Дата публикации: 01.06.2021
DOI 10.51871/2588-0500_2021_05_02_2
УДК 615.327:616-001.8

ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ СЕЛЕНОМ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «КРАСНОАРМЕЙСКАЯ НОВАЯ» НА УРОВЕНЬ АНТИОКСИДАТНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ТКАНИ ПЕЧЕНИ И ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПЕРИОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

В.Ф. Репс, А.В. Абрамцова
Пятигорский научно-исследовательский институт курортологии - филиал ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр ФМБА», г. Пятигорск, Россия

Ключевые слова: селен, минеральная вода, антиоксидантная защита, печень, головной мозг, гипоксия, эксперимент.

Аннотация. Целью исследования являлась оценка антиоксидантного потенциала ткани печени и головного мозга в постгипоксический период под влиянием курсового внутреннего приема модифицированной селеном минеральной воды (МВ) источника «Красноармейский новый» в эксперименте. Определяется разнонаправленная реакция ткани печени и головного мозга на интервальную гипоксическую нагрузку длительностью 17 дней и в отдаленный период через 14 дней после её завершения. Наименьшая устойчивость к гипоксии и быстрое восстановление отмечается в ткани печени. Курсовой прием нативной МВ снижает антиоксидантную защиту печени, а добавление селена в МВ нивелировало её стрессирующий эффект. В ткани головного мозга курсовой прием нативной и модифицированной селеном МВ однонаправленно повышает резерв антиоксидантной защиты, снижая интенсивность спонтанного и индуцированного ПОЛ.

EFFECT OF SELENIUM-MODIFIED MINERAL WATER "KRASNOARMEYSKAYA NOVAYA" ON THE LEVEL OF ANTIOXIDANT PROTECTION OF THE LIVER AND BRAIN TISSUE CELLS DURING THE RECOVERY PERIOD AFTER EXPERIMENTAL NORMOBARIC HYPOXIA

V.F. Reps, A.V. Abramtsova
Pyatigorsk Scientific and Research Institute of Balneology, the branch of the FSBI “North Caucasus Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia”, Pyatigorsk, Russia

Keywords: selenium, mineral water, antioxidant protection, liver, brain, hypoxia, experiment.

Annotation. The purpose of the study is to evaluate the antioxidant potential of liver and brain tissue in the posthypoxic period under the influence of a course of internal intake of selenium-modified mineral water (MW) from the spring "Krasnoarmeyskij Novyj" in the experiment. The multidirectional reaction of the liver and brain tissue to the interval hypoxic load lasting 17 days and in the long-term period 14 days after its completion are determined. The least resistance to hypoxia and rapid recovery are observed in the liver tissue. The intake course of native MW decreases the antioxidant protection of the liver, and the addition of selenium to MW leveled its stressful effect. In the brain tissue, the intake course of native and selenium-modified MW unidirectionally increases the reserve of antioxidant protection, reducing the intensity of spontaneous and induced lipid peroxidation.

Введение. Эффективность применения природных факторов в лечебно-реабилитационных целях зависит от баланса про- и антиоксидатных систем организма. Установлено, что генерация реактивных метаболитов, в частности активных форм кислорода (АФК), играет центральную роль в жизни клетки. Эти метаболиты постоянно контролируются эндогенными антиоксидантными системами, которые могут быть ферментативными и неферментативными. Изменение антиоксидантного статуса, вызванное экзогенными или эндогенными источниками, может нарушить клеточный окислительно-восстановительный баланс и привести к патологическим нарушениям, одним из основных компонентов которых является окислительный стресс [19].

Однако все больше появляется работ, свидетельствующих, что АФК могут участвовать в различных физиологических процессах в качестве своеобразной сигнальной молекулы, в том числе в индукции аутофагии, которая считается эффективным защитным механизмом от клеточного стресса [14, 15]. Отмечается высокий уровень антиоксидантов в головном мозге многих млекопитающих, что позволяет им сохранять баланс АФК во время гипоксии и реоксигенации [16].

В связи с этим, оценка изменения баланса между уровнем продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызванного увеличением содержания в тканях АФК, и изменением ресурса антиоксидантной системы является актуальным для понимания механизмов саногенетического потенциала нативных и модифицированных питьевых минеральных вод, являющихся природными адаптогенами. Ранее было показано, что курсовой прием питьевых минеральных вод региона Кавказские Минеральные Воды

снижает уровень ПОЛ в ткани печени, причем механизм их действия различен в зависимости от минерализации и физико-химического состава [9]. Модификация биологического потенциала слабо- и средне-минерализированных вод будет способствовать расширению их применения в условиях санаторно-курортного лечения.

Полученные ранее данные свидетельствуют о наличии эффекта влияния селена на содержание МДА-окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови при дозировках селена в интервале от 20 мкг/кг до 40 мкг/кг, который оказывается противоположным в зависимости от уровня глутатионпероксидазы (селенсодержащего фермента антиоксидантной системы). Физиологические механизмы курсового применения минеральной воды «Красноармейская новая», модифицированной наночастицами селена, охватывают разные уровни регуляции метаболических реакций: гормональный профиль (снижение уровня кортизола), субстратный (изменение уровня энергосубстатов в крови) и ферментативный (увеличение емкости антиоксидатной системы) [1].

Органический селен является одним из важных модифицирующих компонентов, так как известно несколько селенопротеинов, участвующих в регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза клеток различных тканей организма [22]. Глутатионперексидаза, селенопротеин, обеспечивающий инактивацию АФК в тканях, катализируют восстановление липидных гидропероксидов и пероксида водорода до воды.

Цель исследования – оценка антиоксидантного потенциала ткани печени и головного мозга в постгипоксический период под воздействием курсового внутреннего приема модифицированной селеном минеральной воды «Красноармейский новый» в эксперименте.

Методы и организация исследования. В эксперимент включено 35 белых беспородных крыс-самцов, сопоставимых по возрасту (3,5 мес.) и массе (220-250г). 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, проводилось 2 блока исследований.

