

Гепатотропное действие содержащей гуминовые кислоты хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды (экспериментальное исследование)

Н.С. ВЕРИГО, В.С. УЛАШИК

Институт физиологии НАН Беларуси, ул. Академическая, 28, Минск, Республика Беларусь, 220072

The hepatotropic action of sodium chloride and hydrocarbonate mineral water containing humic acids (an experimental study)

N.S. VERIGO, V.S. ULASHCHIK

Institute of Physiology, Belarus National Academy of Sciences, ul. Akademicheskaya, 28, Minsk, Belarus, 220072

В настоящей статье обобщены результаты экспериментальных исследований гепатотропного действия нативной и модифицированной хлоридно-гидрокарбонатной натриевой маломинерализованной минеральной воды с различным содержанием гуминовых кислот. Установлено, что наиболее благоприятные сдвиги после курсового (21 день) воздействия при экспериментальном гепатите вызывает внутренний прием минеральной воды с содержанием гуминовых кислот около 20 мг/дм³. Он сопровождался достоверным улучшением антитоксической функции печени, повышением основного обмена, снижением воспалительных изменений, нормализацией активности печеночных ферментов, повышением белоксинтетической функции, происходящих параллельно положительной динамике со стороны морфологических изменений органа.

Ключевые слова: минеральная вода, гуминовые кислоты, экспериментальный гепатит, протективное действие.

The present article summarizes the results of experimental studies on the hepatotropic action of native and modified low-mineralized sodium chloride and bicarbonate waters differing in the content of humic acids. It was found that the most beneficial changes after a course of 21 day therapy with the use of such mineral waters for the treatment of experimental hepatitis were observed after the application of the water with a humic acid content of roughly 20 g/dm³. Such treatment resulted in the significant improvement of the liver antitoxic function, intensification of basal metabolism, reduction of the inflammatory processes, normalization of the hepatic enzyme activity, and stimulation of proteinsynthetic function in parallel with positive dynamics of the morphological and histochemical characteristics of the liver.

Key words: mineral water, humic acid, experimental hepatitis, protective effect.

Несмотря на обширные сведения, основанные на многочисленных клинических, физиологических, биохимических и экспериментальных исследованиях, вопрос о механизмах и особенностях действия питьевых минеральных вод до сих пор остается не решенным окончательно и требует дальнейшего изучения с использованием современных методов и подходов [1]. В значительной степени такое положение обусловлено огромным разнообразием питьевых минеральных вод, отличающихся минерализацией, химическим составом, содержанием микроэлементов, органических веществ и газов, которые в совокупности и определяют их действие на организм и его системы, прежде всего на органы пищеварения.

Наименее изученными являются минеральные воды, содержащие в своем составе органические вещества. Между тем известно, что они могут оказы-

вать как активирующее или нормализующее, так и неблагоприятное влияние на течение ряда физиологических и патологических процессов в организме. Наибольший интерес для изучения органического вещества как бальнеологического фактора представляют маломинерализованные воды, поскольку содержащемуся в них органическому компоненту может принадлежать значительная роль в их лечебном действии.

В настоящей статье обобщены результаты экспериментальных исследований гепатотропного действия нативной и модифицированной хлоридно-гидрокарбонатной натриевой маломинерализованной минеральной воды с различным содержанием гуминовых кислот.

Сведения об авторах:

Веригο Наталья Станиславовна — н.с. лаб. модуляции функций организма, e-mail: nat_verigo@mail.ru; Улашик Владимир Сергеевич — д.м.н., проф.

Целью исследований являлось определение оптимальной терапевтической концентрации гуминовых кислот в хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воде для внутреннего применения ее при экспериментальном гепатите.

