**УДК 615.327:612.017.4-001.6**

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТА КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «ЕССЕНТУКИ 17» И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.Ф. Репс, М.Е. Котова
Пятигорский научно-исследовательский институт курортологии
филиал Федерального государственного бюджетного учреждения
«Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр
Федерального медико-биологического агентства России, в г.Пятигорск

**Ключевые слова:** питьевая минеральная вода, янтарная кислота, Ессентуки 17, окислительный стресс.

**Аннотация.** В статье на основе собственных экспериментальных данных анализируются физиологические механизмы питьевого курса минеральной воды «Ессентуки 17» в комплексе с янтарной кислотой. Оценка модификации функциональных метаболических ресурсов проведена в эксперименте при превентивном применении исследуемого комплекса на модели подострого поражения четыреххлористым углеродом. Показана эффективность сочетанного применения средне минерализованной воды и янтарной кислоты (интермедиата цикла Кребса) при патологиях с окислительным стрессом в патогенезе.

# PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE EFFECT OF COMPLEX APPLICATION OF ESSENTUKI 17 MINERAL WATER AND SUCCINIC ACID IN TOXIC LESIONS IN THE EXPERIMENT

V.F. Reps, V.E. Kotova
Pyatigorsk scientific research institute
of resort study- a branch of the federal state budgetary institution
Of the North Caucasus federal scientific and clinical center
FMBA of Russia, Pyatigorsk

**Keywords:** drinking mineral water, succinic acid, Essentuki 17, oxidative stress.

**Annotation.** In the article analyzes the physiological mechanisms of the drinking rate of mineral water «Essentuki 17» in combination with succinic acid based on its own experimental data. Evaluation of modification of functional metabolic resources was carried out in an experiment with preventive application of the studied complex on a model of subacute carbon tetrachloride lesion. The effectiveness of combined use of medium mineralized mineral water and succinic acid (Krebs cycle intermediate) in pathologies with oxidative stress in pathogenesis

is shown.

**Актуальность.** В рамках восстановительной медицины и медицинской реабилитации в современных условиях развития санаторно-курортного кластера Юга России актуальным является разработка новых методов применения природных факторов, и в первую очередь, питьевых минеральных вод этого региона. Наиболее перспективное направление - создание новых бальнеосредств и их комплексов, обладающих существенным потенциалом в плане непосредственного влияния на обмен веществ [1] и синергизмом в механизмах действия их компонентов, как в норме, так и при патологии [6, 8].

Большой интерес в этом плане представляет янтарная кислота (ЯК), как внутриклеточный метаболит (итермедиат цикла Кребса), принимающий активное участие в обменных реакциях организма. Преимуществом этого естественного метаболита является выраженность воздействия, как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях. Основное действие янтарной кислоты на клетку как антиоксиданта заключается в снижении интенсивности протекания перекисного окисления липидов, повышении активности ферментов антиоксидантной защиты: каталазы, и глутатион-пероксидазы [4]. Эти свойства позволяют рассматривать ЯК как перспективный препарат для модификации природных минеральных вод, применяемых для первичной и вторичной профилактики при токсических поражениях [5].

**Цель исследования:** изучить физиологические механизмы влияния комплексного применения питьевого курса минеральной воды «Ессентуки 17» и янтарной кислоты при токсических поражениях в эксперименте.

**Методы и организация исследования.** В эксперименте использовали 40 крыс-самцов линии Вистар массой 200-250г. Содержали животных в стандартных условиях вивария ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, регламентируемых СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Работа с животными проводилась по принципам гуманного обращения с животными, в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и других научных целях (ETS № 123, Strasbourg, 1986) с изменениями от 22 июня 1998 года. Все животные имели свободный доступ к питьевой воде и получали ежедневно стандартный лабораторный корм.

Подострое токсическое поражение моделировалось у крыс в течение 21 дня, через день, per os шприцем из расчета 0,1 мл четырёххлористого углерода

($CCl_4$) на 100г массы тела животного [3].