1-й блок – сравнительная оценка интенсивности ПОЛ в тканях печени и головного мозга в зависимости от длительности гипоксического воздействия. Животные были распределены в 4-х группах по 5 особей: 1-я – контрольная (КГ), без воздействия; 2-я, 3-я и 4-я – опытные группы с моделированием интервальной нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (ИНГГсГк) длительностью 12 дней (ОГ1), 17 дней (ОГ2) и 17 дней с последующим 14-дневным пребыванием в эксперименте без гипоксических воздействий (ОГ3). Моделирование ИНГГсГк выполнялось с интервалами 24-48 часов путем помещения животных в гермокамеру (эксикатор) по 5 особей до появления у них предагонального состояния. Выведение животных из эксперимента проводилось на 13-й (ОГ1), 18-й (ОГ2) и 33-й день (ОГ3) путем декапитации под легким эфирным наркозом.

2-й блок – изучение влияния питьевого курсового (14 дней) приема нативной и модифицированной органическим селеном МВ «Красноармейский новый» на уровень резервов антиоксидантной защиты в различных тканях (печени и головном мозге) в период восстановления после ИНГГсГк длительностью 17 дней (17днейИНГГсГк).

Животные были распределены в 3-х группах по 5 особей: 1-я контрольная группа, животные с моделированием интервальной нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией длительностью 17 дней с последующим 14-дневным пребыванием в эксперименте (ИНГГсГк отд) без гипоксических воздействий (соответствует ОГ3 из 1-го блока); 2-я, опытная, после 17днейИНГГсГк и курсом нативной МВ «Красноармейский новый» (ИНГГсГК+КН) и 3-я, опытная, после 17днейИНГГсГк и курсом модифицированной селеном МВ «Красноармейский новый» (ИНГГсГК+КНSe).

Длительность питьевого курса нативной и модифицированной МВ «Красноармейский новый» Пятигорского курорта 14 дней. МВ вводили ежедневно per os 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.

Минеральная вода «Красноармейский новый» (формула Курлова) – слабоуглекислая сульфатно-гидрокарбонатно-хлоридная кальциево-натриевая минеральная вода средней минерализации (6-8 г/л):

$$CO_2\ 1{,}36\ M\ 5{,}0 \quad \frac{CL*39*\ HCO_3 38*SO_4*23}{(Na+K)*61Ca*32} \quad pH\ 6{,}1$$

В ходе эксперимента определяли вес крыс, проводили забор ткани печени и головного мозга (большие полушария) для получения гомогенатов тканей (500 мг в 5 мл 40 мМ трис/HCL буфере pH 7,4 с 1,2% KCL) и определяли в них уровень малонового диальдегида (МДА), уровни спонтанного и индуцированного ПОЛ спектрофотометрическим методом (при расчётах содержания МДА в пробах использовали коэффициент мольной экстинкции 1,56 × 10-5 M^{-1} $см^{-1}$) с предварительной стандартной пробоподготовкой [10].

Статистический анализ результатов исследований проведен на персональном компьютере с использованием методов непараметрической вариационной статистики. Полученные данные оценивали с применением критерия Ньюмана-Кейсла для множественных межгрупповых сравнений независимых переменных и многофакторного дисперсионного анализа. 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. Окислительный стресс оказывает различное влияние на метаболизм ткани печени и головного мозга. Применение антиоксидантов означает рациональную лечебную стратегию для профилактики и лечения заболеваний печени, связанных с окислительным стрессом печени [17].

Для изучения направленности течения патологических процессов при моделировании у животных гипоксической гипоксии было проведено сравнительное исследование интенсивности ПОЛ в печени и полушариях головного мозга в зависимости от длительности гипоксии.

Исходный уровень МДА в ткани печени КГ был достоверно выше, чем в ткани коры больших полушарий головного мозга (БПГМ) в 1,5 раза (Рис. 1). К 12 дню ИНГГсГк (ОГ1) уровень МДА в ткани печени и БПГМ снизился, но не достоверно по сравнению с его уровнями в тканях КГ. Определено, что через 17 дней ИНГГсГк (ОГ2) уровень МДА печени в 2 раза меньше по сравнению с контролем и определялся на этом уровне у животных в отдаленный период после ИНГГсГк (ОГ3). В головном мозге содержание МДА через 17 дней (ОГ2) и в отдаленный период (ОГ3) после ИНГГсГк находится практически на одном уровне со значением в КГ.

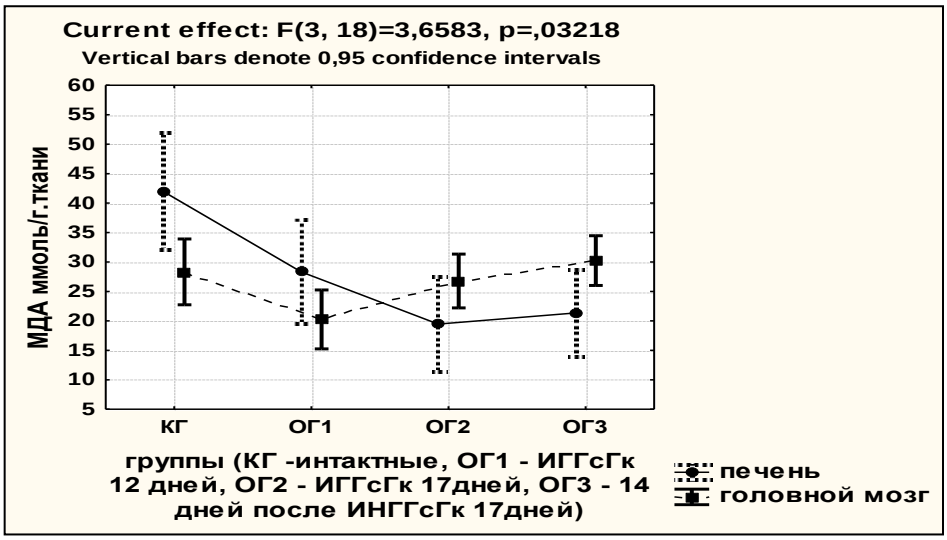

Рис. 1. Содержание продуктов ПОЛ (МДА) в ткани печени и головном мозге крыс при нормабарической гипоксии различной продолжительности

Согласно полученным результатам, у интактных животных (КГ) в ткани печени процессы ПОЛ более активны. Ранее в других исследованиях также отмечали, что у животных в печени выше уровень продуктов ПОЛ (диеновых и триеновых коньюгатов и конечных продуктов этого процесса - шиффовых оснований), чем в головном мозге [8]. Полученные результаты по различному содержанию МДА в тканях головного мозга и печени могут быть использованы в качестве критериев для оценки влияния антиоксидантных препаратов на образование продуктов ПОЛ и уровень антиоксидантной активности тканей, учитывая, что уровень МДА является интегральным показателем, отражающим интенсивность свободно-радикального окисления, которое контролируется системами антиоксидантной защиты с учетом тканевой специфичности.

