.

По происхождению и условиям формирования выделяют глубинные и поверхностные минеральные воды. Первые формируются в результате размыва водами наземного океана твердых горных пород, из которых слагаются наружные части земной коры. В формировании последних участвуют процессы фильтрации, просачивающихся в Землю поверхностных вод осадочными поро-

дами (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Гаранин А.Е., 1991; Робакидзе А.Д. и др., 1983; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

К основным количественным критериям оценки лечебных минеральных вод, определяющих их биологическое и терапевтическое действие, относятся: общая минерализация, ионный состав, содержание углекислого газа, сульфидов, биологически активных компонентов, радиоактивность, содержание органических веществ, реакция среды (рН), температура.

*Общая минерализация воды* – сумма всех анионов, катионов и недиссоциированных молекул, выраженная в граммах на литр. По степени минерализации условно различают (Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982): воды слабой минерализации (2 г/л), малой минерализации (2-5 г/л), средней минерализации (5-15 г/л), высокой минерализации (15-35 г/л), рассолы (35-150 г/л), крепкие рассолы (более 150 г/л).

Ионный состав минеральной воды характеризуется наличием в воде до 50 химических элементов, в основном шесть ионов: катионы – натрий ( $\text{Na}^+$ ), кальций ( $\text{Ca}^{2+}$ ), магний ( $\text{Mg}^{2+}$ ); анионы – хлор ( $\text{Cl}^-$ ), сульфат ( $\text{SO}_4^{2-}$ ), гидрокарбонат ( $\text{HCO}_3^-$ ) (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982). Минеральные воды содержат в растворенном состоянии различные газы, которые являются важнейшими показателями происхождения природного фактора. Основными компонентами являются двуокись углерода ( $\text{CO}_2$ ), сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ), радон ( $\text{Rn}$ ), азот ( $\text{N}_2$ ), метан ( $\text{CH}_4$ ). Для внутреннего употребления особое значение имеет присутствие радона и угольной кислоты.

Содержание биологически активных компонентов в минеральных водах имеет важное значение для организма, которых должно находиться (Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968): мышьяка (As) более 9,3 нмоль/л (0,7 мг/л), железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ) более 0,36 нмоль/л (20 мг/л), йода (I) более 39,4 нмоль/л (5 мг/л), брома ( $\text{Br}^-$ ) более 0,31 нмоль/л (25 мг/л), кремниевой кислоты ( $\text{H}_2\text{SiO}_3$ ) более 0,64 нмоль/л (50 мг/л). Эти элементы входят в состав ферментов, гормонов живого организма, играют важную роль в метаболизме клеток. В природной воде концентрация водородных ионов зависит, главным образом, от соотношения

количества угольной кислоты и ионов  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{CO}_3^{2-}$ , и в меньшей мере от остальных ионов (Выгоднер Е.Б., 1987).

По реакции среды подразделяют (Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982): сильноокислая –  $\text{pH} < 3,5$ ; кислая –  $\text{pH} 3,5 - 5,5$ ; слабоокислая –  $\text{pH} 5,5 - 6,8$ ; нейтральная –  $\text{pH} 6,8 - 7,2$ ; слабощелочная –  $\text{pH} 7,2 - 8,5$ ; щелочная –  $\text{pH} > 8,5$ .

В минеральных водах могут находиться органические вещества – битумы, гумины, жирные низкомолекулярные кислоты, фенолы, нафтеновые кислоты (Пислегин А.К., 1965, 1988). Органический комплекс может выступать в качестве основного действующего фактора: мало- и среднеминерализованные с минерализацией от 2 до 15 г/л. Содержание органических веществ в углекислых водах должно соответствовать 3-5 мг/л; в не углекислых – 30 мг/л и больше. Концентрация органических веществ составляет 3,5-20 мг/л (Щербак В.П., Зеленина Т.Ю., 1972).

Минеральные воды в зависимости от условий их формирования могут иметь различную температуру. Различают воды (Выгоднер Е.Б., 1987; Гаранин А.Е., 1991): переохлажденные – меньше  $0^\circ\text{C}$ ; очень холодные –  $0 - 4^\circ\text{C}$ ; холодные –  $4 - 20^\circ\text{C}$ ; теплые –  $20 - 35^\circ\text{C}$ ; гомотермальные –  $35 - 42^\circ\text{C}$ ; горячие –  $42 - 60^\circ\text{C}$ ; очень горячие –  $60 - 80^\circ\text{C}$ ; весьма горячие –  $80 - 100^\circ\text{C}$ ; перегретые – больше  $100^\circ\text{C}$ .

Природные воды, различающиеся по физико–химическим свойствам, классифицируют. До настоящего времени наиболее распространена классификация Александрова В.А. (1941), основанная на их ионном составе и особых свойствах. По химическому составу выделяют пять основных классов:

*I класс.* Гидрокарбонатные воды – воды, в которых среди анионов преобладают гидрокарбонаты ( $\text{HCO}_3^-$ ). По содержанию катионов могут быть натриевые, кальциевые и магниевые. *II класс.* Хлоридные воды - воды, с преобладанием ионов хлора ( $\text{Cl}^-$ ). По содержанию катионов - натриевые, кальциевые, магниевые. *III класс.* Сульфатные воды – воды, где находится сульфат-ион ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) (натриевые, кальциевые, магниевые). *IV класс.* Нитратные воды, содержащие нитрат-ион ( $\text{NO}_3^-$ ) (натриевые, кальциевые, магниевые). *V класс.* Воды более сложного состава (комбинированные): 1) гидрокарбонатные хлоридные; 2) гидрокарбонатные сульфатные; 3) хлоридные сульфатные; 4) гидрокарбонатные хлоридные сульфатные.

Воды каждого из этих классов могут содержать: 1) активные ионы – железо, мышьяк, йод, бром, кремний; 2) газы – углекислый газ, сероводород, радон, азот, метан; 3) отличаться температурой (холодные, теплые, горячие).

По степени минерализации различают (Куликов Г.В., Жевлаков А.В., 1983; Куликов Г.В. и др., 1991; Филимонов Р.М., Петропавловская Л.В., 1990; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982): природные минеральные столовые воды – воды с минерализацией меньше 1 г/л, 1-2 г/л, не содержащие биологически–активных компонентов; лечебно-столовые минеральные воды - воды минерализацией 2-8 г/л; лечебные минеральные питьевые воды – воды с общей минерализацией 8-12 г/л, и менее минерализованные, если содержат повышенное количество бора, мышьяка (ГОСТ 13273 – 88, 1988). Обычно в лечебно-профилактических целях применяют мало- и среднеминерализованные воды от 2 до 12 г/л.

#### 1.1.2. Механизм действия минеральных вод на органы пищеварения

И.П. Павлов считал, что “минеральные воды при их ... внутреннем употреблении оказывают воздействие на экстеро- и интерорецепторы, ... имеет место генерализованный рефлекс” (Файбушевич В.М., 1959). Минеральная вода является фактором многокомпонентным, и при ее воздействии возникают многочисленные интерференции, взаимопотенцирующие и взаимоингибирующие влияния, и конечный эффект проявляется как сумма многих опосредованных реакций (Выгоднер Е.Б., 1987; Копытин Б.М., 1967; Полторанов В.В., 1979; Шварц В.Я., 1991; Шварц В.Я., Фролков В.К., 1990).

Минеральная вода вызывает целый каскад реакций в пищеварительной системе, осуществляющихся через посредство невро–адреналохолинергических и невро–гипофизарно–кортикоидных функций ЦНС (Береславцев П.Е., 1965). Путем воздействия всей совокупностью химических экзогенных ингредиентов, их физических свойств на периферический конец анализатора, вызывая в нем изменение соотношения электролитов, происходит раздражение, которое, трансформируясь в нервный импульс по нервным (аффе-



рентным) волокнам передается в ЦНС. Далее, оттуда по эфферентным волокнам импульс поступает в рабочий орган, где происходит его трансформация в специфический процесс клеток этого органа, осуществляя перестройку деятельности интегративных механизмов ЖКТ (Шварц В.Я., Фролков В.К., 1990).

Параллельно с изменением деятельности органов пищеварения усиливается секреция энтерогормонов: гастрин, секретин, мотилин, глюкагон, инсулин, соматостатин, энтероглюкагон, нейротензин, бомбезин, энкефалин, ВИПа, холецистокинин, которые выделяются из эндо–паракринных клеток, принадлежащих диффузной системе и находящихся в состоянии взаимовлияния по принципу функциональной корреляции между мозгом и ЖКТ (Адилев В.Б., Давыдова О.Б., 1997; Выгоднер Е.Б., 1983; Ивасивка С.В., 1986; Кузнецов Б.Г., 1988; Кузнецов Б.Г. и др., 1986; Осипов Ю.С. и др., 1981; Полушина Н.Д., Фролков В.К., 1990; Самсон Е.И., Калугина В.А., 1981; Шварц В.Я., 1989).

Нейрогуморальные клетки интегрируют многочисленные влияния, и изменения отражают не только прямое действие компонентов минеральной воды, но и универсальные процессы – изменение рН, осмолярности, диффузии, поверхностного натяжения, электрического заряда клеток, концентрации ионов  $[H^+]$ , проницаемости мембран. В результате меняется общая реактивность организма (Шварц В.Я., 1989; Grossi F., Mastrolanni S., 1991).

Минеральная вода реализует свое действие за счет содержащихся в ней компонентов, и эффекты определяются информационными сигналами, которые несет в себе минеральная вода. Последняя по гипотезе Лозинского А.А. (1924), освещенная у Файбушевича В.М. (1959), воздействуя на весь организм, превращает скрытые силы (коллоиды, активные ионы) в силы, которые вследствие энергичных реакций организма на их раздражающее влияние, становятся активными лечащими силами, перестраивая организм.

*Минеральная вода* – курортный физический фактор, в действии которого заложена энергия. Эффект воды зависит от вида (качества) и количества энергии, входящей в организм, степени поглощения тканями и органами. Энергия – раздражитель, и организм отвечает на него активной реакцией клеток, вызывающей

изменение его функций местного и общего характера, идет так называемая “перестройка” (Шварц В.Я., Фролков В.К., 1990; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

Специфичность рецепторов пищеварительного тракта обеспечивает восприятие различного химического состава и физических свойств воды, и эти качественные особенности выражаются в своеобразии биологических реакций, наступающих в организме при воздействии на него лечебных минеральных вод.

*Выделяют три фазы в механизме действия воды* (Адиллов В.Б., Давыдова О.Б., 1997; Бакурадзе А.Н., 1965; Кипиани Т.И., 1974; Самсон Е.И., Калугина В.А., 1981; Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968): 1) *сложнорефлекторная*; 2) *нервно-химическая*; 3) *фаза последствия*.

Под первой и второй фазой понимают все звенья коррелятивной системы: нервные (условно–рефлекторные), гормональные, метаболические и параметаболические, которые в той или иной мере включаются при воздействии минеральных вод на организм. *Рефлекторный акт* немислим без участия в нем химических процессов и активных веществ. Сложнорефлекторная фаза начинается от рецепторов периферических органов, воспринимающих наносимые водой раздражения, до коры головного мозга с ее условно–рефлекторной деятельностью (Смирнов К.В., 1994).

Минеральная вода, попав в пищеварительный тракт, раздражает его обширный рецепторный аппарат, может, непосредственно влияет на процессы, происходящие в полости и на слизистой оболочке ЖКТ. Всосавшись в кровь, компоненты минеральной воды воздействуют на рецепторные приборы сосудов, изменяют электролитный ее состав, что ведет к изменению осмотического давления крови, лимфы, способности белков тканей связывать воду, регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме. Наконец, оказывают влияние на мозговые центры (Самсон Е.И., Калугина В.А., 1981; Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968). Протекание рефлекторной фазы в значительной степени определяется нейрогуморальными отношениями и влиянием химических компонентов сложного солевого состава минеральных вод, без которых немислима нервная фаза действия (Дерябина В.М., 1971; Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968).

*Вторая, нервно-химическая фаза* проявляется появлением в крови, жидкостных средах и секретах биологически активных веществ минеральных вод, вызывающих соответствующие сдвиги в процессах, протекающих в эфферентных органах. Механизм возбуждающего и тормозного влияния минеральных вод на функции ЖКТ осуществляется с помощью гормонов пищеварительной системы. Тормозное влияние на пищевые функции оказывают такие гормоны, как энтерогастрон, а возбуждающее – гастрин, вилликинин, секретин, энтерогастрон (Яременко М.С., Бутусова Н.А., 1992). Внутреннее применение минеральных вод оказывает влияние на гипоталамо–нейрогипофизарную и гипоталамо–аденогипофизарно-надпочечниковую системы (Глазырина П.В., 1983; Комаров Ф.И. и др., 1981; Пронина Н.Н., 1971; Самсон Е.И., Калугина В.А., 1981).

*Фаза последствия* является результатом действия минеральной воды, которая проявляется в специфических ответах эффекторных клеток органов и тканей. Панасюк Е.Н. (1971) указывает, что все изменения в организме, наблюдаемые при приеме минеральных вод, во–первых, могут быть обусловлены рефлекторным воздействием. Во–вторых, опосредованы через активирующее действие минеральных вод рефлекторным путем на выработку биологически активных веществ. В-третьих, осуществляться посредством включения компонентов воды как необходимого “строительного” материала в структурные группировки тех же активных веществ – гормонов, параметаболитов, метаболитов, ферментов, витаминов и элементов ткани.

Василенко Ю.К. (1964) выделяет в механизме действия минеральных вод следующие этапы: 1) полостные, физико–химические процессы взаимодействия компонентов с содержимым ЖКТ; 2) минеральные воды воздействуют на интерорецепторы ЖКТ с участием ответной реакции различных уровней нервной системы и включением нейрогуморальных, гормональных и трофических реакций; 3) сдвиги гомеостатических констант (рН, осмотического давления, соотношения ионов). Происходит изменение активности ферментативных систем, обмена веществ.

Царфис П.Г. (1981) предлагает *теорию многоступенчатого действия минеральных вод*. 1 ступень включает эфферентный путь рефлекторного процесса

с нервных окончаний на периферии и заканчивается в подкорковых структурах мозга. Часть импульсов реализуется на молекулярно–органном уровне без участия центральных механизмов регуляции. *2 ступень* формируется в местных клеточных образованиях слизистой оболочки и кожи. Это первичный механизм превращения энергетического фактора, способствующего поступлению сигналов в ЦНС. Интенсивность и характер этих сигналов определяются структурой фактора, методикой его применения, характером ложа функциональной системы, потенциальной возможностью клеточных структур и их реактивностью. *3 ступень* включает путь, по которому трансформированная энергия направляется из корковых и подкорковых структур в органы и ткани. *4 ступень* связана с включением регуляторов и осуществляется путем нервно–гуморальной регуляции. Транспорт гормонов к тканям и клеточным структурам, в свою очередь, изменяет тканевый метаболизм и состояние гомеостаза. *5 ступень* переключает адаптивные системы на развитие защитных и компенсаторных механизмов, на регуляцию и восстановление нарушенных функций. *6 ступень* стоит в тесной связи с гематолиенальной системой и надпочечными железами, включение которых осуществляется вагосимпатическими образованиями и импульсами синокаротидной зоны. *7 ступень* связана с процессом резорбции фармакологически активных веществ минеральной воды. *8 ступень* связана с изменением внутриклеточного метаболизма, в результате создается новый уровень энергетического потенциала, изменяется реактивность клеточных структур органов и систем, через которые реализуется терапевтический эффект.

Многоступенчатая теория не только раскрывает сущность терапевтического эффекта, но и предопределяет тактику при оценке характера течения заболевания и методику дифференцированного применения лечебного фактора, минеральных вод. На каждом этапе включения различных ступеней возникает бальнеофизиологическая или бальнеопатологическая реакция.

При приеме минеральных вод необходимо учитывать температурный фактор. Вода комнатной температуры усиливает стимулирующий эффект пищеварительных желез, оказывает воздействие на моторную и эвакуаторную функ-

ции желудка. Холодная вода стимулирует перистальтику желудка и кишок, а горячая нет, поэтому некоторые воды, принятые в холодном виде, обладают слабительным действием. Роль температурного фактора сказывается на ионном обмене, на сосудистой проницаемости (Копытин Б.М., 1967; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982; Яновский П.Я., 1968). В бальнеологическом раздражении имеют значение концентрация солей и температура. Когда она ниже изотермической (индифферентной) – 32–34 °С, то вызывает расширение сосудов внутренних органов, а от 37 °С и выше – сужение (Куликов Г.В. и др., 1991).

Минеральные воды обладают двояким действием. Действуя непосредственно на обширный рецептивный аппарат желудка, минеральные воды стимулируют желудочную секрецию, оказывая пилорическое действие. Но, переходя вместе с желудочным соком в двенадцатиперстную кишку, раздражая ее слизистую, рефлекторно тормозят секреторную функцию желудка, оказывая дуоденальное действие (Касимов М.С., 1971; Самсон Е.И., Калугина В.А., 1981; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982; Яновский П.Я., 1968). Вследствие этого для получения максимального сокогонного действия солено-щелочных вод необходимо принимать их одновременно с едой или за 10-15 минут до принятия пищи (Пкалагове Дз.М., 1992). Хлоридно-гидрокарбонатные, натриевые воды, минерализация которых составляет 6-15 г/л, оказывают выраженный сокогонный эффект при приеме за 10-15 минут до еды (Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982). Тормозное действие на желудочную секрецию оказывают воды, принятые за 1-1,5 часа до принятия пищи и имеющие в составе гидрокарбонаты, сульфаты, кальций, которые являются водами средней минерализации (Инчина В.И., 1963; Чабан А.Г., Лысюк А.Д., 1990; Яновский П.Я., 1968).

### 1.1.3. Физиологическая роль основных элементов минеральной воды

При изучении терапевтического действия минеральных вод надо учитывать влияние как общих, так и отдельных ее элементов, как диссоциированных, так и недиссоциированных молекул (Василенко Ю.К., 1965).

*Натрий ( $Na^+$ )*. Всасывание натрия начинается в незначительном количестве в желудке, но преимущественно происходит в ДПК и в верхнем отрезке тонких кишок.  $Na^+$  усиливает работу кишечных ферментов, является активным возбудителем желудочной секреции. Попадая из желудка в интерстиций и кровь, восстанавливает осмолярность. Поступающие во внутреннюю среду ионы натрия – важнейшие компоненты биоэлектrogenеза; увеличивают емкость белковой, бикарбонатной и фосфатной буферных систем крови. С  $SO_4^{2-}$ ,  $Cl^-$  оказывают желчегонное и послабляющее действие.  $Na^+$  в сочетании с  $Ca^{2+}$  задерживают воду в организме, повышают секрецию желудочных желез, усиливают моторику кишок. Гипертонические растворы  $NaCl$  повышают работу желудочных желез, что зависит от возбуждающего его действия на пилорическую часть желудка, откуда раздражение передается на пепсиновые железы фундальной части (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Новожилова Л.И., 1982).

*Калий ( $K^+$ )*. Ион стимулирует выделение  $HCl$  в полости желудка, накапливаясь преимущественно внутри клеток и в интерстиции. Активатор некоторых белков – синтетических систем, участвует в их синтезе на рибосомах. Усиливает тонус и перистальтику мышц ЖКТ. Ион калия в зависимости от концентрации обладает антагонистическим действием в отношении кальция (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968).

*Кальций ( $Ca^{2+}$ )*. Кальций – вторичный посредник (мессенджер) регуляции метаболизма клеток и регулятор синаптической передачи.  $Ca^{2+}$  действует на слизистую желудка и кишок как вяжущее, ослабляет перистальтику, обладает диуретическим влиянием. Восстанавливается возбудимость нейронов головного мозга, скелетных мышц, моторная деятельность кишечника. В воспалительном очаге  $Ca^{2+}$  ингибирует избыточную пролиферацию клеток желудка и стимулирует репаративную регенерацию в кишечнике. Хлористый кальций уплотняет ткань, уменьшая проницаемость клеточных мембран (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Филимонов Р.М., Петропавловская Л.В., 1990; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

*Магний ( $Mg^{2+}$ )*. В ЖКТ стимулирует образование гистогормонов (ВИП, ЖИП), которые быстро транспортируются в кровь. Являясь коферментом ряда

ключевых энзимов гликолиза, протеолиза, магний участвует в процессах углеводного, фосфорного, белкового обмена; необходим для построения живой клетки. Окись магния понижает кислотность желудочного сока. Соли магния, вызывая рефлекс со стороны слизистой оболочки ДПК, обладают желчегонным действием.  $Mg^{2+}$ , подобно  $Ca^{2+}$ , уплотняет клеточную мембрану, а в сочетании с  $SO_4^{2-}$  повышает двигательную активность желудка, вызывая послабляющее действие.

*Хлор (Cl).* Хлоридные натриевые воды являются сильным раздражителем слизистых оболочек, усиливают секрецию пищеварительных желез. Стимулируют деятельность поджелудочной железы и секрецию кишечных ферментов. Способствуют улучшению процессов пищеварения и усвоения пищевых белков, жиров и углеводов, повышают обмен веществ. Ионы хлора соединяются в желудке с ионами  $H^+$ , образуя  $HCl$ . В тонком кишечнике хлориды стимулируют образование кишечного сока, усиливают перистальтику кишечника. Минеральные воды, содержащие повышенное количество  $HCl$ , оказывают слабительное действие, вызывают желчегонный эффект. Хлористый кальций и аммоний обладают мочегонным действием. Всасывание солей хлора в основном происходит в ДПК и в верхнем отрезке тонких кишок (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997).

*Сульфат-ион ( $SO_4^{2-}$ ).* Сульфаты в соединении с  $Mg^{2+}$  и  $Na^+$  оказывают слабительное действие, так как замедляют всасывание в кишечнике. Усиливают секреторную деятельность, перистальтику в связи с раздражающим влиянием сероводорода, образующего из частичного соединения сульфатов с  $H^+$ , имеющимся в кишечнике. Сульфат магния обладает желчегонным действием. Сульфат-ионы, находящиеся в “горьких” водах ( $SO_4^{2-}$  с  $Mg^{2+}$ ), стимулируют тонус мышц желчного пузыря и расслабляют сфинктеры желчных путей, что приводит к ускорению направленного движения желчи из печени в ДПК, увеличению в ее составе билирубина. В сочетании с ионами  $Ca^{2+}$  (“гипсовые воды”) сульфаты активируют микросомальную энзимную систему печени, уплотняют сосудистую стенку, уменьшают спазм и повышенную двигательную функцию кишечника. Сульфатные воды снижают активность желудочной секреции, повышают обменные процессы. При повышенной минерализации почти не всасываются в

кишечнике, раздражают слизистую оболочку, усиливая его перистальтику и “разгружая” организм от воздействия различных токсических веществ (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Иванов В.В., 1982).

*Гидрокарбонаты ( $\text{HCO}_3^-$ ).* Под влиянием гидрокарбонатных натриевых “щелочных” вод в организме уменьшается содержание  $\text{H}^+$ , снижая тем самым кислотность содержимого желудка.  $\text{HCO}_3^-$  разжижают патологическую слизь, в зависимости от моторики могут повысить или понизить секреторную и двигательную функции желудка (их универсальность). Гидрокарбонатные натриевые воды оказывают благоприятное действие на желчевыделительную функцию, повышая в дуоденальном содержимом количество билирубина и холестерина. Стимулируют выделительную функцию почек, способствуя растворению и удалению уже образовавшейся мочевой кислоты из организма, уменьшают ее образование (Кривобоков Н.Г., 1982; Самсон Е.И., Калугина В.А., 1981).

*Кремниевая кислота ( $\text{SiO}_3^{2-}$ ).* Кремний активизирует жизнедеятельность протоплазмы клеток, усиливает выделение из организма мочевой кислоты. Оказывает седативное, противовоспалительное, антитоксическое действие. Действуя на пилорический отдел, вызывает стимуляцию секреторного процесса (Кривобоков Н.Г., 1982).

*Углекислый газ ( $\text{CO}_2$ ).* Углекислый газ раздражает слизистую оболочку ЖКТ, способствует разжижению и удалению слизи из желудка, вместе с механическим раздражителем (водой) через рецепторы нервной энтеральной системы стимулирует кислотообразующую и секреторную функции, усиливает перистальтику желудка и кишечника. Нейтрализация желудочного содержимого сопровождается рефлекторным повышением секреции тонкого кишечника, поджелудочной железы, печени, повышением интрадуоденального рН на 0,2 – 0,8. Всасываясь в кишечнике, восстанавливает емкость бикарбонатного буфера крови. Возникающий обратимый алкалоз ткани тормозит образование мочевой кислоты и ускоряет ее выведение, препятствуя образованию мочекислых солей. В щелочной среде хорошо растворяются ураты и оксалаты (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997).

*Сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ).* Сероводородные воды активизируют тканевое дыхание желудка и кишечника, усиливают их секреторную и моторную функции. Серо-



водород влияет на обмен веществ (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968; Филимонов Р.М., Петропавловская Л.В., 1990; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

*Железо* ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ). Всасывается ион в кишечнике, где в эпителиальных клетках слизистой оболочки происходит окисление до  $Fe^{3+}$ . Железо вместе с  $Mg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  входит в состав флавиновых дегидрогеназ и металлопротеидов – каталаз, цитохромов, пероксидаз и других, играющих ключевую роль в окислительном фосфорелировании и ПОЛ (Солихов С.М., 1965).

Марганец ( $Mn^{2+}$ ) усиливает синтез хондриотин–сульфатов. Бром ( $Br^-$ ) является катализатором ряда биохимических процессов. Алюминий ( $Al^{3+}$ ), медь ( $Cu^{2+}$ ), кобальт ( $Co^{2+}$ ), никель ( $Ni^{2+}$ ) повышают активность специфических металлоэнзимов (альдолаз, дегидрогеназ), стимулируют синтез гексоз и аминокислот (Самсон Е.И., Калугина В.А., 1981; Яновский П.Я., 1968).

*Органические вещества.* Минеральные воды с органическими веществами (нафтены, гумины, битумы, фенолы) оказывают стимулирующее действие на секреторную и эвакуаторную функции желудка (Пислегин А.К., 1965, 1988). Органические вещества оказывают диуретическое действие, повышают выведение из организма с мочой продуктов азотистого обмена, неорганического фосфата и хлоридов, растворяют и выводят слизь из мочевыводящих путей. Усиливают обменные процессы в клетках печени, стимулируя и усиливая желчеобразование. Стимулируют секреторную функцию желудка и повышают кислотность, усиливают минеральный обмен, активируют реакции биотрансформации токсических веществ в гепатоцитах. Гумины, битумы активируют микрофлору кишечника и способствуют выработке ими антибактериальных и биологически активных компонентов (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Василенко Ю.К., 1968; Пислегин А.К., 1965, 1988; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

Итак, ионы “работают” как по одиночке, так и в комплексе. Действие ингредиента отличается от суммарного действия многих ингредиентов, так как минеральная вода есть комплекс из входящих в нее различных анионов и катионов. Суммарно это не механически сложенная сумма химических компо-

нентов, а суммация раздражений бальнеологического фактора, так как действие солей может проявляться антагонистически и синергически (Василенко Ю.К., 1964). Минеральные воды должны быть направлены "... на восстановление нарушенных функций нервной системы и через посредство последней на нарушенную деятельность вовлеченных в патологический процесс органов и тканей" (Файбушевич В.М., 1959).

#### 1.1.4. Минеральные воды Хакасии и бальнеологическая характеристика озера Ши́ра

Хакасия богата минеральными озерами. Здесь насчитывается их более ста, в том числе двенадцать крупных: Тус, Ши́ра, Беле, Утичье-3, Горькое, Черное, Учум, Алтайское, Тагарское, Плахино, Бейское, Минусинское (Кривошеев А.С., Хасанов А.П., 1990; Чикунова Т.М., Кривошеев А.С., 1991).

Весьма благоприятные условия для формирования минеральных вод сохранились в горно-складчатых областях, где их образование во многом обусловлено подъемом по трещинным системам глубинных газо-водных флюидов (Адилов В.Б. и др., 1983).

Как лечебные места, эти озера привлекли свое внимание еще в 18 века. А первое упоминание об озере Ши́ра находим у путешественника П.С. Палласа, в чьем дневнике сохранилась запись о существовании соленого озера Ши́ра-Куль и о его предполагаемых целебных свойствах.

В 1889 г. И.Т. Савенков описал геологические особенности озера и окружающей местности. Минусинский врач П.М. Попов первым опубликовал статью о лечебных достоинствах Ши́ра. Наиболее ценным изучение минеральных вод явилось в 1891 г. профессором ТГУ Э.А. Леманом (Арнольд А.П., 1965; Букатин И.В., Абдин Н.Р., 1997). Группа ученых под руководством профессора М.Г. Курлова летом 1926 г. исследовала целебные свойства курорта "Озеро Ши́ра", акцентируя внимание его влияния на функции ЖКТ. М.Г. Курлов указывал, что ширинская вода является фактором, усиливающим пищеваритель-

ную деятельность ЖКТ, ее “разовое применение оказывает стимулирующее действие на секреторный аппарат желудка” (Портнягин С.Г., 1975).

К настоящему времени имеется много работ, подтверждающих результаты этих исследований. Установлено, что ширинская вода, принятая за 1-1,5 часа до еды, повышает секреторную деятельность главных клеток трубчатых желез, камчатого эпителия и дуоденальных желез, но тормозит функции обкладочных клеток. Следовательно, повышается пепсинообразовательная функция железистых клеток, в то время как кислотообразующая – понижается (Завадовская Н.П., Тимофеев В.М., 1975). При приеме минеральной воды за 15 минут до еды не происходит выраженных сдвигов в секреторной деятельности железистых клеток трубчатых желез, наблюдается лишь незначительная тенденция в сторону повышения функции обкладочных клеток, синтезирующих соляную кислоту (Завадовская Н.П., 1971; Завадовская Н.П., Тимофеев В.М., 1975).

Положительное воздействие ширинской минеральной воды на секреторную функцию желудка отмечено так же Кучеровой Т.Я. (1987) – зарегистрировано повышение уровня кислотообразования и пепсинообразования в желудочном соке. Причем положительный эффект был особенно ошутим при использовании минеральных вод средней минерализации (10–12 г/л). Курсовое применение минеральной воды оказывает противовоспалительное действие на слизистую пищевода и желудка (Кучерова Т.Я., 1987).

Установлено, что лечение ширинской водой улучшает функциональное состояние печени, причем воды средней минерализации обладают более выраженным желчегонным действием (Кучерова Т.Я., 1987; Низкодубова С.В., 1977), которое также выражено при приеме подогретой воды (45 °С) (Арнольд А.П., 1971). При приеме менее минерализованной воды (5-6 г/л) из скважины № 4 курорта “Озеро Шира” более выражено желчеобразование (Арнольд А.П., 1971). Как известно, питьевые минеральные воды, содержащие сульфатно-магниевые ионы, а именно эти ионы преобладают в ширинской воде, усиливают образование и выделение желчи, способствуют удалению из организма токсических веществ (Чернявский О.Н., 1991).

Таким образом, внутреннее применение минеральной воды является одним из ведущих факторов комплексного бальнеологического лечения заболеваний печени и желчных путей, желудка и кишечника. И не только этот водоем обладает чудотворным действием. Минеральные озера Хакасии по разнообразию химического состава и лечебных свойств не уступают известным курортам Крыма, Кавказа и Центральной Европы (Парначев В.П., Вишневецкий И.И., 1997).

Но многие озера еще не изучены. Объясняется это тем, что они залегают чаще всего на больших глубинах, а это сильно затрудняет их исследование (Кривошеев А.С., Хасанов А.П., 1990). Но изучение вод крайне важно для решения целого ряда важнейших вопросов курортологической практики.

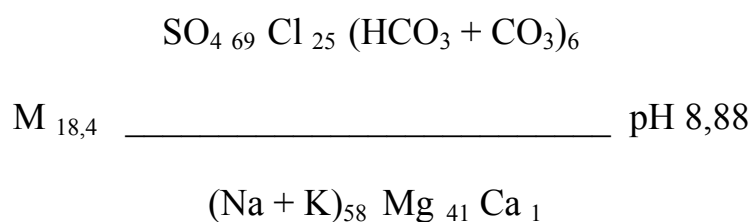
Потенциальные возможности озера Ши́ра, обладающего ценными рекреационными и бальнеологическими свойствами, очень велики и в настоящее время используются не полностью. Возникшие экологические проблемы и современный уровень природопользования ставят вопрос о повторном и более тщательном исследовании минеральной воды данного природного комплекса на органы пищеварения, в частности, на функциональную деятельность желудка (Левицкий Е.Ф. и др., 1997).

Курорт “Озеро Ши́ра” расположен в северной части Минусинской котловины, в 12 км от железнодорожной станции Ши́ра Ачинско–Абаканской ветки Восточно-Сибирской магистрали. Озеро находится в глубинной впадине, окруженной безлесными холмами, являющимися отрогами трех горных систем: Абаканских гор, Кузнецкого Алатау, Восточных Саян (Чикунова Т.М., Кривошеев А.С., 1991).

Песчаное дно озера составляет 360 м над уровнем моря. Площадь озера – 34,7 км<sup>2</sup>, глубина – от 11,2 м до 21,6 м, ширина 5 км, протяженность 9,4 км. Минеральный источник содержит слой пока еще не эксплуатируемой иловой грязи толщиной 86 см, запасы которого составляют 18,1 млн. куб. м (Арнольд А.П., 1965; Николаева Н.Н. и др., 1997). Донные отложения относятся к иловым сульфидным глинам, характеризуются следующими физико–химическими показателями: влажность 50-68 %, объемный вес – 1,31, сопротивление сдвигу – 4800 дин/см<sup>2</sup>, засоренность < 0,1 %, содержание H<sub>2</sub>S – 0,15 %, органические вещества – 2 %. Выявлены антимикробные свойства лечебной грязи и антаго-

нистические отношения грязевых микроорганизмов к патогенным бактериям (Гаранин А.Е., 1991; Николаева Н.Н. и др., 1997; Парначев В.П., 1999).

По данным авторов (Малахов А.М. и др., 1963; Парначев В.П., Вишневецкий И.И., 1997), а так же лаборатории изучения природных минеральных ресурсов Томского института курортологии и физиотерапии, минеральная вода озера Шира относится к высокоминерализованной сульфатно-хлоридной натриево-магниевой щелочной. Содержит в среднем 18,4 г/л растворенных солей, представляя собой “расконсервированную” воду субтропического морского палеобассейна с возрастом около 370 млн. лет. Соленость воды данного озера испытывает значительные колебания по глубине, увеличиваясь от 18 г/л у поверхности до 30 г/л в придонных слоях (Зубков В.Н. и др., 1997; Парначев В.П., 1999). *Химический состав минеральной воды выражается формулой:*



*В литре ширинской воды содержится:* Cl<sup>-</sup> - 2278 мг (64 мг-экв; 25 экв%), SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> - 8544,8 мг (178,02 мг-экв; 69 экв%), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - 805,2 мг (19,2 мг-экв; 5 экв%), CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> - 288 мг (4,2 мг-экв; 1 экв%), F<sup>-</sup> - 1,54 мг. *Суммарное количество анионов* – 11945,29 мг (260,02 мг-экв; 100 экв%); Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - 3450,46 мг (150, 02 мг-экв; 58 экв%), Mg<sup>2+</sup> - 1307,2 мг (107,2 мг-экв; 41 экв%), Ca<sup>2+</sup> - 50 мг (2,5 мг-экв; 1 экв%). *Суммарное количество катионов* – 4807,66 мг (260,02 мг-экв; 100 экв%); Br<sup>-</sup> - 33,75 мг, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> - 15,77 мг, кремниевая кислота (H<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub>) - 23 мг, сухой остаток – 18358,0 мг. Содержится: Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – 37,3 мг-экв.%, MgSO<sub>4</sub> – 33,98 мг-экв.%, Mg(HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> – 3,2 мг-экв.%, Ca(HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> – 2,08 мг-экв.%, CaCO<sub>3</sub> - 0,88 мг-экв.%.  
В минеральной воде озера Шира находятся медь, цинк, стронций (2,9 ПДК питьевой воды), бром (5,5 ПДК), литий, алюминий, железо, концентрации которых лежат в пределах зоны биотического действия и вне зоны токсического; органические вещества (18,5 мг/л), представленные на 80 % гумусовыми составляющими, нейтральными и кислыми битумами. Биомасса составляет 200-400 г/м<sup>3</sup>, вклю-

чающая фито-зоопланктон (Зубков В.Н. и др., 1997; Левицкий Е.Ф. и др., 1997; Малахов А.М. и др., 1963; Парначев В.П., 1999; Парначев В.П., Вишневецкий И. И., 1997). Вода без цвета и запаха, слабосоленая на вкус; имеет высокую прозрачность, вызванной коагуляцией частиц при значительной солености.

## 1.2. Стресс как неспецифическая реакция организма

Впервые неспецифический, общий тип реакций на действие разнообразных раздражителей описал в 1901 году Н.Е. Введенский и назвал его парабактериальным. В 1906 году другой русский выдающийся физиолог А.А. Богомолец на основании большого клинического материала установил, что различные воздействия на организм вызывают однотипные морфологические изменения в коре надпочечников. Однако широкое изучение неспецифических реакций организма началось благодаря Г. Селье. Именно он считается основоположником разработки данной проблемы. *Селье* определял *стресс* как неспецифическую реакцию организма, возникающую в ответ на действие внешних и внутренних факторов (Горизонтов П.Д., 1973). Им показано, что при воздействии разнообразных внешних раздражителей, стрессоров (физическая нагрузка, какой-либо яд, тревожное состояние или конфликт) организм отвечает неспецифическими реакциями защиты: учащением пульса, повышением артериального давления, увеличением в крови содержания гормонов-кортикостероидов.

Учение Г. Селье послужило толчком для дальнейших исследований в области изучения участия структур ЦНС, желез внутренней секреции, органов и тканей, целых систем в ответной реакции организма на стрессорный фактор в зависимости от его природы и длительности действия.

*Стресс* – это совокупность общих, неспецифических биохимических, физиологических и психических реакций организма в ответ на действие чрезвычайных раздражителей различной природы и характера, вызванных «напряжением» функций, в первую очередь органов, входящих как неспецифические составные компоненты в функциональные системы и обеспечивающих мобилиза-

цию организма в целях поддержания гомеостаза или его адаптации (Ажиба Я.И., 1981; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Заводская И.С. и др., 1987; Меерсон Ф.З., 1986; Панин Л.Е., 1983; Судаков К.В. и др., 1988; Фурдуй Ф.И., 1990).

Биологический смысл стрессовой реакции состоит в мобилизации, главным образом, тех структур функциональной системы, которые обеспечивают принятие решения и формирование многокомпонентного эффекторного ответа в целях «проигрывания» оптимального варианта интегральной реакции на основе вероятностного прогнозирования. Вместе с тем, чрезмерно интенсивная, затянувшаяся во времени стресс-реакция может ускорить износ организма и сыграть важную роль в патогенезе нарушений функций органов и систем (Гаркави Л.Х. и др., 1998; Фурдуй Ф.И., 1990). Г. Селье в жизни человека выделяет два типа стресса: эустресс (от греческого «эу» – хороший) и дистресс (от латинского «дис» – плохой) (Селье Г., 1960, 1982). Также он считает, что специфическим проявлением состояния стресса является *общий адаптационный синдром (ОАС)*. По Селье ОАС развивается в виде трехфазной реакции, в которой он различает *стадии: 1) тревоги; 2) резистентности; 3) истощения*. Выздоровление организма происходит в стадии резистентности, а гибель может наступить либо в первой стадии – стадии тревоги, либо в стадии истощения (Гаркави Л.Х. и др., 1990; Горизонтов П.Д., 1976; Селье Г., 1972, 1982).

*Стадия тревоги* длится примерно 24-48 ч. Характеризуется уменьшением тимуса, лимфопенией, анэозинофилией, нейтрофильным лейкоцитозом, развитием кровоизлияний и язв в слизистой оболочке ЖКТ. В эндокринной системе происходит выброс в кровь адреналина надпочечниками, стимуляция секреции АКТГ гипофиза, приводящая к повышению секреции глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников. Угнетены деятельность щитовидной, половых желез, иммунные реакции, секреция минералокортикоидных гормонов. Для стадии тревоги характерен катаболический процесс, проявляющийся в распаде белков, липолизе жиров, уменьшении количества инсулина в крови. Стадия состоит из двух фаз: фазы шока и фазы противошока. Для фазы шока характерны гипотермия, гипотония, депрессия ЦНС, понижение мышечного тонуса, повы-

шение проницаемости клеточных мембран (особенно капилляров), явление катаболизма (дистрофия), отрицательный азотистый баланс, гипогликемия, лейкоцитоз, переходящий в лейкопению. Фаза противошока развивается в обратном направлении (повышение артериального давления, гипергликемия и т.д.), которые в конечном итоге ведут к восстановлению нарушенного равновесия и к развитию следующей стадии.

*Стадия резистентности (устойчивости)* по многим признакам отличается от предыдущей. Кора надпочечников обогащается секреторными гранулами, обмен становится анаболическим, неспецифическая устойчивость организма, то есть устойчивость к другим раздражителям, повышается. Происходит нормализация деятельности желез внутренней секреции и тимико-лимфотической системы, а иногда и повышение функциональной активности желез, угнетенных в первую стадию реакции.

При продолжительном слабом или интенсивном кратковременном действии патогенного раздражителя адаптационные возможности организма могут оказаться несостоятельными. Это вызывает потерю резистентности и развитие *стадии истощения*, характер изменений при которой напоминает реакцию тревоги, ведущей к различным дистрофическим процессам, раннему старению и даже гибели организма. В течение этой стадии секреция глюкокортикоидов снижается и, наконец, падает (Апчел В.Я., Цыган В.Н., 1999; Гаркави Л.Х. и др., 1998; Горизонтов П.Д., 1976; Горизонтов П.Д. и др., 1983).

Современное представление о стрессе дополнено, развито отечественными и зарубежными исследователями (Ажица Я.И., 1981; Анохин П.К., 1979; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Заводская И.С. и др., 1981, 1987; Закиров У.Б., Рянская О.М., 1987; Кассиль В.Г., 1976; Кокс Т., 1981; Меерсон Ф.З., 1986, 1993; Панин Л.Е., 1978, 1983; Робу А.И., 1989; Судаков К.В. и др., 1987, 1988; Фурдуй Ф.И., 1990; Хайдарлиу С.Х., 1989).

Многолетнее изучение механизмов развития стресса и его вредных последствий обусловило новый подход к определению этого понятия. *Стресс* - это совокупность общих биохимических, физиологических, психологических



реакций организма в ответ на действие чрезвычайных раздражителей различной природы и характера, вызванных «напряжением» функции в первую очередь органов, входящих, как неспецифические составные компоненты, в функциональные системы и обеспечивающих мобилизацию организма в целях поддержания гомеостаза или его адаптации (Фурдуй Ф.И., 1990).

В соответствии с концепцией Г. Селье, динамическое проявление стресса во времени называется *"Общим Адаптационным Синдромом"* (ОАС), который составляет неотъемлемый компонент срочного этапа адаптации ко всем без исключения факторам. Этот синдром не просто предшествует долговременной адаптации, а играет важную роль в её становлении.

Адаптация организма считается одним из основных его функциональных состояний и свойств, что определяет возможности человека и животных по обеспечению жизнедеятельности и выживания в изменившихся условиях внешней среды (Гаркави Л.Х. и др., 1990; Казначеев В.П., 1980; Шустов Е.Б. и др., 1999). Множество адаптивных механизмов включается в ответ на многочисленные физические факторы среды и, особенно к экстремальным её ситуациям, вызывая совокупность обратимых метаболических изменений в организме, направленных на поддержание гомеостатических процессов целостного организма и стационарных состояний всех его систем, в том числе и пищеварительной (Казначеев В.П., 1980; Меерсон Ф.З., 1986; Павлов С.Е., 1999; Судаков К.В., 1988; Уголев А.М. и др., 1986; Фурдуй Ф.И., 1991).

### 1.2.1. Механизм действия стресса

Анализ литературных данных указывает на определяющее значение ЦНС в развитии стресса, характере и тяжести изменений физиологических функций, вызванных стрессорными воздействиями (Анохин П.К., 1979; Атякшина Д.А. и др., 1999; Гайдарова Е.В., Шевченко Т.А., 1999; Глазырина П.В., 1983; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Калуев А.В., 1998, 1999; Павлов С.Е., 1999; Судаков К.В., 1981, 1997). Авторы этих работ считают, что неспецифические раздражи-

тели влияют в первую очередь на нервно-рефлекторные механизмы регуляции функций организма, направляя его деятельность на ликвидацию вредных последствий стрессовых воздействий.

Реализация стрессорного ответа осуществляется следующим образом. Неспецифический стимул (нервный импульс, химическое вещество или недостаток необходимого метаболического фактора) активирует “первый медиатор”, который стимулирует определенные нейроэндокринные клетки подбугорной области в срединном возвышении и трансформирует нервные сигналы в кортикотропный гормональный релизинг-фактор – гуморальный передатчик, достигающий передней доли гипофиза. Роль подбугорной области определяется секреторной активностью нервных клеток, где осуществляется выработка кортикотропин-релизинг-факторов (КРФ). Среди них существенную роль играют  $\alpha$ -КРФ, возможно, предшественник АКТГ, влияющий на его синтез, и  $\beta$ -КРФ, возможно, вазопрессин, влияющий на выброс АКТГ из передней доли гипофиза, который стимулирует кору надпочечников, вследствие чего в кровь выделяется значительное количество кортикостероидов (Селятицкая В.Г. и др., 1998; Соболев В.И., Чирва Г.И., 1999; Филаретов А.А. и др., 1994; Фурдуй Ф.И., 1991).

Глюкокортикоиды стимулируют неогликогенез, обеспечивающий организм запасами готовой к использованию энергии, необходимой для адаптации в стрессовой ситуации. Кроме того, они вызывают катаболические изменения, в результате чего отмечаются потеря массы тела, уменьшение массы печени, атрофия лимфатических узлов, сморщивание вилочковой железы, угнетение иммунных и воспалительных реакций, кровоизлияние в желудочно-кишечный тракт и другие.

При стрессе резко повышается уровень катехоламинов. Секреция адреналина регулируется лимбической системой, а ведущая роль в этом процессе принадлежит миндалевидным ядрам. Базальные миндалевидные тела обуславливают реакцию страха, тревоги, центральные же – реакцию, направленную на достижение определенной цели. При возбуждении базальных миндалевидных тел стимулируется преимущественно секреция адреналина, а центральных миндалевидных тел – норадреналина (Фурдуй Ф.И., 1990; Ronald E. de Kloet et al., 1996).

По современным литературным данным, в условиях стресса активируются основные эндокринные оси: аденокортикальная, соматотропная, тиреоидная. Происходит перестройка гуморально-гормональных регуляторных систем в зависимости от природы и длительности действия стрессирующих факторов (Журнист А.Г. и др., 1999; Селятицкая В.Г. и др., 1998; Соболев В.И., Чирва Г.И., 1999; Филаретов А.А., 1994; Фурдуй Ф.И., 1991).

А.А. Филаретовым (1994) показано, что ГГАКС интегрирует афферентные сигналы при любой стресс-реакции и модулирует выходные сигналы ГГАКС - аденокортикотропный гормон, кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ), кортикостероиды (КС). Гормоны стресса, регулируя и перераспределяя поток энергии в организме, осуществляют ту неспецифическую функцию, на основании которой строятся новые специфические механизмы адаптации (Баженов Ю.И., Баженова А.Ф., 1998; Косицин Н.С. и др., 1999).

В настоящее время, выделяют несколько эффектов, через которые реализуется стресс-реакция в формировании адаптивных механизмов на уровне клеток и органов. *Во-первых*, эта мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма, выражающаяся увеличением концентрации в крови глюкозы, жирных и аминокислот, нуклеотидов, кислорода (Панин Л.Е., 1978). *Во-вторых*, направленное перераспределение этих ресурсов в функциональную систему, ответственную за адаптацию (Судаков К.В. и др., 1987). *В-третьих*, зафиксировано влияние "стрессорных гормонов" – катехоламинов (КА) и глюкокортикоидов на активность липаз, фосфорилаз, интенсивность процессов ПОЛ (Панин Л.Е., 1983). При ограниченном во времени стрессорном воздействии, вслед за катаболической фазой стресса, реализуется анаболическая, проявляющаяся генерализованной активацией синтеза белков и нуклеиновых кислот. Эта активация способна потенцировать формирование "структурного следа" и долговременной адаптации организма к изменившимся факторам внешней и внутренней среды (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Павлова В.И., 1990).

*Стресс-реакция*, закономерно возникающая при действии на организм экстремальных и новых факторов окружающей среды, не представляет, по мне-

мнению Ф.З. Меерсона (1986), самостоятельного явления. С самого начала она играет роль первичного и необходимого звена в формировании "структурного следа" при адаптации к различного рода экстремальным факторам (физическая нагрузка, гипоксия, голод, иммобилизация, холод, отрицательные эмоции) (Меерсон Ф.З., 1981, 1986). Именно стрессорные реакции обеспечивают условия для выбора и реализации специфических приспособительных реакций, благодаря включению которых достигается эффективная адаптация организма к конкретным изменившимся условиям среды (Давиденко Д.Н., 1998; Мурашев А.Н. и др., 1999; Новиков В.С. и др., 1998; Хайдарлиу С.Х., 1989). По мере становления относительно устойчивой адаптации к конкретному фактору внешней или внутренней среды энергетически расточительные реакции угасают, и организм выходит на новый энергетически более выгодный режим функционирования (Векслер Л.И. и др., 1987; Пушкарев Ю.П. и др., 1999). Таким образом, стресс-реакция, выработанная и эволюционно закреплённая, является необходимым механизмом для осуществления адаптации организма к факторам окружающей среды (Меерсон Ф.З., 1981; Фурдуй Ф.И., 1990).

Со стороны системы крови происходят изменения, заключающиеся в увеличении количества нейтрофилов и снижении количества лимфоцитов и эозинофилов в периферической крови, а также гиперплазии костномозгового эритро- и гранулоцитопоэза (Гольдберг Е.Д. и др., 1990, 1996; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Дыгай А.М. и др., 1990; Скурихин Е.Г., 1997).

### 1.2.2. Лимитирующие системы стресса

Работами Ф.З. Меерсона (1981) доказана значимость важного фактора, модулирующего стресс-реакцию и обеспечивающего адаптацию организма к экстремальным воздействиям - это *эндогенные стресс-лимитирующие системы организма (СЛС), предупреждающие стрессорное повреждение органов.*

Ф.З. Меерсон (1981) сформулировал гипотезу, суть которой состоит в том, что одним из важнейших механизмов адаптации к стрессорным ситуациям ок-

ружающей действительности является активация центральных регуляторных механизмов, которые при действии стресс-факторов тормозят выход рилизинг-факторов и, как следствие, выход катехоламинов и кортикостерона. В головном мозге определённые системы нейронов осуществляют синтез и выделение медиаторов: ГАМК, дофамина, серотонина, глицина, опиоидных и других пептидов, которые взаимодействуют со стресс-реализующими системами (СРС) и модулируют их активность. Эти системы ограничивают стресс-реакцию и играют существенную роль в адаптации организма к повторяющимся ситуациям. Аналогичным образом на периферии действуют не менее важные регуляторные системы адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантов, NO – система и система цитокинов, которые, выступая в роли модуляторов через ограничение чрезмерных эффектов катехоламинов и других факторов, становятся основой десенситизации и предупреждают стрессорные повреждения (Меерсон Ф.З., 1986; Московская С.И., 1988; Пасечников В.Д., 1988). Эти центральные и периферические механизмы были обозначены как стресс-лимитирующие или модуляторные системы (Меерсон Ф.З., 1986).

*Центральные стресс-лимитирующие системы.* Главное место в ограничении стресс - реакции занимают *ГАМК -, серотонин- и опиоидергическая системы* (Меерсона Ф.З., 1986). *Опиоидные пептиды (ОП)* находятся в тесном функциональном контакте как со СРС, так и со СЛС, оказывая на эти системы модулирующее действие. Так, данные пептиды ограничивают эффекты активации адренергической системы (Хаю R.P. et al., 1997) и потенцируют действие серотонинергической и простагландиновой систем (Пшенникова М.Г., 1987).

Стресс-реакция, вызванная самыми различными факторами - от эмоционально-болевого воздействия до инфаркта миокарда - сопряжена с активацией *ГАМК-ергической системы* в полушариях головного мозга (Меерсон Ф.З., 1981). Один из метаболитов этой системы - гамма-оксимасляная кислота подавляет стресс-реакцию при ее введении (Меерсон Ф.З. 1981). Последующее изучение эффектов системного введения ГАМК (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Павлова В.И., 1990), приводящее к повышению активности цен-

тральной ГАМК-ергической системы, показало, что ГАМК препятствует развитию стрессорных повреждений сердца и желудка при адаптации к острой мобилизации. Эти защитные эффекты связаны с подавлением выброса АКТГ и ограничением норадренергического возбуждения в ЦНС. Кроме того, ГАМК, возможно, подавляет активность симпатических центров и снижает тонус периферических симпатических нервов (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Павлова В.И., 1990; Раевский К.С., Георгиев В.П., 1986).

Некоторые литературные данные свидетельствуют об участии *дофаминергической системы* в качестве лимитирующей системы стресса. По данным С.О. Варфоломеева (1985), плотность дофаминовых рецепторов в мозге устойчивых к стрессу крыс достоверно выше, чем у сенситивных к экстремальным воздействиям животных. Показано, что дофамин (ДА) ингибирует секрецию АКТГ и блокирует эффект гормона на секрецию глюкокортикоидов изолированными клетками надпочечников, тормозит биоэлектрическую активность центральных адренергических нейронов (Горбунова А.В., 1994). Агонисты ДА рецепторов способны предупреждать образование стрессорных язв желудка.

Сопряжённая со стресс-реакцией активация доказана и для *серотонинергической системы* головного мозга. Серотонин, синтезирующийся в нейронах ядер шва ствола мозга, поступает по аксонам этих нейронов в гипоталамус и лимбическую систему. Под влиянием стрессорных воздействий высвобождение, распад, ресинтез серотонина в этих и других структурах мозга закономерно возрастает (Меерсон Ф.З., 1986). Значимость этого факта определяется тем, что серотонин, ограничивая возбуждение адренергических центров головного мозга, оказывает влияние на ключевой гормон стресса - АКТГ, лимитируя стресс-реакцию (Ажипа Я.И., 1981; Жукова Т.В. и др., 1994; Плехова Е.И., 1987; Хайдарлиу С.Х., 1989). Серотонинергическая система ингибирует свободнорадикальные процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биомембранах (Балаклеевский А.И. и др., 1985; Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б., 1985). Установлено, что фармакологически детерминированное накопление этого биогенного амина в нервной ткани головного мозга уменьшает число эро-

зий и язв на слизистой оболочке желудка (Гриднева В.И., Иордан А.Н., 1999; Корякина Л.А., Серова Л.И., 1989; Переверзев В.А. и др., 1992).

*Периферические стресс-лимитирующие системы.* Активация периферических СЛС также сопряжена со стресс-реакцией, причём наиболее обстоятельно это сопряжение изучено для *системы простагландинов (ПГ)*. Под влиянием стрессорного адренергического эффекта увеличивается активность фосфорилаз и, как следствие, образование предшественника простагландинов - арахидоновой кислоты. Увеличение уровня катехоламинов вызывает активацию образования и высвобождения *простагландинов группы E*, которые в свою очередь, по принципу обратной связи, ограничивают действие катехоламинов. Блокируется как их выделение из нервных окончаний, так и их эффекты в органах-мишенях (Меерсон Ф.З., 1981; Хорева С.А., Медведев М.А., 1993). Наиболее чётко профилактический эффект проявляется в их способности предупреждать развитие язвенных поражений слизистой желудка при стрессе, поскольку ПГ обладают вазодилататорным действием и способны ограничивать влияние катехоламинов (Меерсон Ф.З., 1986; Пасечников В.Д., 1988).

*Антиоксидантные системы* ограничивают ПОЛ, предупреждая тем самым мембраны от повреждения при стрессе (Бабанов А.Г., Назаров В.И., 1999; Яковлев В.Н., Карпова А.В., 1999). Ферментная система антиоксидантов, которая ингибирует ПОЛ на этапе инициации, представлена супероксиддисмутазой и глутатионпероксидазой (Мацкевич А.А., Сазонтова Т.Г., 1999; Меерсон Ф.З., 1986). Естественными антиоксидантами, обрывающими ПОЛ на этапах продолжения и разветвления, являются вещества группы витаминов А, Е, К, Р, стероидные гормоны, аскорбиновая кислота и другие (Меерсон Ф.З., 1986; Соколовский В.В., 1984).

Ключевым звеном механизма адренергической вазоконстрикции и ишемических поражений при стрессе является усиление продукции в желудке главного вазодилататора *оксида азота (NO)*, являющегося локальным *стресс-лимитирующим фактором* (Маленюк Е.Б. и др., 1998; Пшенникова М.Г. и др., 1999). NO способен ограничивать стрессорную вазоконстрикцию артериол же-

лудка, активировать экспрессию антиоксидантных ферментов и стимулировать синтез простагландинов, которые обеспечивают антистрессорные эффекты адаптации, в частности, в отношении желудка, увеличивая секрецию слизи, желудочного сока и уменьшая кислотно-пептический фактор (Маленюк Е.Б. и др., 1998; Петракова Г.М. и др., 2002; Пшенникова М.Г. и др., 1999, 2001).

Характеризуя состояние СЛС в процессе стресс-реакции, можно отметить следующие факты: *во-первых*, стресс-реакция закономерно сопряжена с активацией биосинтеза и выделения в кровь метаболитов центральных и периферических СЛС (Меерсон Ф.З., 1986); *во-вторых*, сопряжение СРС и СЛС является общим механизмом своевременного ограничения стресс-реакции, которое эволюционно детерминировано для всех СЛС (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988); *в-третьих*, отмечается модулирующее влияние одних СЛС на другие и их взаимное влияние на обмен и выделение медиаторов (Ажипа Я.И., 1981); *в-четвёртых*, метаболиты и активаторы СЛС, а также синтетические аналоги этих соединений успешно предупреждают стрессорные повреждения внутренних органов (Гольдберг Е.Д. и др., 1990; Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., 1994; Меерсон Ф.З., 1993).

Функция СЛС сопряжена с функцией СРС, и соответственно, их функциональные возможности должны возрастать при повторных стрессорных воздействиях. Это ограничивает стресс-реакцию и обеспечивает защитные эффекты адаптации. Изучение центральных и периферических механизмов, ограничивающих стресс и играющих роль в адаптации, позволяет использовать метаболиты СЛС и их синтетические аналоги для предупреждения, устранения стрессорных заболеваний. Основными органами мишени являются сердце и желудок.

### 1.2.3. Стрессорное повреждение желудка и последствия стресса для организма

В настоящее время в литературе имеется множество данных, указывающих на то, что различные по своей природе стрессоры оказывают повреждающее действие на желудок. Следствием этих повреждений является возникновение



язвенных дефектов и геморрагии в желудке (Аксёнова Т.А. и др., 1999; Гуска Н.И., 1990; Перцов С.С., 1995; Филаретова Л.П., 1995).

Язвенные поражения желудка при самых различных стрессорных воздействиях возникают с таким большим постоянством, что были внесены в список обязательных признаков первой аварийной стадии стресс-синдрома. Развитие язв составляет одно из первых и достаточно чётких превращений стресса в звено патогенеза (Меерсон Ф.З., 1981). Повреждения слизистой желудка, по своим морфологическим свойствам напоминающие те, которые описал при экспериментальном стрессе Г. Селье (1960), встречаются у людей при интенсивном и продолжительном действии стресс-факторов и в связи с этим получили название стрессорной язвы (Фурдуй Ф.И., 1990).

Гормоны коры надпочечников (глюко- и минералокортикоиды) оказывают многообразное действие на желудок. Минералокортикоиды угнетают секреторную, кислотообразующую, моторную и эвакуаторную функции желудка, увеличивают латентный период отделения желудочного сока, ускоряют регенерацию тканей. Глюкокортикоиды, с одной стороны, стимулируют секреторный аппарат желудка и участвуют в трофических процессах его слизистой оболочки. С другой стороны, они характеризуются ulcerогенным воздействием на нее (Гуска Н.И., 1987). Глюкокортикоидные гормоны оказывают влияние на выработку гастрина (увеличивая ее) и усиливают секреторный эффект гастрина и гистамина (Аруин Л.И. и др., 1986).

Василенко В.Х. и др. (1987) установлено, что при усилении адренкортикотропной функции гипофиза и глюкокортикоидной функции надпочечников происходит повышение кислотно-пептической активности желудочного сока, ослабление слизистой оболочки желудка, ухудшение ее кровоснабжения. Филаретовой Л.П. (1995) было показано, что избыток эндогенных глюкокортикоидов в организме приводит к усилению слизи- и ферментообразования в желудке, появляется тенденция к повышению концентрации соляной кислоты в базальном желудочном соке, наблюдается стимуляция секреции желудком как факторов “агрессии”, так и факторов “защиты”.

В литературе показано, что для выяснения действия стресса на морфо-функциональное состояние желудка используются различные стрессорные факторы. В работе Л.П. Мягковой (1982) 24-часовая иммобилизация животных вызвала образование язвенных дефектов. Образование язв зарегистрировано у 92 % крыс, подвергнутых длительной иммобилизации и 24-часовому голоданию (Иордан А.Н., 1998; Иордан А.Н., Гриднева В.И., 1999; Перцов С.С., 1995), частичной иммобилизации (Лишманов Ю.Б., 1988; Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А., 1991), иммобилизационно-холодовом стрессе (Попович И.Л. и др., 1992) и воздействии болевых и эмоционально-болевых факторов (Корякина Л.А., Серова Л.И., 1989; Павлова В.И., 1990; Хоч Н.С., 1997).

Считается, что стрессорные воздействия приводят к нарушениям нервной и эндокринной регуляции желудка (Заводская И.С. и др., 1981, 1987; Комаров Ф.И. и др., 1984; Косенко А.Ф., 1977; Фишер А.А., Гельвих В.И., 1988). Нарушения регуляции вызывают изменения тех локальных процессов в слизистой, которые обеспечивают поддержание её целостности. Эти изменения зависят от соотношения факторов агрессии (секреция соляной кислоты, протеолитические ферменты, моторика) и защиты (слизисто-бикарбонатный барьер, регенерация эпителия слизистой оболочки, кровотока), изменяющихся под влиянием стрессорных воздействий (Василенко В.Х. и др., 1987; Гуска Н.И., 1990; Кутряну Б.Н., Шептулин А.А., 1990; Смирнов К.В., 1990, 1994).

Различные по своей природе стрессоры влияют на показатели секреторной функции желудка. Электрическая стимуляция блуждающего нерва увеличивает секрецию соляной кислоты. Данные Н.М. Маевской (1972) указывают на то, что часовое эмоциональное возбуждение приводит к гиперсекреции желудочных желез, усилению возбуждения вагуса. Иммобилизационный и водно-иммерсионный стресс вызывает повышенную секрецию HCl. Н.И. Гуска (1987) отмечает колебания основных компонентов желудочного сока у крыс при гипокинезии, боли, охлаждении. Ею была установлена гипертрофия желудочных желез у животных под влиянием стрессорных факторов. Есть данные о том, что секреторная функция тормозится и достигает нормального уровня после пре-

крашения стрессорного воздействия (Попович И.Л. и др., 1992). Хотя в литературе большее внимание уделяется роли кислоты, понятен вклад пепсина в образование язвенного дефекта. Стресс может стимулировать секрецию пепсина (Иордан А.Н., 1998), который вызывает протеолиз и приводит к возникновению язвенного дефекта (Мишулин О.Н., Зверков И.В., 1990). К агрессивным факторам относят усиление моторной функции желудка, обусловленное стрессом (Кузнецова Н.Н. и др., 1999; Шемеровский К.А. и др., 1999). При резком усилении сокращений мускулатуры желудка возможны сдавливания, ущемления интрамуральных кровеносных сосудов, приводящие к стазу крови и ишемии слизистой оболочки желудка (СОЖ) (Бергер Э.Н., 1980).

