

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия
(медицинские науки)

УДК 576:615.8:616-091:616-092

DOI 10.17021/2019.14.3.58.66

© С.Е. Бадмаева, Д.Л. Теплый, 2019

АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДАЦИИ У ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ

Бадмаева Саглар Евгеньевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей биологии и физиологии, ФГБОУ ВО «Калмыцкий государственный университет им. Б.Б. Городовикова», Россия, Республика Калмыкия, 358000, г. Элиста, ул. Пушкина, д. 11, тел.: 8-909-395-06-80, e-mail: badmaevase80@gmail.com.

Теплый Давид Львович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: (8512) 24-66-58, e-mail: physiology-agu@mail.ru.

Изучено влияние минеральной воды месторождения «Комсомольское» на показатели свободно-радикального гомеостаза в условиях эксперимента на животных. Показано, что исследуемая минеральная вода активировала определенные звенья антиоксидантной цепи, повышая активность эритроцитарной каталазы на 65 %, и способствовала ослаблению интенсивности аскорбатзависимого перекисного окисления липидов, что выражалось в значимом снижении концентрации малонового диальдегида в крови опытных животных. Возможно, способность снижать интенсивность окислительных процессов и одновременно с этим активировать системы антиоксидантной защиты может лежать в основе протекторного противоязвенного действия данной минеральной воды.

Ключевые слова: *бальнеологические факторы, свободно-радикальный гомеостаз, малоновый диальдегид, антиоксидантные ферменты.*

ACTIVITY OF ANTIOXIDANT SYSTEMS AND INTENSITY OF PEROXIDATION PROCESSES IN ANIMALS UNDER THE INFLUENCE OF BALNEOTHERAPY

Badmaeva Saglar E., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Kalmyk State University named after B.B. Gorodovikov, 11 Pushkin St., Elista, 358000, Russia, Republic of Kalmykia, tel.: 8-909-395-06-80, e-mail: badmaevase80@gmail.com.

Tepliy David L., Dr. Sci (Bio.), Professor, Head of Department, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Square, Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 24-66-58, e-mail: physiology-agu@mail.ru.

The influence of the mineral water of the Komsomolskoye deposit on the indicators of free-radical homeostasis was studied in an animal experiment. It has been shown that this mineral water activated certain links of the antioxidant chain (increasing the activity of erythrocyte catalase by 65 %) and helped to reduce the intensity of ascorbate-dependent lipid peroxidation, which resulted in a significant decrease in the concentration of malondialdehyde in the blood of experimental animals. Perhaps the ability to reduce the intensity of oxidative processes and at the same time activate antioxidant protection systems may underlie the protective anti-ulcer action of this mineral water.

Key words: *balneological factors, free radical homeostasis, malondialdehyde, antioxidant enzymes.*

Введение. Роль окислительного стресса постулирована для многих патологических состояний, его участие доказано при развитии различных заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем. В настоящее время принято считать, что окислительный стресс вносит значительный вклад в развитие всех воспалительных заболеваний различного генеза. Известно, что реактивные формы кислорода (РФК) и другие свободные радикалы генерируются как побочные продукты нормальной клеточной метаболической активности [19, 21, 22]. Супероксиддисмутаза (СОД), церулоплазмин, каталаза и глутатион являются ферментами, участвующими в защите клеток от их

повреждающего действия. РФК вырабатываются и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), но их роль в патофизиологии и патогенезе заболеваний органов ЖКТ недостаточно изучена. Несмотря на защитный барьер, создаваемый слизистой оболочкой, стрессогенные факторы различной природы могут вызывать окислительное повреждение и воспалительные реакции ЖКТ с участием эпителия и клеток иммунной системы. Это связано с нарушением свободно-радикального гомеостаза и его сдвигом как в сторону избыточного образования в клетке радикалов и перекисей, так и в сторону снижения адекватного уровня антиоксидантной защиты [4]. Поэтому все чаще патогенез различных заболеваний со стороны слизистой органов ЖКТ, включая язвенную болезнь желудка, рак ЖКТ и воспалительные заболевания кишечника, частично или полностью связывают с окислительным стрессом. Раскрытие сигнальных событий, инициируемых окислительными свободными радикалами, а также физиологических реакций на такой стресс важно для лучшего понимания патогенеза заболевания и разработки новых методов лечения состояний, для которых современные методы лечения не всегда достаточны [5, 23, 24].

Бальнеологические факторы – минеральные воды – уже давно и с успехом применяются для лечения болезней различного профиля, в том числе воспалительной патологии органов ЖКТ. Обладая высокой терапевтической активностью и при этом минимальным набором побочных эффектов, они всегда включаются в комплекс лечения этих заболеваний. Территория Республики Калмыкия располагает значительным запасом лечебных бальнеологических объектов, которые по-прежнему остаются малоизученными. Внимание данного исследования было сосредоточено на минеральных водах месторождения «Комсомольское», так как они активно используются местным населением для лечения заболеваний различных органов и систем, в том числе язвенной патологии желудка. Однако комплексного научного исследования лечебных эффектов минеральных вод этого месторождения, а также механизмов, ответственных за их реализацию, не проводилось [1, 2].

