УДК 616.36: 57.013

ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ КАК МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ БИОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА НАТИВНЫХ И МОДИФИЦИРОВАННЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД ЕССЕНТУКСКОГО ТИПА

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

Аннотация. В статье рассмотрена возможность тестирования уровня биологического эффекта питьевого применения минеральных вод «Ессентуки 4» и «Ессентуки новая» и их модификаций с помощью оценки интенсивности перекисного окисления липидов в ткани печени крыс. Показаны, что исследуемые минеральные воды реализуют биологический эффект посредством различных метаболических механизмов. В связи с этим были использованы различные субстраты для модификации их терапевтического эффекта - субстанцию органического селена «Селекор» и янтарную кислоту.

Ключевые слова: минеральные воды, перекисное окисление липидов, модификация минеральных вод, органический селен, янтарная кислота.

INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN THE LIVER TISSUE AS A METABOLIC CRITERION OF THE BIOLOGICAL EFFECT OF NATIVE AND MODIFIED MINERAL WATERS OF THE JENTENTOUS TYPE

V.F. Reps, A.V. Abramtsova
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

Annotation. The article discusses the possibility of testing the level of the biological effect of drinking the use of Essentuki 4 and Essentuki Novaya mineral waters and their modifications by assessing the intensity of lipid peroxidation in rat liver tissue. It is shown that the studied mineral waters realize a biological effect

through various metabolic mechanisms. In this regard, various substrates were used to modify their therapeutic effect - the substance of organic selenium "Selekor" and succinic acid.

Key words: mineral waters, lipid peroxidation, modification of mineral waters, organic selenium, succinic acid.

Актуальность. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) связано с повышенным уровнем активных форм кислорода (АФК), которые являются «побочными» продуктами аэробного обмена [19]. АФК включают супероксидный анион (O2-), перекись водорода (H2O2) и гидроксильные радикалы (OH.), каждый из них обладает собственными химическими свойствами, которые придают реакционную способность различным биологическим мишеням. АФК часто ассоциируется с окислительным стрессом, когда АФК вызывают повреждения липидов, белков и ДНК. Нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза является ключевым фенотипом многих патологических состояний [17]. Присутствие внутриклеточного Fe^{2+} при деструкции митохондрий (или внеклеточного при индукции процесса in vitro) стимулирует повторную инициацию ПОЛ. Ферроптоз - недавно обнаруженная форма регулируемого некроза, которая включает железо-зависимое ПОЛ. Предполагается, что ферроптоз требует трех критических событий: (1) накопление железа переменной валентности, (2) истощение глутатиона и (3) ПОЛ, причем эти три события должны разворачиваться одновременно [13].

Гипоксия тканей, являясь одним из звеньев патогенеза многих заболеваний, приводит к дефициту АТФ и одновременно служит мощным инициатором процессов ПОЛ в клетках. Активация ПОЛ в условиях гипоксии, как и во всех других случаях, ведет к нарушению структуры митохондриальных мембран, модификации их фосфолипидного состава и повышению проницаемости, ингибированию митохондриальных ферментов, разобщению окисления и фосфорилирования и следствием этих процессов является дефицит продукции АТФ. При ишемических повреждениях печени, миокарда, почек в клетках этих органов обнаружено ускорение ксантиноксидазной реакции, с которой связывают повышенную продукцию супероксидного анион-радикала и перекиси водорода [6, 7].

Однако в последние годы все больше обсуждается вопрос о АФК как сигнальных молекулах, модифицирующих различные физиологические функции при адаптации, воспалении, гипоксии, при этом следует отметить, что для инициации биологических процессов необходимо поддерживать

достаточно низкие уровни АФК [7, 8, 15, 20]. Еще в 1990-х годах было показано, что перекись водорода требуется для передачи сигналов цитокинов, инсулина, фактора роста, АР-1 и NF-κB [16]. Здесь следует отметить явление гормезиса, введенное С. Зонтманом и Д. Эрлихом в 1943 году, основной общебиологический смысл которого заключается в стимулирующем действие умеренных доз стрессоров. По мере увеличения доз и продолжительности воздействия стрессорного фактора стимулирующий эффект сменяется угнетением, а затем патологической дисфункцией организма.

Метаболический ацидоз является одним из факторов изменений при экстремальных (гипоксия) физиологических и патологических состояниях. В условиях гипоксии на гомогенатах печени крыс показано преимущество субстрата II комплекса дыхательной цепи (сукцината), и подчеркивается возможность коррекции метаболического ацидоза и гипоксии применением экзогенного сукцината [2]. В работе отмечено, что при гипоксии снижается использование пирувата (НАД-зависимый субстрат) в процессах окисления и увеличение использования сукцината.

