

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО**

На правах рукописи

БЛЮМЕНКРАНЦ Алексей Эдгардович

**ПРИМЕНЕНИЕ ПИТЬЕВЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД
КУКИНСКОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ
ПОСТВАГОТОМИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
(экспериментально-клиническое исследование)**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Нагорнев Сергей Николаевич

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Денервация желудка как метод лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.....	16
1.2 Постваготомические осложнения и синдромы.....	22
1.3 Постваготомические изменения эндокринной регуляции обмена веществ.....	27
1.4 Минеральные воды для внутреннего применения, механизмы их лечебного действия.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Общая характеристика экспериментальных исследований.....	40
2.1.1 Модель гастродуоденальной язвы по методике Окабе с последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией.....	43
2.1.2 Оценка состояния моторно-эвакуаторной функции желудка.....	44
2.1.3 Инструментальные, биохимические и гормональные методы исследования.....	44
2.2 Дизайн клинического исследования.....	45
2.2.1 Критерии участия пациентов в исследовании.....	46
2.2.2 Биохимические методы исследования.....	48
2.2.3 Оценка психофункционального состояния пациентов.....	49
2.2.4 Оценка отдаленных результатов.....	49
2.3 Проведение перорального глюкозотолерантного теста.....	50
2.3.1 Проведение перорального глюкозотолерантного теста в эксперименте.....	50
2.3.2 Проведение перорального глюкозотолерантного теста в клинических условиях.....	50
2.3.3 Расчет интегральных характеристик гликемических и	

инсулинемических кривых при проведении перорального глюкозотолерантного теста.....	51
2.4 Характеристика и режим питьевого применения минеральной воды Кукинского месторождения.....	52
2.4.1 Применение в эксперименте.....	53
2.4.2 Применение в клинических условиях.....	54
2.5 Статистический анализ результатов исследования.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ..	55
3.1 Влияние ваготомии на гормональную регуляцию метаболических реакций.....	56
3.1.1 Оценка гормонально-метаболического статуса крыс.....	58
3.1.2 Оценка переносимости ПГТТ.....	61
3.1.3 Оценка моторно-эвакуаторной функции желудка крыс.....	64
3.2 Однократный прием минеральной воды Кукинского месторождения.....	66
3.2.1 Влияние минеральной воды на секрецию инсулина и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида.....	67
3.2.2 Влияние минеральной воды на переносимость ПГТТ у интактных животных.....	68
3.2.3 Влияние минеральной воды на переносимость ПГТТ у крыс через 30 дней после ваготомии.....	70
3.3 Оценка курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения через 30 дней после ваготомии.....	72
3.3.1 Оценка гормонально-метаболического статуса крыс.....	72
3.3.2 Оценка моторно-эвакуаторной функции желудка.....	75
3.3.3 Оценка переносимости ПГТТ.....	76
3.4 Оценка курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения через 90 дней после ваготомии.....	78
3.4.1 Оценка гормонально-метаболического статуса крыс.....	78
3.4.2 Оценка моторно-эвакуаторной функции желудка.....	79

3.4.3 Оценка переносимости ПГТТ.....	82
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	84
4.1 Состояние гормонального статуса и метаболических маркеров после СПВ.....	84
4.2 Оценка переносимости ПГТТ у пациентов в различные сроки после СПВ.....	89
4.3 Изучение механизмов влияния однократного внутреннего приема минеральной воды Кукинского месторождения.....	95
4.4 Изучение влияния курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения на состояние пациентов после СПВ.....	98
4.4.1 Оценка через 1 месяц после СПВ.....	98
4.4.2 Оценка через 1 год после СПВ.....	104
4.5 Отдаленные результаты применения минеральной воды у пациентов с постваготомическими нарушениями.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Методологической характеристикой восстановительной медицины является применение немедикаментозных технологий в лечении и профилактике соматических заболеваний, при этом основной точкой приложения биологического потенциала природных и преформированных физических факторов являются саногенетические процессы, которые, зачастую, носят неспецифический характер. В этом плане особый интерес представляет система гормональной регуляции обмена углеводов и липидов – субстратов, необходимых для энергетического обеспечения реакций самовосстановления [149]. Поскольку практически для всех неинфекционных заболеваний характерно изменение метаболических реакций, есть много оснований полагать, что разработка методов лечения, основанных на коррекции обмена веществ, весьма перспективна как с теоретической, так и практической точки зрения [12, 14, 92, 135, 150].

Этот оптимизм основан также на большом числе исследований в области восстановительной медицины, в которых подтверждена высокая клиническая эффективность применения природных и преформированных физических факторов, обладающих высоким корригирующим потенциалом и метаболической активностью при различных заболеваниях [37, 70, 145]. Более того, в ряде случаев технологии восстановительной медицины ускоряют формирование саногенетических реакций и предупреждают развитие осложнений после применения высокотехнологичных методов лечения, включая хирургические [6, 28, 45, 114].

Однако эта проблема еще не получила должного развития в такой области медицины, как коррекция нарушений после ваготомии по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Хирургические методы лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) по-прежнему широко применяются в современной медицине, и среди прочих парасимпатическая денервация желудка занимает лидирующие

позиции [14, 16, 47, 49, 55, 56, 128]. Однако, несмотря на различные варианты ваготомии, остается нерешенной проблема послеоперационных осложнений, которые могут проявляться в различных функциональных системах организма [14, 32, 55, 123, 153, 184, 195, 209, 233]. Поскольку в проксимальном отделе пищеварительного канала сосредоточено огромное число эндокриноцитов, являющихся частью APUD-системы, то не вызывает сомнений, что хирургические методы лечения в той или иной степени могут изменять активность интестинальных гормонов [14, 46, 60, 80, 122]. С другой стороны, известно, что гормоны желудка и кишечника контролируют не только пищеварительные функции, но и через эндокринный аппарат поджелудочной железы активно проявляют свой метаболический потенциал. Этот феномен получил название «энтероинсулярная ось» и по изменению секреции инсулина в раннюю фазу пищеварительного цикла можно судить о суммарной метаболической активности гастроинтестинальных гормонов [14, 88-90, 142, 194, 197, 211, 214, 226].

Исследования в этом направлении носят единичный характер, хотя никто не отрицает негативного влияния хирургических методов лечения, включая ваготомию, на метаболические процессы [14, 20, 152, 162-168]. Вместе с тем разработка этой проблемы может привести к принципиально новым методам лечения и профилактики постваготомических нарушений, в основе которых лежит коррекция обмена веществ [14]. В качестве перспективных факторов, способных оказать стимулирующее влияние на энтероинсулярные гормональные взаимосвязи и тем самым обеспечивающих оптимизацию метаболических реакций, могут выступать питьевые минеральные воды, гормональным механизмам действия которых посвящено несколько фундаментальных научных исследований [37, 41, 42, 112, 119, 142, 149].

Степень разработанности темы исследования

Постваготомические нарушения, наблюдающиеся у больных ЯБ ДПК в послеоперационном периоде, как правило, не носят специфического характера и наблюдаются при других видах оперативного вмешательства в брюшной полости.

Однако некоторые симптомокомплексы развиваются после ваготомии значительно чаще. К ним относятся: дисфагия, нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка (МЭФЖ), стеноз и непроходимость пилорического канала, демпинг-синдром, рецидив язвообразования и некоторые другие [47, 84, 137, 184, 195, 209, 233].

Описанные рядом авторов нарушения гормональной регуляции в протекании обменных процессов вследствие обусловленного ваготомией устранения влияния парасимпатической нервной системы на секреторную активность париетальных клеток желудка, проявляется выраженной перестройкой энтероинсулярной оси, гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозной нагрузке [20, 152, 163, 168]. Формирование данного синдрома, манифестируемого стойкими метаболическими нарушениями, затрагивающими обмен углеводов и липидов, требует поиска эффективных и безопасных методов коррекции патогенетических механизмов, лежащих в основе его развития. Конкретным решением данной проблемы выступает сформированная за последние 30 лет методология питьевого применения минеральных вод, которые давно и успешно применяются для коррекции обменных нарушений, патогенетически связанных с сахарным диабетом II типа и метаболическим синдромом [109, 111, 112, 149]. Необходимо подчеркнуть, что питьевые минеральные воды достаточно просты в применении, а механизмы их лечебно-профилактического действия подробно изложены в ряде научных обзоров и монографий [142, 149, 152]. Ранее технология курсового питьевого применения минеральных вод Кукинского месторождения для коррекции постваготомических нарушений в медицинской практике не применялась.

Все вышеизложенное обосновывает необходимость постановки данного исследования.

Цель исследования

Обосновать возможность применения минеральной воды Кукинского месторождения Читинской области для коррекции метаболических нарушений

при постваготомическом синдроме с учетом механизма ее лечебно-профилактического действия.

Задачи исследования

1. Изучить особенности нарушений метаболизма углеводов и липидов при постваготомическом синдроме у экспериментальных животных.

2. Исследовать механизмы влияния и эффективность внутреннего применения минеральной воды Кукинского месторождения на гормональную регуляцию метаболических реакций в условиях эксперимента.

3. Оценить состояние углеводного и липидного обмена у пациентов после селективной проксимальной ваготомии.

4. Изучить механизмы корригирующего влияния внутреннего приема минеральной воды Кукинского месторождения на гормональный статус и метаболические маркеры у пациентов после селективной проксимальной ваготомии.

5. Проанализировать отдаленные результаты применения минеральной воды Кукинского месторождения в комплексной терапии метаболических нарушений у пациентов с селективной проксимальной ваготомией по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Научная новизна

В настоящей работе впервые проведены полномасштабные экспериментально-клинические исследования влияния ваготомии на гормональную регуляцию метаболических реакций. Доказано, что при двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии у лабораторных животных с экспериментальной гастродуоденальной язвой и у больных с селективной проксимальной ваготомией по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в первый месяц после операции развиваются значительные нарушения в инсулиновой регуляции обмена глюкозы за счет угнетения энтероинсулярных гормональных взаимосвязей. При этом через 90 дней у лабораторных животных и

через 12 месяцев у больных после ваготомии отмечаются предпосылки для формирования приспособительных реакций, однако одновременно развиваются нарушения обмена веществ по типу метаболического синдрома с резистентностью к инсулину.

Впервые у интактных животных и добровольцев выявлено, что маломинерализованная вода Кукинского месторождения оказывает стимулирующее влияние на продукцию глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида, обладающего выраженным инсулинстимулирующим действием. Показано, что однократный прием минеральной воды стимулирует энтероинсулярные гормональные взаимосвязи и тем самым способствует снижению повышенной алиментарной гипергликемии при проведении перорального глюкозотолерантного теста у животных с гастродуоденальной язвой и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в раннюю фазу после ваготомии.

Впервые установлено, что и в эксперименте, и в клинике курсовой прием минеральной воды ускоряет процессы приспособления организма к постваготомическому состоянию в системе инсулиновой регуляции обмена веществ. Также впервые доказано, что у лабораторных животных после ваготомии значительно тормозится моторно-эвакуаторная функция желудка, однако курсовой прием минеральной воды активизирует эту функцию. Эффективность внутреннего приема минеральной воды подтверждается результатами отдаленных наблюдений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в обосновании и разработке нового синергетического подхода к коррекции постваготомических нарушений у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Предлагаемая технология лечения постваготомических нарушений обмена углеводов и липидов основана на внутреннем приеме минеральной воды, дополненной диетотерапией и использованием лекарственных средств. Полученные в диссертационном

исследовании результаты свидетельствуют о том, что в основе коррекции метаболических нарушений у пациентов после селективной проксимальной ваготомии лежит активация внутренним приемом минеральной воды эндокринной системы органов пищеварения, обладающей способностью оптимизировать обмен углеводов и липидов.

Практическое значение работы состоит в том, что комплексное применение стандартной медикаментозной терапии и внутреннего приема минеральной воды улучшает результаты реабилитации больных с селективной проксимальной ваготомией по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Разработанная технология лечения позволяет уменьшить постваготомические нарушения обмена углеводов и липидов за счет активизации гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы при курсовом приеме минеральной воды. Данная методика безопасна, не имеет побочных эффектов, алгоритм ее применения прост и она финансово доступна для всех пациентов. Эффективность ее применения подтверждается результатами отдаленных наблюдений, свидетельствующими и увеличении длительности ремиссии в течение полугода после окончания курсового приема минеральной воды.

Методология и методы исследования

Методология выполненного диссертационного исследования основывалась на обязательном соблюдении основ и принципов доказательной медицины и ее отличительной особенностью явился экспериментально-клинический характер, что позволило детализировать механизмы развития постваготомического синдрома, уточнить особенности влияния вагусной денервации желудка на гормональную регуляцию обмена углеводов и липидов и разработать метод нефармакологической коррекции выявленных нарушений. В исследовании приняли участие 120 пациентов с селективной проксимальной ваготомией по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 209 белых крыс линии Вистар, у 104 из которых проводилась двухсторонняя поддиафрагмальная

ваготомия на фоне язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, воспроизводимых по методике Окабе.

И в эксперименте, и в клинических исследованиях был соблюден принцип обязательного контроля. В эксперименте, где оценивался эффект минеральной воды, контролем служила питьевая вода, в клинике контрольная группа пациентов получала диетотерапию, при необходимости лекарственные препараты и лечебную физкультуру, тогда как основная группа больных дополнительно получали курсовой прием минеральной воды.

При выполнении диссертационной работы выполнялись все требования ГОСТ Р ИСО 14155-2014 [26], в плане соблюдения этических норм и принципов добровольного информированного письменного согласия пациентов. Выполненное диссертационное исследование является проспективным контролируемым сравнительным и рандомизированным, что в рейтинговой системе оценки соответствует II классу доказательности (уровень B) [27].

Оценка эффективности лечения пациентов с селективной проксимальной ваготомией по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки базировалась на динамике клинических, функциональных, биохимических и психологических показателей, тогда как в эксперименте эффективность коррекции постваготомических нарушений основывалась на динамике секреции гормонов пищеварительной системы и инсулиновой регуляции метаболических реакций.

Результаты выполненного исследования были проанализированы с использованием параметрических и непараметрических статистических методов, включая возможности корреляционного анализа и множественной регрессии (Statistica, v.10). Для оценки достоверности динамики показателей применяли критерии Стьюдента, Фишера и Вилкоксона, корреляционный анализ проводили по методике Спирмена.

Положения, выносимые на защиту

1. Постваготомический синдром сопровождается значительными нарушениями обмена углеводов и липидов и центральное место в этих

изменениях принадлежит инсулину: торможение его секреции при пероральных нагрузках при повышении его продукции натощак.

2. Однократный прием маломинерализованной воды Кукинского месторождения активирует энтероинсулярные гормональные взаимосвязи и способствует оптимизации углеводного обмена при пероральных нагрузках. Этот феномен проявляется как у здоровых лабораторных животных, так и добровольцах, а также в раннем постваготомическом периоде в эксперименте и клинике.

3. Курсовой прием минеральной воды активирует приспособительные процессы в гормональной (инсулиновой) регуляции метаболических реакций у белых крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией, а также у больных с селективной проксимальной ваготомией по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования обеспечивается:

– методологической обоснованностью и полнотой проведенного анализа теоретических положений и практических разработок отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме;

– корректной организацией и соблюдением основных принципов планирования экспериментального и клинического исследования;

– достаточным количеством пациентов и лабораторных животных, принявших участие в исследовании (120 пациентов с селективной проксимальной ваготомией по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 209 белых крыс линии Вистар, у 104 из которых проводилась двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия на фоне язвы желудка и двенадцатиперстной кишки);

- использованием комплекса информативных стандартизированных методов исследования, их адекватностью поставленным цели и задачам;

- включением методов математической обработки и анализа полученных результатов (вариационная статистика, корреляционный анализ).

Основные результаты настоящей диссертации представлены на различных конференциях

- всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2013);

- всероссийской с международным участием научно-практической конференции «От Гигиены до современности: научно-практические основы профилактической медицины» (Москва, 2018);

- научной практической конференции «Медицинская реабилитация в практической медицине: немедикаментозные технологии» (Нижний Новгород, 2018);

- международной научно-практической конференции «Современные аспекты медицины в реабилитации» (Душанбе, 2021).

Апробация диссертации проведена на заседании группы профессорско-преподавательского состава Научно-образовательного центра ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского 18 мая 2023 года (протокол № 3).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно определена тема диссертационного исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, что послужило основанием для формулирования основных направлений, цели и задач исследования. Соискатель принимал непосредственное участие в экспериментальной части исследования. В частности, он проводил парасимпатическую денервацию желудка на фоне гастродуоденальной язвы,

которая воспроизводилась по методике по методике Окабе. Автором лично осуществлен набор пациентов для участия в исследовании, на основе простой рандомизации сформированы группы, проведен весь комплекс необходимого обследования с применением функциональных, биохимических и психологических методов оценки эффективности проводимого лечения. Также соискатель лично проводил у пациентов селективную проксимальную ваготомию. Диссертанту принадлежит ведущая роль в получении первичного материала, его статистической обработке и интерпретации полученных результатов. Автором сформулированы положения, выносимые на защиту, определены научная новизна и практическая значимость, составлены практические рекомендации по применению минеральной воды при комплексной терапии постваготомического синдрома. Личной заслугой автора является подготовка и опубликование 6 статей в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ. Личный вклад автора в научное исследование составляет не менее 95 %.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику деятельности поликлиники ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Забайкальскому краю», ГУЗ «Краевая клиническая больница» Минздрава Забайкальского края и используются в рамках реализации образовательных программ на кафедре госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России.

Публикации

Основные положения и результаты диссертационного исследования опубликованы в 7 статьях (из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ), и в 5 тезисах в материалах всероссийских и международных конгрессов и конференций.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертационного исследования представлены на 156 страницах. Структура работы стандартна и состоит из 10 разделов, включая введение, аналитический обзор, четыре главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который содержит 237 источников: 175 отечественных и 62 иностранных авторов. Результаты собственных исследований представлены 22 таблицами и 14 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Денервация желудка как метод лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), по-видимому, еще долгое время будет оставаться одной из центральных проблем гастроэнтерологии. Причиной тому несколько обстоятельств. К сожалению, до настоящего времени нет четкого представления о механизмах возникновения и развития этого заболевания. По-прежнему господствует гипотеза о важной роли кислотно-пептической агрессии, которая может быть обусловлена как увеличением секреторной активности желудка, так и торможением репаративных процессов. Классическая фраза «нет кислоты – нет язвы» провоцирует целое направление в лекарственном лечении этого заболевания, включая антацидные препараты, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы и др. Ситуация осложняется еще и потому, что в ряде случаев (как это было с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, особенно, первого поколения) применение лекарственных средств сопровождался достаточно быстрым рубцеванием язвенного дефекта. Однако уже через некоторое время болезнь рецидивировала.

В меньшей степени предпринимались попытки лечить ЯБДК через активизацию гормональной регуляции метаболических реакций, тем более и при этом заболевании, как и при многих других, практически все исследователи констатируют существенные изменения обмена веществ. В этом плане известные физиологи – супруги Дж. и Х. Теппермен [135] недоумевают, что все знают о нарушении обмена углеводов и липидов при различных заболеваниях, но никто не выбирает их целью терапевтических воздействий.

Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* во многом изменило мнение ученых относительно патогенеза классификации и принципов консервативного лечения ЯБДК [158]. На сегодняшний день рекомендации Маастрихтского консенсуса

сводятся к комплексному проведению лекарственной терапии, основу которой составляют антигеликобактерные препараты, дополненные ингибитором протонной помпы и висмутсодержащим средством [49, 158].

Этот небольшой экскурс в область метаболических проблем интересен в плане нашего исследования, поскольку одним из эффективных методов подавления кислотно-пептической агрессии в настоящее время широко применяется парасимпатическая денервация желудка в ее различных вариантах исполнения. При этом необходимо отметить, что блуждающий нерв является главным представителем парасимпатической нервной системы, которая отвечает в организме за восстановление энергоемких субстратов, обеспечивая поддержание метаболических паттернов и контролируя эндогенные запасы для поддержания энергетического гомеостаза [40, 202]. В этой связи роль вагусных влияний в регуляции различных функций трудно переоценить (рис. 1). Поэтому ваготомия в любом варианте обязательно приведет к тем или иным нежелательным последствиям.

В историческом плане первоначально тактика хирургов при лечении ЯБДК и, особенно, ее осложненных форм, была связана с резекцией желудка. Однако, несмотря на различные техники этой операции, главными проблемами оставались различные постгастрорезекционные осложнения, значительно снижающие качество жизни пациентов (практически у половины пациентов), и, даже, высокая послеоперационная летальность, которая достигала нескольких процентов [62, 64, 81]. Более того, эти проблемы зачастую инициировали проведение повторных хирургических вмешательств [101-103]. Наличие такого большого числа осложнений обусловило продолжение научных исследований в области хирургического лечения больных ЯБДК, в плане разработки новых методов, лишенных этих недостатков. Было выявлено, что существенное снижение послеоперационной летальности, уменьшение числа осложнений, рецидивов язв и инвалидизации пациентов можно достичь применением органосохраняющих операций [61, 124, 155].

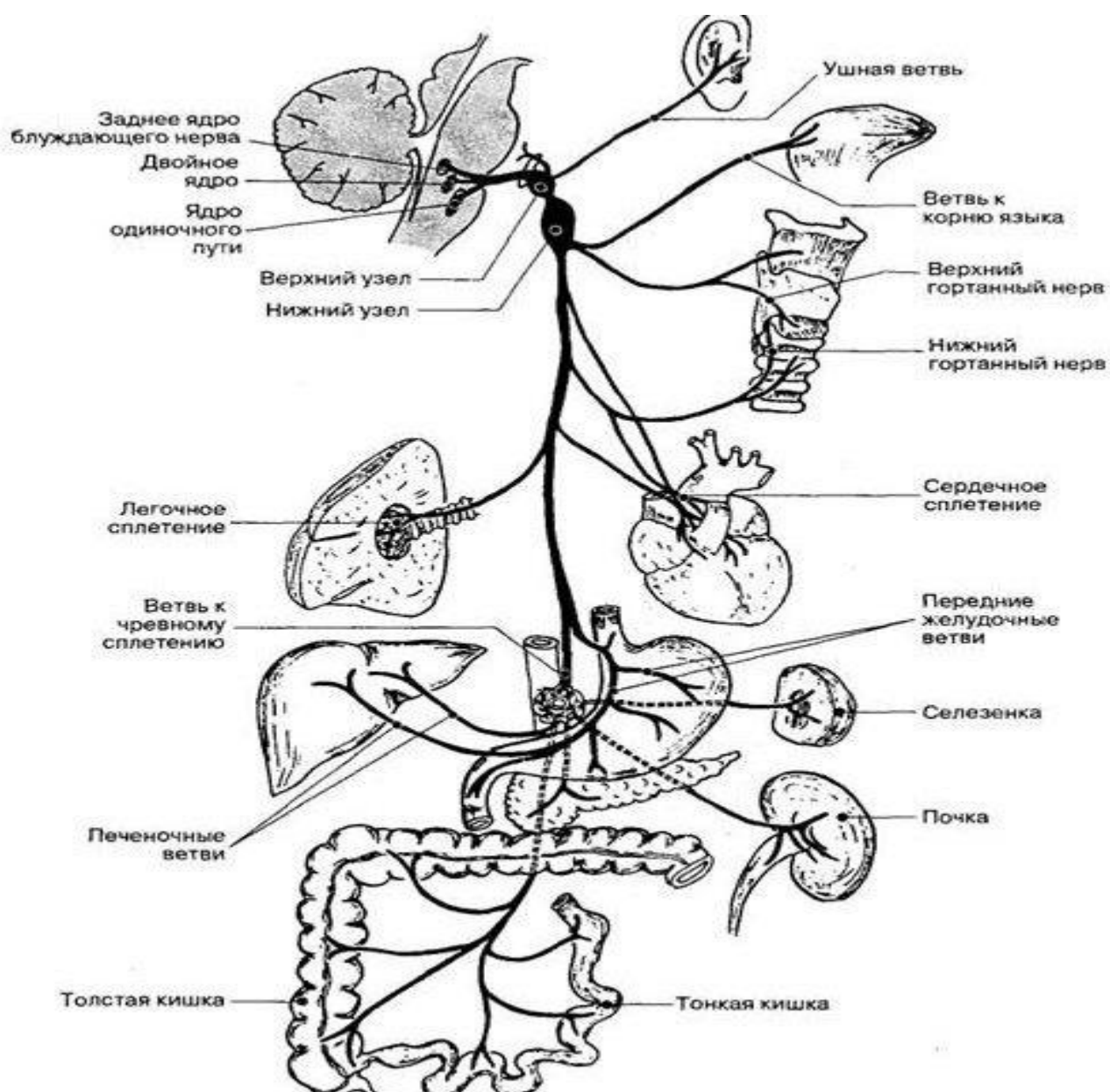


Рисунок 1 – Анатомические особенности топографии блуждающего нерва

Как уже упоминалось выше, основной целью современной тактики лечения больных ЯБДК является снижение активности кислотно-пептического фактора и здесь уместно вспомнить фундаментальные исследования классиков физиологии пищеварительной системы (работы И.П. Павлова и его учеников) о роли блуждающего нерва в регуляции секреторной функции желудка. Благодаря им были созданы теоретические предпосылки для ваготомии и ее применения в практической деятельности. Было установлено, что кислая желудочная секреция периодична и имеет две фазы: секреция соляной кислоты при отсутствии

пищевого раздражителя и при его наличии. Доказано, что перерезка блуждающего нерва снижает и первую, и вторую фазу секреции и уже первые исследования в этом направлении (т.е., парасимпатическая денервация желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки), которые были проведены почти 100 лет тому назад [181, 207], дали хорошие результаты. При наличии калезных язв предпочтение отдавалось резекции желудка, но в целом оба автора пришли к выводу, что ваготомию необходимо дополнять дренирующими операциями. Отечественные хирурги также внесли свой вклад на начальном этапе поиска оптимальных методов ваготомии и в 1925 году Н.А. Подкаменский [цит. по 101], который предложил сочетать двухстороннюю поддиафрагмальную ваготомию с гастроэнтеростомией.

В середине прошлого века ваготомия получила широкое распространение после работ L.R. Dragstedt [192], в которых было установлено, что пересечение блуждающих нервов на уровне диафрагмы приводит не только к снижению продукции HCl, но и снижает риск появления пептических язв после операции. Но при этом автор отметил, что эта операция сопровождается выраженным нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка, а в отдаленном периоде возможно образование пептических язв. Тем не менее, двухсторонняя ваготомия стала активно применяться при хирургическом лечении больных ЯБДК, хотя наличие послеоперационных осложнений (в виде атонии и дилатации желудка, диареи, тяжелого течения послеоперационного периода, возникновения рецидивов язвы) по-прежнему имело место [71, 155, 156, 173]. В связи с этим многие хирурги высказали свое отрицательное мнение по поводу применения этой операции [2, 127, 173]. Более того, А.Г. Мехдиев [83] установил, что в первые 1-3 года после парасимпатической денервации желудка почти у каждого десятого больного возможно возникновение язв двенадцатиперстной кишки.

В связи с этим начался поиск других подходов к проведению оперативного вмешательства, которые бы дополняли ваготомию, уменьшая ее негативные последствия. В частности, отечественные хирурги рекомендовали сочетать стволовую ваготомию с гастроэнтеростомией [7, 139], тогда как R. Jackson [204]

предпочитал проводить селективную ваготомию с гастроэнтеростомией. По мнению J. Weinberg [232], пилоропластика в минимальной степени нарушает физиологические функции пищеварительного тракта. Вскоре P. Holle et al. [199] разработали новый тип парасимпатической операции – селективную проксимальную ваготомию (СПВ), сущность которой заключалась в сохранении иннервации антрального отдела желудка. Различные варианты ваготомии представлены на рисунке 2.

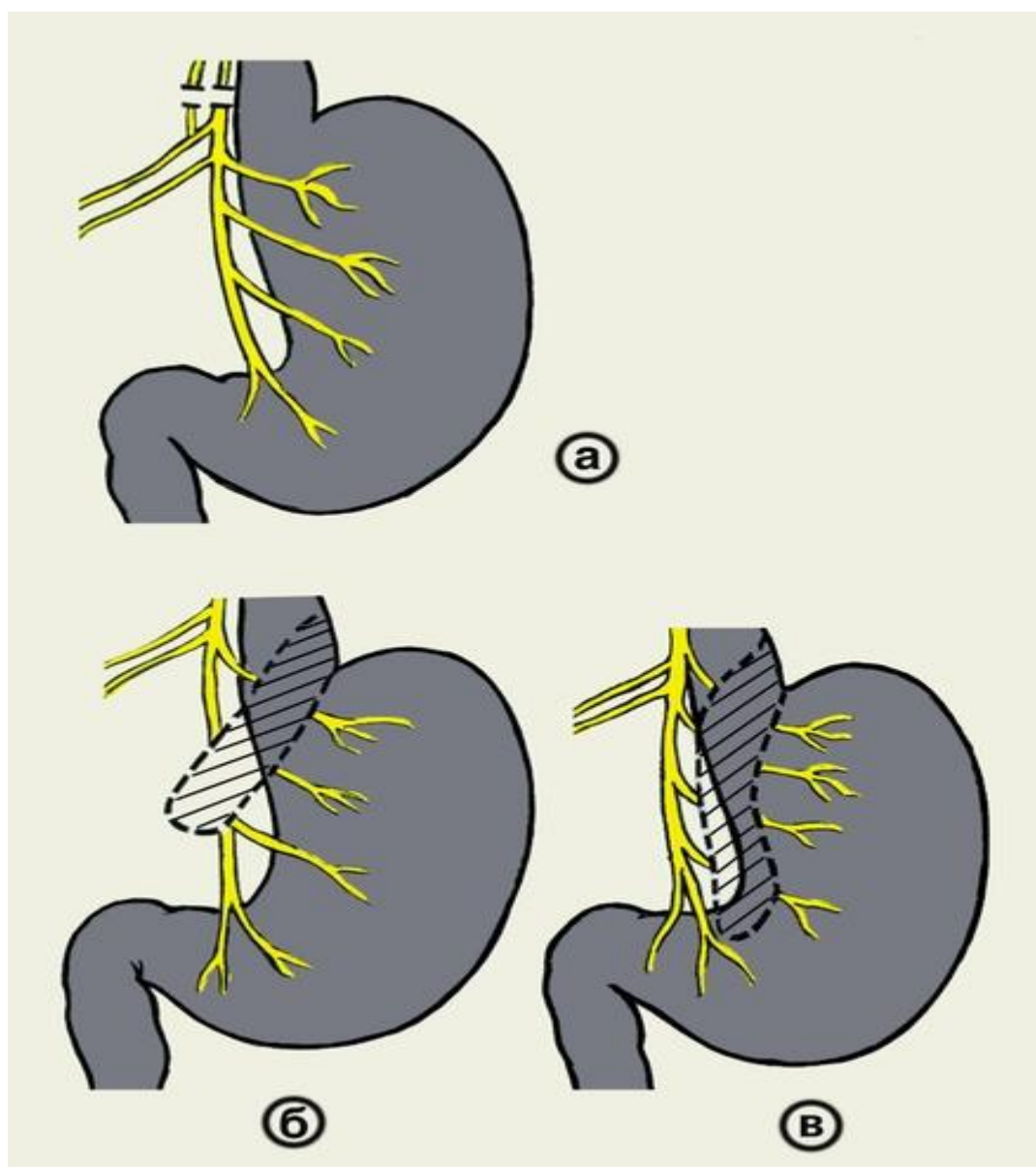


Рисунок 2 –Виды ваготомии (а – стволовая, б – селективная, в – селективная проксимальная)

В результате выполнения СПВ наблюдается выраженное снижение образования желудочного сока и HCl (в 4-6 раз). Устранение кислотно-пептической агрессии создает благоприятные условия для ускоренного рубцевания, наблюдаемого в течение 3-х – 6-ти недель [133, 160]. При этом, если СПВ не сопровождается нарушениями моторно-эвакуаторной функцией желудка, то дренирующие операции не показаны, поскольку необоснованное дренирование влечет за собой осложнение в виде демпинг-синдрома. По мнению Н.А. Майстренко с соавт. [74], показаниями к выполнению дренирующих операций при СПВ является наличие рубцового стеноза пилорического отдела желудка и пенетрирующих язв больших размеров. Уровень летальности после СПВ на порядок ниже, чем при резекции желудка, и составляет 0,1-0,2%.

С 90-х гг. в хирургическом лечении ЯБДК начали применять лапароскопические технологии, которые существенно сокращали сроки реабилитационных мероприятий после оперативного пособия, а также снижали стоимость лечения [18, 94, 108, 120, 126, 134].

Для сокращения времени выполнения СПВ за последние 10-15 лет были обоснованы и предложены для практического применения различные модификации этого оперативного вмешательства. В частности, для денервации желудка рассматриваются такие факторы как низкотемпературное воздействие [15], высокочастотное электромагнитное поле [138], лазерное излучение [82], плазменный скальпель [121]. Однако проведение СПВ указанными способами, к сожалению, сопровождается травмированием тканей желудка, что приводит к ишемическим нарушениям и даже к некрозу его стенки, повышая риск перфорации [97, 223].

Относительно недавно были проведены достаточно успешные исследования по применению химических препаратов, способных прекратить проведение электрического импульса блуждающего нерва в кислотопродуцирующей зоне желудка [16, 17, 58], что позволило на длительное время снизить активность кислотно-пептического фактора и при этом минимизировать нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. В качестве химического агента был применен

30% раствор этилового спирта, который вводился субсерозно, тогда как более низкие его концентрации не позволяют добиться стойкой парасимпатической денервации, а более высокие концентрации приводят к необратимым повреждениям мышечного слоя стенки желудка.

В исследовании К.С. Болотова [16] представлены убедительные данные об эффективности комбинированного применения лапароскопической ваготомии и методики химической денервации, позволившего улучшить клинические показатели и повысить качество жизни больных в ближайшем и отдаленном периоде лечения.

В целом же необходимо заметить, что независимо от выбранного конкретного способа хирургического лечения ЯБДК частота послеоперационных расстройств, согласно результатам различных авторов, колеблется в пределах 10-15 % [175, 178-180, 196].

На наш взгляд, в стратегическом отношении лечение ЯБДК должно базироваться на оптимальном соотношении хирургических подходов и консервативных терапевтических технологиях, предусматривающих выбор схемы лечения, основывающейся на построении индивидуального прогноза риска развития осложнений в послеоперационном периоде.

1.2 Постваготомические осложнения и синдромы

В хирургическом плане наиболее проста стволовая поддиафрагмальная ваготомия [192], однако при этом парасимпатическая денервация затрагивает кроме желудка печень, поджелудочную железу и кишечник. Поэтому после тотальной поддиафрагмальной ваготомии могут развиваться серьезные осложнения: нарушение моторной функции желчного пузыря [113], кишечника [84, 137], экскреторные нарушения поджелудочной железы [171], которые, априорно, должны сопровождаться негативными изменениями в гормональной регуляции обмена веществ.

