УДК 616.03: 612.3

ТЕОРЕТИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОПРОСОВ МОДИФИКАЦИИ ПИТЬЕВЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА

В.В. Козлова

ФГБУ «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агентства», г. Пятигорск

Ключевые слова: эксперимент, крысы, здоровые животные, наночастицы серебра, модифицированные минеральные воды, токсическое поражение печени.

Аннотация. У здоровых животных однократный прием наночастиц серебра оказывал негативное воздействие на гепатоциты, проявляясь реакциями стрессорного типа, и активируя перекисное окисление липидов. Курсовой прием наночастиц серебра в меньшей степени повлиял на увеличение показателей характеризующих состояние печени, на изменение метаболических показателей. При совместном применении наночастиц серебра с минеральными водами негативные эффекты наночастиц существенно уменьшились. Добавление наночастиц серебра в минеральные воды на фоне хронического поражения печени формальдегидом выявило большую эффективность курсового приема минеральной воды источника «Красноармейский», на 4,8-5,2%, над модифицированной минеральной водой «Ессентуки № 17», снижая ее биологический потенциал в среднем на 3,5-6,1%.

THEORETICAL-EXPERIMENTAL RATIONALE ISSUES OF MODIFICATION OF DRINKING MINERAL WATERS TO IMPROVE THEIR BIOLOGICAL CAPACITY

V.V. Kozlova

FSBI «Pyatigorsk State Research Institute of Balneology of Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation», Pyatigorsk

Key words: experiment, rats, healthy animals, silver nanoparticles, modified mineral waters, toxic liver damage.

Annotation. In healthy animals, a single administration of nanoparticles of the se-rib has a negative effect on hepatocytes, manifesting themselves as stress-type reactions, and activating lipid peroxidation. Course intake of silver nanoparticles to a lesser extent affected the increase in indicators characterizing the state of the liver, the change in metabolic indicators. With the combined use of silver nanoparticles with mineral waters, the negative effects of nanoparticles have significantly decreased. The addition of silver nanoparticles to mineral waters on the background of chronic liver damage with formaldehyde revealed a greater efficiency of the course intake of the mineral water of the Krasnoarmeisky spring, by 4.8-5.2%, over the modified mineral water Essentuki No. 17, reducing its biological potential on average on 3,5-6,1%.

Введение. Питьевые минеральные воды давно и успешно применяются при лечении различных заболеваний. Многочисленными исследованиями доказано, что механизмы действия питьевых минеральных вод при их внутреннем применении основаны на способности активизировать саногенетические реакции, оказывая влияние на стресс-инициирующие и стресс-лимитирующие системы организма [1,6]. В то-же время, в формирование адаптивных реакций в системе гормональной регуляции обмена углеводов и липидов заложено повышение энергетического обеспечения саногенетических процессов [1,6,7], которые мы наблюдаем при курсовом воздействии питьевых минеральных вод.

Согласно данным В.К. Фролкова и И.П. Бобровницкого, эффективность воздействия минеральных вод напрямую зависит от их минерализации [10]. Несмотря на существенные различия физико-химического состава минеральных вод, определяющих их биологический потенциал (наличие борной кислоты в минеральной воде Поляна Купель, высокая концентрация ионов магния минеральной воды Донат магний, доминанта одновалентных ионов в водах Ессентукского курорта, а также присутствие двухвалентных катионов и анионов в других минеральных водах), одним из главных механизмов действия питьевых минеральных вод является стимулирующее влияние на секрецию инсулина.

Анализ интегрального повышения инсулинемии на начальном этапе глюкозотолерантного теста в минеральных водах с минерализацией в диапазоне от 3,2 до 13,0 г/л отчетливо показал тенденцию прямой зависимости между минерализацией и физико-химическим составом минеральных вод.

В начале были 2000-х годов начаты исследования по усилению лечебно-профилактического потенциала относительно «слабых» по своему биологическому эффекту минеральных вод, за счет введения в их состав различных биологически активных добавок, что значительно может расширить показания к их применению [1,2,3,7]. Исследования в этом направлении свидетельствуют о перспективности такого подхода, и в качестве дополнительных компонентов для приема вместе с минеральной водой начинают применять наночастицы некоторых металлов (серебра, селена). Вместе с тем системных исследований в этом направлении пока не проводилось.