Язвенный дефект образуется, если нарушены защитные механизмы СОЖ (Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А., 1991). К ним относят слизисто-бикарбонатный барьер, регенеративные способности эпителия и хорошее кровоснабжение. Слизисто-бикарбонатный барьер - первая линия защиты против кислотно-пептического фактора. Стрессорные воздействия уменьшают скорость образования и количество слизи, изменяя её состав (Иордан А.Н., Гриднева В.И., 1999; Лазарев П.И., 1989), уменьшают секрецию бикарбонатов, препятствуют процессу ощелачивания в желудке (Филаретов А.А., 1987; Филаретова Л.П., 1995). Способность эпителиальных клеток к активной регенерации является защитным фактором (Григорьев П.Я., Исаков В.А., 1990).

Фактором, играющим роль в цитопротекции слизистой, является и нормальный кровоток в ней. Увеличение кровотока в СОЖ защищает её от повреждений (Василенко В.Х. и др., 1987; Гребенёв А.Л., Шептулин А.А., 1995). Но механизмы, приводящие к геморрагиям, эрозиям и язвенным поражениям желудка, выявлены далеко не в полной мере. Известно, что деятельность пищеварительного аппарата и его желез регулируется сложными нейрогуморальными механизмами, важнейшая роль в которых принадлежит ЦНС. Так, одной из основных патогенетических концепций язвенной болезни является кортико-висцеральная теория. Согласно ее авторам (Богородский А.Ю., 2000), эмоциональное перенапряжение ведёт к нарушению функционального состояния коры

головного мозга, в результате ослабляется тормозящее влияние коры на подкорковые центры. Образующиеся в подкорковых структурах очаги «застойного» возбуждения, способствуют возникновению различных эндокринных и биохимических сдвигов в организме, нарушению секреторной и моторной функций желудка, спазму сосудов его стенки, расстройствам трофических процессов в СОЖ. Эти изменения приводят к язвообразованию.

Считается, что ведущая роль в патогенезе язвенных поражений желудка принадлежит гипоталамусу, являющемуся основным звеном в центральной нейрогуморальной регуляции организма в норме и при адаптации к экстремальным воздействиям. В язвообразовании участвуют как нервно-проводниковые влияния, реализующиеся через передний отдел гипоталамуса и парасимпатическую нервную систему, так и нервно-гуморальные механизмы через задний отдел гипоталамуса и симпатoadреналовую систему (Косенко А.Ф., 1977). Нервно-гуморальные влияния на процесс язвообразования реализуются через систему ГГНС. Многими исследователями установлено влияние АКТГ на желудочную секрецию и образование язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка при гиперкортицизме (Косенко А.Ф., Коршак А.А., 1986; Малышенко И.М., Елисеев А.В., 1993; Смагин В.Г. и др., 1984; Тигранян Р.А., 1990). В развитии язвенных поражений желудка основную роль играет возбуждение адренергических механизмов регуляции, приводящих к изменению кислотности и ферментативной активности желудочного сока, моторики, изменению кровотока в слизистой (Ступин В.А., Силуянов С.В., 1997; Ягода А.В., Мосин В.И., 1980). Возбуждающее действие КА на желудочную секрецию многие исследователи связывают с их стимулирующим влиянием через  $\beta$ -адренорецепторы париетальных, главных и гастриноцитов фундальных желез, и тормозным влиянием через  $\alpha$ -адренорецепторы на кровоснабжение слизистой оболочки желудка (Корякина Л.А., Серова Л.И., 1989; Косенко А.Ф., Коршак А.Л., 1988; Маслова Л.Н. и др., 1990). Экспериментальное подавление возбуждения центральной адренергической регуляции предупреждает стрессорные поражения желудка (Закиров У.Б., Рянская О.М., 1987; Павлова В.И., 1990; Скурыгин В.П., 1995).

*Таким образом,* морфо-функциональные изменения желудка в ответ на действие чрезвычайных раздражителей формируются при участии стресс-реализующих систем (СРС), которые вызывают нарушение соотношения агрессивных и защитных факторов в сторону ослабления последних, что может индуцировать образование язвенных дефектов в СОЖ. Одной из универсальных регуляторных систем, функционирующих в условиях стресса и адаптации, являются эндогенные стресс-лимитирующие системы, позволяющие сглаживать стресс-реакцию, ограничивать стрессорные повреждения висцеральных органов, в частности, желудка.

Рассматривать проявления стрессорных реакций как процессы всегда безболезненные и целесообразные было бы неверно. Именно Г. Селье (1960) первым обратил внимание на то, что неадекватно сильная реакция организма на экстремальный фактор может привести к "болезням адаптации". Литературные данные позволяют сделать вывод, что стресс может служить патогенетической основой развития сердечнососудистых заболеваний (Барбараш Л.С. и др., 1999; Пьянов В.Д. и др., 1999; Судаков К.В., 1997; Фёдоров Б.М., 1991).

Представители разных научных дисциплин, исследуя стресс и его значение для здоровья и болезней человека, утверждают, что до 90 % заболеваний может быть связано со стрессом (Эверли Дж., Розенфельд Р., 1985). В настоящее время доказано, что под влиянием стресса страдают функции мозга - нарастают признаки утомления, ухудшается память, происходят срывы высшей нервной деятельности, развиваются неврозы (Скурихин Е.Г., 1997; Скурыгин В.П., 1995). Стресс может привести к нарушению функции эндокринной системы (Фурдуй Ф.И., 1990), обмена веществ (Панин Л.Е., 1983). Стрессорные факторы любой природы оказывают значительное влияние и на деятельность пищеварительной системы (Гриднева В.И, Иордан А.Н., 1999; Косенко А.Ф., 1977; Смирнов К.В., 1990, 1994; Уголев А.М. и др., 1986).

Важную роль в возникновении повреждений организма может играть генетически детерминированная или приобретённая в онтогенезе резистентность организма к стрессу. Одним из таких факторов является возраст. Работами Ф.З. Меерсона (1981) доказана значимость другого не менее важного фактора, мо-

дулирующего стресс-реакцию и обеспечивающего адаптацию организма к экстремальным воздействиям - это *эндогенные стресс-лимитирующие системы (СЛС) организма*, предупреждающие стрессорное повреждение органов.

Итак, *стресс-реакция*, которая сформировалась в ходе эволюции как необходимое звено индивидуальной адаптации организма, в случае чрезмерно интенсивных или неадекватно длительных воздействий сама может явиться источником органических и системных нарушений. Это позволяет рассматривать стресс в качестве одного из важнейших звеньев патогенеза основных неинфекционных заболеваний (Лишманов Ю.Б., 1988). В их числе сердечно-сосудистые (гипертонические болезни, склероз венечных артерий сердца с инфарктом миокарда и артерий мозга с нарушениями мозгового кровообращения), заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка, язвенный колит и другие), заболевания желез внутренней секреции, некоторые нервные и психические заболевания (Фурдуй Ф.И., 1990).

Для устранения этих нарушений широко используют фармакологические препараты. В малых дозах они снимают тревогу, а в больших вызывают сон. Барбитураты угнетают деятельность, главным образом, ретикулярной формации и коры головного мозга. Большим недостатком их является стимулирующее воздействие на синтез ферментов печени, а также состояние наркотической зависимости и поэтому могут использоваться только на короткий срок. К тому же, лекарства должны назначаться по возможности в малых дозах и на короткое время с учетом индивидуальных особенностей пациента и лучше всего во время стрессорного воздействия или перед ним (Фурдуй Ф.И., 1990, 1991).

Поэтому встал вопрос, а есть ли препараты природного происхождения для устранения последствий стресса и его профилактики, которые не оказывают побочного действия и довольно эффективны. Минеральные воды, обладающие многогранными биологическими свойствами, являются уникальным средством профилактики и лечения различных заболеваний, в особенности ЖКТ. На основании этого можно сделать предположение об использовании природных факторов для ограничения стресс-реакции. Отсюда возник интерес к изучению действия минеральной воды на секреторную и экскреторную функции желудка при стрессе.

## 2. Материалы и методы их обработки

### 2.1. Характеристика экспериментальных животных и общая структура физиологического эксперимента

Опыты проводились в хроническом эксперименте на 6-8 беспородных собак-самцах, массой от 15,95 до 21,1 кг, оперированных под нембуталовым наркозом с образованием фистулы желудка по Басову (Эголинский А.Я., 1923). Фистула желудка накладывалась обычным способом на переднюю стенку фундального отдела желудка (Лопухин Ю.М., 1971). Эксперимент начинали через месяц после операции, чтобы животные привыкли к станку, к условиям лаборатории и после установления у них равномерного отделения чистого желудочного сока. Все собаки находились в виварии на стандартном рационе в режиме одноразового кормления. Систематически контролировалось их общее состояние, аппетит, вес. Исследования на одной и той же собаке ставились не чаще двух раз в неделю. Животных брали в опыт после 18-часовой депривации без ограничения доступа к воде, в одно и то же утреннее время. Перед опытом желудок предварительно промывали с помощью аппарата Боброва от возможных остатков пищи.

В качестве стимулятора желудочной секреции во всех сериях эксперимента использовали карбахолин производства «Sigma», США (6 мкг/кг, внутримышечно). Определялся латентный период – время от момента введения карбахолина до появления первых капель сока. Иммобилизационный стресс (ИС) создавался помещением животных перед опытом на 18 часов в клетки, максимально ограничивающие их двигательную активность.

Перед каждой серией эксперимента устанавливался исходный фон желудочной секреции по показателям секреторной функции желудка. В качестве контроля использовалась вода томского водопровода, химический состав которой следующий (Куровский А.В., 1998):  $\text{Ca}^{2+}$  - 48 мкг/л,  $\text{Mg}^{2+}$  - 19,2 мкг/л,  $\text{Cl}^-$  - 35,5 мкг/л, рН – 7,15, суммарная концентрация солей – 102,7 г/л.

Для решения задач работы выполнены следующие серии экспериментов:

№	Серии экспериментов	Число опытов (объем выборки)	Число наблюдений
1.	Контроль (карбахолин) - секреция, стимулированная карбахолином	n = 65	317
2.	Контроль с разовым введением водопроводной воды (5 мл/кг, 21 °С)	n = 43	215
3.	Минеральная вода озера Шира (5 мл/кг, 21 °С) разового введения	n = 27	135
4.	Стресс - контроль (иммобилизационный стресс + карбахолин)	n = 59	295
5.	Стресс - контроль + разовое введение водопроводной воды (5 мл/кг, 21 °С)	n = 43	215
6.	Стресс + разовое введение минеральной воды озера (5 мл/кг, 21 °С)	n = 46	230
7.	Контроль с курсовым введением водопроводной воды (5 мл/кг, 21 °С) в течение 10 дней	n = 43	215
8.	Минеральная вода озера Шира (5 мл/кг, 21 °С) курсового введения в течение 10 дней	n = 37	185
9.	Курсовое введение водопроводной воды (5 мл/кг, 21 °С) + иммобилизационный стресс	n = 43	215
10.	Курсовое введение минеральной воды озера Шира (5 мл/кг, 21 °С) + иммобилизационный стресс	n = 49	245

Всего в рамках данной работы выполнено 10 серий экспериментов, поставлено 455 хронических опытов, проведено экспериментальных наблюдений 2275 и проделан анализ 15.925 проб.

Эксперимент делился на два блока: серии с изучением действия минеральной воды озера Шира в дозе 5 мл/кг температурой 21 °С после иммобилизационного стресса и серии со стрессом на фоне курсового введения минеральной воды. Перед каждой серией опытов проводились контрольные эксперименты с водопроводной водой в дозе 5 мл/кг температурой 21 °С, введенной в желудок собак через фистулу за 30 минут до введения карбахолина (в случае действия минеральной воды после ИС) и с курсовой водопроводной водой в дозе 5 мл/кг



температурой 21 °С, вводимой в желудок собак в течение 10 дней в одно и то же время утром натощак до начала серии эксперимента (в случае действия курсовой минеральной воды до ИС). При аналогичных условиях ставились серии с минеральной водой при физиологических условиях, серии с ИС и серии с сочетанным действием минеральной воды и стресса. Показатели желудочной секреции исследовались в динамике желудочного сокоотделения.

Вызванная секреция продолжалась 2,5 часа, что давало возможность оценить рефлекторную и химическую фазы желудочного пищеварения. Для сбора желудочного сока и слизи использовали резиновые катетеры, которые через отверстие в фистуле, вводились в полость желудка. Сбор желудочного секрета осуществляли 30-минутными пробами в течение всего опыта. О секреторной функции судили по объёму желудочного сока (мл), активности ионов водорода –  $\text{aH}^+$  (мкмоль/мл) и протеолитической активности ферментов желудочного сока (мкмоль/мл). Защитные свойства слизи (мл) оценивали по содержанию фукозы (мкмоль/мл) в центрифугатах желудочного сока (Коротько Г.Ф., 1987), по фукозе в желудочной слизи (мкмоль/мл). Экскреторную функцию оценивали по концентрации выведенного желудком эндогенного аммиака (мкмоль/мл).

## 2.2. Методы исследований секреторной и экскреторной функций желудка

### 2.2.1. Определение величины рН желудочного сока и активности ионов водорода

Определение величины рН (логарифм молярной концентрации в воде ионов водорода,  $\text{pH} = -\lg[\text{H}^+]$ ) желудочного сока осуществляется потенциометрическим способом с помощью чувствительных стеклянных электродов. На основе измеренной рН желудочного сока из табличных значений антилогарифмов высчитывается активная концентрация ионов водорода, т.е. активность ионов водорода (мкмоль/мл) (Канищева П.А., Коваленко Л.Г., 1977; Мыш В.Г., 1987).

### 2.2.2. Биохимический метод определения протеолитической активности желудочного сока

Для характеристики ферментовыделительной деятельности желудка в физиологических и клинических исследованиях обычно ограничиваются определением пепсина. «Пепсин» - это обобщённое понятие, под которым скрывается группа изоферментов, обладающих протеолитической активностью в оптимуме рН 1,0 и выше (Климов П.К., Барашкова Г.М., 1991). Пепсины являются основными ферментами желудочного сока, обеспечивающими до 95 % его протеолитической активности.

Активность пепсина желудочного сока собак определяли по методу Ансона и Мирского (Anson M.L. and Mirsky A.E., 1932) в модификации А.М. Уголева (1969). Принцип метода основан на колориметрическом определении выделившихся в ходе исследования аминокислот тирозина и триптофана, которые при взаимодействии с реактивом Фолина-Чокалтеу окрашивают пробы в синий цвет различной интенсивности.

Исследуемый желудочный сок доводили до стандартных условий рН (от 1,4 до 2,4) солянокислым буфером. Эта величина рН создает оптимальные условия для проявления протеолитической активности пепсина. Желудочный сок разбавляли буфером в 50 раз. В качестве субстрата для протеолитических ферментов использовали бычий сывороточный белок альбумин. К разведенному желудочному соку добавляли раствор альбумина и для лучшего протекания реакции пробирки ставили в баню в штативе, при 37-38 °С. Через 30 минут процесс переваривания останавливали 0,3 н трихлоруксусной кислотой. Белок, который не подвергался гидролизу, выпадал в осадок. Затем к надосадку добавляли 0,5 н NaOH, способствующей проявлению интенсивности окраски. К полученным пробам приливали фенольный реактив Фолина – Чокалтеу, который предварительно разводили водой в три раза. Интенсивность получившегося синего окрашивания определяли на спектрофотометре СФ-46 «Ломо» в красной области спектра света при длине волны 620 нм в кювете с рабочей длиной 10

мм. Активность пепсинов определяли по калибровочному коэффициенту с учетом разведения проб желудочного сока. Калибровочный коэффициент представляет собой среднюю величину отношения концентрации тирозина в мкмоль/мл к соответствующей оптической плотности. Протеолитическую активность измеряли в мкмоль/мл и вычисляли по формуле:

$$C = k * E * 600,$$

где С - количество тирозина в мкмоль/мл, характеризующее протеолитическую активность пепсина,

к - калибровочный коэффициент,

Е - показания спектрофотометра,

600 - разведение сока.

### 2.2.3. Определение содержания фукозы в желудочном соке

Содержание фукозы – углеводного компонента слизи в центрифугатах желудочного сока определяли по методу по Дише (Dischke N., Shettles Z., 1948) в модификации Уголева А.М. (1969). Метод основан на образовании фурфурола и его производных (метил- и гидроксиметилфурфурол) в результате взаимодействия с концентрированной серной кислотой при кипячении. Фураны при последующем прибавлении раствора солянокислого цистеина образуют хромоген, имеющий желто-зеленый цвет. При этом хромогены всех сахаров поглощают свет  $\lambda = 396$  нм. Свет с  $\lambda = 430$  нм поглощается всеми сахарами, кроме метилпентоз, к которым относится фукоза. Разница между поглощением света при  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  пропорциональна концентрации метилпентоз.

Желудочный сок, содержащий обе фракции желудочной слизи - растворимый и нерастворимый муцины, подвергали кислотному гидролизу с аликвотой 2 н HCl в течение одного часа для обеспечения максимального выхода фукозы. В начале полостную слизь отделяли от желудочного сока центрифугированием в течение 10 минут при 3000 об/мин и переносили в мерный цилиндр с притертой пробкой. Полученный гидролизат разбавляли в 36 раз и использовали для

дальнейшего анализа. 1 мл пробы помещали в водяную баню и ставили в морозильную камеру до образования корочки льда. Затем приливали 4,5 мл серной кислот (1 часть воды и 6 частей кислоты), осторожно перемешивали и оставляли на 10 минут при комнатной температуре. После этого помещали в кипящую баню на 3 минуты, охлаждая затем под проточной водой. К полученному прибавляли 0,1 мл 3 % солянокислого цистеина и оставляли при комнатной температуре на 1,5 часа. Параллельно пробам ставили контроль (1 мл дистиллированной воды вместо пробы + все реактивы). Показания измеряли на спектрофотометре СФ-46 «Ломо» против контроля при  $\lambda = 396$  нм (все сахара) и  $\lambda = 430$  нм (все сахара, кроме метилпентоз). Концентрацию фукозы определяли по калибровочному коэффициенту, для подсчета которого использовали различные разведения 0,02 % стандартного раствора кристаллической фукозы с учетом разведения проб, и выражали в мкмоль/мл желудочного сока:

$$C = \Delta * k * 36,$$

где  $\Delta$  - разность оптических плотностей экстинкций раствора при длине волны 396 нм и длине волны 430 нм,

$k$  - калибровочный коэффициент,

36 – разведение гидролизата.

#### 2.2.4. Определение концентрации эндогенного аммиака в желудочном соке

Количество аммиака определяли по методу Конвея - Байрна (Пушкина Н.Н., 1963). Принцип метода состоит в том, что свободный аммиак желудочного сока вытесняется сильной щелочью и улавливается отмеренным количеством кислоты. Содержание аммиака рассчитывали по формуле:

$$X = (K - ОП) * 0,14 * 200 = \text{мг\% азота аммиака} * 0,5872,$$

где  $X$  - определяемая концентрация эндогенного аммиака в мкмоль/мл,

$K$  – количество мл на титр контроля,

$ОП$  - количество мл на титр опытной пробы,

0,14 \* 200 – фактор пересчета (соответствует количеству азота в мл 0,01 н NaOH) \* на разведение желудочного сока,

0,5872 – коэффициент пересчета в мкмоль/мл.

В наружную камеру чашки Конвея помещали 0,5 мл желудочного сока. Контроль – 0,5 мл дистиллированной воды. Во внутреннюю камеру чашки помещали 1 мл 0,01 н H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и одну каплю реактива Таширо. В наружную камеру быстро приливали 2,5 мл 33 % NaOH и притирали крышку. Через 24 часа содержимое внутренней камеры титровали 0,01 н NaOH до изумрудно-зеленого цвета. В контрольной пробе аналогично обрабатывали 0,5 мл дистиллированной водой.

### 2.3. Методы оценки стрессированности экспериментальных животных

Интенсивность стресс-реакции определяли с помощью таких критериев, как изменение уровня 11-оксикортикостероидов в плазме крови, а также содержания общего числа лейкоцитов и их отдельных морфологических форм в периферической крови собак. По мнению ряда авторов, изменение вышеуказанных показателей крови является наиболее прямым и точным индикатором состояния "стресс" (Горизонтов П.Д. и др., 1983; Гольдберг Е.Д. и др., 1990, 1996; Ласукова Т.В., 1991; Ощепкова О.М., 1995).

#### 2.3.1. Определение 11-оксикортикостероидов в плазме крови по их флуоресценции в серноспиртовом реактиве

Концентрацию двух основных гормонов определяли по методу, предложенным Ю.А. Панковым и И.Я. Усватовой (1965) (Колб В.Г., Камышников В.С., 1976). Излагаемый метод позволяет судить о содержании в плазме крови суммарного количества двух основных гормонов, секретируемых корой надпочечников: гидрокортизона и кортикостерона (11-оксикортикостероиды).

*Принцип.* Выделенные экстракцией из плазмы крови кортикостероиды, имеющие гидроксилы при 11 и 21-м углеродных атомов и  $\Delta^4$  - 3 -

кетогруппировку в кольце А, обнаруживают флуоресценцию после обработке проб смесью концентрированной серной кислоты и этилового спирта. Наиболее яркую флуоресценцию стероидов имеет свет с длиной волны 475 нм, при этом максимум флуоресценции находится в области 540 - 550 нм. При определении 11-оксикортикостероидов в плазме используют две стандартные пробы: первая в 100 мл раствора содержит 20 мкг гидрокортизона и 5 мкг кортикостерона (25 мкг %), вторая – 40 мкг гидрокортизона и 10 мкг кортикостерона (50 мкг %).

2,0-2,5 мл крови собирали в пробирку, содержащую гепарин в качестве антикоагулянта. Плазму отделяли от эритроцитов центрифугированием при 3000 об/мин в течение 20 мин. В мерную пробирку с притертой пробкой помещали 1 мл плазмы и добавляли к ней 3 мл гексана. После энергичного встряхивания в течение 1 мин гексан отсасывали пастеровской пипеткой, соединенной с водоструйным насосом. К плазме приливали 10 мл хлороформа и после встряхивания в течение 1 мин плазму отсасывали тем же способом, что и гексан. Экстракт промывали по 1 мин сначала 0,5 мл 0,2 н раствора карбоната натрия, затем 0,5 мл дистиллированной водой, которые также удаляли отсасыванием с помощью пастеровской пипетки.

8 мл хлороформного экстракта переносили в чистую пробирку на 15-20 мл с притертой пробкой, куда добавляли 2,5 мл смеси концентрированной серной кислоты и этилового спирта (3:1) (вызывает флуоресценцию кортикостероидов), приготовленную перед употреблением. После встряхивания в течение 1 мин хлороформ удаляли и через час флуоресценцию проб измеряли на флуориметре. Для постановки контрольной пробы вместо плазмы крови через всю методику проводили 1 мл воды. Флуориметрию осуществляли при использовании двух длин волн: 475 нм (для возбуждения флуоресценции) и 540 нм (для выделения максимума спектра флуоресценции). Расчет производили по формуле:

$$X = (O - K) * 10 / (C - K) * 0,02758,$$

где X – определяемая концентрация кортикостероидов в плазме (в мкмоль/л),

O – показания флуориметра опытной пробы,

K - показания флуориметра контрольной пробы (H<sub>2</sub>O дис.),

C - показания флуориметра стандартной пробы (стандартная концентрация гормонов) (Колб В.Г., Камышников В.С., 1976).

### 2.3.2. Подсчёт общего количества лейкоцитов

Подсчёт лейкоцитов производили в счётной камере Горяева. При слабом увеличении подсчитывали количество лейкоцитов в 100 больших квадратах (в 25 учетверенных квадратах). Считали лейкоциты, лежащие внутри квадрата и на двух пограничных сторонах - левой и верхней. Вычисление содержания лейкоцитов производили по формуле:

$$X = a * 4000 * B / b,$$

где X - количество лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> исследуемой крови,

a - количество лейкоцитов во всех подсчитанных больших квадратах,

4000 - во столько раз 1 кубический мм<sup>3</sup> больше, чем объем малого квадрата,

B / b – степень разведения крови на число малых квадратов.

### 2.3.3. Подсчёт лейкограммы (определение лейкоцитарной формулы)

Окраска мазка производилась по Романовскому, смесью метиленового синего и эозина. При использовании этой краски эритроциты окрашиваются в розовый цвет, а ядра лейкоцитов - в разные красно-фиолетовые оттенки. Краску Романовского разводили дистиллированной водой (1 капля краски на 1 мл воды). Окрашивали 20-25 минут, затем краску смывали водой, а препарат в вертикальном положении помещали на фильтровальную бумагу для высыхания. Подсчёт лейкоцитарной формулы производили на 500 клеток.

## 2.4. Применяемые методы статистического анализа экспериментальных данных

### 2.4.1. Проверка на нормальность и анализ экстремальных наблюдений

Статистические процедуры проводились с помощью прикладного пакета STATISTICA 5.5. Вычислялись среднее значение анализируемого показателя ( $M$ ), стандартная ошибка среднего ( $m$ ), критерий значимости, относительно которого определялся достигнутый уровень значимости ( $p$ ). Результаты всех экспериментов приведены в тексте и в таблицах в виде ( $M \pm m$ ). Параметры желудочной секреции и экскреции выражали как в абсолютных значениях (мл, мкмоль/мл; мкмоль/л), так и в процентах относительно фонового уровня.

Формирование однородных групп по каждому количественному признаку проводилось путем выявления и последующего удаления аномальных наблюдений с помощью исследования двумерных графиков типа ( $X_i * X_j$ ), а так же с помощью оценки расстояния Кука (Cook's distances) (Дэвис Дж.С., 1990).

Для выбора параметрического или непараметрического методов проверки статистических гипотез была произведена проверка распределения регистрируемых признаков на нормальность во всех исследуемых группах с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллифорса и Шапиро-Уилки (Гланц С., Стентон, 1999; Лукьянова Е.А., 2002; Эренберг А., 1981). Формулировалась нулевая гипотеза  $H_0$  о соответствии распределения величин исследуемых переменных нормальному закону распределения. При отвержении  $H_0$  принималась альтернативная гипотеза  $H_1$ , которая свидетельствовала о неравнозначном воздействии факторов на изучаемый признак, что есть доминирующие факторы, в качестве которых могут выступать вводимая в желудок минеральная вода, стресс.

### 2.4.2. Дисперсионный анализ и непараметрические критерии

Для переменных, имеющих нормальное распределение, проводился однофакторный дисперсионный анализ (ОДА). *Дисперсионный анализ* позволяет



выяснить, действительно ли входной фактор достоверно влияет на среднее значение зависимой переменной, и если это так, то какова сила этого влияния. При этом зависимая переменная обязательно должна быть количественной, другая же, выступающая в качестве фактора может быть как количественной, так и качественной (Леонов В.П., 1990; Медик В.А. и др., 2000, 2001; Шеффе Х., 1980).

Формулировалась нулевая гипотеза о равенстве генеральных средних  $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$ . Критерием проверки нулевой гипотезы являлось  $F$ -отношение. (Дэвис Дж.С., 1990; Лакин Г.Ф., 1990; Леонов В.П., 1990). Если на основе дисперсионного анализа нулевая гипотеза о равенстве генеральных средних каждого режима между собой и общему генеральному среднему отвергалась, то это не давало информации о том, какие именно средние привели к отбрасыванию  $H_0$ . Вполне возможно, что некоторые средние равны между собой, а некоторые нет. Задачу нахождения средних, приведших к отбрасыванию нулевой гипотезы, решал метод Шеффе ( $S$ -метод), основанный на построении доверительного интервала линейного контраста (разности двух выборочных средних) (Шеффе Х., 1980). Применение  $S$ -метода удобно, когда  $n$  заметно отличаются друг от друга (Гласс Дж., Стенли Дж., 1976), что довольно часто случается в биологических экспериментах. В данной работе с помощью ОДА проверяли: 1) имеются ли различия между собаками в зависимости от их индивидуальных особенностей, регулируемый фактор – номер собаки, в качестве оцениваемых параметров – переменные, характеризующие количество исследуемых компонентов желудочной секреции и экскреции, показатели крови; 2) оказывают ли влияние на деятельность желудка стресс и введение минеральной воды, их сочетанное действие при разовом и курсовом введениях, регулируемый фактор - введение минеральной воды животным, стресс, оцениваемые параметры – все количественные переменные. Альтернативой параметрического ОДА являлся непараметрический ОДА Краскела – Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA (H)). Он основан на рангах (а не на исходных наблюдениях) и предполагает, что рассматриваемая переменная непрерывна и измерена как минимум в порядковой шкале. Критерий Краскела – Уоллиса проверяет гипотезу: имеют

ли сравниваемые выборки одно и то же распределение. Таким образом, интерпретация критерия схожа с интерпретацией параметрической однофакторной ANOVA за исключением того, что этот критерий основан на рангах, а не на средних значениях (Лукьянова Е.А., 2002). В случае ненормального распределения признака использовался еще и критерий Mann-Whitney U test (U).

### 2.4.3. Корреляционный анализ

*Корреляционный анализ* использовался для оценки силы линейной связи между количественными переменными, сравнение переменных между собой по степени взаимосвязи с другими признаками. Для переменных, имеющих нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). В случае ненормального распределения - коэффициент ранговой корреляции Спирмана ( $r_s$ ) (Ренц Б., 1983). В обоих случаях эмпирический коэффициент корреляции ( $r$ ) - относительная величина, взвешенная сумма нормированных и центрированных отклонений. Коэффициент корреляции принимает значение в интервале:  $-1 < r < +1$ . Знак коэффициента говорит о направлении связи между признаками (положительная или отрицательная корреляция). Чем ближе коэффициент корреляции к  $+1$ , тем теснее функциональная связь между признаками. Корреляционный анализ использовался в работе для оценки силы связи между переменными, характеризующими секреторную, экскреторную и защитную функции желудка. При наличии достоверной корреляции проводилась проверка статистических гипотез о равенстве соответствующих коэффициентов корреляции разных групп.

### 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение

#### 3.1. Влияние минеральной воды при разовом и курсовом введениях на секреторную и экскреторную функции желудка собак

Поскольку любое внешнее воздействие в первую очередь воспринимается рецепторами организма, целесообразно представить в начале изложения собственных результатов и их обсуждения экспериментальные данные, позволяющие оценить роль возбуждения интерорецепторов желудка водопроводной водой в изменении его секреторной и экскреторной активности.

Исследованию желудочной секреции в условиях действующих факторов (минеральная вода, стресс) предшествовало изучение ее фоновых показателей. Использование в качестве стимулятора желудочной секреции карбахолин в дозе 6 мкг/кг позволяет исследовать секреторную реакцию желудка на раздражители. Это важно учитывать при интерпретации полученных данных, поскольку есть сведения о том, что угнетение или усиление желудочной секреции наиболее отчетливо проявляется при использовании стимуляторов, вызывающих реакцию пищеварительных желез, близкую к максимальной (Кузнецов А.П., 1985; Смелышева Л.Н., 1994; Шубникова Е.А., Коротько Г.Ф., 1986).

Обращает на себя внимание богатство различных физиологических реакций, возникающих при раздражении висцерорецепторов пищеварительной системы, занимающей как бы промежуточное положение между внешней и внутренней средами организма. Несмотря на тенденцию гомеостатированию “энтеральной среды” [понятие, введенное Уголевым А.М. (1961)], диапазон колебаний ее состава значительно выше, чем во внутренней среде организма (Кассиль В.Г., 1976). Известно, что при растяжении стенки желудка в соответствующих веточках блуждающего нерва возникает мощная афферентная импульсация. Имеются тонко дифференцированные волокна, реагирующие на активное и пассивное растяжение стенки желудка (Ноздрачев А.Д., 1976; Iggo A., 1957).

Так, результатом активации механорецепторных образований, сигнализирующих об объемных изменениях органа, является резкое повышение числа

высокоамплитудных потенциалов. За ними следует изменение секреторной активности желудка (Ноздрачев А.Д., 1976).

*Желудочный сок* - продукт внешнесекреторной и экскреторной деятельности желудочных желез, имеющий сложный органический и неорганический состав, отличающийся от других пищеварительных секретов выраженной кислой реакцией (Полтырев С.С., Курцин И.Т., 1980).

В нашем случае, курсовое введение водопроводной воды в течение 10 дней способствовало *уменьшению объема сока* на 38,59 % и *протеолитической активности* на 25,54 % по сравнению с фоновой секрецией, стимулированной карбахолоном. Разовый прием водопроводной воды приводил к статистически значимому повышению *активности ионов водорода* на 11,36 % и *протеолитической активности* желудочного сока на 15,52 % (Таблица 1).

Результаты проведенного эксперимента свидетельствовали о статистически значимом увеличении *объема желудочной слизи* как при разовом (на 15,02 %), так и при курсовом (на 34,27 %) введениях водопроводной воды относительно секреции, стимулированной карбахолоном. *Концентрация фукозы в слизи* при курсовой водопроводной воде повысилась на 54,17 %, а содержание ее в желудочном соке на 18,84 % при разовом и на 53,62 % при курсовом приеме водопроводной воды. Уровень эндогенного аммиака в желудочном соке статистически значимо увеличился на 28,88 % при курсовом введении водопроводной воды по сравнению с фоновой секрецией при карбахолоне (Таблица 1).

Нельзя однозначно говорить только о возбуждающем или только тормозном влиянии каких-либо воздействий (в данном случае водопроводная вода) на функции желудка, так как они приводят в действие гибкий приспособительный механизм, координирующий работу желудка, поджелудочной железы и других органов пищеварительного тракта (Беркос О.В., 1974; Коротько Г.Ф., 1971).

Данные изменения следует учитывать в плане оценки действия компонентов минеральной воды на функциональную активность желудка относительно контроля с разовым и курсовым введением водопроводной воды.

*Минеральная вода* является фактором многокомпонентным, и при ее возде-

Таблица 1 - Влияние водопроводной воды (разового и курсового введения) на функциональную активность желудка на фоне карбахолиновой стимуляции

Показатели желу- дочной секреции	Сравниваемые серии	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего	р- достигнутый уровень зна- чимости
Объем желудочного сока, мл	Контроль (33) Контроль-в/в (14)	24,41 ± 2,124 23,37 ± 2,788	0,755
	Контроль Контроль-курс.в/в (21)	24,41 ± 2,124 14,99 ± 1,283*	0,037
Активность ионов водорода, мкмоль/мл	Контроль (55) Контроль-в/в (41)	48,69 ± 1,972 54,22 ± 1,944*	0,021
	Контроль Контроль-курс.в/в (41)	48,69 ± 1,972 44,40 ± 2,299	0,677
Протеолитическая активность, мкмоль/мл	Контроль (31) Контроль-в/в (43)	46,52 ± 2,882 53,74 ± 2,072**	0,002
	Контроль Контроль-курс.в/в (28)	46,52 ± 2,882 34,64 ± 2,312**	0,004
Концентрация эндогенного аммиака, мкмоль/мл	Контроль (54) Контроль-в/в (43)	3,67 ± 0,108 3,60 ± 0,125	0,660
	Контроль Контроль-курс.в/в (31)	3,67 ± 0,108 4,73 ± 0,174***	0,000
Объем желудочной слизи, мл	Контроль (46) Контроль-в/в (41)	4,26 ± 0,200 4,90 ± 0,416*	0,041
	Контроль Контроль-курс.в/в (24)	4,26 ± 0,200 5,72 ± 0,226**	0,009
Концентрация фукозы в слизи, мкмоль/мл	Контроль (56) Контроль-в/в (41)	1,20 ± 0,036 1,25 ± 0,029	0,115
	Контроль Контроль-курс.в/в (26)	1,20 ± 0,036 1,85 ± 0,098**	0,007
Концентрация фукозы в желудоч- ном соке, мкмоль/мл	Контроль (41) Контроль-в/в (23)	0,69 ± 0,017 0,82 ± 0,023*	0,039
	Контроль Контроль-курс.в/в (34)	0,69 ± 0,017 1,06 ± 0,066***	0,000

*Примечание:* Контроль – секреция при стимуляции карбахолином,  
Контроль-в/в – контроль, введение водопроводной воды в дозе 5 мл/кг  $t=21^{\circ}\text{C}$ ,  
Контроль-курс.в/в – курсовое введение водопроводной воды в дозе 5 мл/кг  $t=21^{\circ}\text{C}$ ,  
(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,  
\*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,000$ ; \*\* -  $p$  от 0,000 до 0,01; \* -  $p$  от 0,01 до 0,05

йствии возникают многочисленные интерференции, взаимопотенцирующие и взаимоиингибирующие влияния, и конечный эффект проявляется как сумма многих опосредованных реакций (Выгоднер Е.Б., 1987; Шварц В.Я., 1991; Шварц В.Я., Фролков В.К., 1990). Она вызывает целый каскад реакций в пище-

варительной системе, осуществляющихся через посредство невро-адреналохолинергических и невро-гипофизарно-кортикоидных функций ЦНС (Береславцев П.Е., 1965). Параллельно с изменением деятельности органов пищеварения изменяется секреция многих гастроинтестинальных гормонов и реактивность элементов АПУД-системы, которые вызывают не только местный, но и системный эффекты (Адилев В.Б., Давыдова О.Б., 1997; Полушина Н.Д., Фролков В.К., 1990; Шварц В.Я., 1989).

После всасывания и поступления минеральной воды в лимфатическую, кровеносную системы в верхних отделах кишечника, происходит раздражение нервных окончаний кровеносных сосудов, обогащение компонентами внутренней среды организма. В результате минеральная вода своим химическим составом, физическими и химическими свойствами оказывает на различные органы и системы сложное действие, которое реализуется единым нейрогуморальным путем (Улащик В.С., 1994; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982). Организм на принятие минеральной воды отвечает как общими неспецифическими, так и специфическими реакциями, характерными только для данного типа воды.

В первую очередь на принятие минеральной воды будут реагировать органы пищеварительной системы, в частности желудок. Поэтому следующим этапом нашей работы было изучение влияния минеральной воды озера Шира разового и курсового введения на функциональную активность желудка относительно контролей с введением водопроводной воды при аналогичных условиях.

*Минеральная вода* курсового введения способствовала статистически значимому усилению выделения жидкой фазы желудочного секрета на 24,02 % (Рисунок 1; таблица 2).

Все ткани желудка, в том числе интрамуральные нервные сплетения, содержат большое количество рецепторов, образованных разветвлениями нервных волокон, в основном системы блуждающего нерва, а также большого и малого чревных нервов, печеночного сплетения, грудных и поясничных спинномозговых нервов (Кассиль В.Г., 1971; Колосов Н.Г., 1968). Тяжи афферентных волокон, которые делятся далее на более мелкие ветви, образуют афферентное

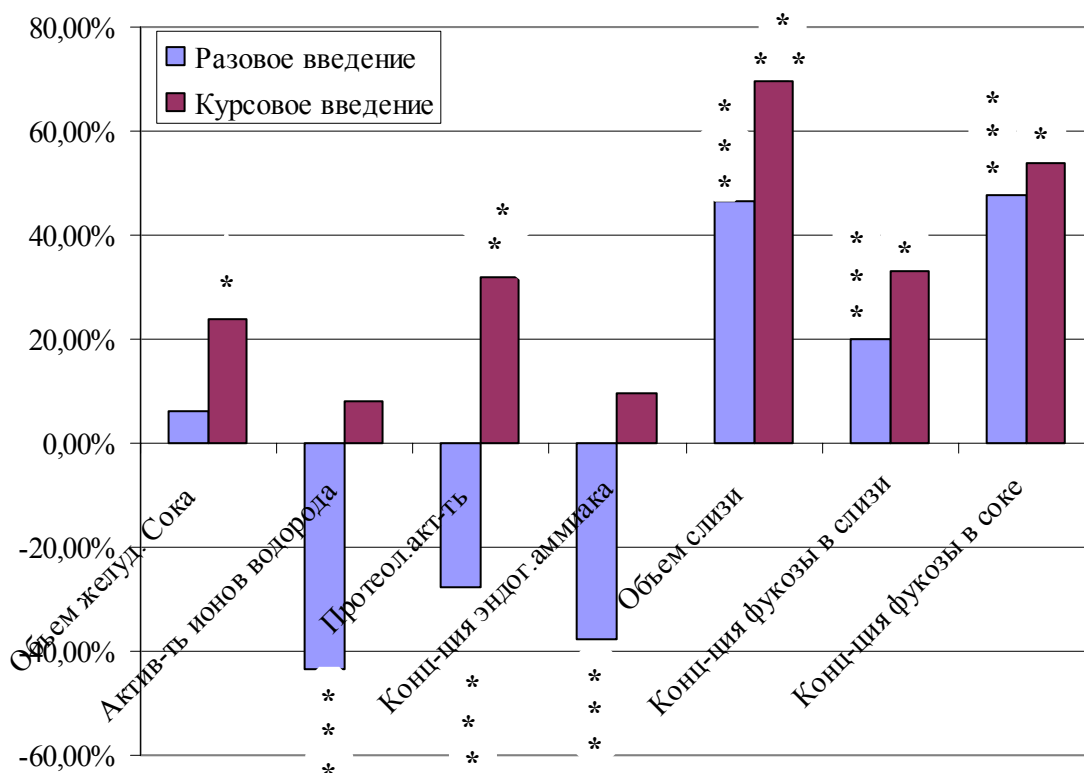


Рисунок 1 – Изменения показателей секреторной и экскреторной функций желудка при действии минеральной воды разового и курсового приема относительно контроля с водопроводной водой соответствующего введения

*Примечание:* Разовое введение – введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$  относительно контроля с водопроводной водой при аналогичных условиях,

Курсовое введение – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$  в течение 10 дней относительно контроля с курсовой водопроводной водой при аналогичных условиях,

\*\*\* - дост-сть разл-ий при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$  отн-но контроля (0,00 %)

сплетение (Коротько Г.Ф., 1971).

Хотя оно в желудке менее выражено, чем в кишечнике, нельзя не отметить роль гуморального регуляторного фактора в нормализации функциональной деятельности желудка. Клетки АПУД-системы, выделяющие пептидные гормоны и биогенные амины, реагируют на малейшие изменения микроокружения путем усиления, уменьшения или прекращения своей функции, связанной с выработкой и выделением гормона. В секреторной, моторной, эвакуаторной деятельности ЖКТ наряду с центральными и периферическими нервными влияниями, отчетливо наблюдается преобладание автоматизма, обусловленного саморегуляцией деятельности тканей и клеток этих органов за счет мощного эндогенного аппарата пищеварительной системы (АПУД-системы) (Климов П.К.,

Таблица 2 - Влияние минеральной воды разового и курсового введения на секреторную и экскреторную функции желудка относительно контроля с водопроводной водой

Показатели желудочной секреции	Условие введения воды	(M ± m)-среднее ± стандарт. ошибка среднего		p-достигнут. уровень значимости
		Контроль	Опыт	
Объем желудочного сока, мл	Разовое	23,37 ± 2,788 (14)	24,8 ± 2,517 (27)	0,567 0,024
	Курсовое	14,99 ± 1,283 (21)	18,59 ± 2,317 (32)*	
Активность ионов водорода, мкмоль/мл	Разовое	54,22 ± 1,944 (41)	30,60 ± 1,754 (27)***	0,000 0,953
	Курсовое	44,40 ± 2,299 (41)	47,91 ± 1,997 (33)	
Протеолитическая активность, мкмоль/мл	Разовое	53,74 ± 2,072 (43)	38,80 ± 1,912 (27)***	0,000 0,008
	Курсовое	34,64 ± 2,312 (28)	45,65 ± 2,877 (32)**	
Концентрация эндогенного аммиака, мкмоль/мл	Разовое	3,60 ± 0,125 (43)	2,24 ± 0,107 (27)***	0,000 (F) 0,095
	Курсовое	4,73 ± 0,174 (31)	5,19 ± 0,290 (34)	
Объем желудочной слизи, мл	Разовое	4,90 ± 0,416 (41)	7,18 ± 0,533 (27)***	0,000 0,000
	Курсовое	5,72 ± 0,226 (24)	9,70 ± 0,389 (33)***	
Концентрация фукозы в слизи, мкмоль/мл	Разовое	1,25 ± 0,029 (41)	1,50 ± 0,040 (27)***	0,000 0,014
	Курсовое	1,85 ± 0,098 (26)	2,46 ± 0,059 (34)*	
Концентрация фукозы в желуд. соке, мкмоль/мл	Разовое	0,82 ± 0,023 (23)	1,21 ± 0,006 (27)***	0,000 0,021
	Курсовое	1,06 ± 0,066 (34)	1,63 ± 0,027 (37)*	

*Примечание:* Разовое – введение воды за 30 мин. до начала эксперимента,  
Курсовое – введение воды в течение 10 дней до начала эксперимента,  
Контроль - контроль, введение водопроводн. воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,  
Опыт - введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,  
(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,  
\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA; \*\* - при p от 0,001 до 0,01; \* - при p от 0,01 до 0,05 отн-но контроля,  
(F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметрическому критерию Фишера

1983; Комаров Ф.И. и др., 1984; Райхлин Н.Т. и др., 1987).

Это качество проявляется в способности поддерживать секреторную функцию желудка (в данном случае объем желудочного сока при действии минеральной воды разового приема) на стационарном уровне. Увеличение объема желудочного сока при курсовом введении минеральной воды можно объяснить тем, что за 10 дней, в течение которых вводилась в желудок минеральная вода, накопилось достаточное количество ионов Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup>. Хлорид натрия, в свою



очередь, являясь сильным раздражителем слизистых оболочек, усиливает секрецию пищеварительных соков (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Филимонов Р.М., Петропавловская Л.В., 1990). Ион натрия является активным возбудителем желудочной секреции, инициирует секрецию интестинальных гормонов с инсулинотропным эффектом (Шварц В.Я., Фролков В.К., 1990; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982). Ионы минеральной воды действуют на G-клетки слизистой желудка, увеличивая выделение гормона гастрин, который способствует усилению секреторного процесса.

Скорость перехода минеральной воды зависит от находящихся в ней сульфат-ионов.  $SO_4^{2-}$  через хеморецепторы возбуждают и усиливают моторную и эвакуаторную функции желудка, в результате чего прекращается возбуждающее действие минеральной воды на секрецию желудочного сока (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Сошникова Т.А., 2001).

Следует отметить, что скорость перехода в ДПК зависит и от исходного функционального состояния эвакуаторной функции желудка: чем совершеннее моторная деятельность, тем быстрее осуществляется эвакуация воды, обеспечивая тем самым прекращение возбуждения желудочных желёз. При вялой моторике вода продолжительное время раздражает пилорические рецепторы, что обуславливает весьма эффективное повышение секреции (Инчина В.И., 1963; Филимонов Р.М., Петропавловская Л.В., 1990; Шварц В.Я., 1991).

*В динамике объема желудочного сока* при курсовом действии минеральной воды относительно соответствующего контроля отмечали статистически значимое увеличение выделения жидкой части желудочного сока на 30-ой и 60-ой минутах проведения эксперимента, что говорит о преимущественном влиянии нервного компонента в осуществлении данного процесса (Рисунок 2; См. Приложение таблица 1).

При рассмотрении *активности ионов водорода*, фиксировали статистически значимое ее уменьшение на 43,56 % при разовом введении минеральной воды, тогда как при курсовом – изменения не достоверны (Рисунок 1, таблица 2).

Уменьшение значения данного показателя можно объяснить действием определенного ионного состава минеральной воды. Торможение секреции соля-

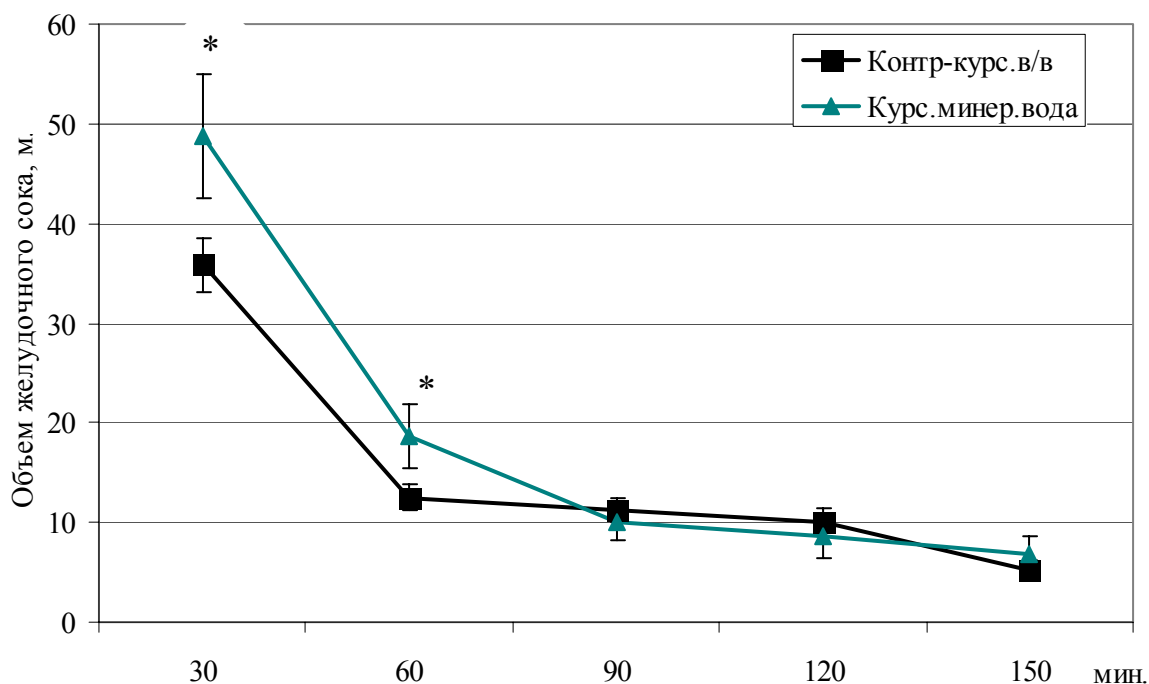


Рисунок 2 – Динамика изменения объема желудочного сока при курсовом введении минеральной воды относительно контроля с курсовой водопроводной водой  
*Примечание:* Разовое введение – введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$  относительно контроля с водопроводной водой при аналогичных условиях,

Курсовое введение – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$  в течение 10 дней относительно контроля с курсовой водопроводной водой при аналогичных условиях, \* - достоверность различий при  $0,01 < p < 0,05$

ной кислоты идет, вероятно, за счет ионов магния, которые блокируют высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний, являющегося мощным стимулятором желудочной секреции (Берсимбаев Р.И., 1986; Ивашкин В.Т. и др., 1987; Black J.W., Shankley N.P., 1987). Ионы хлора служат дополнительным материалом для образования соляной кислоты (Ивашкин В.Т., 1981). Как известно, их в воде содержится немного, следовательно, увеличения активности ионов водорода, характеризующей секрецию HCl, мы не наблюдаем.

Слизистая антрально-дуоденального отдела является основным местом сосредоточения эндокринных клеток, выделяющих гастроинтестинальные гормоны (Мыш В.Г., 1987; Перченко В.П. и др., 1991; Смирнов К.В., 1994; Konturek S.J., 1990). Здесь, рядом с гастриновыми, расположены А-, Д- клетки, выделяющие, соответственно, энтероглюкагон, соматостатин, обладающие свойствами гастронов, проявляющих свой кислотоингибирующий эффект путем по-

давления выделения гастрина G-клетками, блокады гастриновых рецепторов ECL-клеток, выделяющих гистамин, а так же блокады  $H_2$  - рецепторов париетальных клеток (Ивашкин В.Т., 1981; Климов П.К., 1983).

Снижению кислотности желудочного сока способствует также забрасывание в желудок желчи, что ведет к нейтрализации соляной кислоты (Кузнецов Б.Г. и др., 1986). К образованию и секреции желчи приводят находящиеся в минеральной воде сульфаты магния, которые при поступлении в двенадцатиперстную кишку стимулируют нервно-мышечный аппарат желчного пузыря (Самсон Е.И., Калугина В.А., 1981; Чернявский О.Н., 1991).

Возможно, компоненты минеральной воды при данной температуре стимулируют секрецию бикарбонатов желудком, которые способны нейтрализовать часть активных ионов водорода. В образовании данного иона участвуют цГМФ и карбоангидраза; транспорт  $HCO_3^-$  осуществляется мембранами эпителиальных клеток путем обмена  $HCl$  на  $HCO_3^-$ , в результате чего количество кислоты в желудке уменьшается (Малов Ю.С., Куликов А.Н., 1992).

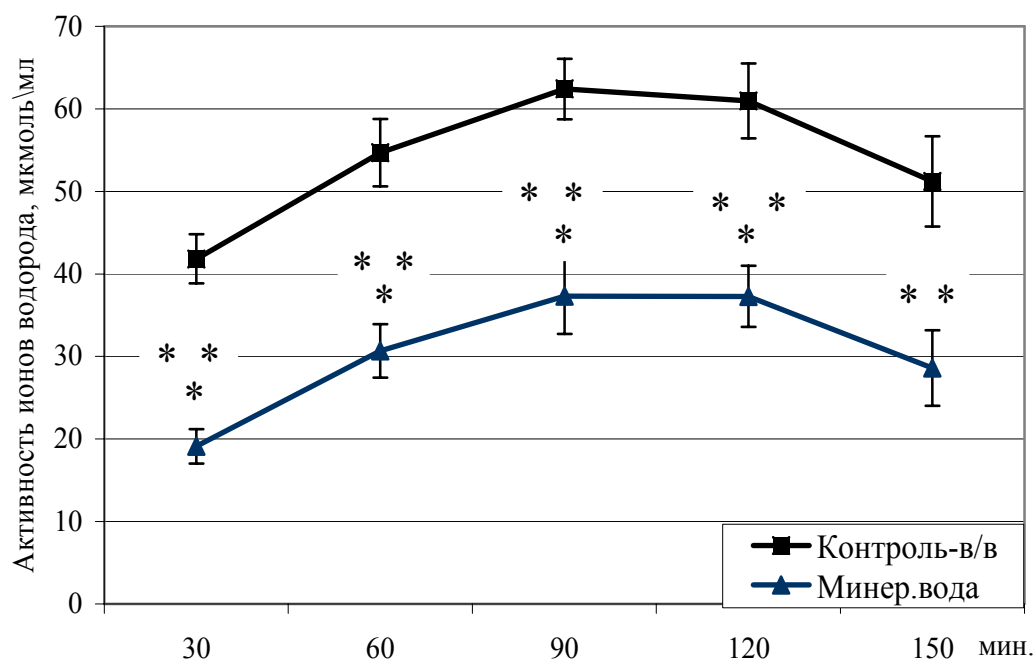
При курсовом введении минеральной воды активность ионов водорода не подверглась какому-либо изменению относительно контроля с курсовой водопроводной водой. По-видимому, поступление минеральных компонентов с водой в течение определенного времени (10 дней) могло бы оказать свой стимулирующий эффект в отношении кислотообразования. Возможно, организм успел включить системы саморегулирования данного процесса, выведя значение активности ионов водорода на стационарный уровень, оптимальный для нормальной жизнедеятельности.

В динамике активности ионов водорода при разовом введении минеральной воды наблюдали статистически значимое уменьшение активности ионов водорода на протяжении всего опытного времени (Рисунок 3; См. Приложение таблица 2). Причем направленность секреторного процесса идентична контрольному уровню. Другой характер течения процесса наблюдался при курсовом введении минеральной воды: происходило статистически значимое повышение концентрации активных ионов водорода на 24,91 % на 120-ой минуте проведения экспери-

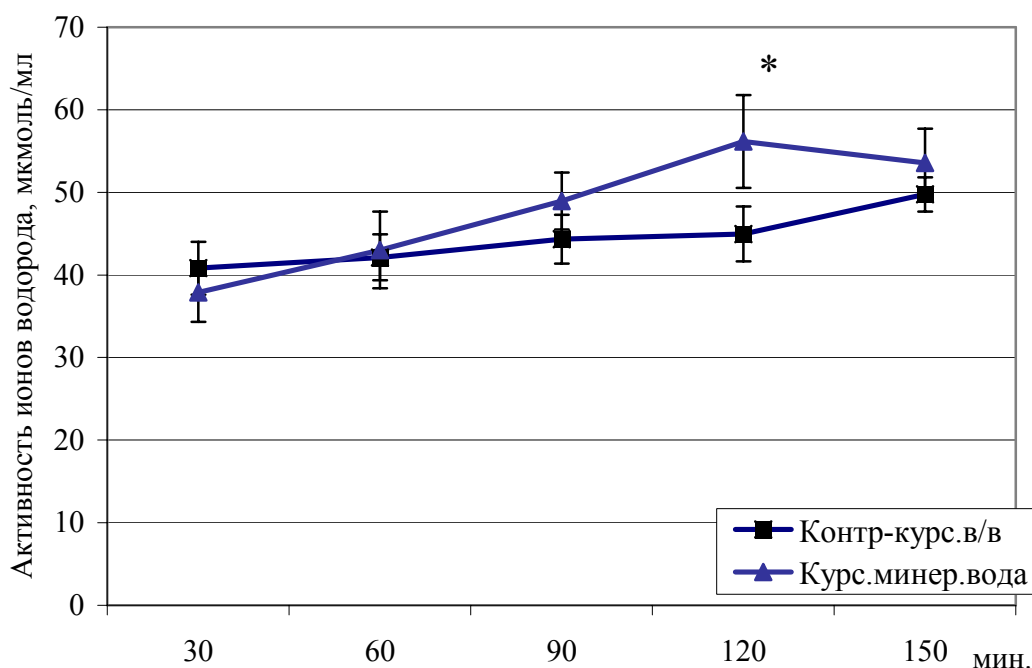
мента (Рисунок 3, См. Приложение таблица 2). Данные различия в определенный промежуток времени действия минеральной воды объясняются тем, что минеральная вода приводит к ощелачиванию желудочного содержимого. Происходит повышение рН, которое способствует высвобождению гастрина клетками антрального отдела желудка, ведущего к увеличению кислотообразования, максимальный пик которого приходится на 60-, 90-, иногда на 120-ую минуты действия природного фактора (Выгоднер Е.Б., 1983; Ives H., Rector F., 1984). С течением времени происходит некоторое снижение активности ионов водорода.

При приеме минеральной воды наблюдается двухфазное изменение в уровне гастрин: начальная фаза характеризуется кратковременным повышением концентрации гастрин, последующая фаза – снижением его уровня в крови. Этот двухфазный эффект рассматривается как результат включения гастроного механизма, участвующего в ингибировании кислотообразования через глюкагон (Выгоднер Е.Б., 1983, 1987; Дерябина В.М., Копытина Б.М., 1960; Попович И.Л., Ивасивка С.В., 1991; Попович И.Л. и др., 1991; Стеценко Г.И. и др., 1986). Торможение выделения соляной кислоты идет, возможно, за счет угнетения синтеза и секреции гастрин – интестинального гормона слизистой желудка. Гастрин вырабатывается клетками антрального отдела, при рН ниже 2,0-3,0 его выделение прекращается. Из литературы известно, что повышение гастрин в крови на 40-45 % выявлено после действия минеральной воды при нормальной и пониженной кислотности желудочного сока, при повышенной такого изменения не было (Выгоднер Е.Б., 1983, 1987; Климов П.К., 1983; Кузнецов Б.Г., 1988; Кузнецов Б.Г. и др., 1984, 1986; Осипов Ю.С. и др., 1981; Полушина Н.Д., Фролков В.К., 1990; Попович И.Л. и др., 1991; Попович И.Л., Ивасивка С.В., 1991; Guth P.H., Smith E., 1976).

Повышение активности ионов водорода в химическую фазу пищеварения (на 120-ой минуте эксперимента) при курсовом введении минеральной воды можно объяснить действием ее ионов. Так, кальций и бикарбонаты, находящиеся в минеральной воде, действуют на G-клетки слизистой, увеличивая выделение гастрин (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997). Гидрокарбонаты так-



А



В

Рисунок 3 - Динамика активности ионов водорода (мкмоль/мл) желудочного сока при разовом (А) и курсовом (В) введениях минеральной воды относительно контроля с водопроводной водой, введенной при аналогичных условиях по средним данным

Примечание. \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$  же ответственны за стимуляцию секреции гастрина, HCl и последующие реак-

ции энтеральных гормональных звеньев (Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968).

Начальный гидролиз белков до полипептидов различной степени сложности обеспечивают *протеолитические ферменты* желудочного сока в условиях кислой реакции. Основными ферментами является группа пепсинов, обеспечивающих до 95 % их активности (Коротько Г.Ф., 1965, 1971, 1987; Мыш Г.В., 1987; Уголев А.М., 1969; Hirschowitz B. et al., 1984; Hirschowitz B., Hurchinson G., 1977).

Изменения *протеолитической активности желудочного сока* носили разнонаправленный характер в зависимости от условий введения минеральной воды. При разовом приеме протеолитическая активность статистически значимо уменьшалась на 27,80 %, а при курсовом – увеличивалась на 31,78 % (Рисунок 1, таблица 2).

*Протеолитическая активность желудочного сока* - интегративный показатель, позволяющий достаточно полно характеризовать гидролитический потенциал желудка, зависящий от ряда факторов: рН желудочного сока, его объема, количества гидролитических ферментов, наличия активаторов и ингибиторов их секреции (Коротько Г.Ф., 1980, 1987; Hirschowitz B. et al., 1984). Концентрация свободных ионов водорода создает оптимальные условия для действия фермента, влияет на степень ионизации субстрата, на конформацию белковой молекулы. Те механизмы, которые лежат в основе выделения соляной кислоты, участвуют и в активации протеолитически активных ферментов. Поэтому снижение активности ионов водорода при разовом введении минеральной воды (на 43,56 %) привело к торможению протеолитической активности, поскольку эти два процесса взаимосвязаны ( $r_s = 0,30$  при  $p = 0,000$ ).

Сульфат-ионы, которыми богата минеральная вода, обладают способностью снижать протеолитическую активность желудочного сока, действуя, вероятно, подобно глюкагону, оказывая ингибирующее воздействие на главные клетки желез желудка (Дерябина В.М., 1971; Сошникова Т.А., 2001).

Возможно, компоненты минеральной воды температурой 21 °С при разовом приеме, которая быстрее эвакуируется из желудка, способствуют усилению секреции ряда гастроинтестинальных гормонов – ГИПа, ВИПа, энтероглюкагонов, оказывающих угнетающее действие на секрецию гастрина, далее на торможение

ферментообразования (Климов П.К., 1983; Ives H., Rector F., 1984; Machen T.E. et al., 1989). Кроме того, ферментовыделение будет зависеть и от интенсивности вымывания профермента, что стимулирует его образование. Возможно, при данных физических условиях (5 мл/кг, 21 °С) действие минеральной воды было направлено на угнетение “механизма вымывания”, способствуя накоплению секреторных гранул в клетке, оказывающих тормозное влияние на скорость их образования (Коротько Г.Ф., 1965, 1971, 1999).

По мнению авторов (Ивашкин В.Т., 1981; Мыш В.Г., 1987), локальное снижение кальция способно снимать эффекты стимуляции секреции пепсина. Известно, что ионы  $\text{Ca}^{2+}$  влияют на активность мембранной фосфолипазы, приводящей к увеличению текучести липоидов в мембранах и образованию поры, через которую начинается выход профермента в протоки желудочных желез. Поэтому, возможно, уменьшение протеолитической активности при разовом введении минеральной воды связано с низким содержанием ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

*Курсовое введение минеральной воды оказывало положительное влияние на секреторную функцию желудка, выражающуюся в достоверном усилении ферментообразования, увеличении объема и кислотности желудочного сока, хотя изменения последних двух показателей секреторной деятельности относительно контроля с курсовой водопроводной водой статистически не значимы.*

Ионы натрия, гидрокарбонаты, накопленные в течение 10 дней введения минеральной воды, повышают секрецию HCl и пепсина (Литвинов В.В., 1962).

Из литературных данных (Завадовская Н.П., Тимофеев В.Н., 1975) известно, что введение минеральной воды влияет на форму клеток слизистой оболочки желудка. Так, обкладочные клетки – уплощенные, треугольной формы вместо грушевидной, главные клетки – увеличены в объеме, отчетливой формы, где цитоплазма имеет много секреторных гранул. Возможно, минеральная вода при каждодневном ее введении повышает секреторную деятельность главных клеток трубчатых желез, каемчатого эпителия и дуоденальных желез, но тормозит функцию обкладочных клеток. Поэтому пепсинообразовательная функция повышается, в то время как кислотообразование угнетается или остается неиз-

менным, как в нашем случае.