В попытке устранить недостатки стволовой ваготомии F. Holle были определены основополагающие принципы проведения экономных, органосохраняющих операций, которые предусматривали тотальную денервацию тела и антрального отдела желудка, сохранении антрального сегмента и устранение гастростаза [199]. В наибольшей степени этим правилам соответствовала селективная проксимальная ваготомия (СПВ), которая обеспечивала частичную денервацию желудка только в зоне его тела и фундальной части, где сосредоточены кислотопродуцирующие клетки, тогда как парасимпатическая иннервация антрального отдела желудка сохранялась. Такой вариант хирургического лечения обеспечивал нормальную моторно-эвакуаторную функцию желудка и привратника [17, 21, 77]. Более того, при таком варианте СПВ не меняется иннервация двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника, что способствует сохранению физиологически важных интестинальных механизмов торможения желудочной кислотной-пептической агрессии [105, 156]. Выполнение СПВ даже без дренирующих желудок операций сопровождалось устойчивым снижением кислотности желудочного сока, а также более редкими функциональными осложнениями со стороны ЖКТ в виде диареи, демпинг-синдрома, ГЭРБ и др. [21, 235, 71].

Исходы оперативных вмешательств на основе СПВ продемонстрировали низкую послеоперационную летальность, составившую 0,1 - 0,3 % [62]. Это обстоятельство в купе с низкой частотой развития постваготомических нарушений позволило А.Ф. Черноусову и А.Л. Шестакову назвать СПВ «золотым стандартом» хирургического лечения ЯБДК [155].

Наиболее частыми осложнениями после проведения ваготомии выступают моторно-эвакуаторные нарушения функции желудка, которые, по сообщениям различных авторов, встречаются в 5-50 % случаев [50, 74-76, 86, 154, 159]. Гастростаз и снижение моторики кишечника после вагусной денервации является закономерным патофизиологическим симптомокомплексом [191, 213], поскольку проведение ваготомии устраняет стимулирующие влияния парасимпатического отдела ВНС на моторику и тонус сфинктеров ЖКТ [132]. Именно развитие

гастростаза и невозможность эвакуации пищи в тонкую часть кишечника послужило толчком для проведения дренирующих желудок операций [72]. Появление СПВ в качестве, несомненно, более совершенного вида ваготомии способствовало улучшению функциональных последствий, хотя сама операция является более затратной по времени и требует высокой профессиональной подготовки хирурга [75, 103].

Наблюдаемая механическая непроходимость желудка после ваготомии с пилоропластикой, по мнению Г.К. Жерлова с соавт., чаще всего обусловлена техническими погрешностями когда широкое иссечение язвенного дефекта с последующим применением многорядного ушивания приводит к выраженному воспалительному отеку и инфильтрации тканей, а также к образованию спаек и сращений в области гастроинтестинального анастомоза [43].

Частым постваготомическим осложнением, снижающим эффективность хирургического лечения ЯБДК, является демпинг-синдром. При выполнении ваготомии без дренирующей операции демпинг-синдром развивается у 3-6 % больных, тогда как дополнительное применение дренирующих желудок операций вызывает развитие этого синдрома в 3-5 раз чаще [52, 59, 95, 96]. В основе патогенеза развития демпинг-синдрома лежит нарушение функционирования пилорического жома, регулирующего продвижение пищи в двенадцатиперстную кишку [72].

На сегодняшний день достаточное распространение и признание среди патофизиологов получила гуморальная теория, объясняющая развитие демпинг-синдрома [31, 229]. В соответствии с данной теорией ускоренное попадание пищевого комка в просвет тонкой кишки сопровождается ферментативным гидролизом и ростом осмотического давления с последующей кумуляцией межклеточной жидкости. В результате наблюдается снижение объема циркулирующей крови и выделение вазоактивных веществ, определяющих основные клинические проявления демпинг-синдрома [1]. Вместе с тем, по мнению В.П. Акимова с соавт. [1], важную роль в патогенезе демпинг-синдрома играет активность гастроэнтериневой системы, в частности, ЕС-клеток,

продуцирующих серотонин. Авторы утверждают, что в результате быстрого сброса пищи в тонкую кишку происходит перевозбуждение энтерохромаффинных клеток, что сопровождается повышенной секрецией серотонина в кровь с последующим формированием клинических проявлений заболевания.

При выполнении стволовой ваготомии в отдаленном послеоперационном периоде у 2-15 % пациентов наблюдается постваготомическая диарея [29, 155]. Основными патогенетическими вариантами развития этого симптомокомплекса выступают секреторный и гиперкинетический [19]. В первом случае в результате денервации желчного пузыря, печени и поджелудочной железы в просвет тонкой кишки попадает большое количество желчных кислот, вызывающие избыточную секрецию жидкости и нарушение ее адсорбции [190]. Также после ваготомии наблюдается ускоренный транзит кишечного содержимого (гиперкинетический механизм диареи), обусловленный нарушением барьерной функции привратника, с одной стороны, и рефлекторной стимуляцией моторной функции кишечника (его пропульсивной активности), с другой [44].

Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, выполненных Л.В. Белоцкой с соавт. [11], нарушение привратникового механизма вследствие вагусной денервации сопровождается выраженными изменениями регионарного кровотока, микроциркуляции в слизистой оболочке ЖКТ и трофического обеспечения кишечника, что, в свою очередь, ускоряет развитие дисбактериоза. Развитию дисбиоза и обусловленной им диареи способствуют гастростаз и сниженное содержание HCl в желудочном соке [24, 228].

В качестве возможной причины рассматриваются имеющиеся у пациентов с ЯБДК дооперационные признаки функциональных нарушений толстого отдела кишечника [156, 159, 174].

Однако необходимо иметь в виду, что выраженность и частота постваготомической диареи при выполнении СПВ с сохранением чревной и печеночной ветвей блуждающего нерва со временем значительно снижаются [72, 155, 156].

Наиболее тяжелым осложнением хирургических методов лечения ЯБДК являются рецидивирующие язвы, частота встречаемости которых колеблется от 3 до 40 % [107, 129, 221, 229]. В качестве наиболее вероятной причины их возникновения, по мнению ряда хирургов-исследователей, выступает неполная ваготомия, способствующую сохранению гиперсекреции HCl [61, 155]. В этой связи нередко сочетают СПВ с антрумэктомией, что приводит к подавлению как первой, так и второй фаз секреции HCl [161].

Рассматриваются и другие причины рецидива язвы, не связанные с полнотой ваготомии. В частности, А.А. Курыгин и В.В. Румянцев считают, что в результате гастропареза, вызванного несостоятельной дренирующей операцией или рубцового стеноза пилорического отдела желудка, возрастает секреция соляной кислоты за счет пролонгированной гормональной фазы, что и запускает процесс повторного ульцерогенеза [71].

По мнению М.В. Зубаревой [47], возможной причиной выраженных осложнений при выполнении органосохраняющих операций может выступать неправильная техника исполнения оперативного пособия.

Таким образом, применение различных вариантов парасимпатической денервации желудка, с одной стороны, патогенетически оправдано, если иметь в виду господствующее в настоящее время мнение о роли кислотно-пептической агрессии в генезе язвенной болезни и учитывать относительно малую травматичность этого вида хирургического лечения. Но с другой стороны, практически никто не отрицает влияния ваготомии на другие органы и системы организма человека, а также ее способность менять архитектуру процессов пищеварения, что может приводить к появлению различных вариантов постваготомических расстройств. Более того, есть много оснований полагать, что парасимпатическая денервация желудка прямо или косвенно провоцирует системные нарушения, в частности, в гормональной регуляции метаболических реакций, что может изменить локус внимания специалистов при разработке эффективных методов реабилитации пациентов с ЯБДК.

1.3 Постваготомические изменения эндокринной регуляции обмена веществ

Гормональная регуляция метаболических реакций – достаточно сложная и многоуровневая система, деятельность которой определяется многими факторами, и в плане рассматриваемой нами проблемы (парасимпатической денервации желудка) безусловным лидером является процесс пищеварения. Не вызывает сомнений, что среди нескольких десятков гормонов и гормоноподобных веществ нас могут заинтересовать те, которые имеют прямое отношение к метаболическим реакциям. В первую очередь, это инсулин – гормон с мощным анаболическим потенциалом, принимающий самое активное участие в регуляции всех видов обмена веществ: углеводного, липидного и белкового [8, 115, 199]. На второе место может претендовать глюкагон – физиологический антагонист инсулина с выраженным гликогенолитическим и липолитическим действием [106, 206]. И, наконец, кортизол (гормон стресса и адаптации), который, как и глюкагон (но только медленнее), способствует активации поступления в кровь глюкозы за счет глюконеогенеза, что обеспечивает долговременную активацию энергостатуса [5, 10].

Литературные данные по влиянию ваготомии на эти три гормона немногочисленны и зачастую противоречивы.

Если рассматривать инсулин, то надо иметь в виду, что самым сильным стимулятором его секреции выступает собственно глюкоза [222]. В то же время, островки Лангерганса имеют богатую вегетативную иннервацию, где парасимпатическому отделу ВНС (блуждающему нерву) отводится ведущая роль в усилении секреции гипогликемического гормона, реализуемого посредством M_3 -рецепторов [170]. Данную точку зрения усиливают эксперименты, связанные с разрушением вентромедиальных ядер гипоталамуса, что, устраняя симпатические влияния на поджелудочную железу, что смещает вегетативный баланс в сторону парасимпатических влияний и приводит к гиперинсулинемии [186]. Исходя из этих физиологических посылов, вагусная денервация должна

сопровождаться снижением секреторной активности β -клеток поджелудочной железы. В исследованиях S.L. Balbo et al., C. Lubaczeuski et al. [177, 210], показано, что выполненная стволовая ваготомия у крыс снижает высвобождение инсулина за счет уменьшения тонуса холинэргических структур. В то же время, ряд авторов не выявили достоверных изменений в инсулиновой регуляции углеводного обмена после ваготомии [57, 176, 179, 235]. А в работах R. Bittner et al. [182] и R.G.G. Russell et al. [227] приводятся данные о повышении секреции этого гормона.

Также непонятна ситуация с глюкагоном. T.W. Schwartz et al. [230] не выявили изменение глюкагонемии у пациентов с ЯБДК после ваготомии, тогда как В.К. Фролков и И.П. Бобровницкий [152] отмечали увеличение его секреции у крыс после двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии, но после селективной проксимальной ваготомии у человека отмечалась иная картина: уровень глюкагона в крови достоверно снижался.

Исследования уровня кортизола в крови, представленные в ряде работ, позволили выявить интересную закономерность [152, 166]. У крыс двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия несколько уменьшала гиперкортизолемию, характерную для экспериментальной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Аналогичные изменения были обнаружены у больных ЯБДК: значительное повышение секреции кортизола у пациентов в исходном состоянии несколько тормозилось после проведения селективной проксимальной ваготомии [14]. Также во всех этих исследованиях было выявлено повышение уровня глюкозы натощак, что свидетельствовало о напряженном характере энергостатических реакций. В то же время сведения об изменении липидного обмена после ваготомии практически отсутствуют.

Однако необходимо учесть, что основная роль панкреатических гормонов, и особенно инсулина, в регуляции обмена веществ (в первую очередь, углеводного обмена) проявляется в пищеварительный период, т.е., при пероральных нагрузках, в связи с чем особый интерес представляют

исследования в этой области применительно к анализируемой нами проблеме – постваготомическим расстройствам. И здесь следует обратить внимание на тесную интеграцию панкреатических гормонов и гормонов гастроинтестинального тракта - инкретинов, обладающих выраженным инсулинстимулирующим действием [78, 185, 193, 201, 216, 218]. Этот феномен, называемый энтероинсулярной осью, в свое время перевернул представления о физиологии инсулиновой секреции в пищеварительный период [194, 211, 226].

Оказалось, что в первые 10-30 минут после пероральных нагрузок повышение инсулинемии не коррелирует с повышением уровня глюкозы в крови, а определяется мощным инсулинотропным сигналом интестинального происхождения. При этом в раннюю фазу пищеварительного цикла инсулина поступает в кровь вдвое больше, чем в последующие минуты и часы и лишь начиная с 60-й минуты появляется некоторый параллелизм между инсулинемией и гликемией [149, 152].

Открытие феномена энтероинсулярной оси обратило внимание исследователей на физиологическую значимость увеличения секреции инсулина в раннюю фазу пищеварительного цикла [14]. Напомним, что инсулин – самый мощный гипогликемический фактор организма, тогда как повышение гликемии обеспечивается практически всеми другими гормонами. В связи с этим стимуляция инсулинемии в раннюю фазу пищеварительного цикла весьма вероятно способствует активизации инсулин-рецепторного взаимодействия на мембране клеток, подготавливая их к предстоящей утилизации глюкозы.

О важности полноценной ранней фазы секреции инсулина при пероральных нагрузках для оптимизации гомеостаза глюкозы свидетельствует факт наличия обратной корреляционной зависимости между инсулином в раннюю фазу глюкозотолерантного теста и выраженностью гипергликемии у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). По мнению ряда авторов, основным фактором, способствующим увеличению гипергликемии при установленном СД2 является прогрессирующая задержка и ослабление прандиальной инсулиновой реакции, сопровождающаяся дефицитом начальной секреции гормона [136, 220, 236, 239].

Более того, известно, что у больных СД2, как правило, отмечается гиперинсулинемия на натощак и при отсутствии выраженной ранней фазы секреции инсулина его продукция в позднюю фазу (через 30-90 минут орального глюкозотолерантного теста) значительно превышает нормальные значения [65]. Этот феномен подтвержден многочисленными физиологическими исследованиями, подтверждающими роль ранней фазы секреции инсулина при пероральных нагрузках на элиминацию глюкозы [212, 215].

В специальном исследовании эндокринной компоненты постваготомического синдрома В.Я. Шварц с соавт. [163-168] установили, что СПВ сопровождается мощной гормональной перестройкой, но при этом сохраняет у больных ЯБДК нарушенную глюкозную толерантность при пероральном введении глюкозы. Одновременно при этом отмечалось и увеличение индуцированной глюкозой секреции инсулина. Однако «качество» инсулиновой регуляции гомеостаза гликемии после ваготомии значительно ухудшалось. Аналогичные факты были получены и в эксперименте: двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия, как самостоятельный фактор, так и выполненная на фоне язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, снижает активность энтероинсулярных взаимосвязей и уменьшает секрецию инсулина в раннюю фазу орального глюкозотолерантного теста, что провоцирует увеличение алиментарной гипергликемии [152]. Необходимо также отметить, что этот феномен отмечался в первый месяц после двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии здоровых животных, тогда как через 90 дней наблюдалось постепенное восстановление параметров гомеостаза гликемии.

Аналогичный тип реакции ранее был зафиксирован В.К.Фролковым [148] у крыс с сочетанной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, моделируемой по методу Окабе. Ваготомия на фоне экспериментальной язвы существенно замедляла приспособительные процессы в инсулиновой регуляции обмена глюкозы. Отчасти это подтверждается значительным снижением активности глюкокортикоидов в отдаленном периоде наблюдений за этими животными [152].

Следует отметить, что физиологические потенции кортизола в острую фазу стрессорной реакции реализуются в виде стресс-протекторных эффектов; при длительном стрессорном воздействии этот гормон обеспечивает энергетику приспособительных процессов, выступая как гормон адаптации. В условиях ваготомии эффективность гормональной регуляции обменных процессов существенно снижается за счет проявляющегося дисбаланса в гастроинтестинальной эндокринной системе и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [163]. Эти факты позволили В.К. Фролкову и И.П. Бобровницкому [152] с позиции системного подхода прийти к выводу о наличии еще одной особенности, характерной для парасимпатической денервации желудка на фоне ульцерогенеза. Если в процессе формирования экспериментальной язвы и у пациентов с хроническим течением ЯБДК отчетливо выявляются приспособительные процессы в гормональной регуляции гликогемеостаза, то ваготомия негативно влияет на их формирование.

Таким образом, получены убедительные данные, которые доказывают справедливость высказанной выше гипотезы о замедляющем характере влияния ваготомии на формирование процессов адаптогенеза в гликогемеостатической системе, подтверждая физиологическую значимость холинэргических структур по усилению анаболических процессов и восстановлению энергоемких субстратов в организме.

Важно отметить, что ваготомия инициирует в большей степени реакции тормозного типа по сравнению с язвенной болезнью, для которой характерна ярко выраженная картина гиперсекреции гормонов. Установлено, что СПВ вызывает у больных ЯБДК снижение активности гипофизарно-надпочечниковой системы и инсулярного аппарата поджелудочной железы [183, 234]. Поскольку известно, что гормональная регуляция метаболических реакций при неблагоприятных условиях обеспечивается согласованным действием инсулин-кортизолового комплекса [98], можно полагать, что и клинические данные свидетельствуют о формировании неблагоприятных тенденций в развитии адаптационно-компенсаторных реакций при постваготомическом состоянии у ЯБДК.

В настоящее время не вызывает сомнений, что изменения в деятельности энтероинсулярной оси является основной причиной нарушений метаболических процессов. В наиболее демонстративном виде это проявляется у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом и метаболическим синдромом (МС) [136, 149].

Важно обратить внимание на тот факт, что нарушение обмена веществ, как правило, сопровождается (или провоцируется) резистентностью к инсулину. Это снижает активность саногенетических процессов в силу неэффективности их энергетического обеспечения. В этой связи, на наш взгляд, данная проблема инсулиновой регуляции метаболических систем должна была заинтересовать и гастроэнтерологов применительно к разработке эффективных методов реабилитации пациентов с постваготомическими расстройствами, однако в доступной литературе мы не обнаружили исследований по данному вопросу.

Возвращаясь к роли гастроинтестинальных гормонов в обеспечении метаболического потенциала инсулина, можно отметить лишь единичные исследования у пациентов с постваготомическими нарушениями. Так, если никто не отрицает повышения продукции гастрин в силу резкого повышения рН в желудке [57, 152, 163, 168, 208, 225], то изучению в этом плане интестинальных гормонов посвящены единичные исследования [180, 203], в которых не было обнаружено значимых изменений в их секреции.

Таким образом, можно заключить, что проблема влияния ваготомии на обмен веществ и его регуляцию изучена в недостаточной степени, что, безусловно, сдерживает поиск новых методов реабилитации пациентов с ЯБДК после перенесенной ваготомии.

1.4 Минеральные воды для внутреннего применения, механизмы их лечебного действия

Несмотря на определенные проблемы постваготомического периода, малой изученности вопросов гормональной регуляции обмена веществ и их участия в пато- и саногенетических реакциях при парасимпатической денервации желудка, различные варианты ваготомии все больше и больше завоевывают признание и останутся операцией выбора при хирургическом лечении ЯБ ДПК. В этих условиях с особой остротой встает вопрос о необходимости разработки методов коррекции постваготомических осложнений, и если не акцентировать внимание на традиционные алгоритмы решения этой проблемы (применение специальных диет, изменение пищевого поведения, использование лекарственных средств), то в качестве альтернативы определенным интерес представляет применение природных факторов и, в частности, минеральных вод для внутреннего применения, которые давно и успешно применяют не только в народной медицине.

Современная курортная наука приложила немало усилий для верификации лечебных и профилактических эффектов питьевых минеральных вод, и не вызывает никаких сомнений, что основные события в организме человека после приема минеральной воды разворачиваются в органах пищеварения и в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе, деятельность которых нарушается при парасимпатической денервации желудка.

Фундаментальные исследования физиологического характера подтверждают высокую перспективность возможности применения минеральных вод для коррекции постваготомических нарушений, поскольку они обладают не только лечебным, но и профилактическим действием, повышая неспецифическую резистентность организма к неблагоприятным воздействиям, включая и патогенные [112, 118].

Питьевые минеральные воды известны в народной медицине не одну тысячу лет и история их успешного применения пестрит легендами об их

высоком лечебном и профилактическом потенциале. И только в последние несколько десятилетий стали понятны механизмы их действия, что позволяет создавать принципиально новые алгоритмы сохранения и укрепления здоровья. Особо следует отметить, что приоритет в вопросах изучения минеральных вод и их практического применения для лечения и профилактики соматических заболеваний принадлежит России [41, 42, 140, 149, 152].

Минеральные воды чрезвычайно разнообразны и поэтому имеют неодинаковую практическую значимость. Единого представления о механизмах их лечебного действия нет, а многочисленные теории на этот счет только вводят в заблуждение практических врачей. Поэтому сначала можно применить аналитический метод в понимании возможных механизмов действия минеральных вод, основанный на их физико-химических свойствах. Принципиально этот методологический подход реализован в классификации минеральных вод по Иванову В.В. и Невраеву Г.А. [48].

Одним из главных критериев, характеризующих минеральные воды, является концентрация солей, выраженная в г/л. По этому параметру минеральные воды делятся на три типа: воды малой минерализации (концентрация солей от 2 до 5 г/л), средней минерализации (от 5 до 15 г/л) и высокой минерализации (от 15 до 35 г/л). При этом, несмотря на относительно малую концентрацию солей, лечебный эффект может быть связан с наличием брома, железа, йода, мышьяка и др. химических элементов, а также органических веществ различной природы.

Ионно-солевой состав. Термин «ионный» объясняется тем, что в природных водах минеральные соли содержатся, главным образом, в виде заряженных частиц - ионов: отрицательных - анионов и положительных - катионов. При этом биологически активны и обладают лечебным потенциалом лишь некоторые из них: три аниона - гидрокарбонаты (HCO_3^-), хлор (Cl^-), сульфаты (SO_4^{2-}) и три катиона - натрий (Na^+), кальций (Ca^{2+}) и магний (Mg^{2+}). Предполагается ионы гидрокарбоната сначала связывают соляную кислоту в желудке, но затем стимулирует его секреторную функцию желудка. Ионы хлора являются

компонентом соляной кислоты активируют работу почек. Сульфат-ионы стимулируют образование и выделение желчи, но могут вызвать диарею. Ионы натрия и калия обеспечивают водно-солевой гомеостаз в организме. Магний оказывает спазмолитический эффект на пищеварительные органы, оптимизирует обмен липидов, благотворно влияет на трофику кардиомиоцитов. Ионы кальция обладают противовоспалительным и противоаллергическим потенциалом, принимают участие в оптимальном состоянии костной системы [149].

Среди газовых компонентов питьевой минеральной воды наибольшее значение имеет углекислый газ. По его содержанию минеральные воды подразделяют на слабоуглекислые (0,5-1,4 г/л), углекислые средней концентрации (1,4-2,5 г/л) и сильноуглекислые (более 2,5 г/л). Этот газ может стимулировать секреторную и моторную функции пищеварительного тракта, улучшает кровообеспеченность тканей, стимулирует их трофику, повышает резистентность организма к неблагоприятным воздействиям.

Температура минеральной воды также может быть отнесена к значимым факторам, определяющим их лечебное действие. По этому параметру воды делятся на четыре группы: холодные (менее 20°C); теплые (от 20° до 35°C); горячие (35°-42°C); очень горячие (более 42°C). При этом теплые и горячие минеральные воды обладают желчегонным, противовоспалительным, антиспазмическим эффектом в органах пищеварения, тогда как холодные воды активируют кислотно-пептический фактор и усиливают моторно-эвакуаторную функцию пищеварительного тракта, но необходимо знать, что они могут спазмировать желчный пузырь и желчные пути.

Определенное значение в реализации лечебного эффекта минеральных вод имеет кислотность или щелочность. Как правило, преимущество в питьевом лечении отдается водам слабощелочного типа (рН 7,2-8,5).

В настоящее время существуют два принципиально разных подхода к объяснению и практическому использованию в лечебных целях биологического потенциала минеральных вод для внутреннего применения, если не считать традиции Павловского наследия в виде нейро-рефлекторной теории [93].

Во-первых, первоначально предполагалось, что компоненты минеральной воды, попадая во внутренние среды организма, оказывают прямое действие на те или иные процессы за счет биологических свойств ее катионов и анионов. Эта теория господствует и по настоящее время, поскольку, с одной стороны, не вызывает сомнений, что компоненты, входящие в состав минеральной воды, принимают самое активное участие в деятельности различных систем организма. Физиологическая роль отдельных компонентов минеральных вод изучена давно и на высоком научном уровне [125]. Поэтому минеральные воды назначались с учетом биологических свойств макро- и микроэлементов, их способности нейтрализовать кислое желудочное содержимое и т.д. [169].

Во-вторых, в последнее время в результате внедрения методов системного анализа в курортологию появились новые научные данные о том, что минеральная вода при ее внутреннем приеме может оказывать неспецифическое воздействие на организм человека за счет активизации деятельности гормонов пищеварительной системы, которые не только контролируют собственно процессы переваривания пищи и всасывания нутриентов, но и через инсулинстимулирующее действие способны оказывать оптимизирующее влияние на обмен веществ [65-68,149]. Этот феномен достаточно подробно изучен для минеральных вод Северного Кавказа. Однако ряд некоторых исследователей считают, что этот феномен связан не только с концентрацией солей в воде, как это предполагалось учеными Пятигорского НИИ курортологии, но и обусловлен возможной перестройкой энергетического гомеостаза [152]. Доказано, что при внутреннем приеме минеральных вод интенсифицируются процессы синтеза АТФ – основного макроэрга, обеспечивающего деятельность любой клетки. Таким образом, фактически доказано, что курсовой прием питьевой минеральной воды создает энергетическую базу для развития саногенетических реакций (т.е., реакций самовосстановления) за счет внутренних резервов организма человека [118]. Более того, отечественные ученые даже предложили дифференцировать минеральные воды не по их физико-химическому составу, а по их

биологическому (неспецифическому) эффекту [142], однако эта гипотеза, на наш взгляд, чересчур революционная и требует дополнительной информации.

Многочисленными исследованиями убедительно доказано стимулирующее влияние минеральных вод (как в клинике, так и в эксперименте) на гормональное обеспечение метаболических реакций [14]. Первые исследования в этом направлении были проведены учеными Пятигорского НИИ курортологии. Доказано, что при внутреннем приеме минеральных вод разного химического состава увеличивается продукция гастрина, гастроингибирующего полипептида и вазоактивного интестинального полипептида [148], глюкагона [68], серотонина и эндогенных опиатов [111], соматостатина [163].

Особого внимания заслуживают исследования по влиянию минеральных вод на энтероинсулярную ось – функциональную систему, в которой секреция инсулина в пищеварительный период контролируется гастроинтестинальными гормонами - инкретинами. Известно, что недостаточная активность энтероинсулярной оси ассоциируется со значительными нарушениями обмена веществ и встречается у больных с СД2 [88, 90, 189, 217], алиментарным ожирением [197], МС [29, 219], артериальной гипертензии [3]. Было установлено, что внутренний прием минеральной воды активирует энтероинсулярную ось, что сопровождается существенным улучшением метаболизма углеводов и в пищеварительный период [14, 65, 67, 152]. Этот феномен уже активно применяется при разработке новых методов лечения инсулиннезависимого сахарного диабета [136], МС [38, 39], артериальной гипертензии в сочетании с метаболическими нарушениями [172].

Особый интерес, на наш взгляд, представляют факты о возможности питьевых минеральных вод корректировать инсулиновую регуляцию обмена углеводов и липидов при МС [14]. Известно, что МС, который клинически проявляется в виде ожирения, повышения артериального давления, нарушения углеводного и жирового обмена, развивается достаточно медленно, но он служит основой для формирования СД2 и БСК. Таким образом, МС выступает предиктором 70-75% случаев преждевременной смерти. Эта проблема волнует

практически всех ученых-медиков, поскольку частота встречаемости МС в развитых (и не только) странах достигает 40%. Мы не исключаем, что постваготомические состояния сопровождаются нарушением обмена веществ по типу МС, поэтому крайне интересно, в какой степени метаболический потенциал минеральных вод при их внутреннем применении может быть использован у пациентов с ЯБ ДПК после проведенной ваготомии.

Также весьма интересен факт первично-профилактического действия минеральных вод, детально изученной Н.Д.Полушиной [110]. Примечательно, что после курсового приема различных минеральных вод у экспериментальных животных значительно повышается резистентность к патологическому действию различных факторов. Поэтому можно предположить, что этот феномен способен проявиться и при внутреннем приеме минеральной воды у пациентов с постваготомическим синдромом, поскольку парасимпатическая денервация в значительной степени изменяет работу органов пищеварения [36]. Учитывая также факты стимулирующего влияния минеральных вод на процессы пищеварения в целом, можно ожидать оптимизирующего влияния этого природного фактора на деятельность органов пищеварения в условиях вагусной денервации [14]. Эти предпосылки и стимулировали проведение настоящего исследования.

Суммируя научные факты, представленные в настоящем аналитическом обзоре по проблеме минеральных вод, механизм их лечебно-профилактического действия может быть представлен в виде следующей схемы (рис. 3) [14].

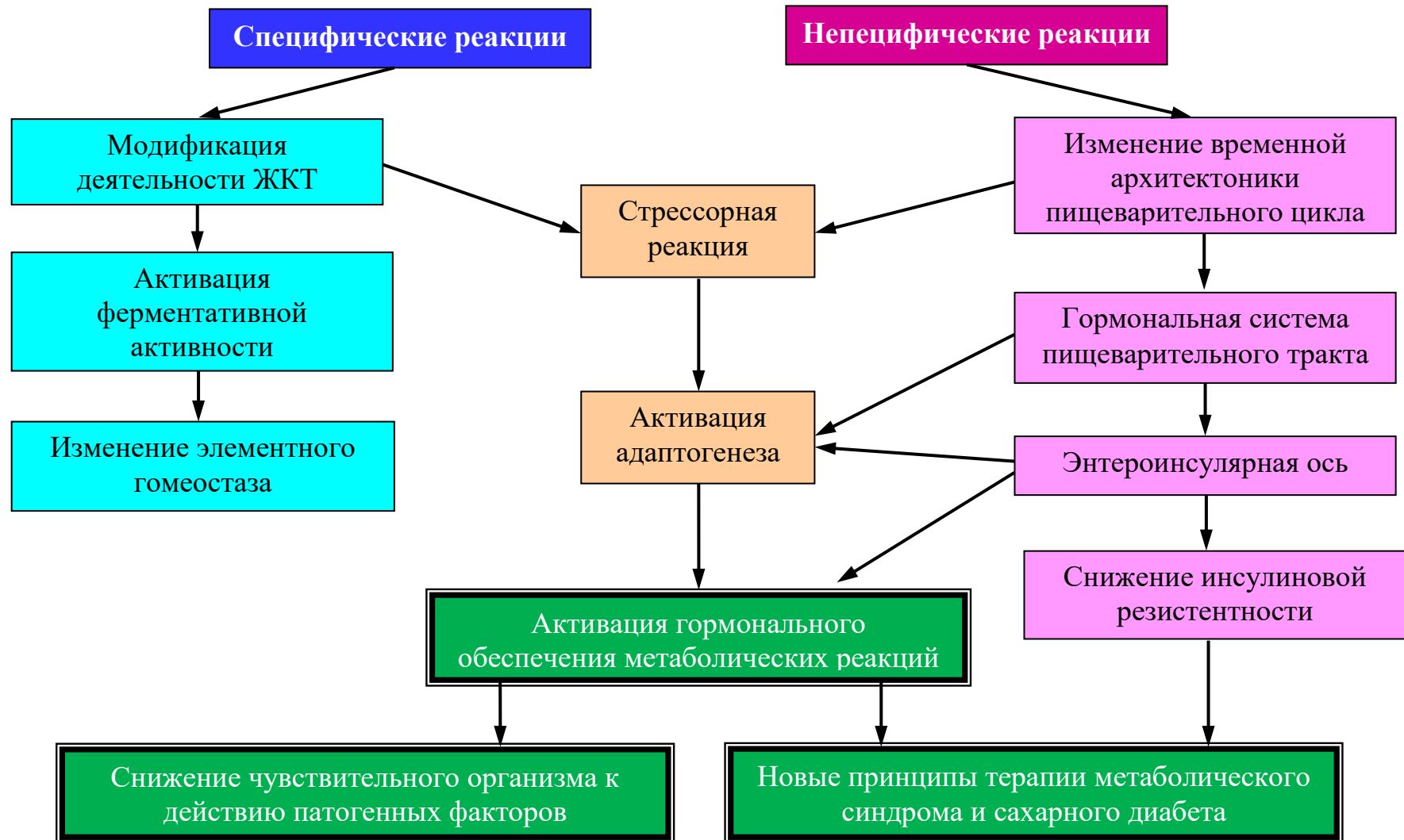


Рисунок 3 - Принципиальная схема механизма действия минеральных вод для внутреннего применения [149]

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика экспериментальных исследований

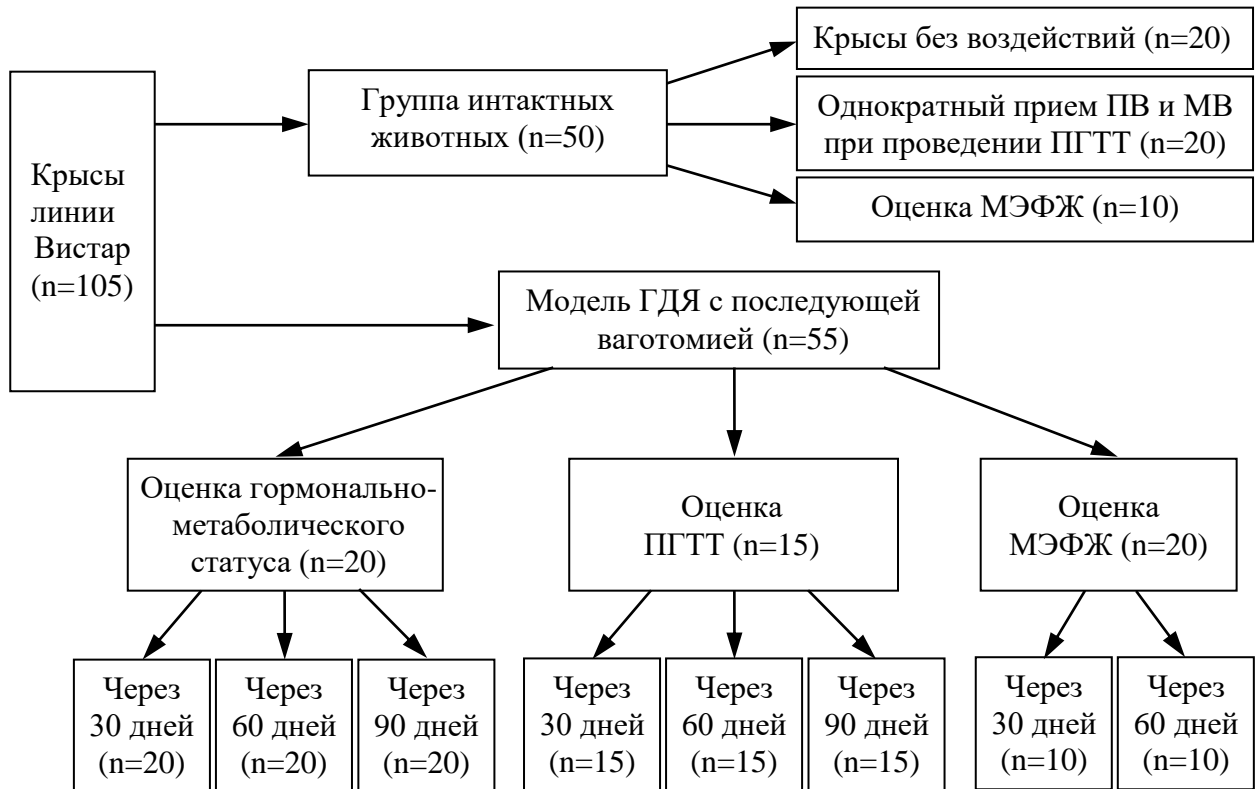
Экспериментальные исследования проведены на 209 белых крысах линии Вистар на базе ФБГОУВО «ЧГМА» Минздрава России. Возраст животных составил 2,5 мес. при их исходной массе $220 \pm 0,54$ г. Все процедуры, связанные с уходом за крысами, включая условия содержания в виварии, кормление, поение, смену подстилки, пересаживание и др., соответствовали положениям приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» [116]. Эксперименты с участием животных проводились в соответствии с нормами и правилами, прописанными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных [35].