Отмечается изменение интенсивности ПОЛ при многих нарушениях функции головного мозга при гипоксических состояниях. Так у больных с атеросклерозом внутренней сонной артерии (ишемия головного мозга) до операции отмечают умеренную активацию ПОЛ, что связано с хронизацией ишемии мозговой ткани [6]. В настоящем экспериментальном исследовании интенсивность спонтанного ПОЛ in vitro (при инкубации гомогената печени в течение 15 минут при Т 37^0 С), по которому оценивали сформированный в ткани уровень резервов системы антиоксидантной защиты как в печени, так и в головном мозге через 12 дней ИНГГсГк (ОГ1), не отличается от контрольных значений (КГ) (Рис. 2). Через 17 дней ИНГГсГк (ОГ2) и в отдаленный период после ИНГГсГк (ОГ3) уровень спонтанного ПОЛ в ткани головного мозга был в 2 раза выше по сравнению с контролем (КГ) и 12-и дней ИНГГсГк (ОГ1). В печени уровень спонтанного ПОЛ in vitro был

меньше в ОГ2 в 1,5 раза, в ОГ3 в 2 раза по сравнению с его уровнем после 12-и дней ИНГГсГк (ОГ1) и приближался к уровню КГ.

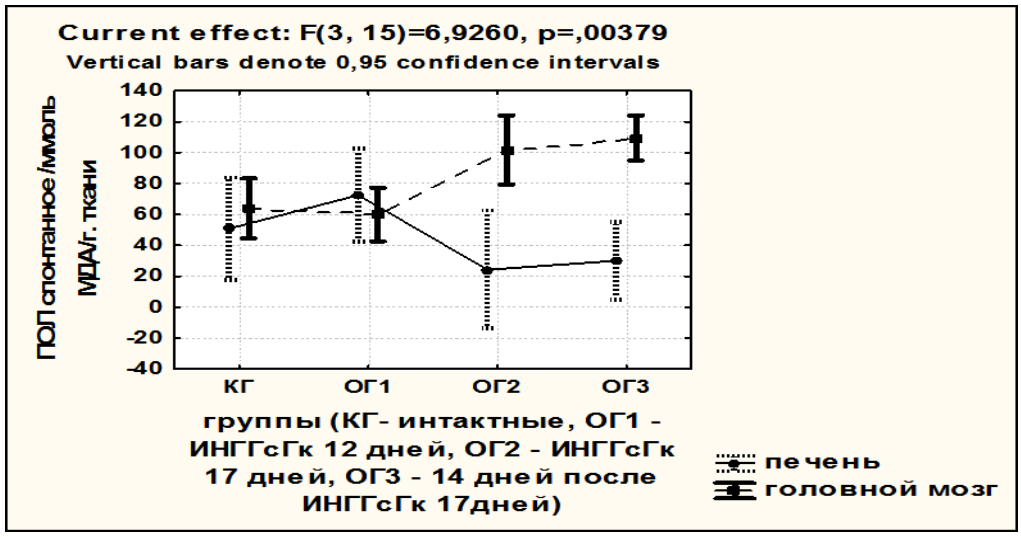

Рис. 2. Содержание МДА при спонтанно-индуцированном ПОЛ в ткани печени и головного мозга крыс (in vitro) при нормабарической гипоксии различной продолжительности

Уровень индуцированного неферментативного ПОЛ является «нагрузочным» тестом, позволяющим косвенно оценить пределы ресурсов антиоксидантной системы исследуемой ткани. Показатели индуцированного ПОЛ in vitro (при добавлении в инкубационную среду Fe^{2+}) у животных в контрольной группе и после 12 дней ИНГГсГк как в печени, так и в головном мозге достоверно не различаются (Рис. 3). Однако после 17 дней ИНГГсГк уровень индуцированного ПОЛ в головном мозге резко (в 2 раза) возрастает по сравнению с контролем, и такая тенденция сохраняется через 14 дней после 17 дней ИНГГсГк. В печени, напротив, уровень индуцированного ПОЛ снижается после 17 дней ИНГГсГк (ОГ2) и через 14 дней после 17 дней ИНГГсГк (ОГ3) по сравнению его уровнем после 12 дней ИНГГсГк (ОГ1), но достоверно не отличается от контроля (КГ).

Зарегистрированная нами различная реакция системы антиоксидантной защиты в исследуемых тканях связана с их морфологическими особенностями и различными сформированными стратегиями адаптации к гипоксическим состояниям. Окислительный стресс рассматривается как системный патологический механизм, способствующий инициации и прогрессированию поражения печени. Печень является основным органом, в котором наиболее реактивны АФК, и вызванные ими нарушения целостности мембран и метаболического обмена приводят к стенозам, фиброзам и другим заболеваниям печени [21]. Паренхиматозные клетки – это первичные клетки, подвергающиеся окислительному стрессу, вызванному повреждением

печени. Митохондрии, микросомы и пероксисомы в паренхиматозных клетках могут продуцировать АФК. Кроме того, клетки Купфера, звездчатые клетки печени и эндотелиальные клетки потенциально более подвержены воздействию или чувствительны к молекулам, связанным с окислительным стрессом [17].