В связи с этим **целью** данной работы стало изучение в условиях эксперимента показателей активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и элементов антиоксидантной защиты у животных на фоне воздействия минеральной воды месторождения «Комсомольское».

Материалы и методы исследования. Все эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах-самцах весом 200–250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария, в пластиковые клетки по 7 животных в каждой, крысы имели свободный доступ к пище и воде. Эксперименты выполняли в соответствии с этическими принципами гуманизации экспериментов на животных, сформулированными Европейским научным фондом (2000 г.).

Предварительно крысы были разделены на 2 группы: контрольную и опытную. Опытная группа в течение 7 дней в качестве питья получала минеральную воду месторождения «Комсомольское» (Республика Калмыкия) общей минерализацией 0,9 г/л (столовое разведение), контрольная группа – обычную водопроводную воду. Количество животных в каждой группе составило 10 особей.

О скорости спонтанного ПОЛ судили по количеству (нмоль/л) образующегося малонового диальдегида (МДА) в крови и гомогенатах печени и желудка, определяемого по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ (1977) [14]. МДА образует с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) окрашенный в розовый цвет триметиновый комплекс, при этом интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна концентрации ТБК-продуктов. Измерение экстинкции всех проб производили на спектрофотометре «Beckman Coulter DU-800» («Beckman Coulter, Inc.», США) при 532 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Активность каталазы в крови (сыворотке и эритроцитарной массе) определяли по методу М.А. Королюка (1988) [9]. Реакция запускается добавлением 0,1 мл плазмы крови или гомогената ткани (100 мг ткани на 1 мл трис-НСI-буфера, 0,05 М, рН 7,8) к 2 мл 0,03 % раствора перекиси водорода. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре «Beckman Coulter DU-800» при длине волны 410 нм. Каталазную активность рассчитывали по формуле:

$$E = (A_x - A_0) \times V \times t \times K ,$$

где E – активность каталазы (в нкат/л); A_x и A_0 – экстинкция холостой и опытной проб; V – объем вносимой пробы (0,1 мл); t – время инкубации (600 с); K – коэффициент миллимолярной экстинкции перекиси водорода ($22,2 \times 10^3 \text{ ммоль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$).

Активность СОД в сыворотке крови определяли по методу С. Чевари и соавторов (1985) [16], который основан на способности СОД конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анионы. Измерения оптической плотности производили на спектрофотометре «Beckman Coulter DU-800» при длине волны 540 нм. Расчет активности СОД (в процентах блокирования) производили по формуле:

$$\% \text{ блокирования} = \frac{E_0 - E_{\text{пр}}}{E_0} \times 100\% ,$$

где E_0 – экстинкция реакционной смеси в отсутствии СОД (нулевой пробы); $E_{\text{пр}}$ – экстинкция исследуемой пробы в состоянии равновесия.

Уровень церулоплазмينا – основного медь-протеида крови – определяли по ускоренной методике Э.В. Тен (1981) [15]. Метод основан на реакции окисления парафенилендиамина. Экстинкцию раствора измеряли на спектрофотометре «Beckman Coulter DU-800» при длине волны 440 нм. Активность церулоплазмينا определяли в единицах оптической плотности.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с помощью LSD-теста пакета прикладных программ Statistica 13.0 (модифицированный t-критерий Стьюдента) (StatSoft, Россия) для нормально распределенных данных. Данные по каждому показателю представляли в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Минеральная вода месторождения «Комсомольское», сбор которой производили 10 сентября 2018 г., по химическому составу характеризуется как вода хлоридно-натриево-кальциевая, слабокислой реакции ($\text{pH} = 6,19$). По температурной категории относится к холодным водам. По органолептическим характеристикам исследуемая вода прозрачная, представляет собой бесцветную жидкость без запаха, солоноватую на вкус. Наличие токсических веществ: группы азота (нитраты – нитриты – ионы аммония) не превышает норм, указанных в ГОСТ Р 54316-2011 «Воды минеральные природные питьевые». Жесткость воды составила 52,55 ммоль/л.

При изучении показателей свободно-радикального гомеостаза были получены следующие результаты.

Печень. Наиболее значимые изменения МДА обнаруживались в печени, что связано с широким набором ферментных систем в гепатоцитах (до 90 % всех лизосомальных ферментных систем). Так, в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ его концентрация в гомогенате печени у животных контрольной группы в среднем составила $1,26 \pm 0,27$; $9,6 \pm 1,2$ и $107,6 \pm 10,4$ нмоль/л, соответственно. После 7-дневного поения животных опытной группы минеральной водой содержание МДА в печени незначительно (не установлено достоверных отличий по сравнению с контролем) изменилось по сравнению с соответствующими показателями у крыс контрольной группы и составило $1,5 \pm 0,08$, $7,9 \pm 0,2$ и $123,7 \pm 2,1$ нмоль/л, соответственно (рис. 1).