Выполнение экспериментальной части диссертационного исследования предусматривало 2 этапа. На первом этапе была выполнена комплексная оценка состояния животных с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией. Вторым этапом предусматривалось изучение механизма влияния питьевого применения минеральной воды (МВ) Кукинского месторождения при однократном приеме у интактных животных, а также при курсовом приеме на модели экспериментальной гастродуоденальной язвы (ГДЯ) и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией. В обобщенном виде экспериментальная часть исследования представлена на рисунке 4.

Животные, участвующие в первом этапе эксперимента, были разделены на 2 неравные группы в зависимости от решаемых задач экспериментальной части диссертационного исследования.

– Группа интактных животных (50 крыс), из которых:

Первый этап эксперимента



Второй этап эксперимента

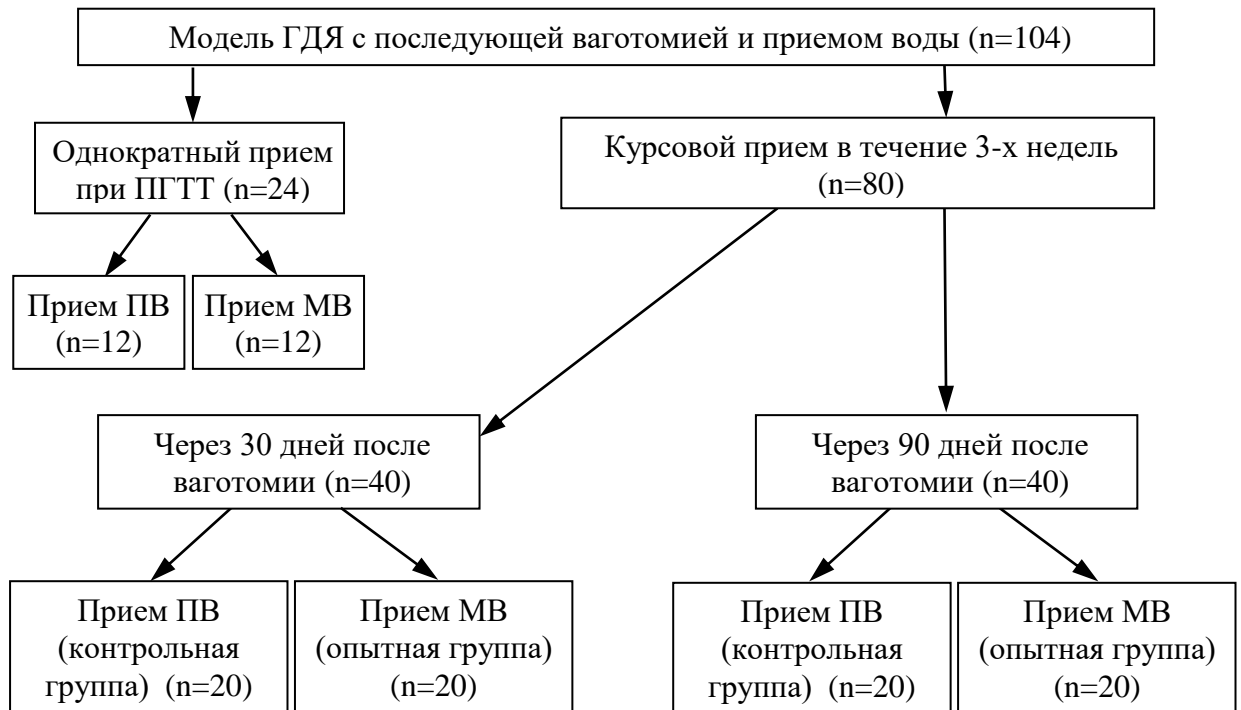


Рисунок 4 – Схема экспериментальной части исследования

– 20 крыс не подвергались никаким воздействиям и были использованы для формирования диапазона референсных значений для исследуемых показателей;

– 20 крыс были использованы в эксперименте с однократным приемом минеральной воды Кукинского месторождения;

– 10 крыс были использованы в эксперименте, направленном на оценку состояния моторики желудка по распределению радиоактивной метки в пищеварительном канале.

1) группа животных (55 крыс) с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией, из которых:

– 20 крыс были использованы в эксперименте, направленном на оценку гормонально-метаболического статуса (трехкратно: через 30, 60 и 90 дней после ваготомии соответственно);

– 15 крыс были использованы при проведении перорального глюкозотолерантного теста (трехкратно: через 30, 60 и 90 дней после ваготомии соответственно);

– 20 крыс были использованы в эксперименте, направленном на оценку моторики желудка по изменению распределения радиоактивной метки в пищеварительном канале (по 10 животных через 30 и 90 дней после ваготомии соответственно).

Разделение животных на втором этапе эксперимента предусматривало выделение следующих двух групп при соблюдении принципа простой фиксированной рандомизации:

1) группа животных (24 крысы) с однократным приемом воды, из которых:

– 12 крыс получали питьевую воду;

– 12 крыс получали минеральную воду;

2) группа животных (40 крыс) с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией, получавших прием воды в течение 30 дней, из которых:

- 20 крыс получали питьевую воду (контрольная группа 1);
- 20 крыс получали минеральную воду (опытная группа 1).

3) группа животных (40 крыс) с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией, получавших прием воды в течение 90 дней, из которых:

- 20 крыс получали питьевую воду (контрольная группа 2);
- 20 крыс получали минеральную воду (опытная группа 3).

2.1.1. Модель гастродуоденальной язвы по методике Окабе с последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией

Классический вариант язвы Окабе (прижигание серозной оболочки ледяной уксусной кислотой) позволяет получить хроническую модель язвы желудка, однако в силу различных обстоятельств эта модель не соответствует язвенной болезни двенадцатиперстной кишки человека хотя бы потому, что рН в желудке крыс при этом выше нормальных значений [144]. В том случае, если эта методика воспроизводится на двенадцатиперстной кишке, процесс язвообразования протекает очень быстро и буквально через 1-2 недели язвенный дефект полностью зарубцовывался [51]. В то же время при сочетанном воспроизведении экспериментальной язвы язвенный дефект в двенадцатиперстной кишке сохраняется значительно дольше (до 4-6 месяцев) и при этом уровень рН в желудке был значительно ниже нормальных значений [152]. Более того, нарушение секреции гормонов и метаболических реакций при таком варианте патологической модели во многом совпадал с таковыми у человека при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [143].

У белых крыс под гексеналовым наркозом извлекали желудок и на серозную оболочку через пластмассовое кольцо диаметром 5 мм наносили ледяную уксусную кислоту на 60 секунд. Такую же язвогенную травму наносили на 12-перстную кишку, но время экспозиции уменьшали в 2 раза.

Через 10 дней у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой под гексеналовым наркозом проводилась двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия, при этом вырезался кусочек нерва длиной 3-4 мм.

Более детально эта методика описана В.К. Фролковым с соавт. [141].

2.1.2. Оценка состояния моторно-эвакуаторной функции желудка

Для оценки состояния моторно-эвакуаторной функции была использована оригинальная методика [148], которая заключалась в том, что животным перорально вводилась суспензия активированного угля, которая перед этим насыщалась радиоактивной меткой (^{125}I). Через 10 минут после введения этой суспензии животных декапитировали, извлекали желудок с кишечником и анализировали длину в см пищеварительного канала по черным пятнам активированного угля. Затем фрагментировали собственно сам желудок, 12-перстную кишку и пять одинаковых по размеру фрагментов тонкого кишечника, радиоактивность которых замерялась на гамма-счетчике Гамма-12.

2.1.3. Инструментальные, биохимические и гормональные методы исследования

У экспериментальных животных полнота ваготомии проверялась путем измерения внутрижелудочного pH с помощью микрозонда.

В крови животных иммуноферментным методом определяли концентрацию гастрина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагона и инсулина с помощью промышленных тест-наборов (БИОНИТ, Финляндия; БиоХимМак, Российская Федерация; BCM DIAGNOSTICS, США, Италия).

Состояние метаболизма углеводов и липидов изучали общий холестерин, триглицериды в сыворотке крови и уровень гликемии глюкозооксидантным методом на биохимическом анализаторе «Spectrum II» (Abbott, США).

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) идентифицировали по накоплению в сыворотке крови вторичного продукта - малонового диальдегида, используя методику В.Б. Гаврилова с соавт. [23]; состояние антиоксидантной системы оценивали путем определения активности каталазы по методике М.А. Королюка с соавт. [54].

2.2. Дизайн клинического исследования

Клинические исследования были проведены на базе клиники общей хирургии ФБГОУВО «ЧГМА» Минздрава России и хирургического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» (г. Чита) с участием 122 пациента с ЯБДК, которым проводили селективную проксимальную ваготомию по поводу осложнения заболевания (78 мужчин и 42 женщин). Возраст больных варьировал от 24 до 58 лет и в среднем составил $45,2 \pm 0,19$ года. К участию в исследовании были допущены пациенты, давшие информированное согласие в письменной форме в соответствии с ГОСТ Р ИСО 14155-2014 [26].

При проведении операции мы руководствовались рекомендациями о том, что селективную проксимальную ваготомию (СПВ) желательно проводить до развития осложнений ЯБДК, поскольку они утяжеляют ее течение и снижают эффективность последующих восстановительных и реабилитационных мероприятий [9, 49, 130]. Операция по парасимпатической денервации желудка (СПВ) проводилась по стандартной методике [36].

Выполненное клиническое исследование носило проспективный, контролируемый и сравнительный характер. Выполняя одно из требований доказательной медицины, при распределении пациентов по группам был применен метод фиксированной рандомизации с использованием счетчика случайных чисел, сгенерированных на компьютере. Это позволило выделить следующие группы пациентов.

1) Пациенты (32 человека) после СПВ без питьевого приема МВ, у которых определяли гормонально-метаболический статус и оценивали переносимость ПГТТ через 1 месяц после операции.

2) Пациенты (30 человек) после СПВ без питьевого приема МВ, у которых определяли гормонально-метаболический статус и оценивали переносимость ПГТТ через 1 год после операции.

3) Пациенты (30 человек) через 30 дней после СПВ с однократным приемом ПВ (15 человек) и МВ (15 человек) при проведении ПГТТ.

4) Пациенты (30 человек) после СПВ с курсовым приемом ПВ (контрольная группа, 15 человек) и МВ (основная группа, 15 человек).

Для оценки качества лечения в плане приближения исследуемых параметров к нормальным показателям были получены референсных значения оцениваемых параметров у 18 практически здоровых добровольцев [36].

В общем виде дизайн выполненного исследования приведен в табл.1.

2.2.1. Критерии участия пациентов в исследовании

Критериями включения пациентов в исследование выступали:

– больные после селективной проксимальной ваготомии по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки;

– наличие лабораторных анализов крови, мочи, ЭКГ, указывающих на отсутствие острых и хронических заболеваний, не требующих дополнительного клинического обследования;

– получение от пациента письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Таблица 1 – Дизайн клинического исследования

Направления исследования		Кол-во пациентов	Группы	Методы исследования
Оценка гормонально-метаболического статуса и переносимости ПГТТ у пациентов после СПВ без питьевого приема МВ	через 30 дней	32	Общая	Биохимические
	через 1 год	30	Общая	Биохимические
Влияние однократного питьевого приема МВ на секрецию гормонов у здоровых		18	Общая	Биохимические
Влияние однократного питьевого приема МВ на переносимость ПГТТ у пациентов через 30 дней после СПВ		15	Контрольная	Биохимические
		15	Основная	
Оценка влияния курсового питьевого приема МВ на гормонально-метаболический статус и переносимость ПГТТ пациентов после СПВ	через 30 дней	15	Контрольная	Биохимические
		15	Основная	
	через 1 год	15	Контрольная	Биохимические
		15	Основная	
Оценка отдаленных результатов курсового питьевого приема МВ		84	Контрольная Основная	Тест «САН» Биохимические Оценка временной нетрудоспособности

Критериями невключения являлись

- невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования;
- клинически значимые отклонения лабораторных параметров, указывающих на наличие неизвестного заболевания или требующие дополнительного клинического исследования (по оценке исследователя);
- наличие клинически значимых аллергических реакций в анамнезе;
- наличие тяжелой соматической патологии, включая неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринные, желудочно-кишечные заболевания, а также болезни печени и органов мочевыделительной системы, иммунные и др. заболевания в анамнезе;
- психические заболевания, включая наркоманию, тяжёлые судорожные расстройства в анамнезе, которые делают неприемлемым участие пациента в исследовании.

Критерии исключения:

- отказ от исследования и выполнения предписаний врача;
- участие в других клинических испытаниях;
- добровольный отказ испытуемого от участия в исследованиях;
- появление побочных эффектов в процессе исследования.

2.2.2. Биохимические методы исследования

У пациентов с постваготомическим синдромом в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом содержание гастрина, глюкагона, инсулина, кортизола, тогда как глюкозу и липиды – с помощью тест-наборов фирмы «Abbott» (США). Состояние системы перекисного окисления липидов оценивали по концентрации ТБК-активных продуктов [23] и активности одного из ферментов антиоксидантной защиты – каталазы [54].

2.2.3. Оценка психофункционального состояния пациентов

Тест дифференцированной самооценки психофункционального состояния (тест «САН») был предложен Доскиным В.А. с соавт. [33] для оперативной индикации текущего функционального состояния человека по трем паттернам – самочувствия, активности и настроения. В основе теста лежат 30 вопросов, характеризующих основные составляющие функционального психоэмоционального состояния, выраженные полярными оценками с присутствием последовательных промежуточных значений. В дальнейшем Леоновой А.Б. [73] был предложен факторный анализ теста, позволяющий оценить подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), силу, здоровье, утомление (самочувствие), а также характеристики эмоционального состояния (настроение).

В нашем исследовании пациентам был предложен бланковый вариант теста «САН», в котором они оценивали свое состояние по тридцати парам слов противоположного значения, имеющих многоступенчатую индексную шкалу: 3 2 1 0 1 2 3. При этом пациенты должны были выбрать ту цифру, которая наиболее точно отражающие их состояние на момент обследования [53]. Результат выражался средним значением по каждому паттерну теста в интервале от 1 до 7.

2.2.4. Оценка отдаленных результатов

Анализ отдаленных результатов сравниваемых методов коррекции метаболических нарушений при постваготомическом синдроме был проведен по относительно простой схеме: пациенты каждые три месяца в течение года после завершения лечения оценивали свое состояние по тесту САН (самочувствие, активность, настроение), проводили биохимические исследования крови (глюкоза и общий холестерин), контролировали массу тела и отчитывались о числе дней временной нетрудоспособности за этот год. Всего из 120 пациентов, проходившие

курс реабилитационных мероприятий, ответы на наших запросы прислали 84 пациента, что примерно составило по 18-23 человека в каждой подгруппе.

2.3. Проведение перорального глюкозотолерантного теста

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) рассматривается в качестве «золотого стандарта» при проведении диагностических мероприятий, направленных на выявление ранних нарушений углеводного обмена и его гормональной регуляции [4, 188, 231].

2.3.1 Проведение перорального глюкозотолерантного теста в эксперименте

Тест к перорально введенной глюкозы проводили по стандартной методике, описанной ранее [14, 36]. Животным интрагастрально вводили раствор глюкозы (в питьевой или минеральной воде) в дозе 0,4 г глюкозы на 100 г массы тела крысы, растворенной в 1,5 мл воды. Кровь для определения глюкозы и инсулина отбирали из кончика хвоста до и через 15, 30, 60 и 120 минут после пероральной нагрузки..

2.3.2 Проведение перорального глюкозотолерантного теста в клинических условиях

Оценка функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы традиционно проводится при помощи теста к перорально введенной глюкозе: 50 г глюкозы растворяли в 200 мл воды. В капиллярной крови содержание глюкозы и инсулина определяли до и через 15, 30, 60 и 120 минут после нагрузочного теста.

При оценке влияния минеральной воды на инсулиновую регуляцию гомеостаза гликемии применяли тест толерантности к перорально введенной

глюкозе, причем глюкоза растворялась в питьевой воде (контроль) и минеральной воде.

2.3.3 Расчет интегральных характеристик гликемических и инсулинемических кривых при проведении перорального глюкозотолерантного теста

Одним из относительно простых, но при этом высокоинформативным методов интегральной оценки эффективности деятельности инсулиновой регуляции метаболизма глюкозы при проведении орального глюкозотолерантного теста является методика, предложенная по Г. Дришелем [34]. Ученый предложил для динамисемки развивающихся процессов (в нашем случае алиментарная гипергликемия и инсулинемия) арифметически рассчитывать площадь фигуры в условных единицах, ограниченной с одной стороны изучаемой гликемической (или инсулинемической) кривой после нагрузки глюкозой, а с другой - прямой линией, проведенной параллельно оси абсцисс на уровне исходных значений (рис. 5).

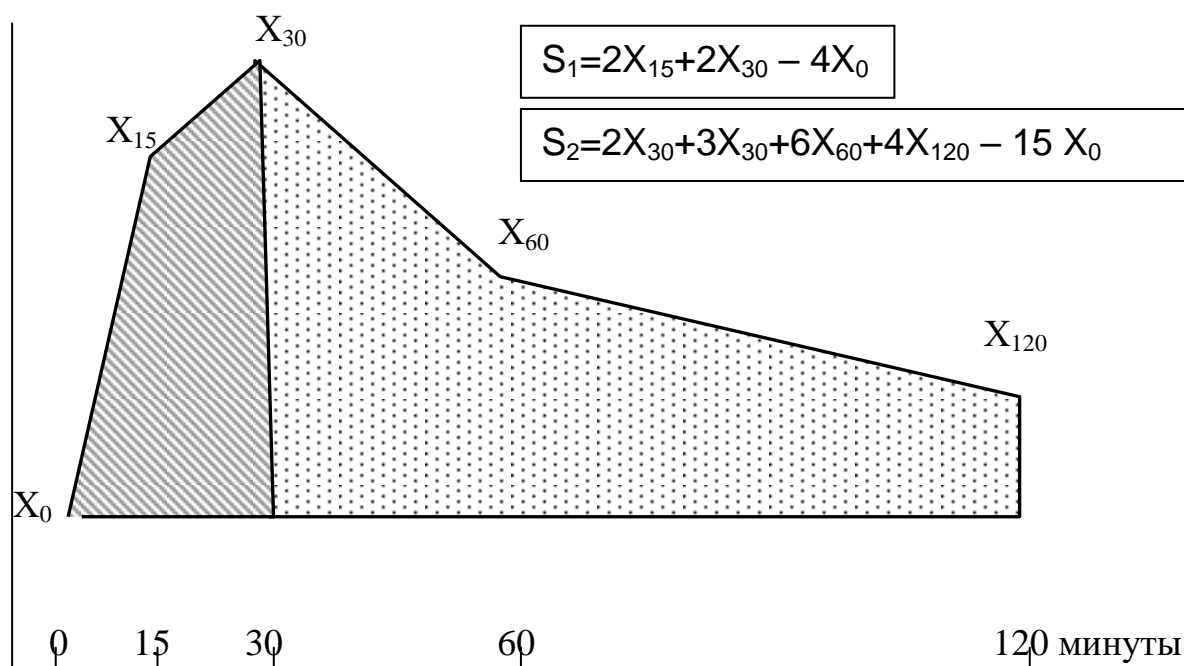


Рисунок 5 - Площадь регулирования для расчета интегральных характеристик гликемических и инсулинемических кривых при проведении перорального глюкозотолерантного теста

При этом S_1 – условная площадь ранней фазы реакции при проведении перорального глюкозотолерантного теста (первые 30 минут), S_2 – общая площадь регулирования на 2 часа теста. X_i – конкретные значения инсулинемии и гликемии в соответствующие временные интервалы (до и после введения глюкозы). Данный метод позволяет доказательно оценить общее количество инсулина, поступившего в кровь, например, в раннюю фазу реакции на пероральные нагрузки, так и изучить в целом всю алиментарную гипергликемию (за 120 минут теста).

Применение такого математического приема в последнее время стало встречаться значительно чаще, особенно в исследованиях, посвященных изучению механизмов лечебного и профилактического применения питьевых минеральных вод, что свидетельствует о его информативности, научной и практической значимости [38, 39, 87, 117, 136, 152, 172].

2.4. Характеристика и режим питьевого применения минеральной воды Кукинского месторождения

Основным анализируемым лечебным фактором в наших исследованиях была маломинерализованная вода Кукинского месторождения Читинской области с концентрацией солей 3,3-3,5 г/л. Эта вода относится к углекислым железистым гидрокарбонатным магниево-кальциевым [36] и ее состав представлен в таблице 2.

В фундаментальной монографии, посвященной минеральным лечебным водам СССР [69], указывается, что Кукинское месторождение углекислых вод связано с тектоническим разрывом в массиве палеозойских гранитов. К зоне тектонического дробления пород (шириной около 100 м) приурочены трещинно-жильные пресные и углекислые минеральные воды единой гидравлической системы. Общая минерализация Кукинских вод (2,7-3,5 г/л) несколько повышена по сравнению с Дарасунскими (1,2-1,5 г/л). Газонасыщенность вод достигает 5 г/л. Учитывая тот факт, что концентрация гидрокарбонатного иона является

превалирующей, соли кальция и магния не имеют горького вкуса и за счет высокого содержания углекислого газа вода Кукинского месторождения обладает высокими потребительскими свойствами.

Таблица 2 – Химический состав минеральной воды Кукинского месторождения Читинской области

Ингредиенты	В литре воды содержится		
	г	мг/кв.м	мг-экв/л
Натрий + калий (Na + K)	0,1297	5,64	13,83
Магний (Mg)	0,1994	16,40	40,19
Кальций (Ca)	0,3280	16,40	40,19
Железо (Fe)	0,0658	2,36	5,79
Сумма	0,7229	40,80	100,00
Хлор (Cl)	0,0071	0,20	0,49
Сульфат (SO ₄)	0,0768	1,60	3,92
Гидрокарбонат (HCO ₃)	2,3790	39,00	95,59
Сумма	2,4629	40,80	100,00
Угольный гидрид (CO ₂)	2,9964		
Кремниевая кислота (H ₂ SiO ₃)	0,0595		
Общая минерализация	3,2453		

2.4.1. Применение в эксперименте

В экспериментальной части исследования анализировался эффект как однократного приема минеральной воды, так и ее курсовой прием, который продолжался 3 недели. В эксперименте минеральную воду вводили крысам принудительно интрагастрально с помощью желудочного зонда в дозе 1,5 мл на 100 г массы тела в утренние часы один раз в сутки [14]. В контрольной группе животных минеральная вода была заменена на питьевую.

2.4.2. Применение в клинических условиях

Пациенты получали МВ комнатной температуры в количестве 200-250 мл за 20-30 минут до еды три раза в день. Длительность курса составила 21 день. Контрольная группа пациентов в аналогичном режиме принимала питьевую воду.

В качестве стандартного метода лечения пациенты с ЯБДК получали диетотерапию, лечебную физкультуру и по показаниям лекарственную терапию (метоклопрамид, 10 мг; фестал; кеналог, 40 мг).

2.5. Статистический анализ результатов исследования

Для оценки достоверности выявленных изменений применяли методы параметрический и непараметрической статистики (Statistica, v.10). В первом случае использовался критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок и при несоблюдении распределения показателей закону нормального распределения Гаусса применялся критерий Манна-Уитни. Для оценки достоверности динамики показателей применяли критерии Стьюдента, Фишера и Вилкоксона, корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Вероятность ошибки сделать ложное заключение оценивалось с вероятностью $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Огромное число научных исследований в области терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки лишний раз подчеркивают сложность этой проблемы. Лекарственные препараты по-прежнему ассоциируются с различными побочными эффектами, тогда как хирургические методы лечения в той или иной степени нарушают согласованную деятельность органов пищеварения. И хотя в последние годы активно применяются различные органосберегающие операции с денервацией желудка, наличие постваготомических нарушений никто не отрицает [13, 91].

Как правило, большинство исследований в области хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки посвящены особенностям изменения деятельности органов пищеварения и, особенно, его проксимальных отделов. И основной интерес медиков связан с разработкой методов коррекции секреторной функции желудка, нарушением его моторики, развитием демпинг-синдрома, диареи и т.п. В то же время очень мало работ с изучением влияния органосберегающих операций, включая различные варианты ваготомии, на эндокринную систему, биопотенциал которой реализуется на системном, организменном уровне.

Определенную сложность при разработке эффективных методов лечения послеоперационных осложнений создает тот факт, что пищеварительная трубка и особенно ее проксимальный отдел, включая желудок и двенадцатиперстную кишку, является средоточием клеток APUD-системы (эндокриноцитов), которые принимают участие не только в регуляции процессов пищеварения, но и отвечают за их координацию во времени, а также через энтероинсулярные взаимосвязи способны модифицировать течение метаболических реакций [13, 91].

Фундаментальные исследования конца XX века показали решающую роль ранней фазы секреции инсулина в пищеварительный период в оптимизации метаболизма углеводов, что априори свидетельствует о важной роли гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы в поддержании

энергостат на оптимальном уровне, что априори соответствует оптимальному течению саногенетических реакций. Учитывая то обстоятельство, что при ваготомии может существенно меняться моторно-эвакуаторная функция желудка, есть все основания полагать, что следствием этой терапевтической технологии может быть дискоординация в секреции интестинальных гормонов, изменение их инсулинстимулирующего потенциала и, как следствие, развитие тех или иных метаболических нарушений [13, 91].

В плане разработке новых методов коррекции гормонально зависимых нарушений обмена веществ особый интерес представляют минеральные воды, которые при внутреннем применении могут активизировать энтероинсулярные гормональные взаимосвязи и тем самым оптимизировать течение метаболических реакций. В частности, такие подходы уже успешно применяются при курортном лечении инсулиннезависимого сахарного диабета и метаболического синдрома [13, 91, 132].

Вместе с тем, исследований в этом направлении проводится мало, в основном, на Северном Кавказе [147], тогда как ареал распространения минеральных вод в России значительно шире, механизмы их действия не изучены, не ясны перспективы их применения в комплексной терапии постваготомических последствий хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [13, 91].

3.1 Влияние ваготомии на гормональную регуляцию метаболических реакций

На первом этапе наших исследований было решено изучить некоторые вопросы системного влияния ваготомии, при этом основной упор был сделан на основных представителях гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы. Как известно, гастроинтестинальные гормоны принимают активное участие не только в регуляции пищеварительных функций, но и, реализуя свой инсулинотропный потенциал, могут модулировать течение метаболических

реакций, среди которых наибольший интерес представляет обмен углеводов и липидов, основных поставщиков энергетических субстратов. При этом генерация АТФ из молекул глюкозы осуществляется очень быстро, тогда как из неэстерифицированных жирных кислот энергетические субстраты молекул АТФ образуются значительно больше, но медленнее. Поэтому энергетическое обеспечение различных функций, включая и деятельность органов пищеварения, является результатом взаимодействия углеводного и липидного пула, в регуляции которых самое активное участие принимает инсулин.

При планировании настоящего исследования мы строго придерживались принципа разумного сочетания экспериментов на лабораторных животных и клинических наблюдений за пациентами с ЯБДК, у которых была проведена селективная проксимальная ваготомия [36]. Кроме того, мы посчитали целесообразным соблюсти проспективный характер исследований и первоначально проанализировать характер динамических процессов, которые развиваются после денервирования желудка.

В качестве модели для анализа поставленной проблемы была выбрана ацетатная язва Окабе в модификации В.К.Фролова [144] с одновременным патологическим воздействием на желудок и двенадцатиперстную кишку, которая по ряду показателей (морфологическому субстрату, кислотообразованию в желудке, изменению гормональной секреции и нарушению углеводного метаболизма) была похожа на дуоденальную язву у человека. У крыс с экспериментальной язвой на 10-й день проводилась двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия. Качество операции проверяли внутрижелудочной рН-метрией. Уже на операционном столе после перерезки обеих веточек блуждающего нерва (при этом вырезался кусочек нерва длиной 3-4 мм) было зарегистрировано достоверное повышение уровня рН в желудке в более, чем в два раза. Заметим также, что во все периоды наблюдения (в течение трех месяцев) желудок у ваготомированных крыс был растянут, атоничен, складчатость слизистой практически отсутствовала.

3.1.1 Оценка гормонально-метаболического статуса крыс

Установлено, что двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия вызывает значительные изменения в секреции гормонов и метаболических реакциях (табл. 3).

Таблица 3 – Секреция гормонов и метаболические маркеры у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой после ваготомии

Показатель		Интактные животные (n=20)	Экспериментальная гастродуоденальная язва с последующей ваготомией		
			30 дней (n=20)	60 дней (n=20)	90 дней (n=20)
Уровень рН в желудке		1,96±0,04	4,52±0,09*	4,41±0,08*	4,33±0,07*
Гормоны	Гастрин, пг/мл	35,1±0,82	87,2±1,86*	80,3±1,77* [#]	79,0±1,72* [#]
	ГИП, пг/мл	177±5,03	126±3,76*	142±4,03* [#]	149±4,25* [#]
	Глюкагон, пг/мл	106±3,2	195±5,9*	93±2,7* [#]	80±2,3* [#]
	Инсулин, мкЕд/мл	19,1±0,39	22,4±0,46*	23,9±0,51	25,5±0,56* [#]
Биохимия	Глюкоза, ммоль/л	4,89±0,09	6,06±0,15*	5,95±0,14*	6,12±0,16*
	Общий холестерин, ммоль/л	3,35±0,05	3,19±0,05	3,42±0,06	4,19±0,07* [#]
	Триглицериды, ммоль/л	1,85±0,02	2,00±0,04*	1,93±0,03	1,98±0,04*
	Малоновый диальдегид, ммоль/л	6,75±0,18	8,92±0,23*	8,05±0,19* [#]	7,76±0,18* [#]

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия (* – от соответствующих значений у интактных животных, # – от показателей 30-го дня после ваготомии).

Так, через месяц после денервирования желудка существенно, более, чем в 2,5 раза возрастает продукция гастрина, что с высокой степень вероятности связано с повышением внутрижелудочного рН ($\rho = +0,84$; $p < 0,001$) также зафиксировано увеличение продукции глюкагона на 84% на фоне снижения секреции ГИП в 1,4 раза, тогда как инсулинемия немного увеличивалась (в среднем на 17%) [13, 91]. Одновременно наблюдалось достоверное повышение гликемии на 24% и триглицеридемии на 8,1%.

Через 60 и 90 дней после ваготомии отмечалась практически такая же картина, но при этом отчетливо проявлялась тенденция к постепенному уменьшению выраженности нарушений. В достоверной форме этот феномен подтвердился для 7 показателей из 9.

Тем не менее, изменения были достаточно стабильными и проявлялись как в углеводном, так и липидном обмене. Примечательно, что если в первые недели после денервации желудка отмечалось некоторое снижение массы тела животных, то в дальнейшем этот показатель только увеличивался и через 90 дней после ваготомии прибавка в массе тела составила в среднем $68 \pm 3,9$ грамма (рис. 6). Напомним, что эксперименты проводились на крысах линии Вистар, которые отличаются стабильностью массы тела в процессе их жизненного цикла.

Некоторое увеличение уровня триглицеридов не может объяснить столь высокую прибавку веса животных, тогда как весьма вероятным предиктором этого феномена является резистентность к инсулину. В принципе, об этом свидетельствует расчетный индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), который не только прогрессивно возрастал в течение 90 дней наблюдения, но и, самое главное, коррелировал с увеличением массы тела ($\rho = +0,69$; $p < 0,05$). Отчетливо видно отсутствие гипогликемического действия инсулина – рост инсулинемии сопровождался развитием гипергликемической реакции. Такого рода реакции ранее отмечались в исследованиях, посвященных метаболическому синдрому [38, 39] и сахарному диабету 2 типа [136].