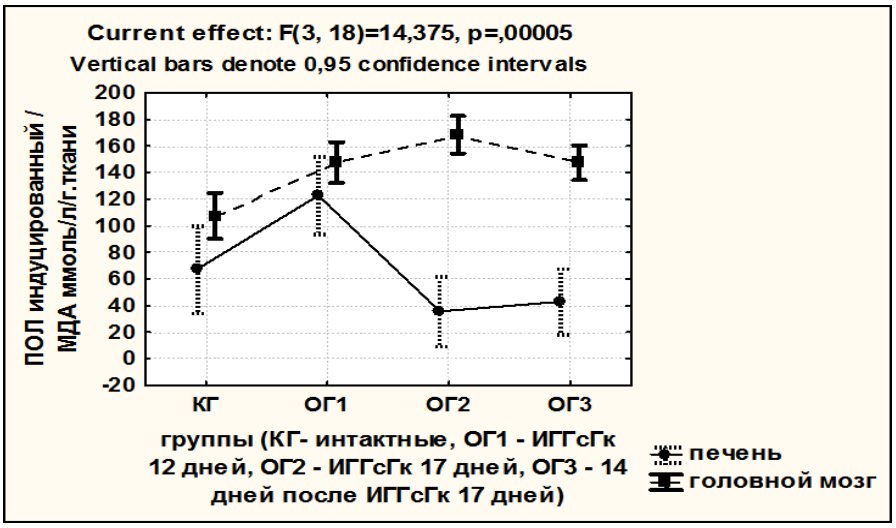

Рис. 3. Уровень индуцированного (экзогенным Fe^{2+}) ПОЛ в ткани печени и головного мозга крыс (in vitro) при нормабарической гипоксии различной продолжительности

При этом системный окислительный стресс, возникающий при заболеваниях печени, может также вызывать повреждение внепеченочных органов, таких как головной мозг и почки [12].

При воспроизведении ИНГГсГк в течение 17 дней (ОГ2) уровень МДА в ткани печени (продукты тиобарбитуровой кислоты (ТБК) in vivo) снижается в 2 раза, и остается сниженным и в отдаленный период у животных в ОГ3. Полученный эффект снижения МДА в ткани печени необходимо трактовать не с позиций формирования резерва антиоксидантной защиты, а как результат глубокого нарушения паренхиматозной структуры печени. Так, на 17-й день ИНГГсГк (ОГ3) наступает тотальная гидропическая дистрофия гепатоцитов и очаговый некроз (по проведенным гистологическим исследованиям анализируемых тканей) [7]. Наиболее наглядно снижение образования ПОЛ в ткани печени продемонстрировано при остром экспериментальном токсическом поражении печени, когда через 2-3-е суток интоксикации происходит возрастание скорости окисления, приводящее к тотальному повреждению клеток печени, и, как следствие к снижению показателей хемилюминесценции в гомогенате печени, снижению прироста продуктов тиобарбитуровой кислоты [4].

Необходимо отметить, что и в отдаленный период через 14 дней после прекращения воздействия ИНГГсГк содержание продуктов ПОЛ было на том

же уровне, что и у животных в ОГЗ. Как ранее было показано по данным гистологического исследования у животных через 14 дней после завершения 17-и дневной ИНГГсГк, цитоархитектоника ткани печени не нарушена, гепатоциты без признаков дистрофии. Это свидетельствует об полном физиологическом восстановлении микроструктуры печени после прекращения действия патологического фактора за счет высокого её регенераторного потенциала [5]. Следовательно, в нашем эксперименте в отдаленный период после завершения ИНГГсГк содержание МДА в исходном состоянии (in vivo) и после индукции процессов ПОЛ в ткани печени (in vitro) регистрируется антиоксидантный потенциал ткани при её практически полном восстановлении (Рис. 2-3).

Таким образом, определена разнонаправленная реакция ткани печени и головного мозга на интервальную гипоксическую нагрузку длительностью 17 дней и в отдаленный период после 17 дневной ИГГсГк с восстановлением антиоксидантной защиты периферических тканей (печени). Исследования интенсивности ПОЛ печени и головном мозге при ИНГГсГк длительностью 17 дней и в отдаленный период через 14 дней после ИНГГсГк длительностью 17 дней позволит дифференцировано оценить резервы антиоксидантной защиты органов под влиянием воздействия исследуемых бальнеофакторов.

При внутреннем курсовом приеме МВ в период регенерации в отдаленные (через 14 дней) сроки после 17-и дневной ИНГГсГк у животных из группы ИНГГсГК+КН, напротив, снижается устойчивость тканей к окислению, что регистрируется по возрастанию уровня МДА и интенсивности индуцированного ПОЛ в ткани печени на 20% по сравнению со значениями у животных группы ИНГГсГК отд (Рис. 4). Добавление к МВ селена несколько сдерживает образование продуктов ПОЛ в печени у животных в группе ИНГГсГК+КНSe, и уровень продуктов ПОЛ приближается к верхнему уровню значений в группе ИНГГсГК отд. Известно, что на антиоксидантный потенциал печени в период регенерации могут влиять стрессирующие факторы. В ряде исследований показано, что если животные в период регенерации печени после частичной гепатэктомии будут подвержены иммобилизационному стрессу, то уровень МДА в ткани печени возрастает, а активность антиоксидантных ферментов снижается [4].

При курсовом приеме МВ «Красноармейский новый» в ткани головного мозга отмечается снижение интенсивности как спонтанного, так и индуцированного ПОЛ (Рис. 5). Модификация МВ «Красноармейский новый» селеном приводила к незначительному снижению интенсивности ПОЛ в ткани печени (Рис. 4) и практически не влияла на резервы антиоксидантной ферментативной системы в ткани головного мозга (Рис. 5).