На изучение возможности обогащения минеральных вод наночастицами металлов, и целесообразности этого сочетания нас натолкнули исследования П.А. Красовского с соавт., в рамках Государственного контракта № 16-648.12.3001 «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации на 2008-2011гг», доказавшего, что минеральные воды уже содержат неорганические вещества в концентрациях нанодиапазона (никель, марганец, хром), который имеют свой характерный

спектр дисперсного распределения взвешенных наночастиц, что не отрицает возможности использования ультрадисперсного серебра для усиления биопотенциала минеральных вод [4,8].

Наночастицы серебра в настоящее время относятся к одним из самых популярных и перспективных объектов прикладных исследований в различных областях [5,8]. Согласно классификации, основанной на принципе разделения химических элементов на группы, в зависимости от величины их содержания в теле млекопитающих и человека, «ультрамикроэлементы» (селен, кобальт, хром, никель, титан, серебро и др.), составляют группу элементов, с концентрацией ниже 0,000001%. Из э той группы хорошо изученными и жизненно-важными являются селен, кобальт, хром [5,9]. Биологическая роль серебра в организме изучена недостаточно, но известно, что оно содержится в организме животного и человека в концентрации 20 мкг на 100 г сухого вещества. Для поддержания этой концентрации установлена норма поступления серебра в организм в сутки, посредством потребления продуктов питания и воды, которая составляет 0,070 мг. По данным исследователей [5], наиболее богат серебром головной мозг. В меньшей степени - железы внутренней секреции, печень, почки, кости скелета. В связи с недостаточной изученностью этого «ультрамикроэлемента» отсутствуют и данные по состоянию организма в дефиците этого металла, хотя известны исследования по участию ионов серебра в энергетическом обмене, влиянию на усиление окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга. Установлено участие серебра в синтезе некоторых гормонов и ферментов.

Целью наших исследований явилось изучение механизмов действия питьевых минеральных вод различного состава, модифицированных наночастицами серебра на здоровых крысах и в лечебно-профилактическом режимах, при экспериментальном токсико-химическом поражении печени.

Методы и организация исследований. Исследования проводили на 300 крысах-самцах линии Вистар. В качестве токсического агента для хронического поражения печени использовали 10% раствор формальдегида, вводимый перорально, через день, в течение 50дней.

В качестве фактора воздействия применяли нативные минеральные воды: «Ессентуки № 17» с минерализацией 11,8 г/л, минеральную воду источника «Красноармейский» с минерализацией 5,0 г/л, а также наночастицы серебра размером 30 нм. Разведение коллоидного серебра в минеральных водах и в водопроводной воде осуществляли экстемпорально, до концентрации 0,01 мг/кг.

Контролем служила дехлорированная водопроводная вода центрального водоснабжения.

При изучении однократных эффектов изучаемые факторы вводили крысам внутрижелудочным зондом из расчета 1,5 мл фактора на 100 г массы животного. Курсовое введение наночастиц, нативных и модифицированных

(0,01мг/кг) наночастицами серебра минеральных вод у здоровых животных осуществляли ежедневно, в утренние часы, натощак, в течение 21 дня. «Лечебный» курс наночастицами серебра, нативными и модифицированными минеральными водами проводили после моделирования хронического поражения печени в течение 21 дня, в утренние часы, натощак.

Исследование различных показателей проводили после декапитации животных. Состояние печени контролировали по массе органа, уровню трансаминаз (АлТ и АсТ), гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови; проводили общий анализ крови; исследовали метаболические показатели (уровень глюкозы в крови, липидный профиль, общий белок и креатинин, концентрацию малонового диальдегида и активность каталазы в сыворотке крови); секрецию гормонов в сыворотке крови (инсулина, кортизола и АКТГ).

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета статистических программ «Статистика 6.0» используя параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (ранговая корреляция Спирмена) методы. Статистически достоверными были заключения при вероятности ошибки не более 0,05.