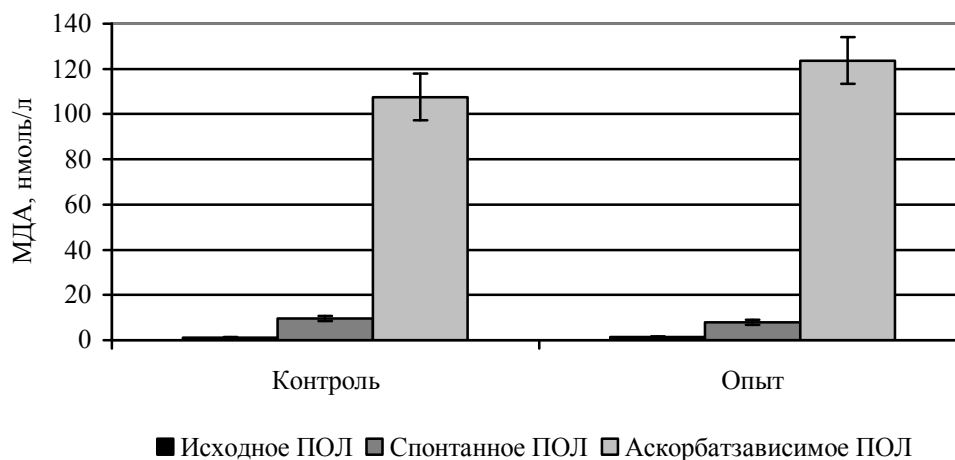


Рис. 1. Сравнение показателей МДА у животных контрольной и опытной групп в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ в гомогенатах печени

Кровь. По сравнению с контрольными животными у крыс, получавших в качестве питья воду месторождения «Комсомольское», наблюдались значительно более низкие показатели ПОЛ: на 34 % снизился уровень МДА в случае спонтанного ПОЛ ($20,6 \pm 3,9$ нмоль/л в контроле и $13,6 \pm 2,3$ нмоль/л в опыте) и на 61 % – при аскорбатзависимом ПОЛ ($30,5 \pm 2,9$ нмоль/л в контроле и $11,9 \pm 1,3$ в опыте, $p = 0,0046$) (рис. 2).

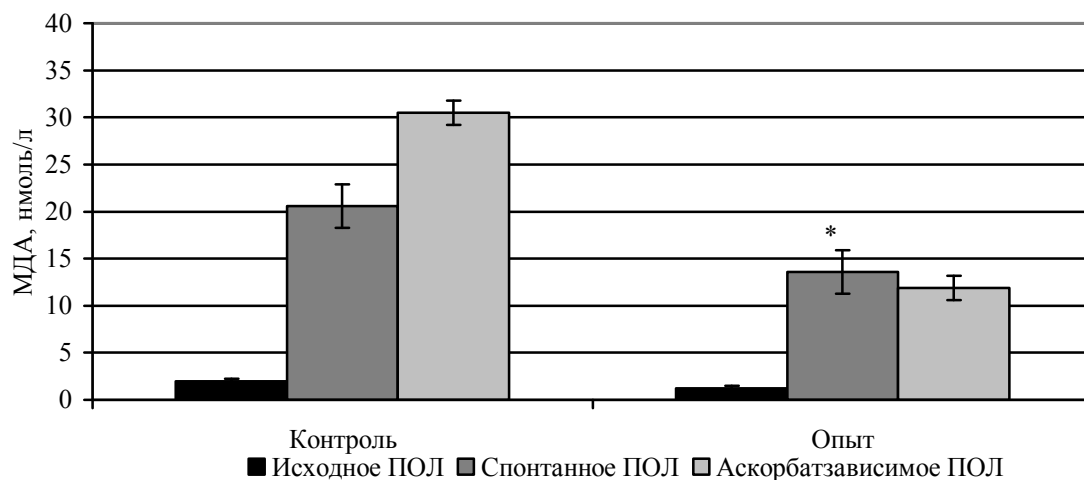


Рис. 2. Сравнение показателей МДА в крови у животных контрольной и опытной групп в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ (* – $p < 0,05$ к норме)

Таким образом, в отличие от результатов, полученных в отношении динамики МДА в гомогенатах печени контрольных и опытных животных при спонтанном и неферментативном (аскорбатзависимом) ПОЛ, где значения МДА были практически сопоставимы с контрольными или несколько их превышали, в крови наблюдалось значимое уменьшение концентрации ТБК-продуктов у опытных животных под действием минеральных вод, что, возможно, свидетельствует о повышении активности звеньев антиоксидантной цепи в крови.

Желудок. Значения МДА в гомогенатах желудка были значительно ниже по сравнению с печенью, однако имели схожую динамику (рис. 3).