Материал и методы

В работе использовалась водопроводная, нативная и разведенная хлоридно-гидрокарбонатная натриевая невысокой минерализации (1,9—2,05 г/дм³) минеральная вода, применяемая в санатории «Сосны» ОАО «Мозырский НПЗ» (скважина №2). Исследования выполнялись в три этапа: 1-й этап — изучение действия нативной минеральной воды на морфофункциональное состояние печени животных с экспериментальным гепатитом; 2-й этап — те же исследования с минеральной водой, содержащей гуминовые кислоты в примерных концентрациях 20, 40 и 100 мг/дм³; 3-й этап — исследование действия минеральной воды с оптимальным содержанием гуминовых кислот на морфофункциональное состояние печени у животных с экспериментально вызванным гепатитом.

Эксперименты выполнялись на беспородных белых крысах-самцах, содержащихся в стандартных условиях вивария. Экспериментальный гепатит вызывался двукратным введением натошак парацетамолсодержащей суспензии внутрижелудочно, из расчета 1000 мг парацетамола на 1 кг массы тела животного [2]. После развития гепатита (4-й день) животные экспериментальных групп получали ежедневно с помощью зонда с оливой на конце внутрижелудочно дважды в день по 2 мл исследуемой минеральной воды в течение 14 и 21 дней. Животные этих групп имели также свободный доступ к питьевой водопроводной воде. Контрольные группы — животные с экспериментальным гепатитом, которые в течение всего эксперимента получали питьевую водопроводную воду. Интактные животные — это здоровые животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария и получавшие питьевую водопроводную воду.

У животных с гепатитом после 14 и 21 дней поения и в фазе последствий (35-й день), а также у интактных животных проводились: а) измерение показателей основного обмена с помощью метода непрямой калориметрии; б) исследование антиоксидантной функции печени по продолжительности тиопенталового сна при внутривенном введении тиопентал-натрия в экспериментально подобранной дозе 40 мг на 1 кг массы тела; в) биохимическое исследование крови; г) оценка индекса массы печени, а также средних значений абсолютных величин массы тела животных (в г) и массы печени (в мг); д) комплекс морфологических методов (световая и электронная микроскопия, гистохимическое исследова-

ние ферментов). Методы исследований описаны в ранее опубликованных работах [3, 4]. Все эксперименты выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Origin Pro 7.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки — $\bar{X} \pm S\bar{x}$. Достоверность полученных результатов оценивалась по *t*-критерию Стьюдента; различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В выполненных на 1-м этапе исследованиях установлено, что курсовой внутренний прием нативной гидрокарбонатно-хлоридной натриевой слабоминерализованной (М 1,9 г/дм³) с повышенным содержанием гуминовых кислот (278,2 мг/дм³) минеральной воды не оказывал благоприятного влияния на состояние печени у крыс с экспериментальным гепатитом. Наблюдаемые при экспериментальном гепатите воспалительные изменения в ткани печени (расширение центральных вен и синусоидов со стазом эритроцитов, лимфоцитов и макрофагов, приводящее к сужению просвета синусоидов и нарушению кровотока; выраженная инфильтрация клетками лейкоцитарного ряда по ходу печеночных сосудов и в междольковой соединительной ткани; нарушение балочно-радиального строения в центре печеночных долек; вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер в некоторых гепатоцитах как отражение деструктивных изменений) не претерпевали существенных положительных изменений при приеме исследуемой минеральной воды.

На ультраструктурном уровне в печени крыс как контрольной, так и экспериментальной (получавших минеральную воду) групп выявлялись нарушения со стороны ядерного аппарата клеток, гиперплазия и полиморфизм митохондрий; гиперплазия и расширение гранулярной эндоплазматической сети с формированием вакуолей и потерей рибосом. Наблюдаемые изменения гепатоцитов являлись свидетельством повреждения белоксинтезирующего и энергетического аппаратов клеток печени. Таким образом, в экспериментальной группе положительных изменений структурно-функциональной организации печени и снижения выраженности нарушений ультраструктурного строения гепатоцитов не было выявлено. Также при приеме исследуемой минеральной воды отмечалось уменьшение содержания альбуминов во все сроки исследования и снижение уровня общего белка после 14 дней поения и в фазе последствий, что может расцениваться

ся как угнетение протеосинтетической функции печени. Параллельно наблюдалось повышение уровня билирубина после 21-го дня поения и в фазе последствия и достоверное увеличение аланинаминотрансферазы (АлАТ) в фазе последствия минеральной воды с повышенным содержанием гуминовых кислот ($278,2 \text{ мг/дм}^3$) [3–5].