Профилактическое (до воспроизведения патологической модели) введение минеральной воды «Ессентуки 17» и минеральной воды в комплексе с 1% раствором ЯК осуществляли per os в дозе 1,5 мл жидкости на 100г массы тела животного. Контролем служили животные с курсом питьевой воды (ПВ) и последующим моделированием патологической модели.

Физико-химический состав изучаемой минеральной воды по формуле М.Т. Курлова [9]:

«Ессентуки № 17» - слабоуглекислая хлоридно-гидрокарбонатная натриевая минеральная вода средней минерализации (12,8 г/л)

$$CO_2\ 2{,}6\ M\ 12{,}8 \frac{HCO_3{*}59\ \ CL{*}41}{(Na+K){*}92\ \ Ca{*}4}\ pH\ 8{,}6$$

Метаболические изменения оценивали по следующим биохимическим показателям в сыворотке крови животных: уровень трансаминаз (АлТ и АсТ), щелочной фосфатазы и креатинина (ЩФ, КР), содержание общего холестерина (ХЛ), триглицеридов (ТГ), общего белка (ОБ) и глюкозы (ГЛ).

Полученные в результате исследований данные обрабатывали при помощи пакета статистических программ «Статистика 6,0» с применением параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (ранговая корреляция Спирмена) методов. Статистически достоверными были заключения при вероятности не более 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ранее проводимых нами исследованиях показано, что наибольшим профилактическим эффектом на патологиях с окислительным стрессом (основным патогенетическим фактором является интенсификация ПОЛ) обладают минеральные воды более высокой минерализации, в частности «Ессентуки № 17». Основным метаболическим механизмом профилактического эффекта является увеличение мощности АОС на фоне повышенного уровня инсулина и уменьшения инсулинрезистентности за счет более адекватного восприятия и передачи сигнала от гормона внутрь клетки через плазматические мембраны [1,7].

Полученные данные позволяют сделать вывод, что предварительный курс природной МВ «Ессентуки №17» у животных с подострым токсическим поражением $CCL_4$ не оказал значимого профилактического эффекта, уровень аминотрансфераз практически не отличался от значений контроля (патологической модели с курсом ПВ), хотя уровень щелочной фосфатазы снизился на 15,1% $p<0{,}001$. (табл.1), хотя ранее нами отмечался более выраженный этой МВ антиоксидантный эффект при однократном ее

применение [7].

Отмечался также дисбаланс в субстратном звене метаболизма, так как одновременно регистрировался повышенный уровень триглицеридов, холестерина при достоверно высоком уровне гликемии – 204,0% $p<0,001$, креатинина -199,1% $p<0,001$ от значений в группе с патологической моделью и курсом ПВ (контроль).

Одновременное введение янтарной кислоты и МВ «Ессентуки №17» усилило профилактический эффект курсового воздействия исследуемой МВ.

Так, профилактический курс МВ «Ессентуки №17» с янтарной кислотой способствовал нормализации субстратного звена энергообмена – уровень глюкозы оказался ниже на 11,8% ($p<0,05$) по сравнению с курсом природной МВ с одновременно меньшим уровнем триглицеридов (на 25%). Следует отметить, что добавление янтарной кислоты к минеральной воде способствовало более активной утилизации глюкозы и триглициридов, тогда как использование метаболитов белкового происхождения в энергетических процессах осталось без изменения, о чем свидетельствует высокий уровень общего белка, 127,5% $p<0,001$ по сравнению с уровнем показателя у контрольных животных (табл.1).

Метаболическим результатом профилактического эффекта являлось снижение уровня АсТ- 76,4%, $p<0,001$ и АлТ- 91,2%, $p<0,05$ от уровня значений у животных с патологической моделью. При этом справедливо было отметить, что превентивный курс янтарной кислоты также обладал достаточно выраженным профилактическим эффектом, как и ее комплекс с МВ «Ессентуки №17». Это выражалось в снижении уровня всех маркеров интенсивности патологического процесса – уровень АсТ -67,4%, $p<0,001$, АлТ -89,0%, $p<0,05$, щелочной фосфатазы -79,0%, $p<0,001$от уровня контроля, хотя уровень глюкозы (164,0% $p<0,001$) и креатинина (201,1% $p<0,001$ ) оставался высоким (табл.1).