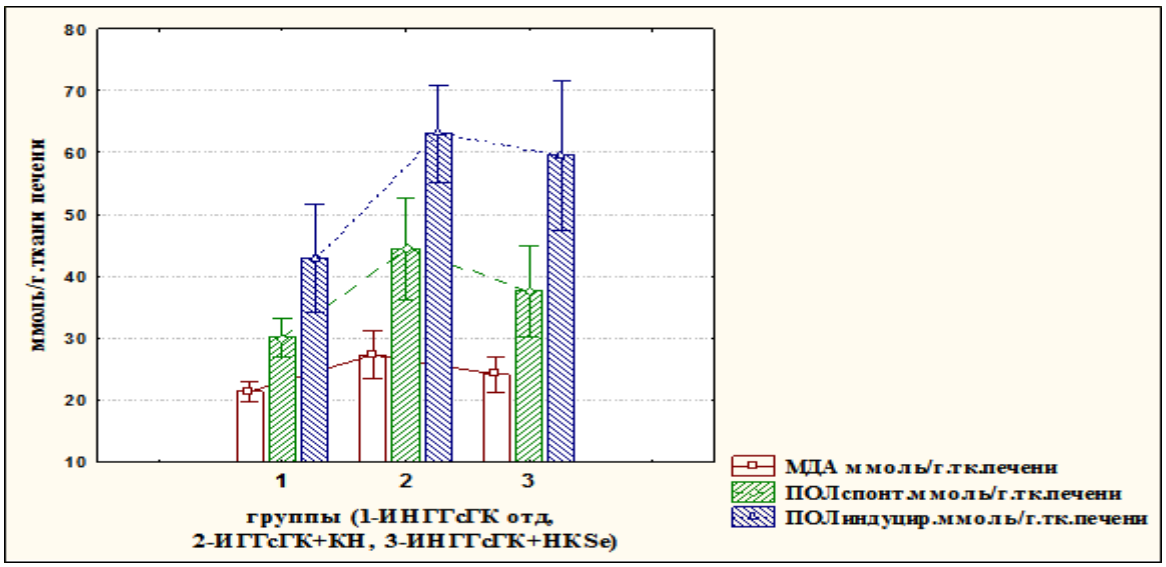

Рис. 4. Содержание продуктов ПОЛ в ткани печени крыс в отдаленный (через 14 дней) период после 17-и дневной интервальной нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (ИНГГсГК отд) после питьевого курса нативной минеральной водой источника «Красноармейский Новый» (ИНГГсГК+КН) и модифицированной селеном (ИНГГсГК+КНSe).

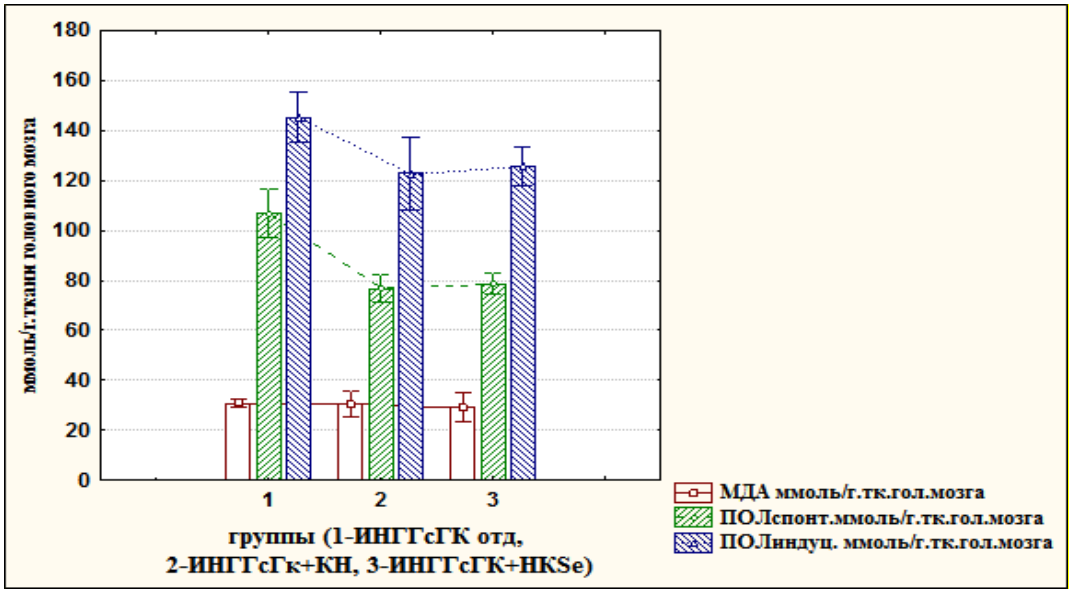

Рис. 5. Изменение содержания продуктов ПОЛ в ткани головного мозга крыс в отдаленный (через 14 дней) период после 17-и дневной интервальной нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (ИНГГсГК отд) под влиянием питьевого курса нативной минеральной водой источника «Красноармейский Новый» (ИНГГсГК+КН) и модифицированной селеном (ИНГГсГК+КНSe).

Различная метаболическая реакция исследуемых тканей как на патогенные, так и на терапевтические воздействия связана с различными механизмами регуляции на физиологическом и клеточном уровне [13, 20].

Также различные структуры мозга по-разному устойчивы к гипоксии одинаковой степени и длительности. В первую очередь нарушаются функции филогенетически более молодых отделов головного мозга: коры полушарий

и мозжечка. Наши исследования проводились на ткани больших полушарий головного мозга – участка мозга, отличающегося меньшей, по сравнению с другими отделами, устойчивостью к гипоксии. Печень в норме, также как и головной мозг, отличается высоким потреблением кислорода, но в силу преимущественного кровоснабжения этого органа из системы воротной вены гепатоциты более приспособлены к изменениям напряжения кислорода в печеночной ткани [18].

Важно отметить, что печень и головной мозг отличаются стратегиями формирования устойчивости к гипоксии и окислительному стрессу. В головном мозге сформированы анатомо-физиологические условия адаптации к изменению уровня оксигенации [11].

Заключение. Таким образом, применение модифицированных селеном МВ повышает ресурсы антиоксидантной системы тканей и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и целесообразно при профилактике и реабилитации заболеваний ЖКТ, но в стадию ремиссии, как и отмечалось ранее в клинических рекомендациях [2]. При нарушении функций головного мозга, связанных с ишемией или гипоксией различного генеза, в том числе и инфекционного характера (пост-COVID синдром), возможно использование питьевых минеральных вод Пятигорского курорта, но данное направление реабилитации требует дальнейших исследований как в эксперименте, так и в практике лечебно-профилактических учреждений курорта.