Поскольку в исследуемой минеральной воде имеется высокое содержание биологически активных веществ, а именно гуминовых кислот, то правомочно предположить, что неблагоприятный характер влияния ее курсового приема на отдельные показатели печени обусловлен их высоким уровнем. В связи с этим на 2-м этапе было проведено пилотное исследование с двойным разведением (питьевой и минеральной водами) исследуемой воды до концентрации гуминовых кислот в ней около 100, 40 и 20 мг/дм^3 . Отмечено, что наиболее благоприятные сдвиги после курсового (21 день) воздействия при экспериментальном гепатите вызывает внутренний прием минеральной воды с содержанием гуминовых кислот около 20 мг/дм^3 . Он сопровождался (по сравнению с контролем) достоверным улучшением антитоксической функции печени, повышением основного обмена, снижением воспалительных изменений, нормализацией активности печеночных ферментов (АлАТ, аспаратаминотрансфераза — АсАТ, щелочная фосфатаза — ЩФ, лактатдегидрогеназа — ЛДГ), повышением белоксинтетической функции (увеличение содержания общего белка и альбумина), происходящих параллельно положительной динамике со стороны морфологических изменений органа. Указанные сдвиги были наиболее выражены на 21-й день поения животных и в фазе последствия минеральной воды [6]. Полученные результаты обосновали необходимость проведения 3-го этапа исследований, посвященных более углубленному изучению в динамике действия питьевого применения маломинерализованной ($M 2,05 \text{ г/дм}^3$) минеральной воды с оптимизированным содержанием гуминовых кислот ($21,5 \text{ мг/дм}^3$) у крыс с экспериментальным парацетамоловым гепатитом. Его результаты наиболее детально изложены в настоящей статье.

При регистрации уровня потребления кислорода у экспериментальных животных отмечалось увеличение данного показателя с $205,54 \pm 7,26 \text{ мл/ч}$ перед началом поения до $218,58 \pm 5,91 \text{ мл/ч}$ на 14-е сутки приема минеральной воды, дальнейший рост до $236,35 \pm 9,29 \text{ мл/ч}$ на 21-е сутки поения и его достоверное ($p < 0,05$) возрастание до $259,15 \pm 6,72 \text{ мл/ч}$ в фазе последствия минеральной воды. В контрольной группе животных с гепатитом без воздействия уровень потребления кислорода также имел тенденцию к возрастанию на 14-е сутки развития патологического процесса с $218,44 \pm 5,69$ до $228,06 \pm 5,31 \text{ мл/ч}$, на 21-е сутки протекания гепатита он уменьшился