Следует отметить, что одним из основных механизмов действия янтарной кислоты является её участие в окислении жирных кислот, что снижает образование избыточных количеств холестерина [2]. Тогда как курсовое применение МВ «Ессентуки №17», как мы отмечали ранее, приводило к увеличению уровня триглицеридов в сыворотке здоровых крыс, и в более ранних исследованиях [7] было также установлено увеличение содержания НЭЖК в сыворотке крови здоровых животных после курса природной МВ «Ессентуки №17». В связи с этим, одновременное применение МВ «Ессентуки №17» и янтарной кислоты вполне оправдано с точки зрения их синергизма их биологических эффектов и модификации ее саногенетических физиологических эффектов.

Таблица 1

Изменение биохимических показателей крови после профилактического приема минеральной воды «Ессентуки №17», модифицированной янтарной кислотой при подостром токсическом поражении.

| Показатели | ПВ + патологическая модель $CCl_4$ | Животные с профилактическим курсом | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ЯК + $CCl_4$ | ЯК+«Ессентуки №17»+ $CCl_4$ | «Ессентуки №17» + $CCl_4$ |
| АсТ, Ед/л | 178±10,3 | 120±1,5***## | 136±4,1***## | 172±4,1 |
| АлТ, Ед/л | 90,2±1,46 | 80,3±1,19* | 82,3±4,12*# | 90,7±2,00# |
| ОБ, г/л | 70,5±0,54 | 78,0±1,03** | 89,9±2,25***## | 74,8±4,52 |
| ЩФ, МЕ/л | 582±2,2 | 460±18,6*** | 581±16,2# | 495±11,4*** |
| КР, мкмоль/л | 45,9±9,31 | 92,3±5,25*** | 90,1±4,12*** | 91,4±4,12*** |
| ГЛ, ммоль/л | 2,50±0,170 | 4,10±0,220 *** | 4,50±0,400 *** | 5,10±0,140*** # |
| ХЛ, ммоль/л | 1,50±0,120 | 1,60±0,100 | 1,60±0,090 | 1,60±0,170 |
| ТГ, ммоль/л | 0,90±0,600 | 1,00±0,070 | 0,90±0,270 | 1,20±0,290 |

Примечание:

достоверности различия:

*- по сравнению с патологической моделью с питьевой водой с $p<0,05$;

**- по сравнению с патологической моделью с питьевой водой с $p<0,01$;

***- по сравнению с патологической моделью с питьевой водой $p<0,001$;

# - между группами с курсами различных факторов с $p<0,05$;

##- между группами с курсами различных факторов с $p<0,01$.

**Заключение.** Физиологические эффекты курсового комплексного применения питьевого курса минеральной воды «Ессентуки 17» и янтарной кислоты связаны с активацией субстратного метаболического звена и сопровождается стабилизацией плазматических и субклеточных мембран, что регистрируется снижением выхода в кровь трансаминаз при профилактическом приеме МВ «Ессентуки 17» и ЯК с последующим воспроизведением подострого токсического поражения. Таким образом, превентивный питьевой курс МВ «Ессентуки 17» в комплексе с ЯК оказывает положительный биологический эффект при патологиях со значительными (подострое поражение) нарушениями уровня антиоксидантной защиты.

Список литературы

1. Ефименко Н.В. Механизмы действия питьевых минеральных вод / Н.В. Ефименко, В.Ф. Репс // Курортная медицина.– 2013. - №3. – с.106-109.

2. Ивницкий Ю. Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма / Ю. Ю. Ивницкий, А. И. Головко, Г. А. Софронов // СПб.: изд-во ГВМУ ВС РФ. - 1998.-81с.

3. Козлова В.В. Способ моделирования токсического поражения четырёххлористым углеродом в токсикологическом эксперименте/ В.В. Козлова, В.Ф. Репс, М.Е. Котова // Изобретение, патент № 2487421 от 10.07. 2013г.