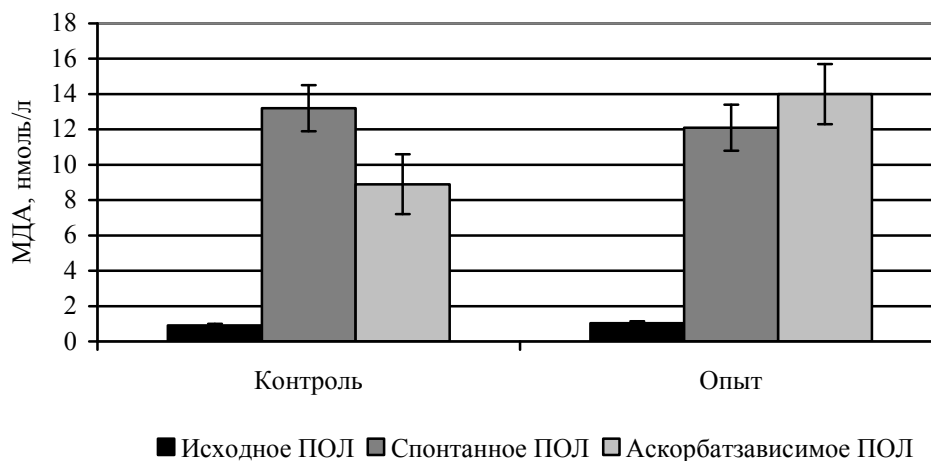


Рис. 3. Сравнение показателей МДА у животных контрольной и опытной групп в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ в гомогенатах желудка

Так, в желудке контрольных животных уровень МДА в случае спонтанного ПОЛ, вызванного добавлением в образцы дистиллированной воды, составил $13,2 \pm 1,9$ нмоль/л, при аскорбатзависимом ПОЛ – $8,9 \pm 1,7$ нмоль/л. Характерной динамики повышения уровня МДА при добавлении аскорбиновой кислоты, наиболее заметной в случае образцов печени и в меньшей степени крови, в отношении тканей желудка обнаружено не было. У опытных животных на фоне потребления минеральной воды месторождения «Комсомольское» наблюдалась тенденция к повышению уровня МДА при неферментативном ПОЛ – уровень МДА в гомогенатах желудка превышал значения контроля на 55 %

и составил $14,0 \pm 1,3$ нмоль/л. Однако достоверной значимости между сравниваемыми результатами обнаружено не было.

Уменьшение продукции ТБК-продуктов (МДА) в крови могло быть вызвано активацией элементов антиоксидантной защиты. В связи с этим в сыворотке крови контрольных и опытных животных была измерена активность таких ферментов антиоксидантной системы, как каталаза, СОД и церулоплазмин.

У животных контрольной группы (интактная норма) активность каталазы в крови составила: в сыворотке – $45,85 \pm 4,3$ нкат/л; в эритроцитарной массе – $11,025 \pm 0,9$ нкат/л. У животных опытной группы, получавших в качестве питья минеральную воду месторождения «Комсомольское» в столовом разведении, активность сывороточной каталазы по сравнению с контролем практически не изменилась и составила в среднем $45,7 \pm 8,6$ нкат/л. Значимые изменения ($p = 0,021$) обнаруживались в отношении эритроцитарной каталазы – ее активность у опытных животных превышала аналогичную в контроле в 4,4 раза и составила $48,5 \pm 10,8$ нкат/л (рис. 4).

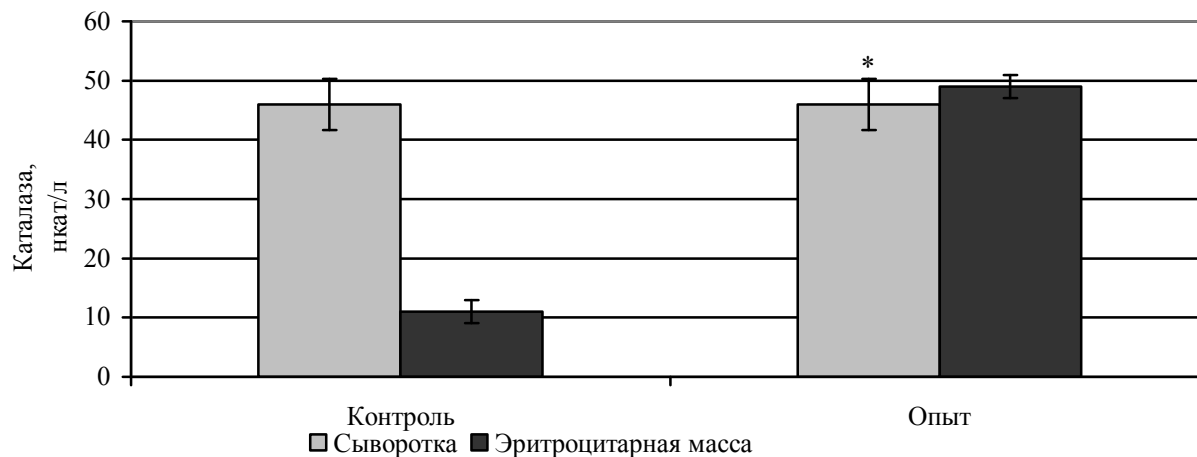


Рис. 4. Сравнение показателей уровня каталазы в крови у животных (сыворотка и эритроцитарная масса) контрольной и опытной групп (* – $p < 0,05$ к норме)

В отношении активности СОД, измеряемой в процентах блокирования, были получены следующие результаты. В контрольной группе животных она составила $11,6 \pm 2,2$ %, тогда как в опытной группе – $13,6 \pm 2,7$ %. Значимых отличий между этими сравниваемыми показателями обнаружено не было (рис. 5).