Вероятно, компоненты минеральной воды заметно повышают выделение секретина – гормонального пептида из S-клеток дуоденальной области, который угнетает базальную и индуцированную гастрином HCl, но инициирует и усиливает секрецию пепсина (Ивашкин В.Т., 1981). Менее кислая среда в желудке способствует большей активации гастрина при его участии в усилении протеолитической активности. Действие ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  и  $\text{Mg}^{2+}$  на секреторную деятельность желудка свидетельствует о том, что ионы кальция, в особенности натрия, значительно повышают секрецию пепсинов (Бакурадзе А.Н., 1986; Литвинов В.В., 1962; Пронина Н.Н. и др., 1977).

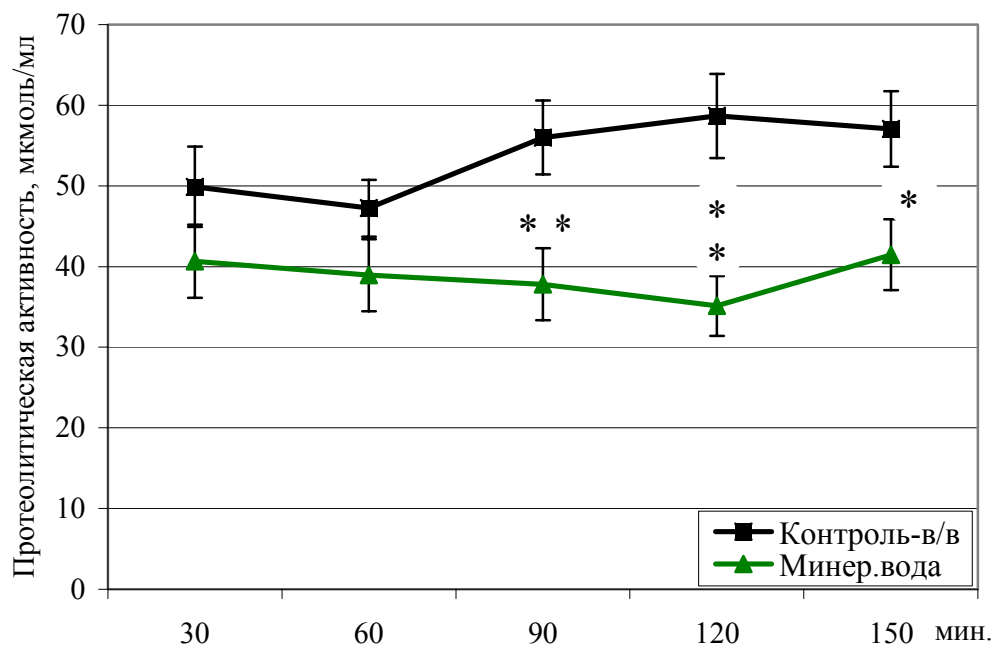
Анализируя *динамику протеолитической активности*, статистически значимые различия наблюдали в химическую фазу желудочного пищеварения. Так, при разовом введении минеральной воды достоверное уменьшение протеолитической активности происходило на 90-ой, 120-ой и 150-ой минутах проведения эксперимента, а при курсовом – увеличение данного показателя - на 120-ой и 150-ой минутах относительно соответствующих контролей (Рисунок 4, См. Приложение таблица 3).

Возможно, уменьшение протеолитически активных ферментов на 90-ой и 120-ой минутах происходило за счет усиления секреции ряда гастроинтестинальных гормонов – ГИПа, ВИПа, энтероглокагонов, которая наблюдается после эвакуации минеральной воды из желудка. Они оказывают угнетающее действие на секрецию гастрина, что приводит к торможению ферментообразования (Климов П.К., 1983).

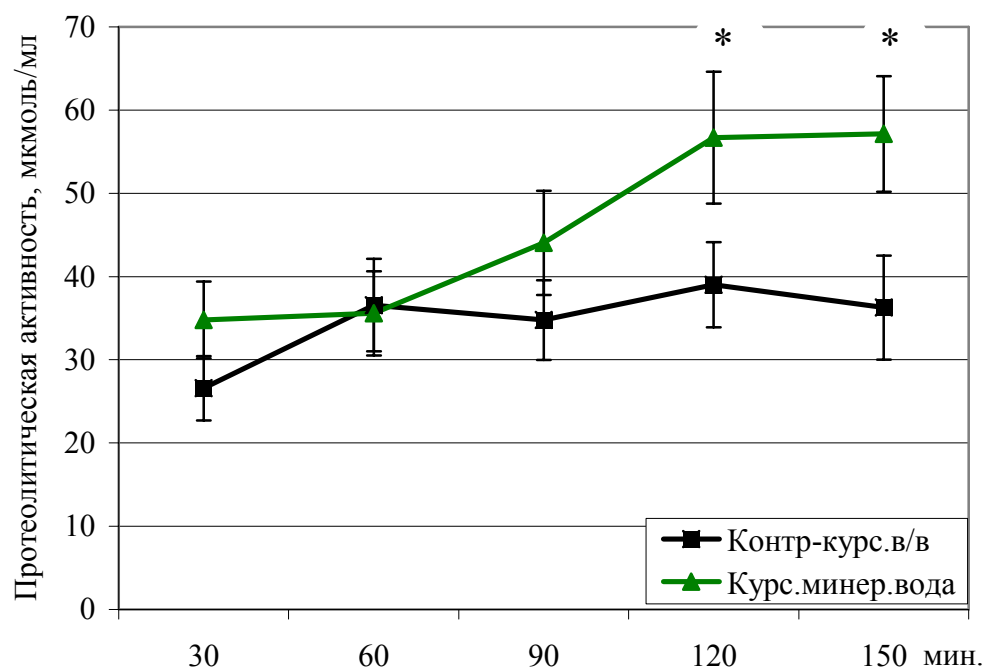
Повышение протеолитической активности при курсовом действии минеральной воды в химическую фазу желудочного пищеварения объяснимо каждодневным орошением слизистой желудка минеральной водой и, в дальнейшем, эффектом всасывания и воздействия ее элементов на изменение процесса ферментообразования.

Вагус стимулирует секрецию за счет прямого действия ацетилхолина на рецепторы секреторных клеток путем усиления образования гастрина в G-клетках (Климов П.К., 1983; Саакян А.Г., Кузнецов Б.Г., 1983). Гастрин способ-





А



В

Рисунок 4 - Динамика протеолитической активности (мкмоль/мл) желудочного сока при разовом (А) и курсовом (В) введениях минеральной воды относительно контроля с водопроводной водой, введенной при аналогичных условиях по средним данным

Примечание. \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$  ствует усилению секреторного процесса, активации протеолитических фермен-

тов. Действие гастрин может быть опосредовано и через гистамин. Гастрин, активируя гистидиндекарбоксилазу, повышает скорость превращения гистидина в гистамин, который реализует свое действие через  $H_2$  – рецепторы париетальных клеток (Скляр А.Я., 1982; Выгоднер Е.Б., 1983; Мыш В.Г., 1987; Daly M., 1984; Debellis L. et al., 1989).

Минеральная вода разового и курсового введения оказывала стимулирующее влияние на *защитную функцию желудка*. При разовом введении минеральной воды наблюдалось статистически значимое *увеличение объема желудочной слизи* на 46,53 %, *концентрации фукозы* в ней на 20 % и *содержания фукозы* в желудочном соке на 47,56 % (Рисунок 1; таблица 2). При курсовом введении минеральной воды происходило статистически значимое *увеличение объема слизи* на 69,58 %, *концентрации фукозы* в ней на 32,97 % и уровня данного компонента слизи в желудочном соке на 53,77 % (Рисунок 1; таблица 2). Хочется отметить, что курсовое введение минеральной воды оказывает большее стимулирующее влияние на слизеобразование, как относительно соответствующего контроля с водопроводной водой, так и относительно разового приема минеральной воды.

По данным Коротько Г.Ф. (1974), об уровне секреции слизи можно судить по концентрации фукозы в желудочном содержимом. Действительно, с увеличением объема слизи наблюдается и увеличение фукозы в желудочном секрете, и наоборот. В подтверждении этого приводим положительную корреляцию между объемом слизи и концентрацией фукозы в ней ( $r_s = 0,66$ ;  $p = 0,000$ ) в контроле с разовым приемом водопроводной воды; между концентрацией фукозы в слизи и желудочном соке ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,000$ ) в контроле с курсовым приемом водопроводной воды; между объемом слизи и концентрацией фукозы в желудочном соке ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,000$ ) при курсовом введении минеральной воды.

По-видимому, при контакте минеральной воды со слизистой верхних отделов ЖКТ происходит выброс в кровь секретина, ВИПа, ГИПа, холецистокинина, панкреазимина, которые способны тормозить желудочное кислотообразование, активировать секрецию в желудке щелочной слизи. Так, возможно, выде-

лившийся из G-клеток гастрин при раздражении рецепторного поля желудка компонентами минеральной воды, оказал стимулирующее влияние как на секрецию воды (увеличение объема желудочного сока), так и на увеличение количества гликопротеидов в полости желудка (увеличение слизиобразования). Стимуляция блуждающего нерва оказывает значительное влияние на усиление секреции пепсина главными клетками и слизи добавочными. Возможно, элементы минеральной воды участвуют в усилении микроциркуляции слизистой гастродуоденальной системы, в результате чего активируется трофическая функция желудка (Кузнецов Б.Г. и др., 1986).

Слизистый барьер способен адсорбировать, по-видимому, ингибировать HCl, пепсин; нейтрализует кислоту благодаря буферным свойствам, которые определяются наличием бикарбонатов, фосфатов и секретируются в слой слизи (Малов Ю.С., 1980; Малов Ю.С., Куликов А.Н., 1992; Осипов Ю.С. и др., 1981; Allen A., Garner A., 1987; Helander H.F., 1981). Кислотонейтрализующая функция желудка зависит от секреции растворимой желудочной слизи его муцинпродуцирующими клетками (Садыков Р.А., Тажиев А., 1991). При действии минеральной воды происходит увеличение процессов слизиобразования, в результате чего увеличивается нейтрализующее влияние муцина на образование HCl, секреция которой уменьшается.  $H^+$  в процессе секреции HCl постепенно связываются с положительно заряженными группами муцина (Ивашкин В.Т., 1981).

Возможно, минеральная вода способствует повышению активности ПГЕ<sub>2</sub>, который ведет к структурным перестройкам секреторного аппарата мукоидных клеток, демонстрирующих усиление выделения слизи в полость желудка (Кривова Н.А. и др., 1995).

Разовое введение минеральной воды приводило к статистически значимому *уменьшению концентрации эндогенного аммиака* в желудочном соке на 37,78 %, тогда как курсовое ее введение не оказало влияние на изменение экскреторной функции желудка (Рисунок 1; таблица 2). Хеморецепторы играют значительную роль в формировании пищевых реакций, которые идут на поддержание водно-солевого гомеостаза, на регуляцию водного баланса и водо-

выделительную функцию почек (Кассиль В.Г., 1971). Элементы минеральной воды взаимодействуют с хеморецепторами слизистой желудка, активируя деятельность почек и понижая тем самым уровень эндогенного аммиака в желудочном соке (Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

$\text{HCO}_3^-$ , находясь в данной минеральной воде пусть и в небольшом количестве, ускоряют эвакуацию содержимого из желудка, уменьшают образование мочевой кислоты, способствуют растворению и удалению уже образовавшейся кислоты (Выгоднер Е.Б., 1983; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982). Ширинская вода обладает мочегонным действием, основанным на воздействии на гладкую мускулатуру мочевыводящих путей, устраняя спазм почечных сосудов; видимо, усиливает реабсорбцию почечных клеток, повышает удельный вес мочи и снижает содержимое остаточного азота в крови. Все это ведет к повышению диуреза и уменьшению экскреции эндогенного аммиака с желудочным соком у испытуемых животных (Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

При действии хлоридно-натриевых вод, также ионов сульфата, на рецепторные поля слизистой оболочки повышается выделение  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  с мочой и уровень вазопрессина, что ведет к увеличению фильтрационной функции почек, а, следовательно, к снижению экскреции аммиака слизистой желудка.

Органические вещества, находящиеся в минеральной воде, оказывают диуретическое действие, повышают выведение из организма с мочой продуктов азотистого обмена, неорганического фосфата и хлоридов, способствуя достоверно большему снижению экскреторной функции желудка (Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

Возможно, курсовое введение минеральной воды в течение определенного времени (10 дней) способно было нормализовать деятельность почек в поддержании водно-солевого гомеостаза при достаточном поступлении конкретного объема воды с макроэлементами. В результате - экскреторная функция осталась неизменной.

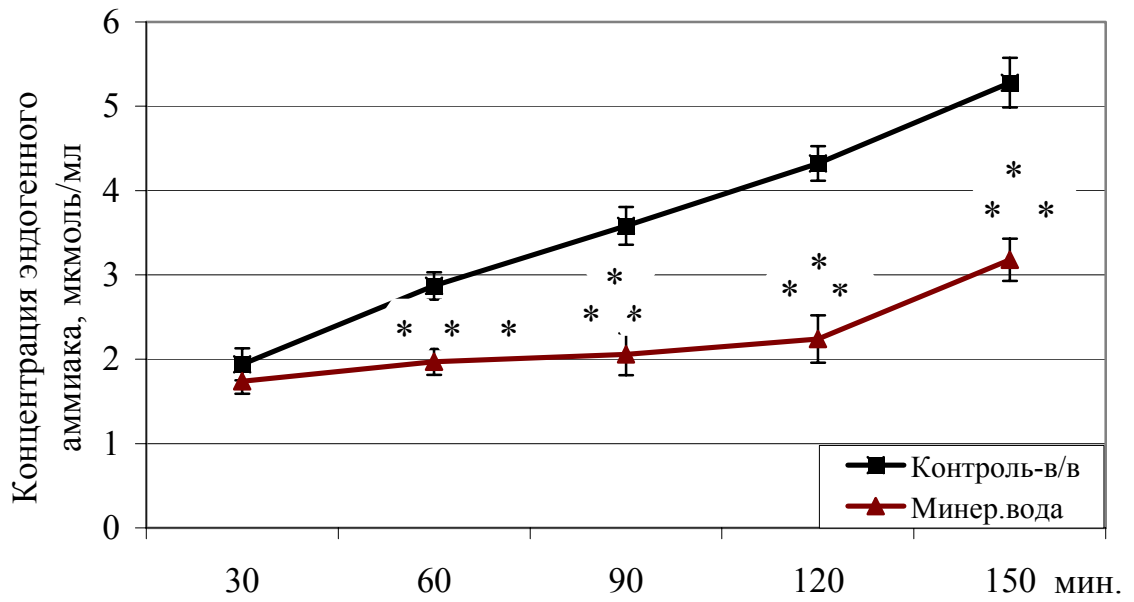
Анализируя *экскреторный процесс в динамике*, отмечали статистически значимое уменьшение концентрации эндогенного аммиака *при разовом приеме минеральной воды* на 60-ой, 90-ой, 120-ой и 150-ой минутах проведения эксперимента (Рисунок 5, См. Приложение таблица 4). Причем экскреция на 120-ой и

150-ой минутах выше относительно первых минут опыта. *При курсовом введении минеральной воды* отмечали статистически значимое увеличение концентрации эндогенного аммиака лишь на 30-ой и 90-ой минутах проведения эксперимента; на 150-ой – его уменьшение. Характер экскреторного процесса довольно стабилен под действием природного фактора и изменяется в пределах от 4,60 до 5,82 мкмоль/мл, потихоньку усиливаясь к концу опыта.

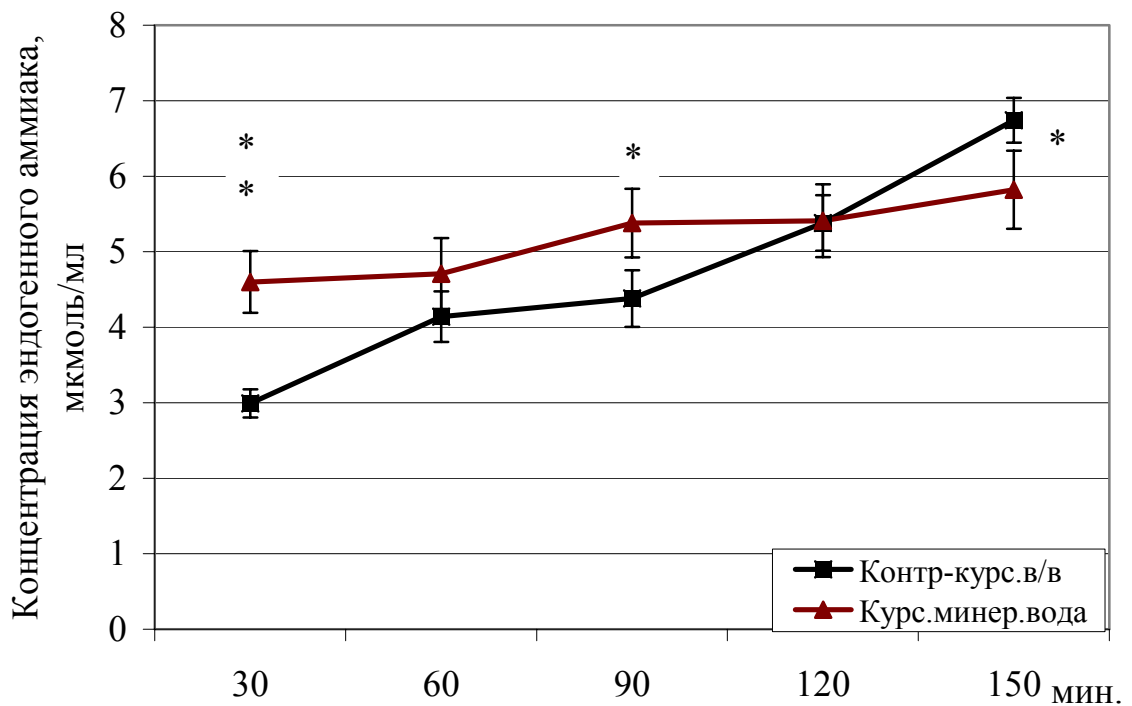
В пусковую фазу пищеварения, при действии различных возбудителей секреции, каковыми являются карбахолин, минеральная вода, участие нервного компонента снижает экскреторную способность желудочных желез. А увеличение химического фактора в нервно-гуморальной регуляции желудочного пищеварения усиливает экскреторную функцию, одним из посредников которой является ПГЕ<sub>2</sub> (Гриднева В.И., 1994). Хочется заметить, что экскреторная функция желудка - сложный процесс, включающий в себя сеть биохимических превращений, затрагивающий изменения, связанные с включением регуляторов и осуществляется нервно-гуморальным путем. Транспорт гормонов к тканям и клеточным структурам, в свою очередь, изменяет тканевый метаболизм и состояние гомеостаза, переключает адаптивные системы на развитие защитных и компенсаторных механизмов. Поэтому важны изменения экскреции относительно контроля в химическую фазу действия.

Усиление экскреторной функции в завершающую фазу желудочного пищеварения, когда возрастает доля гуморального звена в его регуляции, фиксировали на 90-ой, 120-ой, 150-ой минутах проведения опыта с минеральной водой разового введения. Усиливается непариетальная секреция, принимающая участие в ингибировании секреции HCl, пепсина. В этот период выявляется приоритетность механорецепторов в дуоденогастральных взаимоотношениях. В конце желудочного пищеварения, в ответ на метаболические сигналы и увеличивающийся под влиянием серотонина уровень простагландинов параллельно слизистой секреции усиливается выделительная функция желудка.

При курсовом действии минеральной воды усиление экскреторного проце-



А



В

Рисунок 5 - Динамика экскреции эндогенного аммиака (мкмоль/мл) желудочным соком при разовом (А) и курсовом (В) введениях минеральной воды относительно контроля с водопроводной водой, введенной при аналогичных условиях по средним данным

*Примечание.* \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

сса в отдельных временных точках (30-ая, 90-ая минуты опыта) будут рассматриваться как своеобразное проявление компенсаторной реакции железистых и мышечных элементов желудка на “первичный удар” по рецепторному аппарату его слизистой (Гребенев А.Л., Шептулин А.А., 1995).

При введении минеральной воды в желудок, его слизистая реагирует на действие природного фактора. И пока функциональный потенциал железистой ткани высок, ферментативные системы работают, идет образование пепсина, HCl. При этом разрушается большое количество белковых веществ протоплазмы клеток, образуется значительное количество продуктов остаточного азота, что и фиксируется увеличением концентрации эндогенного аммиака (Радбиль О.С., 1990).

Проницаемость  $\text{NH}_3$  через биомембраны и распределение его по обе стороны будет зависеть от pH желудочного содержимого. Увеличение pH сдвигает соотношение  $\text{NH}_3$  в неионизированную форму, свободно проходящую через мембраны. В механизме экскреции ведущую роль играет секреция желудком ионов водорода и слизи (Гриднева В.И., 1994). Адигезаловой Ф.Я. (1965) отмечается положительная зависимость между секрецией HCl и экскреторной функцией.

Поэтому при разовом введении минеральной воды наблюдаем не только понижение активности ионов водорода и протеолитической активности, но и уменьшение концентрации эндогенного аммиака в желудочном соке. При курсовом действии минеральной воды фиксируем статистически значимое повышение протеолитической активности на фоне увеличения объема желудочного сока, тенденцию к увеличению  $\text{aH}^+$  и  $\text{NH}_3$  желудочного сока при достоверном изменении динамики на 30-ой, 90-ой и 150-ой минутах опыта экскретируемого эндогенного аммиака в полость желудка.

*Результаты* проведенного нами эксперимента выявили заметное стимулирующее влияние минеральной воды озера Ши́ра при разовом и курсовом введениях на процесс слизиобразования и угнетающее действие на проявление агрессивных факторов желудочного сока относительно соответствующих контролей с водопроводной водой. Так, *разовое введение минеральной воды* приводит к угнетению секреторного процесса, выражающегося в уменьшении активности

ионов водорода и гидролитического потенциала желудочного сока, к угнетению экскреции эндогенного аммиака в желудке. *Курсовой прием минеральной воды* способствовал статистически значимому повышению протеолитической активности на фоне увеличения объема желудочного сока. Минеральная вода обоих условий введения заметно *усиливала защитную функцию желудка*, проявляющуюся в увеличении количества видимой слизи, концентрации фукозы в ней и в желудочном соке, при курсовом - в 1,5 раза сильнее.

Ее действие направлено на поддержание гомеостаза, развитие компенсаторных реакций и реакций регулирования систем организма. Отсюда следует, что применение минеральной воды – весьма перспективный метод управления формированием адаптационных реакций во многих системах организма, в том числе и в пищеварительной.

### 3.2. Влияние иммобилизационного стресса на гормональные проявления стресс-реакции и показатели периферической крови у собак

#### 3.2.1. Изменение уровня кортикостероидов в плазме крови

Совокупность защитно-приспособительных реакций, направленных на повышение устойчивости организма, обозначены Селье Г. (1960) как общий неспецифический адаптационный синдром (ОАС), характеризующийся активацией всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) (Калуев А.В., 1998, 1999; Меерсон Ф.З. и др., 1984, 1985; Селье Г., 1960, 1972, 1982; Судаков К.В., 1997).

К числу стресс-реализующих факторов относится кортиколиберин (КРФ), который участвует в обеспечении всего комплекса реакций, возникающих при стрессе, включая секрецию АКТГ, возбуждение симпатической нервной системы, эмоциональные ответы. КРФ считается начальным звеном развития адаптационного синдрома (Обут Т.А., 1997; Смелышева Л.Н., 1994; Филаретов А.А., 1987; Юшков В.В. и др., 1996). Под действием АКТГ передней доли гипофиза происходит активирование биосинтеза и секреции катаболических гормонов надпочечниками, среди кото-



рых глюкокортикоидам (кортикостерон и гидрокортизон) из пучковой зоны отводится большая значимость в формировании стресс-реакции организма и устойчивости к воздействиям среды (Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., 1994; Обут Т.А., 1997).

Подъем уровня кортикостероидов в крови – наиболее прямой и точный индикатор стрессированного состояния (Селье Г., 1960). Глюкокортикоиды играют роль одного из регуляторов энергетического и пластического обмена, пермиссируют эффектам КА, дестабилизируют гомеостатические константы, способствуя формированию новых структурно-функциональных отношений в организме (Панин Л.Е., 1983). Повышенная секреция глюкокортикоидов при стрессе изменяет проявления иммунитета, влияет на интенсивность углеводного и жирового обмена, на сложные поведенческие реакции, необходимых для его приспособления к условиям существования (Панин Л.Е., 1983; Селятицкая В.Г., Обухова Л.А., 2001).

ГГНС и иммунная система наряду с поведенческими реакциями участвуют в поддержании постоянства внутренней среды организма, которой является система крови с так называемой активной мезенхимой, обеспечивает его индивидуальность и целостность, взаимодействуя друг с другом (Горизонтов П.Д. и др., 1983; Колесникова Л.А., Оськина И.Н., 2003). На любое воздействие стрессоров происходит мобилизация и перемещение в организме большого числа лимфоидных клеток (Гольдберг Е.Д. и др., 1996; Горизонтов П.Д. и др., 1983).

Применяемая в эксперименте модель длительного (18-часового), непрерывного иммобилизационного стресса, являющийся так же адекватной моделью психоэмоционального стресса, представляет собой многокомпонентный стрессирующий фактор, включающий гипокинезию и изоляцию, голод и эмоциональное напряжение (Павлова В.И., 1990; Скурихин Е.Г., 1997; Судаков К.В. и др., 1987, 1988; Юматов Е.А., 1980; Юшков В.В. и др., 1996).

В данной и последующих главах собственных результатов, применяемая в эксперименте модель стрессорного воздействия обозначена как иммобилизационный стресс (ИС). Длительная 18-часовая иммобилизация приводила к статистически значимому увеличению уровня суммарных 11-ОКС на 150,28 % (в 2,5 раза) (Таблица 3).

Таблица 3 - Влияние иммобилизационного стресса (ИС) на уровень 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в плазме крови собак (мкмоль/л)

(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		p - достигнутый уровень значимости
Контроль (n = 27)	Стресс (n = 34)	
0,899 ± 0,1063	2,25 ± 0,186 ***	0,000

*Примечание:* \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по параметрическому критерию Фишера (однофакторный дисперсионный анализ) относительно контроля, (n) - объем выборки, соответствующий количеству опытов

Полученные в ходе исследования результаты соответствуют литературным данным, показывающим повышение уровня катаболических гормонов при стрессе в плазме крови у людей и экспериментальных животных (Голиков П.П., 1988; Ласукова Т.В., 1991; Угарова О.Н., 1985).

### 3.2.2. Изменение общего числа лейкоцитов и их отдельных морфологических форм в периферической крови

Со времен Г. Селье наиболее закономерными и характерными проявлениями стресса считаются изменения состава белой крови и концентрации кортикостероидов. Сопоставление эффектов разных видов и интенсивности воздействия в целом подтверждает этот тезис: в подавляющем большинстве исследований наряду с увеличением концентрации кортикостерона отмечался очевидный нейтрофилез и эозинопения при менее явной лимфопении и малодостоверном изменении количества моноцитов (Гольдберг Е.Д. и др., 1990, 1996; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Селье Г., 1960). Эта реакция относится к неспецифической, так как в системе крови в начальном периоде развиваются сходные изменения, хотя степень их выраженности может быть разной (Горизонтов П.Д. и др., 1983). Полученные нами результаты соответствуют характеру изменений морфологических форм лейкоцитов при стрессе, зафиксированных другими авторами (Зимин Ю.И., 1979; Гольдберг Е.Д. и др., 1990, 1996; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Колесникова Л.А., Оськина И.Н., 2003; Селье Г., 1960). Так, иммобилизация вызвала увеличение общего числа лейкоцитов на 92,40 %, а также явно выраженный нейтрофилез, при котором количество сегментоядерных и палочкоя-

дерных нейтрофилов увеличилось на 63,27 % и 154,78 % соответственно; лимфопению и эозинопению, при которых число лимфоцитов уменьшилось на 80,91 %, а эозинофилов на 66,50 %; моноцитоз, характеризующийся увеличением моноцитов на 230,50 % (Таблица 4; рисунок 6).

Таблица 4 - Динамика общего числа лейкоцитов и их отдельных морфологических форм в периферической крови собак в контроле и при ИС ( $M \pm m$ )

		Контроль (n = 28)	Стресс (n = 27)	р-достигнутый уровень значимости
Общее число лейкоцитов ( $x \cdot 10^9/\text{л}$ )		10,53 ± 0,198	20,26 ± 0,308	***
Гемограмма, %	с/я нейтрофилы	44,71 ± 2,135	73,00 ± 0,592	***
	п/я нейтрофилы	1,57 ± 0,202	4,00 ± 0,392	***
	моноциты	4,00 ± 0,178	13,22 ± 0,513	***
	лимфоциты	47,71 ± 2,122	9,11 ± 0,269	***
	эозинофилы	2,00 ± 0,291	0,67 ± 0,160	***

*Примечание:* (n) - объем выборки, соответствующий числу опытов,

\*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA, (так же по Mann-Whitney-U Test) от соответ-щей фоновой величины

Биологическая значимость ранних (в течение 24-28 часов) изменений в системе крови определяется "срочной защитой" организма (Гольдберг Е.Д. и др., 1996; Горизонтов П.Д. и др., 1983).

Характерно, что не все изменения состава белой крови напрямую связаны с концентрацией кортикостероидов в крови. Так, нейтрофильный лейкоцитоз не зависит от гормонов коры надпочечников, а лимфо- и эозинопения являются гормонозависимыми (Колесникова Л.А., Оськина И.Н., 2003).

Реакция системы крови на действие чрезвычайных раздражителей формируется при участии универсальных стресс-реализующих систем, которые мобилизуют специфические механизмы, индуцирующие гемопоз в физиологических и экстремальных условиях. В любом случае под воздействием стресса происходит перераспределение разных типов лейкоцитов между сосудистым и внесосудистым пулом, что немедленно отражается на формуле белой крови (Горизонтов П.Д., 1973, 1976; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Колесникова Л.А.,

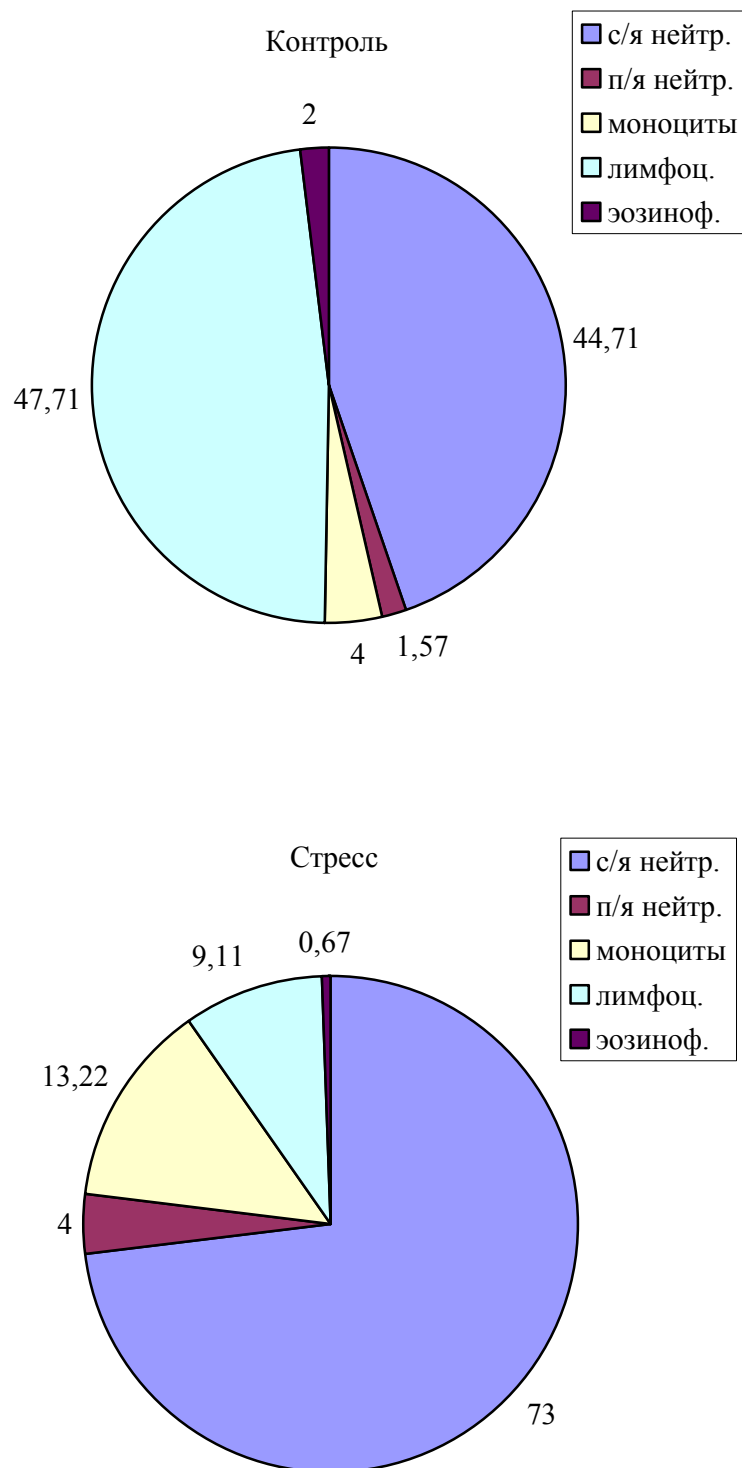


Рисунок 6 - Изменение лейкоцитарной формулы крови собак после иммобилизационного стресса (ИС) относительно контроля

Оськина И.Н., 2003). Развитие нейтрофильного лейкоцитоза связано с мобилизацией костномозгового резерва гранулоцитов и с выбросом в циркулирующую кровь костномозгового пула лейкоцитов при стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов

(Горизонтов П.Д. и др., 1983). Дополнительным к периферическому кровотоку источником гранулоцитов являются легкие.

Лимфопения – закономерная реакция при стрессе, которая обусловлена повышением кортикостероидов (опосредована через гипофизарно-адреналовую систему). При этом в лимфатических узлах происходят морфоизменения: усиление деструкции лимфоцитов и ускоренное их разрушение, угнетение пролиферативных процессов. В первые часы отмечается усиленная миграция лимфоидных клеток из периферической крови под влиянием ГК, и как следствие, временная задержка лимфоцитов внутри лимфоузлов, нарушением их циркуляции и накопление в лимфоидных образованиях (Гольдберг Е.Д. и др., 1990; Квакин Е.Б. и др., 1983; Юшков Б.Г. и др., 1999). Даже повышенная миграция лимфоидных клеток из тимуса и селезенки не может компенсировать их убыли из крови (Гольдберг Е.Д. и др., 1996). Есть данные (Селятицкая В.Г., Обухова Л.А., 2001), что глюкокортикоидные гормоны вызывают гибель кортизол-чувствительных, фенотипически и функционально незрелых Т-лимфоцитов.

В обычных условиях функционирования организма, когда уровень лимфоцитов в крови постоянен, имеет место равновесие между внутри- и внесосудистым пулом лимфоидных клеток. После воздействия стрессора равновесие нарушается в сторону преобладания выхода клеток из сосудов. Места, куда мигрируют клетки иммунной системы, могут быть самыми разными, что обусловлено многообразием их функций. Одним из мест миграции лимфоидных клеток являются лимфатические узлы, как уже говорилось выше. Накопление и поступление в них лимфоцитов создаёт состояние повышенной готовности лимфоузлов к иммунному ответу (Гольдберг Е.Д. и др., 1996). Другим местом сосредоточения лимфоцитов может быть костный мозг, в который мигрируют клетки при участии  $\beta$ -адренорецепторов, что имеет большое значение для организма, поскольку идет обогащение его пластическим материалом, увеличивая иммунокомпетентность (Горизонтов П.Д., 1973, 1976; Горизонтов П.Д. и др., 1983).

Целесообразность срочной мобилизации лимфоцитов при стрессе и расселение их по органам и тканям необходимо для обеспечения подготовки орга-

низма к ответу на любое нарушение гомеостаза. Проявлением защиты тканей следует считать эозинопению, причина развития которой заключается в том, что эозинофилы уходят из крови в соединительную ткань, где принимают активное участие в реализации функции макрофагов. Механизм реализации этого процесса осуществляется через повышение активности гистаминергической системы при стрессе. Возникновение эозинопении и лимфопении обусловлено также преобладающим влиянием симпатической нервной системы, хотя степень реагирования лимфоцитов на адреналин при иммобилизации не велика. При стрессе запускается адреналовая система, выполняющая роль пускового механизма активации стресс-реализующих нейромедиаторных систем (Юшков Б.Г. и др., 1999; Юшков В.В. и др., 1996).

Иммунная система регулируется нервными путями от сенсорных, симпатических и парасимпатических нервов и циркулирующими гормонами, среди которых наиболее заметное действие оказывают глюкокортикоиды. Стероиды надпочечников привлекают внимание в качестве ингибиторов иммунной системы, хотя был обнаружен и их бифазный эффект. Повышение уровня стрессорных гормонов, глюкокортикоидов (в нашем случае увеличение 11-ОКС происходило в 2,5 раза) и катехоламинов, управляет движением (“trafficking”) различных типов клеток иммунной системы (McEwen Bruce S., 2000).

Стресс приводит к нейтрофильному лейкоцитозу, обусловленный повышением сегменто- и палочкоядерных форм нейтрофильных лейкоцитов, лимфопении и эозинопении, моноцитозу. Данная картина периферической крови наблюдается в работах Гольдберга Е.Д. (1996), Горизонтова П.Д. (1983), Квакина Е.Б. и др. (1983), Юшкова Б.Г. и др. (1999) и при использовании нами модели 18-часового ИС. Увеличение содержания кортикостероидов в плазме крови во время стресс-реакции может играть основную роль в возникновении язвенных дефектов желудка (Василенко В.Х. и др., 1987) вследствие того, что глюкокортикоиды повышают секрецию соляной кислоты, нарушают кровоснабжение, угнетают слизеобразование.

### 3.3. Влияние иммобилизационного стресса на функциональные показатели секреции и экскреции желудка собак при разовом и курсовом введениях водопроводной воды

*Стресс*, эмоциональное возбуждение действует в нисходящем направлении на вегетативные и соматические органы через вегетативную нервную систему и гипофизарно-надпочечниковый аппарат. Как отмечает большинство исследователей (Аксенова Т.А., 1999; Перцов С.С., 1995; Bondarenko I.I., 1991; Rokutan K., 1999), стрессоры различной природы оказывают повреждающее действие на желудок. Стрессорные воздействия приводят к нарушению нервной и эндокринной регуляции желудка, в результате чего происходят изменения тех локальных процессов, которые обеспечивают поддержание целостности его слизистой. Эти изменения зависят от соотношения факторов агрессии и защиты (Гуска Н.И., 1990; Смирнов К.В., 1990, 1994; Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А., 1991; Haglund U., 1990; Kitagawa H., Kurahashi K., 1986).

18-часовой ИС приводил к изменению функциональной активности желудка собак относительно контроля при карбахолиновой стимуляции (Рисунок 7; таблица 5). Так, *объем желудочного сока* статистически значимо уменьшался на 27,94 %, увеличивались активность ионов водорода на 74 % и протеолитическая активность желудочного сока на 55,91 %. Стресс на фоне карбахолиновой стимуляции усиливал защитную функцию желудка, увеличивая объем слизи на 40,54 %, концентрацию фукозы в ней на 67,89 % и в желудочном соке на 87,76 % (Рисунок 7; таблица 5).

Направленность изменений показателей функциональной активности желудка при стрессе с разовым введением водопроводной воды идентична таковой при действии иммобилизации на фоне карбахолиновой стимуляции (Рисунок 7; таблица 6). ИС с курсовым приемом водопроводной воды приводил к несколько другим изменениям функций желудка (Рисунок 7; таблица 6).

ИС с разовым введением водопроводной воды способствовал статистически значимому *уменьшению объема желудочного сока* на 39,32 %, а иммобилизация

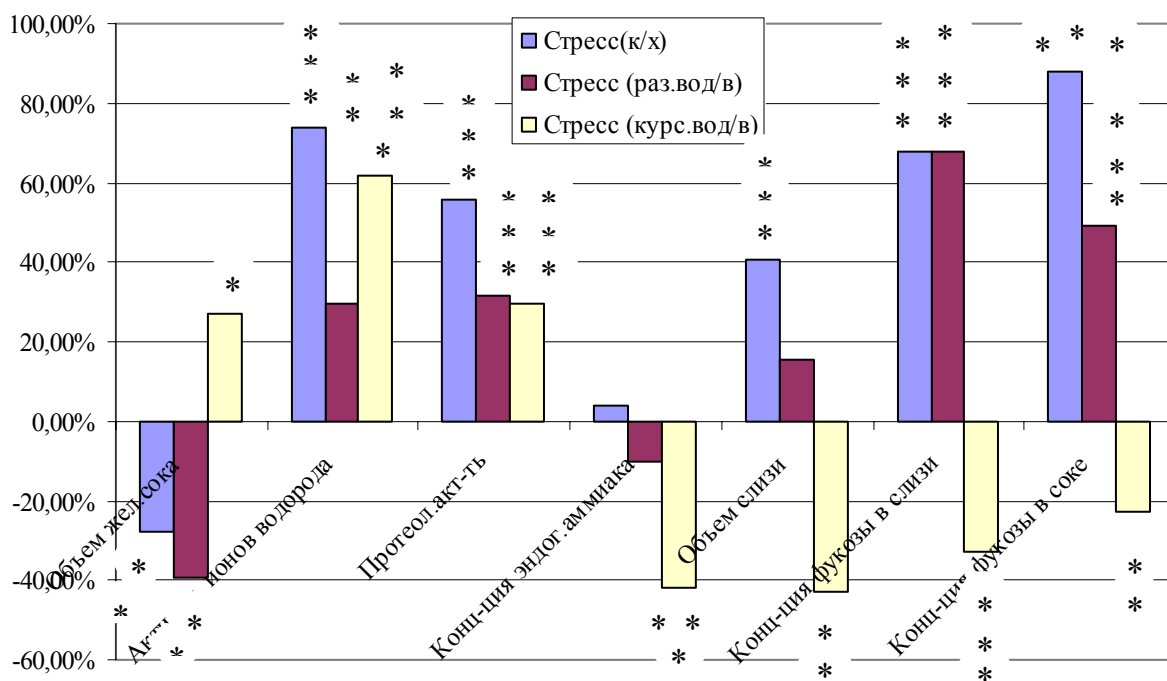


Рисунок 7 – Изменения показателей секреторной и экскреторной функций желудка при действии стресса на фоне карбахолиновой стимуляции (Стресс(к/х)), стресса с разовым (Стресс (раз.вод/в)) и курсовым (Стресс (курс.вод/в)) приемом водопроводной воды относительно контроля при аналогичных условиях (0,00 %)

Примечание. \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

при курсовом приеме водопроводной воды приводила к статистически значимому увеличению жидкой фазы желудочного секрета на 26,95 % (Рисунок 7; таблица 6).

Объем и состав желудочного сока варьируется от соотношения нервных и гуморальных факторов, вида и силы раздражителя, возрастных и видовых особенностей, давления в полости желудка. Изменение объема желудочного сока является одной из первых ответных реакций организма на действие раздражающих факторов (Векслер Л.И. и др., 1987).

Артериолы и капилляры желудка имеют богатую адренергическую иннервацию, представленную нервами чревного сплетения. Большие дозы катехоламинов и глюкокортикоидов, регистрируемые при действии стрессоров, изменяют кровоток в желудке и его кровообращение, оказывая тормозное влияние через  $\alpha$ -адренорецепторы на выделение жидкой фазы желудочного сока (Ивашкин В.Т., 1981). Введение водопроводной воды после ИС способствует ускоренному ее эвакуированию из желудка, осуществляя тормозное влияние с рецепторов ДПК



Таблица 5 - Влияние ИС на секреторную и экскреторную функции желудка относительно контроля при карбахолиновой стимуляции

Показатели желудочной секреции	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		p - достигнут. уровень зн-ти
	Контроль	Стресс	
Объем желудочного сока, мл	24,41 ± 2,124 (33)	17,59 ± 0,255 (54)**	0,007
Активность ионов водорода, мкмоль/мл	48,69 ± 1,972 (55)	84,72 ± 1,700 (50)***	0,000
Протеолитическая активность, мкмоль/мл	46,52 ± 2,882 (31)	72,53 ± 2,768 (39)***	0,000
Концентрация эндогенного аммиака, мкмоль/мл	3,67 ± 0,108 (54)	3,81 ± 0,140 (33)	0,404
Объем желудочной слизи, мл	2,96 ± 0,200 (46)	4,16 ± 0,471 (30)***	0,000
Концентрация фукозы в слизи, мкмоль/мл	1,09 ± 0,036 (56)	1,83 ± 0,178 (36)***	0,000
Концентрация фукозы в желудочном соке, мкмоль/мл	0,49 ± 0,017 (41)	0,92 ± 0,049 (21)***	0,000

*Примечание:* Контроль – секреция, стимулированная карбахолином,  
 Стресс – иммобилизационный стресс,  
 (число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,  
 \*\*\* - различия достоверны при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$  относ-но контроля,  
 p – достоверность различий при  $p < 0,05$  по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA от соответствующей фоновой величины

на выделение жидкой фазы желудочного сока (Шварц В.Я., 1989, 1991). В секреции желудочного сока играет и состояние кровоснабжения желудка, так как именно из кровеносных сосудов пищеварительных желез вода поступает в секреторные клетки (Успенский В.Н., 1986).

При действии стрессоров под влиянием повышенной концентрации кортико-костероидов происходит снижение кровотока в слизистой желудка, при котором наблюдается разрежение кровеносного русла, выражающееся в уменьшении абсолютного числа сосудов всех порядков и сосудов микроциркуляторного русла (Рискевич Г.Г., 1976; Филаретов А.А. и др., 1994). В результате происходит изменение кровоснабжение всего органа. Плюс ко всему стрессорное воздействие приводит к уменьшению образования простагландинов группы E, которые, являясь вазодилататорами, принимают участие в регуляции сосудистого кровотока желудка. Проявлением всего этого является уменьшение количества желудочного сока под действием стресса при

Таблица 6 - Влияние иммобилизационного стресса при разовом и курсовом введениях водопроводной воды на секреторную и экскреторную функции желудка относительно контроля с водопроводной водой, введенной при аналогичных условиях

Показатели желудочной секреции	Условие введения водопр. воды	(M ± m)-среднее ± стандарт. ошибка среднего		р-достигнут. уровень значимости
		Контроль	Стресс	
Объем желудочного сока, мл	Разовое	23,37 ± 2,788 (14)	14,18 ± 0,894 (43)**	0,003 0,017
	Курсовое	14,99 ± 1,283 (21)	19,03 ± 1,196 (26)*	
Активность ионов водорода, мкмоль/мл	Разовое	54,22 ± 1,944 (41)	70,19 ± 3,466 (17)***	0,000 0,000
	Курсовое	44,40 ± 2,299 (41)	71,74 ± 1,536 (24)***	
Протеолитическая активность, мкмоль/мл	Разовое	53,74 ± 2,072 (43)	70,72 ± 4,020 (17)***	0,000 0,000
	Курсовое	34,64 ± 2,312 (28)	44,94 ± 1,036 (39)***	
Концентрация эндогенного аммиака, мкмоль/мл	Разовое	3,60 ± 0,125 (43)	3,24 ± 0,204 (14)	0,120 (F) 0,000
	Курсовое	4,73 ± 0,174 (31)	2,76 ± 0,210 (14)***	
Объем желудочной слизи, мл	Разовое	4,90 ± 0,416 (41)	5,66 ± 0,622 (14)	0,078 0,003
	Курсовое	5,72 ± 0,226 (24)	3,26 ± 0,108 (21)**	
Концентрация фукозы в слизи, мкмоль/мл	Разовое	1,25 ± 0,029 (41)	2,10 ± 0,123 (20)***	0,000 0,000
	Курсовое	1,85 ± 0,098 (26)	1,24 ± 0,105 (16)***	
Концентрация фукозы в желуд. соке, мкмоль/мл	Разовое	0,82 ± 0,023 (23)	1,23 ± 0,038 (20)***	0,000 0,001
	Курсовое	1,06 ± 0,066 (34)	0,82 ± 0,107 (21)**	

*Примечание:* Разовое – введение водопров. воды за 30 мин. до начала эксперимента, Курсовое – введение водопров/воды в течение 10 дней до начала эксперимента, Контроль - контроль, введение водопроводной воды в дозе 5 мл/кг t = 21<sup>0</sup>С, Стресс – иммобилизационный стресс, (число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов, Достоверность различий при p < 0,05 по непараметрич-му критерию Kruskal-Wallis ANOVA; (F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметр-му критерию Фишера, \*\*\* - различия достоверны при p < 0,001; \*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05 относительно контроля карбахолиновой стимуляции и при разовом введении водопроводной воды.

ИС на фоне курсового введения водопроводной воды способствовал *увеличению жидкой фазы желудочного секрета*. Транспорт воды и ионов, в основном Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>, происходит частично пассивно через многочисленные поры мембран париетальных клеток (Machen T.E. et al., 1989; Debellis L. et al., 1989) и за счет эндогенного осмотического градиента (Смирнов К.В., 1990), создаваемого актив-

нотранспортируемыми ионами  $H^+$  и  $Cl^-$ . Гиперосмолярность желудочного сока служит основным доказательством осмотического механизма движения воды и очень чувствительна к эндогенным стимуляторам секреции, способным изменяться под влиянием стрессирующих факторов (Коротько Г.Ф., 1984).

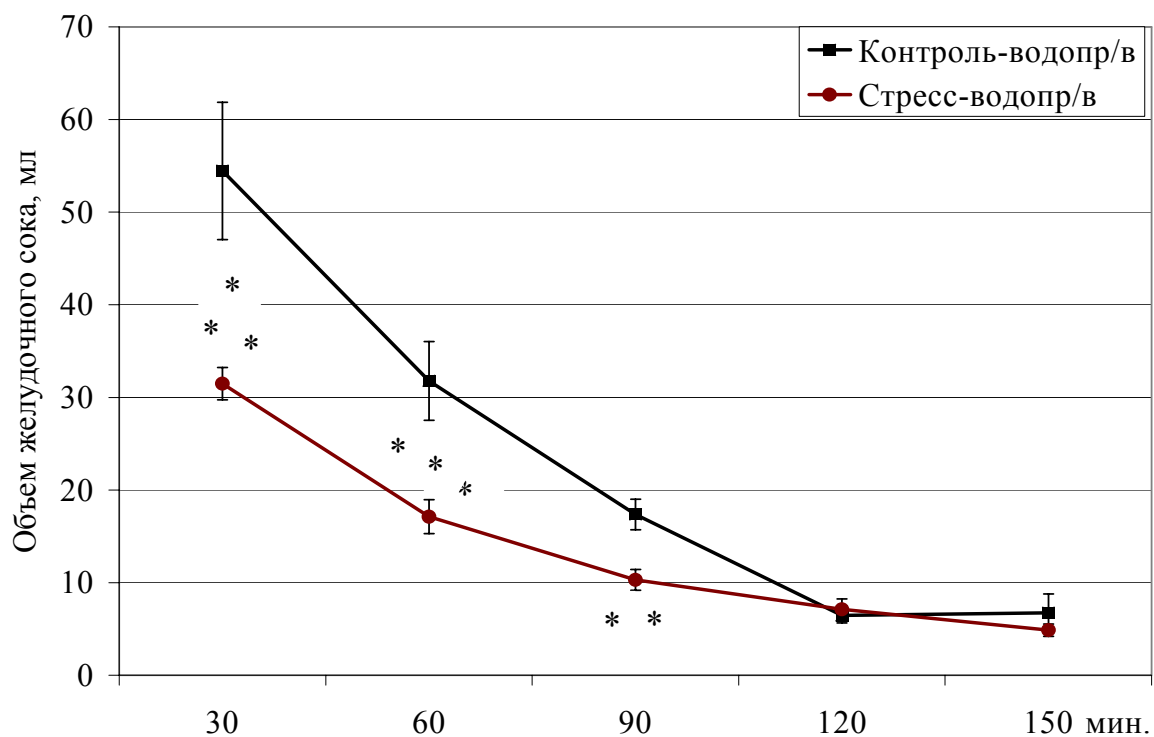
При том концентрация активных ионов водорода при стрессе с курсовым введением водопроводной воды больше на 32,13 %, чем при стрессе с разовым приемом воды, что создает большую осмолярность желудочного содержимого, требующего дополнительного притока воды, выражающийся в увеличении объема желудочного сока. А малые дозы глюкокортикостероидов стимулируют отделение желудочного сока через изменение кровотока в самом желудке (Ивашкин В.Т., 1981; Климов П.К., Барашкова Г.М., 1991; Guth P.H., Leung F.W., 1987).

Влияния, идущие по симпатическим нервам, уменьшают ритм и силу сокращений, а так же скорость распространения по желудку перистальтической волны, тормозят моторику, замедляя эвакуацию содержимого из него. Причем тормозный эффект стресса опосредуется эндогенным кортиколиберином (КРФ) (Филаретов А.А. и др., 1994; Lenz H.J. et al., 1988; Taylor W.H., 1968).

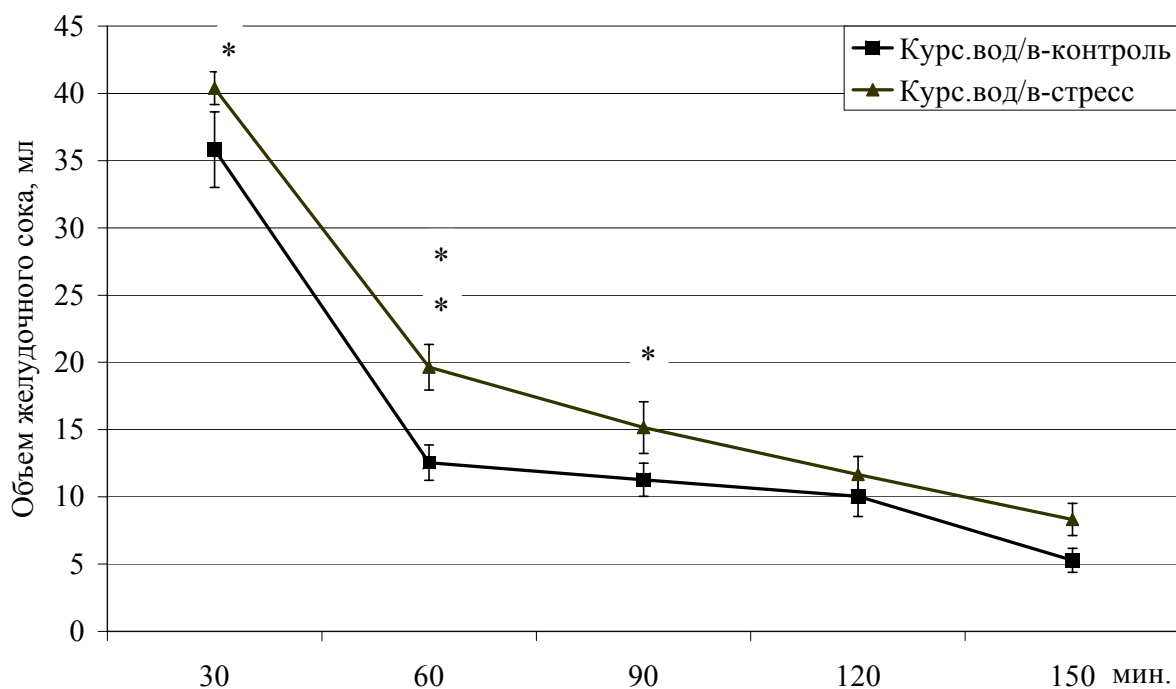
Катехоламины (адреналин, норадреналин) вызывают, как правило, торможение сократительной активности желудка и кишечника, в результате воздействия на тормозные адренорецепторы ( $\alpha$  и  $\beta$ ), располагающиеся на мембране гладкомышечных клеток (Овсянников В.И., Ткаченко Б.И., 1989).

Итак, под влиянием ИС тормозится моторика желудка, следовательно, принимаемая курсовая водопроводная вода способна в большей степени оказать свое раздражающее действие на рецепторный аппарат слизистой желудка, что будет способствовать большему сокоотделению.

При рассмотрении *динамики выделения желудочного сока* отмечали статистически значимое его уменьшение на 30-ой, 60-ой и 90-ой минутах опытного времени при действии стресса с разовым приемом водопроводной воды. При ИС на фоне курсового введения водопроводной воды фиксировали статистически значимое, хоть и небольшое, увеличение сокоотделения на 30-90-ой и 150-ой минутах проведения эксперимента (Рисунок 8, См. Приложение таблица 5).



А



В

Рисунок 8 – Динамика выделения объема желудочного сока (мл) при ИС с разовым (А) и курсовым (В) введением водопроводной воды по средним данным  
 Примечание. \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

При стрессе активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая сис-

тема (ГГНС), происходит стимуляция секреции вазопрессина нейрогипофизом, повышение его содержания в крови. Это вызывает уменьшение мочеотделения вследствие снижения клубочковой фильтрации и увеличения канальцевой реабсорбции воды, некоторое количество которой идет на увеличение объема желудочного сока. Это наблюдается на 30-ой, 60-ой, 90-ой и 150-ой минутах опыта с ИС на фоне курсового введения водопроводной воды относительно контроля.

Резкое уменьшение объема желудочного сока на 30-90-ых минутах опытного времени при иммобилизации с разовым приемом водопроводной воды свидетельствует о значимой роли нервного компонента в процессе сокоотделения при превалирующем влиянии симпатической нервной системы во время стресса. Повышение функциональной активности гипоталамуса при стрессе сопровождается повышением тонуса блуждающего нерва, влияние которого на увеличение секреции HCl положительно (Гребенев А.Л., Шептулин А.А., 1995; Филаретов А.А. и др., 1994; Cho С.Н. et al., 1992).

Стресс способствовал повышению *кислотности желудочного сока* (Рисунок 7; таблица 5, 6). Иммобилизация при разовом приеме водопроводной воды приводила к усилению кислотного фактора на 29,45 %, при курсовом введении водопроводной воды на 61,58 % (Рисунок 7; таблица 6).

Возрастанию кислотной продукции способствует увеличение выработки кортикостероидов и катехоламинов. Известно, что в условиях ИС возрастает роль симпатической нервной системы (СНС). Изменяя баланс КА в тканях, СНС через  $\beta$ -адренорецепторы с помощью адреналина реализует свой стимулирующий эффект на гастриновое звено в регуляции кислотообразования (Гриднева В.И., 1990; Климов П.К., 1983, 1986; Коротько Г.Ф., 1980, 1987; Voige N. et al., 1984; Jarhult I. et al., 1981), но уменьшает кровоток, как отмечалось выше, ухудшает кровоснабжение слизистой желудка, благодаря вазоконстрикторному эффекту катехоламинов (КА).

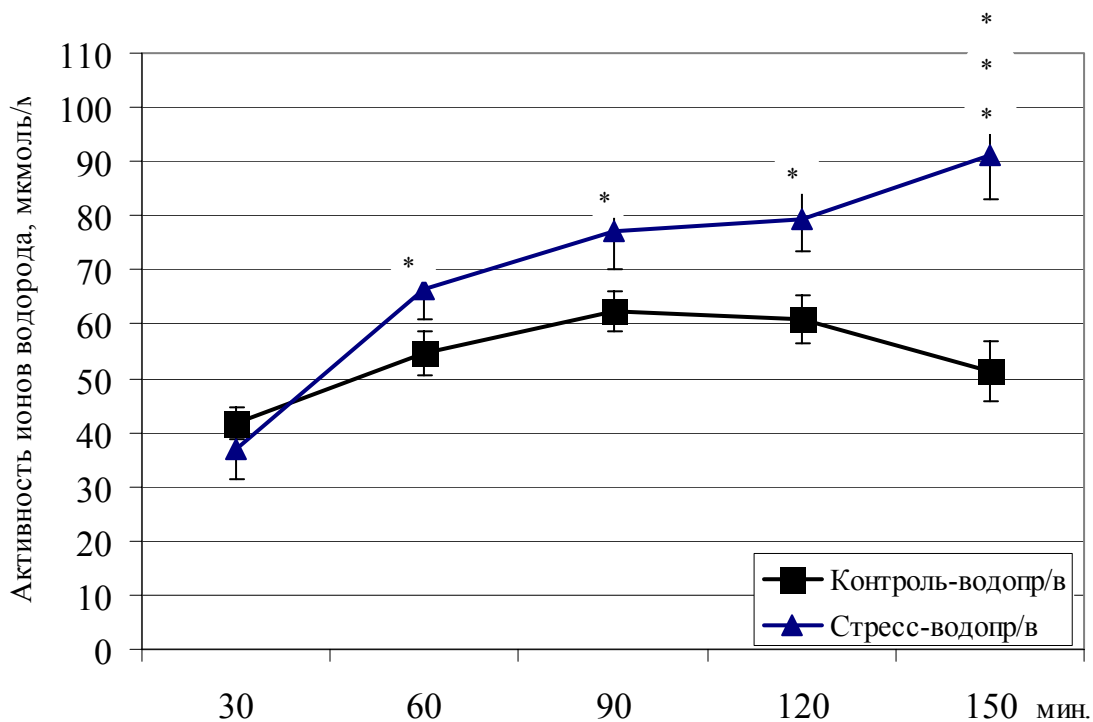
Кортикостероиды (КС), принимая участие в рецепторной и синаптической передаче, являются необходимыми гормонами для осуществления оптимальных ответов секреторного аппарата желудка в ответ на стрессирующее воздействие.

Пути их воздействия разные. Одним из них является влияние через обмен эндогенного гистамина, высвобождение которого стимулирует образование соляной кислоты и способствует язвообразованию при гиперкортицизме (Арутюнян Р.А. и др., 1989; Гриднева В.И., 1990). КС способствуют повышенному образованию гистамина из гистидина за счёт активации фермента гистидиндекарбоксилазы (Гребенёв А.Л., Шептулин А.А., 1995). В основе стимулирующего действия гистамина на секрецию HCl лежит активация им аденилатциклазы и увеличение внутриклеточного уровня цАМФ. Под действием гистамина в регуляции активности аденилатциклазы в париетальных клетках важная роль отводится ГТФ-связывающим G-белкам (Васильев В.Ю. и др., 1982; Soll A.H., Berglindh T., 1987). КС влияют на деятельность желудочных желез через цАМФ, принимающих участие в секреции активных  $H^+$  в качестве звена регуляции их трансэпителиального транспорта (Данченко А.П., 1983; Смелышева Л.Н., 1994; Gue M., 1991). Внутриклеточное повышение содержания цАМФ в клетках под действием гистамина вызывает в дальнейшем активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы А и цАМФ-зависимого фосфорилирования различных клеточных белков (Chew C.S., 1985).