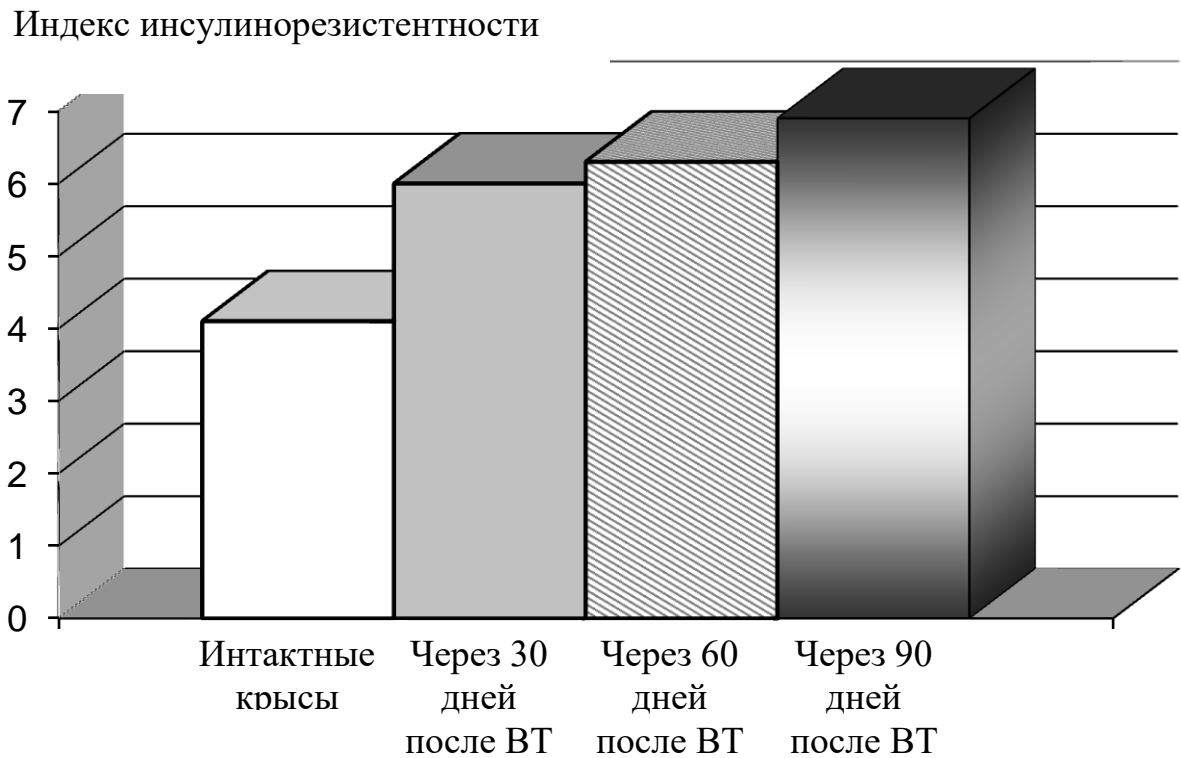
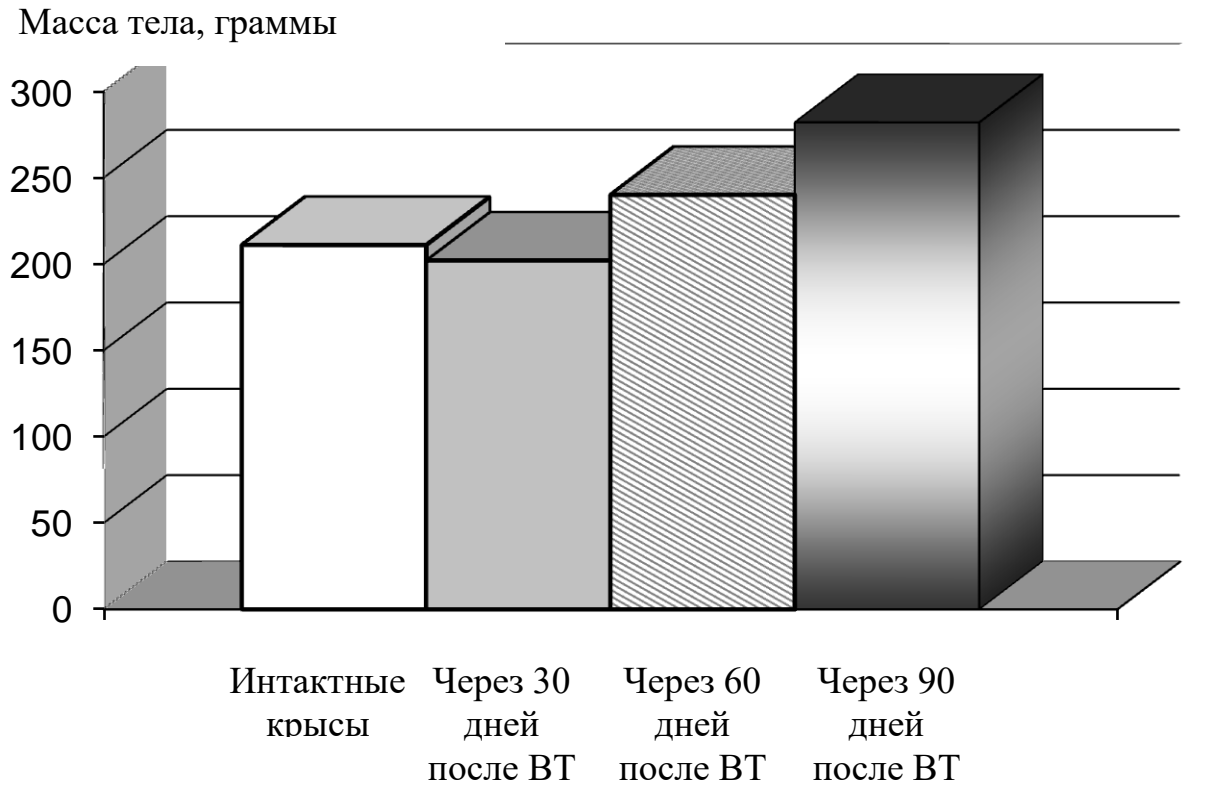


Рисунок 6 – Динамика массы тела и инсулиновой резистентности в различные сроки после двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии у животных с экспериментальной гастродуоденальной язвой

3.1.2 Оценка переносимости ПГТТ

Значительно больше информации об участии инсулина в регуляции метаболизма углеводов может быть получено при проведении орального глюкозотолерантного теста, при этом особый интерес представляет ответная реакция инсулярного аппарата поджелудочной железы в раннюю (до 30 минут) и позднюю (30-120 минут) фазу этого теста.

Такое разделение инсулинемической и гликемической кривой при пероральном введении глюкозы позволяет анализировать сразу несколько аспектов, детально описанных в монографии В.К. Фролкова и И.П. Бобровницкого [152].

Во-первых, в первые минуты уровень инсулина в крови контролируется гастроинтестинальными гормонами, которые практически сразу включаются при пероральных нагрузках. Поскольку в проксимальных отделах пищеварительной системы аккумулируется большинство эндокриноцитов, а их биологически активные вещества обладают инсулинстимулирующим действием, акцент внимания на раннюю фазу инсулиновой секреции позволяет интегрально оценить качество функциональных взаимосвязей в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе.

Во-вторых, увеличение алиментарной гипергликемии в раннюю фазу реакции косвенно свидетельствует об активности стресс-инициирующих механизмов, которые, в принципе, могут играть огромную роль в формировании адаптационных процессов.

В-третьих, изменение динамики инсулинемии в позднюю фазу глюкозотолерантного теста позволяет косвенно оценить чувствительность тканей к инсулину: при увеличении секреции инсулина на этом этапе можно говорить о снижении чувствительности тканей к этому гормону, тогда как быстрое возвращение инсулинемии к исходным значениям свидетельствует о увеличении этой чувствительности.

В-четвертых, об этом же свидетельствует и скорость элиминации глюкозы на втором, более позднем этапе орального глюкозотолерантного теста.

Проведение этого теста у крыс после денервации желудка позволило выявить ряд интересных фактов (табл. 4). Установлено, что ваготомия, в целом, способствует снижению общего количества инсулина, секретируемого после перорального введения глюкозы, но в отдаленном периоде после операции имеет место отчетливая тенденция увеличения этого параметра. Этот феномен проявлялся как для ранней, так и поздней фазы секреции гормона.

На этом фоне гипергликемическая реакция, которая к 30 дню после денервации желудка больше, чем в 4 раза превышала нормальные значения, постепенно снижалась, однако и через 3 месяца после ваготомии оставалась повышенной (в среднем на 161%). Возникает интересное противоречие: ранняя фаза секреции инсулина стабильно уменьшается, что не приводит к ухудшению глюкозной толерантности! Вместе с тем, уже достаточно давно доказано, что чем меньше секретируется инсулина в раннюю фазу глюкозотолерантного теста (т.е., при недостаточности продукции гастроинтестинальных гормонов, обладающих инсулинстимулирующим эффектом), тем в большей степени гликемическая кривая приобретает диабетический характер (т.е., развивается нарушение глюкозной толерантности). Более того, справедливость этого феномена прекрасно подтверждается наличием четкой обратной зависимости между ранней фазой секреции инсулина и скоростью снижения гликемии в позднюю фазу глюкозотолерантного теста у здоровых крыс ($\rho = -0,51$; $p < 0,05$).

Можно предположить, что отсутствие такой зависимости после ваготомии объясняется дискоординацией различных функций, тем более, что двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия относится к весьма травмирующим вариантам денервации желудка.

Таблица 4 – Динамика гликемии и инсулинемии при оральном глюкозотолерантном тесте у экспериментальных животных

Временные параметры глюкозотолерантного теста		Здоровые животные (n=15)	Крысы после проведения двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии на фоне экспериментальной гастродуоденальной язвы, через		
			30 дней (n=15)	60 дней (n=15)	90 дней (n=15)
00 минут (натощак)		4,80±0,12 18,5±0,28	6,12±0,17*# 26,4±0,46*#	6,33±0,19*# 24,3±0,42*#@	6,20±0,21*# 23,8±0,43*#@
После перорального введения глюкозы, через	15 минут	5,38±0,15 48,9±1,04	8,37±0,25*# 33,7±0,79*#	8,45±0,27*# 36,9±0,94*#@	8,09±0,28*# 39,5±1,02*#@
	30 минут	5,93±0,22 72,7±2,41	9,27±0,30*# 41,5±1,25*#	10,1±0,35*# 44,9±1,37*#	9,89±0,37*# 48,6±1,42*#@
	60 минут	6,05±0,24 50,3±1,39	10,3±0,42*# 46,9±1,32*#	9,26±0,30*# 54,5±1,47*#@	8,35±0,26*#@ 50,2±1,37*#
	120 минут	5,22±0,15 24,8±0,76	9,44±0,31*# 35,3±1,04*#	8,92±0,29*# 37,7±1,15*#	8,22±0,24*#@ 41,6±1,28*#@
Σ за 0,5 ч (усл. ед.)		17,3 ± 0,20 863 ± 27,08	57,7 ± 2,15*# 223 ± 10,7*#	60,1 ± 2,71*# 344 ± 14,0*#@	56,3 ± 0,61*# 422 ± 17,7*#@
Σ за 2,0 ч (усл. ед.)		104 ± 4,5 3296 ± 148,6	395 ± 19,1*# 1650 ± 76,7*#	332 ± 17,7*#@ 2419 ± 102,1*#@	271 ± 10,5*#@ 2505 ± 114,0*#

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕд/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность различия (* - по сравнению с показателями здоровых животных, # - по сравнению с показателями крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой, @ - по сравнению с показателями крыс через 30 дней после ваготомии.

3.1.3 Оценка моторно-эвакуаторной функции желудка крыс

Дополнительным показателем, характеризующим постваготомические нарушения, является нарушение МЭФЖ, что также может вносить свою лепту в системные проявления заболевания. Для этих целей мы использовали оригинальную методику, предложенную В.К. Фролковым [148], когда животным вводили водную суспензию порошка активированного угля с радиоактивной меткой (^{125}I). Через 10 минут после введения этой суспензии животных декапитировали, извлекали желудок с кишечником и анализировали длину в см пищеварительного канала по черным пятнам активированного угля. Затем фрагментировали собственно сам желудок, 12-перстную кишку и пять одинаковых по размеру фрагментов тонкого кишечника, радиоактивность которых замерялась на гамма-счетчике Гамма-12.

Установлено, что после ваготомии замедлялась эвакуация радиоактивной метки из желудка, однако к концу наблюдения (через 90 дней после операции) отмечалось постепенное улучшение моторно-эвакуаторной функции (табл. 5). Анализ длины задействованного тонкого кишечника (по темным пятнам активированного угля) позволил выявить примерно такие же закономерности. Если у здоровых животных в среднем «глубина» проникновения водной суспензии активированного угля составила примерно $73 \pm 2,6$ см (при общей длине тонкой кишки около 1 м), то через 30 дней после ваготомии этот показатель составил только $35 \pm 2,1$ см, тогда как через 90 дней после операции – $52 \pm 2,4$ см [14].

Таким образом, подводя некоторый итог экспериментальным исследованиям по оценке влияния ваготомии на различные системы организма, можно заключить, что, во-первых, денервация проведена качественно, что подтверждается значительным увеличением уровня рН в желудке и снижение его моторно-эвакуаторной функции, во-вторых, двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия вызывает значительные патологические изменения в гормональной

Таблица 5 – Распределение радиоактивной метки в пищеварительном канале через 10 минут после внутреннего приема питьевой воды с радиоактивной меткой

Отдел пищеварительной трубки	Здоровые животные (n=10)	Крысы с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией	
		Через 30 дней после ваготомии (n=10)	Через 90 дней после ваготомии (n=10)
Желудок	8053±122,7 (64,9%)	10764±145,2 (87,1%)*	10103±130,7 (81,3%)*#
Двенадцатиперстная кишка	2420±38,0 (19,5%)	1108±24,9 (9,0%)*	1415±27,6 (11,4%)*#
1-й отдел тонкой кишки	924±8,6 (7,4%)	222±3,7 (1,8%)*	450±5,2 (3,6%)*#
2-й отдел тонкой кишки	605±4,3 (4,9%)	105±1,8 (0,09%)*	287±2,6 (2,3%)*#
3-й отдел тонкой кишки	242±2,1 (2,0%)	62±1,3 (0,05%)*	78±1,8 (0,06%)*#
4-й отдел тонкой кишки	105±1,9 (0,08%)	49±0,9 (0,04%)*	51±0,7 (0,04%)*
5-й отдел тонкой кишки	54±1,2 (0,04%)	48±0,8 (0,04%)*	46±0,5 (0,03%)*

Примечание: средний уровень радиоактивной нагрузки на одно животное составлял в среднем 12420±177,6 имп./мин.

Надстрочными индексами показана достоверность различия (* – по сравнению с показателями здоровых животных,

- по сравнению с показателями животных через 30 дней после ваготомии).

регуляции обмена углеводов и липидов, которые протекают по типу метаболического синдрома, что ограничивает формирование саногенетических реакций и, в-третьих, тем не менее, в отдаленном периоде наблюдений начинают формироваться адаптационно-компенсаторные реакции.

3.2 Однократный прием минеральной воды Кукинского месторождения

Выбор минеральной воды Кукинского месторождения был обусловлен несколькими причинами. Во-первых, минеральные воды Сибирского региона исследованы значительно меньше, чем воды Кавказа, где сосредоточены основные питьевые курорты Российской Федерации. Во-вторых, эта вода хотя и относится к маломинерализованным (3,3 г/л), но по своему составу (гидрокарбонатная магниево-кальциевая) близка к водам Железноводского курорта и воде «Ессентуки-новая», которые успешно применяются при лечении заболеваний органов пищеварения и обмена веществ. В-третьих, если удастся доказать значимость ее терапевтического эффекта в плане коррекции метаболических реакций, это может позволить существенно расширить бальнеологическую базу местных санаториев и насытить местные рынки минеральной водой с лечебно-профилактическим потенциалом.

Учитывая экспериментально-клинический характер наших исследований, анализ возможных механизмов действия минеральной воды Кукинского месторождения был проведен нами последовательно, сначала на лабораторных животных, а затем у человека (см. раздел 4.3). Необходимость таких параллелей диктуется возможными возражениями, что экспериментальные данные далеко не всегда воспроизводятся у пациентов.

3.2.1 Влияние минеральной воды на секрецию инсулина и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида

Нами установлено, что и в эксперименте у 10 интактных животных однократный прием минеральной воды Кукинского месторождения стимулировал продукцию инсулина в первые 15 минут на 46 % ($p < 0,05$), при этом одновременно отмечалось увеличение секреции глюкозозависимого инсулиотропного полипептида на 37 % ($p < 0,05$) (рис. 7) [13, 91].

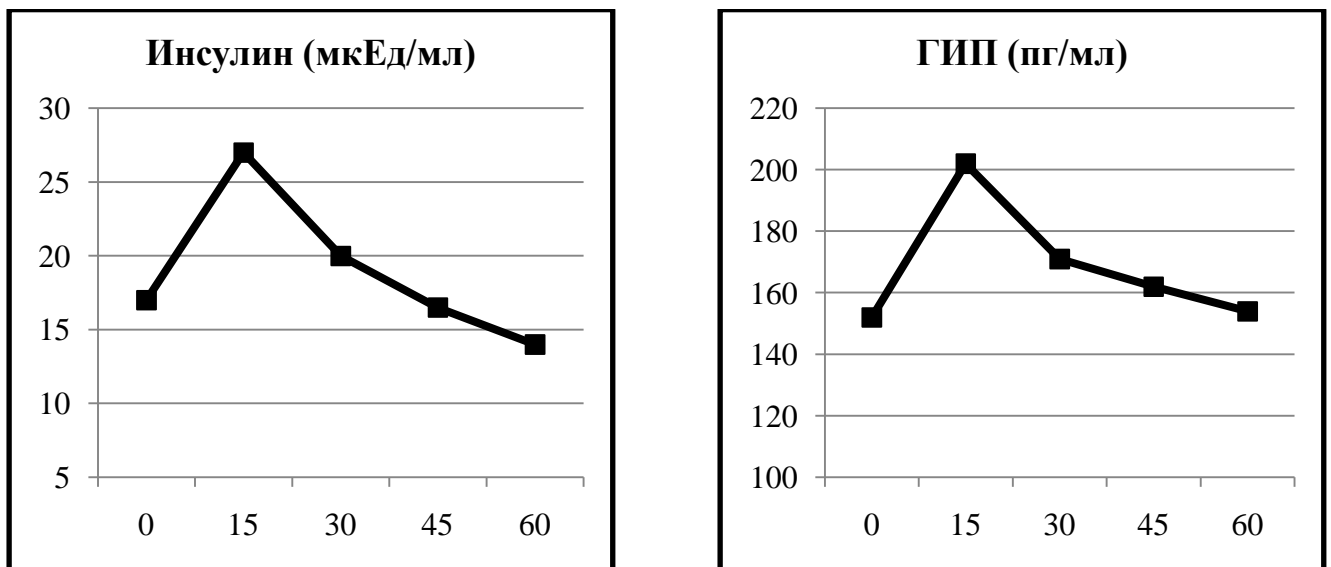


Рисунок 7 – Динамика секреции инсулина и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида после однократного приема минеральной воды Кукинского месторождения у интактных крыс

Учитывая тот факт, что ГИП является самым мощным инсулиотропным агентом, можно считать предположить стимулирующее влияние минеральной воды на «энтероинсулярную ось» [13, 91].

3.2.2 Влияние минеральной воды на переносимость ПГТТ у интактных животных

Более классическим тестом для исследования состояния энтероинсулярных гормональных взаимосвязей является тест толерантности к глюкозе, причем с особым акцентом на раннюю фазу ответной реакции организма, т.е., в тот момент, когда уровень инсулина в крови контролируется не гликемией, а активностью гормонов пищеварительной системы, обладающих мощным инсулинстимулирующим действием [13, 91].

Поскольку ранняя фаза секреции инсулина в пищеварительный период является основным фактором, лимитирующим развитие алиментарной гипергликемии, можно полагать, что внутренний прием минеральной воды способен оказать профилактическое действие на развивающиеся после ваготомии нарушения метаболических реакций [13, 91]. Проведение этого теста у здоровых животных проводилось путем сравнения ответной реакции на пероральное введение глюкозы, растворенной в питьевой воде (контроль) и минеральной воде Кукинского месторождения (табл. 6).

Наше предположение о профилактическом характере минеральной воды выглядит немного необоснованным [36], однако, во-первых, хотим отметить, что первичная профилактика различных соматических заболеваний путем применения питьевых минеральных вод – это быстро развивающееся новое направление в курортологической науке и этот феномен – вполне доказанный факт [110]. Во-вторых, один из механизмов нарушения глюкозной толерантности в пищеварительный период (и даже может быть самый главный) это подавление ранней фазы секреции инсулина при пероральных нагрузках. В нашем случае мы отчетливо видим, что минеральная вода Кукинского месторождения «реабилитирует» индуцированную глюкозой секрецию инсулина именно в ранней фазе ответной реакции организма и эта реакция отчетливо ассоциируется со снижением алиментарной гипергликемии. Математически эта ассоциация подтверждается высоким и достоверным значением коэффициента ранговой

корреляции между темпами поступления в кровь инсулина в первые 30 минут теста и общей «площадью регулирования» алиментарной гипергликемии за все время теста ($\rho = -0,72$; $p < 0,01$).

Таблица 6 – Влияние Кукинской минеральной воды на динамику гликемии и инсулинемии при оральном глюкозотолерантном тесте у здоровых крыс

Временные параметры глюкозотолерантного теста		Глюкоза растворялась в питьевой воде (n=10)	Глюкоза растворялась в минеральной воде (n=10)
00 минут (натощак)		4,65±0,18 15,8±0,45	4,52±0,16 16,3±0,41
После перорального введения глюкозы, через	15 минут	5,29±0,24 42,9±0,87	5,57±0,27 47,6±0,98*
	30 минут	5,97±0,32 78,7±1,59	6,30±0,38 83,5±1,60*
	60 минут	6,44±0,45 43,0±1,02	6,02±0,35 39,2±0,95*
	120 минут	5,47±0,26 28,1±0,79	5,08±0,23 24,7±0,48
Σ за 0,5 ч ГТТ (усл. ед.)		19,5 ± 0,35 833 ± 29,1	29,1 ± 0,48* 1011 ± 38,3*
Σ за 2,0 ч ГТТ (усл. ед.)		139 ± 7,1 3414 ± 206,7	148 ± 8,4 3264 ± 190,3*

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕд/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность изменения показателей под влиянием минеральной воды

3.2.3 Влияние минеральной воды на переносимость ПГТТ у крыс через 30 дней после ваготомии

Выявленный феномен у интактных животных повторился и у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой через 30 дней после ваготомии. Установлено, что минеральная вода усиливает стимулирующее действие глюкозы на секрецию инсулина и в большей степени этот феномен проявляется в раннюю фазу реакции (табл. 7) [13, 91].

Таблица 7 – Влияние Кукинской минеральной воды на динамику гликемии и инсулинемии при оральном глюкозотолерантном тесте у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой через 30 дней после ваготомии

Временные параметры глюкозотолерантного теста		Глюкоза растворялась в питьевой воде (n=12)	Глюкоза растворялась в минеральной воде (n=12)
00 минут (натощак)		6,12±0,17 26,4±0,46	6,08±0,10 26,9±0,44
После перорального введения глюкозы, через	15 минут	8,37±0,25 33,7±0,79	8,05±0,26 44,9±1,08*
	30 минут	9,27±0,30 41,5±1,25	8,92±0,37 59,7±1,80*
	60 минут	10,3±0,42 46,9±1,32	9,54±0,37 50,3±1,55*
	120 минут	9,44±0,31 35,3±1,04	7,48±0,27* 32,5±1,19
Σ за 0,5 ч ГТТ (усл. ед.)		57,7 ± 2,15 223 ± 10,7	51,0 ± 1,86* 517 ± 27,3*
Σ за 2,0 ч ГТТ (усл. ед.)		389 ± 19,6 1675 ± 108,7	288 ± 13,4* 2208 ± 133,6*

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕд/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность изменения показателей под влиянием минеральной воды

И хотя ваготомия лимитирует активность энтероинсулярной оси, тем не менее на фоне приема минеральной воды метаболизм глюкозы протекает в более эффективной форме. Так более высокие значения инсулинемии в первые 30 минут глюкозотолерантного теста с применением минеральной воды (более, чем в 2 раза) ассоциируются с менее высокими значениями алиментарной гипергликемии (за 120 минут теста ее значения под влиянием внутреннего приема минеральной воды уменьшились на 27,1% [13, 91]).

3.3 Оценка курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения через 30 дней после ваготомии

Результаты предыдущей серии экспериментов позволяют предположить, что если основным фактором, лимитирующим развитие алиментарной гипергликемии, выступает ранняя фаза секреции инсулина в пищеварительный период, то курсовой внутренний прием минеральной воды способен оказать профилактическое действие на развивающиеся после ваготомии нарушения метаболических реакций [13, 91].

Проверке этой гипотезы была посвящена экспериментальная серия с курсовым приемом минеральной воды Кукинского месторождения [13, 91]. При этом курсовой прием минеральной воды (в контроле применялась питьевая вода) начинался с 30-го и 90-го дня после ваготомии. Выбор этих сроков был обусловлен тем, что нами условно выделялся ранний этап развития постваготомических нарушений и более поздний, когда уже были сформированы некоторые приспособительные процессы. Поение животных осуществлялось принудительно интрагастрально в дозе 1,5 мл на 100 г массы [14].

3.3.1 Оценка гормонально-метаболического статуса крыс

Проведение исследований показало, что при курсовом приеме минеральной воды Кукинского месторождения значительно изменяется секреция и метаболические реакции, а также уровень рН в желудке. Справедливости ради отметим, что незначительная, но при этом достоверная динамика некоторых показателей отмечалась и в контрольной группе при курсовом приеме питьевой воды: выявлялось небольшое снижение индукции глюкогона почти на 17% на фоне повышения инсулинемии на 9% (табл. 8). Также уменьшалась концентрация общего холестерина на 6,1%.

С чем могут быть связаны эти изменения? Конечно, ежедневное принудительное поение лабораторных животных даже питьевой водой оказывает

некоторое тренирующее воздействие на пищеварительную систему. Однако полагаем, что эта динамика является естественным процессом развития постваготомических нарушений, поскольку изменение этих показателей в ту же сторону отмечалась нами ранее (см. табл. 3)

Таблица 8 – Влияние курсового приема минеральной воды на секрецию гормонов и метаболические маркеры у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой через 30 дней после ваготомии

Показатель		Курсовой прием питьевой воды (контроль)		Курсовой прием минеральной воды		
		До курса	После курса	До курса	После курса	
Уровень рН в желудке		4,40±0,11	4,33±0,10	4,61±0,12	3,91±0,10* [#]	
Гормоны	Гастрин, пг/мл	84,6±2,09	82,1±1,95	88,9±2,14	71,5±1,84* [#]	
	Панкреатический глюкагон, пг/мл	203±7,4	169±6,5*	190±7,1	137±5,3* [#]	
	Инсулин, мкЕд/мл	21,0±0,42	22,8±0,47*	22,6±0,49	20,3±0,39* [#]	
Биохимия крови	Гликемия, ммоль/л	6,13±0,18	5,83±0,16	5,95±0,17	5,37±0,15* [#]	
	Липиды	Общий холестерин, ммоль/л	3,29±0,07	3,49±0,08*	3,09±0,06	3,27±0,07
		Триглицериды, ммоль/л	2,13±0,05	2,05±0,05	2,10±0,06	1,96±0,04
	Малоновый диальдегид, ммоль/л	8,47±0,31	8,19±0,26	8,64±0,30	7,42±0,21* [#]	

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия (* – по сравнению показателями до начала курса; [#] – по сравнению с показателями после окончания курса).

На фоне приема минеральной воды динамика показателей была выражена в большей степени и в первую очередь следует отметить парадоксальную реакцию – снижение уровня рН в желудке на 15,2%. Отметим, что аналогичная тенденция,

пусть и в недостоверной форме мы наблюдали у животных к 90-му дню после ваготомии.

Также достоверно на 19,6% снизилась секреция гастрина, глюкагона (на 28,9% и инсулина (на 10,2%), при этом уровень глюкозы в крови также снижался (в среднем на 9,7%). Наконец, еще один показатель – малоновый диальдегид (представитель прооксидантных механизмов) уменьшился на 14,1%. В связи с этим отметим два важных факта. Во-первых, ингибирующее влияние минеральной воды на секрецию гастрина и глюкагона было выражено достоверно сильнее, чем при приеме питьевой воды, а модальность секреции инсулина вообще сменилось на противоположную. Во-вторых, если сравнить параметры после курсового приема минеральной воды с результатами 90-го дня после ваготомии, то становится очевидным, что под влиянием минеральной воды происходит ускорение процессов перестройки (или приспособления) организма животных к условиям денервированного желудка. При этом важно отметить, что секреция инсулина снижалась на фоне уменьшения гликемии, что однозначно свидетельствует о регрессе метаболических нарушений в виде повышения чувствительности организма крыс к инсулину. Прямо об этом свидетельствует снижение индекса инсулинорезистентности. Если до начала курсового приема минеральной воды $\text{НОМА-IR} = 5,98 \pm 0,24$, то после его окончания $\text{НОМА-IR} = 4,84 \pm 0,19$ ($p < 0,01$). В то же время при приеме питьевой воды эти же значения составили соответственно $5,72 \pm 0,22$ и $5,91 \pm 0,25$. Наконец, еще один факт, если масса тела животных контрольной группы во время курсового приема питьевой воды в среднем увеличилась на $23,8 \pm 2,6$ грамма, то в основной группе (при курсовом приеме минеральной воды) эта прибавка составила только $10,6 \pm 1,84$ грамма.

Все эти факты убедительно говорят, что курсовой прием минеральной воды ускоряет процессы приспособления животных к патологической ситуации, связанной с денервированием желудка, и при этом ряд показателей, имеющих отношение к регрессу метаболических нарушений, свидетельствует о наличии лечебных эффектов у минеральной воды [36].

Конечно, остается открытым вопрос, как трактовать снижение уровня рН в желудке. Связано это с некачественно проведенной ваготомией? Маловероятно, поскольку обе веточки блуждающего нерва не просто перерезались, а удалялись целые фрагменты длиной несколько миллиметров. Возможно, под влиянием минеральной воды активизировались иные механизмы восстановления некоторых функций желудка.

3.3.2 Оценка моторно-эвакуаторной функции желудка

Весьма интересными оказались наши следующие исследования, связанные с изучением моторно-эвакуаторной функции желудка после проведения курса минеральной воды (табл. 9).

Установлено, что скорость распределения радиоактивной метки у этих животных была достоверно выше, чем в контроле.

Это проявилось в меньшем количестве воды с радиоактивной меткой в желудке (в среднем на 4,5%), но в ее большем количестве в двенадцатиперстной кишке и в первых двух отделах тонкого кишечника (соответственно на 15,2; 17,9 и 20,4%). Следовательно, скорость эвакуации желудочного содержимого под влиянием курсового приема минеральной воды несколько возросла. И это в условиях постваготомического желудочного стаза!

А учитывая тот факт, что в проксимальных отделах кишечника сосредоточены эндокриноциты, которые контролируют различные пищеварительные функции и одновременно обладают мощным инсулинстимулирующим действием, можно предположить, что через активацию энтероинсулярных гормональных взаимодействий регуляция метаболизма глюкозы будет протекать в более оптимальном режиме.

Таблица 9 – Распределение радиоактивной метки в пищеварительном канале через 10 минут после внутреннего приема питьевой воды с радиоактивной меткой у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой и через 30 дней после ваготомии, получавших курсовой прием минеральной воды Кукинского месторождения

Отдел пищеварительной трубки	Крысы с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии	
	Курс питьевой воды	Курс минеральной воды
Желудок	10120±167,3 (85,6%)	9664±154,0 (83,2%)*
Двенадцатиперстная кишка	1159±34,7 (9,8%)	1336±48,1,9 (11,5%)*
1-й отдел тонкой кишки	258±6,2 (2,2%)	297±9,5 (2,6%)*
2-й отдел тонкой кишки	137±2,4 (1,2%)	165±3,4 (1,4%)*
3-й отдел тонкой кишки	66±1,9 (0,05%)	70±2,2 (0,06%)
4-й отдел тонкой кишки	47±0,8 (0,04%)	51±0,9 (0,04%)
5-й отдел тонкой кишки	33±0,5 (0,02%)	30±0,5 (0,03%)

Примечание: средний уровень радиоактивной нагрузки на одно животное составлял в среднем 11942±167,3 имп/мин.

3.3.3 Оценка переносимости ПГТТ

Проведение стандартного орального глюкозотолерантного теста у животных основной группы позволило установить существенно более выраженное увеличение ранней фазы секреции инсулина у крыс, после окончания курсового приема минеральной воды (в среднем на 67,5%), что и привело к ожидаемому снижению алиментарной гипергликемии на 29,1% (табл. 10).

Таблица 10 – Влияние курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения на изменение гликемии и инсулинемии при стандартном оральном глюкозотолерантном тесте у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой через 30 дней после ваготомии

Временные параметры глюкозотолерантного теста		До начала курса (n=12)	После окончания курса (n=12)
00 минут (натощак)		6,08±0,19 23,5±0,51	6,13±0,20 22,4±0,48
После перорального введения глюкозы, через	15 минут	8,29±0,28 32,3±0,66	8,03±0,26 37,9±0,74*
	30 минут	9,09±0,35 44,0±0,89	8,73±0,31 55,2±1,39*
	60 минут	10,5±0,47 48,4±1,15	9,15±0,42 45,5±1,22
	120 минут	9,08±0,33 36,4±0,83	7,75±0,30 29,1±0,77*
Σ за 0,5 ч ГТТ (усл. ед.)		55,7 ± 2,19 286 ± 14,5	48,0 ± 1,81 479 ± 24,3*
Σ за 2,0 ч ГТТ (усл. ед.)		413 ± 18,7 2055 ± 142,1	293 ± 12,8* 2228 ± 150,7

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕд/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность изменения показателей под влиянием минеральной воды

Интересно также и такое сравнение. Если проанализировать эффект однократного приема глюкозы, растворенной в минеральной воде, когда мы выявили ее инсулинстимулирующее действие, что повлекло снижение алиментарной гипергликемии (см. табл. 7) и сравнить его с такой же реакцией на пероральную глюкозную нагрузку, но после окончания курсового приема минеральной воды, то выявляется еще один важный факт. Так, в первом случае минеральная вода стимулировала раннюю фазу секреции инсулина (т.е., энтероинсулярную ось) на 132% и это обеспечило снижение алиментарной

гипергликемии на 26%, то во втором случае, уменьшение гипергликемии на 29,1% было обеспечено увеличением секреции инсулина в раннюю фазу реакции только на 69%. На наш взгляд, эти данные свидетельствуют о более высокой активности инсулина, как фактора, контролирующего гомеостаз гликемии, при курсовом приеме минеральной воды. Другими словами, происходит реабилитация инсулиновой регуляции метаболических реакций за счет внутренних резервов.

Таким образом, есть основания полагать, что курсовой прием минеральной воды на ранних этапах формирования постваготомических нарушений у экспериментальных животных ускоряет процессы самовосстановления.

3.4 Оценка курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения через 90 дней после ваготомии

3.4.1 Оценка гормонально-метаболического статуса крыс

Более поздний период развития постваготомических нарушений (через 3 месяца после операции) позволил выявить иную динамику параметров гормонально-метаболического статуса животных (табл. 11).

Сразу отметим, что фиксируемые изменения были минимальными. Если в контрольной группе после курсового приема питьевой воды вообще не было отмечено каких-либо изменений, то в основной группе отмечалось лишь небольшое снижение уровня рН в желудке, которое, впрочем, выглядело достоверным, если сравнить его с динамикой этого показателя в контрольной группе. Также отмечалось снижение продукции гастрина (на 6,5%), секреции инсулина (на 5,5%) и концентрации триглицеридов в крови на 6,9%. Можно также выделить факт некоторого снижения индекса инсулинорезистентности с $6,49 \pm 0,23$ до $5,95 \pm 0,18$, но оно было недостоверным.

Таблица 11 – Влияние курсового приема минеральной воды на секрецию гормонов и метаболические параметры у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой через 90 дней после ваготомии

Показатель (ед. изм.)		Курсовой прием питьевой воды (контроль)		Курсовой прием минеральной воды	
		До курса	После курса	До курса	После курса
Уровень рН в желудке (ед.)		4,18 ± 0,09	4,20 ± 0,10	4,15 ± 0,09	3,98 ± 0,08 [#]
Гормоны	Гастрин (пг/мл)	77,4 ± 2,03	75,6 ± 1,94	80,1 ± 2,26	74,9 ± 1,80*
	Глюкагон (пг/мл)	153 ± 4,9	147 ± 4,5	160 ± 5,3	152 ± 4,9
	Инсулин (мкЕд/мл)	24,3 ± 0,67	24,8 ± 0,65	23,8 ± 0,61	22,5 ± 0,54 [#]
Биохимия крови	Глюкоза (ммоль/л)	6,20 ± 0,23	6,11 ± 0,21	6,14 ± 0,22	5,95 ± 0,19
	ОХ (ммоль/л)	4,10 ± 0,09	4,01 ± 0,08	4,27 ± 0,10	4,14 ± 0,08
	ТГ (ммоль/л)	2,07 ± 0,06	2,11 ± 0,07	2,04 ± 0,05	1,90 ± 0,04* [#]
	МДА (ммоль/л)	7,82 ± 0,35	7,59 ± 0,28	7,70 ± 0,32	7,02 ± 0,26

Примечание: * - достоверное отличие от показателей «до курса» при $p < 0,05$;

[#] - достоверное отличие от показателей «после курса» при $p < 0,05$.