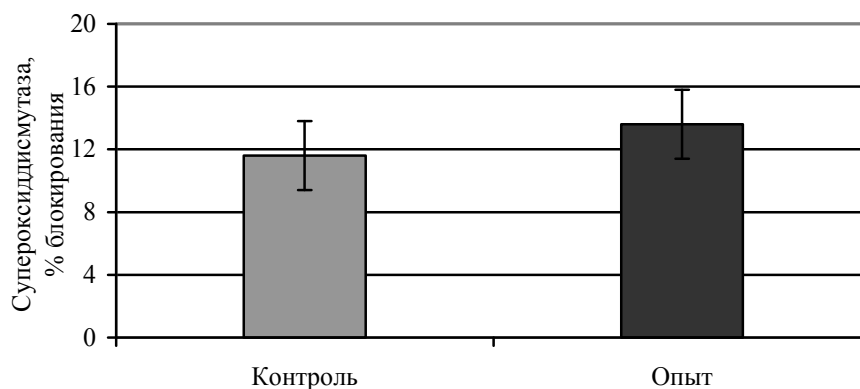


Рис. 5. Сравнение показателей активности супероксиддисмутазы (в % блокирования) в крови у животных контрольной и опытной групп

Уровень церулоплазмينا (в единицах оптической плотности, А) в сыворотке крови контрольных животных составил в среднем $0,47 \pm 0,05$ А, у животных опытной группы – $0,35 \pm 0,08$ А (рис. 6). Значимых сдвигов его концентрации на фоне приема минеральных вод также не зафиксировано.

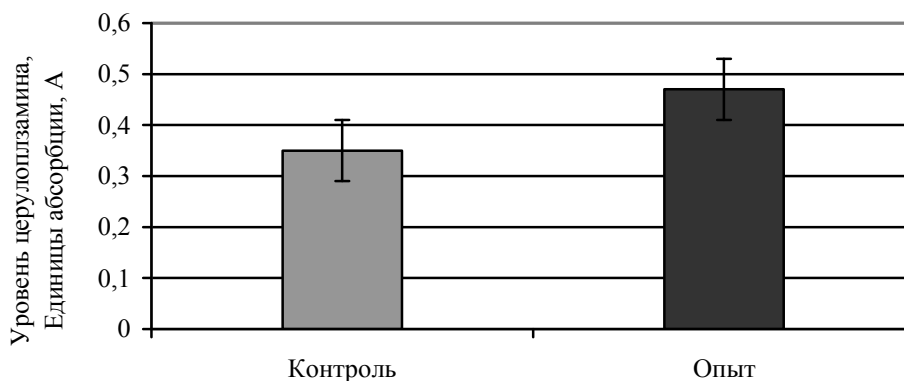


Рис. 6. Сравнение показателей активности церулоплазмينا (в единицах абсорбции) в крови у животных контрольной и опытной групп

Заключение. По итогам исследования можно сделать вывод о разнонаправленном действии минеральной воды месторождения «Комсомольское» на различные звенья свободно-радикального гомеостаза в печени, крови и желудке животных. Желудок животных как объект исследования был выбран не случайно, так как изучаемая минеральная вода активно используется местным населением для лечения заболеваний гастроэнтерологического профиля. Для выяснения механизмов, лежащих в основе реализации протекторного эффекта минеральной воды в отношении слизистой оболочки желудка, и было проведено данное исследование.

Известно, что в основе развития любой патологии лежит истощение адаптационного потенциала клетки [13]. Вопросы перехода защитно-приспособительной реакции организма в стадию напряжения и истощения адаптационного потенциала по-прежнему являются одной из важнейших проблем гастроэнтерологии. Для их успешного решения необходимо выяснение клеточных механизмов, которые свидетельствуют о формировании патологической реактивности клетки. Поэтому одним из эффективных способов профилактики воспалительной патологии органов желудочно-кишечного тракта в настоящее время является использование антиоксидантов, так как уже на ранней стадии развития адаптации происходит мобилизация ингибиторов свободнорадикальных процессов в клетке, вследствие чего может возникнуть их дефицит и сдвиг клеточного гомеостаза, приводящего к избыточному накоплению в клетке реактивных продуктов перекисного окисления липидов [6, 7].

В литературе в достаточном объеме имеются данные, которые позволяют судить о том, что различные бальнеологические факторы оказывают свое лечебное действие, восстанавливая гед-ох гомеостаз клетки [11, 12, 17]. В значительной степени эти работы касаются изучения лечебных свойств пелоидов и минеральных вод при различных воспалительных заболеваниях опорно-двигательной системы и болезней органов желудочно-кишечного тракта [3, 8, 10, 18, 20, 25]. В данном исследовании было показано, что минеральная вода месторождения «Комсомольское» влияет на различные звенья свободно-радикального гомеостаза: с одной стороны, в значительной степени препятствует избыточному образованию ТБК-продуктов (МДА) в крови при спонтанном и аскорбатзависимом перекисном окислении липидов, с другой – более чем в 4 раза повышает активность эритроцитарной каталазы, не особенно влияя на другие ферменты антиоксидантной защиты клетки. Некоторое повышение уровня малонового диальдегида в печени и желудке у опытных животных было незначительным и статистически не значимым.