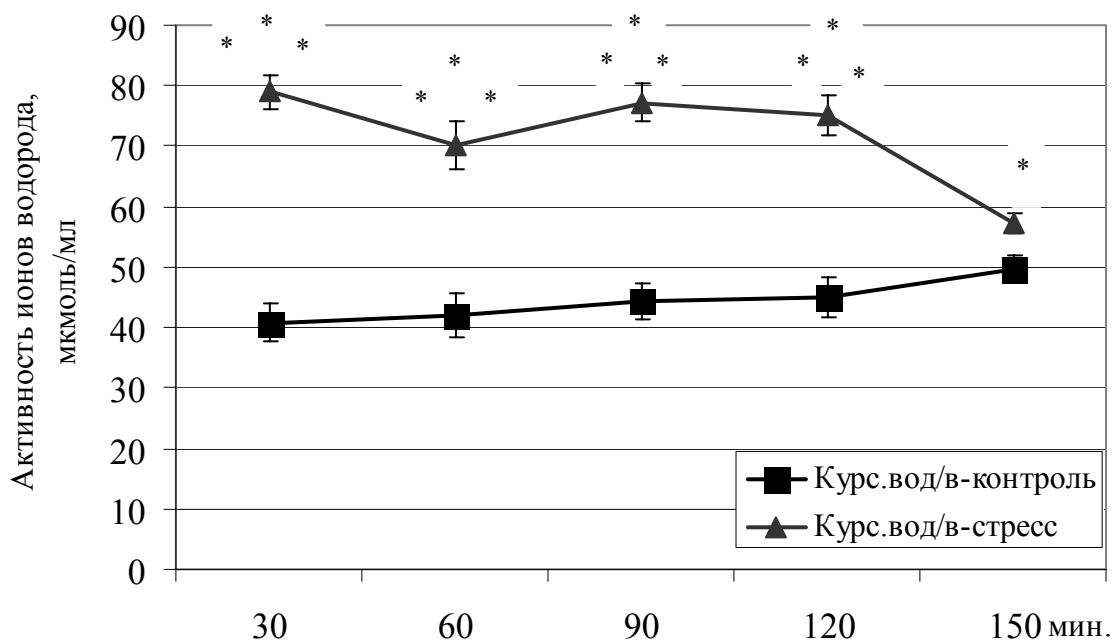
При рассмотрении *динамики активных ионов водорода* фиксировали статистически значимое увеличение кислотности относительно контроля при ИС с разовым приемом водопроводной воды, исключая лишь 30-ую минуту эксперимента; при ИС на фоне курсового введения водопроводной воды различия были обнаружены на всем протяжении опыта (Рисунок 9, См. Приложение таблица 6).

ИС с разовым приемом водопроводной воды приводил в конце опытного времени к увеличению кислотности относительно первых минут, а ИС на фоне курсового введения водопроводной воды наоборот, способствовал уменьшению концентрации активных ионов водорода к концу опыта на 150-ой минуте по сравнению с более высоким значением на 30-ой минуте (Рисунок 9, См. Приложение таблица 6).

Активация СНС при ИС сопровождается, как отмечалось выше, выбросом катехоламинов в кровь, угнетением моторной деятельности ЖКТ. В это время желудок расслаблен. Адреналин вызывает спазм артериол в подслизистом слое, в резу-



А



В

Рисунок 9 – Динамика активности ионов водорода (мкмоль/мл) при ИС с разовым (А) и курсовым (В) введением водопроводной воды относительно контроля с водопроводной водой, введенной при аналогичных условиях

Примечание. \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

льтате чего нарушается кровоснабжение слизистой. Происходит стаз крови с переполнением капилляров и венул. Такая пассивная гиперемия вызывает снижение циркуляции крови в слизистой оболочке желудка; при этом кислотность желудочного сока близка к контрольным значениям (на 30-60-ой минутах эксперимента) (Филаретов А.А. и др., 1994). Далее, с течением времени, через 2-3 часа после начала эксперимента, превалирует холинергическая регуляция, во время которой секретятся малые количества желудочного сока с высокой концентрацией соляной кислоты, отмечаемой на 150-ой минуте проведения эксперимента, где объем желудочного сока уменьшается (Рисунок 8, См. Приложение таблица 5).

Водопроводная вода, вводимая в течение 10 дней, способствовала постоянному раздражению рецепторного аппарата желудка. ИС характеризуется преобладанием катаболических процессов в начальной стадии над анаболическими. Желудок работает, и поддерживать при этом постоянно низкий уровень рН желудочного сока на протяжении всего экспериментального времени энергетически не целесообразно, истощаются запасы клеток, уменьшаются кислотность и протеолитическая активность. С течением времени от начала опыта такие проявления стресса, как недостаточность инсулина – одного из стимуляторов секреции HCl, гиперактивность панкреатического амилина – ингибитора секреторной активности кислотопродуцирующих клеток, приводят к уменьшению активности ионов водорода желудочного сока к концу (150-ой минуте) опыта (Лекомцев И.В., 2000).

Увеличение *протеолитической активности желудочного сока* связано с параллельным усилением кислотной активности, наблюдаемой при иммобилизации. Стрессорное воздействие с разовым приемом водопроводной воды приводило к статистически значимому *увеличению гидролитического потенциала* желудочного сока на 31,60 %, ИС на фоне курсового введения водопроводной воды – на 29,73 % (Рисунок 7; таблица 6).

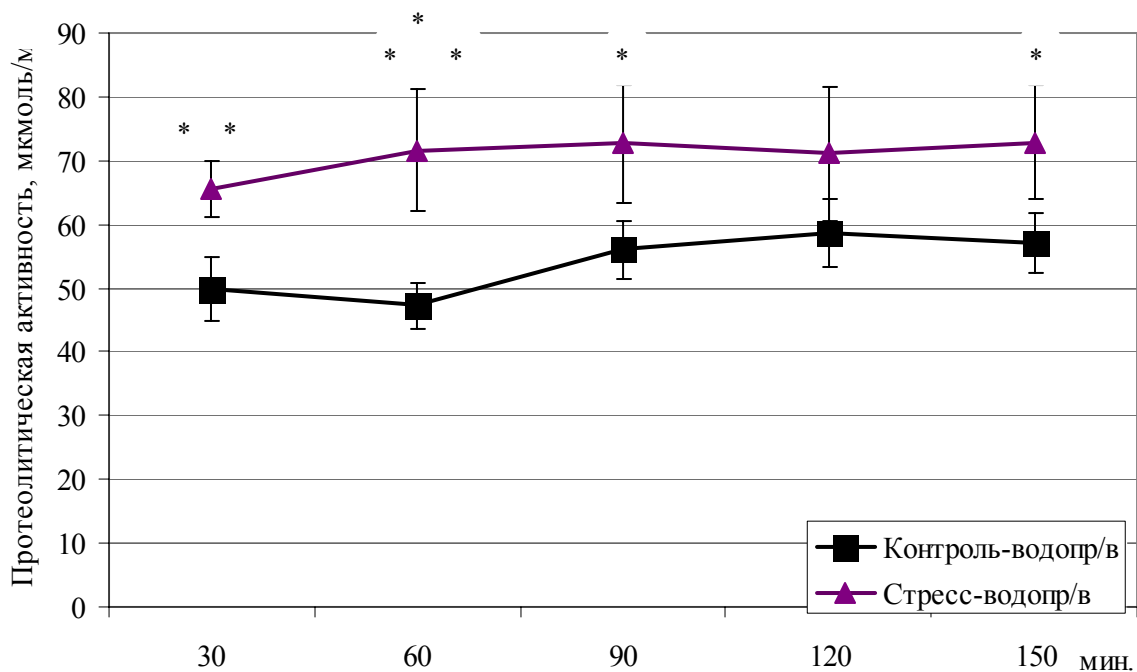
Стресс может стимулировать секрецию пепсина, который является протеазой и в кислой среде обладает способностью к гидролизу белков и высокомолекулярных гликопротеинов (Филаретов А.А. и др., 1994; Guldvog J., 1984). Имеются сведения об участии глюкокортикоидов и АКГГ (через обмен белков) в



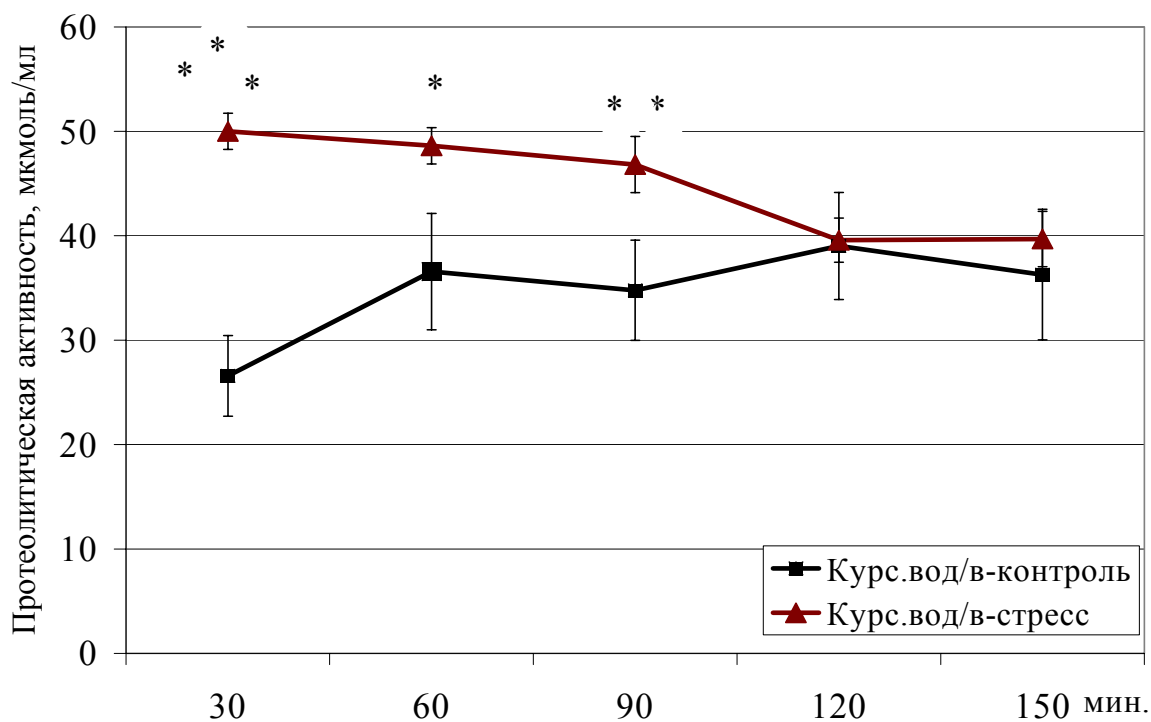
регуляции протеолитической активности желудочного сока (Пьянов В.Д. и др., 1999; Коротько Г.Ф., 1971, 1980). Возможно, адреналин реализует свой стимулирующий эффект на функциональную активность желудка через влияние на гастринное звено (Василенко В.Х. и др., 1987).

*Динамика протеолитической активности* желудочного сока показывала статистически значимые различия на 30-ой, 60-ой и 120-ой минутах проведения эксперимента при ИС с разовым (дополнительно и на 150-ой минуте) и курсовым приемами водопроводной воды относительно соответствующих контролей. Различия отмечались в нервную и химическую фазы желудочного пищеварения; к концу опыта (150-ая минута) наблюдалось некоторое снижение пептической активности относительно начала (30-ая минута) эксперимента. Это согласуется с динамикой изменения активности ионов водорода при стрессе, поскольку эти процессы взаимосвязаны (Рисунок 10; См. Приложение таблица 7).

*Слизь*, благодаря ее составу, выполняет ряд функций – защитную, пищеварительную, транспортную, барьерную, что, в конечном счете, сказывается на функциональной активности всего пищеварительного тракта. *Фукоза*, являясь одним из моносахаридных остатков, встречающихся в гликопротеинах слизи, составляет в среднем 21 % от общего числа других моносахаров. Изменение ее концентрации свидетельствует не просто о секреторной, но и о защитной функции желудка (Берсимбаев Р.И., Сарбаканова Ш.Т., 1981; Коротько Г.Ф., 1987; Таиров М.М. и др., 1984). Функциональное значение олигосахаридных цепочек заключается в образовании структуры геля за счет межмолекулярных взаимодействий между олигосахаридными цепочками разных молекул, которые обеспечивают сцепление молекул гликопротеинов между собой и непрерывность пристеночного слизистого слоя пищеварительного тракта в нормальных условиях, обеспечивая защиту органов от агрессивных факторов желудочного сока. *Стресс* при разовом приеме водопроводной воды способствовал статистически значимому увеличению концентрации *фукозы в слизи* на 68 % и *в желудочном соке* на 49,39 %, отмечалась тенденция к увеличению объема желудочной слизи на 15,51 %. При ИС на фоне курсового введения водопроводной воды *объем слизи*



А



В

Рисунок 10 – Динамика протеолитической активности желудочного сока (мкмоль/мл) при ИС с разовым (А) и курсовым (В) введением водопроводной воды относительно контроля с водопроводной водой, введенной при соответствующих условиях по средним данным

Примечание. \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

статистически значимо уменьшался на 43,01 %, концентрация фукозы уменьшалась в ней на 32,97 % и в желудочном соке на 22,64 % (Рисунок 7; таблица 6).

Возможно, что усиление процессов слизиобразования у стрессированных животных является одним из важных факторов адаптационной защиты желудка. Большое количество слизи у собак, подвергнутых 18-часовому ИС, тормозит, по всей вероятности, транспорт воды в полость желудка, адсорбирует и частично связывает протеолитические ферменты желудочного сока (Климов П.К., Барашкова Г.М., 1991). Блуждающий нерв, усиление активации которого наблюдается во время стресса, способен оказать значительное трофическое влияние на слизистую оболочку желудка, стимулируя гиперплазию добавочных клеток шеечных отделов (Cho С.Н. et al., 1992). Гистамин, секреция которого из ЕСЛ-клеток усиливается под влиянием стресс-гормонов, повышает секреторную активность желудка, увеличивая количество слизи.

Известно, что в небольших дозах кортикостерон способствует более быстрому восстановлению целостности слизистой оболочки благодаря гастропротективному влиянию глюкокортикоидов. Незначительно повышенный пул 11-ОКС стимулирует процессы биосинтеза глюкозамингликанов (ГАГ) (Шараев П.Н. и др., 1989; Cheung L.Y., Ashley S.W., 1987). КС, как звено ГГНС в общей организации нейроэндокринной регуляции, могут оказать непосредственное влияние на функциональную активность гастрин-продуцирующих клеток, участвующих в усилении слизиобразования (Бакурадзе А.Н., Джугели М.С., 1968). Активируются железы, продуцирующие сульфатированные глюкозамингликаны, что выражается в увеличении уровня фукозы в желудочном секрете (Кривобоков Н.Г., 1982; Лазарев П.И., 1989).

Через  $\alpha$ -адренорецепторы СНС влияет на мукоидные и эпителиальные клетки, усиливая синтез и накопление слизистого секрета, и эндокринные клетки, продуцирующие ряд гастроинтестинальных гормонов, один из которых является серотонин, регулирует равновесие между содержанием HCl и пепсина, слизистым барьером и клеточной пролиферацией (Губкин В.А., Фицайло Ю.В., 1986; Косенко А.Ф., Коршак А.А., 1986; Daly M., 1984).

Положительная корреляция между активностью ионов водорода и концентрацией фукозы в желудочном соке ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,026$ ) при стрессе с карбахолиновой стимуляцией, между кислотностью и уровнем фукозы в слизи ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,030$ ) при ИС с разовым приемом водопроводной воды говорит о задействовании при стрессе одних и тех же механизмов в реализации секреции слизи и  $H^+$ .

При ИС с разовым приемом водопроводной воды происходит усиление слизиобразования за счет непосредственного раздражения механорецепторов слизистой желудка. Увеличение секреции слизи при действии стресса с карбахолиновой стимуляцией и разовым приемом воды, в отличие от ИС на фоне курсового введения воды, при котором уменьшается количество слизи, является проявлением адаптационно-защитной реакции, которая детерминирована механизмами, формирующимися на уровне самого органа (в данном случае желудка), а не центральными механизмами (Сазонтова Т.Г. и др., 1987). Поскольку реакция организма на стресс одинакова, проявляющаяся в изменении концентрации 11-ОКС и картины крови (См. главу 3.2), в изменении кислотно-пептического фактора. А вот в изменении секреции слизи, объема желудочного сока проявляется реакция самого органа. Считается, что передний гипоталамус является источником сигналов, поступающих к желудку из парасимпатических, а задний – из симпатических центров. Нарушение равновесия в деятельности этих центров приводит к изменению трофики, кровообращения, секреции, моторики, что ведет к снижению сопротивляемости слизистой оболочки и создает условие для образования язв желудка. Передача сигналов из гипоталамуса к желудку при стрессе осуществляется нейрогенными (блуждающий нерв и симпатическая система) и гормональными (гормоны ГАКС) путями (Филаретов А.А. и др., 1994).

По-видимому, при ИС на фоне курсового введения водопроводной воды, которая в течение 10 дней воспринималась экспериментальными животными как дополнительный фактор воздействия, происходило нарушение равновесия в деятельности симпатических и парасимпатических центров гипоталамуса. Это привело к дисбалансу между защитными и агрессивными факторами желудочного сока при непосредственном участии нейрогуморальных механизмов (Аш-

марин И.П., 1992; Филаретов А.А. и др., 1994). Определенный вклад в изменение защитной функции вносят другие показатели активности желудка, с которыми слизеобразование находится в тесной функциональной взаимосвязи.

Есть сведения о том, что АКТГ оказывает прямое стимулирующее действие на выделение гастрина и негативное влияние на трофические процессы в желудке в условиях стресса (Гриднева В.И., 1994). Длительное влияние КС истощает запасы слизистых веществ в желудке (Гриднева В.И., 1990, 1994; Таиров М.М. и др., 1984). Стресс, уменьшая количество слизи, изменяя ее состав, делает эпителиальные клетки более уязвимыми (Лазарев П.И., 1989; Garg G.P. et al., 1990).

Кроме того, стрессорные воздействия нарушают защитный барьер, уменьшая секрецию бикарбонатов и препятствуя, таким образом, процессу ощелачивания в желудке (Garg G.P. et al., 1990). Уменьшение секреции слизи, возможно, связано с тем, что гиперкортицизм ухудшает качественный состав продуцируемой слизи, снижая содержание в ней фукозы и сиаловых кислот (Бергер Э.Н., 1980). Стрессорное воздействие тормозит синтез простагландинов – стимуляторов синтеза слизи, что также могло способствовать уменьшению содержания фукозы в желудочном соке и слизи при иммобилизации на фоне курсовой водопроводной воды (Пасечников В.Д., 1988).

При стрессе происходит уменьшение кровоснабжения желудка, наблюдающееся в резком уменьшении диаметра артерий и вен с образованием “перехватов”, свидетельствующее об изменении тонуса сосудистой стенки желудка (Рискевич Г.Г., 1976; Guth P.H., Leung F.W., 1987). Исследования микроциркуляции в слизистой выявили целый ряд функциональных и морфологических изменений в ее микрососудах, которые и приводят к уменьшению кровотока (Yabana T., Yachi A., 1988; Whittle B.J., 1989; Vigneri S. et al., 1992).

Стрессорное воздействие в результате симпатической стимуляции вызывает сокращение приносящих артериол, находящихся в подслизистом слое и, возможно, открытие артерио-венозных анастомозов подслизистого слоя (Vigneri S. et al., 1992; Yabana T., Yachi A., 1988). В результате этого уменьшается кровоток через слизистую оболочку желудка. При стрессе изменяются реологические свойства

крови, что, в конечном счете, так же способствует стазу крови. Это сказывается на угнетении слизиобразования, появлении ишемии слизистой генерализованного и локального характера (Филаретов А.А. и др., 1994). Ишемия уменьшает способность слизистой нейтрализовать кислоту, в то же время она снижает ее устойчивость к действию  $H^+$  и пепсина. Последний возникает в результате дефицита энергетического метаболизма и изменения внутриклеточного обмена (Guth P.H., Leung F.W., 1987). Понятно, что накопление  $H^+$ , активация в этих условиях пепсиногена, находящегося внутри слизистой (Yabana T., Yachi A., 1988), и снижение устойчивости к ним приводят к изъязвлению слизистой оболочки (Cheung L.Y., Ashley S.W., 1987). Развитию стрессорных язв способствуют увеличение проницаемости сосудов и повреждение их эндотелия (Yabana T., Yachi A., 1988).

В норме защитные механизмы предохраняют слизистую желудка от переваривающего действия пепсинов. Слизистый гель создает такую среду, в которой большинство макромолекул нерастворимы, а малые молекулы растворены и могут свободно диффундировать. Нативный слизистый гель непроницаем для молекул пепсина. Пепсин и миоглобин являются глобулярными белками и не способны диффундировать в геле, однако могут сорбироваться на его люминальной поверхности. При повышенной концентрации пепсина в желудочном соке происходит повреждение люминальной поверхности слизистого слоя, но не разрушение его изнутри. При совместном действии факторов ( $H^+$ , пепсин, нарушение кровообращения), нарушающими защитный слизистый барьер желудка, возможен запуск разрушающего действия защитного гликопротеинового слоя.

Протеолиз происходит на поверхности или внутри слизистой оболочки и приводит к возникновению язвенного дефекта (Минушкин О.Н., Зверков И.В., 1990; Филаретов А.А. и др., 1994). В литературе имеются сведения об угнетении секреции слизи в ответ на усиление выхода активных ионов водорода обкладочными клетками (Климов П.К., Барашкова Г.М., 1991) и активацию протеолитических ферментов, воздействующих на негликозилированные гликопротеины слизи (Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А., 1991). Стрессорное воздействие сопровождается увеличением в крови КА и КС, которые способны снижать кон-

центрацию глюкозаминогликанов (ГАГ) в ткани. Структурными компонентами ГАГ являются чередующиеся остатки гексозаминов и гексуроновых кислот. Активность синтеза этих производных моносахаридов в ткани является необходимым условием для образования ГАГ, составляющим основу слизистых образований желудка. 11-ОКС приводит к угнетению синтеза гексозаминов, и как следствие, к уменьшению ГАГ. Дефицит его в составе поверхностной слизи может резко снизить барьерные возможности желудка по отношению к агрессии факторов желудочного сока, уменьшить количество слизи (Шараев П.Н. и др., 1989).

При стрессе происходят изменения слизистой оболочки ЖКТ, приводящие к нарушению энергетического обмена в эпителиальных клетках и качественного состава слизи. Эти изменения усугубляются под действием пищеварительных ферментов ДПК в результате дуодено-гастрального рефлюкса, который является одним из проявлений нейрогенного механизма стрессорной реакции (Богородский А.Ю., 2000; Guldvog J., 1984). Желчные кислоты и их соли, увеличивая проницаемость слизистой оболочки по отношению к  $H^+$ , способствуют язвообразованию (Радбиль О.С., 1990). При ИС в обмене сиалогликопротеинов (СГП) желудка и плазмы крови превалируют процессы распада, преобладают катаболические реакции в мукозном секрете, сопровождающиеся угнетением слизиобразования (Лекомцев И.В., 2000).

Гуморальные сдвиги, происходящие в результате активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем при стрессе, приводят к нарушению процессов десИАлирования и утилизации плазменных сиалогликоконъюгатов, а так же к процессам свободно-радикального окисления и неферментативного гликозилирования, способствующим уменьшению количества слизи (Лекомцев И.В., 2000).

Гиперпродукция глюкокортикоидов, являющихся аллостерическими ингибиторами глюкозаминсинтетазы, может приводить к угнетению синтеза глюкозаминов – предшественников в синтезе сиаловых кислот (СК), входящих в состав слизи. При стрессе процесс распада больше всего наблюдается в обмене СГП желудка и плазмы крови (Лекомцев И.В., 2000). СК, занимая концевое по-

ложение в составе олигосахаридной части молекулы данных биополимеров, оказываются первыми на пути агрессивного фактора (HCl, пепсин). Поэтому в условиях активации симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, дефицита антиульцерогенных простаноидов, выраженные сдвиги в обмене СГП могут послужить фоном в развитии “стрессорных” повреждений желудка, в угнетении секреции слизи (Лекомцев И.В., 2000).

Не меньшее значение в поддержании состояния резистентности тканей и органов ЖКТ к действию стрессорного фактора имеют такие биополимеры соединительно-тканного матрикса, как коллаген и протеогликаны. При стрессе снижение содержания коллагена и увеличение процессов распада этого белка обусловлены кортикостероидными гормонами, так как их повышенный уровень в крови угнетает процессы пролиферации фибробластов и биосинтеза биополимеров соединительной ткани, коллагена в том числе, подавляя его биосинтез на генетическом уровне.

Стресс-гормоны снижают активность пролилгидроксилазы, что ведет к синтезу недогидроксипролированного коллагена, который легко разрушается под действием неспецифических лизосомальных протеаз. Глюкокортикоиды действуют на мобилизацию лизосомального аппарата клетки при стрессе (Панин Л.Е., 1983) и способствуют синтезу и секреции тканевой коллагеназы фибробластами. Сочетание сниженной продукции коллагена при одновременной активации распада существенно сдвигает обменные процессы в сторону катаболизма коллагена в тканях желудка (принадлежит общей направленности в обмене белков в первую стадию стресса) (Наумова Н.Г., 1995). Это способствует нарушению слизистого пристеночного слоя желудка, делая его наиболее уязвимым к действию агрессивных факторов желудочного сока.

*Экскреторная функция желудка* при стрессе не претерпела явных изменений. Лишь ИС на фоне курсового введения водопроводной воды способствовал статистически значимому уменьшению концентрации эндогенного аммиака в желудочном соке на 41,65 % (Рисунок 7; таблица 5, 6). Мартинсон Э.Э. и Виллако Л.А. (1962) говорят о возможности использования эндогенного аммиака в качестве источника аминокислоты в синтезе азотистых компонентов мукопротеидов



слизи – гексозаминов и сиаловых кислот. Поскольку концентрация аммиака не меняется, а количество слизи увеличивается, разумно предположить о вовлечении эндогенного аммиака в процесс слизиобразования.

Возможно, что экскретируемый аммиак при стрессе в полость желудка используется в системе гексозаминов (в качестве аминокислоты через глутатион). Субстраты для синтеза - глюкозо- или фруктозо-6-фосфат и глутамин, как источник аминогруппы, переносимый с него на гексозы (Мартинсон Э.Э., Виллако Л.А., 1962). Схематически это выглядит так: *мочевина* → *аммиак (уреаза)*

*аммиак + глутаминовая кислота* → *глутамин (фермент глутаминаза)*

*глюкозо-6-фосфат + глутамин* → *гексозамин-6-фосфат* → *глюкозамингликаны*

Последние идут на образование слизи, количество которой увеличивается при ИС на фоне карбахолиновой стимуляции и с разовым приемом водопроводной воды. В пользу этого представляем отрицательную корреляцию между концентрацией эндогенного аммиака и объемом слизи ( $r_s = -0,37$ ;  $p = 0,002$ ), между аммиаком и концентрацией фукозы в желудочном соке ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,010$ ). СНС меняет кровоток, норадреналин ингибирует экскрецию. Происходит снижение внутриклеточного осмотического давления. Это ведет к активации осморцепторов и к торможению секреции АДГ нейрогипофиза, к возбуждению коры надпочечников, поэтому происходит усиление диуреза, и как следствие этого, уменьшение выделения аммиака слизистой желудка (Пронина Н.Н., 1971).

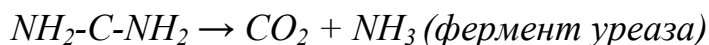
В мобилизации экскреторной функции при экстремальных воздействиях ведущая роль принадлежит парасимпатическому отделу вегетативной нервной системы. При повышении концентрации глюкокортикоидов в крови происходит угнетение экскреторной способности желудка (Гриднева В.И. и др., 1977).

При стрессе осуществляется существенное перераспределение кровотока в организме. В частности, отток от ЖКТ в целях улучшенного кровоснабжения других органов, к примеру, головного мозга, на долю которого приходится примерно 50 % от общего кровоснабжения организма (Айдаралиев А.А., 1977; Филаретова Л.П., 1995). Стрессорное воздействие вызывает сокращение приносящих артериол, находящихся в подслизистом слое, в результате уменьшается

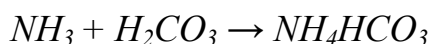
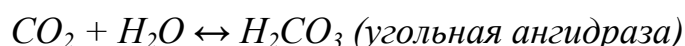
кровоток через слизистую (Филаретов А.А. и др., 1994; Шепотиновский В.И. и др., 1989). А экскреция более зависима от кровотока, чем от секреции желудка. В механизме экскреции ведущую роль играет секреция желудком ионов водорода и слизи (Гриднева В.И., 1988, 1994, 1997).

По данным Малова Ю.С. (1980), существует обратная зависимость между секрецией HCl и поступлением в желудочный сок мочевины и, следовательно, аммиака. Мочевина поступает из крови в полость желудка. В организме она расщепляется на CO<sub>2</sub> и NH<sub>3</sub> ферментом уреазой, находящимся в слизистой желудка. Нахождение его в секретирующих клетках и активация в период воздействия факторов, позволяет предположить об участии уреазы в секреторном процессе. Продукты, возникающие при разложении мочевины, вовлекаются в биохимические процессы и участвуют в выработке желудочного секрета. Возможно, в данном случае стимулируются обменные процессы в слизистой оболочке желудка, повышается синтез белка, где может использоваться аммиак (Албертс Б. и др., 1994; Кривобоков Н.Г., 1982). Поэтому, при ИС на фоне курсового введения водопроводной воды происходит увеличение объема желудочного сока и уменьшение экскреции аммиака. В пользу этого говорит отрицательная корреляционная зависимость между объемом желудочного сока и концентрацией эндогенного аммиака ( $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,000$ ), между кислотностью и экскрецией ( $r_s = -0,40$ ;  $p = 0,008$ ).

Фермент уреазы содержится в поверхностных и эпителиальных клетках слизистой желудка в той части, где сконцентрированы обкладочные клетки; осуществляет следующий биохимический процесс:



О



И вместо непосредственного взаимодействия хлористого натрия и угольной кислоты, совершается обменная реакция между хлористым натрием и двууглекислым аммонием:  $NaCl + NH_4HCO_3 \leftrightarrow NaHCO_3 + NH_4Cl$ . В результате образу-

ется бикарбонат, поступающий в кровь и вызывающий в ней сдвиг в щелочную сторону и хлористый аммоний, являющийся источником образования HCl.

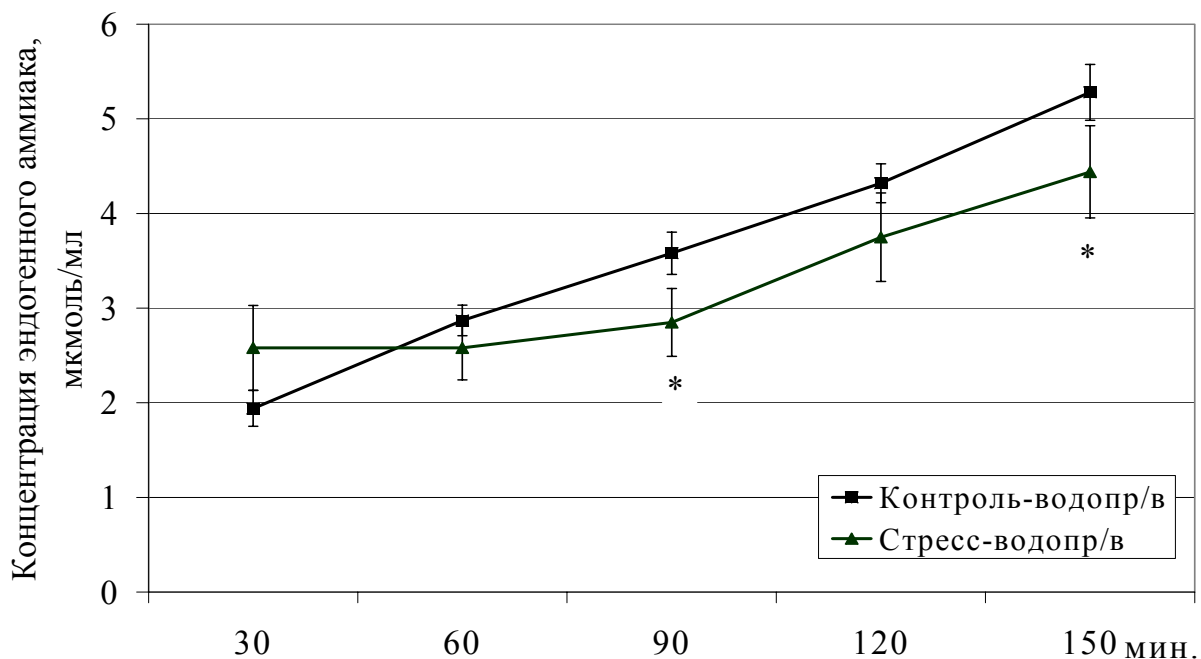
Поэтому мы и наблюдаем на фоне увеличения объема желудочного сока и активности ионов водорода уменьшение концентрации эндогенного аммиака, который наиболее интенсивно вовлечен в секреторный процесс. Причем изменение кислотности при ИС на фоне курсового введения водопроводной воды на 32,13 % больше по сравнению со стрессом при разовом приеме воды.

При введении водопроводной воды в течение 10 дней до ИС постоянно тренировались почки, отсюда – уменьшение экскреции аммиака желудком.

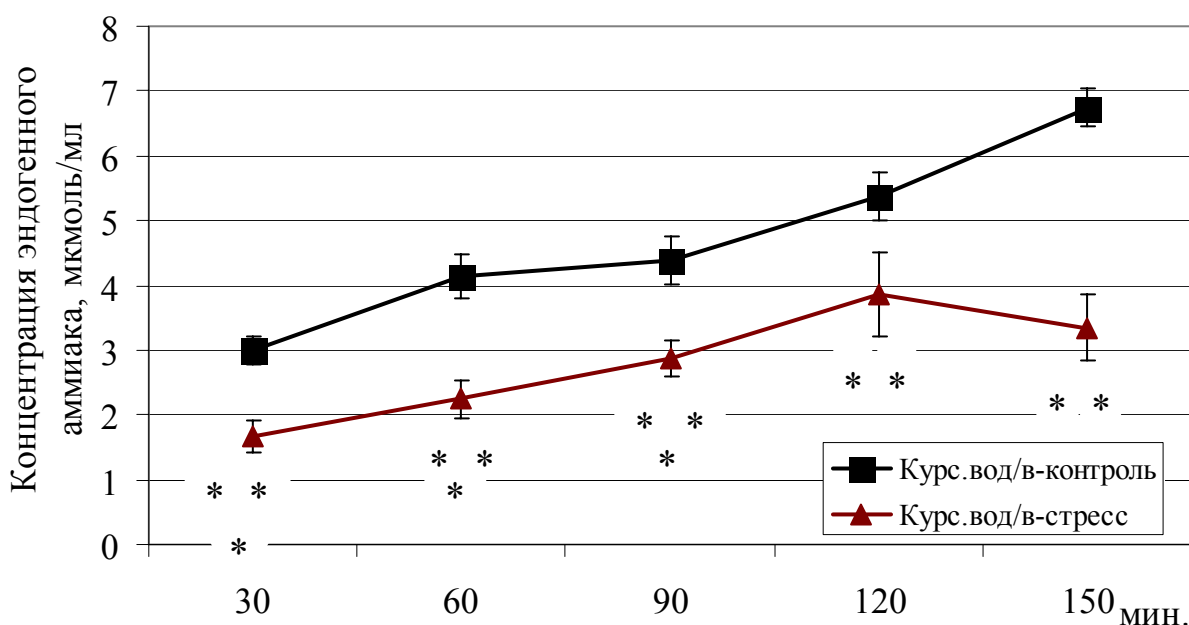
В данном случае повышение артериального давления при стрессе приводит к усилению тока жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. В окончаниях симпатических вазоконстрикторов выделяется норадреналин (НА), в окончаниях симпатических вазодилататоров – ацетилхолин. Ряд гуморальных факторов могут оказывать депрессорное действие: почечные ПГ, калликрейны, кинины. В мозговом слое почек находится сосудорасширяющее вещество липидной природы – медуллин, который приводит к уменьшению внутриклеточной жидкости, отсюда – к уменьшению объема крови, к почечному диурезу, последствием которого является уменьшение экскреции эндогенного аммиака с желудочным соком (Судаков К.В., 1981, 1997).

При рассмотрении *динамики экскреции*, отмечали статистически значимое уменьшение концентрации эндогенного аммиака с желудочным соком при ИС на фоне курсового введения водопроводной воды на всем протяжении эксперимента. При ИС с разовым приемом водопроводной воды различия зафиксированы лишь на 90-ой и 150-ой минутах опытного времени (Рисунок 11, См. Приложение таблица 8).

*Таким образом*, анализируя представленные экспериментальные данные, полученные при исследовании влияния 18-часового иммобилизационного стресса на секреторную, экскреторную и защитную функции желудка опытных собак, можно заключить, что секреторный аппарат желудка является высокочувствительным индикатором стресс-реакции. Однако, известно, что антисекреторная способность муцинов проявляется и в отсутствие влияния стрессору-



А



В

Рисунок 11 – Динамика экскреции эндогенного аммиака с желудочным соком (мкмоль/мл) при ИС с разовым (А) и курсовым (В) введением водопроводной воды относительно контроля с водопроводной водой, введенной при аналогичных условиях по средним данным

Примечание. \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$ ; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

ющих агентов на организм человека и животных. Это проявляется в норме на поздних этапах желудочного пищеварения, когда образование слизи стимулируется специальными химическими агентами, являющимися сигналами насыщения

(Амиров Н.Ш., Антонов Д.В., 1983). Такими сигналами могут быть простагландины, дофамин, серотонин (Garner A. et al., 1984; Unvas D., 1975).

Однако, при ИС на фоне курсового введения водопроводной воды в результате нарушения равновесия в деятельности симпатических и парасимпатических центров гипоталамуса происходит нарушение кровообращения слизистой желудка, дополнительно увеличивающиеся секреция жидкой фазы желудочного сока, активных ионов водорода и переваривающая сила желудочного сока происходит угнетение слизиобразования и экскреторной функции желудка. Изменение соотношения агрессивных и защитных факторов в сторону уменьшения последних вызывает нарушение целостности слизистой оболочки данного органа.

Известно, что минеральная вода способна стимулировать синтез простагландинов, оказывая нормализующее влияние на функциональную активность желудка, на его слизистую оболочку, увеличивая процесс слизиобразования и улучшая кровоснабжение органа. Ее действие через нервно-гуморальные механизмы отражается не только на работе всего пищеварительного тракта, но и за его пределами, оказывая влияние на нервные, эндокринные элементы систем организма (Davison J.S., 1972). По нашим данным, минеральная вода разового и курсового введения изменяет соотношение агрессивных и защитных компонентов желудочной секреции в сторону увеличения последних, оказывает нормализующее влияние на функциональную активность желудка.

Учитывая эти обстоятельства, а также то, что роль минеральной воды в развитии адаптационной и протекторной реакций желудка при стрессе не изучена, нам представлялось интересным выяснить влияние минеральной воды разового и курсового введения при стрессе на функциональную активность желудка. Поскольку есть предположение на основе литературных и собственных экспериментальных данных о том, что, действуя непосредственно на слизистую желудка ионами минеральной воды, а так же опосредованно после ее всасывания в кровь, она может уменьшать агрессивные факторы желудочного секрета и увеличивать защитные, возможно стимулирую СЛС.

#### 3.4. Минеральная вода как природный фактор воздействия на

функциональную активность желудка стрессированных животных при разных условиях ее введения относительно иммобилизационного стресса

В формировании ответной реакции организма на внутреннее применение минеральной воды большое значение имеет их способность изменять главные физиологические процессы – деятельность ЖКТ, обмен веществ, ферментативные реакции, водно-солевой обмен, деятельность желез внутренней секреции, обмен микроэлементов (Антонюк М.В. и др., 1996; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).

Имеются много экспериментальных данных, подтверждающих нормализующее, благотворное влияние минеральной воды на функциональную активность пищеварительного тракта, на гормональный статус и реактивность всего организма (Антонюк М.В. и др., 1996; Королев Ю.Н., 1998; Полушина Н.Д., Фролков В.К., 1990; Шварц В.Я., 1991).

Так, результаты проведенного нами эксперимента свидетельствуют в пользу корректирующего влияния минеральной воды озера Ши́ра разового и курсового введения на соотношение агрессивных и защитных факторов желудочного секрета в пользу усиления последнего.

Адаптационные реакции, формирующиеся в специализированной регуляторной гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системе под действием минеральной воды, координируют все виды деятельности не только органов пищеварения, но и органов других систем всего организма, и конечный эффект проявляется как сумма многих опосредованных реакций (Картазаева В.А., 1994; Полушина Н.Д., 1991, 1993). В результате взаимодействия со многими медиаторными системами конечный эффект минеральной воды может зависеть весьма сложным образом от соотношения активности этих систем, которые различно влияют на функциональную активность желудка.

#### 3.4.1. Влияние минеральной воды разового введения после

иммобилизационного стресса на секреторную и экскреторную функции желудка

Введение *минеральной воды стрессированным животным* приводило к статистически значимому *увеличению объема желудочного сока* на 60,30 %, возвращая значение данного показателя к контрольному уровню (Рисунок 12; таблица 7). Следует напомнить, что стресс уменьшал объем желудочной секреции на 39,32 % (Рисунок 12; таблица 7).

Нормализация секреторного процесса в желудке происходит под влиянием минеральной воды, ее химических компонентов, которые, обладая биологическими свойствами, способны через раздражение слизистой оболочки желудка и всасывание в кровяное русло вызвать ряд специфических и неспецифических реакций не только в пищеварительной системе, но и в системах высокого уровня физиологической интеграции (Выгоднер Е.Б., 1987; Картазаева В.А., 1994).

Химические ингредиенты минеральной воды оказывают местное, регулирующее действие на изменение секреторного процесса после иммобилизации. Минеральная вода сложного химического состава оказывает раздражающее влияние на интерорецепторы слизистой оболочки желудка, что дает начало рефлекторному возбуждению блуждающего нерва, являющегося секреторным нервом желудка (Выгоднер Е.Б., 1987; Райхлин Н.Т. и др., 1987).

Ион калия вводимой минеральной воды способствует увеличению секреции желудка, усиливая тонус и перистальтику ЖКТ (Смирнов-Каменский Е.Л. и др., 1968). Стимулирующим сокоотделению фактором выступают находящиеся в минеральной воде органические вещества (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997). Вводимая минеральная вода температуры 21 °С (теплая), которая способна, по мнению Боголюбова В.М., Пономаренко Г.Н. (1997), Шеметило И.Г., Воробьева М.Г. (1982), оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, способствуя повышению объема секреции.

Минеральная вода улучшает моторику желудка (Улащик В.С., 1994), приводя к возникновению и распространению моторной волны в органе, поскольку

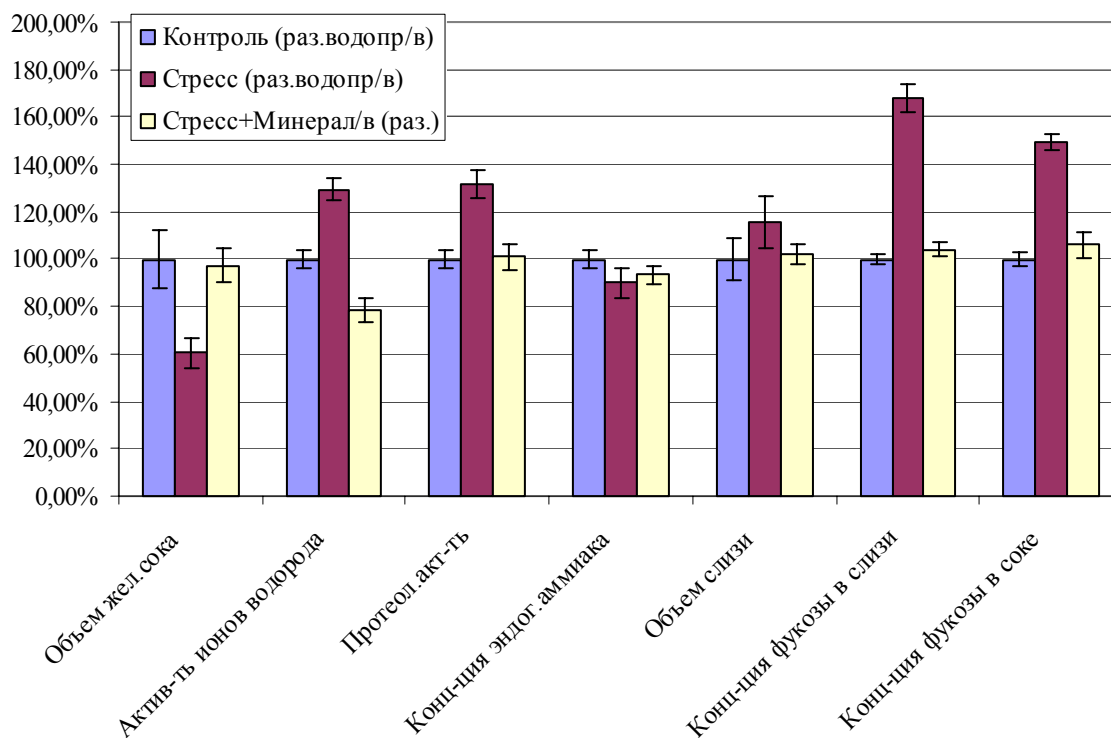


Рисунок 12 - Изменения показателей секреторной и экскреторной функций желудка при действии минеральной воды после иммобилизационного стресса

*Примечание:* Контроль (раз.водопр/в) – контроль, введение вод/воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$ ,  
 Стресс (раз.водопр/в) – иммобилизационный стресс с разовым приемом водопроводной воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$  (звездочки (\*)) - различия относительно контроля,  
 Стресс+Минерал/в (раз.) – введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$  после иммобилизационного стресса (звездочки (\*)) - различия относительно стресса,  
 \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  (\*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$ )

электрические токи отводятся от гладкомышечных структур желудка, в которых возникают электрические потенциалы, связанные с двигательными явлениями в нем и опосредованные действием химических компонентов (Выгоднер Е.Б., 1987). В результате улучшения моторной деятельности увеличивается количество желудочного сока выделяемого в полость желудка.

При всасывании химических элементов минеральной воды в кровь, происходит возбуждение интерорецепторов сосудов, возможно, центральных структур мозга, а в дальнейшем – гуморально-рефлекторным путем на железы желудка (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Выгоднер Е.Б., 1987). Все это выражается в усилении секреторного процесса.

Несомненно, что восстановление объема желудочного сока под влиянием минеральной воды после стресса происходит за счет улучшения кровотока в



Таблица 7 - Влияние минеральной воды на секреторную и экскреторную функции желудка после иммобилизационного стресса

Показатели желудочной секреции	(M ± m) – среднее ± стандартная ошибка среднего			p-достиг. уровень значимости
	Контроль (раз.вод/в)	Стресс (раз.вод/в)	Стресс+ Минерал/в	
Объем желудочного сока, мл	23,37 ± 2,788 (14)	14,18 ± 0,894 (43) **	22,73 ± 1,645 (38)	p <sub>1</sub> = 0,000 p <sub>2</sub> = 0,873
Активность ионов водорода, мкмоль/мл	54,22 ± 1,944 (41)	70,19 ± 3,466 (17) ***	42,43 ± 2,229 (38)	p <sub>1</sub> = 0,000 p <sub>2</sub> = 0,000
Протеолитическая активность, мкмоль/мл	53,74 ± 2,072 (43)	70,72 ± 4,020 (17) ***	54,23 ± 2,875 (37)	p <sub>1</sub> = 0,000 p <sub>2</sub> = 0,301
Концентрация эндогенного аммиака, мкмоль/мл	3,60 ± 0,125 (43)	3,24 ± 0,204 (14)	3,36 ± 0,136 (38)	p <sub>1</sub> = 0,725 p <sub>2</sub> = 0,097
Объем желудочной слизи, мл	4,90 ± 0,416 (41)	5,66 ± 0,622 (14)	5,01 ± 0,215 (40)	p <sub>1</sub> = 0,098 p <sub>2</sub> = 0,128
Концентрация фукозы в слизи, мкмоль/мл	1,25 ± 0,029 (41)	2,10 ± 0,123 (20) ***	1,30 ± 0,036 (44)	p <sub>1</sub> = 0,000 p <sub>2</sub> = 0,089
Концентрация фукозы в желудочн. соке, мкмоль/мл	0,82 ± 0,023 (23)	1,23 ± 0,038 (20) ***	0,87 ± 0,046 (24)	p <sub>1</sub> = 0,003 p <sub>2</sub> = 0,234

Примечание: Контроль (раз.вод/в) – контроль, введение водопроводной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С,

Стресс (раз.вод/в) - водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t=21 °С + иммобилизационный стресс (ИС),

Стресс+Минерал/в – ИС + введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,

\*\*\* - достоверность различий по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) Стресса (раз.вод/в) отн-но Контроля (раз.вод/в),

p<sub>1</sub> – достоверность различий Стресс + Минерал/в относительно Стресс (раз.вод/в),

p<sub>2</sub> – достоверность различий Стресс + Минерал/в относительно Контроль (раз.вод/в)

слизистой желудка. Нарушение кровоснабжения органа под влиянием стрессирующих или экстремальных воздействий на организм обусловлено необычайно длительным и интенсивным действием высоких концентраций катехоламинов и глюкокортикоидов в крови (Павлова В.И., 1990; Филаретов А.А. и др., 1994; Фишер А.А., Гельвих В.И., 1988).

Минеральная вода на фоне стрессорного воздействия способствовала статистически значимому снижению на 46,84 % уровня кортикостероидов в плазме крови, хотя окончательно не приводила к исходному значению 11-ОКС (Таблица 8).

Это дает основание предположить об ингибирующем влиянии минеральной воды при стрессе на одно или несколько звеньев ГГНС или ограничения

Таблица 8 - Влияние минеральной воды после ИС на уровень 11-ОКС в плазме крови собак (мкмоль/л) относительно стресса, контроля и минеральной воды

(M ± m) – среднее ± стандартная ошибка среднего				p - достигнут. уровень значимости
Контроль (n = 27)	Минеральная вода (n = 24)	Стресс (n = 34)	Стресс + Минеральная вода (n = 18)	
0,899 ± 0,1063	1,04 ± 0,096			0,274
		2,25 ± 0,186***		0,000
			1,196 ± 0,1116	0,099
		2,25 ± 0,186	1,196 ± 0,1116***	0,000
	1,04 ± 0,096		1,196 ± 0,1116	0,381

Примечание: \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по параметрическому критерию Фишера (однофакторный дисперсионный анализ),

(n) – объем выборки, соответствующий количеству опытов

симпато-адреналовой; возможна активация центральных СЛС. Все это приводит к ограничению индуцированной стрессом активации глюкокортикоидной функции надпочечников. Реципрокное влияние стресса и минеральной воды можно объяснить способностью последней ограничивать стрессовые реакции путем стимуляции СЛС организма.

Ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  минеральной воды в своей совокупности играют существенную роль в формировании гиперемии путем активирования выделения биологически активных веществ (простагландинов (ПГ), брадикининов). Содержащаяся в минеральной воде углекислота ( $\text{HCO}_3^-$ ) в сочетании с  $\text{CO}_2$  будет способствовать ингибированию ангиотензинпревращающего энзима. Возникающая при этом компенсаторная активация синтеза депрессорных субстанций в тканях (простагландинов  $\text{E}$  и  $\text{I}_2$ , брадикинина) будет приводить к восстановлению гемодинамики и оптимальному содержанию воды в интерстиции (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998; Колесников О.Л. и др., 2001; Королев Ю.Н., 1998).

При действии стрессора “иннервационный тонус” всего организма (Голиков С.Н. и др., 1985) определяется взаимоотношением адренергических и холинергических систем регуляции и модуляторными механизмами, обеспечивающими коррекцию адаптационного процесса. Не последнюю роль в этом играют ПГ, чьи модуляторные свойства (изменения, усиления и ослабления активности регуляторов, в том числе норадреналина и кортикотропина) объясняются их “вездесущностью”, очень высокой биологической активностью и происхожде-

нием из эссенциальных жирных кислот. Поскольку ненасыщенные жирные кислоты (предшественник синтеза ПГЕ – арахидоновая кислота) являются структурными компонентами клеточных мембран и определяют их “текучесть”, то биологическая роль этого класса соединений при ограничении стресс-реакции очень велика (Хорева С.А., Медведев М.А., 1993).

Минеральные элементы, такие, как  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , активируют многие ферменты, в частности, активность фосфолипаз, под действием которых арахидоновая кислота высвобождается из клеточной мембраны, далее подвергается действию простагландин-синтетазы, активность которой также возрастает при действии ионов минеральной воды. В тех органах и тканях, которые претерпевают значительные изменения в результате стресс-реакции, активность ферментов, осуществляющих дифференцированный синтез ПГ, наиболее высока. Так, в везикулярных железах ПГН<sub>2</sub> превращается в простагландины E<sub>2</sub> и F<sub>2α</sub>. (Хорева С.А., Медведев М.А., 1993). ПГ осуществляют свое модуляторное действие на уровне всех процессов регуляторного каскада, поскольку изменяют устойчивость мембран эффекторных клеток к действию стимула, в данном случае стресс-реакции (Бергельсон Л.Д., 1986). Активизация синтеза ПГЕ, которая происходит преимущественно в периферических органах и тканях, под действием минеральной воды на фоне стресса обеспечивает увеличение кровоснабжения слизистой желудка за счет вазодилаторного эффекта. В результате снимается вазоконстрикторное действие КА и КС через α-адренорецепторы на выделение жидкой фазы желудочного сока, снимая стрессорное повреждение органа.

Ионы хлора, поступая при помощи активного транспорта париетальных клеток в интерстиций, активируют процессы торможения в тканях и синапсах.

$\text{Mg}^{2+}$  регулирует холинергическую синаптическую передачу нервных импульсов через активность холинэстеразы.  $\text{K}^+$  участвует в процессах реполяризации нервных волокон (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998). Эти ионы в совокупности приводят к торможению активности симпато-адреналовой системы в условиях стресса, снимая гиперполяризацию мембран симпатических волокон, активируя парасимпатическую нервную систему (ПНС), снимая

симпатическое влияние на угнетение объема секреции в желудке. Ионы (особенно  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ) изменяют передачу возбуждения к сократительным элементам стенки резистивных сосудов в симпатических ганглиях, вызывая развитие медленных постсинаптических потенциалов на мембране. Происходит подавление транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в постсинаптические нервные терминалы, что снижает выход соответствующего трансмиттера, возникает торможение возбудимости нейронов (Климов П.К., Барашкова Г.М., 1991). В дальнейшем периферические эффекты катехоламинов не проявляются.

В результате предупреждается и устраняется связанное со стрессом юкстакапиллярное шунтирование, что сохраняет кровоток по обменным капиллярам в противовес системному распределению минутного объема кровообращения во внутренних органах, в том числе в слизистой желудка (Тигранян Р.А., 1990). За счет ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  происходит дегидратация эндотелия капилляров и венул, что способствует лучшему оттоку крови и выходу жидкости в полость желудка (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998). В результате объем сока после действия минеральной воды на фоне стресса увеличивается.

Есть основание полагать, что при действии минеральной воды происходит активация ГАМК-ергической центральной СЛС за счет ионов калия и хлора, находящихся во вводимой минеральной воде. ГАМК является тормозным медиатором, который работает через аденилатциклазную систему и проявляется повышением порогового уровня синапса за счет роста проницаемости постсинаптической мембраны для  $\text{K}^+$ .

Ионы хлора, находящиеся в минеральной воде, будут активировать рецепторный комплекс ГАМК через хлорные каналы. За счет реполяризующего тока  $\text{Cl}^-$  происходит гиперполяризация мембраны и активация ГАМК<sub>Б</sub> рецепторов, что ведет к инактивации  $\text{Ca}^{2+}$  каналов (Mcburney R.N., 1984; Simmonds M.A., 1984). Следствием этих изменений является временная потеря клеткой способности возбуждаться (ингибирование активности). Этот механизм лежит в основе тормозного действия ГАМК, в результате которого происходит подавление выброса рилизинг-фактора АКТГ, ингибирование клеточной активности (Nattel-

son В.Н., 1985), и как следствие, уменьшение активации глюкокортикостероидов надпочечниками. При этом осуществляется усиление ингибиторного контроля нисходящих нервных влияний на все органы и системы, в том числе и на желудок (Меерсон Ф.З. и др., 1984, 1985).

Кроме того, в состав ГАМК<sub>B</sub> входит специфическая изаниннуклеотид-ингибиторная единица (Xu Iian, Wojcik W.I., 1986), которая подавляет активность аденилатциклазы и снижает уровень цАМФ, то есть обладает прямым ад-реналитическим действием (Fillenz M., Bloomfield M.R., 1986).

Рассматривая *динамику выделения желудочного сока*, констатируем статистически значимое увеличение секреции относительно стресса на всем протяжении опыта, лишь 150-ая минута проведения эксперимента не дает различия (Рисунок 13; См. Приложение таблицы 9).

С течением времени к концу опыта происходит закономерное уменьшение выделения жидкой фазы желудочного сока, как при действии стресса, так и при

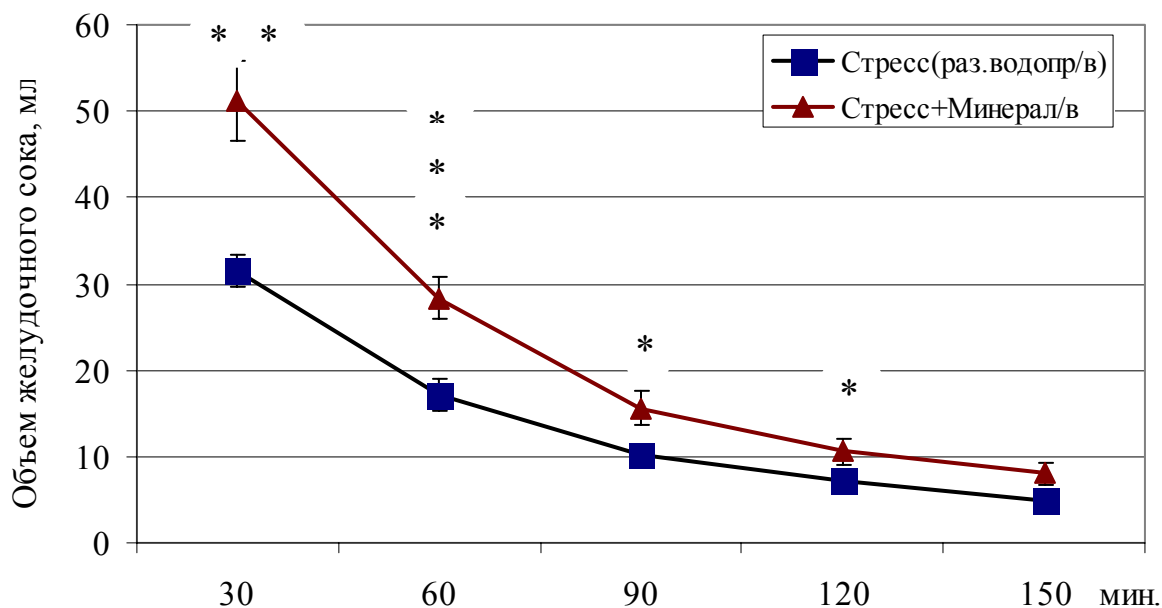


Рисунок 13 – Динамика изменения объема желудочного сока (мл) при действии минеральной воды на фоне ИС относительно стресса по средним данным  
*Примечание.* \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

стрессе с минеральной водой; наибольшие отличия отмечены в сложнорефлекторную и химическую фазы желудочного пищеварения. Возможно, действие

минеральных компонентов ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{CO}_2$ ) направлено на уменьшение симпатикотонических влияний на сосуды желудка и увеличение парасимпатических, холинергических влияний, способствующих нормализации кровоснабжения слизистой. Не исключено влияние гастроинтестинальных гормонов в осуществлении этого процесса.

В результате нормализации тормозно-возбудимых процессов в центральной и периферической нервной системе под действие таких минеральных элементов ширинской воды, как  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ , образующихся в ЖКТ  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{S}$ , ограничиваются проявления стресс-реакции, происходят изменения в системе крови, числа лейкоцитов и их отдельных морфологических форм.

Введение минеральной воды после ИС приводило к изменению *общего числа лейкоцитов и их отдельных форм* относительно стресса в сторону контрольных значений, хотя картина крови полностью не восстанавливалась до исходной. Так, количество лейкоцитов статистически значимо уменьшалось на 23,79 %, значение сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов статистически значимо уменьшалось на 17,51 % и 77,75 % соответственно, число моноцитов и эозинофилов уменьшалось на 72,24 % и 50,75 % соответственно; количество лимфоцитов статистически значимо увеличивалось на 282,99 % (Таблица 9).

Под действием ионов хлора и натрия, а также  $\text{CO}_2$ , происходит снижение количества антител в крови, что ведет к активации процессов гуморального иммунитета. Минеральная вода уменьшает степень аллергизации организма, что проявляется в еще большей эозинопении по сравнению со стрессом (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998).

Под действием  $\text{CO}_2$  происходит стимуляция дифференцировки клеток костного мозга, что способствует активации гемопоэза и клеточного иммуногенеза. Образующийся в толстом кишечнике  $\text{H}_2\text{S}$  улучшает реологические свойства крови и снижает агрегационную способность тромбоцитов (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998; Селятицкая В.Г., Обухова Л.А., 2001).

Таблица 9 - Динамика общего числа лейкоцитов и их отдельных морфологических форм в периферической крови собак при действии минеральной воды после иммобилизационного стресса ( $M \pm m$ )

		Контроль (n = 28)	Стресс (n = 27)	Стресс+ Минеральная вода (n = 45)	p
Общее число лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )		10,53±0,198	20,26 ± 0,308	15,44 ± 0,274***	***
Гемограмма, %	с/я нейтрофилы	44,71±2,135	73,00 ± 0,592	60,22 ± 1,616***	***
	п/я нейтрофилы	1,57±0,202	4,00 ± 0,392	0,89 ± 0,111***	**
	моноциты	4,00±0,178	13,22 ± 0,513	3,67 ± 0,071***	**
	лимфоциты	47,71±2,122	9,11 ± 0,269	34,89 ± 1,572***	***
	эозинофилы	2,00±0,291	0,67 ± 0,160	0,33 ± 0,100*	***

*Примечание:* (n) - объем выборки, соответствующий числу опытов,

\*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  (\*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$ ) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA (так же по Mann-Whitney-U Test) при сравнении серий Стресса и Контроля,

p – достигнутый уровень значимости при сравнении серий Стресс + Минеральная вода и Контроля

Наши данные согласуются с исследованиями Колесникова О.Л. и др. (2001, 2002), по результатам которых минеральная вода при стрессе практически полностью отменяла развитие гематологических проявлений стресс-реакции, статистически значимо снижая количество нейтрофилов и повышая число лимфоцитов. Усиливается фагоцитоз, при котором увеличивается способность перитонеальных макрофагов (Колесникова О.Л. и др., 2001, 2002). Исходя из полученных нами фактов и принимая во внимание литературные данные, можно заключить, что минеральная вода после ИС проявляет иммуностимулирующий эффект на гуморальный иммунный ответ, тогда как стрессорное воздействие способствует развитию иммуносупрессии (депрессии). В иммулотропном действии минеральной воды повинны такие элементы, как  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , предотвращая тем самым постстрессорные последствия для организма.

Минеральная вода приводила к статистически значимому *уменьшению активности ионов водорода* желудочного сока на 39,55 % не только после иммобилизации, но и по сравнению с кислотностью сока у контрольных животных на 21,74 % (Рисунок 12; таблица 7). Поскольку отмеченная в предыдущих главах положительная корреляционная зависимость между кислотопродукцией и активностью пепсинов, проявляется и в случае действия минеральной воды при стрессе ( $r_s = 0,87$ ;  $p = 0,000$ ), то разумно рассмотреть изменения этих двух пока-

зателей секреторной функции желудка вместе, учитывая близкую схожесть механизмов регуляции и факторов воздействия на секреторный процесс.

Минеральная вода после ИС способствовала статистически значимому уменьшению протеолитической активности желудочного сока на 23,32 % относительно стресса, приводя значение данного показателя к контрольному уровню (Рисунок 12; таблица 7). Так, параллельное снижение секреции активных ионов водорода является одной из причин, вызывающих уменьшение активности ферментов желудочного секрета.

Стрессорное воздействие способствовало статистически значимому увеличению данных показателей желудочной секреции на 29,45 % и 31,60 % соответственно. Ингибирующий эффект минеральной воды в отношении кислотно-пептического фактора желудочного сока можно объяснить действием входящих в состав ширинской воды минеральных элементов.