3.4.2 Оценка моторно-эвакуаторной функции желудка

Анализ состояния моторно-эвакуаторной функции показал, что после курсового приема минеральной воды все же отмечалось вполне достоверное ускорение опорожнения желудка от радиоактивной метки, более того, глубина ее проникновения в тонкий кишечник была даже больше, чем при курсовом приеме минеральной воды начиная с 30-го дня после ваготомии [14] (табл. 12). Следовательно, ускорение пассажа пищи на фоне атонического кишечника и желудочного стаза априорно могло способствовать вовлечению гастроинтестинальных гормонов в оптимизацию органов пищеварения и обмена веществ.

Таблица 12 – Распределение радиоактивной метки в пищеварительном канале через 10 минут после внутреннего приема питьевой воды с радиоактивной меткой у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой и через 90 дней после ваготомии, получавших курсовой прием минеральной воды Кукинского месторождения

Отдел пищеварительной трубки	Крысы с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии	
	Курс питьевой воды	Курс минеральной воды
Желудок	10416±148,3 (83,1%)	9802±140,2 (80,0%)*
Двенадцатиперстная кишка	1389±40,6 (11,1%)	1482±53,4 (12,1%)
1-й отдел тонкой кишки	341±7,7 (2,7%)	397±9,5 (3,2%)*
2-й отдел тонкой кишки	205±4,5 (1,6%)	365±4,9 (3,0%)*
3-й отдел тонкой кишки	73±2,3 (0,06%)	109±2,5 (0,09%)*
4-й отдел тонкой кишки	62±0,9 (0,05%)	57±1,1 (0,05%)
5-й отдел тонкой кишки	41±0,5 (0,03%)	34±0,6 (0,03%)

Примечание: средний уровень радиоактивной нагрузки на одно животное составлял в среднем 12384±185,0 имп./мин.

3.4.3 Оценка переносимости ПГТТ

Анализ этого предположения был проведен с помощью теста к перорально введенной глюкозе, который позволяет оценить полноценность энтероинсулярной оси (табл. 13). Установлено, что как и при более раннем применении курса минеральной воды и отмечается некоторая активация ранней фазы секреции инсулина, однако она была выражена не столь заметно: концентрация этого гормона в первые 30 минут теста была выше исходных значений (до начала курсового приема минеральной воды) только на 30,0%, что существенно ниже соответствующих значений, когда курс назначался с 30-го дня после ваготомии (там повышение ранней фазы инсулиновой секреции составило более 67%) [14]. Тем не менее, даже такая, относительно невысокая активность энтероинсулярной оси обеспечила, хоть и небольшое (только на 15,0%), но все-таки снижение алиментарной гипергликемии [14].

Таким образом, результаты экспериментальной серии исследований позволяют нам с высокой степенью вероятности сделать заключение о том, что, во-первых, маломинерализованная вода Кукинского месторождения обладает весьма значимым метаболическим потенциалом в условиях денервированного желудка и, во-вторых, в наибольшей степени ее корректирующие способности проявляются в раннем периоде развития постваготомических нарушений.

Таблица 13 – Влияние курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения на изменение гликемии и инсулинемии при стандартном оральном глюкозотолерантном тесте у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой через 90 дней после ваготомии

Временные параметры глюкозотолерантного теста		До начала курса (n=12)	После окончания курса (n=12)
00 минут (натошак)		6,03±0,25 22,9±0,40	6,18±0,29 20,9±0,41
После перорального введения глюкозы, через	15 минут	8,13±0,32 41,8±1,15	7,92±0,34 47,5±1,26*
	30 минут	10,3±0,41 52,1±1,49	9,78±0,47 54,9±1,42
	60 минут	8,40±0,29 46,3±1,32	8,20±0,26 43,1±1,27
	120 минут	8,01±0,24 39,9±1,25	7,70±0,22 27,6±0,87*
Σ за 0,5 ч (усл. ед.)		63,5 ± 2,54 503 ± 27,1	47,9 ± 1,88* 654 ± 30,5*
Σ за 2,0 ч (усл. ед.)		315 ± 18,4 2482 ± 167,2	268 ± 15,0* 2370 ± 151,6

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕд/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность изменения показателей под влиянием минеральной воды

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Состояние гормонального статуса и метаболических маркеров после СПВ

Клиническая часть наших исследований была проведена на 122 пациентах с осложненными формами язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), у которых осуществлялась селективная проксимальная ваготомия (СПВ).

Несмотря на то, что после проведения селективной проксимальной ваготомии у пациентов с ЯБДК отмечался существенный регресс симптомов заболевания, тем не менее, достаточно часто (особенно, в первые недели после операции) встречались дисфагия, чувство переполнения в желудке, диспептический синдром, рефлюкс-эзофагит, реже – диарея. Впрочем, для купирования этих патологических проявлений, как правило, хватало диеты и медикаментозной поддержки.

Однако анализ постваготомических изменений метаболических реакций и их гормонального обеспечения показал весьма существенные нарушения по сравнению с референсными значениями у здоровых добровольцев (табл. 14). Установлено, что селективная проксимальная ваготомия инициировала существенную перестройку секреции гормонов гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы: в течение первых нескольких недель значительно увеличивалась секреция гастрина, которая практически в 2 раза превышала нормальные значения и, по-видимому, была обусловлена резким увеличением уровня рН в желудке. Также отмечалось увеличение продукции глюкагона и кортизола – гормонов стресса, соответственно на 31,5 и 93,2%, тогда как увеличение инсулинемии хотя и было достоверно, но выражено было слабее (только на 22,3%). Вместе с тем продукция ГИП после ваготомии снижалось на 17,9%, что также могло внести свой вклад в увеличение продукции гастрина. На этом фоне наблюдались выраженные нарушения углеводного обмена (гликемия натощак превышала референтные значения на 22,1%), тогда как дислипидемия была менее выражена и фиксировалась только за счет небольшого

Таблица 14 – Секреция гормонов и метаболических маркеров у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии

Показатель	Здоровые волонтеры (n=18)	Пациенты с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии	
		30 дней (n=32)	360 дней (n=30)
Гастрин, пг/мл	69,3±0,82	129,1±2,43*	95,2±1,35* [#]
ГИП, пг/мл	95,7±1,18	78,6±1,03*	93,8±1,10 [#]
Глюкагон, пг/мл	92,3±1,22	121,4±2,03*	114,6±1,37* [#]
Кортизол, ммоль/л	249±11,5	481±26,4*	402±20,7* [#]
Инсулин, мкЕд/мл	13,0±0,18	15,9±0,23*	17,9±0,31* [#]
Глюкоза, ммоль/л	5,03±0,07	6,14±0,12*	5,84±0,10* [#]
Общий холестерин, ммоль/л	3,35±0,06	3,82±0,09	4,12±0,11*
ЛПВП, ммоль/л	1,20±0,05	1,15±0,04	1,09±0,03*
КА, усл. ед.	1,79±0,03	2,32±0,02*	2,78±0,05*
Триглицериды, ммоль/л	1,94±0,02	1,90±0,02	2,08±0,03* [#]
МДА, ммоль/л	5,29±0,13	6,33±0,20*	6,74±0,23*
Каталаза, ммоль Н ₂ О ₂ /мин*гНб	18,1±0,57	12,6±0,29*	13,9±0,31* [#]

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия (* – по сравнению с соответствующими значениями здоровых добровольцев; [#] – по сравнению с показателями пациентов через 30 дней после операции).

увеличения коэффициента атерогенности. Одновременно происходила перестройка в системе перекисного окисления липидов: на 19,7% увеличивалась концентрация малонового диальдегида (одного из представителей прооксидантов) и, наоборот, тормозилась активность антиоксидантного фермента каталазы на 30,4%. В целом, такая картина характерна для стрессорной реакции, что, наверное, типично для абдоминальной операции.

Через 12 месяцев после селективной проксимальной ваготомии отмеченные выше изменения сохранились, однако динамика показателей была неоднонаправленной, что свидетельствует об адаптивном характере перестройки. Так, несколько снижалась продукция гастрина и кортизола, тогда как секреция ГИП и глюкагона практически не отличались от нормальных значений [13, 91]. В то же время несколько увеличивалась секреция инсулина на фоне постепенного уменьшения гипергликемии, тогда как дисбаланс в липидном обмене возрастал: концентрация в крови общего холестерина увеличивалась пусть и незначительно (только на 22,9%, оставаясь практически в границах нормальных значений), но за счет небольшого снижения липопротеидов высокой плотности отмечалось достоверное увеличение коэффициента атерогенности на 55,3%. Рассогласование про- и антиоксидантных реакций в отдаленном периоде после операции уменьшилось, но все-таки оставалось достоверно значимым.

Особое внимание мы решили обратить на динамике инсулинемии, поскольку этот гормон занимает центральное место в регуляции углеводного и липидного обмена. С одной стороны, как гипогликемический фактор, он контролирует гомеостаз глюкозы, но с другой – является самым мощным в организме атерогенным фактором. Эта двуликость инсулина привносит много проблем при оценке уровня его секреции. Принято считать, что секреция инсулина натошак (базальная секреция) и его поступление в кровь в пищеварительный период – это абсолютно разные функциональные единицы. Так более низкие значения инсулина натошак характерны для случаев высокой чувствительности организма к этому гормону, тогда как повышенные значения, как правило, встречаются при ожирении и сахарном диабете 2 типа.

Предполагается что тощаковая гиперинсулинемия отражает неэффективность гормонально-рецепторного взаимодействия и в этом случае ярко проявляется атерогенный потенциал инсулина.

Поскольку у наших пациентов после селективной проксимальной ваготомии отмечалось повышение уровня инсулина в крови на фоне гипергликемии, то можно предположить снижение чувствительности к инсулину. Традиционно для оценки такой патологической реакции применяют расчетный индекс инсулиновой резистентности НОМА-IR, который давно и эффективно применяется в эндокринологии для оценки тяжести метаболических нарушений и эффективности терапевтических технологий. Установлено, что и у наших пациентов отмечались нарушения в этой сфере, которые проявились в увеличении индекса инсулинорезистентности в раннем послеоперационном периоде на 51,7%, а через 12 месяцев – на 77,6% (рис. 8).

Напомним, что чаще всего увеличение индекса НОМА-IR встречается при метаболическом синдроме, клиническим проявлением которого является увеличение массы тела за счет выраженной дислипидемии. В нашем случае, нам не удалось убедительно доказать увеличение индекса массы тела у пациентов после операции, особенно в раннем периоде, когда дефицит массы тела достигал 2-3 кг. Однако через год после операции средний прирост индекса массы тела составил около 3%, что, в принципе, сочеталось с увеличением коэффициента атерогенности (см. табл. 14).

Таким образом, есть некоторые основания полагать, что селективная проксимальная ваготомия инициирует процессы, которые могут приводить к формированию метаболического синдрома, одного из основных предикторов заболеваний, ассоциированных с нарушением липидного и углеводного обменов, к которым относятся инсулиннезависимый сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, мозговой инсульт).

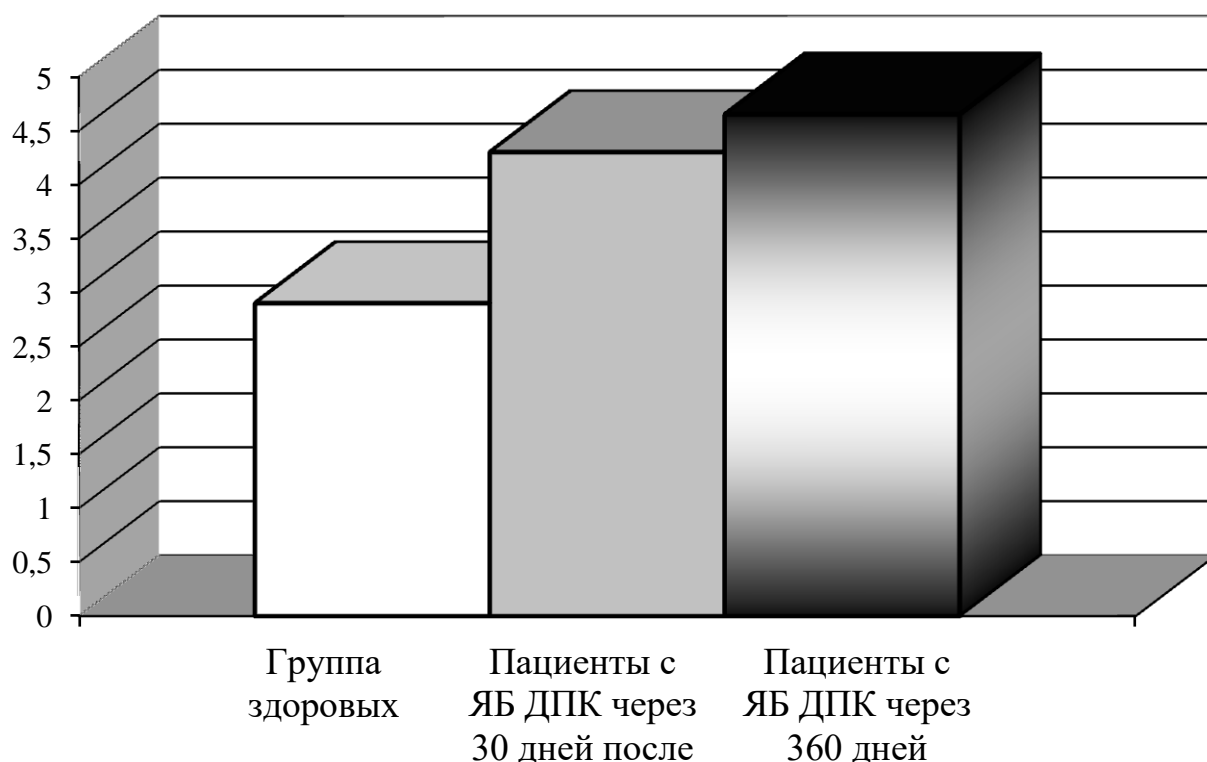


Рисунок 8 – Индекс инсулиновой резистентности у здоровых добровольцев и пациентов с ЯБ ДПК после проксимальной селективной ваготомией в разные сроки после операции

При всей оригинальности такого предположения, не следует забывать, что в наших исследованиях оно пока основано лишь на анализе параметров исходного состояния пациентов в реперных точках – 30 и 360 дней после операции. Однако существует и иная технология оценки роли инсулина в нарушении метаболических реакций, основанная на проведении орального глюкозотолерантного теста, которая позволяет расширить представления по этой проблеме.

4.2 Оценка переносимости ПГТТ у пациентов в различные сроки после СПВ

Особый интерес при проведении ПГТТ заслуживает возможность анализировать разные фазы секреции инсулина, что не только может объяснить механизмы метаболических нарушений, но и выбрать таргетноориентированную методику их коррекции, что принципиально важно для нашего исследования. В настоящее время весьма существенно изменились представления о механизмах инсулиновой регуляции углеводного обмена в пищеварительный период. Гипотеза о важной роли алиментарной гипергликемии (а в общем виде, прямого влияния нутриентов на выброс β -клетками поджелудочной железы инсулина) не выдерживает никакой критики, по крайней мере, в условиях здорового организма. Исследованиями середины прошлого века установлен феномен «ранней фазы» инсулиновой секреции при пероральных нагрузках, когда динамика подъема инсулина в крови значительно опережает подъем гликемии. Эта парадоксальная реакция развивается в первые 20-30 минут орального глюкозотолерантного теста, хотя в последующем (через 60 минут и далее) между изменением гликемии и инсулинемии наблюдается выраженный параллелизм.

Считается доказанным, что «якобы неадекватное» увеличение секреции инсулина в крови на начальном этапе пероральных нагрузок объясняется мощным инсулинотропным сигналом интестинальных гормонов, который раньше включаются в реакцию. При этом снижение этого сигнала, проявляющееся в уменьшении ранней фазы секреции инсулина, провоцирует значительные нарушения метаболизма углеводов, что видно на примере пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. У этих пациентов инсулина секретируется много, но не вовремя и со значительным запаздыванием. Предполагается, что одна их функций адекватной ранней фазы секреции инсулина является информационная – обеспечивающая более быстрый выход рецептора к инсулину из толщи клеточной мембраны, что и является обязательным условием реализации физиологического потенциала этого гормона.

Эти литературные ассоциации по нашей проблеме в ее клиническом плане получили подтверждение в исследованиях на лабораторных животных, у которых проводилась двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия на фоне экспериментальной гастродуоденальной язвы (см. табл. 4). Напомним, что было выявлено снижение продукции инсулина в раннюю фазу глюкозотолерантного теста, что ассоциировалось как с увеличением индекса инсулинорезистентности, так и с увеличением массы тела подопытных крыс.

В связи с этим мы продолжили наши исследования и в этом направлении, проведя тест толерантности к пероральной принятой глюкозе у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в различные сроки после селективной проксимальной ваготомии [36]. Установлено, что в первые недели после операции отмечалось усиление гипергликемической реакции, которая в среднем в 2,5 раза превышала таковую у здоровых добровольцев (табл. 15, рис. 9). При этом отчетливо наблюдалось снижение продукции инсулина в раннюю фазу реакции на пероральное введение глюкозы, которое достигало 51,0%. В то же время через 1 год после ваготомии алиментарная гипергликемия достоверно снижалась на 31,5%, оставаясь все-таки значительно на более высоком уровне по сравнению с реакцией здоровых добровольцев. Примечательно, что оптимизации глюкозной толерантности ассоциировалась с увеличением ранней фазы секреции инсулина (на 22,5% по отношению к результатам на 30-й день после операции) и также немного отставая от соответствующих значений у здоровых добровольцев (в среднем на 39,8%). Особо отметим, что между секрецией инсулина в первые 30 минут теста и алиментарной гипергликемией выявлялась достоверная корреляционная связь ($\rho = -0,48$; $p < 0,05$) [36].

О теоретической и практической важности патологической взаимозависимости говорят коэффициенты корреляция для таких пар показателей, как триглицериды и индекс массы тела, глюкогон и кортизол, индекс массы тела и индекс инсулинорезистентности, индекс массы тела и коэффициент атерогенности.

Таблица 15 – Динамика гликемии и инсулинемии при оральном глюкозотолерантном тесте у пациентов с ЯБ ДПК в различные сроки после селективной проксимальной ваготомии

Группы	Показатель	Исходный уровень	После перорального введения глюкозы, через				Интегрально за 30 минут	Интегрально за 120 минут
			15 минут	30 минут	60 минут	120 минут		
Здоровые добровольцы (n=15)	Глюкоза, ммоль/л	4,62±0,06	5,41±0,10	6,08±0,12	6,83±0,15	5,72±0,09	22,9±1,02	178±6,8
	Инсулин, мкЕд/мл	12,4±0,18	25,3±0,38	34,8±0,47	26,5±0,39	15,9±0,21	362±17,4	1437±92,3
Пациенты через 30 дней после операции (n=15)	Глюкоза, ммоль/л	5,98±0,08*	7,95±0,14*	12,5±0,26*	13,3±0,32*	9,92±0,28*	78,5±3,18*	622±19,5*
	Инсулин, мкЕд/мл	15,8±0,24*	21,3±0,27*	29,5±0,34*	35,2±0,51*	31,9±0,42*	178±10,3*	1747±101,0*
Пациенты через 360 дней после операции (n=15)	Глюкоза, ммоль/л	5,64±0,07* [#]	7,31±0,11*	9,92±0,17* [#]	10,7±0,18* [#]	8,06±0,22* [#]	57,2±2,16* [#]	426±13,9* [#]
	Инсулин, мкЕд/мл	17,3±0,26* [#]	22,8±0,34* [#]	35,2±0,44* [#]	36,8±0,46* [#]	24,2±0,37* [#]	218±12,5* [#]	1570±95,2* [#]

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия (* – по сравнению с соответствующими значениями здоровых добровольцев; [#] – по сравнению с показателями пациентов через 30 дней после операции)

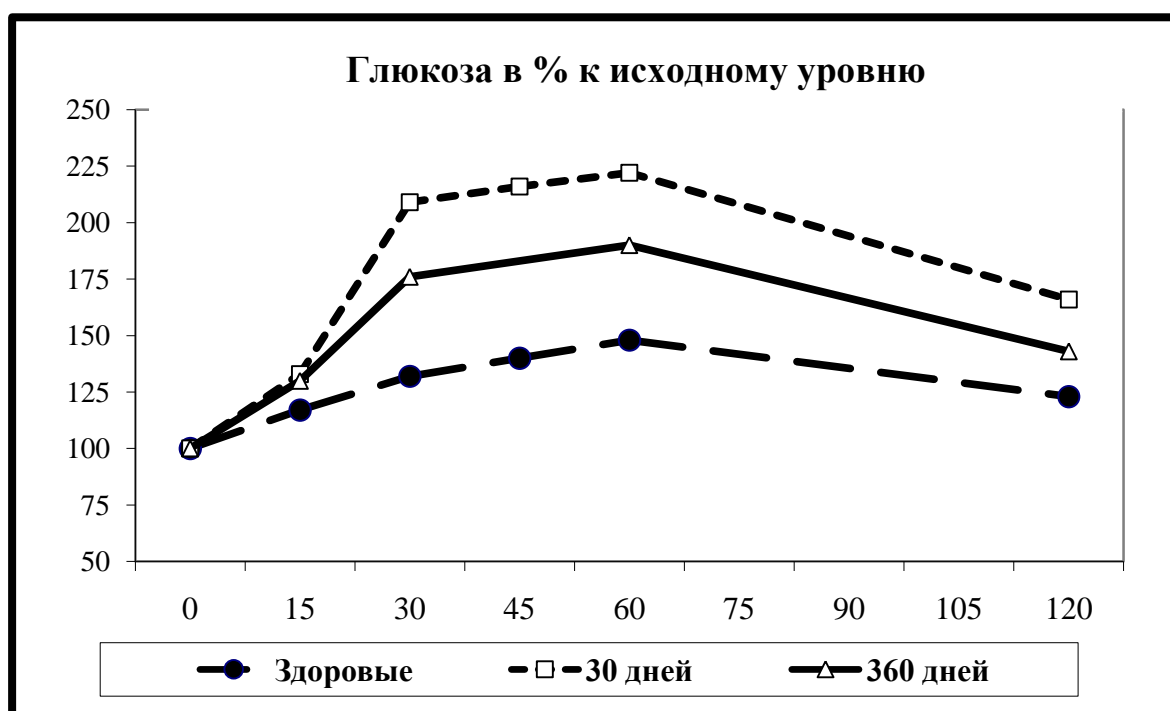
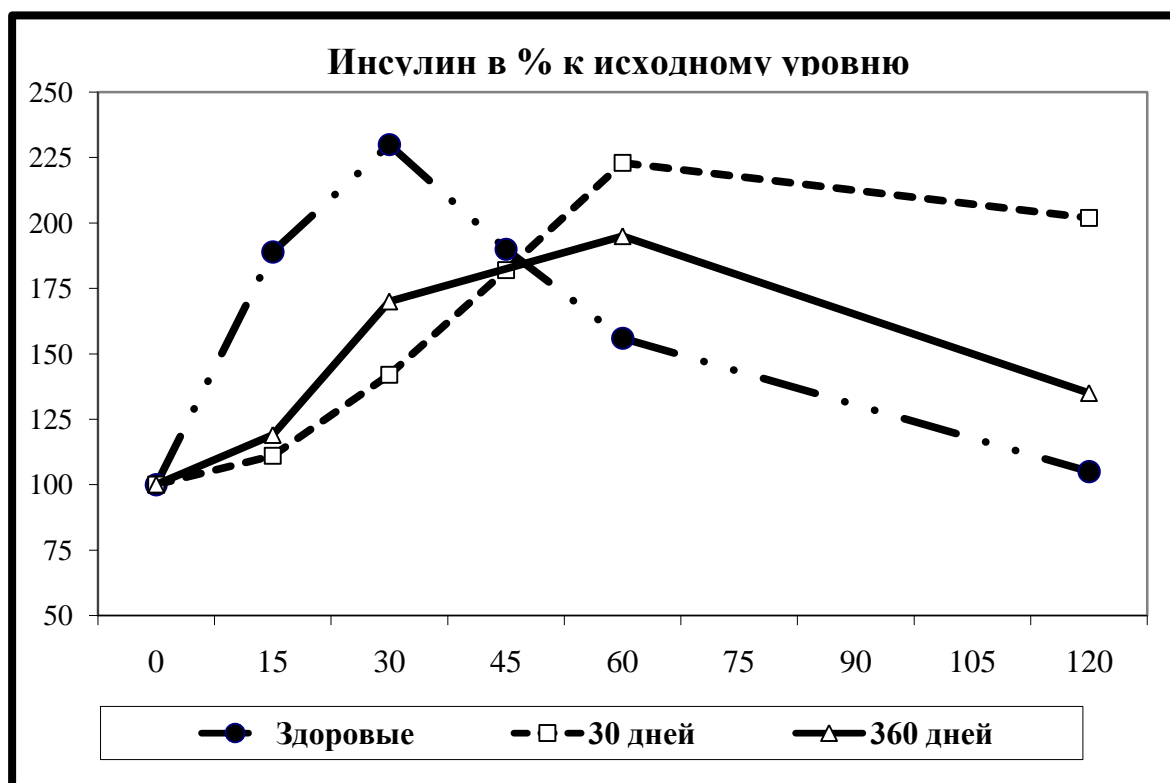


Рисунок 9 – Динамика инсулинемии и гликемии при проведении перорального глюкозотолерантного теста у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в различные сроки после селективной проксимальной ваготомии

Примерно в такой же степени отмечалась и динамика гипергликемии на раннем этапе глюкозотолерантного теста. Напомним, что ускоренное увеличение уровня глюкозы в крови в первые минуты после пероральной нагрузки, как правило, является следствием стрессорной реакции, которая, несомненно, присутствовала у наших пациентов и свидетелем тому были высокие значения стресс-гормонов – глюкагона и кортизола [36] (см. табл. 3).

Таким образом, мы полагаем, что, как и у экспериментальных животных, так и у наших пациентов после ваготомии развиваются последовательно, сначала реакции стрессорного типа, а затем формируются адаптационные процессы, что может свидетельствовать о включении саногенетических реакций. Поскольку оптимизация, как минимум, углеводного обмена происходит за счет усиления ранней фазы секреции инсулина в пищеварительный период (за счет активизации инсулинотропных сигналов интестинального происхождения) эта функциональная система (энтероинсулярная ось) может быть одной из целей корригирующих технологий [36].

С другой стороны, оптимизация гомеостаза гликемии, безусловно, протекает с участием инсулин-рецепторного взаимодействия, что может стать важным фактором снижения секреции инсулина натощак и уменьшению явлений инсулинорезистентности, а это, в свою очередь, может привести к коррекции липидного дисбаланса.

Достаточное полное представление о системном характере постваготомических нарушений у наших пациентов дает корреляционная матрица основных показателей, которая подтверждает формирование оригинальных корреляционных плеяд у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии и динамический характер их структуры в послеоперационном периоде (табл. 16) [14]. Так если у здоровых добровольцев выявлялась только одна достоверная корреляционная зависимость, то через 30 дней после ваготомии – уже 2 [14], а через 1 год – выявлялись уже 7 достоверных значений коэффициентов парной корреляции.

Таблица 16 – Корреляционная матрица инструментальных, биохимических и гормональных маркеров метаболических нарушений у здоровых добровольцев и пациентов с ЯБ ДПК ней после селективной проксимальной ваготомии

Показатели	Индекс массы тела	Коэффициент атерогенности	Малоновый диальдегид	Каталаза	Индекс НОМА	Глюкагон	Кортизол
Триглицериды	+0,26	+0,19	-0,14	-0,08	+0,19	-0,18	-0,16
	+0,31	+0,04	-0,07	+0,14	+0,22	+0,11	+0,10
	+0,42*	+0,22	+0,16	+0,19	+0,39*	+0,05	+0,14
Индекс массы тела	–	-0,08	-0,08	-0,15	+0,15	-0,18	-0,16
		+0,17	+0,17	-0,18	+0,30	+0,11	+0,10
		+0,38*	+0,22	-0,09	+0,54*	+0,05	+0,14
Коэффициент атерогенности		–	+0,16	-0,20	+0,11	-0,11	+0,06
			+0,08	-0,12	+0,15	+0,04	+0,14
			+0,19	-0,26	+0,33	+0,18	+0,23
Малоновый диальдегид			–	-0,44*	+0,09	+0,08	-0,12
				-0,18	+0,20	+0,46*	+0,24
				-0,40*	+0,26	+0,13	+0,21
Каталаза				–	+0,22	-0,10	-0,18
					+0,08	-0,24	-0,04
					+0,26	-0,03	-0,21
Индекс НОМА					–	+0,14	-0,10
						+0,19	+0,20
						+0,17	+0,36*
Глюкагон						–	+0,05
							+0,51*
							+0,40*

Примечание: в каждой клетке таблицы сверху вниз представлены значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена для здоровых добровольцев, и пациентов после ваготомии через 30 и 360 дней; надстрочный индекс обозначает достоверные значения коэффициента корреляции.

Ранее, в аналитическом обзоре, упоминалось, что некоторые физические факторы, в частности, питьевые минеральные воды, могут стимулировать секрецию гормонов гастроэнтеропанкреатической системы, активировать энтероинсулярную ось и тем самым оказывать оптимизирующее влияние на метаболические процессы [13, 91, 152]. И это их качество позволяет применять этот фактор в комплексной терапии инсулиннезависимого сахарного диабета [136], ожирения и метаболического синдрома [13, 91 38, 39] и артериальной гипертензии, ассоциированной с нарушением обмена веществ [85].

Эти научные факты и послужили отправной точкой для наших дальнейших исследований, посвященных изучению механизмов влияния минеральной воды забайкальского региона Сибири и возможности ее применения в комплексных программах лечения постваготомических нарушений.

4.3 Изучение механизмов влияния однократного внутреннего приема минеральной воды Кукинского месторождения

На начальном этапе изучения механизмов влияния однократного внутреннего приема минеральной воды Кукинского месторождения было выполнено исследование по оценки динамики секреции инсулина и ГИП у здоровых волонтеров. Результаты, представленные на рисунке 10, в целом соответствовали данным, полученным на интактных животных (см. рис. 5).

В частности, было установлено, что однократный внутренний прием минеральной воды Кукинского месторождения повышает уровень инсулина в крови в первые 15 мин на 29 % ($p < 0,05$). При этом инсулинстимулирующее действие минеральной воды реализуется на фоне возросшего на 30 % ($p < 0,05$) уровня ГИП. Данный инкретин, вырабатываясь К-клетками двенадцатиперстной и тощей кишок, обладает выраженным стимулирующим действием на β -клетки поджелудочной железы, что приводит к повышению уровня инсулинемии [187, 201, 205, 224]. Достаточно выраженное увеличение содержания в крови ГИП в

первые 15 мин после внутреннего приема минеральной воды свидетельствует о ее активирующем влиянии на энтероинсулярную ось.

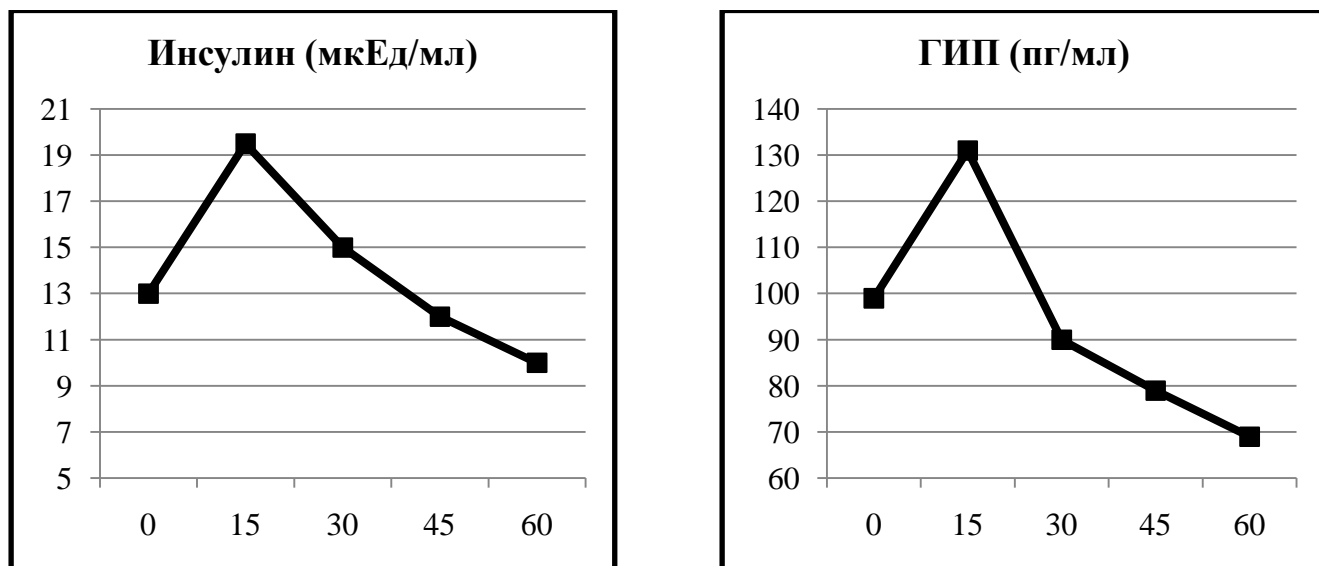


Рисунок 10 – Динамика секреции инсулина и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида после однократного приема минеральной воды Кукинского месторождения у здоровых волонтеров

Второй этап исследования эффектов однократного приема минеральной воды Кукинского месторождения предусматривал проведение ПГТТ у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии [13, 91]. Полученные данные (табл. 17) принципиально подтвердили результаты экспериментальной серии исследования [13, 91 (см. табл. б).

Установлено, что под влиянием минеральной воды увеличивается выброс инсулина в кровь на 15 и 30 минуты орального глюкозотолерантного теста на 37,4 и 14,2%, тогда как, начиная с 60-й минуты и далее, инсулинемия была ниже, чем в контроле, что в сочетании с уменьшением алиментарной гипергликемии на 9,0% свидетельствует об усилении биологической активности этого гормона.