Гипоксия-индуцированная экспрессия транскрипционного фактора HIF-1α в коре головного мозга, регулируется сукцинатом, произведенным как в цикле Кребса, так и в реакциях ГАМК шунта или индуцируется сукцинат-содержащими препаратами. Эти факты доказывают существование сукцинат-зависимой сигнальной регуляции, участвующей в немедленной и отсроченной молекулярной адаптации и повышению сопротивляемости организма к кислородному голоданию, где сукцинат выступает в роли сигнальной молекулы. Л.Д. Лукьянова (2018) отмечает, что интенсивность этого процесса отличается у животных с низкой и высокой устойчивостью к гипоксии [18].

Ранее нами было показано повышение интенсивности ПОЛ в ткани печени крыс в течение часа после однократного приема МВ «Ессентуки 17» и нивелирование этого феномена при курсовом приеме МВ, при этом параллельно в сыворотке крови и ткани печени регистрировался более высокий уровень удельной активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) [5, 11]. Вероятно, это связано было с модификацией микровязкости мембран и адаптации клеточного метаболизма к воздействию стрессора (в физиологических пределах) [14].

При этом попытка усилить профилактический эффект витаминами (аскорбиновой кислотой) на экспериментальной модели с нейрогенным поражением слизистой оболочки желудка привела к неоднозначным результатам: терапевтический эффект не только не усилился, а вообще нивелировался. Вероятно, это связано с механизмом действия воды

«Ессентуки № 17», которая как МВ средней минерализации незначительно активизирует интенсивность ПОЛ, а добавление аскорбата, являющегося по некоторым данным в зависимости от концентрации иногда и прооксидантом, вызвало нежелательные метаболические эффекты, приведшие к снижению резистентности слизистой желудка [11, 12].

МВ «Ессентуки 4» и «Ессентуки новая» отличаются от МВ «Ессентуки 17» более низкой минерализацией и использование этих вод для первичной и вторичной профилактики при различных неинфекционных соматических заболеваниях, одним из основных патогенетических звеньев которых является окислительный стресс, актуально. Для усиления антиоксиданного эффекта менее минерализованных МВ были использованы субстанции органического селена (кофактора глутатионпероксидазы – фермента АОС защиты [1] и сукцинат (интермедиат цикла Кребса). Оценка биологического эффекта данных модификаций предлагается оценивать по интенсивности ПОЛ в ткани печени.

Цель исследования. Изучить возможность тестирования уровня биологического эффекта питьевого применения минеральных вод «Ессентуки 4» и «Ессентуки новая» и их модификаций с помощью оценки интенсивности перекисного окисления липидов в ткани печени крыс.

Методы и организация исследования. В работе использовали 110 половозрелых белых беспородных крыс - самцов, сопоставимых по возрасту (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.

Согласно дизайну эксперимента были проведены 3 блока исследований: изучение интенсивности ПОЛ в печени на экспериментальной модели нормабарической гипоксии различной продолжительности; анализ профилактического приема природных и модифицированных органическим селеном питьевых МВ «Ессентуки 4» и «Ессентуки новая»; изучение влияния

курсового питьевого приема природной МВ «Ессентуки новая» и в комплексе с янтарной кислотой.

I блок. Для исследования сформировано 4 группы (34 животных) путем блоковой рандомизации, из них одна (n=10) контрольная (КГ), в ней животные не подвергались гипоксическому воздействию и три опытных (ОП) группы, где у всех животных моделировали интервальную нормабарическую гипоксическою гипоксию с гиперкапнией (ИНГГсГк) различной продолжительности. Моделирование ИНГГсГк выполнялось путем помещения животных в гермокамеру (эксикатор) по 3 и 5 особей до появления у них предагонального состояния, с интервалами 24-48 часа в течение нескольких дней. В первой опытной (ОП1) группе животные подвергались воздействию ИНГГсГк в течение 12 дней (n=8), во второй опытной (ОП2) - 17 дней (n=8). Животные первой и второй опытных групп выводились из эксперимента на следующий день после последнего гипоксического воздействия. Третья опытная группа (ОП3) животных подвергались воздействию ИНГГсГк 17 дней (n=8), и выводилась из эксперимента на 14 день после последнего воздействия (отдаленные результаты воздействия гипоксии).

II блок. В соответствии с дизайном исследования проведено профилактическое курсовое поение животных (56 крыс) нативными и модифицированными селеном МВ ессентукского типа («Ессентуки Новая» и «Ессентуки 4»). Длительность курса 21 день, ежедневно per os вводили МВ из расчета 1,5мл на 100г веса животного, селен в виде субстанции «Селекор» добавляли в МВ непосредственно перед поением из расчета 3 мкг/кг веса животных. МВ1 – «Ессентуки новая» (хлоридно-гидрокарбонатно-сульфатная натриево-кальциевая, малой минерализации), МВ2 – «Ессентуки 4» (углекислая хлоридно-гидрокарбонатно-натриевая, средней минерализации), температуры 20^0 С.