Результаты исследований и их обсуждение. Выявлено, что однократный прием наночастиц серебра в питьевой воде, также как и прием минеральных вод оказывал стрессорное воздействие, которое мы тестировали по повышению секреции АКТГ (к 5, 15 и 60 минутам составлял 149,1%; 156,2% и 121,9% от исходных значений, $p<0,001$), и кортизола (130,4%; 140,9% и 144,9% соответственно, $p<0,001$), а также активации перекисного окисления липидов (концентрация МДА повысилась на 11,5%). Выявлен также инсулинстимулирующий эффект наночастиц серебра, вполне сопоставимый с таковым для минеральных вод.

Однако, наночастицы серебра провоцировали повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови: АлТ возрастала на 15%, а АсТ – на 7%, что свидетельствует о повреждающем влиянии на гепатоциты. Вместе с тем, добавление наночастиц серебра в состав минеральных вод существенно снизило их негативное влияние на печень.

Курсовое применение наночастиц серебра в питьевой воде у здоровых животных оказывало негативное влияние на печень (увеличивалась концентрация трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы на 15-19%), в то время как прием вместе с минеральными водами усилил метаболические эффекты последних. При этом, наибольшие изменения в положительную сторону были характерны для модифицированной наночастицами серебра минеральной воды источника «Красноармейский», тогда как метаболический потенциал минеральной воды «Ессентуки № 17» после добавления в ее состав наночастиц серебра изменился в меньшей степени.

При курсовом («лечебном») применении наночастиц серебра после моделирования патологии нами впервые получен факт стимулирующего

влияния наночастиц серебра на восстановительные процессы, хотя ранее (при анализе физиологических эффектов этого фактора), мы отмечали обратную картину.

Курсовой прием исследуемых питьевых факторов после моделирования хронического токсического поражения печени выявил такие закономерности, как снижение неблагоприятного воздействия курса наночастиц серебра в питьевой воде на показатели, характеризующие состояние печени.

В первую очередь, это проявилось в достоверном уменьшении трансаминаз (АлТ и АсТ соответственно на 11,3 и 21,2%), хотя масса печени оставалась повышенной. Во-вторых, обращает на себя внимание факт существенного снижения активности гамма-глутамилтранспептидазы на 31,0%, щелочной фосфатазы на 9,0%, что наряду с аналогичным падением уровня аспартатаминотрансферазы свидетельствует о повышении стабильности гепатоцитов.

Установлено, что наночастицы серебра, добавленные к питьевой воде, усугубляли «отрицательное» влияние хронической интоксикации печени на секрецию гормонов: концентрация инсулина снижалась еще в большей степени (на 18%), при этом кортизолемия возрастала на 23%. Секреция АКТГ, как и состояние системы перекисного окисления липидов практически не изменялось.

Курсовой прием минеральной воды источника «Красноармейский» при хроническом токсико-химическом поражении печени оказывал некоторое лечебное действие, что проявилось в незначительном уменьшении трансаминаз в сыворотке крови, в достоверном снижении массы печени (на 27%), уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы соответственно на 12 и 54,3% ($p<0,001$). Примечательно, что обогащение этой минеральной воды наночастицами серебра значительно усилило ее лечебное действие: масса печени снизилась еще в большей степени (на 5%), достоверно уменьшилась концентрации трансаминаз на 13-15% и гамма-глутамилтранспептидазы на 32% ($p<0,01$).

Внутренний курсовой прием минеральной воды источника «Красноармейский» оказывал выраженное влияние на эти показатели, динамика которых в большинстве случаев стремилась к референтным значениям здоровых животных. Добавление в эту минеральную воду наночастиц серебра ожидаемо усилило ее терапевтический эффект, что проявилось в снижении секреции кортизола на 41%, двукратном повышении продукции адренокортикотропного гормона, нормализации соотношения про- и антиоксидантных реакций.