Список литературы

1. Абрамцова А.В. Возможности применения селена в бальнеологии / А.В. Абрамцова //Курортная медицина. – 2017. – №1. – С.35-44.

2. Ефименко, Н.В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии / Н.В. Ефименко // Курортная медицина. – 2015. – № 3. – С.2-6.

3. Кантюков С.А. Состояние процессов свободно-радикального окисления при остром поражении печени / С.А. Кантюков, Л.В. Кривохижина, Р.Р. Фархутдинов // Вестник ЮУрГУ. – 2011. – № 39. – С.107- 112.

4. Лукаш В.А. Взаимодействие ПОЛ и фосфолипидного обмена в субклеточных фракциях регенерирующей печени в условиях стресса и при предвоздействии адреналином в возрастном аспекте / В.А. Лукаш, В.Н. Мещанинов // Госпитальный вестник. – 2007. – №2(15). – С.33.-39

5. Налобин Д.С. Регенеративные способности печени млекопитающих / Д.С. Налобин, С.И. Алипкина, М.С. Краснов // Успехи современной биологии. – 2016. Т.136. – №1. – С.13-24

6. Нейман М.И. Влияние метода анестезии на активность перекисного окисления липидов при каротидной эндартерэктомии / М.И. Нейман, В.В. Шмелев, А.А. Шайдуров, В.А. Шадымов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т 15. – №4. – С.34-41.

7. Патент на изобретение RU 2609281 C , 01.02.2017. Заявка № 2015151845 от 02.12.2015. Абрамцова А.В., Пигунова Л.А., Демешко Н.И., Репс В.Ф.

8. Петрухин А.С. Влияние пропофола на перекисное окисление липидов в головном мозге и печени крыс / А.С. Петрухин, Н.Д. Ещенко, А.А. Диже, А.А. Вилкова, А.И. Иванов // Вестник СПбГУ. – 2007. – Сер.3. , вып.2. – С.108-111.

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

10. Репс В.Ф. 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 // Современные вопросы биомедицины. – 2020. – Т.4(2). – С.1-16.

11. Angelova P.R. Functional Oxygen Sensitivity of Astrocytes / P.R. Angelova, V. Kasymov, I. Christie, S. Sheikhbahaei, E. Turovsky, M. Nephtali, A. Korsak, J. Zwicker, A.G. Teschemacher, G.L. Ackland, G.D. Funk, S. Kasparov, A.Y. Abramov, A.V. Gourine // Journal of Neuroscience. – 2015. – V.35 (29). – P.10460-10473; DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0045-15.2015

12. Bosoi C.R. Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure / C.R. Bosoi, X. Yang, J. Huynh, C. Parent-Robitaille, W. Jiang, M. Tremblay, C.F. Rose // Free Radic. Biol. Med. – 2012. – №52. – P.1228-1235.

13. Chen R.Reactive Oxygen Species Formation in the Brain at Different Oxygen Levels: The Role of Hypoxia Inducible Factors / R. Chen, U.H. Lai, L. Zhu, A. Singh, M. Ahmed, R. Nicholas // Forsyth Front. Cell Dev. Biol. – 10 October 2018. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00132

14. Dodson M.V. Cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling / M.V. Dodson, V. Darley-Usmar, J. Zhang // Free Radical Biology and Medicine. – 2013. – V.63. – P.207-221.

15. Fang C. The Interrelation between Reactive Oxygen Species and Autophagy in Neurological Disorders / C. Fang, L. Gu, D. Smerin, S. Mao, X. Xiong // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. DOI: https://doi.org/10.1155/2017/8495160.

16. Larson J. No oxygen? No problem! Intrinsic brain tolerance to hypoxia in vertebrates / J. Larson, L.D. Kelly, L.P. Folkow, S.L. Milton, T.J. Park // J Exp Biol. – 2014. – 217. – P.1024-1039. DOI: 10.1242/jeb.085381.

17. Li S. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases / S. Li, H.Y. Tan, N. Wang, Z.J. Zhang, L. Lao, C.W. Wong, Y. Feng // Int J Mol Sci. – 2015. – Nov.2. – V.16(11). – P. 26087-26124. DOI: 10.3390/ijms161125942.

18. Ngwenya L.D. Brain Tissue Oxygen Monitoring and the Intersection of Brain and Lung: A Comprehensive Review / L.D. Ngwenya, J.F. Burke, T. Geoffrey, G.T. Manley // Respiratory Care. – 2016. – V.61(9). – P. 1232-1244; DOI: https://doi.org/10.4187/respcare.04962

19. Noori S. An Overview of Oxidative Stress and Antioxidant Defensive System. / S. Noori // 2012. – 1:413. DOI: 10.4172/scientificreports.

20. Olguín-Albuerne M. Redox Signaling Mechanisms in Nervous System Development / M. Olguín-Albuerne, J. Morán // Antioxid Redox Signal. – 2018. – 20;28(18). – P.1603-1625. DOI: 10.1089/ars.2017.7284.

21. Sanchez-Valle V. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: A review / V. Sanchez-Valle, N.C. Chavez-Tapia, M. Uribe, N. Mendez-Sanchez // Curr. Med. Chem. – 2012. – 19(28). – P.4850–4860.

22. Zhang Y. Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System: A Review / Y. Zhang, Y.J. Roh, S-J. Han, I. Park, H.M. Lee, Y.S. Ok, B.C. Lee, S.R. Seung-Lee // Antioxidants. – 2020. – 9. – 383; DOI:10.3390/antiox9050383.

References

1. Abramtsova A.V. The possibilities of using selenium in balneology / A.V. Abramtsova // Resort medicine. – 2017. – №1. – P.35-44.

2. Efimenko N.V. Mechanisms of action of drinking mineral waters and their role in resort gastroenterology / N.V. Efimenko // Resort medicine. – 2015. – № 3. – P.2-6.

3. Kantyukov S.A. The state of free radical oxidation processes in acute liver damage / S.A. Kantyukov, L.V. Krivokhizhina, R.R. Farkhutdinov // Bulletin Of The South Ural State University. – 2011. – № 39. – P.107- 112.