Согласно условиям эксперимента животные после профилактических курсов поения нативной и модифицированной МВ находились под действием ИНГГсГк длительностью 17 дней и были распределены в четырех группах сравнения, выводились из эксперимента одновременно с ОП2. Первая (n=13) и третья (n=13) группы животных - получали нативную МВ (МВ1 и МВ2), вторая (n=15) и четвертая (n=15) – МВ с селеном (МВ1Se и МВ2Se).

III блок. Для оценки физиологических эффектов курсового применения природной и модифицированной сукцинатом (янтарной кислотой) МВ «Ессентуки новая» 20 здоровых животных получали питьевой курс МВ в течение 21 дня в дозе 1,5 мл на 100 г веса животного. При этом 10 крыс

получали только МВ (контроль – группа сравнения) и 10 животных (опытная группа) – МВ в комплексе с 1% раствором янтарной кислоты осуществляли per os в дозе 1,5 мл жидкости на 100г массы тела животного.

Физико-химический состав изучаемых минеральных вод по формуле М.Т. Курлова:

«Ессентуки 4» - углекислая хлоридно-гидрокарбонатно-натриевая средней минерализации (7-10 г/л):

$$CO_2 1{,}78 M 8{,}7 \ \frac{HCO_3 60 CL 40}{<Na+K>90} \ PH\ 6{,}65$$

«Ессентуки новая» (скважина №2 Бештаугорская +66), серно-щелочная (купажированная):

$$CO_2 1{,}3 M 4{,}5 \ \frac{HCO_3 39 SO_4 38 CL 23}{(Na+K)77 Ca 18 Mg 5} \ PH\ 6{,}3 T 26$$

Проведено рандомизированное контролируемое слепое исследование-ткани печени взяты методом случайной выборки у 5 животных из каждой экспериментальной группы. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Проводили забор ткани печени для получения гомогената ткани (500 мг в 5 мл 40 мМ трис/HCL буфере pH 7,4 с 1,2% KCL). Постъядерную фракцию получали после 10 минут центрифугирования гомогената ткани печени при 3000 обм/мин. Для оценки уровня МДА in vivo в инкубационную смесь добавляли 1 мл супернатанта, 1 мл 40 мМ трис/HCL буфере pH 7,4, 0,2 мл H_2O, 1 мл 10% ТХУ для осаждения белков. Далее центрифугировали 5 мин при 3000 об/мин., затем отбирали 1 мл супернатанта, добавляли 2 мл раствора 10% тиобарбитуровой кислоты и инкубировали 10 минут в кипящей водяной бане. После охлаждения определяли D при 532 нм. Для определения интенсивности спонтанного ПОЛ (без экзогенного Fe^{2+}) in vitro в инкубационную среду вносили 1 мл супернатанта, 1 мл 40 мМ трис/HCL буфере pH 7,4, 0,2 мл H_2O; для определения уровня индуцированного ПОЛ инкубационная среда составляла: 1 мл супернатанта,, 1 мл 40 мМ трис/HCL буфере pH 7,4, 0,1 мл H_2O+0,1 мл 20 мМ соли Мора (Fe^{2+}). Затем обе инкубационные смеси инкубировали 15 минут в термостате при Т 37^0С. Останавливали реакцию добавлением в среду 1 мл 10%ТХУ. Остальные процедуры были аналогичны определению МДА in vivo. При расчётах содержания МДА в пробе использовали коэффициент мольной экстинкции 1,56 × 10-5 M^{-1} $см^{-1}$ [10].

При оценке физиологических эффектов действия курса природной и модифицированной МВ «Ессентуки новая» помимо определения интенсивности ПОЛ в гомогенате печени (после осаждения белков) определяли содержание глюкозы и пирувата стандартными лабораторными тест-наборами.

Полученные данные оценивали с применением критерия Мана-Уитни для межгрупповых сравнений. Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q25-Q75). Различия считали достоверными при минимальном уровне значимости $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Гипоксические состояния различного генеза связаны с ростом интенсивности свободно радикального окисления и, в первую очередь, ПОЛ. В контрольной группе отмечается незначительный рост уровня спонтанного ПОЛ in vitro (при инкубации гомогената печени в течение 15 минут при Т 37^0 С) - на 22,6% ($p< 0,05$). При добавлении в инкубационную среду Fe^{2+} (металла переменной валентности) наблюдался рост уровня МДА на 64% ($p< 0,05$) от исходного уровня (табл.1).

При воздействии гипоксии в течение 12 дней снижается содержание МДА в ткани печени почти в 2 раза ($p<0,05$) от уровня значений у интактных животных. В условиях in vitro интенсивность спонтанного ПОЛ и индуцированного Fe^{2+} повышается на 202,4% ($p<0,05$) и 486,8% ($p<0,05$) соответственно от уровня значений медианы (in vivo) в этой же группе животных (табл.1).