до $221,35 \pm 4,24 \text{ мл/ч}$ с дальнейшим незначительным увеличением до $230,69 \pm 6,13 \text{ мл/ч}$ на 35-е сутки гепатита. Выделение углекислого газа у животных с гепатитом в сравнении с первоначальным уровнем ($178,13 \pm 5,92 \text{ мл/ч}$) после 14-дневного поения практически не изменилось ($179,91 \pm 5,14 \text{ мл/ч}$), но в дальнейшем отмечалось его достоверное увеличение как после 21-дневного курса поения до $212,41 \pm 8,19 \text{ мл/ч}$, так и, особенно, в фазе последствия минеральной воды ($240,24 \pm 5,29 \text{ мл/ч}$). У животных контрольной группы выделение углекислого газа снижалось с исходного уровня $198,99 \pm 5,92 \text{ мл/ч}$ до $191,29 \pm 4,97 \text{ мл/ч}$ на 14-е сутки развития гепатита и до $173,72 \pm 3,82 \text{ мл/ч}$ на 21-е сутки наблюдения, но на 35-е сутки оно возрастало до $217,66 \pm 7,45 \text{ мл/ч}$. При анализе теплопродукции у животных экспериментальной группы также наблюдалось постоянное увеличение ее уровня с $0,99 \pm 0,03 \text{ ккал/ч}$ перед поением до $1,05 \pm 0,03 \text{ ккал/ч}$ на 14-е сутки введения минеральной воды, до $1,16 \pm 0,05 \text{ ккал/ч}$ на 21-е сутки поения и дальнейшего возрастания этого показателя до $1,28 \pm 0,03 \text{ ккал/ч}$ в фазе последствия минеральной воды. У животных с гепатитом без внутреннего приема минеральной воды уровень теплопродукции с исходного ($1,08 \pm 0,03 \text{ ккал/ч}$) увеличился до $1,11 \pm 0,03 \text{ ккал/ч}$ на 14-е сутки наблюдения, затем наблюдалось его снижение до $1,05 \pm 0,02 \text{ ккал/ч}$ на 21-е сутки с дальнейшим возрастанием до $1,16 \pm 0,03 \text{ ккал/ч}$ на 35-е сутки наблюдения. Следует отметить, что в результате приема исследуемой минеральной воды регистрируемые показатели у экспериментальных животных достоверно увеличиваются, в конечном итоге достигая уровня основного обмена здоровых животных, у которых потребление кислорода составило $247,98 \pm 5,19 \text{ мл/ч}$, выделение углекислого газа регистрировалось на уровне $227,24 \pm 5,75 \text{ мл/ч}$, уровень теплопродукции равнялся $1,20 \pm 0,03 \text{ ккал/ч}$.

Параллельно улучшению основного обмена у экспериментальных животных отмечено достоверное уменьшение продолжительности наркотического сна во все сроки поения минеральной водой (табл. 1), свидетельствующее о восстановлении у них антитоксической функции печени. Этот эффект, по-видимому, является следствием индукции цитохром Р-450-зависимой монооксигеназной системы гепатоцитов, ответственной за данную функцию [7].

Нами также установлено положительное влияние курсового приема минеральной воды с концентрацией гуминовых кислот $21,5 \text{ мг/дм}^3$ на показатели функционального состояния печени крыс с экспериментальным парацетамоловым гепатитом, выражающееся: а) в уменьшении активности ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ЛДГ), отражающих степень выраженности некробиотических и холестатических процессов в гепатоцитах; б) снижении в плазме

Таблица 1. Изменение продолжительности наркотического сна (в ч) у крыс с гепатитом ($\bar{X} \pm S\bar{X}$) при курсовом поении минеральной и водопроводной водой

Срок наблюдения	Группа наблюдения (<i>n</i> — количество животных)	
	Контроль (водопроводная вода)	Эксперимент (минеральная вода)
Исходные данные (после создания модели)	72,5±5,25 (<i>n</i> =12)	70,08±4,14 (<i>n</i> =13)
14-е сутки	59,83±4,81 (<i>n</i> =12)	48,38±2,98* (<i>n</i> =13)
Исходные данные	62,54±3,17 (<i>n</i> =13)	66,0±3,61 (<i>n</i> =14)
21-е сутки	65,62±2,45 (<i>n</i> =13)	43,86±2,89* (<i>n</i> =14)
Исходные данные	67,5±3,84 (<i>n</i> =14)	73,5±5,34 (<i>n</i> =14)
35-е сутки	55,57±3,12 (<i>n</i> =14)	45,79±2,38* (<i>n</i> =14)
Интактные животные	30±2,4 (<i>n</i> =15)	

Примечание. * — различия данных контрольной и экспериментальной групп статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2. Биохимические показатели плазмы крови у крыс ($\bar{X} \pm S\bar{X}$) в различные сроки поения их минеральной водой с концентрацией гуминовых кислот 21,5 мг/дм³