Таблица 17 – Влияние Кукинской минеральной воды на динамику гликемии и инсулинемии при оральном глюкозотолерантном тесте у пациентов с ЯБ ДПК через 30 дней после селективной проксимальной ваготомией

Временные параметры глюкозотолерантного теста		Глюкоза растворялась в питьевой воде (n=15)	Глюкоза растворялась в минеральной воде (n=15)
00 минут (натощак)		5,98±0,08 15,8±0,24	5,81±0,08 16,3±0,26
После перорального введения глюкозы, через	15 минут	7,95±0,14 19,5±0,27	7,74±0,13 26,9±0,35*
	30 минут	12,5±0,26 32,5±0,34	11,0±0,24 37,1±0,41*
	60 минут	13,3±0,32 39,2±0,51	9,76±0,30 35,9±0,37*
	120 минут	9,92±0,28 31,9±0,42	7,42±0,23 25,7±0,33*
Σ за 0,5 ч (усл. ед.)		78,5 ± 2,37 151 ± 5,84	67,9 ± 2,05 315 ± 9,4*
Σ за 2,0 ч (усл. ед.)		623 ± 18,1 1968 ± 144,5	338 ± 10,3* 1791 ± 137,0

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕд/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность изменения показателей под влиянием минеральной воды

Можно предположить, что, поскольку ранняя фаза секреции инсулина в пищеварительный период является основным фактором, лимитирующим развитие алиментарной гипергликемии, то курсовой внутренней прием минеральной воды способен оказать профилактическое действие на развивающиеся после ваготомии нарушения метаболических реакций [13, 91].

4.4 Изучение влияния курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения на состояние пациентов после СПВ

Изучение влияния приема минеральной воды на метаболические последствия селективной проксимальной ваготомии у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки было проведено по схеме, согласно которой курсовое воздействие начиналось в ранний период после операции (через 30 дней) и через 1 год [14].

4.4.1 Оценка через 1 месяц после СПВ

Все пациенты хорошо переносили внутренний прием минеральной воды и только в одном случае была зарегистрирована эпизодически возникающая диарея. Отметим, что существенной динамики клинических признаков постваготомического состояния у пациентов после курсового приема минеральной воды нами выявлено не было, хотя по тесту САН (самочувствие, активность, настроение) все-таки отмечались некоторые улучшения в пределах 7-13% (рис. 11).

В то же время влияние минеральной воды на индукцию гормонов и динамику биохимических маркеров обмена углеводов и липидов проявилось в большей степени (табл. 18). Справедливости ради укажем, что и у пациентов контрольной группы отмечались достоверные благоприятные изменения в гормональной регуляции метаболических реакций, но выражены они были слабее, чем после курсового приема минеральной воды [14].

Проценты к исходному уровню

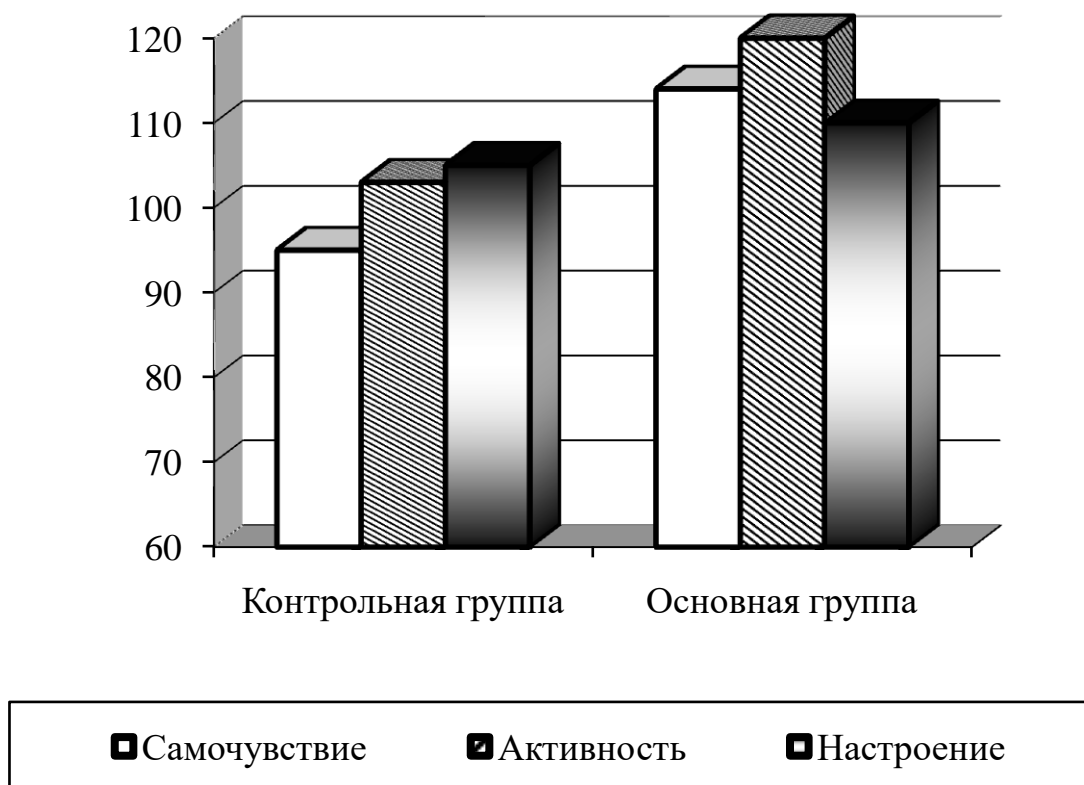


Рисунок 11 – Динамика параметров САН при курсовом приеме минеральной воды (основная группа) у пациентов через 30 дней после селективной проксимальной ваготомии

Так из 12 контролируемых нами показателей у пациентов контрольной группы достоверные изменения зафиксированы только для трех, тогда как в опытной группе – для десяти. При этом особо следует подчеркнуть существенное снижение индекса инсулинорезистентности и коэффициента атерогенности на фоне приема минеральной воды (соответственно на 13,5 и 14,3%) [14], что свидетельствует о существенном снижении риска метаболических осложнений. Выделим также антиоксидантный эффект курсового приема минеральной воды, который проявился в увеличении активности каталазы на 13,9% и снижении концентрации одного из прооксидантов – малонового диальдегида на 13,3%.

Таблица 18 - Секреция гормонов и метаболические параметры у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки через 30 дней после селективной проксимальной ваготомии и курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения

Показатель (ед. изм.)		Стандартная терапия (n=15)		Курсовой прием минеральной воды на фоне стандартной терапии (n=15)	
		До курса	После курса	До курса	После курса
Гормоны	Гастрин (пг/мл)	124,6 ± 3,82	120,9 ± 3,78	127,0 ± 4,05	12,9 ± 3,22*
	Глюкагон (пг/мл)	130,5 ± 4,08	124,3 ± 3,89	138,4 ± 4,25	110,5 ± 4,08*
	Инсулин (мкЕд/мл)	16,2 ± 0,30	15,7 ± 0,26	15,7 ± 0,28	14,5 ± 0,21* [#]
	Кортизол (нмоль/л)	476 ± 29,7	401 ± 23,5*	462 ± 27,6	509 ± 30,4* [#]
Биохимия крови	Глюкоза (ммоль/л)	6,22 ± 0,18	5,84 ± 0,15*	6,06 ± 0,17	5,52 ± 0,14*
	НОМА (усл. ед.)	4,48 ± 0,16	4,07 ± 0,14*	4,23 ± 0,18	3,56 ± 0,12* [#]
	ОХ (ммоль/л)	3,88 ± 0,08	3,72 ± 0,09	3,89 ± 0,09	3,65 ± 0,07
	ЛПВП (ммоль/л)	1,15 ± 0,05	1,17 ± 0,05	1,13 ± 0,06	1,18 ± 0,07
	Индекс атерогенности (усл. ед.)	2,37 ± 0,06	2,18 ± 0,05	2,44 ± 0,07	2,09 ± 0,05*
	ТГ (ммоль/л)	1,95 ± 0,05	2,07 ± 0,06	2,05 ± 0,05	1,91 ± 0,04* [#]
	МДА (ммоль/л)	6,57 ± 0,25	6,13 ± 0,22	6,94 ± 0,32	6,02 ± 0,20*
	Каталаза (ммоль Н ₂ О ₂ /мин*гНв)	12,6 ± 0,41	13,4 ± 0,45	12,2 ± 0,39	13,9 ± 0,49*

Примечание: * - достоверное отличие от соответствующих показателей «до курса» при $p < 0,05$;

[#] - достоверное отличие от показателей «после курса» в контрольной группе при $p < 0,05$.

Вместе тем отметим и парадоксальный факт – разнонаправленная динамика секреции кортизола у пациентов контрольной и основной групп. Если в первом случае отмечалось существенное и достоверное снижение этого гормона на 15,8%, то на фоне курсового приема минеральной воды наблюдалась обратная картина – увеличение концентрации кортизола в крови на 10,1%.

Однозначную трактовку этого феномена дать трудно. С одной стороны, повышение активности глюкокортикоидов характерно практически для всех соматических заболеваниях и при их обострении секреция кортизола увеличивается еще в большей степени. Поэтому, с этой точки зрения, уменьшение секреции кортизола – это благоприятная реакция, свидетельствующая о снижении активности патологических процессов. Но с другой стороны, кортизол – это гормон адаптации и повышение его продукции отмечается при длительном воздействии стрессорными факторами или неблагоприятными условиями внешней среды. В этом случае, повышение кортизолемии обеспечивает перестройку энергетического гомеостаза на более высокий уровень и этот феномен лег в основу первичной профилактики соматических заболеваний [112]. Можно предположить, что курсовой прием минеральной воды может оказывать лечебное действие за счет усиления метаболических эффектов кортизола и тем самым повысить энергетическое обеспечение саногенетических процессов.

Эта гипотеза может быть жизнеспособной, если учесть и другие факты, связанные с гиперкортизолемией. Ранее работами Л.Е.Панина [98-100] было показано, что эффективная адаптация человека к неблагоприятным условиям внешней среды осуществляется на фоне повышения продукции этого гормона. Также в этом плане интересны результаты физиологических исследований по гормональной регуляции энергетического гомеостаза у коренных жителей горной местности, у которых также выявлялась гиперкортизолемия на фоне снижения продукции инсулина [22, 109, 141] и, не будем забывать, что длительность жизни в горах существенно выше, чем на равнине.

Дополнительные факты, подтверждающие повышение «качества» инсулиновой регуляции метаболических реакций, были получены при проведении

теста толерантности к перорально вводимой глюкозе. Напомним, что в рамках этого теста можно получить информацию как о состоянии гастроинтестинального звена энтероинсулярной оси (по изменению ранней фазы секреции инсулина), так и биологической эффективности инсулина (по скорости элиминации глюкозы из крови после ее перорального введения). При этом мы выбрали стандартный тест как в группе контроля, так и в основной исследовательской группе, когда глюкоза растворялась в питьевой воде [36]. То есть, в этих условиях анализируется динамика реакции организма на стандартное воздействие без прямого влияния самой минеральной воды [36].

Установлено, что по сравнению с реакцией пациентов контрольной группы (стандартная терапия и ежедневный прием 200-250 мл питьевой воды за 20-30 минут до еды), в основной группе (которая получала на этих же условиях минеральную воду) отмечалось существенное увеличение поступления инсулина в крови в раннюю фазу глюкозотолерантного теста: в первые 30 минут повышение инсулинемии было в 2,5 раза выше контрольных значений (табл. 19). При этом алиментарная гипергликемия уменьшилась на 29,9% [36].

Особо отметим, что общее количество секретируемого инсулина за 2 часа теста практически не изменилось: при стандартной терапии $1790 \pm 76,1$ усл.ед., а при курсовом приеме минеральной воды – $1725 \pm 72,5$ усл.ед., однако он стал более эффективно использоваться (увеличение его секреции в первые 30 минут и снижение в более позднем периоде). Такая перестройка, исходя из концепции «энтероинсулярной оси», свидетельствует о реабилитации функциональных взаимосвязей в системе гормональной регуляции метаболизма глюкозы [36]. К этому надо добавить и упоминавшееся выше снижение индекса инсулинорезистентности.

Таблица 19 – Влияние курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения (МВ) на изменение гликемии и инсулинемии при стандартном оральном глюкозотолерантном тесте у пациентов с ЯБ ДПК и проксимальной селективной ваготомией через 30 дней после операции

Метод лечения	Метод лечения	Исходный уровень	После перорального введения глюкозы, через				Интегрально за	
			15 минут	30 минут	60 минут	120 минут	30 минут	120 минут
Стандартная терапия (n=10)	Глюкоза, ммоль/л	6,04±0,17	8,12±0,21	12,1±0,29	13,5±0,34	9,68±0,27	76,7±2,80	645±21,8
	Инсулин, мкЕд/мл	16,4±0,26	19,8±0,33	28,7±0,47	39,0±0,59	30,1±0,51	143±4,16	1790±76,1
Курсовой прием МВ на фоне стандартной терапии (n=10)	Глюкоза, ммоль/л	6,13±0,18	7,74±0,20	10,6±0,27*	12,0±0,33*	8,20±0,25*	57,7±2,17*	451±14,7*
	Инсулин, мкЕд/мл	16,0±0,24	25,9±0,39*	40,3±0,61*	35,4±0,58*	22,0±0,47*	331±8,6*	1725±72,5

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕд/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность изменения показателей под влиянием курсового приема минеральной воды

Более того, снижение этого индекса (т.е., повышение чувствительности тканей к инсулину) прямо коррелировало с уменьшением коэффициента атерогенности ($\rho = +0,53$; $p < 0,05$), что лишний раз подтверждает координирующую роль инсулина в метаболизме не только углеводов, но и липидов.

Эти данные свидетельствуют о том, что внутренний прием минеральной воды может быть достаточно эффективным компонентом комплексной терапии постваготомических нарушений, по крайней мере, в системе инсулиновой регуляции метаболических реакций [36].

4.4.2 Оценка через 1 год после СПВ

Назначение курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения, но в отдаленном периоде после селективной проксимальной ваготомии (через 1 год после операции) оказалось не столь эффективным, как в ранние сроки [36] (табл. 20). Во-первых, число достоверно изменившихся показателей, характеризующих секрецию гормонов и метаболических маркеров, снизилось до пяти. Во-вторых, практически не было отмечено достоверного различия абсолютных значений показателей после лечения в контрольной и основной группах. В-третьих, по сравнению с эффектом курсового применения минеральной воды в раннем периоде после операции динамика показателей была выражена слабее. В-четвертых, разнонаправленная динамика кортизолемии у пациентов контрольной и основной групп если и присутствовала, то только в виде недостоверной тенденции.

На первый взгляд, существенного преимущества у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с последующей селективной проксимальной ваготомией методика лечения метаболических нарушений перед стандартной терапией не имела, хотя по-прежнему сохранялся некоторый инсулинмодулирующий эффект, сопряженный со снижением гликемии натощак.

Таблица 20 - Секретция гормонов и метаболические параметры у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки через 360 дней после селективной проксимальной ваготомии и курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения

Показатель (ед. изм.)		Стандартная терапия (n=15)		Курсовой прием минеральной воды на фоне стандартной терапии (n=15)	
		До курса	После курса	До курса	После курса
Гормоны	Гастрин (пг/мл)	92,9 ± 1,88	86,7 ± 1,65	94,0 ± 1,97	90,3 ± 1,84
	Глюкагон (пг/мл)	118,2 ± 5,72	112,6 ± 5,64	110,7 ± 5,57	104,3 ± 5,30
	Инсулин (мкЕд/мл)	16,7 ± 0,49	16,0 ± 0,44	17,3 ± 0,54	16,2 ± 0,45*
	Кортизол (нмоль/л)	418 ± 27,1	398 ± 24,3	408 ± 29,0	443 ± 35,8
Биохимия крови	Глюкоза (ммоль/л)	5,81 ± 0,19	5,54 ± 0,16	5,87 ± 0,20	5,33 ± 0,17*
	НОМА (усл. ед.)	4,31 ± 0,18	3,94 ± 0,14*	4,51 ± 0,19	3,85 ± 0,13*
	ОХ (ммоль/л)	4,15 ± 0,08	4,02 ± 0,07	4,09 ± 0,07	3,89 ± 0,06
	ЛПВП (ммоль/л)	1,07 ± 0,05	1,10 ± 0,06	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,04
	Индекс атерогенности (усл. ед.)	2,86 ± 0,09	2,61 ± 0,08*	2,90 ± 0,10	2,67 ± 0,08*
	ТГ (ммоль/л)	2,12 ± 0,04	2,06 ± 0,04	2,15 ± 0,05	2,10 ± 0,04
	МДА (ммоль/л)	6,81 ± 0,27	6,44 ± 0,25	6,92 ± 0,26	6,39 ± 0,24
	Каталаза (ммоль Н ₂ О ₂ /мин*гНб)	14,1 ± 0,45	15,2 ± 0,48	13,8 ± 0,43	15,3 ± 0,52*

Примечание: * - достоверное отличие от соответствующих показателей «до курса» при p<0,05.

В этой связи можно привести работы В.К.Фролкова [141, 148], который у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой отмечал нечто подобное: прием минеральных вод Ессентукского курорта был эффективнее, если они назначались в раннем периоде формирования язвенного дефекта, тогда как после хронизации патологического процесса ответные реакции организма на прием минеральной воды заметно ослабевал. Другой пример, правда из совершенно другой области, применение физиотерапии при лечении последствий мастэктомии по поводу рака груди у женщин было эффективно также только в первые месяцы после операции, что позволило автору рекомендовать восстановительную терапию для профилактики лимфедемы в раннем послеоперационном периоде [36, 131].

Дополнительная информация по этой проблеме была получена нами после проведения теста толерантности к пероральной глюкозе после завершения терапевтических мероприятий, начатых через 12 месяцев после ваготомии. Установлено, что некоторая активация энтероинсулярной оси, тестируемая по увеличению ранней фазы секреции инсулина после курсового приема минеральной воды, сохранилась, однако ее выраженность была значительно слабее, чем у пациентов, получавших минеральную воду через 30 дней после операции (табл. 21). Если в раннем периоде повышение ранней фазы составляло примерно 150%, то в позднем послеоперационном периоде только 28,1%. При этом ожидаемого уменьшения алиментарной гипергликемии мы не отмечали. Малая эффективность инсулинстимулирующего эффекта курсового приема минеральной воды проявилось и в уменьшении коэффициента корреляции между ранней фазой секреции этого гормона и темпами элиминации глюкозы из крови ($r = -0,22$; $p > 0,05$) [36].

Есть еще одно доказательство этого предположения, которое может быть и не совсем корректно, но зато весьма наглядно. Это сравнение средней величины благоприятных изменений по всем 16-ти параметрам. Отчетливо видно преимущество назначения курсового приема минеральной воды в ранние сроки после ваготомии (рис. 12).

Таблица 21 – Влияние курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения (МВ) на изменение гликемии и инсулинемии при стандартном оральном глюкозотолерантном тесте у пациентов с ЯБ ДПК и проксимальной селективной ваготомией через 360 дней после операции

Метод лечения	Метод лечения	Исходный уровень	После перорального введения глюкозы, через				Интегрально за	
			15 минут	30 минут	60 минут	120 минут	30 минут	120 минут
Стандартная терапия (n=10)	Глюкоза, ммоль/л	5,70±0,12	7,42±0,16	9,81±0,22	10,3±0,28	8,13±0,19	56,6±1,84	398±12,9
	Инсулин, мкЕд/мл	17,2±0,31	22,9±0,41	34,0±0,52	31,2±0,45	23,6±0,34	210±9,3	1288±33,4
Курсовой прием МВ на фоне стандартной терапии (n=10)	Глюкоза, ммоль/л	5,79±0,14	7,30±0,17	10,1±0,27	9,67±0,26	7,90±0,23	55,0±1,77	357±10,4
	Инсулин, мкЕд/мл	17,4±0,30	25,4±0,45*	37,3±0,58*	28,5±0,47*	21,9±0,35*	269±10,5*	1202±30,6

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕд/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность изменения показателей под влиянием курсового приема минеральной воды

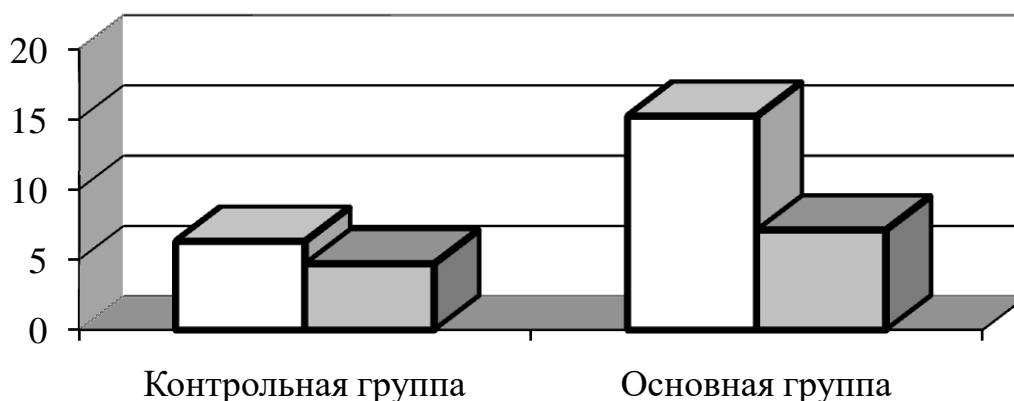


Рисунок 12 – Средний процент благоприятных изменений по всем показателям после курсового приема минеральной воды на ранних (светлые столбики) и поздних (темные столбики) сроках после селективной проксимальной ваготомии

Таким образом, нами получены убедительные факты в пользу более раннего включения питьевой минеральной воды в программу реабилитации пациентов с постваготомическими нарушениями обмена веществ [36].

4.5 Отдаленные результаты применения минеральной воды у пациентов с постваготомическими нарушениями

Анализ отдаленных результатов применения новой технологии терапии постваготомических нарушений метаболических реакций представляется как очень непростая задача, так как достаточно сложно проводить полномасштабные исследования гормонального и биохимического профиля у пациентов, которые уже не контролировались лечащим врачом. Тем не менее, нами была предпринята попытка оценить состояние пациентов в течение 12 месяцев после завершения лечения с применением достаточно простых методик исследования: был разработан следующий алгоритм – пациенты каждые три месяца в течение года

после завершения лечения оценивали свое состояние по тесту САН (самочувствие, активность, настроение), проводили биохимические исследования крови (глюкоза и общий холестерин), контролировали массу тела и отчитывались о числе дней временной нетрудоспособности за этот год. Всего из 120 пациентов, принявших участие в наших исследованиях, ответы на наших запросы прислали 84 пациента, что примерно составило по 18-23 человека в каждой подгруппе.

Сразу отметим, что при анализе теста САН мы не обнаружили существенной (достоверной) динамики каждого параметра этого теста в отдельности, поэтому мы посчитали средний процент отклонений от суммы этих показателей. В этом случае удалось выявить, что сохранение достигнутых результатов лечения по субъективным оценкам пациентов отмечалось только в основной группе, получавшей курс минеральной воды, и в среднем составлял около 4-5 месяцев в том случае, когда минеральная вода назначалась в раннем послеоперационном периоде (рис.13) и только около 3-х месяцев при назначении минеральной воды через 12 месяцев после селективной проксимальной ваготомии (рис.14).

Аналогичные тенденции были отмечены и по динамике гликемии, уменьшение которой, в основном, фиксировалось в течение полугода только в группе пациентов, получавших минеральную воду через месяц после ваготомии [13, 91], тогда как снижение уровня холестерина в крови в отдаленном периоде наблюдений практически не отмечалось (табл. 22).

Более существенный результат был получен при анализе дней временной нетрудоспособности по основному заболеванию. Так, у пациентов контрольной группы, лечение которых начиналось с 30 дня после операции, их число составило $12,5 \pm 0,39$ дня, тогда как в основной группе, где пациенты получали в этот же срок стандартную терапию, дополненную курсом минеральной воды, только $6,8 \pm 0,24$ дня ($p < 0,01$). При начале лечения через 12 месяцев этот показатель составил у пациентов контрольной и основной группы соответственно $14,9 \pm 0,42$ и $13,1 \pm 0,32$ дня, что хотя различие достоверно в пользу минеральной воды, но существенно хуже по сравнению с более ранним началом ее применения.

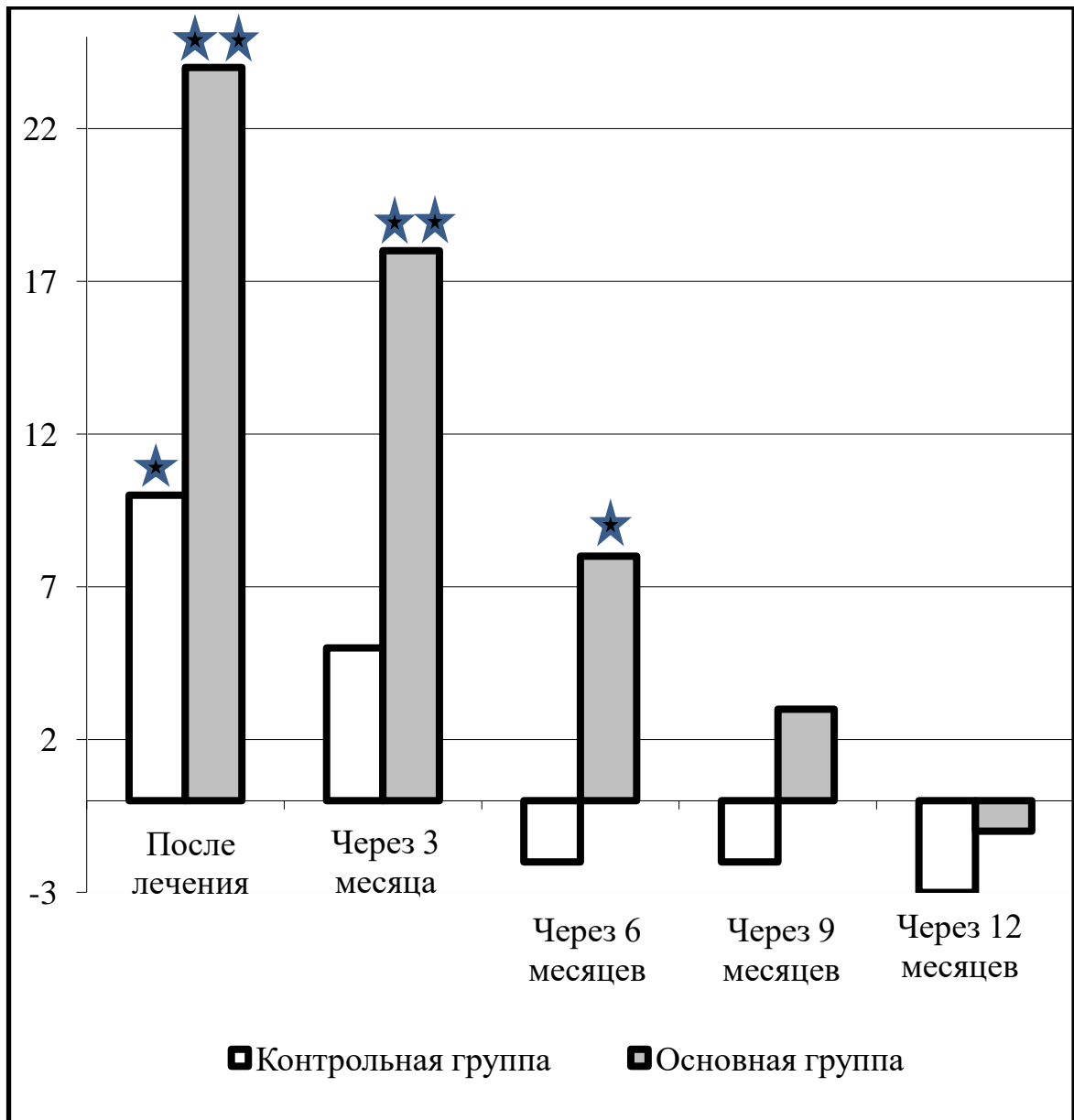


Рисунок 13 – Отдаленные результаты лечения по суммарной оценке теста САН (в процентах к исходному уровню); курсовой прием минеральной воды осуществлялся с 30 дня после ваготомии

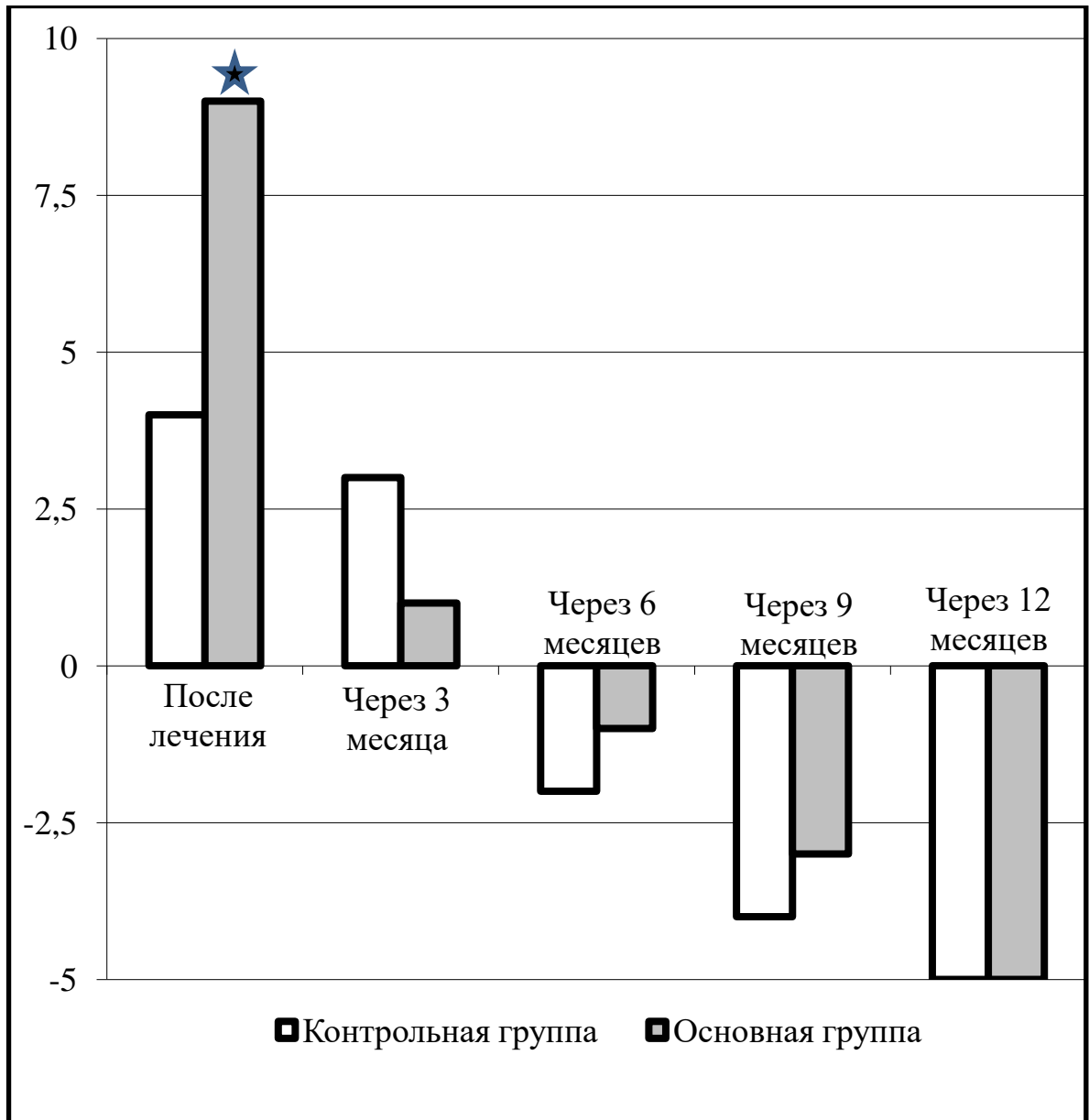


Рисунок 14 –Отдаленные результаты лечения по суммарной оценке теста САН (в процентах к исходному уровню); курсовой прием минеральной воды через 12 месяцев дня после ваготомии

Таблица 22 – Динамика гликемии и холестеринемии у пациентов после ваготомии в отдаленном периоде наблюдений

Группы	Хронология наблюдения	30 дней после ваготомии		12 мес. после ваготомии	
		Глюкоза	Холестерин	Глюкоза	Холестерин
Контрольная	До лечения	6,22±0,18	3,88±0,08	5,81±0,19	4,15±0,08
	Сразу после лечения	5,84±0,15*	3,72±0,09	5,54±0,16	4,02±0,07
	Через 3 месяца	5,97±0,17	3,75±0,08	5,60±0,16	4,08±0,08
	Через 6 месяцев	6,10±0,18	3,84±0,10	5,69±0,18	4,13±0,08
	Через 9 месяцев	6,24±0,21	3,95±0,09	5,73±0,19	4,19±0,09
	Через 12 месяцев	6,19±0,20	3,90±0,08	5,92±0,20	4,17±0,08
Основная	До лечения	6,06±0,17	3,89±0,09	5,87±0,20	4,09±0,07
	Сразу после лечения	5,52±0,14*	3,65±0,07	5,33±0,16*	3,89±0,06*
	Через 3 месяца	5,49±0,14*	3,71±0,08	5,55±0,18	4,05±0,08
	Через 6 месяцев	5,68±0,15*	3,76±0,09	5,74±0,19	4,12±0,10
	Через 9 месяцев	5,86±0,18	3,91±0,11	5,91±0,21	4,08±0,09
	Через 12 месяцев	6,10±0,21	3,88±0,09	6,03±0,22	4,11±0,09
Критерий различия временных рядов Фишера		F=4,12 p<0,05	F=1,69 p>0,05	F=2,87 p>0,05	F=2,33 p>0,05

Таким образом, нами получены объективные данные о возможности применения маломинерализованной воды для коррекции метаболических нарушений после ваготомии и установлено, что одно из центральных звеньев в механизме терапевтического действия минеральной воды принадлежит энтероинсулярным гормональным взаимосвязям, которые интегрируют гастроинтестинальные гормоны и инсулярный аппарат поджелудочной железы в их метаболической компетенции. И хотя минеральная вода не может быть

отнесена к сильным терапевтическим факторам и период ее последствий относительно короток, тем не менее, она практически лишена побочных эффектов, проста в применении и финансово доступна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки еще далека от своего решения и по-прежнему сохраняет лидирующие позиции среди гастроэнтерологических заболеваний. Попытки лекарственного лечения язвенной болезни предпринимаются давно, но успехов достигнуто относительно немного. Зачастую препараты предназначаются для купирования тех или иных симптомов заболевания, однако в кардинальном плане проблема остается. В определенной степени это связано со многими неясными моментами в этиологии и патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Классические представления «нет кислоты – нет язвы» породили не одно направление в развитии новых технологий лечения, начиная с антацидов, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов различных вариантов парасимпатической денервации желудка. Применение лекарственных препаратов, как правило, дает кратковременную «передышку» в организме в плане ослабления активности ulcerогенных факторов и усиления регенеративных реакций, но в стратегическом плане все остается по-прежнему, через некоторое время заболевание возвращается и при осложнении может создавать угрозу жизни. Кроме того, еще никто не отменял побочного действия лекарственных препаратов, которое само по себе может превратиться в самостоятельную патологическую проблему.