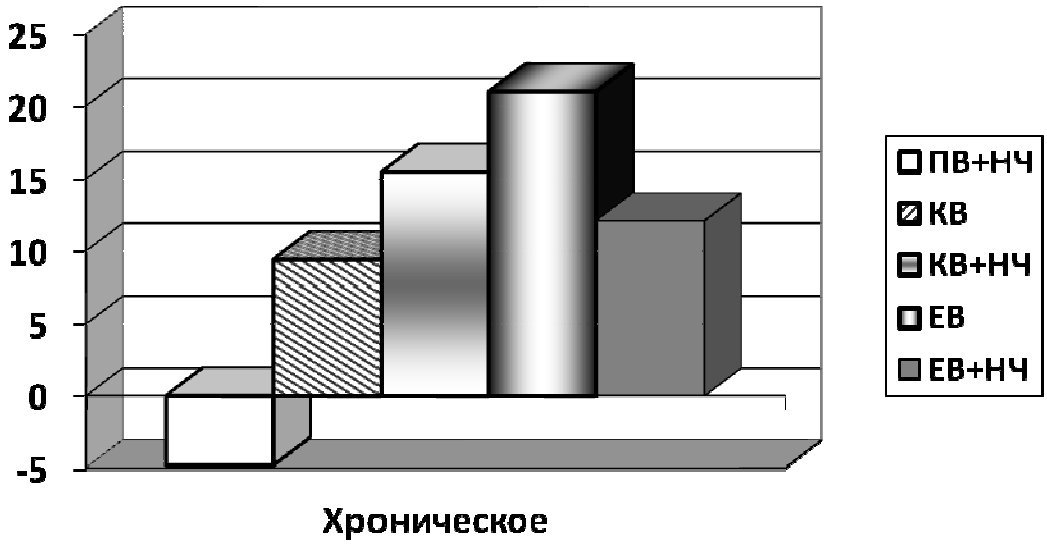

Рис. 1. Средний процент благоприятных изменений по всем показателям после приема нативных и обогащенных наночастицами Ag минеральных вод (ПВ – питьевая вода с наночастицами серебра, КВ – вода источника «Красноармейский», ЕВ – минеральная вода «Ессентуки № 17»). На оси ординат представлены проценты по отношению к контролю (курсу питьевой воды).

Обогащение минеральной воды «Ессентуки №17» наночастицами серебра достоверно снизило ее терапевтический эффект: масса печени выросла на 8%, повысилась активность гамма-глутамилтранспептидазы, АлТ и АсТ. Также несколько усилилась гликогенолитическая реакция, снизилась концентрация общего холестерина на 18%, возросла триглицеридемия в крови (на 20%), на фоне уменьшения уровня общего белка и креатинина в крови в среднем на 6 и 14%.

Курсовой прием среднеминерализованной воды «Ессентуки № 17» оказал, в принципе, такое же влияние, как и источника «Красноармейский», хотя динамика изменения уровня гормонов была выражена несколько в большей степени. Включение в состав минеральной воды «Ессентуки № 17» наночастиц серебра способствовало снижению уровня инсулина в крови до нормальных значений, уменьшению концентрации адренокортикотропного гормона на 21%, при небольшом увеличении гиперкортизолемии, и активности малонового диальдегида - одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты.

Заключение. Однократный прием наночастиц серебра в питьевой воде, также как и прием минеральных вод оказывал стрессорное воздействие, активируя перекисное окисление липидов. Выявленный инсулинстимулирующий эффект наночастиц серебра вполне сопоставим с таковым для минеральных вод.

Наибольшие изменения метаболических эффектов в положительную сторону при курсовом приеме наночастиц серебра с минеральными водами были характерны для минеральной воды источника «Красноармейский».

Наночастицы серебра могут оказывать влияние на регуляторные системы в условиях хронического токсического поражения печени, в некоторой степени усиливают терапевтические эффекты маломинерализованной воды источника «Красноармейский» на 4,8-5,2%, и ослабляют биологический потенциал минеральной воды «Ессентуки № 17» в среднем на 3,5-6,1%.