4. Ливанов Г.А. Роль нарушений системы антиоксидантной защиты в формировании критических состояний у пациентов с острыми отравлениями веществами с угнетающим действием на ЦНС и возможности их коррекции препаратов реамберина / Г.А. Ливанов // Реамберин: реальность и перспективы: сб. научн. статей. - СПб. - 2002. - С. 34-44.

5. Никитина Е.В. Янтарная кислота и её соли как индивидуальные антиоксиданты и генопротекторы / Е.В. Никитина, Н.К. Романова // Вестник Казанского технологического университета. - 2010. - №10 – С. 375-381.

6. Репс В.Ф. Биологические эффекты и основные направления модификации минеральных вод региона Кавказские Минеральные Воды / В.Ф. Репс, М.Е. Котова, С.Е. Беловодова //Современная наука и инновации, 2017.- №4 (20).-С.205-209.

7. Репс В.Ф. Экспериментальное обоснование лечебно-профилактического применения питьевых минеральных вод при нарушении функций печени: Автореф. дисс. … доктора биол. наук. — 2001. – 37 с.

8. Репс В.Ф. Метаболические механизмы действия модифицированных бальнеосредств / В.Ф. Репс // Курортная медицина. – 2013.-№4,-С.18-21.

9. Характеристика и применение Пятигорских минеральных вод. Информационное письмо в помощь практикующим врачам/ Н.Г. Кривобоков, Ю.С. Осипов, 1990. – С. 6-8, 21-26.

References

1. Efimenko N.V. Mechanisms of action of drinking mineral waters / N. V. Efimenko, V. F. reps / / Resort medicine.- 2013. - No. 3. - pp. 106-109.

2. Ivnitskiy Y. Y. Succinic acid in the system of means of metabolic correction of the functional state and the resistance of the organism / Yu.Yu. Ivnitsky, A.I. Golovko, G.A. Sofronov / / St. Petersburg.: publishing house of the Russian armed forces. - 1998.- 81C.

3. Kozlova V.V. a Method for modeling toxic damage with carbon

tetrachloride in a Toxicological experiment/ V.V. Kozlova, V.F. reps, M.E. Kotova / / Invention, patent no. 2487421 of 10.07. 2013.

4. Livanov G.A. the Role of violations of the antioxidant protection system in the formation of critical States in patients with acute poisoning with substances with a depressing effect on the Central nervous system and the possibility of their correction of Reamberin drugs / G.A. Livanov // Reamberin: reality and prospects: SB. nauchn. articles. - SPb. - 2002. - P. 34-44.

5. Nikitina E.V. Succinic acid and its salts as individual antioxidants and geroprotectors / Nikitina E.V., N. Romanova // Bulletin of the Kazan technological University. - 2010. - No. 10-pp. 375-381.

6. Reps V.F. Biological effects and main directions of modification of mineral waters in the Caucasus Mineral Waters region / V.F. Reps, M.E. Kotova, S.E. Belovodova // Modern science and innovation, 2017.- No. 4 (20).- P. 205-209.

7. Reps V. F., Experimental substantiation of therapeutic and prophylactic use of drinking mineral waters in violation of liver functions: autoref. diss. ... doctor of Biol. sciences'. - 2001. - 37 p.

8. Reps V. F. Metabolic mechanisms of action of modified balneosredstv / V.F. Reps // Resort medicine. - 2013.- No. 4, - P. 18-21.

9. Characteristics and application of Pyatigorsk mineral waters. Information letter to help practitioners/ N.G. Krivobokov, Yu.S. Osipov, 1990. - P. 6-8, 21-26.

**Сведения об авторах: Валентина Федоровна Репс** - доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов Пятигорского НИИ курортологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, в г. Пятигорск, e-mail: v.reps@mail.ru; **Маргарита Евгеньевна Котова** – младший научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов Пятигорского НИИ курортологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, в г. Пятигорск.