Показатель	Значения исследуемых показателей у животных различных групп							
	Интактные (<i>n</i> =26)	Гепатит, 4-е сутки (<i>n</i> =20)	Гепатит, 14-е сутки (<i>n</i> =13)	Гепатит + МВ, 14-е сутки (<i>n</i> =13)	Гепатит, 21-е сутки (<i>n</i> =14)	Гепатит + МВ, 21-е сутки (<i>n</i> =14)	Гепатит, 35-е сутки (<i>n</i> =14)	Гепатит + МВ, 35-е сутки (<i>n</i> =14)
АлАТ, Ед/л	68,81±2,41	134,55±14,73	47,46±2,39	63,0±3,81*	98,79±2,99	78,64±1,92*	82,0±3,78	62,43±2,01*
АсАТ, Ед/л	106,28±3,75	151,95±11,36	137,08±4,23	116,0±5,26*	144,79±5,11	129,79±1,65*	130,5±3,6	116,92±4,70*
ЩФ, Ед/л	411,54±15,99	697,5±41,56	411,77±31,04	477,85±20,07	541,57±42,63	525,5±45,06	573,2±33,99	444,0±29,45*
ЛДГ, Ед/л	638±36,64	788,08±48,06	1081,54±73,03	885,3±63,7*	870,57±68,90	658,14±31,29*	990,8±53,13	621,07±37,2*
ОБН, мкмоль/л	19,24±0,58	88,52±2,8	59,55±2,26	65,48±1,3*	32,4±2,08	27,98±1,7*	65,44±1,50	32,84±0,60*
ОБ, г/л	62,18±0,85	58,41±0,89	58,49±1,11	64,01±1,4*	63,16±1,10	61,12±0,65	60,08±1,06	59,67±1,09
Альбумин, г/л	29,76±0,46	24,09±0,60	24,56±0,49	27,19±0,56*	23,52±0,50	25,42±0,58*	25,18±0,44	25,92±0,40

Примечание. * — различия данных контрольной и экспериментальной групп статистически достоверны ($p < 0,05$).

крови содержания общего билирубина (ОБН); г) возрастании уровня общего белка (ОБ) и альбуминов, свидетельствующем о восстановлении белоксинтетической функции печени (табл. 2).

Косвенным свидетельством снижения воспалительных и усиления репаративных процессов в печени может служить величина индекса массы органа. По сравнению с животными контрольной группы с гепатитом без лечения индекс имел тенденцию к снижению в середине курса поения и достоверно снижался после окончания курса воздействия (21 день), оставаясь ниже, чем в контрольной группе. В дальнейшем, в фазе последствий минеральной воды, данный показатель практически достигал значений у здоровых животных.

При курсовом применении питьевой минеральной воды с концентрацией гуминовых кислот 21,5 мг/дм³ отмечалось отчетливое уменьшение гемодинамических нарушений, воспалительной полиморфно-клеточной инфильтрации как порталных трактов, так и внутри долек, дистрофических и деструктивных изменений в клетках паренхимы, что свидетельствовало об усилении репаративных про-

цессов и восстановлении гистоархитектоники органа. Полуколичественная оценка этих морфологических изменений приведена в табл. 3.

Под действием разведенной минеральной воды с концентрацией гуминовых кислот около 20 мг/дм³ происходила интенсификация (по данным активности сукцинатдегидрогеназы — СДГ) аэробного окисления глюкозы при одновременном угнетении (по активности ЛДГ) гликолитических процессов у животных с экспериментальным гепатитом, что, по-видимому, указывает на восстановление энергообразующей функции клеток печени (см. рисунок).

Заключение

В ряде исследований отечественных авторов показана целесообразность использования природных физических факторов, в том числе минеральных вод, для профилактики и восстановительного лечения, которые благодаря наличию в своем составе разнообразных макро- и микроэлементов способны модулировать различные центральные и местные регуляторные системы, влиять на структуру и проницае-

Таблица 3. Балльная оценка морфологических изменений печени крыс в условиях курсового действия минеральной воды на фоне экспериментального гепатита