Список литературы

1. Еделев Д.А. Применение физических и природных факторов в восстановительной коррекции функциональных резервов человека / Д.А. Еделев, В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий, Л.В. Михайленко. -М,2009.-263 с.
2. Задорожная Н.А. Влияние раздельного и сочетанного действия фитосбора, минеральной воды и физиотерапевтических факторов на функционально-морфологическое состояние желудка и двенадцатиперстной кишки в терапии кислотоза / Н.А. Задорожная // Автореф. дис. ... д.м.н. - Томск 2005. - 341 с.
3. Иванчук М.Ю. Восстановительное лечение больных артериальной гипертонией с применением фитотерапии на кисловодском курорте. / М.Ю. Иванчук // Автореф. дисс. канд. мед. наук., -М., 2011. – 24 с.
4. Красовский П.А. Наночастицы в природных минеральных водах. Методика и результаты измерений / П.А. Красовский [и др.] // Измерительная техника. – 2010.- № 8. – С. 16-20.
5. Мосин О. Нанотехнология и наночастицы серебра: воздействие на живые организмы / О. Мосин // NanoWeek: электрон. журн.- 2008. - № 26.- Режим доступа: http: //www.nanonewsnet.ru/blog/nikst /nanotekhnologiyananochastitsy-serebra-vozdeistvie-na-zhivye-organizmy (дата обращения 08.03.2013).
6. Полушина Н.Д. Превентивная курортология (теоретические и прикладные аспекты, перспективы) / Н.Д. Полушина, В.К. Фролков, Л.А. Ботвинева. – Пятигорск, 1997. – 225 с.
7. Полушина Н.Д. Эффекты сочетанного приема минеральной воды с аскорбиновой кислотой и рутинном в эксперименте и клинике / В.А. Картазаева, Л.А. Ботвинева, С.А. Кожевников // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2000. Т.2 – С. 31-34.
8. Сыроешкин А.В. Наночастицы в природных водах / А.В. Сыроешкин [и др.] // Наночастицы в природных и технологических средах. Методы и средства измерений: тр. ВНИИФТРИ. - М., 2009.- вып. 56 (148).- С. 91-106.
9. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: ОНИКС 21 век: Мир, 2004. – 216 с.

10. Фролков В.К. Функциональные резервы гликогомеостатической системы и их восстановительная коррекция с применением минеральных вод / В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий. - М.. 2007. -191 с.

References

1. Edelev D.A. application of physical and natural factors in the recovery correction of human functional reserves / D.A. Edelev, V.K. Frolkov, I.P. Bobrovnitsky, L.V. Mikhaylenko. - M, 2009. - 263 p.
2. Zadorozhnaya N.A. The effect of separate and combined effects of phytosbores, mineral water and physiotherapeutic factors on the functional and morphological state of the stomach and duodenum in the treatment of acidosis / N.A. Zadorozhnaya // The author's abstract. dis. ... doctor of science. - Tomsk 2005. - 341 c.
3. Ivanchuk M.Yu. Restorative treatment of patients with arterial hypertension with the use of phytotherapy in the Kislovodsk resort / M.Yu. Ivanchuk - Author's abstract. diss. cand. med sciences. -M., 2011. - 24 p.
4. Krasovsky P.A. Nanoparticles in natural mineral waters. Method and results of measurements / P.A. Krasovskii [et al.] // Measuring technique. - 2010. - No. 8. - P. 16-20.
5. Mosin O. Nanotechnology and silver nanoparticles: effects on living organisms / O. Mosin // NanoWeek: electron. 2006.- No. 26.- Access mode: http: //www.nanonewsnet.ru/blog/nikst / nanotekhnologiyananochastitsy-serebra-vozdeistvie-na-zhivye-organizmy (circulation date 08.03.2013).
6. Polushina N.D. Effects of combined intake of mineral water with ascorbic acid and routine in the experiment and clinic / N.D. Polushina, V.A. Kartazaeva, L.A. Botvineva, S.A. Kozhevnikov // Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. - 2000. T.2 - P. 31-34.
7. Polushina N.D. Preventive balneology (theoretical and applied aspects, perspectives) / N.D. Polushina, V.K. Frolkov, LA. Botvineva. - Pyatigorsk, 1997. - 225 p.
8. Syroeshkin A.V. Nanoparticles in natural waters / A.V. Syroeshkin [et al] // Nanoparticles in natural and technological environments. Methods and means of measurement: tr. VNIIFTRI. - M., 2009.- no. 56 (148).- 91-106 p.
9. Skalny A.V. Chemical elements in human physiology and ecology / A.V. Skalny. - M.: ONYX 21 century: The World, 2004. - 216 p.
10. Frolkov VK, Bobrovnitsky I.P. Functional reserves of the glyco-meostatic system and their restorative correction with the use of mineral waters / V.K. Frolkov, I.P. Bobrovnitsky. - M.. 2007. -191 p.

Сведения об авторах: Виктория Вячеславовна Козлова - заведующий отделом изучения механизмов действия физических факторов ФГБУ ПГНИИК ФМБА России, к.м.н. тел. 8(909) 772-47-97, e-mail: viktoriai-kv@rambler.ru.