4. Lukash V.A. Interaction of LPO and phospholipid metabolism in subcellular fractions of regenerating liver under stress and pre-exposure to epinephrine in the age aspect / V.A. Lukash, V.N. Meshchaninov // Hospital Bulletin. – 2007. – №2(15). – P.33.-39.

5. Nalobin D.S. The regenerative capacity of the liver of mammals / D.S. Nalobin, S.I. Alipkina, M.S .Krasnov // Advances in modern biology. – 2016. – V.136. – №1. – P.13-24.

6. Neumann M.I. Effect of the anesthesia method on the activity of lipid peroxidation in carotid endarterectomy / M. I. Neumann, V.V. Shmelev, A.A. Shaidurov, V.A. Shalimov // Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. – 2018. – V.15. – №4. – P.34-41.

7. Patent for an invention RU 2609281 C, 01.02.2017. Application № 2015151845 от 02.12.2015. Abramova A.V., Migunova L. A., Demeshko N. I., Reps V. F.

8. Petrukhin A. S. The effect of propofol on lipid peroxidation in the brain and liver of rats / A. S. Petrukhin, N. D. Eshchenko, A. A. Dizhe, A. A. Vilkova, A. I. Ivanov // Vestnik SPbU. – 2007. – 3(2). – P.108-111.

9. Reps V.F. Metabolic action mechanisms of modified balneal drugs/ V.F. Reps // Resort medicine. – 2013. – №4. – P.18-21.

10. Reps V.F. 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 // Modern issues of biomedicine. – 2020. – V.4(2). – P.1-16.

11. Angelova P.R. Functional Oxygen Sensitivity of Astrocytes / P.R. Angelova, V. Kasymov, I. Christie, S. Sheikhbahaei, E. Turovsky, M. Nephtali, A. Korsak, J. Zwicker, A.G. Teschemacher, G.L. Ackland, G.D. Funk, S. Kasparov, A.Y. Abramov, A.V. Gourine // Journal of Neuroscience. – 2015. – V.35 (29). – P.10460-10473; DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0045-15.2015

12. Bosoi C.R. Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure / C.R. Bosoi, X. Yang, J. Huynh, C. Parent-Robitaille, W. Jiang, M. Tremblay, C.F. Rose // Free Radic. Biol. Med. – 2012. – №52. – P.1228-1235.

13. Chen R.Reactive Oxygen Species Formation in the Brain at Different Oxygen Levels: The Role of Hypoxia Inducible Factors / R. Chen, U.H. Lai, L. Zhu, A. Singh, M. Ahmed, R. Nicholas // Forsyth Front. Cell Dev. Biol. – 10 October 2018. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00132

14. Dodson M.V. Cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling / M.V. Dodson, V. Darley-Usmar, J. Zhang // Free Radical Biology and Medicine. – 2013. – V.63. – P.207-221.

15. Fang C. The Interrelation between Reactive Oxygen Species and Autophagy in Neurological Disorders / C. Fang, L. Gu, D. Smerin, S. Mao, X. Xiong // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. DOI: https://doi.org/10.1155/2017/8495160.

16. Larson J. No oxygen? No problem! Intrinsic brain tolerance to hypoxia in vertebrates / J. Larson, L.D. Kelly, L.P. Folkow, S.L. Milton, T.J. Park // J Exp Biol. – 2014. – 217. – P.1024-1039. DOI: 10.1242/jeb.085381.

17. Li S. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases / S. Li, H.Y. Tan, N. Wang, Z.J. Zhang, L. Lao, C.W. Wong, Y. Feng // Int J Mol Sci. – 2015. – Nov.2. – V.16(11). – P. 26087-26124. DOI: 10.3390/ijms161125942.

18. Ngwenya L.D. Brain Tissue Oxygen Monitoring and the Intersection of Brain and Lung: A Comprehensive Review / L.D. Ngwenya, J.F. Burke, T. Geoffrey, G.T. Manley // Respiratory Care. – 2016. – V.61(9). – P. 1232-1244; DOI: https://doi.org/10.4187/respcare.04962

19. Noori S. An Overview of Oxidative Stress and Antioxidant Defensive System. / S. Noori // 2012. – 1:413. DOI: 10.4172/scientificreports.

20. Olguín-Albuerne M. Redox Signaling Mechanisms in Nervous System Development / M. Olguín-Albuerne, J. Morán // Antioxid Redox Signal. – 2018. – 20;28(18). – P.1603-1625. DOI: 10.1089/ars.2017.7284.

21. Sanchez-Valle V. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: A review / V. Sanchez-Valle, N.C. Chavez-Tapia, M. Uribe, N. Mendez-Sanchez // Curr. Med. Chem. – 2012. – 19(28). – P.4850–4860.

22. Zhang Y. Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System: A Review / Y. Zhang, Y.J. Roh, S-J. Han, I. Park, H.M. Lee, Y.S. Ok, B.C. Lee, S.R. Seung-Lee // Antioxidants. – 2020. – 9. – 383; DOI:10.3390/antiox9050383.

Spisok literatury

1. Abramtsova A.V. Vozmozhnosti primeneniya selena v bal'neologii / A.V. Abramtsova //Kurortnaya meditsina. – 2017. – №1. – S. 35-44.

2. Efimenko, N.V. Mekhanizmy dejstviya pit'evykh mineral'nykh vod i ikh rol' v kurortnoj gastroenterologii / N.V. Efimenko // Kurortnaya meditsina. – 2015. – № 3. – S.2-6.

3. Kantyukov S.A. Sostoyanie protsessov svobodno-radikal'nogo okisleniya pri ostrom porazhenii pecheni / S.A. Kantyukov, L.V. Krivokhizhina, R.R. Farkhutdinov // Vestnik YUUrGU. – 2011. – № 39. – S.107- 112.