Ионы магния, находящиеся в данной воде в достаточном количестве, уменьшают выделение ацетилхолина из нервных окончаний за счет увеличения активности холинэстеразы, регулируя холинергическую синаптическую передачу. Как известно, ацетилхолин является мощным стимулятором желудочной секреции (Ивашкин В.Т., 1981). За счет угнетения выделения данного медиатора прекращается его возбуждающее действие на кислотность и ферментообразования.

Гидрокарбонатные ионы ( $\text{HCO}_3^-$ ) взаимодействуют в полости желудка с хлористоводородной кислотой:  $(\text{Na})\text{HCO}_3 + \text{HCl} = \text{NaCl} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$

В результате внутрижелудочная рН повышается до 6,0-7,0. Дополнительному ощелачиванию содержимого желудка способствует щелочная реакция самой минеральной воды (рН = 8,88). Часть гидрокарбонатных ионов ингибирует аденилатциклазу обкладочных (париетальных) glanduloцитов и тормозит цАМФ-зависимое фосфорилирование гликолитических и липолитических ферментов, что существенно ограничивает поступление восстановительных эквивалентов в цикл трикарбоновых кислот (Кребса) и на дыхательную цепь митохондрий. Наряду с ингибированием мембранных аденилатциклаз, гидрокарбо-



натный ион вызывает обратимое ингибирование содержащейся в glanduloцитах карбоангидразы, нейтрализующей накапливающиеся гидроксильные ионы с образованием бикарбоната (Schwartz M. et al., 1989). Из-за существенного ограничения мощности окислительного фосфорилирования уменьшаются генерация и перенос протонов через апикальные мембраны обкладочных клеток в просвет желудка и секреция хлористоводородной кислоты. Возникающий в полости желудка дефицит  $H^+$  приводит к торможению образования пепсинов желудочного сока и гастроинтестинальных гормонов (гастрина, секретина), снижению секреции  $H^+$  в просвет желудка (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998; Коротко Г.Ф., 1965). Это выражается в понижении активности ионов водорода и пепсинов желудочного сока после приема ширинской воды на фоне стресса.

В повышении активности двигательной функции желудка существенную роль играют ионы магния, а также преобладающее влияние ПСНС после приема минеральной воды, и то, что ее температура составляет  $21^{\circ}C$ . Все это приводит к более быстрой эвакуации минеральной воды и оказанию дуоденального рефлекса торможения секреции желудка со стороны ДПК (Выгоднер Е.Б., 1983, 1987). Вероятно, уменьшение активности ионов водорода на фоне увеличения объема желудочного сока происходит за счет эффекта разбавления ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,000$ ).

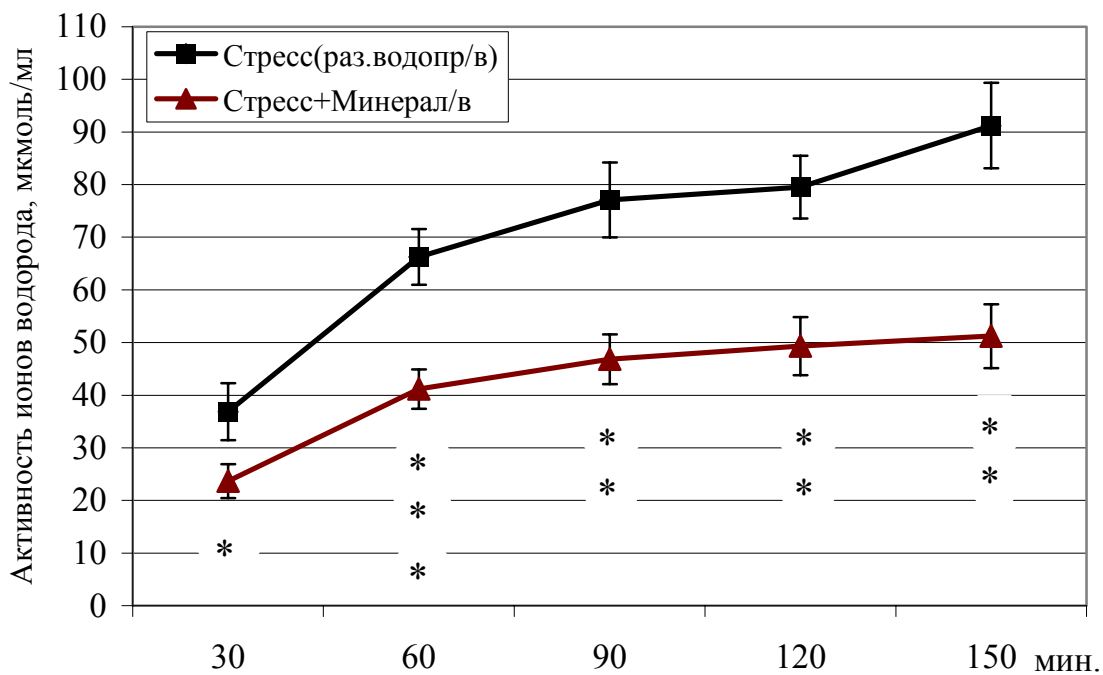
Одним из наиболее важных элементов защиты слизистой оболочки являются эндогенные простагландины (ПГ), которые участвуют в процессе ингибирования кислоты и пепсина в желудке. Активация синтеза и увеличение количества ПГ происходит под влиянием  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $CO_2$ ,  $H_2S$ , содержащихся в минеральной воде. ПГ, воздействуя на соответствующие циклические нуклеотиды в клетках слизистой оболочки желудка, а также на субстраты для образования цАМФ и цГМФ, приводит к появлению антисекреторного эффекта.

ПГ может воздействовать на гастриновые, париетальные и слизистые клетки, а результаты зависят от преобладания выходного фактора: антисекреторного, стимулирующего секрецию слизи и бикарбонатов или гормонального ответа (Ткаченко Е.В. и др., 2002; Филаретов А.А. и др., 1984; Хорева С.А., Медведев М.А., 1993). Итак, активация ПГ СЛС приводит к угнетению кислотообразова-

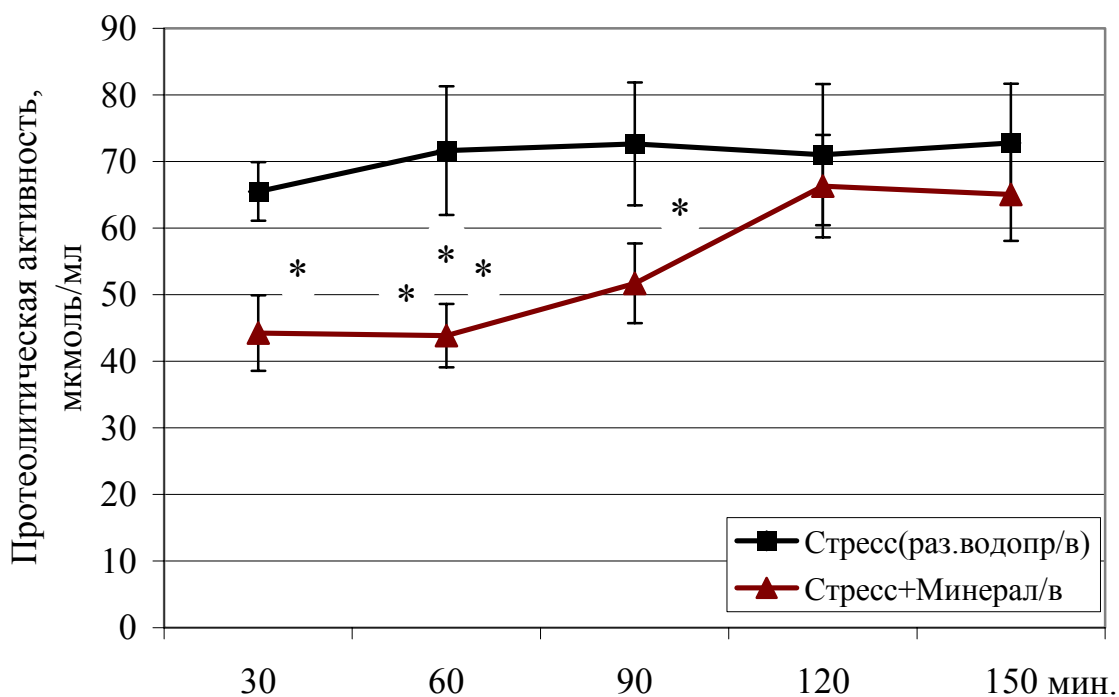
ния в желудке, и как следствие, пептической активности желудочного сока.

При рассмотрении *динамики активности ионов водорода и протеолитической активности* желудочного сока отмечаем статистически значимое уменьшение данных показателей секреторной функции желудка при действии минеральной воды после ИС относительно стрессорного воздействия на всем протяжении эксперимента, хотя для пептической активности изменения статистически значимы лишь на 30-ой, 60-ой и 90-ой минутах проведения опыта (Рисунок 14; См. Приложение таблица 10, 11). Данные изменения во времени свидетельствуют о влиянии не только нервного компонента, но и гуморального фактора в осуществлении изменений секреторной активности желудка.

Как известно, при повторяющихся стрессорных воздействиях в организме включаются системы, ограничивающие стресс-реакцию (Меерсон Ф.З., 1981, 1985, 1986; Меерсон Ф.З. и др., 1984; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988). Для системы нейрогуморальной регуляции это важно, что с активацией адренергической системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой происходит мобилизация гормонов *стресс-лимитирующей системы*. Это может быть достигнуто различными путями, в том числе адаптивными изменениями ГАМК-ергической, серотонинергической, холинергической систем, повышением уровней простагландинов (ПГ), опиоидов, NO-системы, системы цитокинов, антиоксидантной, а так же изменением активности ферментов (Меерсон Ф.З., 1986; Хорева С.А., Медведев М.А., 1993). В условиях прочного приспособительного процесса эти системы ограничивают активность адренергических воздействий и мобилизуют в дальнейшем организм на восстановление затраченного энергетического материала. Причем второй этап функционального регулирования со стороны стресс-лимитирующих гормонов и других биологических регуляторов важен не меньше, чем их функция ограничения реактивности адренергического и гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса (Меерсон Ф.З., 1981, 1985, 1986; Хорева С.А., Медведев М.А., 1993).



А



В

Рисунок 14 – Динамика изменения активности ионов водорода (А) и протеолитической активности желудочного сока (В) при действии минеральной воды на фоне ИС относительно иммобилизации по средним данным

*Примечание.* \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

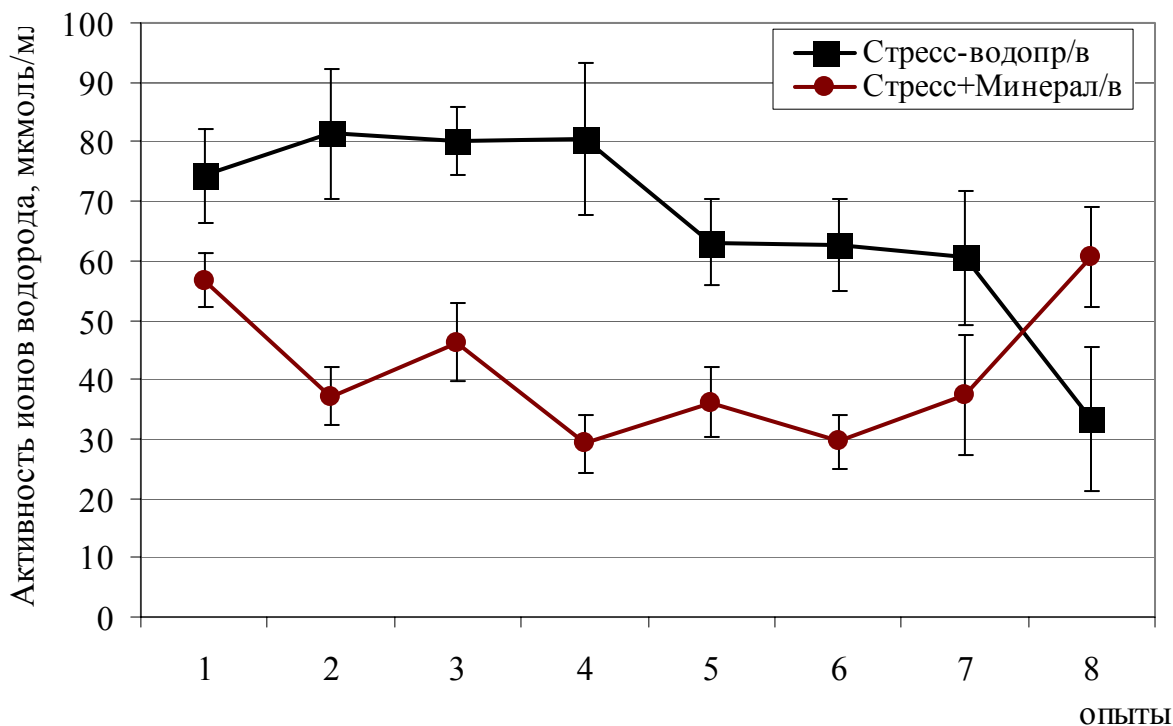
Так, на рисунке 15 видно, что с начала проведения серии опытов с ИС при

разовом приеме водопроводной воды происходит закономерное уменьшение активности ионов водорода с 4-го опыта проведения эксперимента до 8-го (значения 1, 2, 3, 4-опытов статистически значимо выше, чем 5, 6, 7, 8-го;  $p = 0,001$ ) (См. Приложение таблица 12).

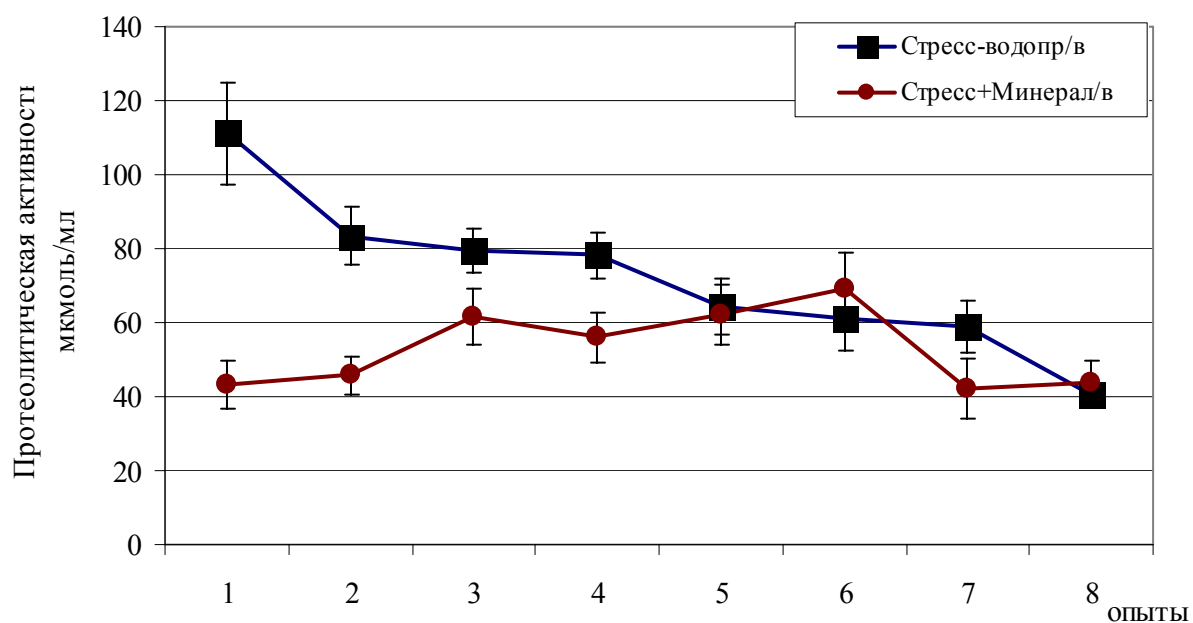
Это говорит о том, что после четырех повторяющихся опытов с ИС, включаются центральные и периферические СЛС, играющие роль в ограничении развития стресса, что проявляется уменьшением активности ионов водорода к концу эксперимента. Минеральная вода, введенная в желудок собак после ИС, сразу же, через входящие в ее состав компоненты, активизирует тканевые, центральные СЛС, что проявляется в статистически значимом уменьшении кислотности с 1-го по 7-ой опыт проведения эксперимента относительно соответствующих опытов со стрессом (Рисунок 15; См. Приложение таблица 12).

В динамике изменения протеолитической активности желудочного сока в течение всего эксперимента наблюдается закономерное уменьшение значений данного показателя со 2-го по 8-ой опыт проводимой серии с ИС (значение 1-го опыта по средним данным статистически выше относительно значений при последующих опытах;  $p = 0,002$ ). Минеральная вода после ИС активировала СЛС, что проявляется в статистически значимом уменьшении переваривающей силы желудочного сока с 1-го по 4-ый и 7-ой опыт проведения эксперимента относительно соответствующих опытов со стрессом, играя существенную роль в предотвращении повреждающих стресс-последствий для органов и их систем, в данном случае желудка (Рисунок 15; См. Приложение таблица 13).

Минеральная вода после иммобилизации животных способствовала статистически значимому уменьшению концентрации фукозы в слизи на 38,10 % и в желудочном соке на 29,27 % относительно стресса с разовым приемом водопроводной воды. Количество желудочной слизи оставалось неизменным, как относительно стрессорного воздействия, так и относительно контроля с водопроводной водой (Рисунок 12; таблица 7). Обращает на себя внимание то, что при действии минеральной воды в физиологических условиях относительно ко-



А



В

Рисунок 15 – Изменения активности ионов водорода (А) и протеолитической активности желудочного сока (В) при действии минеральной воды на фоне ИС относительно стресса в течение всего экспериментального времени (с 1-го по 8-ой опыты)

*Примечание.* \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

нтроля с водопроводной водой защитная функция желудка изменяется в другом

направлении. Так, статистически значимо повышались объем слизи на 46,53 %, уровень фукозы в слизи на 20 % и в желудочном соке на 47,56 % (См. главу 3.1. Рисунок 1; таблица 2). Иммобилизация приводила к аналогичным изменениям защитной функции желудка, статистически значимо увеличивая концентрацию фукозы в слизи на 68 % и в желудочном соке на 49,39 % (Рисунок 12; таблица 7).

Введение минеральной воды после ИС относительно соответствующего контроля с водопроводной водой способствовало нормализации секреторного процесса в желудке, возвращая значения вышеперечисленных показателей к контрольному уровню (Рисунок 12; таблица 7).

Возможно,  $\text{CO}_2$ , образующийся в полости желудка в результате взаимодействия гидрокарбонатных ионов ( $\text{HCO}_3^-$ ) с соляной кислотой ( $\text{HCl}$ ), играет не последнюю роль в уменьшении секреции слизи, поскольку способствует разжижению и удалению ее из желудка, несколько усиленной под действием стресса. Возникшая щелочная среда в полости желудка при введении минеральной воды после ИС, хорошо разжижает тяжи слизи, уменьшая ее вязкость, о чем свидетельствует статистически значимое снижение концентрации фукозы в слизи и в желудочном соке (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998).

В уменьшении слизиобразования повинны сульфат-ионы ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) в сочетании с ионами кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Этот действующий комплекс уплотняет сосудистую стенку, уменьшает содержание внутриклеточной воды и слизи в ЖКТ и мочевыводящих путях при экстремальных воздействиях.  $\text{Ca}^{2+}$  ингибирует избыточную пролиферацию клеток желудка и выделение добавочными клетками компонентов слизи (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998).

Органические вещества, находящиеся в минеральной воде, благодаря своей высокой липоидотропности, быстро всасываются в желудке и верхних отделах тонкого кишечника. Растворяют и выводят слизь, образовавшуюся при действии стрессора, имеющую в своем изначальном смысле «негативный» момент.

$\text{CO}_2$ , за счет снижения аффинности М-холинорецепторов сосудов к вазоактивному медиатору ацетилхолину, способствует уменьшению его выделения из нервных окончаний. Как известно, блуждающий нерв оказывает значительное

трофическое влияние на слизистую оболочку желудка, стимулируя выделение слизи. Дополнительно  $Mg^{2+}$  способствует уменьшению выделения ацетилхолина за счет увеличения активности холинэстеразы. Так угнетается этот эффект.

К тому же  $CO_2$  приводит (как рассматривалось выше при объяснении ингибирования кислото-пептической активности) к торможению секреции гастрина. А он, как известно, оказывает мощное трофическое действие на пролиферацию клеток слизистой оболочки желудка в отношении выделения слизи (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998).

Ионы магния и ряд других минеральных компонентов, попадая в ЖКТ, стимулируют образование его гистогормонов (ВИП, ЖИП), локализованных в Д-клетках ДПК, которые понижают уровень гастрина, блокируя гастриновые рецепторы ECL-клеток, выделяющих гистамин, блокируют  $H_2$ -рецепторы париетальных клеток (Ивашкин В.Т., 1981; Климов П.К., 1983). В результате ингибируется выделение слизи из-за малой концентрации данного гормона.

Такие элементы, как  $Br^-$ ,  $K^+$ ,  $CO_2$ , способны увеличивать уровень опиатов в организме через нормализацию тормозно-возбудимых процессов нервной системы, которые, блокируя пресинаптическое выделение холинергическими волокнами ацетилхолина и уменьшая секрецию гастрина, воздействуют на клетки слизистой желудка.

Таким образом, снижается интенсивность холинергических влияний, усиливающихся в ходе стресс-реакции (Меерсон Ф.З., 1981). Секреция слизи желудком уменьшается. Разовое введение минеральной воды после ИС благодаря воздействию  $CO_2$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $Mg^{2+}$  и органических веществ на слизистую желудка, приводят к уменьшению слизиобразования и ликвидации патологической слизи, образовавшейся при стрессе.

Вышеперечисленные эффекты минеральных элементов приводят к нормализации секреции слизи, характерной для физиологических условий. Вот так минеральная вода разового введения после ИС восстанавливает изменившийся при стрессе секреторный процесс в желудке в отношении слизиобразования, регулируя различные процессы в организме, «направляя» значения показателей к

физиологическому оптимуму.

*Экскреторная функция желудка* при действии минеральной воды на фоне стресса статистически значимо не изменяется как относительно самой иммобилизации, так и относительно контроля с разовым введением водопроводной воды (Рисунок 12; таблица 7).

*Экскреторная функция желудка* – один из экстраренальных путей выведения метаболитов из кровотока для обеспечения гомеостаза. В водно-солевом гомеостазе нервная система определяет взаимоотношения с внешней средой, потребление воды и солей, выбор стратегии поведения. Эндокринная система, реагируя на сигналы нервной системы и состояние внутренней среды, секреторирует гормоны для удержания регулируемых параметров на заданном уровне (Наточин Ю.В., 2001). В данном случае эксcretорная функция желудка поддерживается на стационарном, допуская лишь незначительные колебания исследуемого параметра в пределах нормы.

*Таким образом*, полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что при действии минеральной воды на фоне стресса имеющая место реакция желудка, проявляющаяся нормализацией защитных и уменьшением агрессивных факторов желудочного сока, может быть интерпретирована как снижение негативных эффектов стрессорного воздействия, поскольку секреторная функция желудка возвращается к контрольному уровню. Это способствует повышению резистентности слизистой оболочки посредством воздействия минеральных элементов и активации стресс-лимитирующих систем и расценивается как проявление реабилитирующего эффекта минеральной воды после иммобилизационного стресса.

#### 3.4.2. Влияние минеральной воды курсового введения до иммобилизационного стресса на секреторную и эксcretорную функции желудка



Как показали полученные экспериментальные данные, у собак, подвергнутых ИС на фоне предварительного курсового введения минеральной воды в течение 10-ти дней статистически значимо увеличивалось отделение *жидкой фазы желудочного сока* на 19,97 % относительно стресса и на 52,30 % по сравнению с соответствующим контролем. Следует отметить, что иммобилизация животных способствовала статистически значимому *увеличению сокоотделения* на 26,95 % (Рисунок 16; таблица 10). Курсовое введение минеральной воды при ИС усиливало секреторный процесс, приводя объем желудочного сока к среднему значению 22,83 мл за эксперимент, как и разовый прием минеральной воды после стресса (22,73 мл).

Действие минеральной воды зависит от двух факторов: исходного функционального состояния железистого аппарата желудка и химического состава минеральной воды (Выгоднер Е.Б., 1987). Более низкий объем желудочного сока будет стремиться к своему физиологическому оптимуму, характерному при данных физиологических условиях. Этому будут способствовать находящиеся в минеральной воде ионы.  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  способны оказать свой стимулирующий эффект на выделение жидкой фазы желудочного сока.

Антрально-дуоденальная слизистая – основной источник эндокринных клеток, выделяющих гастроинтестинальные гормоны, которые, вероятно, способствуют увеличению желудочного сока (Перченко В.П. и др., 1991). Такие ионы, как  $SO_2^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  через механизм “трансмнерализации” влияют на обмен веществ и тонус вегетативной нервной системы, происходит изменение энзиматических и гормональных процессов. При действии минеральной воды курсового введения логично предположить усиление электрической активности, связанной с сократительной деятельности гладкомышечных элементов желудка и связь этих процессов с метаболизмом и регионарным кровообращением в желудочной стенке (Василенко Ю.К., 1967; Выгоднер Е.Б., 1987).

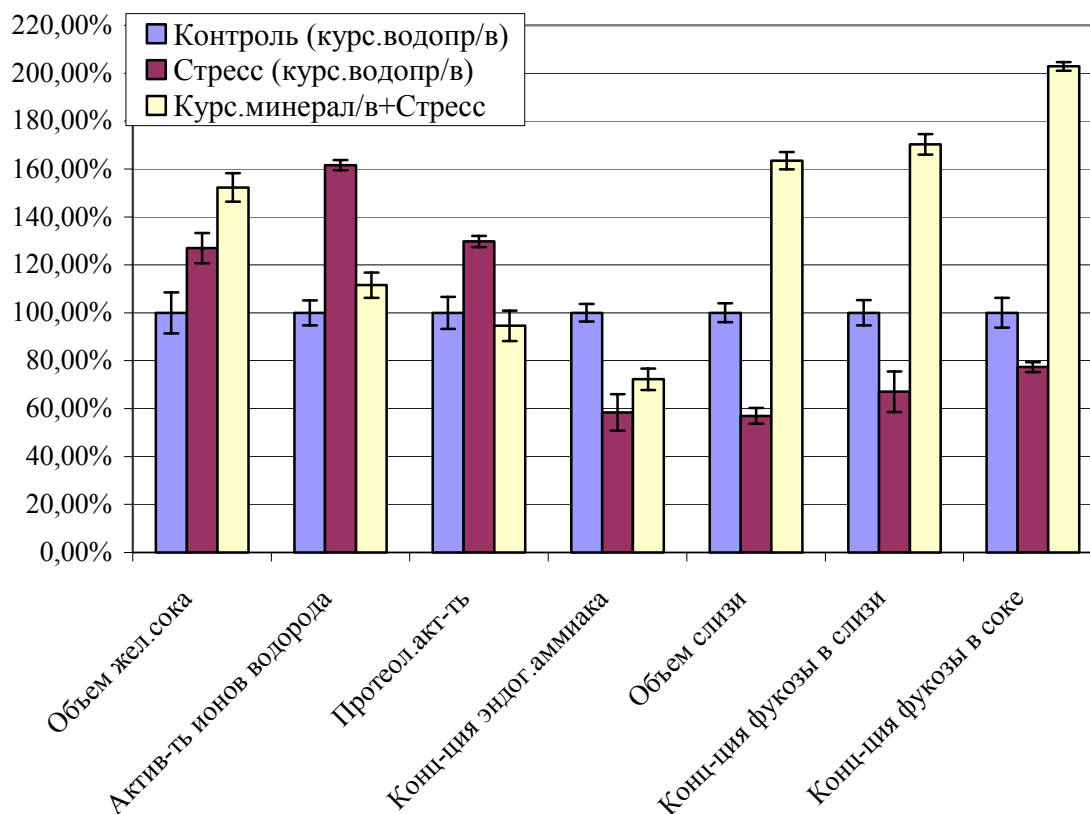


Рисунок 16 - Изменения показателей секреторной и экскреторной функций желудка при действии ИС на фоне курсового введения минеральной воды

*Примечание:* Контроль (курс.водопр/в) – контроль, курсовое введение водопроводной воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$  в течение 10 дней (за 100 %),

Стресс (курс.водопр/в) – иммобилизационный стресс с курсовым приемом водопроводной воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$  (звездочки (\*) – различия относительно контроля),

Курс.минерал/в+Стресс – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг  $t = 21^{\circ}\text{C}$  в течение 10 дней до ИС (звездочки (\*) – различия относительно стресса),

\*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  (\*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$ )

Возможно, увеличение секреции связано с изменением химического состава крови, происходящего вследствие всасывания компонентов минеральной воды (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997; Выгоднер Е.Б., 1983, 1987).

Многие элементы минеральной воды, такие, как  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , являясь кофакторами, активируют основные ферментативные процессы. Поступление этих компонентов в течение 10 дней в организм, приводит к активации тканевой простагландиновой стресс-лимитирующей системы путем усиления активности простагландин-синтетаз и ПГН-конвертаз.

Сероводород, уменьшая аффинность рецепторов к лигандам, вызывает синтез биологически активных веществ (цитокины, ПГ, брадикинины).  $\text{H}_2\text{S}$ ,

Таблица 10 - Влияние курсовой минеральной воды на секреторную и экскреторную функции желудка при иммобилизационном стрессе

Показатели желудочной секреции	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего			p-достиг. уровень значи- мости
	Контроль (курс.вод/в)	Стресс (курс.вод/в)	Курс.мин/в.+ Стресс	
Объем желудочного сока, мл	14,99 ± 1,283 (21)	19,03 ± 1,196 (26) *	22,83 ± 1,348 (27)	p <sub>1</sub> =0,037 p <sub>2</sub> =0,027
Активность ионов водорода, мкмоль/мл	44,40 ± 2,299 (41)	71,74 ± 1,536 (24) ***	49,53 ± 2,589 (27)	p <sub>1</sub> =0,000 (F) p <sub>2</sub> =0,047
Протеолитическая активность, мкмоль/мл	34,64 ± 2,312 (28)	44,94 ± 1,036 (39) ***	32,76 ± 2,072 (27)	p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,630
Концентрация эндогенного аммиака, мкмоль/мл	4,73 ± 0,174 (31)	2,76 ± 0,210 (14) ***	3,42 ± 0,153 (27)	p <sub>1</sub> =0,004 p <sub>2</sub> =0,000
Объем желудочной слизи, мл	5,72 ± 0,226 (24)	3,26 ± 0,108 (21) **	9,35 ± 0,336 (29)	p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000
Концентрация фукозы в слизи, мкмоль/мл	1,85 ± 0,098 (26)	1,24 ± 0,105 (16) ***	3,15 ± 0,133 (32)	p <sub>1</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,000
Концентрация фукозы в желуд. соке, мкмоль/мл	1,06 ± 0,066 (34)	0,82 ± 0,017 (21) **	2,15 ± 0,039 (46)	p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,001

*Примечание:* Контроль (курс.вод/в) – контроль, курсовое введение водопроводной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С в течение 10 дней,

Стресс (курс.вод/в) - курсовая водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С + иммобилизационный стресс (ИС),

Курс.мин/в. – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С в течение 10 дней + ИС,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,

\*\*\* - достоверность различий по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) Стресса (курс.вод/в) относительно Контроля (курс.вод/в), (F) – по параметр. критерию Фишера (однофакторный дисперсионный анализ), p<sub>1</sub> – достоверность различий Курс.мин/в+Стресс относительно Стресса (курс.вод/в), p<sub>2</sub> – достоверность различий Курс.мин/в+Стресс относительно Контроля (курс.вод/в)

хоть и не присутствует в данной минеральной воде, но образуется в толстом кишечнике, где сульфаты незначительно всасываются и частично соединяются с находящимся там водородом.

ПГЕ<sub>2</sub>, синтез которого усиливается при приеме минеральной воды, поддерживает постоянный уровень глюкозы, интегративного регулируемого параметра углеводного обмена. Для стресса характерна гипергликемия, но при действии ПГЕ<sub>2</sub> адренергические процессы сдерживаются механизмами защиты, проявляющимися в активации гормонов и медиаторов холинергической, инсулинергической систем и серотонина (Бергельсон Л.Д., 1986; Деборин Т.А., Со-

рокина А.Д., 1985; Хорева С.А., Медведев М.А., 1993; Jones M.T. et al., 1977). ПГЕ<sub>2</sub> способствует нормализации соотношения гормонов и медиаторов, таких, как дофамин, адреналин, избирательно активизирует периферические адренергические системы, чтобы ограничить эффекты адреналина и норадреналина. Вероятно, ПГЕ<sub>2</sub> изменяет активность периферических хромаффинных нервных образований и обеспечивает регуляцию гемодинамики (Хорева С.А., Медведев М.А., 1993; Requinot J.M. et al., 1985). ПГЕ<sub>2</sub> способствует нормализации гомеостаза за счет активного включения в регуляцию механизмов периферического кровотока, являясь сильным вазодилататором. С увеличением кровотока связано усиление сокоотделения в полость желудка, которое мы констатируем в нашем эксперименте.

Под действием ПГЕ<sub>2</sub> происходит усиление “реакции высвобождения” *инсулина* из цитоплазмы эритроцитов через изменение белково-липидно-мукополисахаридного состава мембран (Северин Е.С., Кочеткова М.Н., 1985), которое происходит в результате конкурентного лиганд/рецепторного взаимодействия сульфгидрильных групп (образовавшиеся под действием H<sub>2</sub>S); активируются переаминазы. Активация Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> насоса обеспечивается взаимодействием инсулина с АТФ-азой по мембранному типу, приводящая к росту Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> градиента, что облегчает вторичный активный транспорт аминокислот в клетку.

Инсулин тормозит процессы, повышающие содержание глюкозы, замедляет фосфоролитический распад гликогена и образование глюкозы из продуктов распада аминокислот (глюконеогенез). Активирует синтез белка и липидов, тормозит их распад (Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., 1994). Таким образом, инсулин, депонированный в эритроцитах, становится не только регулятором углеводного обмена, но и фактором, влияющим на ход всего адаптационного процесса, сглаживая проявления стресс-реакции (Северин Е.С., Кочеткова М.Н., 1985; Хорева С.А., Медведев М.А., 1993).

При этом возникает гипогликемия. Такое ПГ → инсулинзависимое снижение уровня глюкозы может приводить к *восстановлению объема желудочного сока*, поскольку известно, что повышенное содержание сахара ингибирует желудочную секрецию.

Курсовое введение минеральной воды при ИС приводило к статистически значимому уменьшению уровня кортикостероидов в плазме на 57,42 %, возвращая значение 11-ОКС почти к контрольному уровню (Таблица 11).

Таблица 11 - Влияние минеральной воды курсового введения на фоне иммобилизационного стресса (ИС) на уровень 11-ОКС в плазме крови собак относительно стресса, контроля и курсовой минеральной воды

(M ± m) – среднее ± стандартная ошибка среднего				p-достигнут. уровень значимости
<i>Контроль</i> (n = 27)	<i>Курсовая минеральная вода</i> (n = 24)	<i>Стресс</i> (n = 34)	<i>Курсовая минеральная вода + Стресс</i> (n = 28)	
0,899 ± 0,1063	1,04 ± 0,096			0,274
		2,25 ± 0,186***		0,000
			0,958 ± 0,097	0,439
		2,25 ± 0,186	0,958 ± 0,097***	0,000
	1,04 ± 0,096		0,958 ± 0,097	0,468

*Примечание:* \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по параметрическому критерию Фишера (однофакторный дисперсионный анализ),

(n) – объем выборки, соответствующий количеству опытов

Некоторые элементы, входящие в состав минеральной воды, способствовали изменению *системы крови*. Предварительное курсовое введение минеральной воды при стрессе сглаживало картину крови, характерную для стресса, тем самым, приводя к норме *лейкоцитарную формулу*. Это проявлялось в статистически значимом уменьшении количества лейкоцитов на 30,31 %, уменьшении числа сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов на 10,64 % и 25 % соответственно. Количество моноцитов и эозинофилов статистически значимо уменьшалось на 59,30 % и 88,06 % соответственно, а число лимфоцитов возрастало на 188,80 % относительно стресса (Таблица 12).

Результаты свидетельствуют, что 10-дневный курс минеральной воды отменяет стрессорное подавление клеточного иммунного ответа и проявляет иммуномодулирующее действие, стимулируя В-звено. Питьевые минеральные воды способны увеличивать уровень циркулирующих цитокинов, интерлейкина-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), которые обеспечиваются повышением

Таблица 12 - Динамика общего числа лейкоцитов и их отдельных морфологи-

ческих форм в периферической крови собак при действии курсовой минеральной воды при иммобилизационном стрессе ( $M \pm m$ )

		Контроль (n = 28)	Стресс (n = 27)	Курсовая мине- рал/вода + Стресс (n = 39)	p
Общее число лейкоцитов ( $x \cdot 10^9/\text{л}$ )		10,53 ± 0,198	20,26 ± 0,308	14,12 ± 0,211***	***
Гемо- грамма, %	с/я нейтрофилы	44,71 ± 2,135	73,00 ± 0,592	65,23 ± 1,274***	***
	п/я нейтрофилы	1,57 ± 0,202	4,00 ± 0,392	3,00 ± 0,312*	**
	моноциты	4,00 ± 0,178	13,22 ± 0,513	5,38 ± 0,357***	**
	лимфоциты	47,71 ± 2,122	9,11 ± 0,269	26,31 ± 1,396***	***
	эозинофилы	2,00 ± 0,291	0,67 ± 0,160	0,08 ± 0,043***	***

*Примечание:* (n) - объем выборки, соответствующий числу опытов,

\*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  (\*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$ ) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA (так же по Mann-Whitney-U Test) при сравнении серий Стресса и Контроля,

p – достигнутый уровень значимости при сравнении серий Курсовая минерал/вода + Стресс и Контроля

количества лимфоцитов в крови относительно стресса (Колесников О.Л. и др., 2001, 2002). Полученные нами данные согласуются с литературными, свидетельствующие о стимуляции процессов иммунитета при приеме минеральной воды, тем самым активируя Т- и В-системы, повышая неспецифическую резистентность организма и предотвращая отрицательные проявления стресса (Выгоднер Е.Б., 1987).

На основании этого можно заключить, что минеральные элементы способны оказать протекторное воздействие на предотвращение развития стресс-реакции через стимуляцию СЛС организма и восстановление баланса между возбуждающими и тормозными процессами в нервной системе.

$H_2S$  восстанавливает нормальное соотношение тормозно-возбудительных процессов в коре головного мозга. Под влиянием возбуждения  $CO_2$  хеморецепторов возникающие афферентные импульсы направляются в центры продолговатого мозга, вызывая активацию процесса возбуждения в коре и выраженные висцеральные реакции, проявляющиеся в изменении функции желудка. Под влиянием диоксида углерода снижаются гиперсимпатикотонические (возникающие при ИС) и повышаются парасимпатические влияния на периферические органы. Все это приводит к активации СЛС и к ограничению гиперфункции ГГНС, к уменьшению уровня 11-ОКС в плазме крови и предотвращению развития стресса (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998).

Большое значение в этом процессе играют ионы брома ( $\text{Br}^-$ ), находящиеся в минеральной воде. Избирательно накапливаясь в течение 10-ти дней курсового введения в гипофизе и гипоталамусе, (проникая в мозг через гематоэнцефалический барьер),  $\text{Br}^-$  изменяет соотношение тормозно-возбудительных процессов в коре головного мозга в сторону усиления торможения и ускоряет синтез релизинг – факторов гипоталамуса и тропных гормонов гипофиза (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998; Popova N.K., Koryakina L.A., 1981).

Так, возможно, повышается секреция соматотропного гормона (СТГ), который является во многих отношениях антагонистом глюкокортикоидов, усиливая синтез белка не только в печени, но и в других тканях, в частности антител в лимфоидных клетках. СТГ повышает утилизацию глюкозы мышцами, “разворачивая” тем самым катаболическую фазу стресс-синдрома в анаболическую сторону (Селяницкая В.Г., Обухова Л.А., 2001).

Возможно, ионы брома, как и ионы хлора и калия, об эффекте которых в возбуждении ГАМК-ергической СЛС рассказывалось в главе 3.4.1, приводят к гиперполяризации мембраны и инактивации кальциевых каналов. В данных условиях происходит активация ГАМК<sub>Б</sub>, приводящих к увеличению концентрации ГАМК, которая блокирует норадренергическое возбуждение, снижая выброс НА, активность аденилатциклазы и уровень цАМФ, подавляет выброс релизинг-фактора, а также самого АКТГ и кортикостерона (Павлова В.И., 1990; McBurney R.N., 1984). ГАМК угнетает вызванную и фоновую активность симпатических нервов, подавляет симпатический тонус сосудов на периферии (Петров В.И., 1983). Учитывая то, что ГАМК-ергическая система широко представлена в периферических органах, в частности, ЖКТ (Kleinrok A., Kilbinger H., 1983), можно полагать, что активация ГАМК-ергической СЛС предварительно вводимыми элементами минеральной воды, будет приводить к предотвращению и ингибированию развития стресс-реакции на всех уровнях, предупреждая стрессорные повреждения органов, желудка в том числе.

Есть основание полагать, что при действии минеральной воды происходит активация *опиоидергической СЛС*. Имеются сведения о кальцийзависимом осво-

бождении  $\beta$ -эндорфина из синапсом гипоталамуса и клеток мозга при деполяризации мембран, вызванной повышением концентрации калия (Karcala L.P., 1988).

Так, поступление калия в течение 10-ти дней с минеральной водой приводило к ускоренному высвобождению данного опиоидного пептида, а также энкефалинов, которые, оказывают тормозный эффект на систему катехоламинов (Тигранян Р.А., 1987; Al-Damluji S. et al., 1990), ацетилхолина и активирующий – в отношении серотонина (Клуша В.Е., 1984). Опиоиды уменьшают аденилатциклазную активность и уровень цАМФ (Слепушкин В.Д. и др., 1988). Снижение активности системы цАМФ противоположны эффекту АКТГ и других пептидов и может объяснить тормозное действие опиоидов на физиологические процессы.

Опиоиды оказывают тормозное действие на активность значительной части нейронов коры, которые опосредуются угнетающим влиянием на освобождение и обмен медиаторов, на выход АКТГ и кортизола, на секрецию гормонов гипофиза и надпочечников. Имеются данные о торможении этими пептидами активности симпатoadреналовой системы и ГАКС (Grossman A., 1988, 1989). Энкефалины оказывают ингибирующее влияние на цАМФ-зависимые процессы биосинтеза кортикостероидов преимущественно через  $\mu$ -опиатные рецепторы (Ласукова Т.В., 1991).

Имеются литературные данные (Бабов К.Д. и др., 2002; Колесников О.Л. и др., 2002; Полушина Н.Д., 1991; Хинчагов Б.П. и др., 1998; Шепотиновский В.И. и др., 1989), что *минеральные воды* обладают способностью *повышать резистентность* организма к повреждающим факторам различного характера.

Механизм профилактического действия связан с повышением активности гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) эндокринной системы (через макро- и микроэлементы минеральной воды), координирующей все виды деятельности и трофику органов пищеварения. Вышеперечисленными авторами в их работах выявлена прямая связь между степенью заживления экспериментальных язв и уровнем в крови гастрин, глюкагона и инсулина, обеспечивающих питание и резистентность гастродуоденальной слизистой. Вместе с тем, профилактический эффект может достигаться и путем формирования адаптационных реакций в ГГНС и системе эндогенных опиатов (СЭО).



*Минеральная вода* оказывает воздействие на специфическую регуляторную систему органов пищеварения – гастроэнтеропанкреатическую, также на ГГНС и СЭО – неспецифические регуляторные системы. Элементы ГЭП, такие, как глюкагон, гастрин, инсулин, с большим постоянством вовлекаются в формирование гормонального ансамбля при действии минеральной воды, происходит увеличение их концентрации наряду с активацией выброса  $\beta$ -эндорфина, мет- и лейэнкефалина. Повышение чувствительности гормональных клеток к действию минеральной воды может быть обусловлено увеличением числа рецепторов к инсулину и опиатам. Формирование адаптационной реакции к стрессу при курсовом введении минеральной воды сводится к постепенному нарастанию активности соответствующих ферментов, к снижению активности ГГНС, к раздражителю и состоянию повышенной резервной мощности регуляторных систем, которые могут проявляться повышением базального уровня гормонов ГЭП и СЛС (Лишманов Ю.Б., 1988; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Полушина Н.Д., 1991). Известно об участии опиоидергических процессов в регуляции кровообращения, нормализации кровотока в слизистой через опиатные рецепторы, расположенные в кровеносных сосудах подслизистого сплетения (Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., 1987; Лишманов Ю.Б., 1988). Происходит увеличение сокоотделения.

При поступлении брома в организм с минеральной водой меняется микроокружение нервных проводников и возбуждаются хеморецепторы сосудов, что приводит к формированию системных реакций кровообращения и дыхания. В результате снижается мышечный тонус, артериальное давление, уменьшается частота сердечных сокращений, наряду с увеличением ударного объема и объема циркулирующей крови. При этом избирательно увеличивается кровоток в почках, печени и желудке. А увеличение кровотока способствует увеличению сокоотделения в полость желудка. Диоксид углерода ( $\text{CO}_2$ ) уменьшает аффинность  $\alpha_1$ -адрено- и М-холинорецепторов сосудов к вазоактивным медиаторам (адреналину и ацетилхолину), вызывая выраженную дилатацию, тем самым ограничивая влияние СНС на торможение выделения жидкой фазы желудочного сока.

В динамике соковыделения отмечали статистически значимое увеличение объема желудочного сока на 51,20 % лишь на 30-ой минуте проведения эксперимента при действии стресса на фоне курсового введения минеральной воды относительно ИС (Рисунок 17; См. Приложение таблица 14). Это говорит о превалирующем влиянии нервного компонента в изменении секреторного процесса.

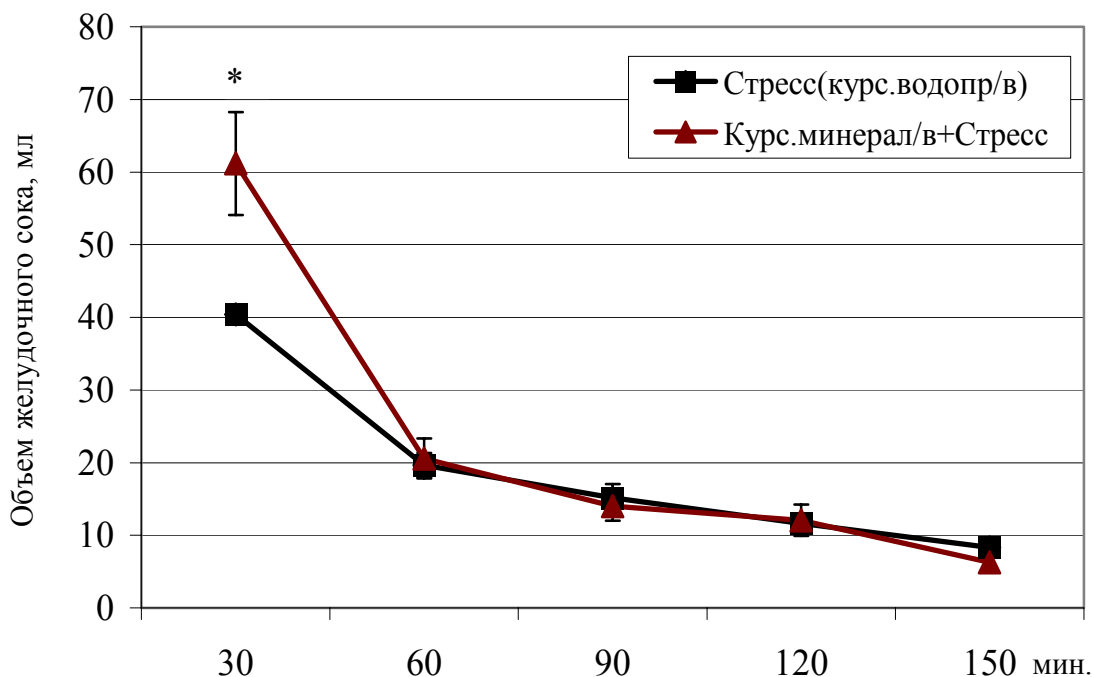


Рисунок 17 - Динамика изменения объема желудочного сока (мл) под влиянием курсовой минеральной воды до ИС относительно стресса по средним данным  
Примечание. \* - достоверность различий при  $0,01 < p < 0,05$

Курсовое введение минеральной воды при ИС приводило к статистически значимому уменьшению активности ионов водорода желудочного сока на 30,96 %. Значение данного показателя желудочной секреции относительно контроля с курсовой водопроводной водой выше всего на 11,55 % (Рисунок 16; таблица 10). Курсовое введение минеральной воды при стрессе способствовало статистически значимому уменьшению протеолитической активности желудочного сока на 27,10 % относительно стресса, возвращая значение данного показателя к контрольному уровню (Рисунок 16; таблица 10).

С уменьшением концентрации активных ионов водорода при курсовом действии минеральной воды и стресса происходит угнетение активности проте-

олитических ферментов желудочного сока ( $r_s = 0,76$ ;  $p = 0,000$ ) относительно стресса с курсовым приемом водопроводной воды, поскольку эти процессы взаимосвязаны. Уменьшение концентрации протеолитических ферментов, возможно, связано с разбавлением желудочного содержимого за счет увеличения объема желудочного сока ( $r_s = - 0,40$ ;  $p = 0,000$ ).

Данные изменения в кислотности и ферментообразовании желудочного сока объяснимо непосредственным влиянием компонентов минеральной воды на клетки слизистой желудка, изменением активности эндокринных клеток антрально-дуоденального отдела, выделяющих гастроинтестинальные гормоны, которые влияют на изменение функции желудка. Путем всасывания в кровь вполне возможно участие минеральных элементов в корректировке центральной регуляции вегетативных функций и активации СЛС.

Возможно, под действием компонентов минеральной воды происходит выделение из S-клеток тонкого кишечника секретина, который тормозит кислую секрецию желудка. Дополнительно ВИП, ЖИП, секреция которых увеличивается под действием  $Mg^{2+}$ , а также холецистокинин-панкреазимин, активно выделяющийся из I-клеток ДПК, способствуют повышению уровня инсулина, действие которого через усиление активности гуанилатциклазы приводит к повышению цГМФ и уменьшению цАМФ, тем самым угнетая кислото- и ферментообразование в желудке (Райхлин Н.Т. и др., 1987).

Введение минеральной воды в течение 10 дней приводило к повышению функциональной активности G-клеток пилороантрального отдела желудка, способных выделять эндогенные опионаты ЖКТ ( $\gamma$ -эндорфина, метионин-энкефалина), которые оказывают защитное действие на слизистую оболочку желудка и ДПК. Они ингибируют желудочную секрецию, выступая в роли антагонистов гастрина и гистамина.  $\gamma$ -эндорфин G-клеток может не только блокировать эффекты гастрина, но и влиять на его высвобождение из клетки (Виноградов В.А., Полонский В.М., 1983; Райхлин Н.Т. и др., 1987).

Наблюдается гетерогенность популяции G-клеток, которые способны синтезировать различные пептидные гормоны с разным физиологическим эффек-

том. Выделяют их как разновидность G-клеток  $\gamma$ -эндорфинсодержащие клетки.

Под действием минеральной воды происходит не только активация местной системы опиоидных пептидов ЖКТ, но и центральной опиоидергической СЛС. Такие элементы, как  $\text{Br}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{CO}_2$ , способны увеличивать уровень опиатов в организме через нормализацию тормозно-возбудимых процессов нервной системы, которые, блокируя пресинаптическое выделение холинергическими волокнами ацетилхолина и уменьшая секрецию гастрина, воздействуют на обкладочные, главные клетки слизистой желудка. Снижается интенсивность холинергических влияний, усиливающихся в ходе стресс-реакции (Меерсон Ф.З., 1981). Следствием является угнетение кислото-пептической активности.

Под влиянием  $\text{CO}_2$  минеральной воды и опиоидов угнетаются периферические эффекты КА, отмечая антагонистическое влияние опиоидов и КА на уровне  $\beta$ -адренорецепторов. Именно через этот тип рецепторов СНС с помощью адреналина реализует свой стимулирующий эффект на гастриновое звено в регуляции кислотообразующей функции желудка, в дальнейшем и на переваривающую силу желудочного сока (Климов П.К., Барашкова Г.М., 1991).

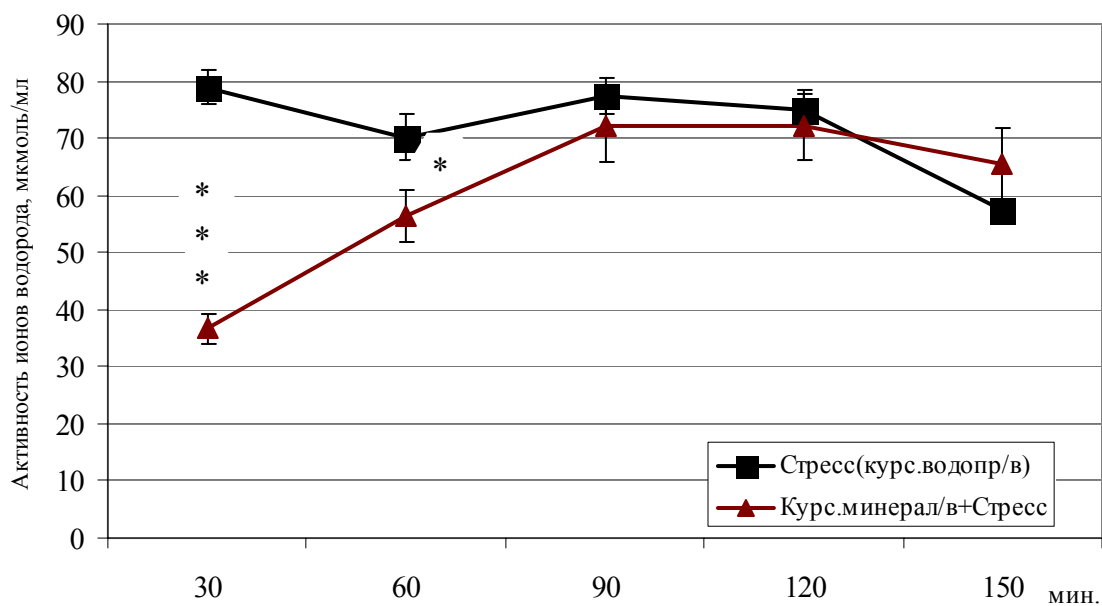
Одним из возможных механизмов угнетения агрессивного фактора может явиться подавление стресс-индуцированного гиперкортицизма через такие элементы, как  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ , которые вызывают соответственно реполяризацию мембран нервных клеток, торможение возбудимых тканей и нормальное соотношение тормозно-возбудимых процессов в ЦНС. В результате ослабляется гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звена стресс-реакции, в подтверждении чего мы наблюдали уменьшение 11-ОКС в плазме крови.

Учитывая тот факт, что КС способны повышать образование гистамина путем активации фермента гистидиндекарбоксилазы, то повышенный уровень опиоидных пептидов под действием минеральной воды, предположительно, снижал эту активацию. Вследствие этого происходит уменьшение секреции гистамина и ингибирование повышенной кислотности и ферментообразования в желудке.

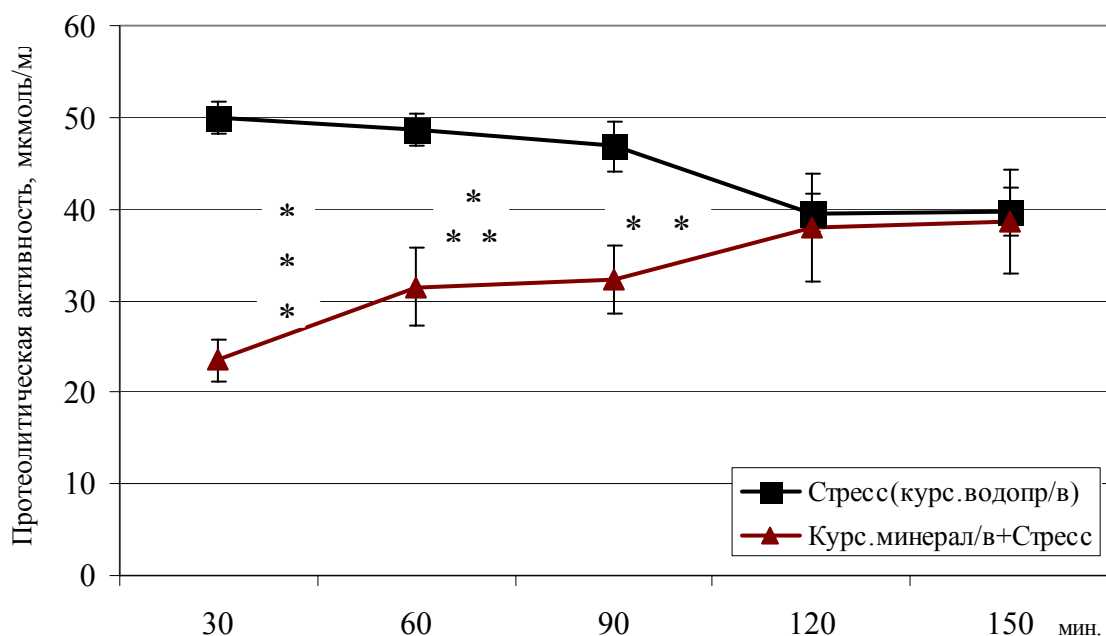
Повышенная секреция соляной кислоты при иммобилизации вызывает дегрануляцию ЕС-клеток и высвобождение из них серотонина. Еще большее его

выделение наблюдается при приеме минеральной воды, поскольку апудоциты имеют довольно длинные отростки, обеспечивающие их контакт с микроокружением минеральных элементов, поступающих в ЖКТ с ширинской водой. Функция ЕС-клеток многообразна и связана с пептидными гормонами и биогенными аминами, такими, как мелатонин, мотилин, субстанция P, серотонин. Последний тормозит желудочное кислотообразование в результате прямого влияния на обменные или транспортные процессы в обкладочных клетках, за счет блокирования высвобождения стимуляторов секреции, изменения проницаемости клеточной мембраны или непрямого влияния путем изменения кровотока в слизистой оболочке желудка (Гавровская Л.К. и др., 1983; Ивашкин В.Т. и др., 1986; Скляр А.Я., 1988; Ferrara A., Zinner M., 1987).

При рассмотрении *динамики изменения активности ионов водорода и протеолитической активности* желудочного сока под действием курсового введения минеральной воды при стрессе относительно ИС фиксировали статистически значимое уменьшение значений данных показателей на 30-ой и 60-ой (а для пептической активности и на 90-ой) минутах проведения эксперимента. Это говорит о нервно-гуморальном влиянии минеральных компонентов на слизистую ЖКТ местно и через центральные механизмы регуляции на изменение динамики секреторного процесса (Рисунок 18; См. Приложение таблица 15, 16). На рисунке 19 можно наблюдать момент включения СЛС при действии ИС с курсовым введением водопроводной воды, поскольку прослеживается тенденция к уменьшению кислотности и протеолитической активности желудочного сока с 4-ого опыта по 8-ой относительно первых трех опытов проведения эксперимента. Причем уменьшение концентрации активных ионов водорода с 4-ого по 8-ой опыты является статистически значимым по сравнению с 1-ым опытом данной серии ( $p = 0,001$ ). Курсовая минеральная воды при ИС приводила к дополнительной активации СЛС, что опосредованно проявлялось в статистически значимом уменьшении значений данных показателей секреторной фу-



А

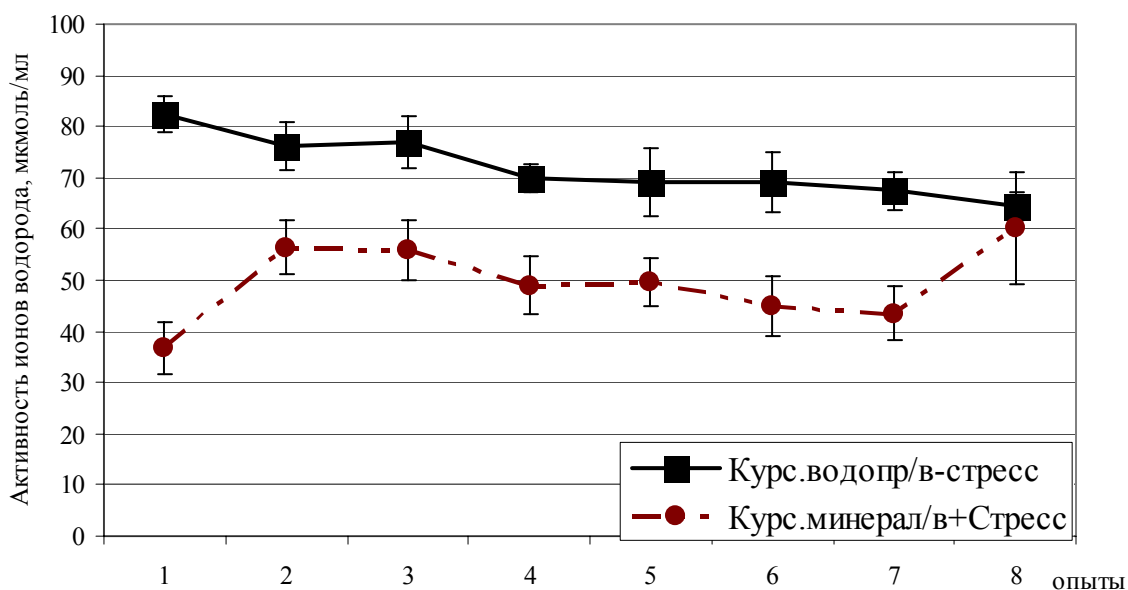


В

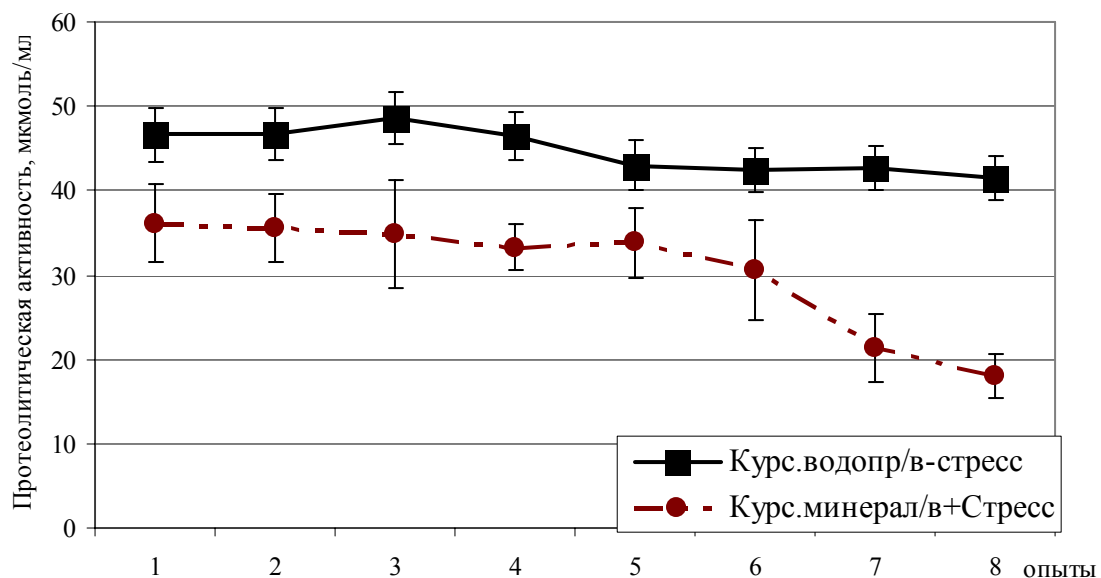
Рисунок 18 – Динамика изменения активности ионов водорода (А) и протеолитической активности (В) желудочного сока под влиянием курсовой минеральной воды при ИС относительно стресса по средним данным

*Примечание.* \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

нкции желудка относительно иммобилизации во всех проводимых опытах (исключая 8-ой опыт в изменении активности ионов водорода) (Рисунок 19; См.