Список литературы

1. Абушинова, Н. Н. Перспективы использования питьевой минеральной воды Кетченеровского месторождения (скважина 249/157) в качестве средства первичной профилактики заболеваний / Н. Н. Абушинова, С. Е. Бадмаева, М. М. Сангаджиев, А. А. Эльбикова // *Естественные науки*. – 2015. – № 2 (51). – С. 47–51.
2. Абушинова, Н. Н. Экология и геологическая история формирования лечебных грязей озер Кумо-Манычской впадины, перспективы их использования / Н. Н. Абушинова, В. Г. Лазарева, В. И. Бамбева, Г. Е. Самонина, В. К. Фролков // *Геоэкология, инженерная геология, гидрогеология, геоэкология*. – 2006. – № 4. – С. 360–364.
3. Бадретдинова, Л. М. Микроэкологический статус и антиоксидантный биопотенциал у больных остеоартрозом до и после санаторно-курортного лечения / Л. М. Бадретдинова, Р. Р. Бадретдинов, Б. А. Шендеров, А. В. Шакула // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 109–114.

4. Воробьева, А. А. Острофазовые белки лактоферрин и церулоплазмин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А. А. Воробьева, А. А. Демидов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 3 (23). – С. 62–65.
5. Воронков, А. В. Оценка респирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза / А. В. Воронков, Д. И. Поздняков, С. А. Нигарян, Е. И. Хури, К. А. Мирошниченко, А. В. Сосновская, Е. А. Олохова // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 20–31.
6. Дружина, Н. А. Влияние минеральных вод Лучинского месторождения на окислительный метаболизм организма / Н. А. Дружина, В. М. Шестопапов, А. Ю. Моисеев, Н. К. Родионова, Е. Б. Ганжа, Л. И. Маковецкая, Н. П. Моисеева // Химия и технология воды. – 2012. – Т. 34, № 4. – С. 345–355.
7. Ефименко, Н. В. Специфические изменения активности антиоксидантной системы крови под влиянием курсового применения модифицированной наночастицами селена минеральной воды пятигорского источника в эксперименте / Н. В. Ефименко, А. В. Абрамцова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 116–120.
8. Иванов, Е. М. Бальнеотерапия заболеваний желудочно-кишечного тракта минеральными водами Дальнего Востока / Е. М. Иванов, В. В. Кнышова, А. Д. Беляев, П. Ф. Кику // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2000. – Вып. 6. – С. 34–40.
9. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
10. Мосина, Л. В. Особенности стрессовых эрозивно-язвенных повреждений желудка и тонкой кишки / Л. В. Мосина, Л. В. Матвеева, Е. А. Митина, А. Е. Гераскин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 12. – С. 49–54.
11. Осипов, Ю. С. Слабосульфидные минеральные воды в медицинской реабилитации больных с токсическими поражениями печени на санаторно-курортном этапе / Ю. С. Осипов, А. Г. Пак, Н. А. Токарева // Курортная медицина. – 2013. – № 1. – С. 39–41.
12. Осипов, Ю. С. Хеликобактерный антральный гастрит на этапе курортного лечения / Ю. С. Осипов, Т. П. Жигунова, А. Х. Эбзеев, А. Г. Пак // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – № 3. – С. 77–81.
13. Соколова, Г. Н. Иммунный механизм в пато- и саногенезе при язвенной болезни желудка у лиц среднего и пожилого возраста / Г. Н. Соколова, Т. М. Царегородцева, Е. В. Ткаченко, Т. И. Серова // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 34–40.
14. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
15. Тен, Э. В. Экспресс-метод для определения активности церулоплазмينا в сыворотке крови / Э. В. Тен // Лабораторное дело. – 1981. – № 6. – С. 334–335.
16. Чевари, С. Роль СОД в окислительных процессах клетки и метод ее определения в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Сеней // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 578–581.
17. Филимонов, Р. М. К механизму действия питьевых минеральных вод в тонкой кишке / Р. М. Филимонов, М. Ю. Герасименко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 11–14.
18. Benedetti, S. Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies / S. Benedetti, C. Canino, G. Tonti, V. Medda, P. Calcaterra, G. Nappi, F. Salaffi, F. Canestrari // Clinical biochemistry. – 2010. – Vol. 43, № 4. – P. 973–978.
19. Chen, H. Anti-oxidative, anti-secretory and anti-inflammatory activities of the extract from the root bark of *Lycium chinense* (Cortex *Lycii*) against gastric ulcer in mice / H. Chen, O. J. Olatunji, Y. Zhou // Journal of natural medicines. 2016. – Vol. 70, № 3. – P. 610–619.
20. Fioravanti, A. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? / A. Fioravanti, L. Cantarini, G. M. Guidelli, M. Galeazzi // Rheumatology International. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 1–8.
21. 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 // International journal of molecular sciences. – 2015. – Vol. 16 (11). – P. 26087–26124.
22. Li, W. Anti-ulcerogenic effect of cavidine against ethanol-induced acute gastric ulcer in mice and possible underlying mechanism / W. Li, X. Wang, H. Zhang, Z. He, W. Zhi, F. Liu, Y. Wang, X. Niu // International Immunopharmacology. – 2016. – Vol. 38. – P. 450–459.
23. Matz, H. Balneotherapy in dermatology / H. Matz, E. Orion, R. Wolf // Dermatologic therapy. – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 132–140.
24. van Rensburg, C. E. J. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review / C. E. J. van Rensburg // Phytotherapy Research. – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 791–795.
25. Zhang, Y. J. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases / Y. J. Zhang, R. Y. Gan, S. Li, Y. Zhou, A. N. Li, D. P. Xu, H. B. Li // Molecules. – 2015. – Vol. 20, № 12. – P. 21138–21156.