Некоторый прогресс в понимании создания идеальных терапевтических технологий могут дать исследования в области курортной науки, в частности, при применении минеральных вод питьевого назначения. Установлено, что в механизме их действия присутствует мощная неспецифическая компонента, связанная с влиянием на гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему, в рамках которой интегрированы как мощнейшие факторы подавления агрессивности желудочного сока с высоким содержанием соляной кислоты (ГИП и глюкагон), так и не менее мощные инсулинстимулирующие гормоны (те же ГИП и глюкагон), что позволяет минеральным водам не только достаточно эффективно тормозить кислотообразование в желудке, но и стимулировать

гормональную регуляцию метаболических реакций, в рамках которых реализуется саногенетический потенциал за счет усиления энергетических ресурсов. Другими словами, питьевые минеральные воды способны активировать процессы самовосстановления. Хотя справедливости ради, надо признать, что этот физический фактор значительно уступает по биопотенциалу лекарственным средствам, но зато не обладает побочным действием.

Именно поэтому, самостоятельного значения минеральные воды для внутреннего применения при лечении соматических заболеваний не имеют, но могут применять в комплексных программах, создавая благоприятный энергетический фон для лечебного процесса. Возможно поэтому, лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на курортах с питьевыми минеральными водами (Ессентуки, Железноводск, Пятигорск) зачастую приводит к весьма неплохим результатам, когда пациент пропускает очередное сезонное обострение заболевания и в течение, как минимум, одного года качество его жизни существенно улучшается.

Значительно меньше известно о возможности применения питьевых минеральных вод для лечения осложнений после операции на желудке, в том числе, и по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Если не брать в расчет различные варианты резекции желудка, которые весьма значительно травмируют архитектуру процессов пищеварения, то особый интерес начинают представлять хирургические технологии, ограничивающие парасимпатическую активность.

Денервация желудка для подавления кислой желудочной секреции проводится уже достаточно давно, разработаны ее различные варианты, однако проблема постваготомических нарушений все-таки остается актуальной. Появление избирательных техник денервации желудка преследует цель минимизации возможных осложнений, но в полной мере это пока не достигнуто.

В теоретическом и практическом плане проблема снижения последствий ваготомии весьма интересна для курортной науки, поскольку расширение спектра применения питьевых минеральных вод – это одна из задач курортологии, а с

другой стороны, до сих пор не ясно, может ли минеральная вода оказывать лечебно-профилактическое действие в условиях парасимпатической денервации желудка? Какова роль этого отдела периферической нервной системы в механизме действия минеральной воды, принятой внутрь? Может ли минеральная вода, обладающая доказанным модифицирующим влиянием на гормональную регуляцию метаболических реакций, реализовать свой потенциал у пациентов после органосберегающих операций на желудке при проведении селективной проксимальной ваготомии? Наконец, почему основная масса исследований в области применения минеральных вод сосредоточена на Северном Кавказе, который, конечно, весьма богат на гидроминеральные ресурсы. Но в Российской Федерации существуют и иные регионы со своими минеральными источниками, назначение которых в местных санаториях происходит по методу аналогий с водами, имеющими в чем-то сходный макро- и микроминеральный состав.

В полной мере сказано относится к Сибири, а точнее, к Забайкалью, Читинскому краю, в котором также есть свои гидроминеральные ресурсы и, в частности, минеральная вода Кукинского месторождения, которая уже применяется в санаториях местного уровня, но в научном плане до сих пор не исследована. Эта вода относится к маломинерализованным (3,3-3,5 г/л), а по составу является углекислой кремнистой железистой гидрокарбонатной магниевой-кальциевой водой. Если не брать в расчет ионы кремния и железа, которых достаточно мало, то Кукинская минеральная вода по своему составу близка к водам курорта Железноводск, которые давно и успешно применяются при лечении заболеваний органов пищеварения. Это свидетельствует о том, что потенциально эта минеральная вода может представлять практический и теоретический интерес в плане настоящего исследования.

Но, прежде чем начать анализ полученных нами результатов по минеральной воде, необходимо кратко остановиться на патофизиологических механизмах нарушения метаболических реакций после проведения ваготомии на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Сразу отметим, что исследований в этом направлении очень немного и можно отметить только работу В.К.Фролова [148], оформленную в виде диссертации, в которой есть небольшой экспериментальный раздел, посвященный ваготомии. Мы развили это направление расширив методическое оснащение и временные рамки исследования. В целом, не вызывает сомнений, что даже при таком «тяжелом» варианте ваготомии, как двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия, проведенная в эксперименте на белых крысах, несмотря на значительные изменения в регуляторных системах все-таки инициирует формирование приспособительных процессов. При этом отчетливо выделяются два периода – ранние реакции на ваготомию к 30-му дню после операции с ярко выраженным стрессорным компонентом и поздние реакции (через 90 дней), когда многие патологические реакции носят хронический характер.

Установлено, что большая роль в нарушении метаболических реакций после ваготомии принадлежит нарушению согласованных взаимодействий гормонов желудка, кишечника и инсулярного аппарата поджелудочной железы. Выявлено, что торможение активности энтероинсулярной оси (т.е., снижение продукции инсулина в раннюю фазу орального глюкозотолерантного теста) провоцирует нарушение глюкозной толерантности – алиментарная гипергликемия приобретает диабетоподобный характер. Кроме того, по косвенным признакам у лабораторных животных развиваются явления инсулинорезистентности, что может инициировать развитие метаболического синдрома. В полной мере эти патологические реакции развиваются в отдаленном периоде после ваготомии.

Клинические исследования, в принципе, подтвердили эти закономерности, хотя селективная проксимальная ваготомия является менее травмирующей операцией по сравнению с двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией у лабораторных животных. Также, как и в эксперименте, у пациентов отмечалось снижение активности энтероинсулярных гормональных взаимосвязей, которые стали причиной повышения алиментарной гипергликемии. Развитие инсулинорезистентности у пациентов после ваготомии также имело место, но было выражено в меньшей степени, чем в эксперименте.

Анализ всех показателей, их динамики в послеоперационном периоде, экспериментально-клинический характер наших исследований позволил сделать заключение о том, что парасимпатическая денервация желудка на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является одной из причин дискоординации секреции гормонов гастроэнтеропанкреатической системы, которые принимают активное участие как в деятельности органов пищеварения, так и в регуляции метаболических реакций.

Эти факты, а также современные представления о механизмах лечебного действия минеральных вод при их внутреннем применении, в основе которых лежит их способность модулировать секрецию гормонов желудка, кишечника и поджелудочной железы, стали основой для нашего исследования, посвященного возможности применения этого природного фактора в комплексных программах реабилитации пациентов с постваготомическими нарушениями в системе гормональной регуляции обмена веществ.

Учитывая тот факт, что нами была выбрана маломинерализованная вода Кукинского месторождения в Читинской области, которая до настоящего времени практически не исследована в научном плане, мы решили проверить, в какой степени эта вода может корректировать секрецию гормонов. Учитывая центральную роль энтероинсулярной оси в регуляции метаболических реакций в пищеварительный период, мы выбрали два маркера – ГИП (один из самых мощных инсулинстимулирующих пептидов кишечника) и сам инсулин. Напомним, что исследования такого рода для различных минеральных вод уже проводились ранее [152] и показали свою информативность для оценки биопотенциала минеральных вод при их внутреннем применении.

Нами установлено, что у здоровых лабораторных животных и здоровых добровольцев однократный прием минеральной воды Кукинского месторождения оказывает вполне достоверное стимулирующее влияние на секрецию ГИП и инсулина. Еще в большей степени активирующее влияние этой минеральной воды на энтероинсулярную ось проявилось при оральном глюкозотолерантном тесте, при этом в условиях денервированного желудка (как в эксперименте, так и в

клинике) стимулирующее влияние минеральной воды на секрецию инсулина сопровождалось достоверным уменьшением алиментарной гипергликемии.

Изучение влияния курсового (лечебного) применения минеральной воды было проведено как в эксперименте у белых крыс с гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией, так и у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и селективной проксимальной ваготомией [13, 91]. При этом курсовое воздействие осуществлялось как в ранний период формирования постваготомических нарушений (30 дней после операции), так и период хронизации этих осложнений (через 90 дней после операции в эксперименте и через 360 дней в клинике) [14].

Проведенные исследования позволили выявить несколько фундаментальных фактов.

Во-первых, курсовой прием маломинерализованной воды Кукинского месторождения является значимым фактором изменений в лучшую сторону в системе гормональной регуляции метаболических реакций и этот феномен проявился как в эксперименте, так и в клинике.

Во-вторых, центральным звеном в реализации метаболического потенциала курсового приема минеральной воды является энтероинсулярная ось, активность которой была угнетена после денервации желудка.

В-третьих, применение минеральной воды на ранних этапах развития постваготомических нарушений имеет явное преимущество перед назначением этой же воды в более поздний период развития послеоперационных осложнений в системе регуляции метаболических реакций.

В-четвертых, есть определенные основания полагать, что ваготомия может инициировать развитие метаболического синдрома, одного из предикторов сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая тот факт, что на фоне инсулинорезистентности нарушается энергостаз, можно предположить, что эта патологическая реакция провоцирует снижение активности процессов саногенеза за счет снижения их энергообеспечения. Поэтому снижение индекса инсулинорезистентности под влиянием курсового приема минеральной воды

может рассматриваться как фактор возможного профилактического влияния этого природного фактора.

Это предположение тем более вероятно, что ранее фундаментальными исследованиями Н.Д.Полушиной [110] было установлено, что предварительный курс минеральных вод у здоровых крыс существенно повышает их резистентность к действию различных неблагоприятных и патологических факторов. Т.е., ранее уже установлено наличие профилактического потенциала для минеральных вод, правда, региона Северного Кавказа. Примечательно, что Н.Д.Полушина объясняет наличие профилактического эффекта у минеральных вод их способностью вызывать реакции стрессорного типа в пищеварительной системе, которые инициируют формирование адаптационно-компенсаторных процессов, что и приводит к увеличению резервов здоровья.

В этом плане можно вернуться к результатам наших исследований, которые, в принципе, подтверждают наличие стрессорно-адаптационной компоненты в механизме действия минеральной воды Кукинского месторождения. Так, у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и селективной проксимальной ваготомией курсовой прием минеральной воды, начиная с 30-го дня после операции, приводил к повышению секреции кортизола, гормона, сочетающего в себе противоречивые, на первый взгляд, свойства. С одной стороны, этот гормон является одним из маркеров стресса, а с другой – повышение его продукции при длительном воздействии неблагоприятных факторов обеспечивает формирование адаптационных реакций.

Напомним, что в исследованиях Н.Д.Полушиной профилактический эффект минеральных вод прямо коррелировал со степенью увеличения продукции кортизола и снижения секреции инсулина натощак. Примерно такая же картина отмечалась и в исследованиях Л.Е.Панина [98-100], который изучал влияние неблагоприятных факторов внешней среды на здоровье человека. Мы полагаем, что профилактический эффект курсового приема минеральных вод связан с актуализацией эволюционно отработанного механизма – адаптивной перестройки функций, роль которой велика в повышении уровня здоровья и неспецифической

резистентности, о чем свидетельствуют фундаментальные работы Ф.З.Меерсона (1981-1988).

Мы полагаем, что повышение активности глюкокортикоидов на фоне усиления метаболических эффектов инсулина у наших пациентов под влиянием курсового приема минеральной воды отражает эффективность формирования процессов адаптации организма к последствиям парасимпатической денервации желудка.

В некоторой степени это предположение подтверждается нашими исследованиями состояния моторно-эвакуаторной функции желудка у экспериментальных животных. Напомним, что после курсового приема минеральной воды скорость опорожнения желудка увеличивается, что, с одной стороны, свидетельствует о принципиальной возможности коррекции гастростаза, характерного для двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии, а с другой – может, как проявление мягкого демпинг-синдрома, обладать стресс-инициирующим потенциалом. Кстати, и в исследованиях Н.Д.Полушиной с соавт. [112] показано, что и у здоровых животных под влиянием минеральной воды резко усиливается моторно-эвакуаторная функция желудка.

Впрочем, эти данные носят скорее значение для теории курортной медицины, тогда как на практике, по крайней мере, у пациентов с селективной проксимальной ваготомией на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки может развиваться послеоперационный демпинг-синдром. Поэтому вопрос о полимодальности лечебного эффекта минеральных вод при постваготомических нарушениях еще требует дальнейшего изучения.

Также, на наш взгляд, перспективны научные исследования в области возможного применения минеральных вод с профилактической целью в предоперационном периоде, однако этот вопрос требует специальной проработки, поскольку, если ваготомия осуществляется на фоне обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, то внутренний прием минеральной воды (особенно, если ее минерализация превышает 8-10 г/л) может быть противопоказан.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствует о перспективности создания новых терапевтических технологий для коррекции постваготомических нарушений в системе регуляции метаболических реакций путем включения в стандартные лечебные комплексы курсового приема минеральных вод [36].

ВЫВОДЫ

1. Парасимпатическая денервация желудка у белых крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой (двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия) и у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (селективная проксимальная ваготомия) инициирует значительные изменения секреции гормонов гастроэнтеропанкреатической системы, сопровождающиеся нарушением метаболизма углеводов и липидов. И в эксперименте, и в клинике наблюдается повышение секреции гастрина на 125-139%, глюкагона на 200-220%, инсулина на 15-18% при снижении продукции глюкозозависимого инсулинотропного полипептида на 23-28%. В долгосрочной перспективе (после ваготомии через 3 месяца в эксперименте и через 12 месяцев в клинике) отмечается снижение продукции глюкагона, постепенная повышение секреции глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и инсулина на фоне увеличения в крови уровня глюкозы, что свидетельствует о развитии инсулиновой резистентности.

2. После проведения ваготомии у экспериментальных животных и пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки снижается ранняя фаза секреции инсулина при оральном глюкозотолерантном тесте соответственно на 37 и 24%), что приводит к ухудшению глюкозной толерантности: алиментарная гипергликемия возрастает соответственно на 33 и 40%. Эти данные свидетельствуют об ингибирующем влиянии ваготомии на энтероинсулярные функциональные взаимосвязи.

3. Однократный прием маломинерализованной воды Кукинского месторождения стимулирует секреции инсулина и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида у здоровых животных (на 18 и 28%) и здоровых волонтеров (на 33 и 19%), что свидетельствует об активирующем влиянии этой минеральной воды на инсулинотропный сигнал интестинального происхождения.

4. Однократный прием минеральной воды у белых крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой с последующей двухсторонней

поддиафрагмальной ваготомией и у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии эффективно стимулирует раннюю фазу секреции инсулина при пероральной глюкозной нагрузке (соответственно на 125 и 216%), что сопровождается уменьшением алиментарной гипергликемии соответственно на 24 и 17%.

5. Курсовой прием минеральной воды Кукинского месторождения обладает выраженным гормонмодулирующим действием и активирующим влиянием на энтероинсулярную ось в условиях денервированного желудка как в эксперименте, так и в клинике, но в наибольшей степени этот эффект проявляется при назначении курсового приема на ранних этапах формирования постваготомических нарушений. Так у белых крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой с последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией курсовой прием минеральной воды, начиная с 30-го дня после ваготомии, способствовал снижению уровня гастрина, глюкагона и инсулина в крови на 48%, 52% и 12%, при уменьшении индекса инсулинорезистентности на 38%, тогда как при начале курсового воздействия через 90 дней после денервации аналогичные изменения были выражены в 1,5-2 раза слабее. Стимулирующее действие курсового приема минеральной воды на энтероинсулярную ось была также более выражено в более раннем периоде начала курса в среднем на 44%).

6. Лечебные эффекты курсового приема маломинерализованной воды у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии также были выражены в большей степени в том случае, когда курс назначался через 30 дней после проведения операции. В этом случае отмечались достоверные изменения секреции гастрина, глюкагона и инсулина на фоне нормализации глюкозной толерантности, тогда как назначение курсового приема этой минеральной воды через 12 месяцев после операции способствовало минимальным сдвигам в секреции гормонов и биохимических маркеров углеводов и липидного обмена.

7. Отдаленные результаты применения минеральной воды у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной

ваготомии свидетельствуют о том, что положительные сдвиги по тесту САН (самочувствие, активность, настроение) отмечались в течение 3-5 месяцев после окончания лечения в том случае, когда курс начинался в раннем периоде формирования постваготомических осложнений. У этих же пациентов на 45,6% уменьшилось количество дней временной нетрудоспособности в течение года после завершения лечения. При назначении курсового приема минеральной воды в позднем периоде (через 12 месяцев после ваготомии) эти изменения были выражены значительно слабее.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для компенсации развивающихся после селективной проксимальной ваготомии у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки нарушений в системе гормонального обеспечения метаболических реакций целесообразно включить в стандартный терапевтический комплекс курсовой внутренний прием минеральной воды Кукинского месторождения.

Минеральную воду необходимо принимать в количестве 200-250 мл, комнатной температуры, за 20-30 минут до еды три раза в день. Длительность курса составляет 21 день.

Противопоказаний данный метод не имеет.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании полученных данных о высокой терапевтической эффективности курсового приема питьевой минеральной воды с целью коррекции постваготомических нарушений, включая нарушение обмена веществ и моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, перспективным является проведение научных исследований, направленных на немедикаментозную реабилитацию пациентов после хирургического лечения заболеваний органов пищеварения.

Перспективным направлением при комплексной терапии послеоперационных осложнений, включая различные варианты парасимпатической денервации и резекции желудка является изучение внутреннего приема минеральных вод различного состава, обладающих выраженным метаболическим потенциалом, а также других алиментарных факторов (диеты, биологически активных добавок к пище и т.п.), имеющих аналогичный механизм действия через активацию гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, и внедрение этих методов в клиническую практику.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	– аденозинтрифосфат
БСК	– болезни системы кровообращения
ВНС	– вегетативная нервная система
ВТ	– ваготомия
ГДЯ	– гастродуоденальная язва
ГИП	– глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
ГОСТ	– Государственный Стандарт
ГЭРБ	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КА	– коэффициент атерогенности
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
МВ	– минеральная вода
МДА	– малоновый диальдегид
МС	– метаболический синдром
МЭФЖ	– моторно-эвакуаторная функция желудка
ОХ	– общий холестерин
ПВ	– питьевая вода
ПГТТ	– пероральный глюкозотолерантный тест
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РЖД	– Холдинг «Российские железные дороги»
САН	– тест дифференцированной самооценки психофункционального состояния по паттернам «Самочувствие», «Активность» и «Настроение»
СД2	– сахарный диабет 2 типа
СПВ	– селективная проксимальная ваготомия
ТГ	– триглицериды
ФБГОУ ВО	– Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования

ЦГМА	– Центральная государственная медицинская академия
ЧГМА	– Читинская государственная медицинская академия
ЧУЗ	– частное учреждение здравоохранения
ЭКГ	– электрокардиография
ЯБ ДПК	– язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
APUD	– Amine precursor Uptake and Decarboxylation (поглощение предшественника амина и его декарбоксилирование с последующим образованием серотонина и дофамина), система клеток, способных к выработке и накоплению биогенных аминов и пептидных гормонов
Ca^{2+}	– катион кальция
Cl^-	– анион хлорида
CO_2	– углекислый газ
H_2O_2	– перекись водорода
HOMA-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, индекс инсулинорезистентности
HCl	– соляная кислота
HCO_3^-	– анион гидрокарбоната
^{125}I	– радиоизотоп йода
Mg^{2+}	– катион магния
Na^+	– катион натрия
pH	– pondus Hydrogenii, водородный показатель
SO_4^{-2}	– анион сульфата

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов, В.П. Новый взгляд на патогенез демпинг-синдрома / В.П. Акимов, Л.Г. Дваладзе, М.З. Чургулиа // Клиническая больница. — 2013. — №2-3 (05). — С. 12—16.
2. Акмалов, М.К. Опыт хирургического лечения язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки ваготомией и критика этого метода : дис. ... канд. мед. наук / Акмалов Мирсадык Курбанович. — Ташкент, 1952.
3. Алмазов, В.А. Синдром инсулинорезистентности / В.А. Алмазов, Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто [и др]. // Артериальная гипертензия. — 1997. — Т.3, № 1. — С.7—17.
4. Аметов, А.С. Современная интерпретация глюкозотолерантного теста (диагностический и прогностический подходы) / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. — 2012. — № 1 (1). — С. 45—49.
5. Артемова, Е.В. Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14. № 2. — С. 48—52.
6. Базылев, В.В. Результаты ранней физической реабилитации пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // В.В. Базылев, Н.В. Гальцева // Клиницист. — 2017. — Т. 11, № 3—4. — С. 34—43.
7. Бакулев, А.Н. Ваготомия при язве желудка / А.Н. Бакулев // Терапевтический архив. — 1949. — № 2. — С. 93—94.
8. Батуашвили, Т.А. Современные подходы к определению биологической активности инсулина и его аналогов / Т.А. Батуашвили, Л.В. Симутенко, П.В. Шадрин [и др]. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. — 2019. — Т. 9, № 2. — С. 85—92.
9. Бахтинов, В.С. Оценка различных видов ваготомий в свете ближайших и отдаленных результатов лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки :

дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Бахтинов Виктор Александрович. — Владивосток, 2002. — 151 с.

10. Белая, Ж.Е. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко [и др]. // Проблемы эндокринологии. — 2012. — № 58(4). — С. 35-41.

11. Белоцкая, Л.В. Морфофункциональные толстокишечные нарушения после ваготомии в эксперименте и клинике / Л.В. Белоцкая, С.Ю. Чистохин, Е.М. Гордиенко // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2010. — № 3 (73). — С. 202—205.

12. Бериханова, Р.Р. Возможности нелекарственной коррекции климактерических нарушений у женщин с метаболическим синдромом: фокус на протромбогенный потенциал крови и провоспалительный статус / Р.Р. Бериханова, И.А. Миненко // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24, № 4. — С. 53—60.

13. Блюменкранц, А.Э. Метаболические последствия ваготомии при хирургическом лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и их немедикаментозная коррекция / А.Э. Блюменкранц, С.Н. Нагорнев, В.К. Фролков [и др]. // Физиотерапевт. — 2019. — № 1. — С. — 3—16.

14. Блюменкранц, А.Э. Профилактика метаболических нарушений после ваготомии внутренним приемом минеральной воды / А.Э. Блюменкранц, В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев // Материалы международной научно-практической конференции «Современные аспекты медицины в реабилитации». Приложение №3. — Душанбе, 2021. — С.6—8.

15. Бойко, В.В. Криоваготомия в комплексном лечении больных хроническими дуоденальными язвами / В.В. Бойко, Е.Д. Хворостов, С.В. Сушков // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина. — 2004. — № 7 (614). — С. 22—25.

16. Болотов, К.С. Лапароскопическая ваготомия в лечении пациентов с рецидивирующим течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки : дис.

... канд. мед. наук : 14.00.27 / Болотов Константин Сергеевич. — Кемерово, 2015. — 97 с.

17. Болотов, К.С. Ранние результаты лапароскопических органосохраняющих операций при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / К.С. Болотов, О.А. Краснов, В.В. Павленко [и др]. // Хирургическая практика. — 2014. — № 1. — С. 26—28.

18. Болотов, К.С. Результаты органосохраняющих кислоторедуктивных операций при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Болотов К.С., Краснов О.А., Подолужный В.И. [и др]. // Медицина в Кузбассе. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 53—57.

19. Буторова, Л.И. Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения : учеб. пособие / Л.И. Буторова, Г.М. Токмулина. — М. : Прима Принт, 2014. — 112 с.

20. Быков, А.А. Нарушение соотношения секреции кортизола и инсулина при язвенной болезни и после ваготомии / А. А. Быков, Г.Н. Толмачев, В.Я. Шварц, В.К. Фролков // Врачебное дело. — 1989. — № 10 (967). — С. 34—37.

21. Вавринчук, С.А. Современные аспекты хирургического лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки / С. А. Вавринчук, П. М. Косенко, Д. С. Чернышов. — Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2013. — 241 с.

22. Васин, В.А. Гормональные механизмы адаптации к действию факторов среднегорья / В.А. Васин, Н.Д. Полушина. — Пятигорск: ГНИИК, 2000. — 171 с.

23. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке по тесту с ТБК / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. — 1987. — № 1. — С.118—122.

24. Горбашко, А.И. Способы пилоруссохраняющей резекции желудка / А.И. Горбашко. — СПб.: СПбМАПО, 1994. — 176 с.

25. Горпинич, А.Б. Профилактика и лечение постваготомических и пострезекционных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта / А.Б. Горпинич, А.Л. Альянов, А.В. Мамошин. — Орёл: изд-во ФГБОУ ВПО «ОГУ», 2011. — 197 с.

26. ГОСТ Р ИСО 14155-2014. Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика. — М.: Стандартиформ, 2015. — 48 с.
27. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. — М., 2018. — 336 с.
28. Грушина, Т.И. Физиотерапия при ранней реабилитации больных с костными саркомами после эндопротезирования крупных костей и суставов / Т.И. Грушина, В.В. Тепляков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2020. — Т. 97, № 3. — С. 53—59.
29. Данилов, А.М. Опыт лечения больных с постваготомическими синдромами / А.М. Данилов // Вестник хирургии. — 2002. — № 1. — С. 29—32.
30. Данилов, О.И. Алиментарная коррекция метаболического синдрома в санаторно-курортных условиях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.51 / Данилов Олег Ильич. — М., 2008. — 22 с.
31. Дваладзе, Л.Г. К вопросу патогенетического обоснования комплексного лечения больных с демпинг-синдромом / Л.Г. Дваладзе, В.П. Акимов, М.З. Чургулиа // Клиническая больница. — 2012. — № 1 (1). — С. 28—34.
32. Дешук, А.Н. Десятилетняя эволюция хирургических технологий в лечении прободных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Н. Дешук, П.В. Гарелик, А.Н. Дудинский [и др]. // Хирургия. Восточная Европа. — 2018. — Т. 7, № 4. — С. 487—494.
33. Доскин, В.А. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, М.Н. Мирошников [и др]. // Вопр. психол. — 1973. — № 6. — С. 141—145.
34. Дришель, Г. Регулирование уровня сахара в крови // Проблемы регулирования в биологии. — М., 1960. — С. 63—85.
35. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. URL: <https://docs.cntd.ru/document/901909691> (дата обращения 10.06.2022).

36. Еделев, Д.А. Влияние курсового приема минеральной воды на инсулиновую регуляцию углеводного обмена у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии / Д.А. Еделев, А.Э. Блюменкранц, С.Н. Нагорнев [и др]. // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. — 2019. — № 2. — С. 107—123.

37. Еделев, Д.А. Применение физических и природных факторов в восстановительной коррекции функциональных резервов человека / Д.А. Еделев, И.П. Бобровницкий, Л.В. Михайленко, В.К. Фролков. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 263 с.

38. Еделев, Д.А. Система выбора оптимальных режимов применения физических факторов для повышения резервов здоровья : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.51 / Еделев Дмитрий Аркадьевич. — М., 2008. — 48 с.

39. Елизаров, А.Н. Физические факторы низкогорья в лечении и профилактике метаболического синдрома : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.51 / Елизаров Александр Николаевич. — М., 2008. — 48 с.

40. Есин, Р.Г. Стресс-индуцированные расстройства / Р.Г. Есин, О.Р. Есин, А.Р. Хакимова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т. 120, № 5. — С. 131—137.

41. Ефименко, Н.В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии / Н.В. Ефименко // Курортная медицина. — 2015. — № 3. — С. 2—7.

42. Ефименко, Н.В. Применение минеральной воды в комплексной терапии метаболических нарушений при артериальной гипертензии / Н.В. Ефименко, Р.А. Эдельбиева, Е.Н. Чалая // Курортная медицина. — 2017. — № 3. — С. 77—82.

43. Жерлов, Г.К. Трансформация саногенетических и патогенетических взаимоотношений после оперативного лечения дуоденальных язв / Г.К. Жерлов, Н.В. Рязанцева, С.П. Савченко // Бюллетень сибирской медицины. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 27—34.

44. Жигаев, Г.Ф. Нарушения гастроинтестинальной моторики при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Г.Ф. Жигаев, Е.В. Кривигина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2011. — № 1—2. — С. 64—66.

45. Жуманова, Е.Н. Современные технологии немедикаментозной терапии после вмешательств у женщин на органах малого таза / Е.Н. Жуманова, Я.С. Савельева, Д.И. Колгаева [и др.]. // Физиотерапевт. — 2018. — № 4. — С. 74—80.

46. Затолокина, Е.С. Структурная организация эндокриноцитов тонкого кишечника человека / Е.С. Затолокина // Современные вопросы морфологии эндокринной системы. — Казань: Бук, 2020. — С. 46—52.

47. Зубарева, М.В. Реконструктивные операции у больных с постгастрорезекционными синдромами : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Зубарева Мария Валентиновна. — М., 2019. — 168 с.

48. Иванов, В.В. Классификация подземных минеральных вод / В.В. Иванов, Г.А. Невраев. — М.: Недра, 1964. — 218 с.

49. Кадыров, Д.М. Селективная проксимальная ваготомия и дуоденопластика в хирургии рубцово-язвенных дуоденостенозов / Д.М. Кадыров, Ф.Д. Кодиров, Дж.Б. Сафаров [и др.]. // Здравоохранение Таджикистана. — 2019. — № 3. — С. 5—14.

50. Клыкова, Е.В. Состояние моторики желудка и двенадцатиперстной кишки и оценка эффективности различных схем лечения больных с функциональной диспепсией : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Клыкова Елена Викторовна. — М., 2002. — 165 с.

51. Кожарский, В.В. Одиночные и двойные язвы гастродуоденальной области и влияние минеральных вод на процессы их заживления / В.В. Кожарский, Л.Д. Тропынина // Механизмы действия питьевых минеральных вод. — Пятигорск: ПНИИ КиФ, 1982. — С. 19—34.

52. Коновалов, С.В. Отдаленные результаты лечения язвы двенадцатиперстной кишки ваготомией / С.В. Коновалов // V съезд научного общества гастроэнтерологов России. XXXII сессия центрального научно-

исследовательского института гастроэнтерологии. — М.: Анахарси, 2005. — С. 556—557.

53. Копейкина, Е.С. Определение уровня психоэмоциональной устойчивости студентов института непрерывного образования (ИНО) с помощью тестов Спилбергера-Ханина и САН / Е.С. Копейкина, И.С. Гурьянов // Оптимизация сельскохозяйственного землепользования и усиление экспортного потенциала АПК РФ на основе конвергентных технологий. — Волгоград: ВолГАУ, 2020. — С. 350—354.

54. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С.16—19.

55. Косенко, П.М. Функциональный гастростаз у больных с рубцово-язвенным стенозом двенадцатиперстной кишки после дуоденопластики в сочетании с селективной проксимальной ваготомией / П.М. Косенко, С.А. Вавринчук, Н.И. Бояринцев [и др]. // Доказательная гастроэнтерология. — 2019. — Т. 8, № 1—1. — С. 38—49.

56. Косимов, Х. Ш. Клинико-функциональное обоснование выбора селективной проксимальной ваготомии в сочетании с поперечным гастродуоденоанастомозом в лечении язвенных пилородуоденальных стенозов : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.28 / Косимов Худойберди Шорахматович. — Душанбе, 2012. — 136 с.

57. Кочетков, А.В. Состояние кислотообразующей функции желудка и ее гормональной регуляции после стволовой и комбинированной ваготомии / А.В. Кочетков, А.Н. Чалый, СИ. Петляков [и др]. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 1999. — Т. 158, № 6. — С. 14—19.

58. Краснов, О.А. Современные принципы хирургического лечения осложненных дуоденальных язв : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.27 / Краснов Олег Аркадьевич. — М., 2002. — 342 с.

59. Крылов, Н.Н. Дуоденопластика в лечение язвенных стенозов двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Крылов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2006. — № 1. — С. 39—40.
60. Куглер, Т.Е. Роль APUD-системы в патогенезе функциональной диспепсии / Т.Е. Куглер // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2017. — № 4. — С. 434—437.
61. Кузин, М.И. Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / М. И. Кузин // Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 27—32.
62. Кузин, М.И. Ваготомия в лечении язвенной болезни / М.И. Кузин, П. М. Постолов, Н. М. Кузин // Хирургия. — 1982. — № 2. — С. 7—14.
63. Кузин, М.И. Результаты селективной проксимальной ваготомии у больных с гиперсекрецией / М.И. Кузин, П.М. Постолов, Ш.Г. Вердиева // Хирургия. — 1986. — № 4. — С. 3—7.
64. Кузин, Н.М. Эффективность хирургического лечения дуоденальной язвы / Н.М. Кузин, Н.Н. Крылов // Хирургия. — 1999. — № 1. — С. 17—20.
65. Кузнецов Б.Г. Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система и ее роль в механизме действия питьевых минеральных вод (обзор литературы) // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физической культуры. — 1981. — № 3. — С. 63—66.
66. Кузнецов, Б.Г. Влияние поддиафрагмальной ваготомии на секрецию гастрина и инсулина у крыс / Б.Г. Кузнецов, В.Я. Шварц, В.К. Фролков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1985. — № 3. — С. 52—54.
67. Кузнецов, Б.Г. Новые представления о физиологических механизмах действия питьевых минеральных вод / Б.Г. Кузнецов // Современные аспекты курортной гастроэнтерологии. — Пятигорск, 1988. — С. 9—12.
68. Кузнецов, Б.К. Ранние эндокринные реакции при приеме минеральной воды / Б.К. Кузнецов, Ю.С. Осипов, А.Г. Саакян [и др]. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 1986. — № 5. — С. 5—11.

69. Куликов, Г.В. Минеральные лечебные воды СССР / Г.В. Куликов, А.В. Жевлаков, С.С. Бондаренко. — М.: Недра, 1991. — 399 с.
70. Кулиш, А.В. Системный подход в применении транскраниальных магнитных воздействий при реабилитации больных хроническими неинфекционными заболеваниями : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.03.11 / Кулиш Александр Васильевич. — М., 2017, 48 с.
71. Курыгин, А. А. Ваготомия в хирургической гастроэнтерологии / А. А. Курыгин, В. В. Румянцев. — СПб. : Гиппократ, 1992. — 304 с.
72. Курыгин, А.А. Ваготомия в хирургической гастроэнтерологии: легенды и действительность / А.А. Курыгин // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. — 2006. — Т. 165, № 4. — С. 83—86.
73. Леонова А.Б. Психодиагностика функциональных состояний человека. — М.: МГУ, 1984. — 200 с.
74. Майстренко, Н.А. Ваготомия при хронической дуоденальной язве, осложненной кровотечением / Н.А. Майстренко, А.А. Курыгин, А.В. Беляков // Вестник хирургии. — 2003. — № 3—4. — С. 108—112.
75. Майстренко, Н.А. Принципы планового хирургического лечения хронической дуоденальной язвы / Н. А. Майстренко, А. А. Курыгин, А. А. Курыгин // Бюл. сибирской медицины. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 38—42.
76. Майстренко, Н.А. Хирургическое лечение язвы двенадцатиперстной кишки / Н. А. Майстренко, К.Н. Мовчан. — СПб. : Гиппократ, 2000. — 360 с.
77. Малахова И.Г. Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в отдаленном периоде после селективной проксимальной ваготомии : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Малахова Инесса Геннадьевна. — Ижевск, 2006. — 170 с.
78. Мамонтова, Е.Д. Прямое действие синтетического аналога глюкагон-подобного пептида 1-го типа, лираглутида, на зрелые адипоциты реализуется через аденилатциклаза-зависимое усиление инсулиновой чувствительности / Е.Д. Мамонтова, С.С. Мичурина, Ю.С. Стафеев // Биохимия. — 2021. — Т. 86, № 3. — С. 409—421.