При этом, следует отметить большую вариабельность значений, особенно для спонтанного ПОЛ в ткани печени (по квартилям 25-75), что свидетельствует о различной индивидуальной чувствительности и устойчивости к гипоксии животных и, соответственно, различном уровне активности ферментов системы антиоксидантной (АОС) защиты [4, 6].

При воздействии нормабарической гипоксии в течение 17 дней согласно уровню МДА в ткани печени in vivo и in vitro формируется резерв антиоксидантной защиты, способный удерживать ПОЛ в достаточно низких значениях (табл.1).

Таблица 1

Интенсивность ПОЛ в ткани печени крыс при нормабарической гипоксии различной продолжительности

Группы	МДА ммоль/г ткани	ПОЛ спонт. ммоль МДА/г ткани	ПОЛ инд. ммольМДА/г ткани
Контрольная группа (интактные)	41,67 (40,77-43,04)	51,10 (48,77-52,97)	68,32 (63,76-70,59)
Гипоксия 12 дней	22,87 (8,10-26,33)	46,30 (24,75-122,72)	110,50 (86,12-173,68)
Гипоксия 17 дней	19,63 (16,70-21,24)	24,85 (17,14-33,73)	26,80 (25,76-51,30)
Гипоксия отдаленные результаты	21,69 (17,78-24,31)	29,15 (22,47-35,83)	31,69 (26,25 -49,73)

Так уровень спонтанного ПОЛ и Fe^{2+} индуцированного ПОЛ in vitro составил соответственно126, 6% ($p<0,05$) и 136,5% ($p<0,05$) от уровня исходных значений в этой группе животных, что значительно (в 2-3 раза) ниже, чем эти показатели в ткани печени у животных с гипоксией длительностью 12 дней (табл.1). Об активизации ресурсов антиоксидантной защиты свидетельствуют данные в группе животных, выводившихся из эксперимента через 2 недели после 17 дневного воздействия (отдаленные результаты воздействия гипоксии). Интенсивность спонтанного и индуцированного ПОЛ in vitro в гомогенате ткани печени оставалась практически на том же уровне.

Экспериментальная модель ИНГГсГк нормабарической гипоксии в течение 17 дней, когда отмечалась формирование адаптационных резервов АОС и стабилизация интенсивности ПОЛ, использовалась нами для оценки биологического эффекта питьевых МВ ессентукского месторождения и возможности модификации их влияния на метаболизм.

При профилактическом курсовом приеме природных минеральных вод «Ессентуки 4» и «Ессентуки новая» на модели нормабарической гипоксии оценивался уровень МДА в ткани печени и интенсивность спонтанного и индуцированного ПОЛ in vitro в гомогенате ткани печени. При анализе данных (табл. 2, рис. 1) следует, что превентивное применение курса природных МВ и МВ в комплексе с органическим селеном перед воспроизведением экспериментальной модели гипоксии значимо не повлияло на уровень МДА in vivo в ткани печени.

Таблица 2

Профилактическое влияние курсового приема природных и модифицированных органическим селеном МВ ессентуского типа с последующей моделью гипоксии (17 дней) на интенсивность ПОЛ и АОС защиты в ткани печени

Показатели	Курсовое воздействие минеральной воды			
	ЕВ новая	ЕВ новая+Se	ЕВ4	ЕВ4+Se
МДА ммоль/г ткани	36,6 (30,77-37,54)	32,04 (28,33-32,64)	28,37 (26, 44-30,13)	29,57 (25,23-29,81)
ПОЛ спонт. Ммоль МДА/г ткани	55,37(49,29-56,25)	41,63 (41,11-47,12)*	31,73 (30,73-32,91)#	31,95 (29,57 - 35,10)#
ПОЛ инд. ммольМДА/г ткани	91,50 (65,71-93,75)	44,94 (38,08-56,07)*	50,98 (48,56 - 71,06)	31,95 (31,78-39,43)* #

Следует отметить, что слабее профилактический эффект проявлялся после курса МВ «Ессентуки новая», хотя можно говорить только о тенденции (изменения недостоверны), тогда как при анализе интенсивности ПОЛ in vitro эта тенденция усиливалась. Так уровень МДА в гомогенате печени при спонтанном ПОЛ увеличился до 153,5% $p<0,05$), индуцированном Fe^{2+} до 253,7% ($p<0,05$) от уровня исходных значений (in vivo) (табл. 2).

Тогда как превентивный курс МВ «Ессентуки 4» с последующей гипоксией в течение 17 дней способствовал активизации системы антиоксидантной защиты, что подтверждалось более низкой интенсивностью ПОЛ в ткани печени в условиях индукции in vitro – 111,8% $p< 0,05$) уровень МДА при спонтанном ПОЛ и 179,7% $p< 0,05$) при Fe^{2+} индуцированном ПОЛ по сравнению с исходными значениями МДА в ткани печени.