А



В

Рисунок 19 – Изменения активности ионов водорода (А) и протеолитической активности (В) желудочного сока под влиянием курсовой минеральной воды до ИС относительно стресса в течение всего экспериментального времени (с 1-го по 8-ой опыты)

*Примечание.* \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

Приложение таблица 17, 18).

Курсовое введение минеральной воды при стрессе приводило к статистически значимому повышению объема желудочной слизи на 186,81 %, концен-

трации фукозы в ней на 154,05 % и в желудочном соке на 162,20 % относительно ИС при курсовом приеме водопроводной воды (Рисунок 16; таблица 10).

Курсовое введение минеральной воды при стрессе относительно соответствующего контроля с курсовой водопроводной водой способствовало статистически значимому увеличению вышеперечисленных показателей на 63,46 %, 70,27 % и на 102,83 % соответственно (Рисунок 16; таблица 10).

Сама минеральная вода курсового введения при физиологических условиях относительно соответствующего контроля приводила к усилению защитной функции желудка, выражающейся в статистически значимом увеличении объема слизи на 69,58 %, уровня фукозы в ней на 32,97 % и в желудочном соке на 53,77 % (См. главу 3.1 рисунок 1, таблица 2). Стрессорное воздействие с курсовым приемом водопроводной воды способствовало статистически значимому уменьшению объема секреции слизи на 43,01 %, содержания фукозы в ней на 32,97 % и в желудочном соке на 22,64 % (Рисунок 16; таблица 10).

Обратимся к действующим элементам минеральной воды, их прямом и косвенном влиянии на усиление защитной функции желудка, которое имеет важное значение в предотвращении стрессорного повреждения данного органа, выступая в качестве протекторного действующего фактора.

Возможно, ионы действуют на железы, продуцирующие сульфатированные глюкозамингликаны, что выражается в увеличении уровня фукозы в желудочном секрете (Кривобоков Н.Г., 1982). Есть данные о том, что микроэлементы ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ), содержащиеся в ширинской воде, стимулируют синтез гексоз и аминокислот, идущих на продукцию слизи (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998; Печенникова Е.В. и др., 1997).  $\text{H}_2\text{S}$  включается в метаболизм мукополисахаридов и  $\alpha$ -гликопротеидов (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998).

Мартинсон Э.Э. и Виллако Л.А. (1962) говорят о возможности использования эндогенного аммиака в качестве источника аминокислот в синтезе азотистых компонентов мукопротеидов слизи – гексозаминов и сиаловых кислот. Может быть, посредством воздействия  $\text{Na}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  на рецепторный аппарат желудка, происходит усиление слизиобразования в результате механического и химиче-



ского раздражения слизистой оболочки (Allen A., Leonard A., 1985). Есть данные, что  $\text{Na}^+$ , гидрокарбонаты влияют на скорость выделения гастрина, который активирует трофическую функцию слизистой, выражающейся в усилении секреции слизи (Крашеница Г.М. и др., 1982; Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968).  $\text{Na}^+$  меняет всасывание и инициирует секрецию интестинальных гормонов с инсулиноподобным эффектом (Полушина Н.Д., Фролков В.Я., 1990; Шварц В.Я., Фролков В.К., 1990; Яременко М.С., Бутусова Н.А., 1992).

Возможно, компоненты минеральной воды активируют энтероинсулярный комплекс, в результате повышается секреция инсулина. Элементы действуют на блуждающий нерв, который является секреторным нервом островков Лангерганса. В результате стимуляции происходит выделение инсулина, который, как известно, увеличивает в три раза количество гликопротеина в полости желудка (Кузнецов Б.Г. и др., 1986; Шварц В.Я., 1991; Шварц В.Я., Фролков В.К., 1990; Allen A., Leonard A., 1985). Увеличению количества инсулина в циркулирующей крови могут способствовать ПГ (Полушина Н.Д., 1991). Секреция бикарбонатов усиливается за счет холинергических влияний, опосредованных через  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Cl}^-$  (Золотарев В.А., 2001).

Важная роль в предотвращении стрессорных нарушений микроциркуляции отводится, как известно, простагландинам. Их синтез в слизистой оболочке и повышенная активность наблюдается при действии ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , сульфат-ионов. В основном за счет ионов калия происходит активация опиоидергической СЛС, увеличивается концентрация  $\beta$ -эндорфинов и энкефалинов в циркулирующей крови. А опиоиды способствуют увеличению концентрации ПГ. Простагландины стимулируют несколько защитных факторов, которые важны для поддержания целостности слизистой. Среди них – синтез и секреция слизи, выделение бикарбонатов, регенерационные способности эпителия, кровотока в слизистой (Naglund U., 1990; Stein T.A. et al., 1991; Whittle B.J., 1989). Усиление кровотока под влиянием ПГ имеет наиболее существенное значение, поскольку оно опосредует многие, хотя и не все эффекты ПГ на другие защитные факторы (Радбиль О.С., 1990; Eleftheriadis E. et al., 1991; Konturek S.J.,

1990). Защитный эффект ПГ получил название “цитопротекция” (Robert A., 1979). В результате всех этих влияний увеличивается слизиобразование.

ПГЕ<sub>2</sub> способствует структурным перестройкам секреторного аппарата мукоидных клеток, демонстрирующих усиление выделения слизи в полость желудка. Влияние ПГЕ<sub>2</sub> связано с синтезом белка. Простагландин увеличивает скорость внедрения галактозы и глюкозамина в мукоидные клетки, влияет на гликозилирование полипептидного пула гликопротеидов (Кривова Н.А. и др., 1995; Allen A., Leonard A., 1985; Turnberg L., 1985).

Восстановление нормального кровотока благодаря ПГ осуществляет поступление в слизистую бикарбонатов, осуществляя тем самым нормальное функционирование слизисто-бикарбонатного барьера. Капилляры, окружающие основание секретирующих желез, направляются затем к поверхности слизистой и приносят ионы бикарбоната к подкисленной поверхности (Naglund U., 1990).

Ионы хлора в сочетании с ионами натрия способствуют повышенной репаративной регенерации и дифференцировке грануляционной ткани. Восходящие потоки импульсной активности возбуждают нейроны передней части гипоталамуса и активируют кору головного мозга. Нисходящие эфферентные влияния на внутренние органы приводят к усилению процессов окислительного фосфорилирования и нарастанию количества макроэргов (АТФ) во внутренних органах (сердце, печень, желудок) (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998).

СО<sub>2</sub>, попав в сосудистое русло, изменяет емкость лабильного бикарбонатного буфера. Быстрая гидратация СО<sub>2</sub> в хеморецепторах и повышение его напряжения в центральных хемосенсорных структурах рострального отдела среднего мозга сопровождается накоплением в них угольной кислоты, диссоциация которой ведет к образованию избытка протонов. Следующее за этим уменьшение рН внутри хемосенсорных клеток приводит к временной перестройке работы Са<sup>2+</sup> / 2Н<sup>+</sup> - антипорта митохондрий, сдвига протонного потенциала на их мембранах и усилению клеточного дыхания. О<sub>2</sub> в легких приводит к повышению содержания кислорода в крови, увеличению экстракции его тканями. Mg<sup>2+</sup> участвует в обмене углеводов и белков. К<sup>+</sup>, являясь активатором некоторых бе-

локсинтетических систем, участвует в их синтезе на рибосомах. Ионы железа ( $\text{Fe}^{3+}$ ), обеспечивают формирование хелатных комплексов, что резко увеличивает связывание  $\text{O}_2$  эритроцитами и повышает дыхательную и транспортную функции крови (Боголюбов В.Н., Пономаренко Г.Н., 1998).

Сульфат-ионы ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) и ионно-солевая основа вводимой ширинской воды активируют восстановительные процессы в слизистой желудка, особенно в определенной мере синергическое действие на процессы репарации оказывают ионы кальция и магния (Королев Ю.Н., 1998).

В результате улучшения кровообращения, поступления кислорода в слизистую и активации биосинтетических процессов посредством минеральных элементов увеличивается синтез биополимеров соединительнотканного матрикса, таких, как коллагена и протеогликанов, в слизистой оболочке и повышение репаративной способности, в результате усиливается слизеобразование. Дополнительно  $\text{Cu}^{2+}$  способствует нормальному синтезу производных соединительной ткани, коллагена, в том числе и в слизистой желудка (Адилбекова А., 2002).

Уменьшение уровня 11-ОКС в плазме при курсовом введении минеральной воды до ИС приводит к ослаблению ингибирующего эффекта глюкокортикоидов на активность глюкозаминсинтетазы – ключевого фермента в синтезе гексозаминов, предшественников в образовании сиаловых кислот, входящих в состав слизи (Лекомцев И.В., 2000; Наумова Н.Г., 1995).

Клетки поверхностного эпителия сами выполняют заметную роль в защите слизистой оболочки. Поверхность этих клеток покрыта гидрофобным слоем, состоящим из поверхностно-активных фосфолипидов, который замедляет прохождение  $\text{H}^+$  (Радбиль О.С., 1990; Филаретов А.А. и др., 1994).

Действие минеральных элементов через активацию СЛС и усиление активности биосинтетических процессов можно расценить как анаболическое, в противовес катаболическому стрессорному влиянию. Это ограничивает стресс-реакцию путем изменения кровоснабжения и ферментативных процессов в слизистой желудка.

Такие ионы, как  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{CO}_2$ , усиливают холинергическую передачу, угнетают симпатические и увеличивают парасимпатические влияния на сосуды,

что угнетает активность САС и восстанавливает кровоток в слизистой желудка, в результате чего происходит усиление слизиобразования.

Опиоиды могут оказывать ингибирующий эффект на секрецию АКТГ и блокировать его периферические эффекты на уровне клеток-мишеней (Василенко В.Х. и др., 1987). Действие пептидов может проявляться в непосредственном подавлении синтеза кортикостероидов в надпочечниках, а также в угнетении возбудимости нейронов, подавляя периферические эффекты КА. КС, как известно, уменьшают продукцию желудочной слизи и ухудшают ее качественный состав, снижая содержания сиаловых кислот, обеспечивающих упругость слизи, а также фукозы, придающей ей вязкость (Гребенев А.Л., Шептулин А.А., 1995).

Нельзя исключить и прямого действия опиоидов на опиатные рецепторы, которые обнаружены в энкефалин-позитивных волокнах, оплетающих железы, продуцирующие богатую муцином слизь (Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., 1994). Энкефалины могут усиливать защитные свойства слизистой и через систему простагландинов, которые еще в большей степени активируют процессы биосинтеза компонентов слизи и выделение желудочных мукоидов.

Имеются литературные данные (Полушина Н.Д. и др., 1994), заключающие, что при однократном приеме минеральной воды наблюдается повышение секреции серотонина в крови, которое еще больше возрастает при курсовом введении. На основании этого мы можем полагать, что при действии минеральных элементов вводимой воды на ЕС-клетки ЖКТ происходит выделение серотонина, который тормозит желудочное кислотообразование, стимулирует секрецию слизи и влияет на качественный ее состав. При этом происходит не только увеличение резервов серотонинпродуцирующих клеток кишечника, но и повышение их чувствительности к действию минеральной воды. Это соответствует особенностям адаптационных перестроек большинства гастроинтестинальных гормонов и, по-видимому, характеризует состояние кишечной стресс-лимитирующей системы (Полушина Н.Д., 1993; Полушина Н.Д. и др., 1994).

Кроме того, учитывая, что 90 % всего синтезирующего в организме серотонина находится не в ЦНС, а в ЖКТ, а также то, что кишечные аргентаффино-

циты, выделяющие серотонин, составляют 60 % от всех эндокринных клеток ЖКТ, представляющих в свою очередь самую большую эндокринную фабрику, следует сделать вывод о наибольшем распространении в организме именно серотонина и о его многогранном влиянии на функции. Поэтому можно предположить о кишечном происхождении всего серотонина в крови (Кригер Д.Т., 1985; Полушина Н.Д., 1993). Помимо этого, литературные данные (Полушина Н.Д., 1993; Полушина Н.Д. и др., 1994) свидетельствует не только о повышении уровня серотонина в крови, но и об улучшении настроения и общего эмоционального тонуса. Учитывая все это, а, также принимая во внимание постулат Уголева А.М. (1978) о внепищеварительном эффекте гастроинтестинальных гормонов, можно заключить об активации *серотонинергической системы* при действии минеральной воды.

Не исключается и активация серотониновых рецепторов в головном мозге посредством увеличения концентрации  $K^+$  после принятия минеральной воды, который способен увеличить калиевую проводимость, что способствует гиперполяризации клеточных мембран и возникновению тормозного постсинаптического потенциала (Bobker D.H., Williams J.T., 1990). Серотонин способен уменьшить активность ГГНС и САС, что ограничивает стрессорные повреждения путем нормализации тормозно-возбудимых процессов, улучшает кровоток слизистой желудка и увеличивает слизиобразование.

Не исключено, что в мозге серотонин играет не только роль медиатора, но и модулятора, способного влиять на возбудимость нервных клеток, их чувствительность к другим медиаторам ЦНС и энтеральной нервной системы (Ажипа Я.И., 1981; Владимирова И.А. и др., 1986; Гройсман С.Д. и др., 1986; Овсянников В.И., Березина Т.П., 1994). Серотонин может стимулировать выработку кининов, биологически активных пептидов, вызывающих повышение сосудистой проницаемости, расширение просвета сосудов, что будет способствовать усилению слизиобразования (Райхлин Н.Т. и др., 1987).

Имеются данные об увеличении уровня серотонина под действием ПГЕ<sub>2</sub> (Хорева С.А., Медведев М.А., 1993). Благодаря серотонину и продуктам его де-

заминирования (5-оксииндолуксусная кислота (5-ОИУКС)), существенно возрастает чувствительность ганглиев к холинергическим веществам, изменяется проницаемость органов к ионам кальция. Серотонин проявляет адаптационно-трофическое действие, поскольку регулирует и модулирует действие КА и ацетилхолина (Егорова Е.К., Ажипа Я.И., 1986).

СО<sub>2</sub>, образующийся в результате взаимодействия гидрокарбонатных ионов с хлористоводородной кислотой и, таким образом, поступающий в течение 10 дней в организм, способен стимулировать андрогенную функцию надпочечников (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998). Происходит усиление выхода из сетчатой зоны коры надпочечников андрогенов дегидроэпиандростерон (ДЭА) и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭАС), которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер. А ДЭАС может синтезироваться в ЦНС астроцитами, олигодендроцитами, нейронами мозжечка, гиппокампа и классифицируются как нейропептиды, которые могут влиять на геном клетки и взаимодействовать с ГАМК-ергическими рецепторами, активизируя тем самым ГАМК-СЛС. В качестве стресс-лимитирующих влияний могут проявляться анаболические эффекты ДЭА и ДЭАС, которые направлены на восстановление пластических процессов. Проявляют в организме гипотензивный, антиаллергенный и иммуностимулирующий, антиатерогенный эффекты, способствуют повышению неспецифической резистентности. Таким образом, вышеперечисленные эффекты ДЭА и ДЭАС способствуют оптимизации адаптогенного процесса, оказывая влияние в ЦНС через ГАМК-ергические и опиатные механизмы (Виноградов В.В., 1998; Обут Т.А., 1997, 2001). В результате улучшается кровоток в слизистой, увеличивается выделение слизи в желудок.

Литературные источники (Лада Е.В. и др., 1991) свидетельствуют, что минеральная вода озера Шира обладает выраженными антиоксидантными свойствами. При стрессе повышенное содержание в организме КА и цАМФ активируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). В результате появляются в крови промежуточные продукты ПОЛ: диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА) (Васильев А.П. и др., 2002; Колесниченко Л.С. и др., 1990).

Поскольку распад КА при стрессе реализуется помимо прочего, через их автотоокисление, сопровождающееся генерацией супероксиданионрадикала и играет роль в активации ПОЛ. В дальнейшем ресинтез КА из фенилаланина сопровождается генерацией свободных радикалов супероксида (Павлова В.И., 1990).

Рост эндогенных продуктов ПОЛ в качестве медиаторов стресса свидетельствует о стрессогенном эффекте, который лежит в основе структурно-функциональной перестройки мембранных образований клетки и внутриклеточных органелл. Происходит уменьшение в мембране легкоокисляемых фракций фосфолипидов, развивается делипидизация, приводящая к уменьшению общего количества фосфолипидов и повреждению мембран под действием активных форм кислорода. Функциональная ее депрессия – естественная плата за возможность сохранения жизнеспособности мембраноклеточных структур в условиях разрушающего действия стрессогенных факторов. Следствием этого является повреждение слизистой оболочки желудка, нарушение ее кровоснабжения, подавление слизиобразования (Васильев А.П. и др., 2002; Колесниченко Л.С. и др., 1990).

Рассмотрим действие  $\alpha$  – токоферола, концентрация которого, по литературным данным (Лада Е.В. и др., 1991), увеличивается при действии минеральной воды. Этот антиоксидант фенольного типа практически не взаимодействует с перекисями липидов, но эффективно реагирует со свободными радикалами  $RO^0$ , образующимися при распаде гидроперекисей, которые сами обладают способностью “атаковать” ненасыщенные липиды, и таким образом, ведут цепь перекисного окисления. Связывание перекисных радикалов в этих реакциях резко ограничивает интенсивность ПОЛ. Далее свободные радикалы самого ингибитора реагируют с радикалами жирных кислот и между собой. Происходит связывание дополнительного количества перекисных радикалов и нейтрализация радикалов самого ингибитора. В результате повреждающие эффекты ПОЛ и липидной триады в целом в значительной мере предотвращаются. Таков механизм антистрессорного эффекта  $\alpha$ -токоферола, действие которого дополнительно связывают с подавлением адренокортикальной реакции при действии стрессора (Колосова Н.Г., 2001; Павлова В.И., 1990).

Но под влиянием минеральной воды происходит активация не только ферментной антиоксидантной защиты, но и активация ферментативного процесса ограничения ПОЛ, усиленного под действием стресса.

Известно, что медь ( $\text{Cu}^{2+}$ ) участвует в процессах окисления - восстановления ферментов, играет важную роль в эритропоэзе (освобождение железа, содержащегося в дуоденальной слизи), защите против стресса, синтезе миелина и эластина. К настоящему времени существует основание полагать, что медь и цинк, находящиеся в ширинской воде, участвуют в защите против свободных радикалов, поскольку определяют активность медь- и цинкзависимой супероксиддисмутазы, возможно и глутатионпероксидазы (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998; Печенникова Е.В. и др., 1997; Фавье М., Хининджер-Фавье И., 2002; Black R.E., 2001). Ферменты играют основную роль в предотвращении повреждений клеток при действии активных форм кислорода и липопероксидов, образующихся в большом количестве при стрессе. Их антиоксидантное действие направлено на утилизацию активных форм  $\text{O}_2$  и липопероксидов (Ланкин В.З. и др., 2001; Смагина И.В. и др., 2002; Сторожук П.Г. и др., 2002).

К тому же  $\text{H}_2\text{S}$ , образующийся в ЖКТ при приеме минеральной воды, являясь сильным восстановителем, вызывает превращение дисульфидных групп белков и энзимов в сульфгидрильные группы и исполняет роль природного антиоксиданта (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998).

Так, минеральная вода с входящими в нее элементами ( $\text{Cu}^{2+}$ , сульфаты и др.), способна активировать ферментативные и неферментативные процессы антиоксидантной СЛС, восстанавливая баланс реакции оксидации, пероксидации и участвуя в поддержании гомеостаза, нарушенного в результате стресса. Это приводит к предотвращению повреждения клеточных мембран, восстанавливая целостность слизистой оболочки желудка и протекающих процессов в его полости.

Не исключено, что минеральная вода влияет на *активность NO-СЛС*. Известно, что ключевым звеном механизма адренергической вазоконстрикции и ишемических поражений при стрессе является усиление продукции в желудке главного вазодилататора оксида азота (NO), являющегося локальным стресс-



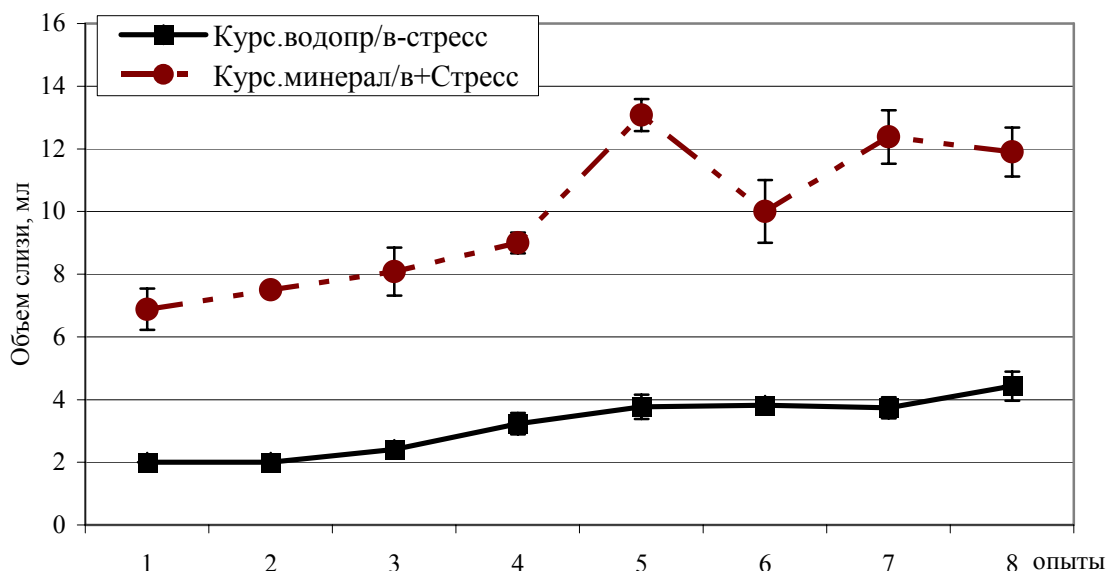
лимитирующим фактором (Маленюк Е.Б. и др., 1998; Пшенникова М.Г. и др., 1999). Проявляя анаболический эффект,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_2$  усиливают синтез белка, доступность кислорода к тканям и образование АТФ, поскольку работа NO-синтетазы сопровождается гидролизом макроэргов. Для увеличения продукции NO необходим донор электронов, в качестве которого могут выступать  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  ( $\text{Fe}^{3+}$ ),  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Li}^+$ , находящиеся во вводимой минеральной воде, а также для активности ферментов и нормального протекания реакций.

Установлено, что в механизме большинства реакций окислительного фосфорилирования донорами электронов являются химические соединения, в состав которых входит индольное кольцо (Егорова Е.К., Ажипа Я.И., 1986). Среди производных триптофана, серотонин обладает наиболее выраженным электрондонорными свойствами, возможно, что и в отношении к NO (Хорева С.А., Медведев М.А., 1993). В результате усиленная продукция NO вовлекается в адаптационную защиту желудка от стрессорного повреждения.

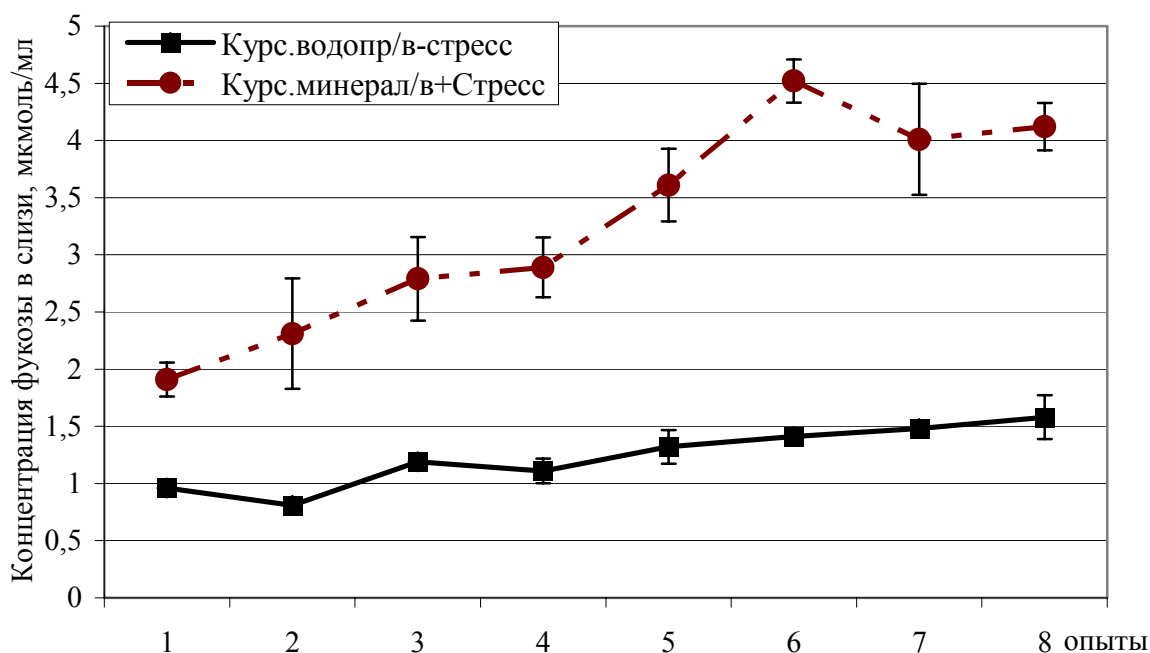
Являясь локальным стресс-лимитирующим фактором, NO способен ограничивать стрессорную вазоконстрикцию артериол желудка, активировать синтез протекторных белков HSP70. NO вовлечен в активацию экспрессии антиоксидантных ферментов и стимулирует синтез ПГ, которые обеспечивают антистрессорные эффекты адаптации, в частности, в отношении желудка увеличивая секрецию слизи, желудочного сока и уменьшая кислотно-пептический фактор (Маленюк Е.Б. и др., 1998; Петракова Г.М. и др., 2002; Пшенникова М.Г. и др., 1999, 2001).

На рисунке 20 наблюдается постепенное включение СЛС, выражающееся в повышении объема желудочной слизи и концентрации фукозы в ней, примерно с 4-го опыта от начала проведения эксперимента с ИС. Значения показателей при последующих опытах статистически значимо выше относительно первых трех опытов ( $p = 0,002$ ).

Курсовое введение минеральной воды до ИС приводило к активации СЛС, которые способствовали предотвращению стрессорного повреждения внутренних органов, в частности желудка, так как статистически значимое повышение слизиобразования отмечается в каждом из опытов эксперимента относительно



А



В

Рисунок 20 – Изменения объема желудочной слизи (А) и концентрации фукозы в ней (В) под влиянием курсовой минеральной воды до ИС относительно стресса в течение всего экспериментального времени (с 1-го по 8-ой опыты)

*Примечание.* \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA; \*\* -  $0,001 < p < 0,01$ ; \* -  $0,01 < p < 0,05$

соответствующих опытов с ИС (Рисунок 20; См. Приложение таблица 19, 20).

Курсовое введение минеральной воды при стрессе способствовало статистически значимому увеличению концентрации эндогенного аммиака в желу-

дочном соке относительно ИС на 23,91 %, а относительно контроля экскреция аммиака в полость желудка статистически значимо снижена на 27,70 % (Рисунок 16, таблица 10). Значение экскреции эндогенного аммиака при курсовой минеральной воде с ИС (3,42 мкмоль/мл) соответствует значению при действии разовой минеральной воды на фоне иммобилизации (3,36 мкмоль/мл).

Экскреторная функция желудка, выполняя защитную роль в организме в экстремальных условиях, усиливается для быстрого удаления продуктов распада. Кроме того, функция почек при стрессорных воздействиях на организм может угнетаться вследствие поступления в кровь большого количества кислых продуктов и усиления выделения их почками, что способствует временному закрытию части почечных клубочков и уменьшению диуреза (Гриднева В.И., 1987, 1996). Поэтому приспособительное значение экскреции различных веществ желудочными железами становится очевидным.

Возможно, увеличение концентрации эндогенного аммиака связано с параллельным уменьшением секреции соляной кислоты, поскольку известно, что проницаемость  $\text{NH}_3$  через биомембраны и распределение его по обе стороны будет зависеть от pH желудочного содержимого (Гриднева В.И., 1996). Увеличение pH (уменьшение кислотности) желудочного сока сдвигает соотношение  $\text{NH}_3$  в неионизированную форму, свободно проходящую через мембраны.

Увеличению экскреции эндогенного аммиака способствуют некоторые минеральные элементы, находящиеся во вводимой ширинской воде. Так, хлоридные воды замедляют диурез, увеличивая тем самым экскрецию аммиака желудком (Выгоднер Е.Б., 1987). Введение минеральной воды в течение 10-ти дней изменяет электролитный состав желудочного содержимого. При смешивании минеральной воды с желудочным соком  $\text{HCl}$  высвобождает гидрокарбонаты и гидросульфиды в виде  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{S}$ , которые быстро всасываются, вызывая при этом расширение сосудов слизистой оболочки желудка (Выгоднер Е.Б., 1983). Как известно, экскреция более зависима от кровотока в слизистой (Гриднева В.И., 1987). Минеральная вода способствует высвобождению ПГ, которые усиливают кровоснабжение слизистой желудка, расширяют сосуды в слизистом и

подслизистом слоях. Происходит усиление экскреции (Wood John G., 1994), так как основным источником  $\text{NH}_3$  желудочного содержимого является аммиак крови. Усилению кровотока в желудке так же способствует высвобождение гастрина в результате ощелачивающего действия минеральной воды (Выгоднер Е.Б., 1979).

В механизме экскреции ведущую роль играет секреция желудком слизистого секрета (Гриднева В.И., 1994). В данном случае возможно использование эндогенного аммиака в качестве источника аминокислот в синтезе мукопротеидов слизи (Мартинсон Э.Э., Виллако Л.А., 1962), поскольку выявлены статистически значимые коэффициенты корреляции между  $\text{NH}_3$  и объемом слизи:  $r_s = -0,22$ ;  $p = 0,009$ , между  $\text{NH}_3$  и концентрацией фукозы в желудочном соке:  $r_s = -0,19$ ;  $p = 0,029$ .

Увеличение экскреции эндогенного аммиака с желудочным соком может рассматриваться как один из возможных механизмов протекции слизистой желудка от повреждающего действия стрессора, способствуя дополнительной защите от повышенного содержания кислоты и пепсина в желудочном соке.

Однако *концентрация аммиака* в обсуждаемой серии эксперимента статистически значимо уменьшается относительно контроля с курсовой водопроводной водой (Рисунок 16; таблица 10). Так,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{Cl}^-$  уменьшают проницаемость клеточной оболочки и уплотняют мембраны, что проявляется в уменьшении прохождения аммиака через стенку сосудов в полость желудка.

Ширинская вода обладает мочегонным действием, основанным на воздействии на гладкую мускулатуру мочевыводящих путей, устраняя спазм почечных сосудов; видимо, усиливает реабсорбцию почечных клеток, повышает удельный вес мочи и снижает содержимое остаточного азота в крови. Все это ведет к повышению диуреза и уменьшению экскреции эндогенного аммиака с желудочным соком у испытуемых животных (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998; Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982).  $\text{Na}^+$  в сочетании с  $\text{Cl}^-$  способствует увеличению диуреза и, как следствие, уменьшению экскреции аммиака в полость желудка. Ионы хлора усиливают мочегонную функцию почек.

$\text{Br}^-$ ,  $\text{CO}_2$  приводят к увеличению объема циркулирующей крови, избирательно усиливая кровоток в почках ( $\text{CO}_2$  дополнительно и клубочковую фильт-

рацию). В результате их функциональная активность возрастает, что снимает дополнительную нагрузку на экскреторную функцию желудка, роль которой в процессе выделения метаболитов уменьшается, повышая водно-солевой обмен.

Повышенная концентрация простагландинов при стимулировании ПГ-СЛС под действием минеральной воды приводит к повышению активности почечных ПГ и кининов (брадикинин, лизил-брадикинин), которые улучшают кровоснабжение коры юкстамедуллярной зоны почек, влияя на скорость почечного кровотока путем вазодилаторного действия, участвуют в транспорте ионов натрия через эпителий почечных канальцев, способствуя повышению диуреза (Шостаковская И.В. и др., 1983). Тем самым экскреция аммиака в полость желудка замедляется относительно контроля.

В кишечнике, гидрокарбонатный ион восстанавливает емкость бикарбонатного буфера крови, которая снижается при стрессе (ацидоз). Возникающий обратный алкалоз тканей тормозит образование мочевой кислоты и ускоряет ее выведение через усиленную фильтрационную функцию почек. В результате экскреторная функция желудка ослабевает. Органические вещества (нафтены, гумины, битумы), находящиеся в минеральной воде, проникают в кровь и повышают мочеотделение (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998).

При рассмотрении *динамики экскреции эндогенного аммиака* в полость желудка под влиянием курсовой минеральной воды при ИС, наблюдали статистически значимое увеличение концентрации  $\text{NH}_3$  на 30-ой, 60-ой, 90-ой и 150-ой минутах проведения эксперимента относительно стресса (Рисунок 21; См. Приложение таблица 21). Усиление экскреторной функции в завершающую фазу желудочного пищеварения, когда возрастает доля гуморального звена в его регуляции, фиксировали на 90-ой, 150-ой минутах опытного времени. Усиливается непариетальная секреция, принимающая участие в ингибировании секреции  $\text{HCl}$ , пепсина. В этот период выявляется приоритетность механорецепторов в дуоденогастральных взаимоотношениях. В конце желудочного пищеварения, в ответ на метаболические сигналы и увеличивающийся под влиянием серотонина уровень ПГ параллельно слизистой секреции усиливается выделительная

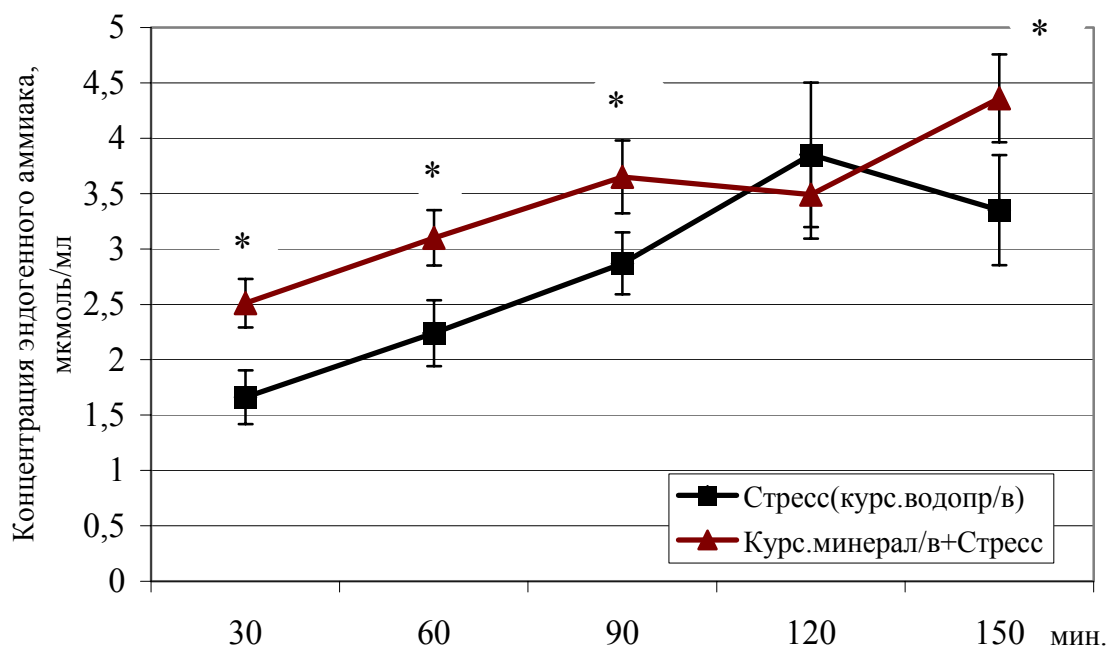


Рисунок 21 – Динамика экскреции эндогенного аммиака в желудочном соке под влиянием курсовой минеральной воды до ИС относительно стресса  
 Примечание. \* - достоверность различий при  $p < 0,05$

функция желудка. Так, экскреция эндогенного аммиака под влиянием курсовой минеральной воды до ИС усиливается относительно стресса, помогая справиться с метаболитами, защищая слизистую от кислото-пептического фактора. Но уменьшается относительно соответствующего контроля, возобновляя и даже улучшая функциональную активность почек, как главного органа в выведении экскретов, учитывая, что при стрессе деятельность почек угнетается.

Курсовое введение минеральной воды до иммобилизационного стресса не только нормализует секреторный процесс в желудке (как при разовом приеме минеральной воды после ИС), но и улучшает функциональную значимость данного органа в отношении адаптационно-протекторного влияния минеральной воды к стрессорному воздействию, усиливая процессы слизиобразования и выделения желудочного сока, эндогенного аммиака в полость желудка, уменьшая активность кислото-пептического фактора. При этом снижается уровень 11-ОКС в плазме и число лейкоцитов периферической крови, что говорит об опосредованном влиянии минеральной воды на секреторный процесс в желудке через активацию центральных и периферических стресс-лимитирующих систем организма.

## Заключение

Стресс – это аромат и вкус жизни и избежать его может лишь тот, кто ничего не делает...  
Мы не должны, да и не в состоянии избегать стресса.  
Полная свобода от стресса означала бы смерть.  
Г. Селье

Интерес к проблеме стресса и стрессустойчивости обусловлен происходящим расширением сферы деятельности человека, часто протекающих в экстремальных и сверхэкстремальных условиях. Созданные цивилизацией и НТР гиподинамия (снижение силовых нагрузок) и гипокинезия (ограничение двигательной активности) не только отрицательно влияют на системы кровообращения, дыхания, обмен веществ, нервные и гуморальные регуляторные механизмы, но и непременно ведут к снижению реактивности организма и развитию стресса, ростом его “болезней”. Полагают, что к ним относятся различные психосоматические заболевания - невротические расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы, язвенная болезнь желудка, ДПК и другие (Апчел В.Я., Цыган В.Н., 1999; Мюлленайзен Б., 1993; McEwen Bruce S., 2000).

Научное осознание проблемы стресса произошло лишь в последние десятилетия, что находит свое отражение как в развитии современной науки о человеке, так и в стремлении к удовлетворению актуальных потребностей общества.

Попытки понять природу стрессорных повреждений делались, начиная с 50-х годов нашего столетия. Г. Селье назвал желудок одним из главных органов - мишеней стресса, показав в экспериментах воспроизведение повреждений ЖКТ с помощью воздействия сильным стрессором. Но устойчивого мнения о природе стрессорного повреждения и роли стресса как самостоятельного этиопатогенетического фактора морфофункциональных изменений в висцеральных органах, в частности в желудке, до настоящего времени не существует.

Известно, что интегральная реакция организма в ответ на действие стрессора формируется одновременно протекающими стрессорными, гомеостатическими и адаптивными реакциями. Длительная иммобилизация, как самостоятельное стрессорное воздействие и как модель эмоционального стресса, проявляется значительными перестройками гомеостаза, приводящими к изменению

нейро-гуморальных механизмов регуляции висцеральных систем. Эти измененные регуляторные механизмы направлены на поддержание вновь возникшего, либо на восстановление исходного гомеостатического равновесия (Мюлленайзен Б., 1993). Это становится возможным при развитии адекватных метаболических и морфофункциональных изменений в ответ на действие стрессора, что приводит к повышению неспецифической и специфической резистентности, то есть к его адаптации (Меерсон Ф.З., 1981, 1993; Селье Г., 1960).

При чрезмерном действии стресса или неполноценности какого-либо звена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), отвечающей на раздражитель, может произойти срыв адаптации и, стресс-реакция может трансформироваться в источник органических и системных нарушений. Это позволяет рассматривать стресс в качестве одного из важнейших звеньев патогенеза основных заболеваний, в том числе и поражений ЖКТ.

Полноценная адаптация к чрезвычайным факторам определяется индивидуальной резистентностью организма, возрастом и функциональным состоянием эндогенных *стресс-лимитирующих систем (СЛС)* (Ашмарин И.П. и др., 1996; Меерсон Ф.З., 1981, 1985, 1986, 1993, 2001).

Согласно концепции Меерсона Ф.З. (1981), в организме существует две группы *СЛС*: *центральные*, к которым относятся ГАМК-ергическая, серотонинергическая, дофаминергическая и пептидергическая системы; и *периферические*, представленные системами антиоксидантов, простагландинов (ПГ), адениннуклеотидов, NO-системой и системой цитокинов. Имеются научные публикации (Иордан А.Н., 1998; Меерсон Ф.З., 1981; Павлова В.И., 1990), свидетельствующие о том, что активация центральных и периферических СЛС является фактором, защищающим органы-мишени от стрессорного повреждения, причем, аналогичного эффекта можно добиться и введением в организм метаболитов этих систем.

Наряду с эндогенными СЛС имеется ряд *экзогенных факторов*, способных ограничивать стресс-реакцию и предотвращать развитие повреждений висцеральных органов. К ним относятся определенные группы веществ, названные адаптогенами, биостимуляторы растительного и животного происхождения



(элеутерококк, пантокрин, аралия, мумие, прополис, женьшень и др.) (Апчел В.Я., Цыган В.Н., 1999; Гаркави Л.Х. и др., 1998; Пахомова В.М., 2000).

Особое внимание всегда уделялось *минеральным водам*, как эффективному средству профилактики и лечения многих заболеваний, в основном ЖКТ. В последнее время в ряде работ (Колесников О.Л. и др., 2002; Королев Ю.Н., 1998; Полушина Н.Д., Фролков В.К., 1990; Хинчагов Б.П. и др., 1998; Шепотиновский В.И. и др., 1989) отмечается не только воздействие минеральной воды на нормализацию и улучшение функциональной деятельности желудка. Также отражается ее влияние на изменение активности гастроэнтеропанкреатической системы (ГЭП) и общего гормонального фона, проявляющегося в увеличении уровня серотонина, инсулина, опиоидов, глюкагона, гастрин в крови, что может говорить о повышении резистентности организма не только к действию язвенных факторов, но и проявлению общего профилактического эффекта, который далеко выходит за рамки пищеварительной системы (Картазаева В.А., 1994; Королев Ю.Н., 1998; Полушина Н.Д., 1991; Полушина Н.Д. и др., 1994; Полушина Н.Д., Фролков В.К., 1990).

Имеется лишь одна работа (Колесников О.Л. и др., 2001, 2002) о возможности минеральной воды ограничивать стресс-реакцию организма, отменяя гематологические проявления стресса. Абсолютно отсутствует информация о предполагаемом реабилитирующем и/или протекторном влиянии минеральных вод на функции желудка при стрессорном воздействии. Поэтому встал вопрос о выяснении возможностей ограничения и/или предотвращения развития стрессорных функциональных отклонений желудка при действии минеральной воды озера Шира Хакасии.

Возможно, что роль регулирующего агента в действии минеральной воды играет структура воды, которая в свою очередь зависит от количества и характера растворенных веществ. Последние, взаимодействуя с молекулами  $H_2O$ , образуют некий структурно-функциональный конгломерат, обладающий универсальными физиологическими и лечебными действиями на клетки, ткани, органы и их системы (Василенко Ю.К., 1964, 1967; Улащик В.С., 2002).

Природное происхождение и обилие действующих начал *минеральной воды*

предполагает поливалентное действие на организм (Аксиненко С.Г., 2002; Выгоднер Е.Б., 1987). Ионы, входящие в состав минеральной воды, могут “работать” как по одиночке, так и в комплексе. Действие ингредиента отличается от суммарного действия многих ингредиентов, так как минеральная вода есть комплекс из входящих в нее различных анионов и катионов, макро- и микроэлементов, других ее составляющих. Суммарно это не механически сложенная сумма химических компонентов, а суммация раздражений бальнеологического фактора, так как действие солей может проявляться антагонистически и синергически (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998; Василенко Ю.К., 1964; Выгоднер Е.Б., 1987).

*Минеральная вода* является фактором многокомпонентным, и при ее воздействии возникают многочисленные интерференции, взаимопотенцирующие и взаимоингибирующие влияния, и конечный эффект проявляется как сумма многих опосредованных реакций (Выгоднер Е.Б., 1987; Шварц В.Я., 1991; Шварц В.Я., Фролков В.К., 1990). Она вызывает целый каскад реакций в пищеварительной системе, осуществляющихся через посредство невро-адренало-холинергических и невро-гипофизарно-кортикоидных функций ЦНС (Береславцев П.Е., 1965). Параллельно с изменением деятельности органов пищеварения изменяется секреция многих гастроинтестинальных гормонов и реактивность элементов АПУД-системы, которые вызывают не только местные, но и системные эффекты (Шварц В.Я., 1989; Полушина Н.Д., Фролков В.К., 1990; Адилов В.Б., Давыдова О.Б., 1997).

Результаты проведенного нами эксперимента выявили заметное стимулирующее влияние *при разовом и курсовом введении минеральной воды озера Шира* на процесс слизиобразования и угнетающее действие на проявление агрессивных факторов желудочного сока относительно соответствующих контролей.

*Разовое введение минеральной воды* приводило к угнетению секреторного процесса, выражающегося в уменьшении активности ионов водорода на 43,56 % и гидролитического потенциала желудочного сока на 27,80 %, угнетении экскреторного процесса в желудке на 37,78 %. *Курсовой прием минеральной воды* способствовал статистически значимому повышению протеолитической актив-

ности на 31,78 % на фоне увеличения объема желудочного сока на 24,02 %. Минеральная вода обоих условий введения заметно усиливала защитную функцию желудка, проявляющуюся в увеличении количества видимой слизи на 46,53 % и 69,58 %, концентрации фукозы в ней на 20 % и 32,97 % и в желудочном соке на 47,56 % и 53,77 % соответственно для разового и курсового введения.

Хлорид натрия является сильным раздражителем слизистых оболочек, усиливает секрецию пищеварительных соков (Филимонов Р.М., Петропавловская Л.В., 1990; Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997). Слизистая антрально-дуоденального отдела является основным местом сосредоточения эндокринных клеток, выделяющих гастроинтестинальные гормоны. Здесь, рядом с гастриновыми, расположены А-, Д- клетки, выделяющие, соответственно, энтероглюкагон, соматостатин, обладающие свойствами гастронов, которые тормозят стимулированную гастрином и/или гистамином секрецию соляной кислоты (Мыш В.Г., 1987; Перченко В.П. и др., 1991; Смирнов К.В., 1994; Black R.E., 2001; Black J.W., Shankley N.P., 1987). Концентрация свободных ионов создает оптимальные условия для действия фермента, влияет на степень ионизации субстрата, на конформацию белковой молекулы. Те механизмы, которые лежат в основе выделения соляной кислоты, участвуют и в активации протеолитически активных ферментов.

Хочется отметить, что курсовое введение минеральной воды оказывает большее стимулирующее влияние на слизеобразование как относительно соответствующего контроля с водопроводной водой, так и относительно разового приема минеральной воды. По данным Коротько Г.Ф. (1974), об уровне секреции слизи можно судить по концентрации фукозы в желудочном содержимом.

Компоненты минеральной воды участвуют в усилении микроциркуляции слизистой гастродуоденальной системы, в результате активизируется трофическая функция желудка (Кузнецов Б.Г. и др., 1986). Возможно, минеральная вода способствует повышению активности ППЕ<sub>2</sub>, который ведет к структурным перестройкам секреторного аппарата мукоидных клеток, демонстрирующих усиление выделения слизи в полость желудка (Кривова Н.А. и др., 1995).

После всасывания и поступления минеральной воды в лимфатическую,

кровеносную системы в верхних отделах кишечника, происходит раздражение нервных окончаний кровеносных сосудов, обогащение компонентами внутренней среды организма. В результате минеральная вода своим химическим составом, физическими и химическими свойствами оказывает на различные органы и системы сложное воздействие, которое реализуется единым нейрогуморальным путем (Шеметило И.Г., Воробьев М.Г., 1982; Улащик В.С., 1994). Организм на принятие минеральной воды отвечает как общими неспецифическими, так и специфическими реакциями, характерными только для данного типа воды.

*Таким образом, минеральная вода* оказывает нормализующее, реабилитирующее и протекторное действия на слизистую оболочку желудка в физиологических условиях в зависимости от условий ее введения (разового и курсового), вызывая изменение соотношения агрессивных и защитных факторов желудочного сока в сторону усиления последних. Наблюдаемый эффект минеральной воды может оказаться незаменимым в условиях стресса, когда усиливается действие кислото-пептического фактора и ослабляется слизиобразующая функция желудка.

*Стресс-реакция*, являющаяся важным звеном в адаптационном процессе организма к изменяющимся условиям среды, при чрезмерной интенсивности и длительности становится разрушительной силой, изменяющей процессы секреции желудочных желез, приводит к язвенному поражению желудка (Заводская И.С., Морева Е.В., 1981, 1987; Комаров Ф.И. и др., 1984; Филаретова Л.П., 1995).

Применяемая в эксперименте модель длительного и непрерывного 18-часового иммобилизационного стресса (ИС) является многокомпонентным стрессирующим фактором, включающим гипокинезию и изоляцию, голод и эмоциональное напряжение. Эта модель стресса проявляется значительными перестройками гомеостаза, приводящими к изменению нейро-гуморальных механизмов регуляции висцеральных систем.

Селье Г. (1960) указывал, что во всякого рода стрессорных реакциях первый ее период является своеобразной попыткой приспособиться к изменившимся условиям среды. Этот период характеризуется своеобразной волной кортикостероидов (КС), в которой наибольший процент падает на долю глюкокортикоидов,

также изменениями со стороны системы крови (нейтрофильный лейкоцитоз, эозино- и лимфопения). По мнению ряда авторов, изменения вышеуказанных показателей является наиболее прямым и точным индикатором состояния “стресс” (Гольдберг Е.Д. и др., 1990, 1996; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Колесникова Л.А., Оськина И.Н., 2003; Квакин Е.Б. и др., 1983; Юшков Б.Г. и др., 1999). Так, *18-часовой ИС* приводил к статистически значимому увеличению *уровня 11-ОКС* на 150,28 % в плазме и количества лейкоцитов на 92,40 %, также к изменениям в периферической крови, соответствующие комплексу реакций, описанных в вышеперечисленных работах.

*Стресс* оказал значительное влияние на изменение показателей желудочной секреции. *ИС с разовым введением водопроводной воды* способствовал статистически значимому уменьшению объема желудочного сока на 31,32 %, увеличению концентрации фукозы в слизи на 68 % и в желудочном соке на 49,39 %. А *ИС с курсовым введением водопроводной воды* приводил к статистически значимому увеличению объема желудочного сока на 26,95 %, угнетению секреции слизи, выражающейся в статистически значимом уменьшении объема слизи на 43,01 %, концентрации фукозы в ней на 32,97 % и в желудочном соке на 22,64 %; статистически значимо уменьшалась экскреция эндогенного аммиака в желудочном соке на 41,65 %. ИС при обоих условиях введения водопроводной воды способствовал усилению кислото-пептического фактора, при котором статистически значимо увеличивались активность ионов водорода на 29,45 % и 61,58 % и протеолитическая активность желудочного сока на 31,60 % и 29,73 % соответственно.

Желудочная секреция запускается и поддерживается через нервные, гуморальные и гормональные каналы. В условиях ИС возрастает роль симпатической нервной системы (СНС) в регуляции секреторной деятельности желудка. Изменяя баланс катехоламинов (КА) в тканях, СНС способствует восстановлению энергетического и пластического материала, израсходованного во время работы секреторных клеток, осуществляя при этом адаптационно-трофическую функцию (Шостаковская И.В., 1983, 1986).

Через  $\beta$ -адренорецепторы с помощью адреналина СНС реализует свой

стимулирующий эффект на гастринное звено в регуляции кислотообразования (Гриднева В.И., 1990, 1997; Климов П.К., 1983, 1986; Коротько Г.Ф., 1980, 1987; Voige N. et al., 1984; Jahrlut I. et al., 1981), но уменьшает кровоток и ухудшает кровоснабжение слизистой желудка, благодаря вазоконстрикторному эффекту КА, также нивелируется стимулирующее влияние на деятельность главных клеток фундальных желез. Через  $\alpha$ -адренорецепторы осуществляется стимулирующее влияние СНС на эпителиальные клетки, усиливающие синтез и накопление мукоидного секрета (Косенко А.Ф., Коршак А.А., 1986; Губкин В.А., Фицайло Ю.В., 1986; Daly M., 1984).

Имеются сведения об участии глюкокортикоидов и АКТГ (через обмен белков) в регуляции протеолитической активности желудочного сока (Гребенев А.Л., Шептулин А.А., 1995; Коротько Г.Ф., 1971, 1980, 1984), синтезе и выделении мукополисахаридов и гликопротеинов в желудке, изменяя при этом скорость секреции и состав желудочной слизи (Гриднева В.И., 1983, 1990; Таиров М.М. и др., 1984). Стресс нарушает защитный барьер, уменьшая секрецию бикарбонатов (Garg G.P. et al., 1990), гиперкортицизм ухудшает качественный состав продуцируемой слизи, снижая содержание в ней фукозы и сиаловых кислот (Бергер Э.Н., 1980). 11-ОКС приводит к угнетению синтеза гексозаминов, к уменьшению глюкозамингликанов (ГАГ) (Шараев П.Н. и др., 1989), наблюдается усиление процесса распада в обмене сиалогликопротеинов (СГП) желудка (Лекомцев И.В., 2000), что, в общем, проявляется угнетением слизиобразования. В результате ухудшения кровоснабжения слизистой оболочки желудка под действием КА и КС уменьшается концентрация эндогенного аммиака (Филаретов А.А. и др., 1994; Шепотиновский В.И. и др., 1989), поскольку экскреция более зависима от кровотока (Гриднева В.И., 1994, 1996, 1997).

Далее рассматривалось влияние *минеральной воды разового и курсового введения при стрессе* на функциональную активность желудка. Поскольку есть предположение на основе литературных и собственных экспериментальных данных о том, что, действуя непосредственно на слизистую желудка ионами минеральной воды, а так же опосредованно после ее всасывания в кровь, она может уменьшать

агрессивные факторы желудочного секрета, увеличивать защитные, изменяя работу почти всех органов и систем организма, возможно стимулируя СЛС.

*Минеральная вода после ИС* относительно стресса приводила к статистически значимому уменьшению активности ионов водорода на 39,55 %, протеолитической активности на 23,32 %, концентрации фукозы в слизи на 38,10 % и желудочном соке на 29,27 % на фоне увеличения объема желудочного сока на 60,30 %, возвращая значения данных показателей к контрольному уровню (лишь кислотность желудочного сока меньше на 21,27 % относительно контроля).

*Курсовое введение минеральной воды до ИС* относительно стресса способствовало статистически значимому увеличению объема желудочного сока на 19,97 % (относительно соответствующего контроля выше на 52,30 %), усилению защитной функции желудка, проявляющуюся в статистически значимом увеличении объема слизи на 186,81 %, концентрации фукозы в ней на 154,05 % и желудочном соке на 162,20 % (относительно контроля значения выше на 63,46 %, 70,27 % и 102,83 % соответственно), усилению экскреции эндогенного аммиака в полость желудка на 23,91 % (но меньше на 27,70 % относительно контроля). Минеральная вода курсового введения до ИС приводила к угнетению агрессивного фактора желудочного сока, при котором активность ионов водорода и протеолитическая активность были статистически значимо снижены на 30,96 % и 27,10 % соответственно.

*Механизм действия минеральной воды при ИС на процессы секреции в желудке* представлен на рисунках 22 и 23. Благодаря каким минеральным элементам, воздействуя местно и опосредованно через различные нервные, гуморальные и гормональные процессы в организме, ширинская вода оказывает свое адаптационно-протекторное действие на функциональную активность желудка, поясним ниже.

Минеральные элементы местно действуют на секреторные процессы, протекающие в полости желудка.  $K^+$ ,  $Na^+$ , органические вещества, находящиеся в минеральной воде усиливают тонус и перистальтику ЖКТ, в результате чего усиливается сокоотделение. Антрально-дуоденальная слизистая – основной ис-

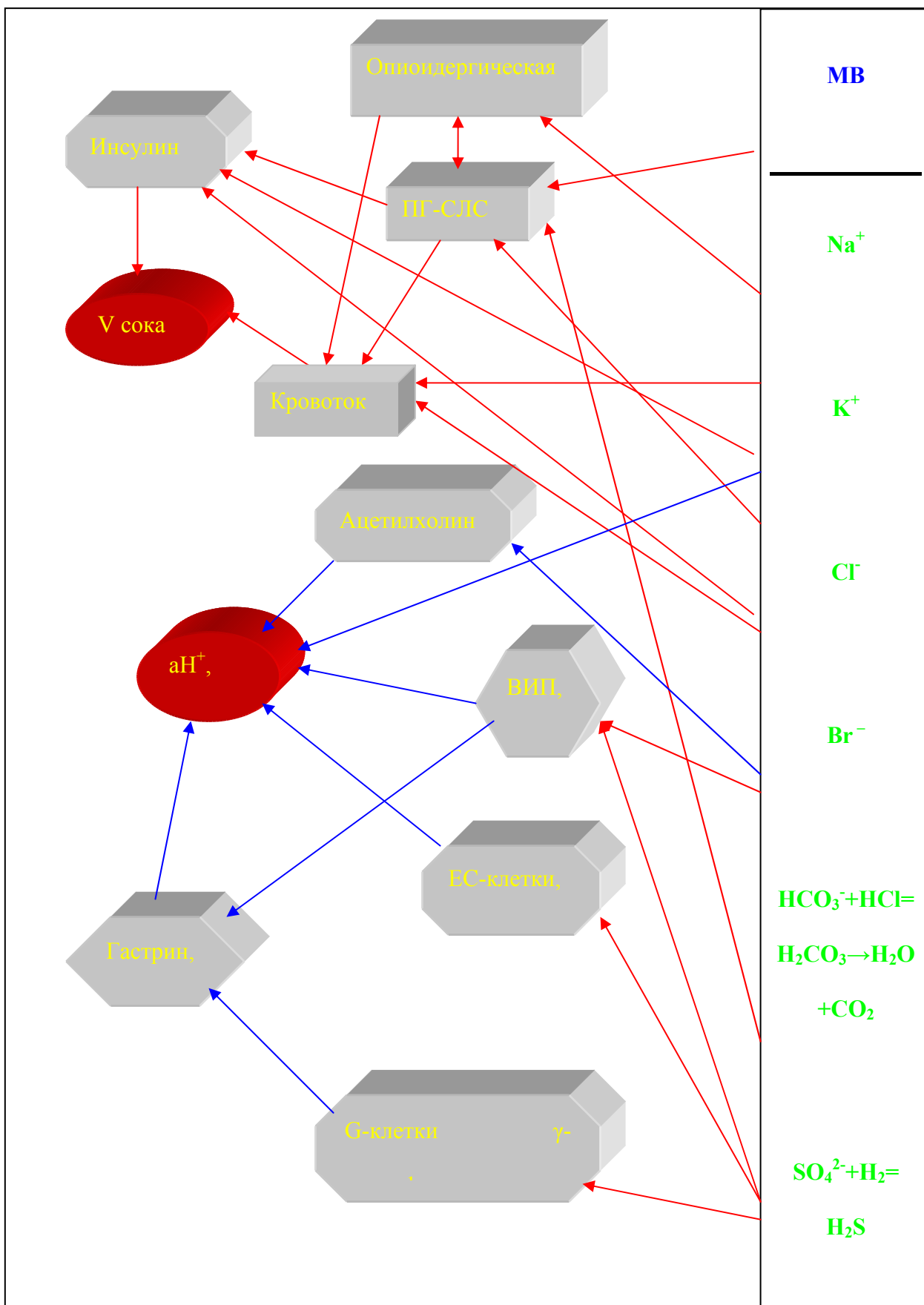


Рисунок 22 – Механизм действия минеральной воды (МВ) при иммобилизационном стрессе (ИС) на процессы секреции желудка

→ стимулирующее влияние

→ ингибирующее влияние



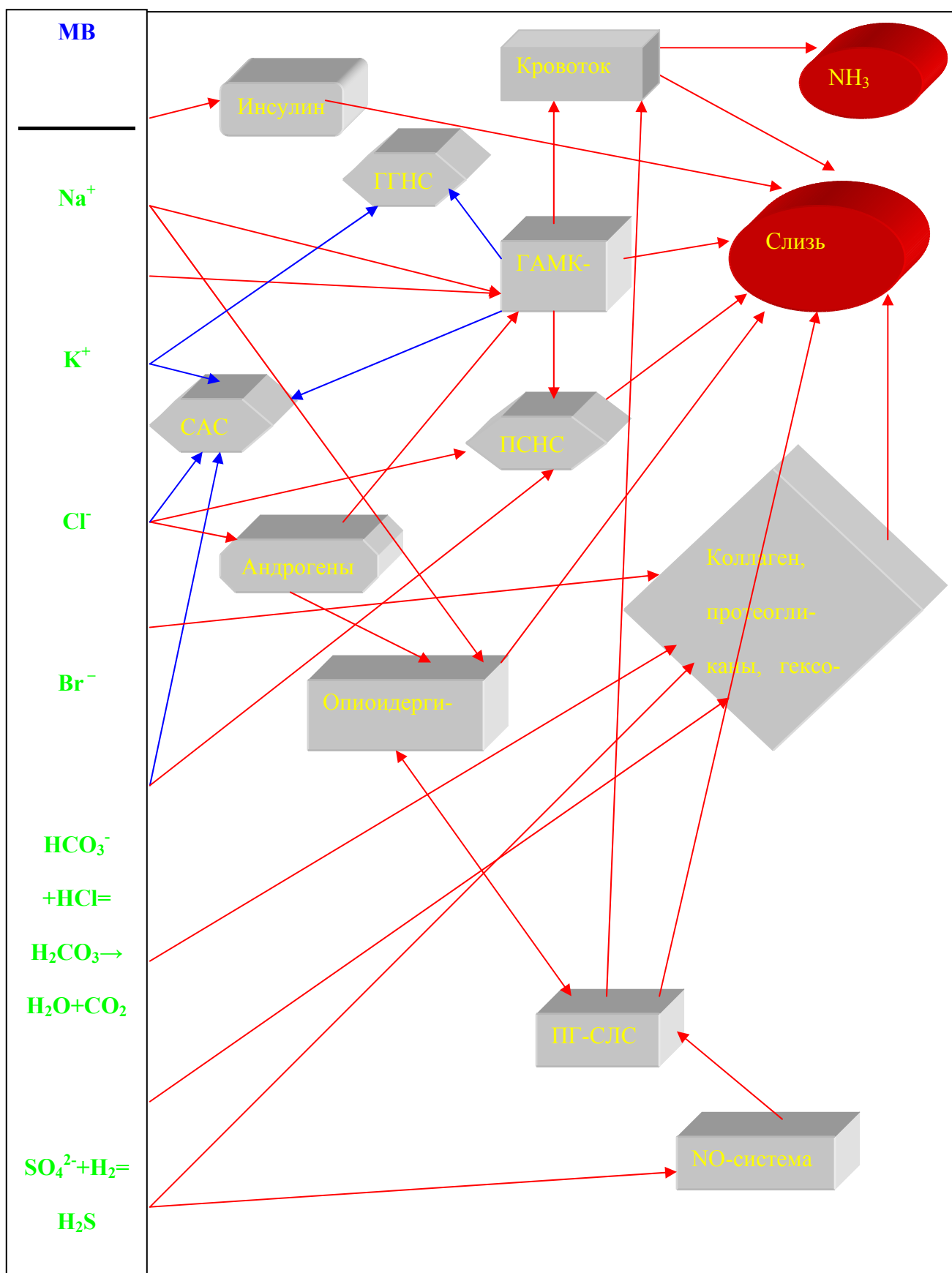


Рисунок 23 – Механизм действия минеральной воды (МВ) при иммобилизационном стрессе (ИС) на процессы секреции желудочной слизи и экскреции эндогенного аммиака

→ стимулирующее влияние

→ ингибирующее влияние

точник эндокринных клеток, выделяющих гастроинтестинальные гормоны, ко-

торые, вероятно, способствуют увеличению желудочного сока (Перченко В.П. и др., 1991). Такие ионы, как  $\text{SO}_2^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  через механизм “трансмнерализации” влияют на обмен веществ и тонус вегетативной нервной системы, происходит изменение энзиматических и гормональных процессов.