References

1. Abushinova N. N., Badmayeva S. E., Sangadzhiev M. M., El'bikova A. A. Perspektivy ispol'zovaniya pit'yevoy mineral'noy vody Ketchenerovskogo mestorozhdeniya (skvazhina 249/157) v kachestve sredstva pervichnoy profilaktiki zabolevaniy [The possibility of drinking mineral water of Ketchenerovskoe field (hole No. 249/157) as a means of primary prevention of diseases]. *Estestvennyye nauki [Natural Sciences]*, 2015, no. 2 (51), pp. 47–51.
2. Abushinova N. N., Lazareva V. G., Bambeyeva V. I., Samonina G. E., Frolkov V. K. Ekologiya i geologicheskaya istoriya formirovaniya lechebnykh gryazey ozer Kumo-Manychskoy vpadiny, perspektivy ikh ispol'zovaniya [Ecology and geological history of therapeutic mud formation in the Kumo-Manych depression lakes and the prospects in their use]. *Geoekologiya, inzhenernaya geologiya, gidrogeologiya, geokriologiya [Environmental Geoscience Journal. Engineering Geology, Hydrogeology, Geocryology]*, 2006, no. 4, pp. 360–364.
3. Badretdinova L. M., Badretdinov R. R., Shenderov B. A., Shakula A. V. Mikroekologicheskiy status i antioksidantnyy biopotentsial u bol'nykh osteoartrozom do i posle sanatorno-kurortnogo lecheniya [Colon microecological status and blood antioxidative biopotential, free radicals level in osteoarthritis patients before and after sanatorium and spa treatment]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Bashkortostan Medical Journal]*, 2010, vol. 5, no. 4, pp. 109–114.
4. Vorob'yeva A. A., Demidov A. A. Ostrofazovyye belki laktoferrin i tseruloplazmin pri yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Acute phase proteins lactoferrin and ceruloplasmin in ulcer disease of stomach and duodenum]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of Volgograd State Medical University]*, 2007, no. 3 (23), pp. 62–65.
5. Voronkov A. V., Pozdnyakov D. I., Nigaryan S. A., Khuri E. I., Miroshnichenko K. A., Sosnovskaya A. V., Olokhova E. A. Otsenka respirometricheskoy funktsii mitokhondriy v usloviyakh patologiy razlichnogo geneza [Evaluation of the respirometric function of mitochondria under conditions of pathologies of various genesis]. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology]*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 20–31.
6. Druzhina N. A., Shestopalov V. M., Moiseyev A. YU., Rodionova N. K., Ganzha E. B., Makovetskaya L. I., Moiseyeva N. P. Vliyaniye mineral'nykh vod Luchinetskogo mestorozhdeniya na oksislitel'nyy metabolizm organizma [Influence of the mineral waters of the Luchinetsky deposit on the oxidative metabolism of the body]. *Khimiya i tekhnologiya vody [Journal of Water Chemistry and Technology]*, 2012, vol. 34, no. 4, pp. 345–355.
7. Efimenko N. V., Abramtsova A. V. Spetsificheskiye izmeneniya aktivnosti antioksidantnoy sistemy krovi pod vliyaniem kursovogo primeneniya modifitsirovannoy nanochastitsami selena mineral'noy vody pyatigorskogo istochnika v eksperimente [The specific changes in the activity of the antioxidative system of blood under the influence of courses of treatment with the use of mineral water from the Pyatigorsk source modified by nano-scale particles of selenium (an experimental study)]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya [Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation]*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 116–120.
8. Ivanov E. M., Knyshova V. V., Belyaev A. D., Kiku P. F. Bal'neoterapiya zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta mineral'nymi vodami Dal'nego Vostoka [Balneotherapy of gastrointestinal tract disorders by mineral waters of Far East]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration]*, 2000, no. 6, pp. 34–40.
9. Korolyuk M. A., Ivanova, L. I., Mayorova I. G., Tokarev, V. E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determination of catalase activity]. *Laboratornoe delo [Laboratory work]*, 1988, no. 1, pp. 16–19.
10. Mosina L. V., Matveeva L. V., Mitina E. A., Geras'kin A. E. Osobennosti stressovykh erozivno-yazvennykh povrezhdeniy zheludka i tonkoy kishki [Peculiarities of stress erosive ulcerous injuries of stomach and small intestine]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*, 2011, no. 12, pp. 49–54.
11. Osipov Yu. S., Pak A. G., Tokareva N. A. Slabosul'fidnyye mineral'nyye vody v meditsinskoy reabilitatsii bol'nykh s toksicheskimi porazheniyami pecheni na sanatorno-kurortnom etape [Low-sulfide mineral waters in the rehabilitation of patients with toxic liver lesions at sanatoria and resort stage]. *Kurortnaya meditsina [Resort Medicine]*, 2013, no. 1, pp. 39–41.
12. Osipov Yu. S., Zhigunova T. P., Ebzeyev A. Kh., Pak A. G. Khelikobakternyy antral'nyy gastrit na etape kurortnogo lecheniya [*Helicobacter pylori* antral gastritis on spa treatment level]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii [Medical Herald of the South of Russia]*, 2012, no. 3, pp. 77–81.
13. Sokolova G. N., Tsaregorodtseva T. M., Tkachenko E. V., Serova T. I. Immunnyy mekhanizm v pato- i sanogeneze pri yazvennoy bolezni zheludka u lits srednego i pozhilogo vozrasta [Immune mechanism in the patho- and sanogenesis of stomach ulcer of aged patients]. *Klinicheskaya gerontologiya [Clinical Gerontology]*, 2006, vol. 12, no. 1, pp. 34–40.
14. Stal'naya I. D., Garishvili, T. G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. *Sovremennyye metody v biokhimii [Modern methods in biochemistry]*. Ed. V. N. Orekhovich, Moscow, Meditsina [Medicine], 1977, pp. 66–68.
15. Ten E. V. Ekspress-metod dlya opredeleniya aktivnosti tseruloplazmina v syvotke krovi [Express method for determining the activity of ceruloplasmin in serum]. *Laboratornoe delo [Laboratory work]*, 1981, no. 6, pp. 334–335.