Анализ полученных данных показал, что при модификации МВ «Ессентуки 4» селеном усилился антиоксидантный эффект превентивного приема курса данной воды – исходный уровень МДА в ткани печени и при индукции ПОЛ in vitro практически не отличались (рис.1). Профилактический курсовой прием МВ «Ессентуки новая» с органическим селеном перед воспроизведением экспериментальной модели гипоксии также способствовал снижению интенсивности ПОЛ в печени, но этот эффект был менее выраженным, чем после курса МВ «Ессентуки 4+Se» - уровень МДА составил 129,9% ($p<0,05$) при спонтанном ПОЛ и 140,3% ($p<0,05$) при Fe^{2+} индуцированном ПОЛ от уровня исходных значений.

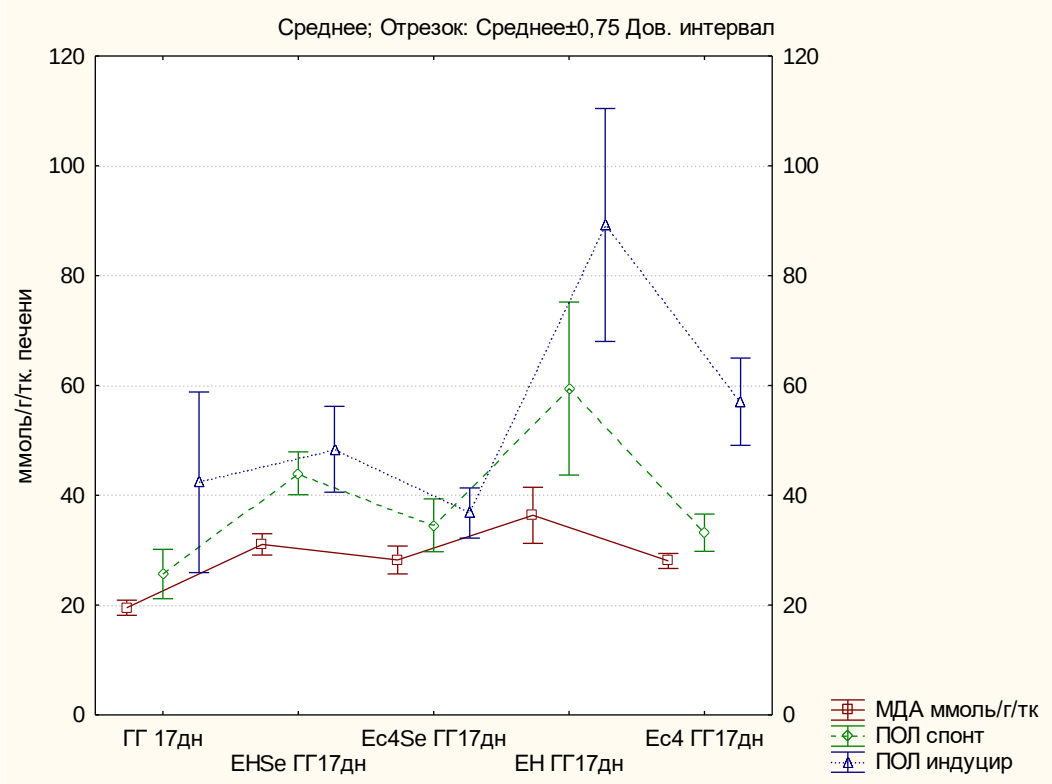


Рис. 1. Оценка превентивного влияния курсового приема природных и модифицированных органическим селеном МВ ессентуского типа с последующей моделью гипоксии (17 дней) на интенсивность ПОЛ и АОС защиты в ткани печени

Ранее нами отмечался эффект активизации АОС при курсовом приеме более минерализованной МВ «Ессентуки 17», причем уровень эффекта был выше, чем при применении курса МВ «Ессентуки 4» [11]. На рисунке 1 видно, что уровень МДА in vivo после курса исследуемых природных МВ выше, чем в контроле (модель ИНГГсГк), тогда как при курсе МВ с селеном интенсивность спонтанного и индуцированного ПОЛ снижается.

Известно, что при гипоксии различного генеза увеличивается количество АФК и активность ферментов АОС, таких как СОД и каталаза, которые снижают их уровень [19]. Но при длительном воздействии патогенного фактора необходимо подключение следующего звена АОС – глутатионпероксидазы. Так как селен является кофактором данного фермента, отмечается усиление профилактического действия исследуемых МВ, модифицированных селеном, на стабильность мембран и соответственно снижение интенсивности ПОЛ.