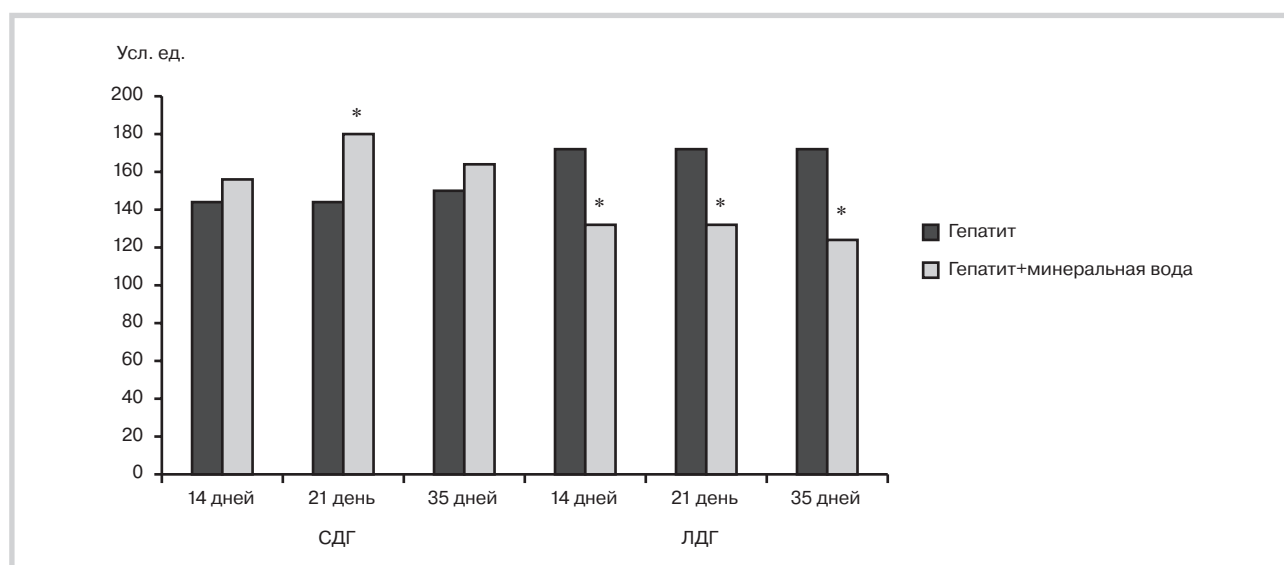
Срок наблюдения	Воспалительная инфильтрация	Изменения гепатоцитов (дистрофия)	Изменения архитектоники печени	Нарушение структуры дольки (радиальность)	Расширение сосудистых структур		
					портальные тракты	синусоиды	центральные вены
Гепатит							
4-е сутки	5	5	4	4	4	5	4
14-е сутки	5	4	4	4	4	5	5
21-е сутки	4	4	4	4	4	2 (1)	2
35-е сутки	3	3	2	2	4	2	4
Гепатит + нативная минеральная вода (278,2 мг/дм ³ гуминовых кислот)							
14-е сутки	5	4	4	2	5	5	2
21-е сутки	4	4	4	4	4	2	2
35-е сутки	3	4	4	2	2	3	2
Гепатит + минеральная вода (21,5 мг/дм ³ гуминовых кислот)							
14-е сутки	4	3	3	3	4	4	4
21-е сутки	3	2	2	2	3	2	2
35-е сутки	2	2	2	2	2	2	2

Примечание. Выраженность признака в баллах: 5 — значительная; 4 — средняя; 3 — умеренная; 2 — частичная или локальная; 1 — незначительная; 0 — отсутствие признака.

мость гистогематических барьеров, повышать адаптационные возможности организма и др. [8—10].

Проведенные нами в динамике исследования курсового приема маломинерализованной минеральной воды с концентрацией в ней гуминовых кислот 21,5 мг/дм³ позволили не только экспериментально подтвердить ее терапевтическую эффективность у животных с гепатитом, но и установить некоторые особенности действия воды на морфофункциональное состояние печени экспериментальных животных, а именно: 1) динамика изменения различных функциональных показателей в процессе курсового применения минеральной воды у

животных с экспериментальным гепатитом носит неодинаковый характер: одни более существенно изменяются после 21 дня ее внутреннего приема, другие — в фазе последействия; 2) наиболее закономерные изменения, постепенно нарастающие с увеличением продолжительности поения животных, отмечаются со стороны морфологии печени; 3) наблюдающиеся у животных с экспериментальным гепатитом положительные изменения в морфофункциональном состоянии печени сохраняются в течение 14 дней после окончания курсового питьевого лечения, а некоторые показатели в периоде последействия даже улучшаются.