16. Chevari S., Chaba I., Seney I. Rol' SOD v okislitel'nykh protsessakh kletki i metod ee opredeleniya v biologicheskikh materialakh [The role of SOD in the oxidative processes of the cell and the method for its determination in biological materials]. *Laboratornoe delo* [Laboratory work], 1985, no. 11, pp. 578–581.
17. Filimonov R. M., Gerasimenko M. Yu. K mekhanizmu deystviya pit'yevykh mineral'nykh vod v tonkoy kishke [On the mechanism of action of drinking mineral waters in the small intestines]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya* [Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation], 2016, vol. 15, no. 1, pp. 11–14.
18. Benedetti S., Canino C., Tonti G., Medda V., Calcaterra P., Nappi G., Salaffi F., Canestrari F. Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. *Clin. Biochem.*, 2010, vol. 43, no. 1, pp. 973–978.
19. Chen H., Olatunji O. J., Zhou Y. Anti-oxidative, anti-secretory and anti-inflammatory activities of the extract from the root bark of *Lycium chinense* (Cortex Lycii) against gastric ulcer in mice. *Journal of natural medicines*, 2016, vol. 70, no. 3, pp. 610–619.
20. Fioravanti A., Cantarini L., Guidelli G. M., Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? *Rheumatol. Int.*, 2011, vol. 31, no. 1, pp. 1–8.
21. Li S., Tan H. Y., Wang N., Zhang Z. J., Lao L., Wong C. W., Feng Y. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16 (11), pp. 26087–26124.
22. Li W., Wang X., Zhang H., He Z., Zhi W., Liu F., Wang Y., Niu X. Anti-ulcerogenic effect of cavidine against ethanol-induced acute gastric ulcer in mice and possible underlying mechanism. *International Immunopharmacology*, 2016, vol. 38, pp. 450–459.
23. Matz H., Orion E., Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatologic therapy*, 2003, vol. 16, no. 2, pp. 132–140.
24. van Rensburg C. E. J. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review. *Phytotherapy Research*, 2015, vol. 29, no. 6, pp. 791–795.
25. Zhang Y. J., Gan R. Y., Li S., Zhou Y., Li A. N., Xu D. P., Li H. B. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules*, 2015, vol. 20, no. 12, pp. 21138–21156.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 616-001.34

DOI 10.17021/2019.14.3.66.71

© А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, К.А. Мирошниченко, 2019

ОЦЕНКА ДОЗОЗАВИСИМОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА В УСЛОВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Воронков Андрей Владиславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

Поздняков Дмитрий Игоревич, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-918-756-08-89, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Мирошниченко Кирилл Александрович, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-962-022-04-36, e-mail: k220436@yandex.ru.

Представлены результаты исследования, характеризующие зависимость между дозой и фармакологическим эффектом нового производного пиримидина в условиях смоделированной хронической травматической энцефалопатии у крыс. В качестве препарата сравнения выступал холина альфосцерат. Патологию моделировали путем механического воздействия груза массой 150 г на теменную область черепной коробки крыс в течение 7-дневного периода (однократно в сутки). При этом оценивали изменение концентрации следующих биомаркеров: GFAP, β -амилоид, белок S100B, NSE, с помощью иммуноферментного анализа. Установлено, что введение нового производного пиримидина в дозе 100 мг/кг оказывает наиболее выраженное