*Минеральная вода разового и курсового введения при ИС* приводила к статистически значимому уменьшению уровня кортикостероидов в плазме крови на 46,84 % и 57,42 % соответственно, возвращая значение 11-ОКС почти контрольному уровню. Минеральная вода при стрессе практически полностью отменяла развитие гематологических проявлений стресс-реакции, статистически значимо снижая общее число лейкоцитов в среднем на 27 %, количество нейтрофилов и повышая число лимфоцитов, восстанавливая исходную картину крови, характерную для нормальных физиологических условий. Это дает основание предположить об ингибирующем влиянии минеральной воды на одно или несколько звеньев ГГНС или ограничения симпато-адреналовой; возможна активация центральных СЛС. Все это приводит к ограничению индуцированной стрессом активации глюкокортикоидной функции надпочечников.

Многие элементы минеральной воды, такие, как,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , являясь кофакторами, активируют ферментативные процессы.  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в своей совокупности, а также углекислота ( $\text{HCO}_3^-$ ) в сочетании с  $\text{CO}_2$  будут приводить к активации тканевой простагландиновой стресс-лимитирующей системы (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998; Фавье М., Хининджер-Фавье И., 2002).

$\text{H}_2\text{S}$  (хоть и не присутствует в данной минеральной воде, но образуется в толстом кишечнике, где сульфаты незначительно всасываются и частично соединяются с находящимся там водородом), уменьшая аффинность рецепторов к лигандам, вызывает синтез биологически активных веществ (цитокинов, простагландинов, брадикининов) (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998). Простагландин  $\text{E}_2$  способствует нормализации гомеостаза за счет активного включения в регуляцию механизмов периферического кровотока, являясь сильным вазодилататором (Хорева С.А., Медведев М.А., 1993). С увеличением кровотока связано усиление сокоотделения и слизиобразования в полости желудка.

Увеличение количества ПГ происходит под влиянием  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ , содержащихся в минеральной воде. ПГ может воздействовать на гастриновые, париетальные и слизистые клетки, а результаты зависят от преобладания выходного фактора: антисекреторного, стимулирующего секрецию слизи и бикарбонатов или гормонального ответа (Ткаченко Е.В. и др., 2002; Хорева С.А., Медведев М.А., 1993; Филаретов А.А. и др., 1984). Таким образом, активация ПГ СЛС приводит к угнетению кислотообразования в желудке, и как следствие, пептической активности желудочного сока, к усилению слизиобразования.

$\text{Mg}^{2+}$  регулирует холинергическую синаптическую передачу нервных импульсов через активность холинэстеразы.  $\text{K}^+$  участвует в процессах реполяризации нервных волокон (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998). Эти ионы в совокупности приводят к торможению активности симпато-адреналовой системы в условиях стресса, снимая гиперполяризацию мембран симпатических волокон, активируя парасимпатическую нервную систему, снимая симпатическое влияние на угнетение объема секреции в желудке.

$\text{H}_2\text{S}$  восстанавливает нормальное соотношение тормозно-возбудительных процессов в коре головного мозга. Под влиянием диоксида углерода снижаются гиперсимпатикотонические (возникающие при ИС) и повышаются парасимпатические влияния на периферические органы (Антонюк М.В. и др., 1996). Это приводит к ограничению гиперфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звена, к уменьшению уровня 11-ОКС в плазме крови и предотвращению развития стресса.

Важное значение в этом процессе имеют ионы брома ( $\text{Br}^-$ ), находящиеся в минеральной воде, которые изменяют соотношение тормозно-возбудительных процессов в коре головного мозга в сторону усиления торможения (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998; Popova N.K., Koryakina L.A., 1981).

Ионы хлора, находящиеся в минеральной воде, будут активировать рецепторный комплекс ГАМК через хлорные каналы. За счет реполяризующего тока  $\text{Cl}^-$  происходит гиперполяризация мембраны и активация ГАМК<sub>B</sub> рецепторов, что ведет к инактивации  $\text{Ca}^{2+}$  каналов (McBurney R.N., 1984; Simmonds M.A., 1984). Следствием этих изменений является временная потеря клеткой способ-

ности возбуждаться, то есть ингибирование ее активности. Этот механизм лежит в основе тормозного действия ГАМК, следствием которого является угнетение стресс-реакции, связанной с ингибированием выброса рилизинг-фактора АКТГ, уменьшение активации глюкокортикостероидов надпочечниками. При этом происходит усиление ингибиторного контроля нисходящих нервных влияний на все органы и системы, в том числе и на желудок (Меерсон Ф.З. и др., 1987; Notelson В.Н., 1985). Учитывая то, что ГАМК-ергическая система широко представлена в периферических органах, в частности, ЖКТ (Павлова В.И., 1990; Kleinrok А., Kilbinger Н., 1983), можно полагать, что ее активация через минеральные элементы вводимой воды будет приводить к блокаде выброса норадреналина из периферических нервных окончаний и, следовательно, предупреждать стрессорные повреждения органов, в частности приводя значения показателей функциональной активности желудка к контролю.

Ион калия, находящийся в минеральной воде, приводит к ускоренному высвобождению  $\beta$ -эндорфина из синапсом гипоталамуса и клеток мозга при деполаризации мембран, а также энкефалинов, которые, оказывают тормозный эффект на систему катехоламинов (Тигранян Р.А., 1987; Al-Damluji S. et al., 1990), ацетилхолина и активирующий – в отношении серотонина (Клуша В.Е., 1984). Опиоиды уменьшают аденилатциклазную активность и уровень цАМФ (Слепушкин В.Д. и др., 1988). Снижение активности системы цАМФ противоположны эффекту АКТГ и других пептидов и может объяснить тормозное действие опиоидов на физиологические процессы, увеличивая объем желудочного сока и слизи.

Минеральная вода оказывает воздействие на специфическую регуляторную систему органов пищеварения – гастроэнтеропанкреатическую, также на ГГНС и систему эндогенных опиатов (СЭО) – неспецифические регуляторные системы (Бабов К.Д. и др., 2002; Полушина Н.Д., 1991). Элементы ГЭП, такие, как глюкагон, гастрин, инсулин, с большим постоянством вовлекаются в формирование гормонального ансамбля при действии минеральной воды, происходит увеличение их концентрации наряду с активацией выброса  $\beta$ -эндорфина, мет- и лейэнкефалина (Бабов К.Д. и др., 2002; Колесников О.Л. и др., 2002; Полушина

Н.Д., 1991; Хинчагов Б.П. и др., 1998; Шепотиновский В.И. и др., 1989). Известно также об участии опиоидергических процессов в регуляции кровообращения, нормализации кровотока в слизистой через опиатные рецепторы, расположенные в кровеносных сосудах подслизистого сплетения (Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., 1987; Лишманов Ю.Б., 1988). В результате этих влияний усиливается выделение количества слизи и желудочного сока в полость желудка.

Такие элементы, как  $\text{Br}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{CO}_2$ , способны увеличивать уровень опиатов в организме через нормализацию тормозно-возбудимых процессов нервной системы, которые, блокируя пресинаптическое выделение холинергическими вольфами ацетилхолина и уменьшая секрецию гастрина, воздействуют на обкладочные, главные G-клетки слизистой желудка (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998; Хинчагов Б.П. и др., 1998). Таким образом, снижается интенсивность холинергических влияний, усиливающихся в ходе стресс-реакции (Меерсон Ф.З., 1981). В результате кислото-пептический фактор ингибируется.

$\text{CO}_2$  уменьшает аффинность адренорецепторов и M-холинорецепторов к катехоламинам и ацетилхолину, уменьшая тем самым активность кислотно-пептического фактора. Такие ионы, как  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{CO}_2$ , усиливают холинергическую передачу, угнетают симпатические и увеличивают парасимпатические влияния на сосуды, что угнетает активность САС и восстанавливает кровоток в слизистой желудка, в результате чего происходит усиление слизиобразования.

Как известно, при повторяющихся стрессорных воздействиях в организме включаются системы, ограничивающие стресс-реакцию (Меерсон Ф.З., 1985, 1986, 2001; Меерсон Ф.З. и др., 1984; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988).

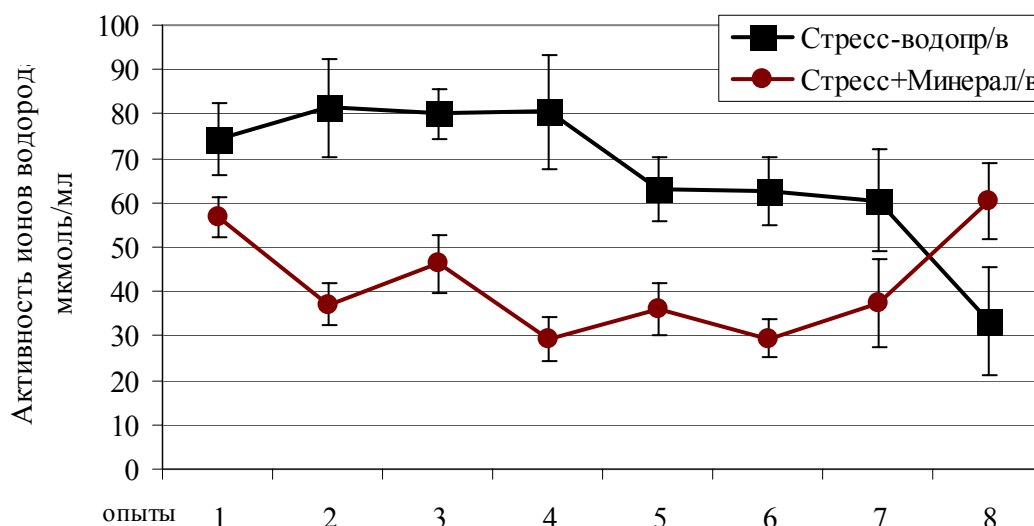
Для системы нейрогуморальной регуляции это важно, что с активацией адренергической системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой происходит мобилизация гормонов *стресс-лимитирующей системы*. В условиях прочного приспособительного процесса СЛС ограничивают активность адренергических воздействий и мобилизуют в дальнейшем организм на восстановление затраченного энергетического материала. Причем второй этап функционального регулирования со стороны стресс-лимитирующих гормонов и других

биологических регуляторов важен не меньше, чем их функция ограничения реактивности адренергического и гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса (Меерсон Ф.З., 1981, 1985, 1986; Хорева С.А., Медведев М.А., 1993).

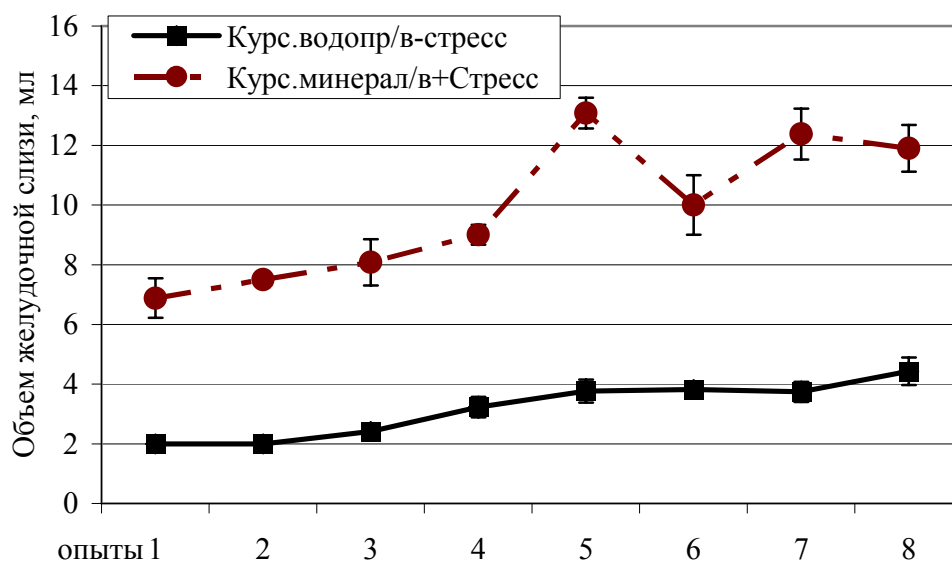
Так, на рисунке 24 (А) видно, что с начала проведения серии опытов с ИС при разовом приеме водопроводной воды происходит закономерное уменьшение активности ионов водорода с 4-го опыта проведения эксперимента до 8-го (значения 1, 2, 3, 4-опытов статистически значимо выше, чем 5, 6, 7, 8-го;  $p = 0,001$ ). Это говорит о том, что после четырех повторяющихся опытов с ИС, включаются центральные и периферические СЛС, играющие роль в ограничении развития стресса, что проявляется уменьшением активности ионов водорода к концу эксперимента. Минеральная вода, введенная в желудок собак после ИС, сразу же через входящие в ее состав компоненты, активирует СЛС, что проявляется в статистически значимом уменьшении кислотности с 1-го по 7-ой опыт проведения эксперимента относительно соответствующих опытов со стрессом.

На рисунке 24 (В) наблюдается постепенное включение СЛС, выражающееся в повышении объема желудочной слизи, примерно с 4-го опыта от начала проведения эксперимента с ИС. Курсовое введение минеральной воды до ИС приводило к активации СЛС, которые способствовали предотвращению стрессорного повреждения желудка, так как статистически значимое повышение слизиобразования отмечается в каждом из опытов относительно соответствующих опытов с ИС.

Возможно, ионы минеральной воды действуют на железы, продуцирующие сульфатированные глюкозамингликаны, что выражается в увеличении уровня фукозы в желудочном секрете (Кривобоков Н.Г., 1982). Есть данные, что микроэлементы ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ), содержащиеся в ширинской воде, стимулируют синтез гексоз и аминокислот, идущих на продукцию слизи (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998; Печенникова Е.Б. и др., 1987).  $\text{H}_2\text{S}$  включается в метаболизм мукополисахаридов и  $\alpha$ -гликопротеидов (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998). Мартинсон Э.Э. и Виллако Л.А. (1962) говорят о возможности использования эндогенного аммиака в качестве источника аминокислота в синтезе азотис-



A



B

Рисунок 24 - Изменения активности ионов водорода (мкмоль/мл) при разовом введении минеральной воды после ИС (A) и объема желудочной слизи (мл) при курсовом приеме минеральной воды до ИС (B) относительно стресса в течение всего экспериментального времени (с 1-го по 8-ой опыты)

**Примечание.** \*\*\* - достоверность различий при  $p < 0,001$  (\*\* - при  $0,001 < p < 0,01$ ; \* - при  $0,01 < p < 0,05$ )

тых компонентов мукопротеидов слизи – гексозаминов и сиаловых кислот.

Вероятно,  $\text{Na}^+$ , гидрокарбонаты влияют на скорость выделения гастрина, который активизирует трофическую функцию слизистой, выражающейся в повышении выделения слизи (Смирнов-Каменский Е.А. и др., 1968).  $\text{Na}^+$  меняет всасывание и инициирует секрецию интестинальных гормонов с инсулиноподобным эффектом (Полушина Н.Д., Фролков В.Я., 1990; Шварц В.Я., Фролков

В.К., 1990). ПГЕ<sub>2</sub>, синтез которого увеличивается под действием Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, находящихся в минеральной воде, способствует структурным перестройкам секреторного аппарата мукоидных клеток, демонстрирующих усиление выделения слизи в полость желудка. Влияние ПГЕ<sub>2</sub> связано с синтезом белка. Простагландин увеличивает скорость внедрения галактозы и глюкозамина в мукоидные клетки, влияет на гликозилирование полипептидного пула гликопротеидов (Кривова Н.А. и др., 1995; Helander H.F., 1981; Robert A., 1979). Восстановление нормального кровотока посредством ПГ и минеральных элементов (Br<sup>-</sup>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Mg<sup>2+</sup>) ширинской воды, которые снимают вазоконстрикторное влияние кортикостероидов и симпато-адреналовой системы (САС), приводит к усилению регенеративных процессов в слизистой и увеличению слизиобразования после курсового введения минеральной воды до ИС относительно стрессорного воздействия.

Cu<sup>2+</sup>, находящийся в минеральной воде, способствует нормальному синтезу различных производных соединительной ткани, коллагена и протеогликанов, в том числе и в слизистой желудка, в результате усиливается репаративная способность и выделение слизи (Адилбекова А., 2002). Таким образом, действие минеральных элементов через активацию СЛС и усиление активности биосинтетических процессов можно расценить как анаболическое, в противовес катаболическому стрессорному влиянию. Это ограничивает стресс-реакцию путем изменения кровоснабжения в слизистой и ферментативных процессов, проявляющихся нормализацией секреции в желудке.

Возможно, при действии минеральных элементов вводимой воды на ЕС-клетки ЖКТ происходит выделение серотонина, который тормозит желудочное кислотообразование, стимулирует секрецию слизи и влияет на качественный ее состав. При этом происходит не только увеличение резервов серотонинпродуцирующих клеток кишечника, но и повышение их чувствительности к действию минеральной воды (Полушина Н.Д., 1993; Полушина Н.Д. и др., 1994).

СО<sub>2</sub>, образующийся в результате взаимодействия гидрокарбонатных ионов с хлористоводородной кислотой и, таким образом, поступающий в течение 10 дней



в организм, способен стимулировать андрогенную функцию надпочечников (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998). В подавление андрогенами стресс-реакции вовлечены центральные  $\beta$ -адренергические рецепторы, опиатные и адреноректорикотропные структуры регуляции реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреноректорикотропной системы (ГГАКС), отражающие величину ответа на стрессирующее воздействие. В качестве стресс-лимитирующих влияний могут проявляться анаболические эффекты дегидроэпиандростерона (ДЭА) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС), которые направлены на восстановление пластических процессов. Данные эффекты ДЭА и ДЭАС способствуют оптимизации адаптогенного процесса, оказывая влияние в ЦНС через ГАМК-ергические и опиатные механизмы (Виноградов В.В., 1998; Обут Т.А., 1997, 2001). В результате улучшается кровоток в слизистой, усиливается выделение слизи.

Литературные источники (Лада Е.В. и др., 1991) свидетельствуют, что минеральная вода озера Шира обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Под влиянием минеральной воды происходит активация не только ферментной антиоксидантной защиты, проявляющейся увеличением концентрации  $\alpha$ -токоферола, но и активация ферментативного процесса ограничения ПОЛ. Медь и цинк, находящиеся в минеральной воде, участвуют в защите против свободных радикалов, поскольку определяют активность медь- и цинкзависимой супероксиддисмутазы (Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1997, 1998; Печеникова Е.В. и др., 1997; Фавье М., Хининджер-Фавье И., 2002; Black R. E., 2001). Их антиоксидантное действие направлено на утилизацию активных форм  $O_2$  и липопероксидов (Ланкин В.З. и др., 2001; Смагина И.В. и др., 2002; Сторожук П.Г. и др., 2002).

Проявляя анаболический эффект,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $CO_2$  усиливают синтез белка, доступность кислорода к тканям и образование АТФ, последний нужен для работы NO-синтазы (Пшеникова М.Г. и др., 1999, 2001). Для увеличения продукции оксида азота (NO) необходимы доноры электронов, в качестве которых могут выступать  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  ( $Fe^{3+}$ ),  $Al^{3+}$ ,  $Li^+$ , находящиеся в минеральной воде, а также для активности ферментов и нормального протекания реакций. NO вовле-

чен в активацию экспрессии антиоксидантных ферментов и стимулирует синтез простагландинов, которые обеспечивают антистрессорные эффекты адаптации. В отношении желудка это проявляется увеличением секреции слизи, желудочного сока и уменьшением активности кислотно-пептический фактора (Маленюк Е.Б. и др., 1998; Петракова Г.М. и др., 2002; Пшенникова М.Г. и др., 1999, 2001).

В механизме *эксекреции* ведущую роль играют кровоснабжение слизистой оболочки и секреция желудком слизистого секрета (Гриднева В.И., 1994). Усиление кровотока в слизистой происходит за счет активации простагландинов и анаболических процессов, снятия вазоконстрикторного влияния КА и КС благодаря минеральным компонентам ширинской воды. Поэтому наблюдаем увеличение концентрации эндогенного аммиака в желудочном соке под влиянием курсового введения минеральной воды до ИС относительно стрессорного воздействия.

*Таким образом*, полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что *при действии минеральной воды на фоне стресса* имеющая место реакция желудка, проявляющаяся нормализацией защитных и уменьшением агрессивных факторов желудочного сока, может быть интерпретирована как снижение негативных эффектов стрессорного воздействия, поскольку секреторная функция желудка возвращается к контрольному уровню. Это способствует повышению резистентности слизистой оболочки посредством воздействия минеральных элементов на секреторный процесс в желудке и активации стресс-лимитирующих систем. Уменьшается концентрация 11-оксикортикостероидов в плазме, общее число лейкоцитов, количество нейтрофилов и повышается число лимфоцитов, тем самым восстанавливается исходная картина крови, характерная для нормальных физиологических условий. Реабилитирующий эффект минеральной воды после ИС объясним уменьшением кислотно-пептического фактора, нормализацией процессов слизиобразования и соковыделения.

*Курсовое введение минеральной воды до иммобилизационного стресса* не только нормализует секреторный процесс в желудке (как при разовом приеме минеральной воды после ИС), но и улучшает функциональную значимость данного органа в отношении адаптационно-протекторного влияния минераль-

ной воды к стрессорному воздействию, усиливая процессы слизиобразования и выделения желудочного сока, эндогенного аммиака в полость желудка, уменьшая активность кислото-пептического фактора. При этом снижается уровень 11-ОКС в плазме и число лейкоцитов периферической крови, что говорит не только о местном влиянии минеральной воды на секреторный процесс в желудке, но также о ее воздействии опосредованно на активацию центральных и периферических стресс-лимитирующих систем организма.

*Результаты* данного научного изыскания позволили утвердить, что *минеральная вода озера Шира при разовом и курсовом введениях относительно иммобилизационного стресса*, воздействуя местно на слизистую оболочку желудка, активность гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системы, а также на различные звенья ГГНС через находящиеся в ней минеральные элементы, способна предотвратить и уменьшить стрессорное повреждение висцеральных органов, в частности желудка. Нормализуются клеточный состав крови, уровень кортикостероидов в крови и функции желудка. Все частные проявления действия минеральной воды на функциональную активность желудка являются отражением наиболее общих неспецифических сдвигов в регуляторных системах, то есть они осуществляют неспецифическую защиту через активацию периферических и центральных стресс-лимитирующих систем, лежащую в основе компенсаторно-приспособительных процессов и тем самым подтверждают свои адаптационно-реабилитирующие свойства на более глубоком уровне.

В заключение от всей души выражаю глубокую, искреннюю благодарность и признательность своему научному руководителю – заведующей кафедрой физиологии человека и животных Биолого-почвенного факультета Томского государственного университета, доктору биологических наук, профессору Гридневой Вере Ивановне, а также своим коллегам, принимавшим участие в выполнении отдельных фрагментов исследования по тематике диссертационной работы.

1. Введение минеральной воды озера Шира до и после иммобилизационного стресса (ИС) приводило к уменьшению уровня 11-оксикортикостероидов в плазме крови и изменению общего числа лейкоцитов и их отдельных морфологических форм относительно стресса в сторону контрольных значений: уменьшалось число лейкоцитов, нейтрофилов и увеличивалось количество лимфоцитов.

2. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вызываемая 18-часовым ИС на фоне курсового введения водопроводной воды в дозе 5 мл/кг температурой 21 °С, приводила к изменению соотношения агрессивных и защитных свойств желудочного сока в сторону преобладания первых: усиливался кислото-пептический фактор на фоне увеличения объема желудочного сока, угнетались слизеобразование и экскреция эндогенного аммиака в полость желудка. При ИС с разовым приемом водопроводной воды повышались активность ионов водорода и протеолитическая активность на фоне уменьшения объема желудочного сока и увеличения секреции слизи.

3. Минеральная вода озера Шира после иммобилизационного стресса снижала негативные эффекты стрессорного воздействия, что выражалось нормализацией защитных (увеличивался объем желудочного сока, уменьшалась концентрация фукозы в слизи и в желудочном соке) и угнетением агрессивных факторов желудочного сока (уменьшалась активность ионов водорода и пепсина) в нервную и желудочную фазы пищеварения, секреторная функция желудка возвращалась к контрольному уровню.

4. Курсовое введение минеральной воды озера Шира до иммобилизационного стресса не только нормализует секреторный процесс в желудке (как при разовом приеме минеральной воды после ИС), но и усиливает защитную функцию, проявляющуюся в увеличении количества желудочной слизи, концентрации фукозы в ней и в желудочном соке, а также в увеличении экскреции эндогенного аммиака в полость желудка и объема желудочного сока. При этом от-

мечается угнетение кислотности и протеолитической активности желудочного сока в обе фазы желудочного пищеварения.

5. Щелочная сульфатно-хлоридная натриево-магниевая вода озера Шира в разведении 1:1 минерализацией 9,2 г/л в дозе 5 мл/кг температурой 21 °С разового приема уменьшает активность ионов водорода, протеолитическую активность и концентрацию эндогенного аммиака в желудочном соке, а курсового – увеличивает объем желудочного сока и пептическую активность в желудочную фазу пищеварения. Введение минеральной воды заметно усиливало защитную функцию желудка, проявляющуюся в увеличении количества видимой слизи, концентрации фукозы в ней и желудочном соке, при курсовом приеме в 1,5 раза сильнее.

## Список использованной литературы

1. Адаптивные изменения активности антиоксидантных ферментов под влиянием интервальной гипоксической тренировки у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии / И.В. Смагина, Н.А. Кореньяк, Б.Я. Варшавский и др. // Тез докл. IV Съезда физиологов Сибири (СО РАМН, Ин-т физиологии, Новосибирское отд-ние Всероссийского физиологического об-ва им. И.П. Павлова). – Новосибирск, 2002. – С. 262 -263.
2. Адигезалова Ф.Я. О экскреторной и всасывательной функции желудка у больных хроническим гастритом при внутреннем применении минеральной воды Истису // Материалы второй межинститутской конференции по вопросам внутреннего применения минеральных вод. - Пятигорск, 1965. - С. 173-175.
3. Адилбекова А. Физиологические особенности микроэлементного обмена в условиях экологически неблагоприятного региона // Тез. докл. IV Съезда физиологов Сибири (СО РАМН, Ин-т физиологии, Новосибирское отд-ние Всероссийского физиологического об-ва им. И.П. Павлова). – Новосибирск, 2002. – С. 6.
4. Адиллов В.Б., Барабанов Л.Н., Берри И.Л. Месторождение минеральных вод, обзор их изученности в СССР и вопросы типизации // Гидрогеологические основы изучения месторождений минеральных вод. – М, 1983. – С. 5 - 25.
5. Адиллов В.Б., Давыдова О.Б. Минеральные воды Москвы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1997. - № 4. – С. 3 - 5.
6. Ажипа Я.И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. - М.: Наука, 1981. - С. 242 - 246.
7. Айдаралиев А.А. О некоторых механизмах адаптации и компенсации, способствующих повышению резистентности организма к экстремальным условиям // Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций в

экстремальных условиях / Тр. Зап.-Сиб. объединения физиологов, биохимиков и фармакологов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1977. – С. 5 – 7.

8. Аксёнова Т.А., Щербак В.А., Малежик Л.П. Эрозивно-язвенные поражения желудка при иммобилизационном стрессе // Тез. Докл. Международ. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем» - Санкт-Петербург, 1999. - С. 7.

9. Александров В.А. Классификация лечебных минеральных вод // Вопросы курортологии. – 1941. - № 3 - 4. – С. 17 - 21.

10. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. Молекулярная биология клетки. – М.: Мир, 1994. – Т.1. – 515 с.

11. Амиров Н.Ш., Антонов Д.В. Протеолитические ферменты слизистой желудка у собак // Физиол. журн. СССР. - 1983. - Т. 69, № 5. - С. 685 - 687.

12. Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. - М.: Наука, 1979. - С. 264 - 274.

13. Антонюк М.В., Иванов Е.М., Иванова И.Л. Ответная реакция организма на воздействие углекислой мышьяковистой воды в эксперименте // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1996. - № 4. – С. 24 – 27.

14. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стрессустойчивость человека. – СПб.: 1999. – 86 с.

15. Арнольд А.П. К вопросу о действии минеральной воды курорта «Озеро Шира» на желчевыделение и желчеобразование // Вопросы курортной климатологии, климатотерапии и изучения минеральных вод Сибири. – Томск, 1971. – С. 108 - 112.

16. Арнольд А.П. Курорт «Озеро Шира». – Абакан: Хак. отд-ние Красн. кн. изд-ва, 1965. – 250 с.

17. Аруин Л.И., Зверков И.В., Виноградов В.А. Гастроинтестинальные эндокринные клетки при метаплазии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки // Архив патологии. – Москва: Медицина, 1986. - № 8 – С. 34 - 40.

18. Арутюнян Р.А., Саакова Л.А., Саркисян Д.С. Влияние серотонина на теплосодержание; теплоотдачу и температурный гомеостаз организма // Докл. АН Арм. ССР. - 1989. - Т. 89, № 1.- С. 45 - 47.

19. Атякшина Д.А., Должанов А.Я., Ушаков И.Б. Крупноклеточные ядра гипоталамуса и вегетативное обеспечение адаптивных процессов при воздействии ионизирующего излучения // Тез. докл. Международ. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем» - С-Пб., 1999. - С. 30 – 31.
20. Ашмарин И.П. Элементы патологической физиологии и биохимии. – М.: МГУ, 1992. – 192 с.
21. Бабанов А.Г., Назаров В.И. Формирование закономерности адапционных механизмов к экстремальной среде обитания // Тез. 3-го Всероссийского симпозиума «Физиологические механизмы природных адаптации». - Иваново, 1999. - С. 7 - 8.
22. Баженов Ю.И., Баженова А.Ф. Адренергический контроль гомеостатических функций при сложных формах адаптации // Тез. Докл. Международ. конф. «Адаптация организма к природным и экосоциальным условиям среды» - Магадан, 1998. - 4.2. - С. 8 – 9.
23. Бакурадзе А.Н. Дальнейшее изучение механизма действия перорального приема минеральных вод на работу органов пищеварения // Материалы второй межинститутской конференции по вопросам внутреннего применения минеральных вод. - Пятигорск, 1965. - С. 9 - 14.
24. Бакурадзе А.Н. Действие некоторых катионов на секреторную и кислотообразующую функции желудка // Физиологический журнал. – 1986. – Т. 32, № 4. – С. 538 - 545.
25. Бакурадзе А.Н. Секреторный механизм желудочных желез. – Тбилиси, 1976. – 153 с.
26. Бакурадзе А.Н., Джугели М.С. О механизме действия бальнеологических факторов на некоторые функции желудка // Курортология и физиотерапия: Тр. НИИ курортологии и физиотерапии им. Кониошвили. – Тбилиси, 1968. – Т. 28. – С. 325 - 333.
27. Барбараш Л.С., Барбараш О.Л., Барбараш Н.А. Личность, стресс и ИБС: Монография. - Кемерово: Изд-во Обл ИУУ, 1999. - 188 с.
28. Бергельсон Л.Д. О возможности участия липидов в накоплении информации и усилении биологических сигналов // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. – 1986. – Т. 22, № 3. – С. 357 – 360.



29. Бергер Э.Н. Нейрогуморальные механизмы нарушений тканевой трофики. – Киев: Здоровье, 1980. – С. 34 – 84.
30. Береславцев П.Е. Новые фармакологические данные о механизме действия минеральных вод при внутреннем применении на желудочную секрецию и организм в целом // Материалы второй межинститутской конференции по вопросам внутреннего применения минеральных вод. - Пятигорск, 1965. - С. 25 - 29.
31. Беркос О.В. Желудочная слизь. Регуляция образования и выделение / Физиология пищеварения. – Л., 1974. – С. 212 - 226.
32. Берсимбаев Р.И. Биохимические механизмы регуляции образования и выделения соляной кислоты, пепсина и слизи в желудке крыс: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1986. – 35 с.
33. Берсимбаев Р.И., Сарбаканова Ш.Т. Изменение содержания ПГЕ: в клетках слизистой желудка под действием пентагастрина и биологически активных аминов // Материалы третьей конф. Биохимиков Средней Азии и Казахстана - Душамбе, 1981. - Т. 2. - С. 123.
34. Биологические механизмы регуляции желудочной слизи у крыс: роль простагландина  $E_2$  и гистамина / М.М. Таиров, Р.И. Берсимбаев, С.В. Аргутинская, Р.И. Сатганик // Вопр. мед. химии. - 1984. - № 4. - С. 28 - 33.
35. Боголюбов В.М. Минеральные воды для питьевого лечения // Курортология и физиотерапия. – М., 1985. – С. 15 - 19.
36. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия. – Изд. 3-е, перераб. – М. - СПб.: СЛП, 1998. – 480 с.
37. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: Учебн. пособие. – М., 1997. – С. 393 - 429.
38. Богородский А.Ю. Прогноз и профилактика острых эрозий и язв ЖКТ у больных в критическом состоянии: Автореф. дис ... канд. мед. наук. – Саратов, 2000. – 22 с.
39. Букатин И.В., Абдин Н.Р. Курорт «Озеро Шира»: История, проблемы, перспективы // Медико-биологические и экологические проблемы курорт-

ного комплекса «Озеро Шира» / Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию организации курорта «Озеро Шира». – Томск, 1997. – С. 7 - 17.

40. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. – 384 с.

41. Варфоломеев С.О. Дофаминовые и опиатные рецепторы мозга у крыс с различной устойчивостью к стрессу // Физиология и биохимия медиаторных процессов. - М., 1985. - Т. 1. - С. 58 - 59.

42. Василенко В.Х., Гребенёв А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. - М.: Медицина, 1987. - 288 с.

43. Василенко Ю.К. Изменения некоторых функциональных и обменных процессов в желудочно-кишечном тракте под влиянием минеральных вод разных типов // Автореферат дисс. на соискание ученой степени док-ра биол. наук. – Ростов на Дону, 1967. – 34 с.

44. Василенко Ю.К. О механизме действия минеральных вод при внутреннем применении // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1964. – вып.3. – С. 193 - 199.

45. Василенко Ю.К. О роли минеральных и органических компонентов минеральной воды и их влияние на органы пищеварения // Тр. Всесоюзного съезда физиотерапевтов и курортологов. - Москва, 25-29 октября, 1965. – М., 1968. – С. 195 - 196.

46. Васильев В.Ю., Рощин В.В., Ивашкин В.Т. Триггерная функция циклического АМФ в инициации секреции HCl слизистой оболочки желудка лягушки // Физиол. журн. СССР. – 1982. – Т. 68, № 9. – С. 1246 – 1251.

47. Векслер Л.И., Волжина Н.Г., Серебренникова Э.Г. Концепция направленной перестройки метаболизма тканей при адаптации организма к экстремальным условиям // XV съезд физиол. об-ва им. И.П. Павлова. Тезисы докл.. - Л., 1987. - С. 59.

48. Взаимодействие нейромедиаторов и системы оксида азота при холодовом стрессе / Г.М. Петракова, В.В. Булыгина, Л.Н. Маслова, М.А. Гишинский // Тез. докл. IV Съезда физиологов Сибири (СО РАМН, Ин-т физиологии,

Новосибирское отделение Всероссийского физиологического общества им. И.П. Павлова). – Новосибирск, 2002. – С. 219.

49. Виноградов В.А., Полонский В.М. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс // Патол. физиол. и эксперим. тер. - 1983. - № 1. - С. 3 - 7.

50. Виноградов В.В. Стресс и морфобиология коры надпочечников. – Минск: Беларуская навука, 1998. – 319 с.

51. Влияние внутрижелудочного введения простагландина E<sub>2</sub> на секрецию слизи у собак / Н.А. Кривова, Т.И. Селиванова, Т.А. Лаптева, О.Б. Заева // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - С-Петер. отд-ние: Наука. - Т. 81, № 9. - 1995. - С. 17 - 22.

52. Влияние препаратов из листьев малины на течение острого стресса / С.Г. Аксиненко, А.В. Горбачева, К.Я. Зеленская, В.Г. Пашинский // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. – Томск: Изд-во Том. ун-та. – Том 2. – Томск, 2002. – С. 5 – 7.

53. Влияние различных стрессовых ситуаций на вегетативные функции организма собак / В.Д. Пьянов, А.Л. Выставной, А.В. Ёлкин и др. // Тез. Докл. Международ. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем» - Санкт-Петербург, 1999. - С. 302 - 303.

54. Влияние серотонина на гипоталамические структуры, участвующие в регуляции гипофизарно-адренкортикальной системы / Л.Н. Маслова, М.А. Беленький, О.А. Данилова и др. // Физиол. журн. СССР. - 1990.- Т. 76, № 3. - С. 331 - 337.

55. Влияние сульфатной хлоридной натриевой воды на перекисное окисление липидов крови при поражениях печени / Е.В. Лада, В.В. Иванов, С.Б. Большаков и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М.: Медицина, 1991. - № 2. – С. 46 – 52.

56. Влияние экстремальных воздействий на экскреторную способность желудка собак / В.И. Гриднева, Г.И. Преображенская, Т.И. Селиванова и др. // Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций в экстремальных условиях: Тр. Зап.-Сиб. объединения физиологов, биохимиков и фармакологов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1977. – С. 64 – 65.

57. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? / Е.Б. Маленюк, Н.П. Айманеева, Е.Б. Манухина и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 274 – 277.
58. Водные ресурсы ширинского района республики Хакасия / под ред. В.П. Парначева. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1999. – 171 с.
59. Выгоднер Е.Б. Основные итоги изучения действия питьевых минеральных вод и направление дальнейших исследований // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1983. - № 6. – С. 1 - 6.
60. Выгоднер Е.Б. Физические факторы в гастроэнтерологии. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
61. Гавровская Л.К., Седов В.М., Гусяков Л.К. Содержание биогенных аминов в тканях желудка крыс в условиях редуцированного желудочного кровоснабжения // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1983. - № 7. - С. 21 - 22.
62. Гайдарова Е.В., Шевченко Т.А. Морфофункциональные изменения нейронов преоптической области гипоталамуса при действии на организм низкой температуры окружающей среды // Тез. Докл. Международ. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем» - Санкт-Петербург, 1999. - С. 84 - 85.
63. Гаранин А.Е. Целебные силы природы. – М.: Знание, 1991. – 48 с.
64. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия (Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации). – М.: ИМЕДИС, 1998. – 656 с.
65. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.Л. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1990. – 120 с.
66. Глазырина П.В. Механизмы регуляции вегетативных функций организма. – М.: Высш. шк., 1983. – 144 с.
67. Гланц С., Стентон // Медико-биологическая статистика = Primer of Biostatistics: Пер. с англ. Ю.Л. Данилова / Под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. Центр.-Европ. ун-т. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
68. Гласс Дж., Стенли Дж. Статистические методы в педагогике и психологии. – М.: Прогресс, 1976. – 490 с.

69. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. - М.: Медицина, 1988. - С. 27.
70. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю. Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопозеза. - Томск: Изд-во ТГУ, 1990. – 136 с.
71. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удут В.В. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при патологическом процессе. – Томск: Изд-во ТГУ, 1996. - 304 с.
72. Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б. Химическая защита от лучевого поражения. - М.: Наука, 1985. - 248 с.
73. Горбунова А.В. Содержание биогенных аминов в ЦНС крыс разного зоосоциального ранга при стрессе // Успехи физиол. наук. - 1994.- Т. 25. - 4.1. С. 108 - 109.
74. Горизонтов П.Д. Переоценка некоторых положений концепции стресс // Клиническая медицина – М.: Медицина, 1973. - № 10. – С. 3 - 10.
75. Горизонтов П.Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1976. – С. 428 – 458.
76. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. – М.: Медицина, АМН СССР, 1983. – 239 с.
77. ГОСТ 13273-88. Воды минеральные питьевые лечебные и лечебно-столовые. – М.: Изд-во стандартов, 1988. – 25 с.
78. Гребенёв А.Л., Шептулин А.А. Симптоматические язвы желудка и ДПК. - Рук-во по гастроэнтерологии. - М.: Медицина, 1995. - Т. 1. - С. 534 - 537.
79. Григорьев П.Я., Исаков В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни // Вестн. АМН СССР. – 1990. - № 3. – С. 60 – 64.
80. Гриднева В.И. Взаимосвязь экскреторной и секреторной функций желудка в динамике желудочного пищеварения // Тез. докл. Третьего съезда физиологов Сибири и Дальнего Востока. – Новосибирск, 1997. – С. 47 – 48.
81. Гриднева В.И. О механизме экскреторной функции желудка. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1987. – 107 с.
82. Гриднева В.И. Регуляция экскреторной функции желудка // Матер. науч. конф. «Механизмы адаптации организма». - Томск, 1996. - С. 13 - 14.

83. Гриднева В.И. Связь секреторной функции желудка с его секреторной деятельностью.: Автореф. дисс...доктора биол. наук. – Л., 1990. – 28 с.
84. Гриднева В.И. Участие слизи в секреторной функции желудка // Успехи физиологических наук. – Т. 25, № 1. – 1994. – С. 113 - 114.
85. Гриднева В.И. Функциональная взаимосвязь показателей секреции и экскреции желудка собак // Тез. докл. Всесоюзн. конф., посвященной 100-летию со дня рождения И.П. Разенкова "Секреция пищеварительных желез в норме и при патологии". - Андижан, 1988. - С. 62.
86. Гриднева В.И., Иордан А.Н. Роль серотонина в адаптационной защите желудка при стрессе // Тез. Докл. Международ. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем» - Санкт-Петербург: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 1999. - С. 102 – 103.
87. Губкин В.А., Фицайло Ю.В. О роли симпатической нервной системы в секреторном ответе желудка собак, вызванном инсулиновой гипогликемией // Матер. XII Всесоюзн. конф., посвящ. 100- летию со дня рождения К.М. Быкова "Физиол. и патол. кортико-висцеральных взаимоотношений. - М., 1986. - С. 140.
88. Гуска Н.И. Рефлекторная регуляция секреции желудка при иммобилизации // Тез. докл. XV Всесоюзн. конф. "Физиология пищеварения и всасывания". - Краснодар, 1990. - С. 85 - 86.
89. Гуска Н.И. Структурно-функциональная перестройка деятельности желудка при воздействии на организм стресс - факторов // Мат. XV съезда Всесоюзн. физиол. об-ва им. И. П. Павлова. - Л., 1987. - Т. 5. С. 463.
90. Давиденко Д.Н. Резервы адаптации организма человека // Тез. Докл. Международ. конф. «Адаптация организма к природным и экосоциальным условиям среды» - Магадан, 1998. - 4.2. - С. 29 - 30.
91. Данченко А.П. Циклические нуклеотиды при язвенной болезни. - Автореф. ... канд. мед. наук. - М.: МГУ, 1983. - 19 с.
92. Деборин Т.А., Сорокина А.Д. Особенности взаимодействия простагландина с компонентами биологических мембран (модельные исследования) // Матер. V Всесоюзного биохимического съезда. – М.: Наука, 1985. – Т. 2. – С. 82.

93. Действие серотонина на изолированные гладкие мышцы ЖКТ человека и возможности его применения в клинике / И.А. Владимирова, Э.В. Вовк, Б.Д. Черпак, М.Ф. Шуба // Физиол. журн. - 1986. - Т. 32, № 6. - С. 671 - 679.
94. Дерябина В.М. Механизмы физиологического и лечебного действия минеральных вод // Лечебные минеральные воды. – Пятигорск, 1971. – С. 69 - 98.
95. Дерябина В.М., Копытина Б.М. К вопросу о значении фактора времени при приеме минеральных вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1960. - № 1. - С. 24 - 27.
96. Дыгай А.М., Хлусов И.А., Гольдберг Е.Д. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоеза при стрессе // Бюлл. ТНЦ АМН СССР. - 1990. - Вып. 2. - С. 28 - 48.
97. Дэвис Дж.С. Статистический анализ данных в геологии. – М.: Недры, 1990. – Т. 1, 2. – 319 с.
98. Егорова Е.К., Ажипа Я.И. Об изменении обмена серотонина у крыс при нервнодистрофическом процессе // Вопр. мед. химии. – 1986. – Т. 32, вып. 2. – С. 25 – 28.
99. Жукова Т.В., Евстратова О.Ф., Бартенева Т.А. О связи содержания биогенных аминов в крови, эпифизе и надпочечниках с характером напряженности антистрессорных адаптивных реакций организма // Успехи физиол. наук. - 1994. - Т. 25. - № 1. С. 138.
100. Завадовская Н.П. Влияние ширинской минеральной воды на содержание нуклеиновых кислот в органах желудочно-кишечного тракта // Вопросы курортной климатологии, климатотерапии и изучения минеральных вод Сибири. - Томск, 1971. - С. 100 - 107.
101. Завадовская Н.П., Тимофеев В.М. Морфологическое и цитохимическое исследование изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки в эксперименте после внутреннего применения ширинской минеральной воды // Вопросы курортной климатологии, климатотерапии и изучения минеральных вод Сибири. - Томск, 1975. – Вып.2. - С. 109 - 114.
102. Завадовская И.С., Морева Е.В. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. - Л.: Медицина. - 1981. - 216 с.

103. Заводская И.С., Морева Е.В., Сапронов Н.С. Нейрогенные механизмы в формировании висцеральной патологии при экстремальных воздействиях на организм // Регуляция висцеральных функций: закономерности и механизмы. - Л.: Наука, 1987. - С. 78 -91.
104. Закиров У.Б., Рянская О.М. Коррекция холиноблокаторами нарушения пищеварения при стрессе. - Ташкент: Медицина, 1987. - 130 с.
105. Зимин Ю.И. Иммуитет и стресс / Под ред. Р.В. Петрова // Итоги науки и техники. Иммунология. – М.: ВИНТИ, 1979. – С. 173 – 198.
106. Золотарев В.А., Хропычева Р.П., Поленов С.А. Участие гистаминового звена в механизмах вагусной и гастриновой регуляции желудочной секреции у крыс // Тез. докл. XVIII Съезда Физиологического об-ва им. И.П. Павлова. – Казань. 25 – 28 сентября 2001. – Казань, 2001. – С. 343.
107. Зубков В.Н., Томановская Э.В., Куртухова Е.Н. Лечебные факторы курорта “Озеро Шира” // Актуальные вопросы курортологии и физиотерапии: Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию организации курорта "Озеро Шира". - Томск, 1997. - С. 36 - 39.
108. Иванов В.В. Лечебные минеральные воды СССР // Курорты СССР. – М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1962. – С. 19 - 25.
109. Иванов В.В. Основные критерии оценки химического состава минеральных вод. – М., 1982. – 113 с.
110. Ивасивка С.В. Влияние нагрузки минеральной воды «Нафтуся» на эндокринные клетки антрального отдела желудка крысы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1986. - № 6. - С. 55 - 57.
111. Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функций желудка. - Л.: Наука, 1981. - 214 с.
112. Ивашкин В.Т., Васильев В.Ю., Северин Е.С. Уровни регуляции функциональной активности органов и тканей. - Л.: Наука, 1987. - 272 с.
113. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. Роль различных опиатных рецепторов в регуляции ноцицептивных реакций артериального давления // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1987. - № 4. – С. 420 – 422.



114. Изменения активности ферментов метаболизма глутатиона при им- мобилизационном стрессе и их возможное значение / Л.С. Колесниченко, Н.С. Манторова, Л.А. Шапиро, В.И. Кулинский // Патологическая физиология и экс- перим. терапия. – 1990. - № 4. – С. 9 – 11.
115. Инчина В.И. Влияние минеральной воды источника курорта «Озеро Кара- чи» на секреторную и эвакуаторную функции желудка // Вопросы курортологии: Мате- риалы научно-практической конференции. – Новосибирск, 1963. – С. 245 - 253.
116. Иордан А.Н. Влияние серотонинергической системы на показатели желудочной секреции у крыс при иммобилизационном стрессе. - Дис. ... канд. биол. наук. - Томск, 1998. - 165 с.
117. Иордан А.Н., Гриднева В.И. Серотонинергическая система как ре- гулятор секреторной деятельности желудка при иммобилизационном стрессе // Матер. Всесозн. Науч. конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. И.П. Павлова. - Санкт-Петербург: СПбГМУ. - 1999. - С. 167.
118. К вопросу о механизмах иммуностропного движения питьевых ми- неральных вод / О.Л. Колесников, Г.А. Селянина, И.И. Долгушин, А.А. Колес- никова // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М.: Медицина, 2002. - № 3. – С. 15 – 17.
119. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. - Новосибирск Наука, 1980. - 192 с.
120. Калуев А.В. Проблемы изучения стрессорного поведения. – 2-е изд. – Киев, 1999. – 133 с.
121. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы мо- делирования тревожного поведения у животных). – Киев: CSF, 1998. – 98 с.
122. Канищев П.А., Коваленко Л.Г. О темпе желудочной секреции водо- родных ионов // Лаб. Дело. - 1977. - № 12. - С. 707 - 710.
123. Картазаева В.А. Новые подходы к анализу механизмов физиологи- ческого действия питьевых минеральных вод // Успехи физиол. наук. – 1994. – Т. 25, № 3. – С. 31 – 32.
124. Касимов М.С. Некоторые вопросы механизма действия питьевых минеральных вод на организм, в частности, на органы пищеварения // Лечебные минеральные воды. – Пятигорск, 1971. – С. 18 - 19.

125. Кассиль В.Г. Пищеварительная система как рефлексогенная зона, контролирующая потребление и выделение воды и электролитов // Физиология и патология органов пищеварения: Материалы 11-ой Всесоюзной конференции по физиологии и патологии органов пищеварения. - М., 1971. - С. 158 - 159.
126. Кассиль В.Г. Рецепция желудочно-кишечного тракта и пищевое поведение // Проблемы interoцепции, регуляции физиологических функций и поведения. - Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1976. - 264 с.
127. Квакин Е.Б., Барсукова Л.П., Шихлярова А.И. Функциональная морфология лимфатических узлов и других органов иммунной системы и их роль в иммунных процессах // Тез. докл. Всесоюзной науч. конф. - М., 1983. - С. 80 - 82.
128. Кипиани Т.И. Минеральные воды и деятельность пищеварительной системы. - Л.: Наука, 1974. - 216 с.
129. Климов П.К. Значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы. - Л.: Наука, 1986. - 255 с.
130. Климов П.К. Пептиды и пищеварительная система: Гормональная регуляция функций органов пищеварительной системы. - Л.: Наука. Ленинградское отделение, 1983. - 272 с.
131. Климов П.К., Барашкова Г.М. Физиология желудка. Механизм регуляции. - Л.: Наука, 1991. - 256 с.
132. Клуша В.Е. Пептиды - регуляторы функций мозга. - Рига: Зинатне, 1984. - 181 с.
133. Кокс Т. Стресс. - М.: Медицина, 1981. - 213 с.
134. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. - Минск: Беларусь, 1976. - С. 240 - 247.
135. Колесникова Л.А., Оськина И.Н. Концентрация кортикостерона в крови и лейкоцитарная формула при изучении стресса у серых крыс с различными типами поведения // Изв. РАН. Сер. биол. (Физиология животных и человека). - 2003. - № 1. - С. 88 - 92.
136. Колосов Н.Г. Нервная система пищеварительного тракта позвоночных и человека. - Л., 1968. - 456 с.

137. Колосова Н.Г. Токоферол в адаптивных реакциях организма на холод // Тез. докл. XVIII Съезда Физиологического об-ва им. И.П. Павлова. – Казань. 25 – 28 сентября 2001. – Казань, 2001. – С. 358.
138. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морева Е.В. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.
139. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. – Л.: Медицина, 1981. – С. 228 - 255.
140. Копытин Б.М. О механизме действия минеральных вод при их внутреннем применении // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1967. - № 3. - С. 265-268.
141. Королев Ю.Н. Действие питьевых минеральных вод на процессы репаративной регенерации в желудке // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М.: Медицина, 1998. - № 6. – С. 21 – 24.
142. Коротько Г.Ф. Введение физиологию ЖКТ. - Ташкент: Медицина, 1987. - 220 с.
143. Коротько Г.Ф. Выделение ферментов железами желудка. – Ташкент: Медицина, 1971. – 368 с.
144. Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение, его функциональная организация и роль в пищеварительном конвейере.- Ташкент: Медицина, 1980. - 19 с.
145. Коротько Г.Ф. Инкреция и выделение пепсиногена. – Ташкент: Медицина, 1965. – 164 с.
146. Коротько Г.Ф. О роли гидростатического сопротивления секреции в деятельности главных пищеварительных желез // Физиология и патология сфинктерных аппаратов пищеварительной системы: Тез. докл. Всесоюзного симпоз. Томск. 6 – 8 сентября 1984. – Томск, 1984. – С. 17 – 19.
147. Коротько Г.Ф. Срочные адаптации ферментного спектра панкреатического секрета. Новая парадигма // Тез. докл. Международ. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем» - Санкт-Петербург, 1999. - С. 186 - 187.
148. Коротько Г.Ф. Физиология пищеварения. – Л.: Наука, 1974. – С. 202 – 212.
149. Коршак А.А. Адренергические механизмы регуляции желудочной секреции: Дис ... канд. биол. наук. – Киев, 1988. – 316 с.

150. Корякина Л.А., Серова Л.И. Центральное введение серотонина и пост-стрессорные повреждения слизистой оболочки желудка мышей в разные сезоны // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1989.- № 1.- С. 28 - 31.
151. Косенко А.Ф. Роль гипоталамуса в регуляции секреторной деятельности желудка. - Киев: Вища школа, 1977. - 168 с.
152. Косенко А.Ф., Коршак А.А. Адренергические механизмы регуляции желудочной секреции. - Л.: Наука, 1986. - 152 с.
153. Крашеница Г.М., Кузнецов Б.Г., Ботвинева Л.А. Секреция инсулина у больных диабетом в сочетании с ожирением и ее коррекция при курортном лечении с применением гидрокарбонатно-хлоридно-натриевой минеральной воды Ессентуки № 17 // Механизм действия питьевых минеральных вод: Сб. научн. трудов. – Пятигорск, 1982. – С. 82-90.
154. Кривобоков Н.Г. Внутреннее применение лечебных питьевых минеральных вод и механизм их действия // Механизм действия питьевых минеральных вод: Сб. научн. трудов. – Пятигорск, 1982. – С. 21 -23.
155. Кривошеев А.С., Хасанов А.П. Лечебные озера Красноярского края. – Красноярск, 1990. – 369 с.
156. Кригер Д.Т. Эндокринология и метаболизм. – М., 1985. – Т. 1. – С. 228 – 272.
157. Кузнецов А.П. Эндокринные механизмы регуляции желудочной секреции в покое и при мышечной деятельности // Физиология человека. – 1985. – Т. 11, № 1. – С. 138 – 146.
158. Кузнецов Б.Г. Новые представления о физиологических механизмах действия питьевых минеральных вод // Механизм действия питьевых вод: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 1988. - С. 9 - 12.
159. Кузнецов Б.Г., Осипов Ю.С., Саакян А.Г. Ранние эндокринные реакции при приеме минеральных вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1986. - № 5. - С. 5 - 11.
160. Кузнецов Б.Г., Саакян А.Г., Осипов Ю.С. Гормональные механизмы действия питьевых минеральных вод при язвенной болезни // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1984. - № 6. - С. 52 - 53.

161. Кузнецова Н.Н., Лосев Н.А., Овсянников В.И. Изменение миоэлектрической активности желудка в результате экспериментального язвообразования // Матер. Всесозн. Науч. Конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. И.П. Павлова. - Санкт-Петербург: СПбГМУ. - 1999. - С. 195 - 196.
162. Куликов Г.В., Жевлаков А.В. О классификации питьевых лечебных и лечебно-столовых минеральных вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1983. - № 1. - С. 61 - 63.
163. Куликов Г.В., Жевлаков А.В., Бондаренко С.С. Минеральные лечебные воды СССР. – М.: Недры, 1991. – 399 с.
164. Кутряну Б.Н., Шептулин А.А. Язвы желудка - Кишинёв: Штиинца, 1990. - С. 13 - 78.
165. Кучерова Т.Я. Минеральная вода «Озеро Шира» в комплексной реабилитации больных, радикально оперированных по поводу рака желудка: Автореф. дис ... канд. мед. наук. – Томск, 1987. – 16 с.
166. Лазарев П.И. Слизь пищеварительного тракта // Вестн. АМН СССР. – 1989. - № 7. – С. 83 – 89.
167. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учебн. пособие для биол. спец. вузов. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.
168. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. Роль антиоксидантных ферментов в развитии окислительного стресса // Тез. докл. XVIII Съезда Физиологического об-ва им. И.П. Павлова. – Казань. 25 – 28 сентября 2001. – Казань, 2001. – С. 374.
169. Ласукова Т.В. Влияние опиоидных пептидов на функцию коры надпочечников в норме и при стрессе. - Дис. ... канд. биол. наук. - Томск, 1991. – 110 с.
170. Левицкий Е.Ф., Джобарова Н.К., Слуцкая Г.Ф. Развитие санаторно-курортной службы Сибири в современных условиях природопользования // Актуальные вопросы курортологии и физиотерапии: Материалы юбилейной конференции ТНИИКиФ. – Томск, 1997. – С. 7 - 9.
171. Лекомцев И.В. Изменение показателей обмена сиалогликопротеинов желудка и плазмы крови при стрессе и аллоксановом диабете: Автореф. дис ... канд. биол. наук. – Казань, 2000. – 21 с.

172. Леонов В.П. Обработка экспериментальных данных на программируемых микрокалькуляторах. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. – 376 с.
173. Литвинов В.В. О действии хлоридно-натриевых и хлоридно-гидрокарбонатно-натриевых вод на отделение пепсина и соляной кислоты // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1962. – вып.3. - С. 221 - 224.
174. Лишманов Ю.Б. Роль опиоидных нейропептидов в регуляции эндокринных механизмов стресса и в адаптации сердца к стрессорным повреждениям: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. – Томск, 1988. – 50 с.
175. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. - Томск: Изд-во ТГУ, 1994. - С. 131 -151.
176. Лопухин Ю.М. Экспериментальная хирургия. - М.: Медицина, 1971. - 241 с.
177. Лукьянова Е.А. Медицинская статистика: Учеб. пособие. – М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2002. – 246 с.
178. Маевская Н.М. Механизмы гиперсекреции в эмоциональной реакции желудка и пищеварительных желез // Матер. науч. конф. физиологов, патофизиологов, биохимиков, клиницистов Украины и Молдавии. - Кишинёв, 1972. - С. 62.
179. Малахов А.М., Скорняков В.А., Цыцарин Г.В. Гидроминеральные ресурсы курорта «Озеро Шира» // Материалы по изучению лечебных грязей, грязевых озер и месторождений: Труды центр. научно-исслед-ского инст-та курортологии и физиотерапии. – М., 1963. – С. 51 - 52.
180. Малов Ю.С. Мочевина и секреция соляной кислоты желудком человека // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - С-Петер. отд-ние: Наука. - Т.LXVI. - № 11. - 1980. - С. 1678-1683.
181. Малов Ю.С., Куликов А.Н. О выделении бикарбонатов желудком человека в норме и при патологии // Физиология человека. – 1992. – Т.18. - № 4. – С. 125 - 129.
182. Малышенко И.М., Елисеев А.В. Нейрофизиологический анализ механизмов нейроэндокринной регуляции при стрессе и антистрессорном действии пептида дельта-сна // Усп. физиол. наук.- 1993. - Т. 24, № 4.- С. 29 - 46.

183. Мартинсон Э.Э., Виллако Л.А. Биосинтез гексозаминов в гомогенатах слизистой оболочки желудка и образование их из аммиака // Биохимия. - 1962. - Т. 27, вып. 3. - С. 437 - 441.
184. Мацкевич А.А., Сазонтов Т.Г. Перекрестные защитные эффекты цитоплазматических факторов клетки при адаптации животных к стрессорным воздействиям // Матер. Всесозн. Науч. Конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. И.П. Павлова. - Санкт-Петербург: СПбГМУ, 1999. - С. 218 - 219.
185. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство: В 2 т. / Под ред. Ю.М. Комарова. РАМН, Сев.-Зап. отд-ние, Новгородский науч. центр. – М.: Медицина, 2000. – Т. 1: Теоретическая статистика. – 455 с.
186. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство: В 2 т. / Под ред. Ю.М. Комарова. РАМН, Сев.-Зап. отд-ние, Новгородский науч. центр. – М.: Медицина, 2001. – Т. 2: Прикладная статистика здоровья. – 352 с.
187. Медикаментозная профилактика квантовой деструкции клеточных мембран при магнитолазерной терапии / А.П. Васильев, Ю.Н. Сенаторов, Н.Н. Стрельцова и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М.: Медицина, 2002. - № 3. – С. 35 – 38.
188. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма // Физиология адаптационных процессов: Рук-во по физиологии. - М.: Наука, 1986. - С. 521 - 631.
189. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы организма и их роль в предупреждении ишемических повреждений сердца // Бюлл. Всесоюзн. кардиол. науч. центра АМН СССР. - 1985. - Т. 8, № 1. - С. 34 - 43.
190. Меерсон Ф.З., Сухих Г.Т., Каткова Л.С. Адаптация организма к стрессорным ситуациям и предупреждение стрессорных повреждений // Вести АМН СССР. - 1984. - № 4. - С. 45 - 51.
191. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М.: Дело, 1993. - 318 с.
192. Меерсон Ф.З. Адаптация: стресс и профилактика. - М.: Наука, 1981. - 277 с.

193. Меерсон Ф.З. Защита сердца от ишемических повреждений: роль стресс-лимитирующих систем и стабилизации структур миокарда // Российский кардиол. журн.. – 2001. - № 5 (31). – С. 49 – 59.
194. Меерсон Ф.З., Заяц В.И., Пшенникова М.Г. Ограничение нарушений сократительной функции немиелизированных отделов миокарда при инфаркте с помощью пептида дельта сна и его циклического производного // Кардиология. – 1985. - Т. 25, № 5. - С. 84 - 88.
195. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – С. 101 – 107.
196. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Некоторые современные представления о факторах агрессии при язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1990. – Т. 68, № 8. – С. 36 – 41.
197. Мишулин О.Н., Зверков И.В. Некоторые аспекты представления о факторах агрессии при ЯБ // Клиническая медицина. - 1990. - Т. 68, № 3. - С. 36 - 41.
198. Московская С.И. Состояние антиоксидантной системы в физиологических условиях и при действии экстремальных факторов / В кн.: Патогенез реакций организма на необычные стрессорные воздействия. - Кишинёв: Штиинца, 1988. - С. 22 - 25.
199. Мурашев А.Н., Хохлова О.Н., Медведев О.С. Влияние короткодействующих стрессорных воздействий на стресс-реакции у гипертензивных крыс // Тез. Докл. Международ. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем» - Санкт-Петербург, 1999. - С. 251 - 252.
200. Мыш В.Г. Секреторная функция желудка и язвенная болезнь. – Новосибирск: Наука, 1987. – 176 с.
201. Мюлленайзен Б. Синдром стресса. – Казань: Изд-во Каз. ун-та, 1993. – 136 с.
202. Мягкова Л.П. Репаративные процессы в слизистой оболочке желудка при её повреждении // Сб. науч. Тр.: Достижения в диагностике и лечении органов пищеварения. Москва, 1982. - С. 61 - 69.
203. Наточин Ю.В. Роль нервной, эндокринной систем и аутокоидов в водно-солевом гомеостазе // Тез. докл. XVIII Съезда Физиологического об-ва им. И.П. Павлова. – Казань. 25 – 28 сентября 2001. – Казань, 2001. – С. 393.