4. Lukash V.A. Vzaimodejstvie POL i fosfolipidnogo obmena v subkletochnykh fraktsiyakh regeneriruyushchej pecheni v usloviyakh stressa i pri predvozdejstvii adrenalinom v vozrastnom aspekte / V.A. Lukash, V.N. Meshchaninov // Gospital'nyj vestnik. – 2007. – № 2(15). – S.33.-39

5. Nalobin D.S. Regenerativnye sposobnosti pecheni mlekopitayushchikh / D.S. Nalobin, S.I. Alipkina, M.S. Krasnov // Uspekhi sovremennoj biologii. – 2016. T.136. – № 1. – S.13-24

6. Nejman M.I. Vliyanie metoda anestezii na aktivnost' perekisnogo okisleniya lipidov pri karotidnoj endarterektomii / M.I. Nejman, V.V. Shmelev,

A.A. Shajdurov, V.A. Shadymov // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – 2018. – T 15. – №4. – S.34-41.

7. Patent na izobretenie RU 2609281 C, 01.02.2017. Zayavka № 2015151845 ot 02.12.2015. Abramtsova A.V., Pigunova L.A., Demeshko N.I., Reps V.F.

8. Petrukhin A.S. Vliyanie propofola na perekisnoe okislenie lipidov v golovnom mozge i pecheni krys / A.S. Petrukhin, N.D. Eshchenko, A.A. Dizhe, A.A. Vilkova, A.I. Ivanov // Vestnik SPbGU. – 2007. – Ser.3. , vyp.2. – S.108-111.

9. Reps V.F. Metabolicheskie mekhanizmy dejstviya modifitsirovannykh bal'neosredstv / V.F. Reps // Kurortnaya meditsina. – 2013. – № 4. – S.18-21.

10. Reps V.F. Intensivnost' perekisnogo okisleniya lipidov v tkani pecheni kak metabolicheskij kriterij biologicheskogo effekta nativnykh i modifitsirovannykh mineral'nykh vod essentukskogo tipa / V.F. Reps, A.V. Abramtsova // Sovremennye voprosy biomeditsiny. – 2020. – T. 4(2). – S.1-16.

11. Angelova P.R. Functional Oxygen Sensitivity of Astrocytes / P.R. Angelova, V. Kasymov, I. Christie, S. Sheikhbahaei, E. Turovsky, M. Nephtali, A. Korsak, J. Zwicker, A.G. Teschemacher, G.L. Ackland, G.D. Funk, S. Kasparov, A.Y. Abramov, A.V. Gourine // Journal of Neuroscience. – 2015. – V.35 (29). – P.10460-10473; DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0045-15.2015

12. Bosoi C.R. Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure / C.R. Bosoi, X. Yang, J. Huynh, C. Parent-Robitaille, W. Jiang, M. Tremblay, C.F. Rose // Free Radic. Biol. Med. – 2012. – №52. – P.1228-1235.

13. Chen R.Reactive Oxygen Species Formation in the Brain at Different Oxygen Levels: The Role of Hypoxia Inducible Factors / R. Chen, U.H. Lai, L. Zhu, A. Singh, M. Ahmed, R. Nicholas // Forsyth Front. Cell Dev. Biol. – 10 October 2018. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00132

14. Dodson M.V. Cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling / M.V. Dodson, V. Darley-Usmar, J. Zhang // Free Radical Biology and Medicine. – 2013. – V.63. – P.207-221.

15. Fang C. The Interrelation between Reactive Oxygen Species and Autophagy in Neurological Disorders / C. Fang, L. Gu, D. Smerin, S. Mao, X. Xiong // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. DOI: https://doi.org/10.1155/2017/8495160.

16. Larson J. No oxygen? No problem! Intrinsic brain tolerance to hypoxia in vertebrates / J. Larson, L.D. Kelly, L.P. Folkow, S.L. Milton, T.J. Park // J Exp Biol. – 2014. – 217. – P.1024-1039. DOI: 10.1242/jeb.085381.

17. Li S. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases / S. Li, H.Y. Tan, N. Wang, Z.J. Zhang, L. Lao, C.W. Wong, Y. Feng // Int J Mol Sci. – 2015. – Nov.2. – V.16(11). – P. 26087-26124. DOI: 10.3390/ijms161125942.

18. Ngwenya L.D. Brain Tissue Oxygen Monitoring and the Intersection of Brain and Lung: A Comprehensive Review / L.D. Ngwenya, J.F. Burke, T. Geoffrey, G.T. Manley // Respiratory Care. – 2016. – V.61(9). – P. 1232-1244; DOI: https://doi.org/10.4187/respcare.04962

19. Noori S. An Overview of Oxidative Stress and Antioxidant Defensive System. / S. Noori // 2012. – 1:413. DOI: 10.4172/scientificreports.

20. Olguín-Albuerne M. Redox Signaling Mechanisms in Nervous System Development / M. Olguín-Albuerne, J. Morán // Antioxid Redox Signal. – 2018. – 20;28(18). – P.1603-1625. DOI: 10.1089/ars.2017.7284.

21. Sanchez-Valle V. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: A review / V. Sanchez-Valle, N.C. Chavez-Tapia, M. Uribe, N. Mendez-Sanchez // Curr. Med. Chem. – 2012. – 19(28). – P.4850–4860.

22. Zhang Y. Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System: A Review / Y. Zhang, Y.J. Roh, S-J. Han, I. Park, H.M. Lee, Y.S. Ok, B.C. Lee, S.R. Seung-Lee // Antioxidants. – 2020. – 9. – 383; DOI:10.3390/antiox9050383.

Сведения об авторах: **Валентина Федоровна Репс** – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Пятигорске, e-mail: v.reps@mail.ru; **Анна Викторовна Абрамцова** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов ПНИИК, филиала ФГБУ СКФНКЦ ФМБА в г. Пятигорске, e-mail: abramtsovaav@ngs.ru.

Information about the authors: Valentina Fyodorovna Reps – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Lead Researcher of the Department of Research of Physical Factors' Mechanisms of Action Factors of the PSRIB, the branch of the FSBI "NCFSCC of the FMBA", Pyatigorsk, e-mail: v.reps@mail.ru; **Anna Viktorovna Abramtsova** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Depratment Research of Physical Factors' Mechanisms of Action of the PSRIB, the branch of the FSBI "NCFSCC of the FMBA", Pyatigorsk, e-mail: abramtsovaav@ngs.ru.