Активность ферментов углеводно-энергетического обмена (в усл. ед.) в гепатоцитах крыс после курсового применения минеральной воды с концентрацией гуминовых кислот 21,5 мг/дм³ в разные сроки развития экспериментального гепатита.

* — различия данных контрольной и опытной групп статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

Полученные нами данные свидетельствуют о терапевтическом эффекте исследуемой минеральной воды при экспериментальном парацетамоловом гепатите, реализуемом, по-видимому, в значительной степени благодаря содержащимся в ней гуминовым кислотам. Эти природные биологически активные соединения, как известно, выступают в качестве стимуляторов клеточного дыхания, индукторов и модуляторов ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, оказывая таким образом противовоспалительный эффект и ускоряя регенерацию печеноч-

ных клеток [11, 12]. Полученные данные позволяют рекомендовать данную минеральную воду с установленным оптимальным содержанием гуминовых кислот (20–21,5 мг/дм³) для клинической апробации при заболеваниях гепатобилиарной системы.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.У., Н.В.

Сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста: Н.В.

Редактирование и интерпретация данных: В.У.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Н.Н., Мешков В.В., Каладзе Н.Н., Мосхин К. Традиционные, современные и формирующиеся представления о механизме действия питьевых лечебных минеральных вод (ПЛМВ). *Физиотерапевт.* 2006; 1: 3–24.
2. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. М.: Медицина; 2005.
3. Вериго Н.С., Рыжковская Е.Л., Кузнецова Т.Е., Улащик В.С. Экспериментальное изучение биологического действия минеральной воды с повышенным содержанием гуминовых кислот. *Acta Balneologica.* 2012; 130 (4): 261–6.
4. Вериго Н.С., Рыжковская Е.Л., Кузнецова Т.Е., Улащик В.С. Изменение структурно-функционального состояния печени у крыс с гепатитом под влиянием маломинерализованной минеральной воды с повышенным содержанием гуминовых кислот. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2013; 5: 4–10.
5. Вериго Н.С. Влияние минеральной воды с высоким содержанием гуминовых кислот на основной обмен и функциональное состояние печени у крыс при экспериментальном гепатите. *Новости медико-биологических наук.* 2013; 2: 110–5.
6. Вериго Н.С. Терапевтическое действие минеральной воды с различной концентрацией гуминовых кислот при экспериментальном парацетамоловом гепатите. *Физиотерапевтические чтения — 2013. Инновационные технологии в медицинской реабилитации. Тезисы материалов XIII Международной научно-практической конференции.* 13–14 декабря 2013 г. Киев. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; 2013; 8–11.
7. Danielson P.B. The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. *Curr. Drug Metabol.* 2002; 3 (6): 561–97.
8. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С., Никулина Л.А. Первичная и вторичная профилактика пострadiационных нарушений сперматогенеза крыс при действии питьевых минеральных вод. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* 2001; 5: 33–7.
9. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С., Никулина Л.А., Бобкова А.С., Коровкина Е.Г., Любимова Н.Н. Адаптивные реакции эндокринных клеток семенников крыс при действии питьевых минеральных вод после радиационного облучения. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* 2001; 2: 31–4.
10. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С., Никулина Л.А., Курило Л.Ф. Радиозащитное действие питьевой сульфатной минеральной воды на сперматогенез потомства облученных крыс-самцов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* 2003; 6: 25–8.
11. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н. Анализ фармакологических свойств, механизмов действия и перспектив применения гуминовых веществ в медицине. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2010; 73 (9): 43–8.
12. Steinberg C.E.W., Meinelt T., Timofeyev M.A., Bittner M., Menzel R. Humic Substances (review series). Part 2: Interactions with Organisms. *Env. Sci. Pollut. Res.* 2008; 15 (2): 128–35.

Поступила 25.08.2014