204. Наумова Н.Г. Состояние обмена коллагена в стенке желудка и тонкого кишечника при стрессогенных воздействиях: Автореф. дис ... канд. мед. наук. – Уфа, 1995. – 19 с.
205. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии / В.Д. Слепушкин, Г.К. Золотов, В.А. Виноградов, М.И. Титов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1988. – 143 с.
206. Нейрохимия / И.П. Ашмарин, А.Е. Антипенко, В.В. Ашапкин и др. – М., 1996. – 470 с.
207. Низкодубова С.В. Секреторная деятельность печени при действии ширинских минеральных вод: Дисс. канд. мед. наук. – Томск, 1977. – 210 с.
208. Николаева Н.Н., Тимофеев В.М., Катцын М.Н. Старейшему курорту Сибири «Озеро Шира» - 100 лет // Медико-биологические и экологические проблемы курортного комплекса «Озеро Шира»: Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию организации курорта "Озеро Шира". - Томск, 1997. - С. 18 - 20.
209. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при чрезвычайных воздействиях. - СПб.: Наука, 1998. - 544 с.
210. Новожилова Л.И. К вопросу о механизме питьевых минеральных вод при хроническом панкреатите // Механизмы действия питьевых минеральных вод: Сб. научн. трудов. – Пятигорск, 1982. – С. 11 - 13.
211. Ноздрачев А.Д. Аfferентные процессы в некоторых периферических вегетативных путях и их функциональное значение // Проблемы interoцепции, регуляции физиологических функций и поведения. – Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1976. – 264 с.
212. Обут Т.А. Биологическая значимость дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерон-сульфата // Тез. докл. XVIII Съезда Физиологического об-ва им. И.П. Павлова. – Казань. 25 – 28 сентября 2001. – Казань, 2001. – С. 177.
213. Обут Т.А. Устойчивость организма к стрессовым воздействиям и стресс-индуцируемым патологиям – новая версия // Бюл. СО РАМН. – Новосибирск, 1997. - № 3 (июль-сент.). – С. 91 – 95.
214. Овсянников В.И., Березина Т.П. Регуляция моторики ЖКТ: нейромедиаторная и гормональная функции серотонина // Физиол. журн. СССР. - 1994. - Т. 80, № 5. - С. 1 - 16.

215. Овсянников В.И., Ткаченко Б.И. Механизмы сопряжения адренергических и холинергических влияний на гладкую мускулатуру тонкой кишки // Вести АМН СССР. - 1989. - № 1. - С. 45 - 53.
216. Осипов Ю.С., Кузнецов Б.Г., Фролков В.К. Влияние курортного лечения на концентрацию гастрина, инсулина и глюкагона в крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1981. - № 3. - С. 18 - 19.
217. Особенности перестройки эндокринной регуляции у лабораторных животных при действии контрастных температур / В.Г. Селятицкая, Н.А. Пальчикова, С.В. Одинцов, О.И. Кузьминова // Тез. Докл. Международ. конф. «Адаптация организма к природным и экосоциальным условиям среды» - Магадан, 1998. - 4.2. - С. 75 - 76.
218. Оценка влияния гидрокарбонатно-хлоридной натриевой минеральной воды на чувствительность крыс к действию стресса / О.Л. Колесников, И.И. Долгушин, Г.А. Селянина и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - М.: Медицина, 2001. - № 3. - С. 13 - 15.
219. Ощепкова О.М. Закономерности развития стрессорного повреждения внутренних органов и предупреждение химическими аналогами глицина. - Автореф. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1995. - 20 с.
220. Павлов И.П. О пищевом центре // Полн. собр. соч. - М. - Л.: Изд-во АН СССР, 1951. - Т. 3, кн. 1. - С. 147 - 158.
221. Павлов С.Е. Основы теории адаптации и спортивная тренировка // Теория и практика физической культуры. - 1999. - № 1. - С. 12 - 28.
222. Павлова В.И. Стрессорное повреждение организма и его предупреждение метаболитами стресс-лимитирующих систем. - Дисс. ... д. б. н. - Томск, 1990. - С. 124 - 128.
223. Панасюк Е.Н. Содержание некоторых минеральных веществ в слизистой оболочке различных отделов желудка // Физиология и патология органов пищеварения: Материалы 11-ой Всесоюзной конференции по физиологии и патологии органов пищеварения. - М., 1971. - С. 105 - 107.
224. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. - Новосибирск: Наука, 1983. - 243 с.

225. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. - Новосибирск: Наука, 1978. - 190 с.
226. Парначев В.П., Вишневецкий И.И. О целевой программе по оздоровлению экологической обстановки природного комплекса «Озеро Шира» // Медико-биологические и экологические проблемы курортного комплекса «Озеро Шира»: Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию организации курорта "Озеро Шира". - Томск, 1997. - С. 114 - 124.
227. Пасечников В.Д. Молекулярно-клеточные механизмы повреждения слизистой оболочки желудка при язвенной болезни // Сб. научн. тр. «Современные аспекты патогенеза и лечения органов пищеварения». - Ставрополь, 1988. - С. 52 - 68.
228. Пахомова В.М. Неспецифический адаптационный синдром биосистем и общие закономерности реактивности клеток. - Казань, 2000. - 177 с.
229. Перцов С.С. Язвенные поражения желудка у крыс Август и Вистар при остром эмоциональном стрессе // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1995. - № 11. - С. 469 - 470.
230. Перченко В.П., Попович И.А., Стеценко Г.И. Влияние минеральной воды Нафтуса на желудочное кислотообразование // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1991. - № 2. - С. 48-52.
231. Печенникова Е.В., Вашкова В.В., Можаяев Е.А. О биологическом значении микроэлементов (обзор зарубежной литературы) // Гигиена и санитария. - 1997. - № 4. - С. 41 - 43.
232. Пислегин А.К. Действие органических веществ, содержащихся в минеральных водах, на некоторые физиологические системы организма // Современные аспекты курортной гастроэнтерологии: Сб. науч. трудов / Пятигорский НИИ курортологии и физиотерапии. - Пятигорск, 1988. - С. 69 - 74.
233. Пислегин А.К. О влиянии органических веществ минеральных вод // Материалы второй межинститутской конференции по вопросам внутреннего применения минеральных вод. - Пятигорск, 1965. - С. 73 - 78.
234. Пкалагове Дз.М. Минеральные воды Северной Осетии и их химические особенности. - Владикавказ, 1992. - 208 с.

235. Плехова Е.И. Характеристика изменений медиаторного комплекса гипоталамуса при стрессовых состояниях / В кн.: Механизмы развития стресса. - Кишинев: Штиинца, 1987. - С. 102 - 128.
236. Полторанов В.В. Курортное лечение хронических заболеваний органов пищеварения. – М.: Профиздат, 1979. – 304 с.
237. Полтырев С.С., Курцин И.Т. Физиология пищеварения: Учебное пособие. - М.: Высшая школа, 1980. - 256 с.
238. Полушина Н.Д. Адаптационные реакции в гормональных системах при внутреннем применении минеральных вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М.: Медицина, 1991. - № 6. – С. 26 – 30.
239. Полушина Н.Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальных язв при действии питьевых минеральных вод: Автореф. дис ... доктора мед. наук. – Пятигорск, 1993. – 36 с.
240. Полушина Н.Д., Бабина Л.М., Шведунова Л.Н. Влияние питьевых минеральных вод на гормональный и психологический статусы (экспериментально-клиническое исследование) // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1994. - № 2. – С. 2 – 6.
241. Полушина Н.Д., Фролков В.К. Перспективы использования питьевых минеральных вод в качестве средства первичной профилактики гастродуоденальных язв // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1990. - № 5. - С. 12 - 17.
242. Попович И.Л., Бутусова И.А., Яременко М.С. Особенности реакции гастрин у крыс с различной подверженностью повреждения слизистой оболочки желудка при иммобилизационно-холодовом стрессе // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1992. - № 2. - С. 126 - 127.
243. Попович И.Л., Ивасивка С.В. Влияние одноразового приема минеральной воды «Нафтуся» и «Гута» на некоторые функции желудка, печени и почек // Врачебное дело. – 1991. - № 3. - С. 22 - 24.
244. Попович И.Л., Перченко В.П., Бутусова И.А. Влияние курсового приёма минеральной воды «Нафтуся» на гастроэнтеропанкреатическую систему // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1991. - № 3. - С. 33 - 38.

245. Портнягин С.Г. К истории изучения минеральной воды на «Озере Шира» // Вопросы курортной климатологии, климатотерапии и изучения минеральных вод Сибири: Томский НИИ курортологии. - Томск, 1975. – Вып.2. - С. 102 - 106.
246. Пронина Н.Н. О механизме действия минеральной воды при ее внутреннем применении // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1971. - № 1. - С. 9 - 12.
247. Простагландины в патогенезе язвенных поражений при циррозах печени / Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варванина, О.О. Грушецкая, О.И. Печковская // Эксперим. и клиническая гастроэнтерология. – 2002. - № 1. – С. 170 – 171.
248. Пушкина Н.Н. Биохимические методы исследования. Руков-во для врачей-гигиенистов и профпатологов. – М.: Медгиз, 1963. – 394 с.
249. Пшенникова М.Г. Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс // Патол. физиол. и экспер. терапия. - 1987. - № 3. - С. 85 - 90.
250. Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. Роль оксида азота (NO) в механизме устойчивости к стрессорным повреждениям // Тез. докл. XVIII Съезда Физиологического об-ва им. И.П. Павлова. – Казань. 25 – 28 сентября 2001. – Казань, 2001. – С. 204.
251. Радбиль О.С. Некоторые проблемы цитопротекции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (обзор иностранной литературы) // Клиническая медицина. – 1990. – Т. 68, № 4. – С. 31 – 38.
252. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. - М.: Медицина, 1986. - 239 с.
253. Различия в поведении и устойчивости к язвенному поражению желудка при стрессе у крыс линии Август и Вистар, адаптированных и неадаптированных к гипоксии / М.Г. Пшенникова, Н.А. Бондаренко, М.В. Шимкович и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 128, № 12. – С. 638 – 641.
254. Райхлин Н.Т., Аскеров Р.А., Алыев Д.И. Нейрогуморальные механизмы регуляции кислотно-пептической секреции желудка // Советская медицина. – 1987. – № 12. – С. 57 – 61.
255. Регуляция ПОЛ в мембранах мозга медиаторами и нейротропными соединениями / А.И. Балаклеевский, Т.Н. Смелянская, И.Т. Гурло, В.А. Климович //

Физиология и биохимия медиаторных процессов. - М.: Изд-во МГУ, 1985. - Ч. 1. - С. 32.

256. Ренц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. – М.: Финансы и статистика, 1983. – 302 с.

257. Рiskeвич Г.Г. Влияние гравитационных перегрузок и гипокинезии на внутрисстеночное кровеносное русло желудка (экспериментально-морфологическое исследование): Автореф. дис ... канд. мед. наук. – Л., 1976. – 16 с.

258. Робакидзе А.Д., Луреманашвили Т.А., Циклаури Л.Т. Влияние минеральных вод Лашитала и Дманиси на функции печени и диурез в условиях эксперимента // Минеральные воды Грузии и их... - Тбилиси: МЗГССР, 1983. – С. 32 -37.

259. Робу А.И. Стресс и гипоталамические гормоны. - Кишинёв: Штиинца, 1989. - 219 с.

260. Роль кортикостероидных гормонов в норме и в условиях стресса / Н.С. Косицин, Ю.А. Акимов, М.М. Свинов, В.П. Реутов // Тез. Докл. Между народ. конф. «Механизмы функционирования висцеральных систем» - Санкт-Петербург, 1999. - С. 187 - 188.

261. Роль серотонина и гистамина в повышении устойчивости организма к некоторым экстремальным воздействиям / В.А. Переверзев, А.И. Кубарко, А.И. Балаклеевский, Н.И. Губина // Физиол. журн. СССР. - 1992. - Т. 78, №6. - С. 48 - 53.

262. Роль функционального состояния стресс-лимитирующих систем организма в оценке эффективности раннего восстановительного лечения больных, перенесших инфаркт миокарда / К.Д. Бабов, Е.С. Павлова, Б.А. Насибуллин и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М.: Медицина, 2002. - № 4. – С. 6 – 8.

263. Саакян А.Г., Кузнецов Б.Г. Влияние минеральных вод на секрецию инсулина, гастрина и гликемию у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки у крыс с экспериментальной язвой // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1983. - № 6. – С. 6 - 11.

264. Садыков Р.А., Тажиев А. Возможности внутрижелудочной рН-метрии в оценке желудочного слизиобразования // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент: Изд-во имени ИБН Сины, 1991. - № 3. – С. 25-26.

265. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., Меерсон Ф.З. Увеличение активности антиоксидантных ферментов сердца при адаптации крыс к кратковременным стрессорным воздействиям // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1987. - № 10. – С. 411 – 413.
266. Самсон Е.И., Калугина В.А. Лечебное применение минеральных вод Буковины при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки. – Киев: Здоровье, 1981. – 72 с.
267. Северин Е.С., Кочеткова М.Н. Роль фосфорилирования в регуляции клеточной активности. – М.: Наука, 1985. – 288 с.
268. Селье Г. На уровне целого организма - М.: Наука, 1972. - 121 с.
269. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. - М.: Медгиз, 1960. – 254 с.
270. Селье Г. Стресс без дистресса. - М.: Прогресс, 1982. - 124 с.
271. Селятицкая В.Г., Обухова Л.А. Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов. – Новосибирск, 2001. – 169 с.
272. Склярлов А.Я. Влияние ацетилхолина на секреторную функцию желудка и тонус его сосудов // Физиологический журнал СССР. – 1982. – Т. 68, № 1. – С. 90 - 98.
273. Склярлов А.Я. Особенности совместного влияния серотонина на секреторную функцию желудочных желез // Физиологический журнал СССР. – 1988. – Т. 74, № 9. – С. 1302 - 1308.
274. Скурихин Е.Г. Реакция системы крови, нарушения поведения и механизмы их развития в условиях экспериментального невроза. - Дисс. ... канд. мед. наук. - Томск, 1997. - С. 117 – 118.
275. Скурыгин В.П. Обратное поглощение серотонина синапсом и его содержание в коре головного мозга крыс при остром и хроническом стрессе // Вопр. мед. химии. - 1995. - Т. 41, № 3. - С. 39 - 41.
276. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Соотношение эндогенных опиоидов и АКТГ у больных язвенной болезнью желудка и ДПК // Тер. Архив. - 1984. - Т. 56, № 2. - С. 6 - 8.
277. Смелышева Л.Н. Влияние эмоционального напряжения на некоторые показатели секреторной функции желудка у человека: Дис ... канд. биол. наук. – Томск, 1994. – С. 103 – 110.

278. Смирнов К.В. Пищеварение и гипокинезия. – М.: Медицина, 1990. - 224 с.
279. Смирнов К.В. Физиология пищеварения // Успехи физиол. наук. - 1994. - Т. 25, № 2. - С. 69 - 74.
280. Смирнов-Каменский Е.А., Блох Р.Л., Дерябина В.М. Лечебные минеральные воды и их внутреннее применение. – М.: Медицина, 1968. – 182 с.
281. Соболев В.И., Чирва Г.И. Физиологические механизмы адаптационного действия тиреоидных гормонов // Матер. Всесозн. Науч. конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. И.П. Павлова. - Санкт-Петербург: СПбГМУ, 1999. - С. 289.
282. Соколовский В.В. Антиоксиданты и адаптация. - Л.: Наука, 1984. - С. 5 - 19.
283. Солихов С.М. Значение железа как одного из действующих факторов минеральной воды // Тр. Всесоюзного съезда физиотерапевтов и курортологов. - Москва, 25-29 октября 1965. – М., 1968. – 210 с.
284. Сошникова Т.А. Влияние минеральной воды озер Хакасии на секреторную активность желудка: Дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2001. – С. 157 – 164.
285. Сравнительный анализ влияния серотонина на моторную функцию ЖКТ в опытах *in vivo* и *in vitro* / С.Д. Гройсман, И.А. Владимирова, Э.В. Вовк, Б.Д. Черпак // Физиол. журн. – 1986. – Т. 32, № 4. – С. 424 – 434.
286. Стеценко Г.И., Попович И.Л., Бутусова И.А., Альперин А.Г. О механизме действия воды «Нафтуся» на кислотообразование в желудке // Врачебное дело. – 1986. - № 7. – С. 79-82.
287. Сторожук П.Г., Абрамов Ю.Г., Корочанская С.П. Роль антиоксидантной системы крови в поддержании гомеостаза // Тез. докл. IV Съезда физиологов Сибири (СО РАМН, Ин-т физиологии, Новосибирское отд-ние Всероссийского физиологического об-ва им. И.П. Павлова). – Новосибирск, 2002. – С. 269 – 270.
288. Ступин В.А., Силуянов С.В. Нарушения секреторной функции желудка при язвенной болезни // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 1997. - Т. 7, № 4. - С. 23 - 29.
289. Судаков К.В. Новые аспекты классической концепции стресса // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. - № 2. – С. 124 – 130.



290. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. – М.: Медицина, АМН СССР, 1981. – 229 с.
291. Судаков К.В., Юматов Е.А., Ульяновский Л.С. Гемодинамика при эмоциональных реакциях и эмоциональном стрессе // Физиол. журн. СССР. - 1988. - Т. 74, № 11. - С. 1535 - 1545.
292. Судаков К.В., Юматов Е.А., Ульяновский Л.С. Системные механизмы эмоционального стресса / В кн.: Механизмы развития стресса. - Кишинёв: Штиинца, 1987. - С. 52 - 79.
293. Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А. Роль слизистого барьера в патогенезе стрессорных язв желудка // Физиол. журн..- 1991.- Т. 37, № 6. - С. 88 – 91.
294. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. - М.: Наука, 1990. - 228 с.
295. Угарова О.Н. Изменения содержания моноаминов и 11 - оксикортикостероидов в крови крыс при стрессовых воздействиях // Физиол. журн. - 1985. - Т. 31. - № 2. - С. 224 - 227.
296. Уголев А.М. Исследование пищеварительного аппарата у человека (обзор современных методов). – Л.: Наука, 1969. – 216 с.
297. Уголев А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция. – М.: Высшая школа, 1961. – 306 с.
298. Уголев А.М. Энтеринная (кишечная гормональная) система. – Л., 1978. – 315 с.
299. Уголев А.М., Тимофеева Н.М., Груздков А.А. Адаптация пищеварительной системы / Физиология адаптационных процессов: Рук-во по физиологии. - М.: Наука, 1986. - С. 371 - 480.
300. Улащик В.С. Вода – ключевая молекула в действии лечебных физических факторов // Вопросы курортологии и лечебной физической культуры. – М.: Медицина, 2002. - № 1. – С. 3 - 9.
301. Улащик В.С. Очерки общей физиотерапии. – Минск: Навука і тэхніка, 1994. – 200 с.
302. Успенский В.Н. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. - Л.: Наука, 1986. - 291 с.

303. Фавье М., Хининджер-Фавье И. Микроэлементы и беременность // Микроэлементы в медицине. – 2002. - № 3 (3). – С. 3 – 6.
304. Файбушевич В.М. Минеральные воды и их лечебное применение. – Ташкент: Изд-во УЗССР, 1959. – 192 с.
305. Фёдоров Б.М. Стресс и система кровообращения. - М.: Медицина, 1991. - 318 с.
306. Филаретов А.А. Адаптация как функция гипофизарно - адренкортикальной системы. - М.: Наука, 1994. - 130 с.
307. Филаретов А.А. Принципы и механизмы регуляции гипофизарно-адренкортикальной системы. - Л.: Наука, 1987. - 165 с.
308. Филаретов А.А., Подвигина Т.Т., Филаретова Л.П. Адаптация как функция гипофизарно-адренкортикальной системы. – СПб.: Наука, 1994. – 131 с.
309. Филаретова Л.П. Стрессорные язвы желудка: защитная роль ГГАС // Физиологический журнал. - 1995. - Т. 81, № 3. - С. 50 - 60.
310. Филимонов Р.М., Петропавловская Л.В. Питьевые минеральные воды и их применение при лечении больных с заболеваниями органов пищеварения // Фельдшер и акушерка. – 1990. - № 3. – С. 6 - 10.
311. Фишер А.А., Гельвих В.И. Роль  $\beta$ -адренергического механизма в регуляции секреторной деятельности желудка // Физиол. журн. - 1988.- Т. 14, № 5. - С. 844 - 856.
312. Фурдуй Ф.И. Стресс и здоровье. - Кишинёв: Штиинца, 1990. - 239 с.
313. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптация при остром действии стресс-факторов. – Кишинев, 1991. – 245 с.
314. Хайдарлиу С.Х. Нейромедиаторные механизмы адаптации. - Кишинев: Штиинца, 1989. - 178 с.
315. Характеристика гистаминчувствительной аденилатциклазы из клеток слизистой оболочки желудка крыс / В.Т. Ивашкин, О.Г. Агеева, Г.Л. Конищева и др. // Физиол. журн. СССР. – 1986. – Т. 72, № 11. – С. 1552 – 1557.
316. Хинчагов Б.П., Полушина Н.Д., Фролков В.К. Влияние однократной ингаляции минеральной воды на гормональный статус крови у здоровых добровольцев // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – М.: Медицина, 1998. - № 1. – С. 36 – 38.

317. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки / С.Н. Голиков, В.Б. Долго-Сабуров, Н.Р. Елаев, В.И. Кулешов. – М.: Медицина, 1985. – 224 с.
318. Хорева С.А., Медведев М.А. Нейрогуморальная регуляция процессов срочной адаптации организма. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. – 216 с.
319. Хоч Н.С. К механизму адаптации крыс к одновременному воздействию гипокинезии и холода. - Дисс. ... к. б. н. - Томск, 1997. - С. 108 - 120.
320. Царфис П.Г. Теория многоступенчатого действия минеральных вод // Лечебные минеральные воды. – Нальчик: Эльбрус, 1981. – С. 36 - 42.
321. Чабан А.Г., Лысюк А.Д. Лечебная эффективность хлоридной натриевой минеральной воды у больных хроническим гастритом с секреторной недостаточностью // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1990. - № 5. - С. 17 - 19.
322. Чернявский О.Н. Новое в методическом подходе использования минеральной воды озера Шира // Курортные ресурсы Сибири и Дальнего Востока, их рациональное использование: Сб. научных трудов. – Томск, 1991. – С. 160 - 165.
323. Чикунова Т.М., Кривошеев А.С. Грязевые ресурсы Хакасии // Курортные ресурсы Сибири и Дальнего Востока, их рациональное использование: Сб. научных трудов. – Томск, 1991. – С. 108 - 113.
324. Шараев П.Н., Иванов В.Г., Кутявин Л.И. Изучение обмена гликозаминогликанов при воздействии на организм стрессогенными факторами // Вопр. мед. химии. – М.: Медицина, 1989. – Т. 35, вып. 4 (июль-авг.). – С. 20 – 23.
325. Шварц В.Я. Минеральная вода – фактор тренировки желудочно-кишечного тракта // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1989. - № 4. - С. 39 - 43.
326. Шварц В.Я. Нормализующее действие минеральных вод на функциональное состояние органов пищеварения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1991. - № 4. - С. 30 - 34.
327. Шварц В.Я., Фролков В.К. Некоторые аспекты изучения лечебного действия минеральных вод при заболеваниях органов пищеварения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1990. - № 1. - С. 20 - 24.
328. Шемеровский К.А., Овсянникова В.И., Никульшина С.А. Влияние нейрогенных и гуморальных стимулов на гастродуоденальную миогенную активность //

Матер. Всесозн. Науч. конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. И.П. Павлова. - Санкт-Петербург: СПбГМУ, 1999. - С. 332 - 333.

329. Шеметило И.Г., Воробьев М.Г. Лечебные минеральные воды. – Л.: Медицина, 1982. – 268 с.

330. Шепотиновский В.И., Рогозня Н.А., Микашинович З.И. Активность пищеварительных ферментов при иммобилизационном стрессе и его фармакологической коррекции адrenoблокаторами // Патологическая физиология и эксперим. терапия. – 1989. - № 6 (нояб.-дек.). – С. 49 – 52.

331. Шеффе Х. Дисперсионный анализ. – 2-е изд. – М.: Наука, 1980. – 520 с.

332. Шостаковская И.В., Бабский А.М., Гаврилишин Х.В. О взаимодействии холинергических и адренергических механизмов регуляции в обеспечении секреторной функции пищеварительных желез // Матер. XIV Съезда Всесоюзн. физиол. об-ва им. И.П. Павлова. – Л., 1983. – Т. 2. – С. 214.

333. Шостаковская И.В., Старостюк А.К. Медиаторный баланс в тканях пищеварительных желез при стимуляции и блокаде холинергических и адренергических механизмов регуляции // Матер. Всесоюзн. конф. «Физиол. пищеварения и всасывания». – Тернополь-Львов, 1986. – С. 322 – 323.

334. Шубникова Е.А., Коротько Г.Ф. Секрция желудочных желез. – М.: Изд-во МГУ, 1986. – 331 с.

335. Шустов Е.Б., Новиков В.С., Горанчук В.В. Закономерности адаптации к деятельности в экстремальных условиях // Матер. Всесозн. Науч. конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. И.П. Павлова. - Санкт-Петербург: СПбГМУ, 1999. - С. 53 - 56.

336. Щербак В.П., Зеленина Т.Ю. Об органических веществах лечебных минеральных вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1972. - № 4. - С. 361 - 364.

337. Эверли Дж., Розенфельд Р. Стресс. Природа и лечение. - М.: Медицина - 1985. - 224 с.

338. Эренберг А. Анализ и интерпретация статистических данных. – М.: Финансы и статистика, 1981. – 406 с.

339. Юматов Е.А. Сердечно-сосудистые реакции при эмоциональных напряжениях // Физиология человека. – 1980. - № 5. – С. 893 – 906.

340. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Северин М.В. Система крови и экстремальные воздействия на организм. – Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 201 с.
341. Юшков В.В., Петров В.Ф., Юшкова Т.А. Психоэмоциональный стресс (патогенез, межсистемные взаимодействия, фармакотерапия). – Пермь, 1996. – 160 с.
342. Ягода А.В., Мосин В.И. Кальций - регулирующие системы и цАМФ при язвенной болезни // Тер. Архив. - 1980. - № 2. - С. 29 - 35.
343. Яковлев В.Н., Карпова А.В. Влияние гиперболической оксигенации на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность лёгких здорового человека // Матер. Всесозн. Науч. конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. И.П. Павлова. - Санкт-Петербург: СПбГМУ, 1999. - С. 341 - 342.
344. Яновский П.Я. Минеральные воды СССР. – М.: Изд-во пищевая промышленность, 1968. – С. 3 - 20.
345. Яременко М.С., Бутусова Н.А. Гастрининкреторные эффекты солевых компонентов воды Нафтуси // Физиологический журнал. – 1992. – Т. 38. - № 1. – С. 80 - 86.
346. Allen A., Garner A. Gastric mucus and bicarbonate secretions and their possible role in mucosal protection // Int. J. Biol. Macromol. 1987. - Vol. 21. - N. 2. - P. 249 - 262.
347. Allen A., Leonard A. Mucus structure // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1985. – Vol.9. - № 12. – P. 9-12.
348. Anson M.L., Mirsky A.E. // J. Gen. Physiol. – 1932. – Vol. 16. – 59 p.
349. Beta-adrenergic regulation of cyclic adenosine 3, 5 - monophosphate accumulation in human gastric epithelial glands. Inhibitor - effects of somatostatin / N. Boige, C. Dupont, B. Chenut et al. // Eur. J. Clin. Invest. 1984. - Vol. 14. - N. 1. - P. 42.
350. Black J.W., Shankley N.P. How does gastrin act to stimulate oxyntic cell secretion? // Trends Pharmacol. Sci. – 1987. - № 12. – P. 486 – 490.
351. Black R.E. Micronutriments in pregnancy // Br. J. Nutr. Suppl. – 2001. – Vol. 2. – P. 193 – 197.
352. Bobker D.H., Williams J.T. Serotonin - mediated inhibitory postsynaptic potential in guineapig prepositus hypoglossi and feedback inhibition by serotonin // J. Physiol. 1990. - Mar. 422. - P. 447 - 462.

353. Bondarenko I.I. The disturbances of the oxidation processes in pathogenesis of reicererosine damages of gastric mucosa during stress // Constituent Congr. Int. Soc. for Pathophysiol. - Moscow, May 28 - June 1. - 1991. - P. 150.
354. Cheung L.Y., Ashley S.W. Gastric blood flow and mucosal defense mechanisms // Clin. Invest. Med. – 1987. – Vol. 10. – P. 201 – 208.
355. Daly M. Gastric mucosal proteins in patients with chronic peptic ulcer // Scand. J. Gastroenterology. 1984. - Vol. 19. - Suppl. 89. - P. 3 - 9.
356. Davison J.S. Response of single vagal afferent fibres to mechanical and chemical stimulation of the gastric and duodenal mucosa in cats // Quart J. Experim. Physiol. – 1972. – Vol. 57, № 4. – P. 405 – 416.
357. Debellis L., Circi S., Fromter E. Selective effect of secretagogues on besolaterol  $K^+$  conductance of stomach pxyntic cells // Proc. Int. Union. Physiol. Sci. Helsinki, 1989. - P. 65.
358. Dischke N., Shettles Z. A specific color reaction of methylpentoses and spectrophotometric mieromethod for the determination // J. Biol. Chemistry. – 1948. – Vol. 175. - № 2. – P. 595 - 603.
359. Eleftheriadis E., Kotzampassi K., Tzartinoglou E. Colloidal bismuth subcitrate-induced changes on gastric mucosal hemodynamics in the rat: Gastric mucosal blood flow after CBS treatment // Gastroenterol. Jap. – 1991. – Vol. 26. – P. 283 – 286.
360. Ferrara A., Zinner M. Intraluminal release of serotonin, substance P and gastrin in the canine small intestine // M. Dig. Dis. and Sci. - 1987. - Vol. 32. - N. 3. - P. 289 – 294.
361. Fillenz M., Bloomfield M.R. The effect of presynaptic receptor stimulation on adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate concentrations in rat cortical synaptosomes // Neurosci. Lett. – 1986. – Vol. 64. – P. 135 – 138.
362. Free dopamine in dog plasma: lack of relationship with sympathoadrenal activity / J.M. Pequiqnot, R. Faviev, D. Desplanches et al. // J. Appl. Physiol. – 1985. – Vol. 58, № 3. – P. 763 – 769.
363. Garg G.P., Cho C.H., Ogle C.W. Inhibition of stress-induced gastric ulcers by sulphasalazine and its constituents (sulphapyridine and 5-aminosalicylic acid) in rats // Pharmacology. – 1990. – Vol. 40. – P. 318 – 324.

364. Garner A., Flemstron G., Allen A. Gastroduodenal ackaline and mucus secretions // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 18, № 87. – P. 25 – 41.
365. Grossi F., Mastrolanni S. Acgue minerali ed enterormoni // *Aliment., nutr., metab.* – 1991. – 12. - № 1. – P. 13 - 20.
366. Gue M. Stress et troubles miteurs gastrointestinaux // *Rev. Med. Fonct.* - 1991. -Vol. 23. - P. 149 - 182.
367. Guldvog J. Stress ulceration: Possible pathogenic mechanisms // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 19. – Suppl. 105. – P. 9 – 13.
368. Guth P.H., Leung F.W. Physiology of the gastric circulation // *Physiology of the gastrointestinal tract* / Ed. L.R. Johnson. – New York: Raven Press, 1987. – P. 1031 – 1051.
369. Guth P.H., Smith E. *Gastroenterology.* – New York, 1976. – 438 p.
370. Haglund U. Stress ulcers // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 25. – Suppl. 175. – P. 27 – 33.
371. Helander H.F. The cells of the gastric mucosa // *Int. Rev. Gyt.* – 1981. – Vol. 70. – P. 217 – 289.
372. Hirschowitz B.J., Hurchinson G. Evidence for a histamine H-receptor that inhibits pepsin secretion in the dog // *Amer. J. Physiol.* – 1977. – Vol. 233, N 3. – P. 225 – 228.
373. Hirschowitz B.J., Molina E., Tim O. Effect of very low doses of atropine on basal acid and pepsin secretion, gastrin and heart rate in normal and DU // *Dig. Dis. Sci.* – 1984. – Vol. 29. – P. 790 – 796.
374. Iggo A. Gastro-intestinal tension receptors with unmyelinated afferent fibres in the vagus of the cat // *Quart J. Experim. Physiol.* – 1957. – Vol. 42, № 1. – P. 130 – 143.
375. Ives H., Rector F. Proton transport and cell function // *J. Clin. Invest.* 1984. - Vol. 73, N. 2. - P. 285 - 290.
376. Jones M.T., Hillhouse E.W., Burden J. Neurotransmitter regulation of corticotrophin-releasing factor in vitro // *Ann. N.Y. Acad. Press.* – 1977. – Vol. 297. – P. 536.
377. Kapcala L.P. Stimulated release of immunoreactive adrenocorticotrophin and  $\beta$ -endorphin from extrahypothalamic brain // *Neuroendocrinology.* – 1988. – Vol. 47. – P. 50 – 54.

378. Kitagawa H., Kurahashi K. Gastric mucosal erosion due for mucosal ischemia produced by thromboxone A<sub>2</sub>-like substance in rats under water immersion stress // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 1986. - Vol. 237. - 1. - P. 300 - 304.
379. Kleinrok A., Kilbinger H. – aminobutyric acid and cholinergic transmission in the guinea-pig ileum // *Naunynschm. Arch. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 322. – P. 216 – 220.
380. Konturek S.J. Mechanisms of gastroprotection // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 174. – Suppl. – P. 15 – 28.
381. Machen T.E., Nagulescu P.A., Townsley M. Regulation of intracellular pH and Na<sup>+</sup> in the parietal cell // *Proc. Int. Union Physiol. Sci. Helsinki, 1989.* - P. 114.
382. McBurney R.N. Membrane actions of GABA in cultured central neurons // *Actions and interaction of GABA and Benzodiazepines.* – New York: Raven Press, 1984. - P. 43 - 58.
383. McEwen Bruce S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // *Brain Research.* – 2000. – Vol. 886. – P. 172 – 189.
384. Notelson B.H. Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80s // *Arch. Neurol.* – 1985. – Vol. 42. – P. 178 - 184.
385. Opioid peptide receptor stimulation reverses (3-adrenergic effects in rat heart cells) / R.P. Xiao, S. Pepe, H.A. Spurgeon et al. // *Amer. J. Physiol.* - 1997. - Vol. 272. - P. 797 - 805.
386. Pathophysiology of gastric microcirculation / S. Vigneri, A. Scialabba, R. Termini et al. // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 24. – P. 22 – 30.
387. Popova N.K., Koryakina L.A. Some genetic aspects on pituitary-adrenal response to stress in mice // *Endocrinologia experimentalis.* – 1981. – Vol. 15. - P. 45 – 54.
388. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins // *Gastroenterology.* – 1979. – Vol. 77. - P. 761 – 767.
389. Rokutan K. Molecular stress response in the stomach // *Folia Pharm. Japonica.* - 1999. - Vol. 114. - Suppl. 5. - P. 265 - 272.
390. Ronald E. de Kloet, Mechel S. Korte, Nynke Y. Rots // *Stress Hormones, Genotype and Brain Organization / Implications for Aggression.* – *Ann NY Acad Sci.* - 1996, Sep 20. – Vol. 794. – P. 179-191.



391. Schwartz M., Carrasguer G., Rehm W. Potential difference responses to nutrient  $K^+$ ,  $Na^+$  and  $Cl^-$  changes with varying nutrient  $HCO_3^-$  in resting frog stomach // Proceedings of the union of Physiological sciences. - Helsinki, 1989. - P. 55.
392. Simmonds M.A. Physiological and pharmacological characterisation of GABA // Action and interactions of GABA and Benzodiazepines. – New York: Raven Press. – 1984. - P. 43-58.
393. Soll A.H., Berglindh T. Physiology of isolated gastric glands and parietal cells: receptors and effectors regulating function // Physiology of the gastrointestinal tract 2<sup>nd</sup> ed / Ed. L. Johnson. - New York, 1987. – P. 883 – 909.
394. Spiro R.G. Glycoproteins // Ann. Rev. Biochem. – 1970. – Vol. 39. – P. 599 – 638.
395. Stress-induced gastric lesion and the synthesis of prostaglandins and leukotrienes / T.A. Stein, L.M. Keegan, L.J. Auguste et al. // J. Surg. Res. – 1991. – Vol. 51. – P. 368 – 371.
396. Stress-induced gastric ulceration: Its etiology and clinical implications / C.H. Cho, M.W.L. Koo, G.P. Garg et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 27. – P. 257 – 262.
397. Stress-induced gastrointestinal secretory and motor responses in rats are mediated by endogenous corticotrophin-releasing factor / H.J. Lenz, A. Raedler, H. Greten et al. // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95. – P. 1510 – 1517.
398. Taylor W.H. In: Hand book of Physiology: Washington. – 1968. – Sect. 6. – Vol.5. – P. 2567 - 2587.
399. The role of alpha-2-adrenoreceptors in the control of ACTH secretion; interaction with the opioid system / S. Al-Damluji, P. Bouloux, A. White, M. Besser // Neuroendocrinology. – 1990. – Vol. 51. – P. 76 – 81.
400. The role of catecholamines in the control of gastrin and acid secretion during insulin hypoglycemia in man / I. Jarhult, B. Hamberger, G. Lanthen et al. // Digestion. 1981. - Vol. 21. - N. 2. - P. 92 – 97.
401. Turnberg L. Gastric mucosal defense mechanism // Scand. Gastroenterology. – 1985. – Vol. 20, № 110. – P. 37 – 40.
402. Unväs D. Inhibition of gastric secretion // Proc Sympos on gastrin and its antagonists. – 1975. – P. 114 – 116.

403. Whittle B.J. The defensive role played by the gastric microcirculation // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 11. – Suppl. 1. – P. 35 – 43.
404. Xu Iian, Wojcik W.I. Gamma-aminobutyric acid O receptogranule cells: blockade by isletactivating protein // *I. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1986. – Vol. 239. – P. 568 – 573.
405. Yabana T., Yachi A. Stress-induced vascular damage and ulcer // *Dig. Dis. Sci.* – 1988. – Vol. 33. – P. 751 – 761.

## Приложение

Таблица 1 - Влияние минеральной воды в зависимости от условий приема (разового и курсового) относительно водопроводной воды на динамику объема желудочного сока (мл)

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	Условие введения воды	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
		Контроль	Опыт	
30	Разовое	54,46 ± 7,416 (14)	72,79 ± 5,865 (27)	0,068(F)
	Курсовое	35,82 ± 2,805 (21)	48,84 ± 6,216 (32)	0,111(F)
60	Разовое	31,79 ± 4,242 (14)	23,37 ± 2,710 (27)	0,089(F)
	Курсовое	12,54 ± 1,316 (21)	18,60 ± 3,181 (32)	0,827
90	Разовое	17,37 ± 1,641 (14)	13,31 ± 0,976 (27) *	0,029(F)
	Курсовое	11,27 ± 1,236 (21)	10,02 ± 1,874 (32)	0,069
120	Разовое	6,48 ± 0,836 (14)	11,58 ± 1,144 (27) **	0,005(F)
	Курсовое	10,04 ± 1,493 (21)	8,63 ± 2,134 (32)	0,086
150	Разовое	6,75 ± 2,035 (14)	2,94 ± 0,688 (27)	0,144
	Курсовое	5,28 ± 0,898 (21)	6,87 ± 1,706 (32)	0,585

Таблица 2 - Влияние минеральной воды разового и курсового введения относительно водопроводной воды на динамику активности ионов водорода желудочного сока (мкмоль/мл)

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	Условие введения воды	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
		Контроль	Опыт	
30	Разовое	41,82 ± 2,968 (41)	19,11 ± 2,081 (27) ***	0,000(F)
	Курсовое	40,82 ± 3,211 (41)	37,87 ± 3,540 (33)	0,291
60	Разовое	54,70 ± 4,097 (41)	30,67 ± 3,249 (27) ***	0,000
	Курсовое	42,13 ± 2,760 (41)	43,02 ± 4,632 (33)	0,378
90	Разовое	62,41 ± 3,663 (41)	37,32 ± 4,601 (27) ***	0,000
	Курсовое	44,34 ± 2,943 (41)	48,95 ± 3,458 (33)	0,311(F)
120	Разовое	60,96 ± 4,542 (41)	37,28 ± 3,700 (27) ***	0,000
	Курсовое	44,96 ± 3,312 (41)	56,16 ± 5,632 (33)	0,179
150	Разовое	51,20 ± 5,466 (41)	28,60 ± 4,571 (27) *	0,010
	Курсовое	49,74 ± 2,088 (41)	53,54 ± 4,182 (33)	0,931

*Примечание:* Разовое – введение воды за 30 мин. до начала эксперимента,  
Курсовое – введение воды в течение 10 дней до начала эксперимента,  
Контроль - контроль, введение водопроводн. воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,  
Опыт - введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,  
(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,  
\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA,  
(F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметрическому критерию Фишера

Таблица 3 - Влияние минеральной воды в зависимости от условий приема (разового и курсового) относительно водопроводной воды на динамику протеолитической активности желудочного сока (мкмоль/мл)

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	Условие введения воды	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р- достигнутый уровень значимости
		Контроль	Опыт	
30	Разовое	49,88 ± 4,992 (43)	40,66 ± 4,516 (27)	0,382
	Курсовое	26,58 ± 3,863 (28)	34,79 ± 4,625 (32)	0,138
60	Разовое	47,24 ± 3,508 (43)	38,94 ± 4,473 (27)	0,110
	Курсовое	36,57 ± 5,568 (28)	35,59 ± 5,063 (32)	0,871
90	Разовое	56,00 ± 4,578 (43)	37,81 ± 4,460 (27) **	0,009(F)
	Курсовое	34,77 ± 4,795 (28)	44,06 ± 6,252 (32)	0,283
120	Разовое	58,68 ± 5,223 (43)	35,13 ± 3,709 (27) **	0,002(F)
	Курсовое	39,02 ± 5,124 (28)	56,68 ± 7,921 (32)	0,279
150	Разовое	57,06 ± 4,692 (43)	41,46 ± 4,383 (27) *	0,025
	Курсовое	36,27 ± 6,247 (28)	57,13 ± 6,944 (32) *	0,017

Таблица 4 - Влияние минеральной воды (разового и курсового введения) относительно водопроводной воды на динамику эндогенного аммиака в желудочном соке (мкмоль/мл)

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	Условие введения воды	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р- достигнутый уровень значимости
		Контроль	Опыт	
30	Разовое	1,94 ± 0,189 (43)	1,74 ± 0,149 (27)	0,847
	Курсовое	2,99 ± 0,185 (31)	4,60 ± 0,408 (34) **	0,005
60	Разовое	2,87 ± 0,161 (43)	1,97 ± 0,153 (27) ***	0,000(F)
	Курсовое	4,14 ± 0,335 (31)	4,71 ± 0,468 (34)	0,834
90	Разовое	3,58 ± 0,224 (43)	2,06 ± 0,247 (27) ***	0,000
	Курсовое	4,38 ± 0,375 (31)	5,38 ± 0,454 (34)	0,064
120	Разовое	4,32 ± 0,205 (43)	2,24 ± 0,281 (27) ***	0,000
	Курсовое	5,38 ± 0,367 (31)	5,41 ± 0,482 (34)	0,773
150	Разовое	5,28 ± 0,295 (43)	3,18 ± 0,251 (27) ***	0,000
	Курсовое	6,74 ± 0,298 (31)	5,82 ± 0,517 (34)	0,115

*Примечание:* Разовое – введение воды за 30 мин. до начала эксперимента,  
Курсовое – введение воды в течение 10 дней до начала эксперимента,  
Контроль - контроль, введение водопроводн. воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,  
Опыт - введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,  
(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,  
\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA,  
(F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметрическому критерию Фишера

Таблица 5 - Влияние иммобилизационного стресса (ИС) с разовым и курсовым введением водопроводной воды относительно контроля с водопроводной водой, введенной при аналогичных условиях, на динамику объема желудочного сока (мл)

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	Условие введения водопров. воды	(M ± m) -среднее±стандарт. ошибка среднего		р- достигнутый уровень значимости
		Контроль	Стресс	
30	Разовое	54,46 ± 7,416 (14)	31,49 ± 1,758 (43) ***	0,000(F) 0,047
	Курсовое	35,82 ± 2,805 (21)	40,39 ± 1,219 (26) *	
60	Разовое	31,79 ± 4,242 (14)	17,13 ± 1,828 (43) **	0,001(F) 0,008
	Курсовое	12,54 ± 1,316 (21)	19,64 ± 1,690 (26) **	
90	Разовое	17,37 ± 1,641 (14)	10,29 ± 1,121 (43) **	0,002 0,046
	Курсовое	11,27 ± 1,236 (21)	15,15 ± 1,925 (26) *	
120	Разовое	6,48 ± 0,836 (14)	7,12 ± 1,132 (43)	0,269 0,563
	Курсовое	10,04 ± 1,493 (21)	11,66 ± 1,334 (26)	
150	Разовое	6,75 ± 2,035 (14)	4,88 ± 0,665 (43)	0,882 0,049
	Курсовое	5,28 ± 0,898 (21)	8,32 ± 1,199 (26) *	

Таблица 6 - Влияние иммобилизационного стресса с разовым и курсовым введением водопроводной воды относительно контроля с водопроводной водой (разового и курсового введения) на динамику активности ионов водорода желудочного сока (мкмоль/мл)

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	Условие введения водопров. воды	(M ± m)-среднее±стандарт. ошибка среднего		р- достигнутый уровень значимости
		Контроль	Стресс	
30	Разовое	41,82 ± 2,968 (41)	36,87 ± 5,390 (17)	0,437 0,000 (F)
	Курсовое	40,82 ± 3,211 (41)	78,93 ± 2,898 (24) ***	
60	Разовое	54,70 ± 4,097 (41)	66,26 ± 5,310 (17) *	0,016 (F) 0,000
	Курсовое	42,13 ± 3,610 (41)	70,21 ± 3,965 (24) ***	
90	Разовое	62,41 ± 3,663 (41)	77,08 ± 7,094 (17) *	0,049 (F) 0,000
	Курсовое	44,34 ± 2,943 (41)	77,23 ± 3,156 (24) ***	
120	Разовое	60,96 ± 4,542 (41)	79,50 ± 5,955 (17) *	0,025 (F) 0,000 (F)
	Курсовое	44,96 ± 3,312 (41)	75,08 ± 3,367 (24) ***	
150	Разовое	51,20 ± 5,466 (41)	91,23 ± 8,121 (17) ***	0,000 (F) 0,012
	Курсовое	49,74 ± 2,088 (41)	57,26 ± 1,542 (24) *	

Примечание: Разовое – введение воды за 30 мин. до начала эксперимента,

Курсовое – введение воды в течение 10 дней до начала эксперимента,

Контроль - контроль, введение водопроводн. воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,

Стресс – ИС + введение водопроводной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA,

(F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметрическому критерию Фишера

Таблица 7 - Влияние иммобилизационного стресса с разовым и курсовым введением водопроводной воды относительно контроля с водопроводной водой (разового и курсового введения) на динамику протеолитической активности желудочного сока (мкмоль/мл)

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	Условие введения водопров. воды	(M ± m)-среднее ± стандарт. ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
		Контроль	Стресс	
30	Разовое	49,88 ± 4,992 (43)	65,50 ± 4,402 (17) **	0,004
	Курсовое	26,58 ± 3,863 (28)	50,00 ± 1,730 (39) ***	0,000
60	Разовое	47,24 ± 3,508 (43)	71,64 ± 9,646 (17) **	0,001
	Курсовое	36,57 ± 5,568 (28)	48,61 ± 1,740 (39) *	0,010
90	Разовое	56,00 ± 4,578 (43)	72,63 ± 9,223 (17) *	0,018
	Курсовое	34,77 ± 4,795 (28)	46,82 ± 2,694 (39) **	0,006
120	Разовое	58,68 ± 5,223 (43)	71,03 ± 10,585 (17)	0,354
	Курсовое	39,02 ± 5,124 (28)	39,58 ± 2,115 (39)	0,140
150	Разовое	57,06 ± 4,692 (43)	72,80 ± 8,898 (17) *	0,028
	Курсовое	36,27 ± 6,247 (28)	39,69 ± 2,652 (39)	0,332

Таблица 8 - Влияние иммобилизационного стресса с разовым и курсовым введением водопроводной воды относительно контроля с водопроводной водой, введенной при аналогичных условиях, на динамику эндогенного аммиака в желудочном соке (мкмоль/мл)

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	Условие введения водопров. воды	(X ± m)-среднее ± стандарт. ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
		Контроль	Стресс	
30	Разовое	1,94 ± 0,189 (43)	2,58 ± 0,448 (14)	0,383
	Курсовое	2,99 ± 0,224 (31)	1,66 ± 0,243 (16) ***	0,000 (F)
60	Разовое	2,87 ± 0,161 (43)	2,58 ± 0,338 (14)	0,156
	Курсовое	4,14 ± 0,335 (31)	2,24 ± 0,298 (16) ***	0,000
90	Разовое	3,58 ± 0,224 (43)	2,85 ± 0,359 (14) *	0,013
	Курсовое	4,38 ± 0,375 (31)	2,87 ± 0,281 (16) **	0,008
120	Разовое	4,32 ± 0,205 (43)	3,75 ± 0,468 (14)	0,207 (F)
	Курсовое	5,38 ± 0,367 (31)	3,85 ± 0,653 (16) **	0,007
150	Разовое	5,28 ± 0,295 (43)	4,44 ± 0,487 (14) *	0,048 (F)
	Курсовое	6,74 ± 0,298 (31)	3,35 ± 0,497 (16) ***	0,000

*Примечание:* Разовое – введение воды за 30 мин. до начала эксперимента,  
Курсовое – введение воды в течение 10 дней до начала эксперимента,  
Контроль - контроль, введение водопроводн. воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,  
Стресс – ИС + введение водопроводной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,  
(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,  
\*\*\* - дост-сть раз-чий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05),  
(F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметрическому критерию Фишера

Таблица 9 - Влияние минеральной воды на динамику объема желудочного сока (мл) после иммобилизационного стресса

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р- достигнутый уровень значимости
	Стресс (раз. водопр/в)	Стресс + Минеральная в.	
30	31,49 ± 1,758 (43)	51,11 ± 4,652 (38) **	0,003
60	17,13 ± 1,828 (43)	28,37 ± 2,386 (38) ***	0,000
90	10,29 ± 1,121 (43)	15,60 ± 2,033 (38) *	0,015
120	7,12 ± 1,132 (43)	10,58 ± 1,510 (38) *	0,019
150	4,88 ± 0,665 (43)	8,00 ± 2,455 (38)	0,074

*Примечание:* Стресс (раз. водопр/в) – иммобилизационный стресс (ИС) + водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С,

Стресс + Минеральная в. – разовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С после ИС,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA

Таблица 10 - Влияние минеральной воды на динамику активности ионов водорода желудочного сока (мкмоль/мл) после иммобилизационного стресса

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р- достигнутый уровень значимости
	Стресс (раз. водопр/в)	Стресс + Минеральная в.	
30	36,87 ± 5,390 (17)	23,66 ± 3,217 (38) *	0,017
60	66,26 ± 5,310 (17)	41,16 ± 3,727 (38) ***	0,000 (F)
90	77,08 ± 7,094 (17)	46,82 ± 4,739 (38) **	0,001 (F)
120	79,50 ± 5,955 (17)	49,32 ± 5,491 (38) **	0,002 (F)
150	91,23 ± 8,121 (17)	51,21 ± 6,049 (38) **	0,004

*Примечание:* Стресс (раз. водопр/в) – иммобилизационный стресс (ИС) + водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С,

Стресс + Минеральная в. – разовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С после ИС,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA,

(F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметрическому критерию Фишера

Таблица 11 - Влияние минеральной воды на динамику протеолитической активности желудочного сока (мкмоль/мл) после иммобилизационного стресса

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		p- достигнутый уровень значимости
	Стресс (раз. водопр/в)	Стресс + Минеральная в.	
30	65,50 ± 4,402 (17)	44,24 ± 5,667 (37) *	0,049
60	71,64 ± 9,646 (17)	43,86 ± 4,758 (37) ***	0,000
90	72,63 ± 9,223 (17)	51,70 ± 5,980 (37) *	0,040
120	71,03 ± 10,585 (17)	66,30 ± 7,691 (37)	0,730
150	72,80 ± 8,898 (17)	65,04 ± 6,956 (37)	0,381

*Примечание:* Стресс (раз. водопр/в) – иммобилизационный стресс (ИС) + водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С,

Стресс + Минеральная в. – разовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С после ИС,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA

Таблица 12 - Влияние минеральной воды после иммобилизационного стресса на динамику активности ионов водорода желудочного сока (мкмоль/мл) с первого дня опыта до последнего в течение всей серии эксперимента относительно стресса при разовой водопроводной воде

Количество опытов, входящих в данную серию эксперимента	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		p- достигнутый уровень значимости
	Стресс (раз. водопр/в)	Стресс + Минерал/в	
1	74,27 ± 7,969 (15)	56,73 ± 4,608 (40) *	0,010
2	81,34 ± 10,869 (15)	37,12 ± 4,847 (35) ***	0,000
3	80,10 ± 5,657 (15)	46,26 ± 6,541 (35) **	0,002
4	80,42 ± 12,817 (7)	29,14 ± 4,912 (20) ***	0,000
5	63,09 ± 7,343 (10)	36,17 ± 5,919 (20) *	0,026
6	62,60 ± 7,651 (10)	29,49 ± 4,413 (20) *	0,026
7	60,48 ± 11,371 (10)	37,40 ± 10,112 (7) *	0,017
8	33,29 ± 12,091 (7)	60,50 ± 8,479 (7) *	0,018

*Примечание:* Стресс (раз. водопр/в) – иммобилизационный стресс (ИС) + водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С,

Стресс + Минерал/в. – разовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С после ИС,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству наблюдений в данном опыте,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA



Таблица 13 - Влияние минеральной воды после иммобилизационного стресса на динамику протеолитической активности желудочного сока (мкмоль/мл) с первого дня опыта до последнего в течение всей серии эксперимента относительно стресса при разовой водопроводной воде

Количество опытов, входящих в данную серию эксперимента	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		p- достигнутый уровень значимости
	Стресс (раз. водопр/в)	Стресс + Минерал/в	
1	111,13 ± 13,934 (7)	43,16 ± 6,502 (25) ***	0,000
2	83,36 ± 7,778 (20)	45,79 ± 5,174 (35) *	0,023
3	79,51 ± 5,933 (7)	61,60 ± 7,582 (35) *	0,044
4	78,26 ± 6,259 (7)	55,97 ± 6,599 (25) *	0,011
5	64,33 ± 7,459 (20)	62,07 ± 7,938 (25)	0,191
6	60,84 ± 8,372 (20)	69,21 ± 9,918 (20)	0,684
7	58,87 ± 17,195 (7)	42,20 ± 8,004 (7) *	0,013
8	40,34 ± 2,353 (7)	43,69 ± 6,280 (7)	0,713

*Примечание:* Стресс (раз. водопр/в) – иммобилизационный стресс (ИС) с разовым введением водопроводной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,

Стресс + Минерал/в – ИС + введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С,  
(число) – объем выборки, соответствующий количеству наблюдений в данном опыте,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA

Таблица 14 - Влияние курсовой минеральной воды на динамику объема желудочного сока (мл) до иммобилизационного стресса

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		p- достигнутый уровень значимости
	Стресс (курс. водопр/в)	Курс. минерал/в + Стресс	
30	40,39 ± 1,219 (43)	61,19 ± 7,065 (27) *	0,037
60	19,64 ± 1,690 (43)	20,59 ± 2,756 (27)	0,772 (F)
90	15,15 ± 1,925 (43)	14,01 ± 2,004 (27)	0,488
120	11,66 ± 1,334 (43)	12,07 ± 2,151 (27)	0,643
150	8,32 ± 1,199 (43)	6,30 ± 1,090 (27)	0,170

*Примечание:* Стресс (курс. водопр/в) – курсовая водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С + иммобилизационный стресс (ИС),

Курс. минерал/в + Стресс – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С в течение 10 дней + ИС,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,

\* - достоверность различий при p < 0,05 по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA,

(F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметрическому критерию Фишера

Таблица 15 - Влияние курсовой минеральной воды на динамику активности ионов водорода желудочного сока (мкмоль/мл) до иммобилизационного стресса

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
	Стресс (курс. водопр/в)	Курс. минерал/в + Стресс	
30	78,93 ± 2,898 (24)	36,72 ± 2,641 (27) ***	0,000 (F)
60	70,21 ± 3,965 (24)	56,42 ± 4,608 (27) *	0,018
90	77,23 ± 3,156 (24)	55,94 ± 4,103 (27) **	0,004
120	75,08 ± 3,367 (24)	48,97 ± 2,682 (27) **	0,001 (F)
150	57,26 ± 1,542 (24)	49,58 ± 3,442 (27)	0,244 (F)

*Примечание:* Стресс (курс. водопр/в) – курсовая водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С + иммобилизационный стресс (ИС),

Курс. минерал/в + Стресс – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С в течение 10 дней + ИС,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA,

(F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметрическому критерию Фишера

Таблица 16 - Влияние курсовой минеральной воды на динамику протеолитической активности желудочного сока (мкмоль/мл) до иммобилизационного стресса

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
	Стресс (курс. водопр/в)	Курс. минерал/в + Стресс	
30	50,00 ± 1,730 (39)	23,46 ± 2,270 (27) ***	0,000
60	48,61 ± 1,740 (39)	31,47 ± 4,257 (27) ***	0,000
90	46,82 ± 2,694 (39)	32,26 ± 3,696 (27) **	0,001
120	39,58 ± 2,115 (39)	37,96 ± 5,969 (27)	0,135
150	39,69 ± 2,652 (39)	38,68 ± 5,684 (27)	0,069

*Примечание:* Стресс (курс. водопр/в) – курсовая водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С + иммобилизационный стресс (ИС),

Курс. минерал/в + Стресс – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С в течение 10 дней + ИС,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA

Таблица 17 - Влияние курсовой минеральной воды до иммобилизационного стресса на динамику активности ионов водорода в желудочном соке (мкмоль/мл) с первого дня опыта до последнего в течение всей серии эксперимента относительно стресса на фоне курсовой водопроводной воды

Количество опытов, входящих в данную серию эксперимента	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
	Стресс (курс. водопр/в)	Курс. минерал/в + Стресс	
1	82,38 ± 3,543 (15)	36,72 ± 5,060 (25) **	0,001
2	76,30 ± 4,733 (15)	56,42 ± 5,347 (25) *	0,013
3	77,03 ± 5,091 (15)	55,94 ± 5,846 (25) *	0,015
4	69,90 ± 2,776 (15)	48,97 ± 5,705 (25) **	0,006
5	69,24 ± 6,709 (10)	49,58 ± 4,676 (20) *	0,017
6	69,22 ± 5,844 (10)	44,98 ± 5,781 (7) **	0,009
7	67,52 ± 3,743 (20)	43,49 ± 5,319 (7) **	0,007
8	64,48 ± 2,729 (20)	60,11 ± 10,956 (7)	0,965

Таблица 18 - Влияние курсовой минеральной воды до иммобилизационного стресса на динамику протеолитической активности желудочного сока (мкмоль/мл) с первого дня опыта до последнего в течение всей серии эксперимента относительно стресса на фоне курсовой водопроводной воды

Количество опытов, входящих в данную серию эксперимента	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
	Стресс (курс. водопр/в)	Курс. минерал/в + Стресс	
1	46,66 ± 3,196 (25)	36,16 ± 4,612 (7) *	0,015
2	46,69 ± 3,148 (25)	35,56 ± 4,011 (25) **	0,003
3	48,60 ± 3,052 (25)	34,78 ± 6,380 (25) *	0,015
4	46,47 ± 2,908 (30)	33,26 ± 2,727 (25) ***	0,000
5	43,04 ± 3,015 (20)	33,80 ± 4,123 (25) **	0,004
6	42,42 ± 2,669 (25)	30,53 ± 5,970 (20) *	0,017
7	42,68 ± 2,617 (25)	21,42 ± 4,029 (7) **	0,004
8	41,56 ± 2,608 (20)	17,99 ± 2,529 (7) **	0,001

*Примечание:* Стресс (курс. водопр/в) – иммобилизационный стресс (ИС) на фоне курсового введения водопроводной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С в течение 10 дней,

Курс. минерал/в + Стресс – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С в течение 10 дней + ИС,

(число) – объем выборки, соотв-щий количеству наблюдений в данном опыте,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01; \* - 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA

Таблица 19 - Влияние курсовой минеральной воды до иммобилизационного стресса на динамику объема желудочной слизи (мл) с первого дня опыта до последнего в течение всей серии эксперимента относительно стресса на фоне курсовой водопроводной воды

Количество опытов, входящих в данную серию эксперимента	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
	Стресс (курс.водопр/в)	Курс. минерал/в + Стресс	
1	2,00 ± 0,001 (10)	6,88 ± 0,661 (20) ***	0,000
2	2,00 ± 0,005 (10)	7,50 ± 0,001 (7) ***	0,000
3	2,41 ± 0,155 (15)	8,08 ± 0,768 (25) ***	0,000
4	3,23 ± 0,342 (15)	9,00 ± 0,333 (10) ***	0,000
5	3,77 ± 0,388 (15)	13,08 ± 0,512 (25) ***	0,000
6	3,82 ± 0,062 (10)	10,00 ± 1,000 (10) ***	0,000
7	3,74 ± 0,340 (15)	12,38 ± 0,856 (25) ***	0,000
8	4,43 ± 0,461 (15)	11,90 ± 0,779 (25) ***	0,000

Таблица 20 - Влияние курсовой минеральной воды до иммобилизационного стресса на динамику концентрации фукозы в желудочной слизи (мкмоль/мл) с первого дня опыта о последнего в течение всей серии эксперимента относительно стресса на фоне курсовой водопроводной воды

Количество опытов, входящих в данную серию эксперимента	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		р-достигнутый уровень значимости
	Стресс (курс. водопр/в)	Курс. минерал/в + Стресс	
1	0,96 ± 0,015 (15)	1,91 ± 0,149 (25) ***	0,000
2	0,81 ± 0,023 (10)	2,31 ± 0,483 (25) ***	0,000
3	1,19 ± 0,069 (15)	2,79 ± 0,365 (15) ***	0,000
4	1,11 ± 0,108 (10)	2,89 ± 0,261 (25) ***	0,000
5	1,32 ± 0,148 (15)	3,61 ± 0,319 (25) ***	0,000
6	1,41 ± 0,024 (15)	4,52 ± 0,188 (25) **	0,000
7	1,48 ± 0,048 (15)	4,01 ± 0,485 (10) ***	0,000
8	1,58 ± 0,192 (10)	4,12 ± 0,207 (10) ***	0,000

*Примечание:* Стресс (курс. водопр/в) – иммобилизационный стресс (ИС) на фоне курсового введения водопроводной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С в течение 10 дней,

Курс. минерал/в + Стресс – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг t = 21 °С в течение 10 дней + ИС,

(число) – объем выборки, соотв-щий количеству наблюдений в данном опыте,

\*\*\* - достоверность различий при p < 0,001 (\*\* - 0,001 < p < 0,01) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA

Таблица 21 - Влияние курсовой минеральной воды на динамику эндогенного аммиака в желудочном соке (мкмоль/мл) до иммобилизационного стресса

Время, прошедшее от начала эксперимента, мин.	(M ± m) - среднее ± стандартная ошибка среднего		p- достигнутый уровень значимости
	Стресс (курс. водопр/в)	Курс. минерал/в + Стресс	
30	1,66 ± 0,243 (16)	2,51 ± 0,220 (27) *	0,017 (F)
60	2,24 ± 0,298 (16)	3,10 ± 0,250 (27) *	0,037 (F)
90	2,87 ± 0,281 (16)	3,65 ± 0,329 (27) *	0,013 (F)
120	3,85 ± 0,653 (16)	3,49 ± 0,397 (27)	0,243
150	3,35 ± 0,497 (16)	4,36 ± 0,397 (27)	0,035

*Примечание:* Стресс (курс. водопр/в) – курсовая водопроводная вода в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С + иммобилизационный стресс (ИС),

Курс. минерал/в + Стресс – курсовое введение минеральной воды в дозе 5 мл/кг при t = 21 °С в течение 10 дней + ИС,

(число) – объем выборки, соответствующий количеству опытов,

\* - достоверность различий при 0,01 < p < 0,05) по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA,

(F) - уровень значимости при p < 0,05 по параметрическому критерию Фишера