При применении курса МВ «Ессентуки новая» с янтарной кислотой на здоровых животных (рис. 2) снизился уровень МДА в ткани печени при спонтанном ПОЛ до исходных значений (in vivo), а при индуцированном Fe^{2+} - соответственно до 117,1% ($p< 0,05$), курсовой прием природной МВ

«Ессентуки новая» также способствовал снижению уровня ПОЛ, индуцированного Fe^{2+} , но в меньшей степени -137,9% ($p< 0,05$) от уровня in vivo. Об активации ресурсов АОС после питьевого курса МВ «Ессентуки новая» свидетельствует отрицательный уровень корреляции между показателями интенсивности спонтанного и индуцированного ПОЛ in vitro в ткани печени ($r=-0,91$, $p=0,037$).

Следует отметить, что содержание пирувата в ткани печени после питьевого курса МВ «Ессентуки новая» совместно с янтарной кислотой был выше, чем после курсового приема природной МВ «Ессентуки новая» и составил 133,5(132,5-212,0) ммоль/г и 71,8 (70,2-81,5) ммоль/г соответственно при практически одинаковом уровне глюкозы в этой ткани.

Полагают, что одним из механизмов формирования устойчивости к гипоксии является усиление использования пирувата в трансаминировании с глутаматом, снижая при этом синтез липидов, что в свою очередь активизирует цикл трикарбоновых кислот и повышает энергообразование [6].

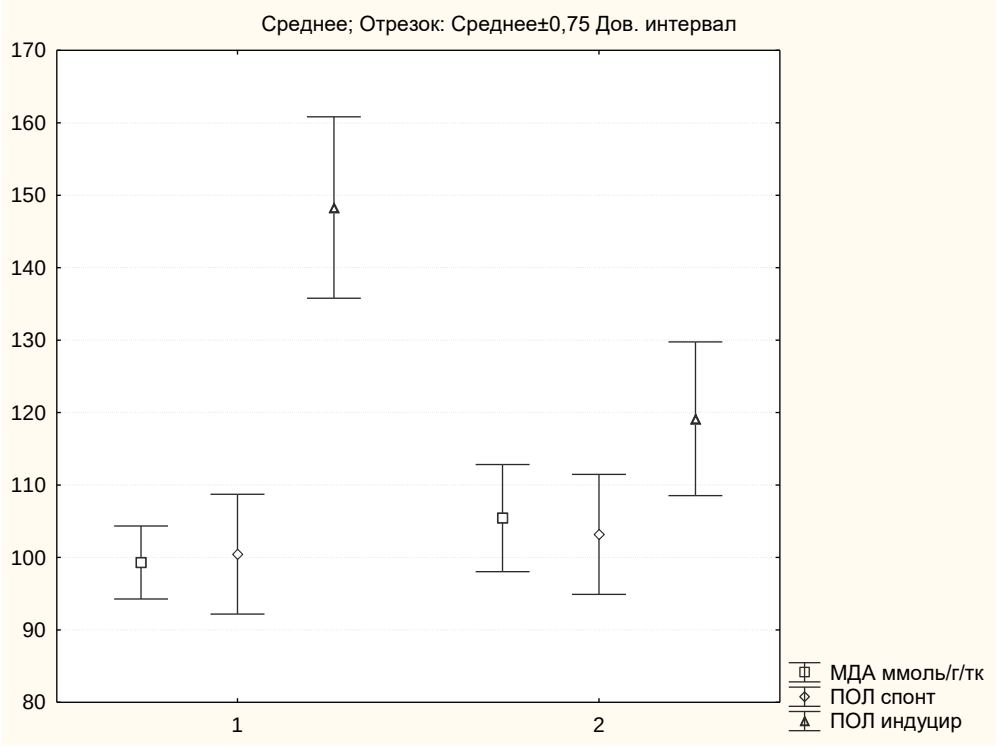


Рис. 2. Эффект влияния курсового питьевого приема природной и модифицированной янтарной кислотой МВ «Ессентуки новая» на ПОЛ в ткани печени здоровых животных

Примечание: 1-МВ Ессентуки новая; 2-МВ Ессентуки новая +янтарная кислота

Также показана активация окисления сукцината в условиях гипоксии и уменьшение образования лактата при вовлечении части пирувата в переаминирорвание с глутаматом при использовании восстановительных эквивалентов, поставляемых малат-аспартатным челночным механизмом в

реакциях восстановительного обращения цикла Кребса до сукцината и в анаэробной дисмутации а-кетоглутарата [9]. Отмеченное нами повышенное содержание пирувата в ткани печени после курсового приема МВ «Ессентуки новая» в комплексе с сукцинатам может служить метаболическим резервом для формирования устойчивости к гипоксии и сохранности энергообеспеченности ткани при воздействии неблагоприятных стрессорных факторов.

Изучение возможных метаболических механизмов повышения функциональных резервов организма в условиях действия неблагоприятных факторов курсовым приемом природных и модифицированных МВ различными органическими и неорганическими субстратами требует дальнейших исследований. При этом определение уровня ПОЛ в ткани печени in vitro может служить метаболическим критерием оценки биологического эффекта как природных, так и модифицированных МВ в эксперименте.