79. Мансуров, Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии / Х. Х. Мансуров // Клин. медицина. — 2005. — № 2. — С. 63—65.

80. Матвеева, И.И. Гастринпродуцирующая система у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, перенесших селективную проксимальную ваготомию, и диетическая коррекция постваготомических расстройств : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Матвеева Ирина Ивановна. — М., 1989. — 30 с.

81. Маят, В.С. Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ваготомией / В.С. Маят // Клиническая медицина. — 1990. — Т. 68, № 8. — С. 31—36.

82. Маяцкий, А.Б. Вагодеструкция с применением высокоинтенсивного лазерного излучения / А.Б. Маяцкий // Уральский медицинский журнал. — 2007. — № 5. — С. 66—68.

83. Мехдиев А.Г. Диагностика и лечение рецидивных постваготомных язв двенадцатиперстной кишки, желудка и желудочно-кишечного анастомоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Мехдиев Анар Гияс оглы. — М, 2008. — 23 с.

84. Мидленко, В.И. Малоинвазивные оперативные вмешательства в лечении перфоративных гастродуоденальных язв / В.И. Мидленко, А.Л. Чарышкин // Нижегородский медицинский журнал. — 2006. — № 3. — С. 47—51.

85. Михайленко, Л.В. Комплексное применение фитотерапии и минеральных вод для коррекции метаболического синдрома на этапе санаторно-курортного лечения : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.51 / Михайленко Лариса Витальевна. — М., 2011. — 48 с.

86. Михайлов, А.П. Сочетанные постгастрорезекционные синдромы / А.П. Михайлов, А.М. Данилов, А.Н. Напалков, В.Л. Шульгин // Вестн. хир. — 2002. — № 1. — С.23—28.

87. Михайлюк, О.В. Медико-биологическое обоснование сочетанного применения питьевых минеральных вод и физических нагрузок для коррекции

обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Михайлюк Ольга Васильевна. — М., 2016. — 24 с.

88. Можейко, Л.А. Энтероинсулярные взаимодействия часть I. Гастроинтестинальные гормоны и секреция инсулина / Л.А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2012. — № 1 (37). — С. 3—6.

89. Можейко, Л.А. Энтероинсулярные взаимодействия. Часть II. Секреция желчи и гомеостаз глюкозы. Терапевтические эффекты гастроинтестинальных гормонов / Л.А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2012. — № 2 (38). — С. 4—6.

90. Мусина, Н.Н. К вопросу о роли энтероинсулярной гормональной оси в развитии гестационных нарушений углеводного обмена / Н.Н. Мусина, Т.В. Саприна, Л.А. Таширева [и др]. // Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий. — М.: УП Принт, 2015. — С. 279.

91. Нагорнев, С.Н. Метаболические последствия ваготомии при хирургическом лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и их немедикаментозная коррекция / С.Н. Нагорнев, А.Э. Блюменкранц, В.К. Фролков // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. — 2018. — № 2. — С. 3—16.

92. Нарциссов, Я.Р. Метаболитная терапия как составная часть комплексного лечения хронических заболеваний / Я.Р. Нарциссов, М.Л. Максимов, Л.Н. Максимова // РМЖ. — 2016. — Т. 24, № 14. — С. 894—900.

93. Обросов, А.И. К вопросу о механизме лечебного действия физических факторов / А.И. Обросов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 1990. — № 5. — С.46—49.

94. Омаров, М.Д. Современная тактика лечения гастродуоденальной перфорации / М.Д. Омаров // International independent scientific journal. — 2021. — №33. — С. 61—67.

95. Оноприев, В.И. Новые концепция, тактика и технологии хирургического лечения осложненных дуоденальных язв / В.И. Оноприев // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2006. — № 1. — С. 11—16.

96. Оноприев, В.И. Эпидемиология и результаты лечения язвенной болезни в Краснодарском крае: проблемы и пути их решения / В.И. Оноприев, Н.В. Корочанская // Вестник хир. гастроэнтерологии. — 2006. — № 1. — С. 124.

97. Ооржак, О.В. Видеолапароскопическая комбинированная ваготомия в лечении больных с перфоративными пилородуоденальными язвами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Ооржак Орлан Валерийович. — Кемерово, 2006. — 22 с.

98. Панин, Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. — Новосибирск : Наука, 1983. — 233 с.

99. Панин, Л.Е. Проблемы острого и хронического стресса / Л.Е. Панин. — // Острый и хронический стресс. — Сыктывкар : Коми, 1986. — С. 7—11.

100. Панин, Л.Е. Энергетические аспекты адаптации / Л.Е. Панин. — Л. : Медицина, 1978. — 192 с.

101. Панцырев, Ю.М. Ваготомия при осложненных дуоденальных язвах / Ю.М. Панцырев, А.А. Гринберг. — М. : Медицина, 1979. — 159 с.

102. Панцырев, Ю.М. Показания и выбор метода хирургического лечения неосложненной дуоденальной язвы / Ю.М. Панцырев, В.И. Сидоренко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1995. — Т. 5, № 3. — С. 178.

103. Панцырев, Ю.М. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв / Ю.М. Панцырев, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров // Хирургия. — 2003. — № 3. — С. 43—49.

104. Панцырев, Ю.М. Хирургическое лечение язвенного пилородуоденального стеноза / Ю.М. Панцырев, С.А. Чернякевич, А.И. Михалев // Хирургия. — 2003. — № 2. — С. 18—21.

105. Панцырев, Ю.М. Хирургическое лечение язвенной болезни, осложнённой кровотечением и перфорацией / Ю.М. Панцырев, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2003. — № 1. — С. 50—57.

106. Петунина, Н.А. Глюкагон и α -клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета // Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Е.И. Сеницына [и др]. // Сахарный диабет. — 2013. — № 3. — С. 35—40.

107. Плеханов, А.Н. Отдаленные результаты селективной проксимальной ваготомии в плане рецидива язвы / А.Н. Плеханов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2006. — № 1. — С. 47—48.

108. Подолужный, В.И. Современные представления о генезе, методах диагностики и хирургического лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2019. Т. 4, № 1. — С. 73—79.

109. Полушина, Н.Д. Влияние питьевых минеральных вод на гормональные реакции при действии гипоксии / Н.Д. Полушина, В.А. Васин, П.В. Белошицкий // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 2000. — № 6. — С. 11—13.

110. Полушина, Н.Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальных язв при действии питьевых минеральных вод : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.34 / Полушина Нина Дмитриевна. — Пятигорск, 1993. — 284 с.

111. Полушина, Н.Д. Изменение чувствительности тканей к инсулину под действием питьевых минеральных вод / Н.Д. Полушина, Л.А. Ботвинева, В.К. Фролков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 1999. — № 6. — С. 16—19.

112. Полушина, Н.Д. Превентивная курортология (теоретические и прикладные аспекты, перспективы) / Н.Д. Полушина, В.К. Фролков, Л.А. Ботвинева. — Пятигорск: Гос. НИИ курортологии, 1997. — 241 с.

113. Помелов, В.С. Постваготомические синдромы (обзор литературы) / В.С. Помелов, П.Ф. Ганжа, П.М. Самыкин // Хирургия. — 1984. — № 12. — С. 134-139.

114. Пономаренко, С.И. Комплексная методика применения сухой углекислой ванны и магнитолазерной терапии в реабилитации пациентов после операций на сердце / С.И. Пономаренко, И.В. Сысоев // Вопросы курортологии,

физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2021. — Т. 98. № 3—2. — С. 154.

115. Потеряева, О.Н. Молекулярные механизмы действия и физиологические эффекты с-пептида проинсулина (систематический обзор) / О.Н. Потеряева, И.Ф. Усынин // Биомедицинская химия. — 2020. — Т. 66, № 3. — С. 196—207.

116. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203348/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddf518/ (дата обращения 10.01.2022).

117. Пугина, Е.А. Оптимизация регуляции углеводного и липидного обмена с применением магнийсодержащих минеральных вод : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.51 / Пугина Екатерина Андреевна. — М., 2006. — 24 с.

118. Разумов, А.Н. Метаболическое обеспечение процессов восстановления здоровья с использованием немедикаментозных технологий / А.Н. Разумов, А.Н. Елизаров, В.К. Фролков // Вестник восстановительной медицины. — 2007. — № 2(20). — С. 19—21.

119. Репс, В.Ф. Биологические эффекты природных лечебных факторов и пути их модификации / В.Ф. Репс // Современные вопросы биомедицины. — 2019. — Т. 3, № 2 (7). — С. 23—38.

120. Сажин, В.П. Лапароскопические органосохраняющие операции при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.П. Сажин, М.И. Чадов, А.Л. Авдовенко // Эндоскопическая хирургия. — 1997. — Том 3, № 1. — С. 92—93.

121. Сажин, И.В. Комплексное применение лапароскопической ваготомии при длительно нерубцующихся язвах после гастродуоденальных кровотечений / Сажин И.В., Сажин В.П., Савельев В.М. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2014. — № 3. — С. 3—5.

122. Сативалдиев, М.Ш. Влияние различных вариантов ваготомии на эндокринную функцию поджелудочной железы при язвенной болезни

двенадцатиперстной кишки : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Сативалдиев Махсатвай Махаматваевич. — Ташкент., 1992. — 21 с.

123. Сейітқалық, Е. Качество жизни больных оперированных по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е. Сейітқалық, С. Мукашев, М. Бидайбеков, Л. Асыкбаева // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2019. — № 1. — С. 323—325.

124. Синенченко, Г.И. Отдалённые результаты хирургического лечения язвы двенадцатиперстной кишки / Г.И. Синенченко, С.В. Коновалов, С.И. Перегудов // Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения. — Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2020. — С. 200—201.

125. Скальный, А.В. Элементный статус населения России / А.В. Скальный, М.Ф. Киселев. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. — 416 с.

126. Слесаренко, А.С. Отдаленные результаты лапароскопической ваготомии / Слесаренко А.С., Мещеряков В.Л., Иванов С.В. [и др]. // Эндоскопическая хирургия. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 84—85.

127. Смирнов, Е.В. Ваготомия при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.В. Смирнов // Вестник хирургии. — 1949. — № 3. — С.21—27.

128. Соколов, Р.А. Сравнительная оценка хирургического лечения стенозирующих язв выходного отдела желудка : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Соколов Роман Андреевич. — М., 21. — 23 с.

129. Соколова, С.В. Результаты изучения функционального состояния оперированного желудка / С.В. Соколова, А.А. Большешапов, К.С. Толкачев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2005. — № 3. — С. 330.

130. Способ селективной проксимальной ваготомии : пат. 2717209 Российская Федерация : МПК А61В 17/00 / Вавринчук С.А., Косенко П.М., Сунозова Г.Д., Вавринчук А.С. ; патентообладатель Вавринчук С.А., Косенко

П.М., Сунозова Г.Д., Вавринчук А.С. — № 2019103233; заявл. 05.01.2019 ; опубл. 18.03.2020.

131. Стражев, С.В. Физические факторы в медицинской реабилитации больных с постмастэктомическим синдромом / С.В. Стражев, В.К. Фролков, А.В. Братик [и др]. // Вестник восстановительной медицины. — 2012. — № 1. — С. 20—23.

132. Сулаева, О.Н. Структурная организация и физиологические эффекты блуждающего нерва в ЖКТ / О.Н. Сулаева // Світ медицини та біології. — 2015. — № 4(53). — С. 164—170.

133. Тарасенко, С.В. Отдаленные результаты резекции желудка по поводу язвенной болезни / С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев, А.А. Копейкин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2011. — Т. IV, № 3. — С. 436—439.

134. Тарасенко, С.В. Современные аспекты комплексного лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, С.И. Панин [и др]. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2021. — № 1. — С. 42—46.

135. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. — М.: Мир, 1989. — 656 с.

136. Топурия, Д.И. Эндокринные и метаболические эффекты минеральных вод при инсулиннезависимом сахарном диабете / Д.И. Топурия, В.К. Фролков, Н.Д. Полушина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2005. — № 5. — С. 5—8.

137. Ураков, Ш.Т. Выбор способа гастроюнального анастомоза при резекции желудка в хирургии осложненных дуоденальных язв / Ш.Т. Ураков, Л.М. Нажмиддинов // Вестник экстренной медицины. — 2010. — № 4. — С. 85—89.

138. Фаязов, Р.Р. Радиовагодеструкция в хирургическом лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в свете ближайших и отдаленных результатов // Р.Р. Фаязов, В.М. Тимербулатов, А.Г. Хасанов // Здравоохранение

Башкортостана. — 2001. — № S1. — С. 18—23.

139. Филатов, А.Н. Результаты поддиафрагмальной ваготомии при язвенной болезни / А.Н. Филатов // Вестник хирургии. — 1949. — № 3. — С. 28—35.

140. Фролков, В.К. Биологическая интерпретация классификации минеральных вод для внутреннего применения / В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев, В.А. Жернов // Физиотерапевт. — 2019. — № 1. — С. 68—76.

141. Фролков, В.К. Влияние питьевых минеральных вод на гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей ваготомией / В.К. Фролков, Н.Д. Полушина // Современные аспекты курортной гастроэнтерологии. — Пятигорск: Пятигорский НИИ курортологии и физиотерапии, 1988. — С. 13—16.

142. Фролков, В.К. Возрастные изменения инсулиновой регуляции метаболизма и их коррекция питьевыми минеральными водами / В.К. Фролков, В.А. Жернов, М.М. Зубаркина, А.А. Назаров // Физиотерапевт. — 2019. — № 2. — С. 29—35.

143. Фролков, В.К. Гормональные механизмы пато- и саногенеза экспериментальной гастродуоденальной язвы по Окабе / В.К. Фролков, Н.Д. Полушина, В.Я. Шварц [и др]. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1992. — № 3. — С. 37—40.

144. Фролков, В.К. Гормональные механизмы действия питьевых минеральных вод при экспериментальной язве гастродуоденальной области : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.16 / Фролков Валерий Константинович. — М., 1983. — 25 с.

145. Фролков, В.К. Использование минеральных вод питьевого применения для увеличения функциональных резервов и неспецифической резистентности организма / В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев, И.П. Бобровницкий // Russian Journal of rehabilitation medicine. — 2017. — № 3. — С. 34—61.

146. Фролков, В.К. Некоторые итоги изучения механизмов действия питьевых минеральных вод и перспективы дальнейшего развития этой проблемы /

В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев, О.В. Корлякова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2020. — Т.19, № 1. — С. 51—58.

147. Фролков, В.К. Новые представления о механизмах лечебно-профилактического действия питьевых минеральных вод / В.К. Фролков // Клиническая медицина и фармакология. — 2015. — № 4. — С. 34—36.

148. Фролков, В.К. Общепатологические аспекты нефармакологической коррекции гормональных механизмов пищеварительной системы : автореф. дис. ... докт. биол. наук : 14.00.16 / Фролков Валерий Константинович. — М., 1994. — 29 с.

149. Фролков, В.К. Окружающая среда и общественное здоровье: научные основы питьевого применения минеральных вод в восстановительной и экологической медицине / В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий, С.Н. Нагорнев. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2021. — 112 с.

150. Фролков, В.К. Природные и физические факторы в коррекции обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация / В.К. Фролков, О.В. Михайлюк // Научно-практический журнал. — 2014. — № 4. — С. 11—14.

151. Фролков, В.К. Теоретические и практические аспекты использования горного климата в лечебных целях / В.К. Фролков, Н.Д. Полушина, П.В. Белошицкий // Использование горного климата с лечебной и профилактической целью. — Нальчик, 1988. — С. 79—83.

152. Фролков, В.К. Функциональные резервы гликогостатической системы и их восстановительная коррекция с применением минеральных вод / В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий. — М.: Вереск, 2007. — 192 с.

153. Халимов, Э.В. К вопросу о функциональных постваготомических осложнениях // Э.В. Халимов, Б.Б. Капустин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2004. — Т. 163, № 1. — С. 98—101.

154. Чернооков, А.И. Опыт лечения больных с пострезекционными и постваготомическими язвами, осложненными кровотечением / А.И. Чернооков,

М.М. Карапетян, Е.Н. Белых [и др]. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2015. — № 1—2. — С. 21—29.

155. Черноусов, А.Ф. Селективная проксимальная ваготомия / А.Ф. Черноусов, А.Л. Шестаков. — М. : ИздАТ, 2001. — 160 с.

156. Черноусов, А.Ф. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, П.М. Богопольский [и др]. — М. : Практическая медицина, 2016. — 352 с.

157. Чечулин, Е.С. Подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в историческом аспекте / Е.С. Чечулин // Международный научно-исследовательский журнал. — 2020. — № 1 (91). — С. 83—86.

158. Чикинев, Ю.В. Отдаленные функциональные результаты эзофагоастропластики / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, И.В. Беркасова [и др]. // Вестник современной клинической медицины. — 2009. — Т. 2, № 2. — С. 33—37.

159. Чистохин, С.Ю. К патогенезу, профилактике и лечению постваготомических синдромов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Чистохин Сергей Юрьевич. — Иркутск, 1995. — 18 с.

160. Чистохин, С.Ю. Клинические и функциональные результаты органосберегающих и экономных операций на желудке с ваготомией / С.Ю. Чистохин, В.Я. Гончар, А.Э. Блюменкранц [и др]. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2010. — № 3 (73). — С. 178—183.

161. Чистохин, С.Ю. Экономная пилоросохраняющая резекция желудка с ваготомией при осложненных гастродуоденальных язвах / С.Ю. Чистохин, В.Я. Гончар, А.Э. Блюменкранц [и др]. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2011. — № S 4 (80). — С.116.

162. Шварц, В.Я. Влияние ваготомии на секрецию гастрина, инсулина, кортизола и содержание соматостатина в тканях органов желудочно-кишечного тракта / В.Я. Шварц, В.К. Фролков // Материалы пленума правления ВНОГ, посвященного памяти академика Василенко Владимира Харитоновича. — М. ;

Смоленск: Б. и., 1988. — С. 123—124.

163. Шварц, В.Я. Влияние поддиафрагмальной ваготомии на энтероинсулярную ось / В.Я. Шварц, В.К. Фролков, В.А. Картазева [и др]. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1987. — № 6. — С. 71—76.

164. Шварц, В.Я. Влияние селективной проксимальной ваготомии на функциональное состояние энтероинсулярной оси у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В.Я. Шварц // Терапевтический архив. — 1984. — № 2. — С. 59—63.

165. Шварц, В.Я. Изменение соотношения секреции кортизола и инсулина при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и после операции ваготомии / В.Я. Шварц, А.А. Быков, В.К. Фролков // Проблемы диагностики и этапного лечения гастроэнтерологических больных. — Железноводск, 1989. — С. 20—22.

166. Шварц, В.Я. Консервативное лечение постваготомических расстройств / В.Я. Шварц // Клиническая медицина. — 1989. — Т. 67, № 9. — С. 84—88.

167. Шварц, В.Я. Курортное лечение больных с постваготомическими расстройствами : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.34, 14.00.05 / Шварц Виктор Яковлевич. — Пятигорск, 1987 — 47 с..

168. Шварц, В.Я. Роль изменений в гормональном аппарате желудочно-кишечного тракта после ваготомии / В.Я. Шварц, Б.Г. Кузнецов, В.К. Фролков // Терапевтический архив. — 1987. — № 2. — С. 39—44.

169. Шеметило, М.Г. Лечебные минеральные воды / М.Г. Шеметило, М.Г. Воробьев. — Л.: Медицина, 1982. — 166 с.

170. Шугаев, А.И. Парасимпатическая иннервация поджелудочной железы / А.И. Шугаев // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2016. — Т. 11. № 2. — С. 736-737.

171. Шульпекова, Ю.О. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность: многоликость проблемы / Ю.О. Шульпекова // РМЖ. — 2012. — №35. — С. 1705.

172. Эдельбиева, Р.А. Немедикаментозная терапия нарушений обмена углеводов и липидов у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Эдельбиева Раиса Адамовна. — М., 2017. — 24 с.
173. Юдин, С.С. Этюды желудочной хирургии / Юдин, С.С. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 423 с.
174. Яицкий, Н.А. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, В.П. Морозов. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 376 с.
175. Ярема, И. В. Хирургия язвенной болезни желудка / И. В. Ярема, Б. М. Уртаев, Л. А. Ковальчук. — М. : Медицина, 2004. — 304 с.
176. Arnold, R. Serum gastric inhibitory polypeptide (GIP) in duodenal ulcer disease: relationship to glucose tolerance, insulin and gastrin release / R. Arnold, W. Creutzfeldt, R. Ebert [et al]. // Scand. J. gastroenterol. — 1978. — Vol. 13, № 1. — P. 41—48.
177. Balbo, S.L. Vagotomy diminishes obesity in cafeteria rats by decreasing cholinergic potentiation of insulin release / S.L. Balbo, R.A. Ribeiro, M.C. Mendes [et al]. // J Physiol Biochem. — 2016. — Vol. 72 (4). — P. 625—633.
178. Becker H.D., Caspari W.F. Postgastroectomy and postvagotomy syndromes. — Berlin, 1980. — 188 p.
179. Becker, H.D. Effect of selective proximal vagotomy (SPV) on serum concentrations of GIP, insulin and gastrin in duodenal ulcer patients / H.D. Becker, R. Arnold, H.W. Börger [et al]. // Gastroenterology. — 1978. — Vol. 74. — P. 1007—1012.
180. Becker, H.D. Effect of vagotomy on gastrointestinal hormones / H.D. Becker, H.W. Berger, A. Schafmayer // World J. Surg. — 1979. — Vol. 3, № 5. — P. 615—622.
181. Bircher, E. Die Reselection von Aesten dez N. vagus zuz Behandlung gastrischer Affectionen / E. Bircher //Schweiz, med wschz. — 1920. — Bd. 50. — P. 519—528.
182. Bittner, H. Effects of selective gastric vagotomy and pylo-roplasty on oral

and intravenous glucose tolerance and insulin secretion / H. Bittner, H.G. Beger, E. Krass [et al]. // *Arch. Surg.* — 1976. — Vol. 111, № 8. — P. 850—853.

183. Bugajski, A.J. Effect of subdiaphragmatic vagotomy and cholinergic agents in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity / A.J. Bugajski, D. Zurowski, P. Thor [et al]. // *J Physiol Pharmacol.* — 2007. — Vol. 58(2). — P. 335—347.

184. Camilleri, M. Functional Dyspepsia and Gastroparesis / M. Camilleri // *Dig Dis.* — 2016. — Vol. 34(5). — P. 491—499.

185. Campbell, J.E. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion / J.E. Campbell, C.B. Newgard // *Nat Rev Mol Cell Biol.* — 2021. — Vol. 22(2). — P. 142—158.

186. Castorena, C.M. CB1Rs in VMH neurons regulate glucose homeostasis but not body weight / C.M. Castorena, A. Caron, N.J. Michael [et al]. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2021. — Vol. 321(1). — P. E146—E155.

187. Christensen, M.B. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: effects on insulin and glucagon secretion in humans / M.B. Christensen // *Dan Med J.* — 2016 — Vol. 63(4). P. B5230.

188. Dalgard, C. Heritability of Curve Patterns in Oral Glucose Tolerance Test / C. Dalgard, S. Möller, K.O. Kyvik // *Twin Res Hum Genet.* — 2020. — Vol. 23(1) — P. 39—44.

189. Diab, D.L. The contribution of enteroinsular hormones to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus / D.L. Diab, D.A. D'Alessio // *Curr Diab Rep.* — 2010. — Vol. 10(3). — P. 192—198.

190. Donahue, P. E. Selective proximal vagotomy in the treatment of duodenal ulcer / P. E. Donahue, C. Griffith, H. M. Richter // *Am. J. Surg.* — 1996. — Vol. 172, № 1. — P. 9—12.

191. Donthireddy, K.R. Malignant gastroparesis: pathogenesis and management of an underrecognized disorder / K.R. Donthireddy, S. Ailawadhi, E. Nasser [et al]. // *J Support Oncol.* 2007. Vol. 5(8). P. 355-363.

192. Dragstedt, L.R. Vagotomy for gastro duodenal ulcer / L.R. Dragstedt // *Ann. Surg.* — 1945. — № 12. — P. 973—578.

193. Drucker, D.J. The biology of incretin hormones / D.J. Drucker // *Cell Metab.* — 2006. — Vol. 3(3). — P. 153-165.
194. Duran Ruiz, M.C. Performance of entero-insular axis in an athletic population: diet and exercise influence / M.C. Duran Ruiz // *Nutr Hosp.* — 2015. — Vol. 32(5):2355. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9690.
195. Gallaher, Z.R. Changes in microglial activation within the hindbrain, nodose ganglia, and the spinal cord following subdiaphragmatic vagotomy / Z.R. Gallaher, V. Ryu, T. Herzog [et al]. // *Neurosci Lett.* — 2012. — Vol. 28, №513(1). — P. 31—36.
196. Haraef, R. Prevalence of early and late dumping after gastric bypass / R. Haraef, V. Giusti // *Rev. Med. Suisse.* — 2014. — Vol.110 (423). — P.696—698.
197. Hivert, M.F. Entero-insular axis and adipose tissue-related factors in the prediction of weight gain in humans / M.F. Hivert, M.F. Langlois, A.C. Carpentier // *Int J Obes (Lond).* — 2007. — Vol. 31(5). — P. 731—742.
198. Hoeg-Jensen, T. Review: Glucose-sensitive insulin / T. Hoeg-Jensen // *Mol Metab.* — 2021. — Apr; 46:101107. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101107.
199. Holle, F. Neue Wege der Chirurgie des Gastroduodenalulcus / F. Holle, W. Hart // *Med. Klin.* — 1967. — Vol. 62, № 12. — P. 441—450.
200. Holst, J.J. Searching for the physiological role of glucose-dependent insulinotropic polypeptide / J.J. Holst, J.A. Windeløv, G.A. Boer [et al]. // *J Diabetes Investig.* — 2016. — Vol.7, Suppl 1. — P. 8—12.
201. Holst, J.J. The Role of Incretins on Insulin Function and Glucose Homeostasis / J.J. Holst, L.S. Gasbjerg, M.M. Rosenkilde // *Endocrinology.* — 2021. — Vol. 162(7). doi: 10.1210/endo/bqab065.
202. Imai, J. Regulation of systemic metabolism by the autonomic nervous system consisting of afferent and efferent innervation / J. Imai, H. Katagiri // *Int Immunol.* — 2022. — Vol. 34 (2). — C. 67—79.
203. Imamura, M. Influence of vagotomy upon GIP release in patients with peptic ulcer / M. Imamura, J. Kameyama, H. Naito [et al]. // *Tohoku J Exp Med.* — 1984. — Vol. 143(3). — P. 335—344.
204. Jackson, R.C. Anatomie study of t6he vagus nerves with a technique of

transabdominal selective gastric vagus section / R.C. Jackson // Arch. Surg. — 1948. — Vol. 57. — P. 333—352.

205. Khan, R. Effects on pancreatic Beta and other Islet cells of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide / R. Khan, A. Tomas, G.A. Rutter // Peptides. — 2020. — Vol.125:170201. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170201.

206. Kleinert, M. Glucagon Regulation of Energy Expenditure / M. Kleinert, S. Sachs, K.M. Habegger [et al]. // J Mol Sci. — 2019. — Vol. 20 (21). — P. 5407. doi: 10.3390/ijms20215407.

207. Latorjet, M.A. Resection des nerves de l'estomac. Technique operatoire. Resultats cliniques / M.A. Latorjet //Bull. Acad. Med. — 1922. — Vol. 87. — P. 681—691.

208. Lind, T. 24-hour intragastric acidity and plasma gastrin after omeprazole treatment and after proximal gastric vagotomy in duodenal ulcer patients / T. Lind, C. Cederberg M. Olausson [et al]. // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99 (6). — P. 1593—1598.

209. Liu, B. Vagotomy and subsequent risk of inflammatory bowel disease: a nationwide register-based matched cohort study / B. Liu, A. Wanders, K. Wirdefeldt [et al]. // Aliment Pharmacol Ther. 2020. Vol. 51(11). P. 1022-1030.

210. Lubaczeuski, C. Vagotomy Reduces Insulin Clearance in Obese Mice Programmed by Low-Protein Diet in the Adolescence / C. Lubaczeuski, L.M. Gonçalves, J.F. Vettorazzi [et al]. // Neural Plast. — 2017:9652978. doi: 10.1155/2017/9652978.

211. Lupoli, R. Role of the Entero-Insular Axis in the Pathogenesis of Idiopathic Reactive Hypoglycemia: A Pilot Study / R. Lupoli, M. Cotugno, E. Griffo [et al]. // J Clin Endocrinol Metab. - 2015. - Vol. 100(12). – P. 4441-4446.

212. Luzi, L. Effect of loss of firstphaseinsulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans / L. Luzi, R.A. DeFronzo // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257, № 2. — P. E241—E246.

213. Mancini, S.A. Pyloroplasty for Refractory Gastroparesis / S.A. Mancini, J.L. Angelo, Z. Peckler // Am Surg. 2015. Vol. 81(7). P 738-746.

214. Morgan, L.M. Entero-insular axis / L.M. Morgan // *Biochem Soc Trans.* — 1980. — Vol. 8(1). — P. 17—19.
215. Mori, Y. Role of early insulin secretion in postglucose-loading hyperglycaemia and postfat-loading hyperlipidaemia: comparing nateglinide and glibenclamide for acute effects on insulin secretion in OLETF rats / Y. Mori, Y. Kitahara, K. Miura [et al]. // *Diabetes Obes Metab.* — 2004. — Vol. 6 (6). — P. 422—431.
216. Müller, T.D. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) / Müller TD, Finan B, Bloom SR [et al]. // *Mol Metab.* — 2019. — Vol. 30. — P. 72-130.
217. Nasr, N.E. Role and mechanism(s) of incretin-dependent therapies for treating diabetes mellitus / N.E. Nasr, K.M. Sadek // *Environ Sci Pollut Res Int.* — 2022. — Vol. 29(13). — P. 18408—18422.
218. Nauck, M.A. Incretin hormones: Their role in health and disease / M.A. Nauck, J.J. Meier // *Diabetes Obes Metab.* — 2018. — Vol. 20, Suppl 1. — P. 5—21.
219. Nauck, M.A. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update / M.A. Nauck, D.R. Quast, J. Wefers [et al]. // *Diabetes Obes Metab.* — 2021. — Vol. 23, Suppl 3. — P. 5—29.
220. Owens, D.R. Early-phase prandial insulin **secretion**: its role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its modulation by repaglinide / D.R. Owens, L.S. Cozma, S.D. Luzio // *Diabetes Nutr Metab.* — 2002. — Vol. 15 (6 Suppl). — P. 19—27.
221. Paik, C.N. The role of small intestinal bacterial overgrowth in postgastrectomy patients / C.N. Paik, M.G. Choi, C.H. Lim [et al]. // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol.23 (5). — P.191—196.
222. Prentki, M. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion // M. Prentki, F.M. Matschinsky, S.R. Madiraju // *Cell Metab.* — 2013. — Vol.18 (2). — P. 162-185.
223. Quah, G.S. Laparoscopic Repair for Perforated PepticUlcer Disease Has Better Outcomes Than Open Repair / G.S. Quah, G.D. Eslick, M.R. Cox // *J Gastrointest Surg.* — 2019. — Vol. 23(3). — P.618—625.

224. Reimann, F. Cellular mechanisms governing glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion / F. Reimann, E. Diakogiannaki, C.E. Moss [et al]. // *Peptides*. — 2020. — Vol. 125. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170206.

225. Reina, A.J. Time-dependent changes of serum gastrin and gastrin receptors in the rat oxyntic mucosa after proximal gastric vagotomy / A.J. Reina, M. López-Cantarero, A. Gallardo [et al]. // *J Surg Res*. — 1997. — Vol. 67(2). — P. 186—192.

226. Rodriguez, C. Performance of entero-insular axis in an athletic population: diet and exercise influence / C. Rodriguez, M. Quezada-Feijoo, C. Toro [et al]. // *Nutr Hosp*. — 2015. — Vol.31(5). — P. 2187-2194.

227. Russell, R.G.G. The effect of truncal and selective vagotomy on the release of pancreatic glucagon, insulin, and enteroglucagon / R.G.G. Russell, J.P.S. Thompson, S.R. Bloom // *British J. Surgery*. — 1974. — Vol. 61. — P. 821—832.

228. Sawyers, J.L. Management of Postgastrectomy Syndroms / J.L. Sawyers // *Amer. J. Surg.*, 1990. — Vol. 159, N 1. — P. 8—14.

229. Schölmerich, J. Postgastrectomy syndromes – diagnosis and treatment / J. Schölmerich, // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 18(5). — P. 917—933.

230. Schwartz, T.W. Pancreatic polypeptide response to food in duodenal ulcer patients before and after vagotomy / T.W. Schwartz, J.F. Rehfeld, F. Stadil [et al]. // *Lancet*. — 1976. — № 1. — P. 1102—1109.

231. Tan, A.Y.S. Self-administered oral glucose tolerance test with capillary glucose measurements for the screening of diabetes mellitus in high-risk adults: a feasibility study / A.Y.S. Tan, M.S. Tan, A. Wu [et al]. // *BMJ Open Diabetes Res Care*. — 2021. — Vol. 9(2):e002556. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002556.

232. Weinberg, J.A. Vagotomy and pyloroplasty in the treatment of duodenal ulcer / J.A. Weinberg // *Am J Surg*. — 1963. — Vol. 105. — P. 347—351.

233. Wewer Albrechtsen, N.J. Hyperglucagonaemia analysed by glucagon sandwich ELISA: nonspecific interference or truly elevated levels? / N.J. Wewer Albrechtsen, B. Hartmann, S. Veedfald [et al]. // *Diabetologia*. — 2014. — Vol.57(9). — P. 1919—1926.

234. Wieczorek, M. Effect of subdiaphragmatic vagotomy on the noradrenergic and HPA axis activation induced by intraperitoneal interleukin-1 administration in rats / M. Wieczorek, A.J. Dunn // *Brain Res.* — 2006. — Vol. 1101(1). — P. 73-84.

235. Wierdak, M. Impact of Vagotomy on Postoperative Weight Loss, Alimentary Intake, and Enterohormone Secretion After Bariatric Surgery in Experimental Translational Models / M. Wierdak, E. Korbut, M. Hubalewska-Mazgaj [et al]. // *Obes Surg.* — 2022. — Vol. 32(5). — P. 1586—1600.

236. Yu, Y. Differences in early-phase insulin secretion and glucose disposition index between aged and middle-aged patients with newly diagnosed type 2 diabetes / Y. Yu, F. Pan, W. Cui [et al]. // *Geriatr Gerontol Int.* — 2020. — Vol. 20(3). — P. 206—211.

237. Zhang, N.J. The relationship between patterns of insulin secretion and risks of gestational diabetes mellitus / N.J. Zhang, M.F. Tao, H.P. Li [et al]. // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2020. — Vol. 150 (3). — P. 318—323.