Разрабатывая методику модификации биологического эффекта питьевых минеральных вод, необходимо учитывать не только их минерализацию, но и состав. Так исследуемые МВ ессентукского месторождения, активно используемые в структуре санаторно-курортного лечения региона КМВ, отличаются по составу и минерализации. Согласно полученным данным метаболические стратегии реализации их эффектов отличаются. МВ «Ессентуки 4» по механизму действия сходна с МВ «Ессентуки 17» - активация АОС защиты, но обладает менее выраженным эффектом, возможно в связи с меньшей минерализацией. МВ «Ессентуки новая» обладает еще более низким «антиоксидантным» потенциалом, вероятно, присутствие в составе сульфатов задействует другие метаболические регуляторные звенья. В комплексе с янтарной кислотой возможно влияние на повышение ресурсов энергообеспеченности клеток печени, особенно при тканевой гипоксии различного генеза, но требуются дальнейшие исследования этих аспектов.

Для расширения диапазона применения исследуемых МВ как с целью первичной, так и вторичной профилактики важно экспериментальное обоснование механизмов их лечебно-профилактического действия и возможности усиления терапевтического эффекта при патологиях различного генеза.

Список литературы

1. Абрамцова А.В. Метаболические и иммунологические эффекты модифицированной селеном минеральной воды при изучении механизмов устойчивости к повреждению при гипоксии / А.В. Абрамцова, Г.В. Саградян,

Н.В. Ефименко, А.С. Кайсинова // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019.- Т. 14. №1-2.- С. 268-270.

2. Ашастин Б.А. Возможности поддержания митохондриального аппарата при гипоксии субстратами энергетического обмена / Б.А. Ашастин // Вестник ЮНрГУ, №42. -2012. - С.114-118.

3. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. - М.: Наука. - 1972. - 252 с.

4. Байбурина Г.А. Взаимосвязь показателей про и антиоксидантных систем мозга и крови после ишемического повреждения у крыс с разной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалиева, С.А. Башкитов // Медицинский вестник Башкортостана. - 2015. - Т.10 (58), №4. - С.72-75.

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

6. Зарубина И.В. Молекулярные механизмы индивидуальной устойчивости к гипоксии / И.В. Зарубина // Обз. клин. фармакол. Лек. Тер. - 2005. - Т.4, №1. - С. 49-51.

7. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова, Ю.И. Кирова, Г.В. Суконян // Биологические мембраны, 2012. -29(4). - С. 238-252.

8. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии, их взаимодействие и роль в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова, Ю.И. Кирова, Г.В. Сукоян, Э.Л. Германова // Физиологический журнал. - 2011. -Т.57, №5. - С. 44-47.

9. Маевский Е.И. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. / Е.И. Маевский, Е.В. Гришина, А.С. Розенфельд и др. // Биомедицинский журнал, 2000. -Т.1. - С. 32-36.

10. Павлова О.Н. Взаимосвязь распределения концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови и тканях экспериментальных животных / О.Н. Павлова, О.Н. Гуленко, Р.Г. Каримова и др. // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины, 2019. - Т.238, №2. - С.150 -154.

11. 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.

12. Репс В.Ф. Метаболические механизмы действия

модифицированных бальнеосредств / В.Ф. Репс // Курортная медицина. – 2013. - №4. - С.18-21.

13. Bertrand R.L. Iron accumulation, glutathione depletion, and lipid peroxidation must occur simultaneously during ferroptosis and are mutually amplifying events / R.L. Bertrand // Med Hypotheses. - 2017 Apr. - V.101. – P. 69-74.

14. Boggs J.M. Lipid Intermolecular Hydrogen Bonding: Influence on Structural Organization and Membrane Function / J.M. Boggs // Biochim. Biophys. Acta. – 1987. - V.906. - P. 353-404.

15. Collins Y. Mitochondrial redox signalling at a glance / Y. Collins, E.T. Chouchani, A.M. James et al. // J Cell Sci. – 2012. – V.125. – P. 801–806.

16. Finkel T. Oxygen radicals and signaling / T. Finkel // Curr Opin Cell Biol. 1998. – V.10. – P. 248–253.

17. Gascnler M.M. Lipid peroxidation in cell death / M.M. Gascnler, B.R. Stocwell // Biochem Biophys Res Commun. - 2017 Jan 15. – V. 482(3). – P. 419-425.

18. Lukyanova L.D. The Role of Succinate in Regulation of Immediate HIF-1α Expression in Hypoxia / L.D. Lukyanova, Y.I. Kirova, E.L. Germanova // Bull Exp Biol Med. - 2018 Jan. – V.164(3). – P. 298-303.

19. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M.P. Murphy // Biochem. J. 2009. – V. 417. – P. 1-13.

20. Sena L.A. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species / L.A. Sena, N.S. Chandel // Mol Cell. - 2012. - Oct 26. – V. 48(2). – P. 158–167.

References

1. Abramtsova A.V. Metabolic and immunological effects of selenium-modified mineral water in the study of damage resistance mechanisms during hypoxia / A.V. Abramtsova, G.V. Sagradyan, N.V. Efimenko, A.S. Kaysinova // Medical Bulletin of the North Caucasus. 2019.- V. 14, № 1-2. - P. 268-270.

2. Ashastin B.A. Possibilities of maintaining the mitochondrial apparatus during hypoxia by substrates of energy metabolism / B.A. Ashastin // Bulletin of YSU. - 2012. № 42. - P.114-118.

3. Vladimirov Yu.A. Lipid peroxidation in biological membranes / Yu.A. Vladimirov, A.I. Archakov. - M .: Science. - 1972. - 252 p.

4. Bayburina G.A. The relationship of indicators of pro and antioxidant systems of the brain and blood after ischemic damage in rats with different resistance to hypoxia / G.A. Bayburina, E.A. Nurgalieva S.A. Bashkitov // Medical Bulletin of Bashkortostan. - 2015. - V. 10 (58), No. 4. - P. 72-75.

5. Efimenko N.V. The mechanisms of action of drinking mineral water / N.V. Efimenko, V.F. Reps // Spa Medicine. - 2013. - No. 3. - S.106-109.

6. Zarubina I.V. Molecular mechanisms of individual resistance to hypoxia / I.V. Zarubina // Review. wedge. pharmacol. Lek. Ter. - 2005. - T.4, No. 1. - S. 49-51.

7. Lukyanova L.D. Signal mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in systemic regulation / L.D. Lukyanova, Yu.I. Kirova, G.V. Sukonyan // Biological membranes, 2012. -29 (4). - P. 238-252.

8. Lukyanova L.D. Signal mechanisms of adaptation to hypoxia, their interaction and role in systemic regulation / L.D. Lukyanova, Yu.I. Kirova, G.V. Sukoyan, E.L. Germanova // Physiological journal. - 2011. -V.57, No. 5. - P. 44-47.

9. Mayevsky E.I. Anaerobic formation of succinate and facilitation of its oxidation. Possible mechanisms of cell adaptation to oxygen starvation/ E.I. Mayevsky, E.V. Grishina, A.S. Rosenfeld et al. // Biomedical Journal, 2000. - V.1. - P. 32-36.

10. Pavlova O.N. The relationship of the distribution of the concentration of malondialdehyde in the blood serum and tissues of experimental animals / O.N. Pavlova, O.N. Gulenko, R.G. Karimova et al. // Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine, 2019.- V.238, No. 2. - P.150 -154.

11. Reps V.F. Biological effects and the main directions of the modification of mineral waters of the Caucasian Mineral Water region / V.F. Reps, M.E. Kotova, S.E. Belovodova // Modern Science and Innovation, 2017. - No. 4 (20). - P. 205-209.

12. Reps V.F. Metabolic mechanisms of action of modified balneological means / V.F. Reps // Spa Medicine. - 2013. - No. 4. - P.18-21.

13. Bertrand R.L. Iron accumulation, glutathione depletion, and lipid peroxidation must occur simultaneously during ferroptosis and are mutually amplifying events / R.L. Bertrand // Med Hypotheses. - 2017 Apr. - V.101. - P. 69-74.

14. Boggs J.M. Lipid Intermolecular Hydrogen Bonding: Influence on Structural Organization and Membrane Function / J.M. Boggs // Biochim. Biophys. Acta. - 1987. - V.906. - P. 353-404.

15. Collins Y. Mitochondrial redox signalling at a glance / Y. Collins, E.T. Chouchani, A.M. James et al. // J Cell Sci. - 2012. - V.125. - P. 801–806.

16. Finkel T. Oxygen radicals and signaling / T. Finkel // Curr Opin Cell Biol. 1998 .-- V.10. - P. 248–253.

17. Gascnler M.M. Lipid peroxidation in cell death / M.M. Gascnler, B.R. Stocwell // Biochem Biophys Res Commun. - 2017 Jan 15. - V. 482 (3). - P. 419-425.

18. Lukyanova L.D. The Role of Succinate in Regulation of Immediate HIF-1α Expression in Hypoxia / L.D. Lukyanova, Y.I. Kirova, E.L. Germanova // Bull Exp Biol Med. - 2018 Jan. - V.164 (3). - P. 298-303.

19. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M.P. Murphy // Biochem. J. 2009. - V. 417. - P. 1-13.

20. Sena L.A. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species / L.A. Sena, N.S. Chandel // Mol Cell. - 2012. - Oct 26. - V. 48 (2). - P. 158–167.

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; **Анна Викторовна Абрамцова** – кандидат медицинских наук, старший 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. Пятигорске, e-mail: abramtsovaav@ngs.ru