Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2019, Т. 96, №6, с. 37-45 https://doi.org/10.17116/kurort20199606137

Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy= Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury 2019, Vol. 96. no 6, pp. 37-45 https://doi.org/10.17116/kurort20199606137

Изучение метаболических эффектов модифицированной селеном минеральной воды Ессентукского типа в эксперименте

© А.В. АБРАМЦОВА[1, 2], Г.В. САГРАДЯН[1, 2], И.И. ГАЙДАМАКА[3], Д.В. КОМПАНЦЕВ[2], Б.А. ГУСОВА[2], А.А. СТОЛЯРОВ[3], С.А. ПАЧИН[3], Н.К. АХКУБЕКОВА[1], Л.Н. ШВЕДУНОВА[1], Л.Е. СТАРОКОЖКО[3]

[1]Пятигорский научно-исследовательский институт курортологии — филиал ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Пятигорск, Россия;
[2]Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Резюме

Обоснование. Актуальными задачами экспериментальной бальнеологии являются разработка и изучение влияния обогащенных эссенциальными микроэлементами нативных минеральных вод (МВ) с целью улучшения их лечебно-профилактического действия.

Цель исследования — изучение механизмов непосредственного действия курсового приема МВ Ессентукского типа, модифицированных селеном (Ессентуки Новая — МВ1, Ессентуки №4 — МВ2), на здоровых животных.

Материал и методы. Согласно условиям эксперимента, 102 белых самцов крыс методом простой рандомизации распределили в семь групп. Животные 1-й (контроль) группы (n=15) получали только питьевую воду; 2-й (n=13) — нативную МВ1; 3-й (n=13) — нативную МВ2; 4-й (n=15) — МВ1 с селеном (МВ1Se1 3 мкг/кг); 5-й (n=15) — МВ1Se2 (300 мкг/кг); 6-й (n=15) — МВ2Se1; 7-й (n=16) — МВ2Se2.

Результаты. После курсового поения масса тела животных опытных групп достоверно не отличалась от контрольной и определялась в пределах видовой нормы. Жировой состав тела крыс, по данным рентгеновской денситометрии, был ниже контрольных значений только после курсов МВ1Se1, МВ1Se2 и МВ2Se1. В липидном спектре крови крыс разных групп наблюдались различия: коэффициент атерогенности был низким после курсов МВ1, МВ1Se1, МВ1Se2. Содержание глюкозы в крови у крыс увеличилось после поения нативными МВ (F=2,7, p=0,01). После курсов модифицированной селеном МВ содержание глюкозы в крови соответствовало контрольным значениям. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ), содержание гормонов (инсулин, тироксин, дегидроэпиандростерон — ДГЭАС), а также конечных продуктов белкового обмена в крови опытных и контрольной групп животных не различались. Модифицированная селеном Ессентуки №4 изменила направленность функциональных взаимосвязей с отрицательных на положительные между уровнем глюкозы и МПКТ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о различном влиянии курсового поения животных нативными и обогащенными селеном МВ Ессентукского типа. Преимущественное влияние на снижение атерогенных липидов в крови оказали курсы поения МВ Ессентуки Новая (МВ1, МВ1Se1, МВ1Se2). Объем жирового компонента у животных был ниже после курсов модифицированными селеном вод Ессентуки Новая и Ессентуки №4 (МВ1Se1, МВ1Se2 и МВ2Se1). После курса модифицированной селеном Ессентуки №4 определялась прямая связь между ДГЭАС и МПКТ животных.

Ключевые слова: *природная питьевая минеральная вода, селен, профилактика, эксперимент.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Абрамцова А.В. — к.м.н.; https://orcid.org/0000-0001-7435-6286; eLibrary SPIN: 9608-8004; e-mail: oimdff@gniik.ru
Саградян Г.В. — к.фарм.н.; https://orcid.org/0000-0001-7970-1958; eLibrary SPIN: 9629-5773; e-mail: oimdff@gniik.ru
Гайдамака И.И. — д.м.н., проф.; https://orcid.org/0000-0003-1119-7825; eLibrary SPIN: 8273-9569; e-mail: ivelen-90385@mail.ru
Компанцев Д.В. — д.фарм.н.; https://orcid.org/0000-0002-2152-0270; eLibrary SPIN:4003-9824; e-mail: d.v.kompancev@pmedpharm.ru
Гусова Б.А. — к.м.н.; https://orcid.org/0000-0001-5979-9185; e-mail: director@pmedpharm.ru
Столяров А.А. — к.м.н.; https://orcid.org/0000-0002-0301-8439
Пачин С.А. — к.м.н.; https://orcid.org/0000-0002-5426-4621; e-mail: sanatoryklysh-kmv@mail.ru
Ахкубекова Н.К. — д.м.н.; https://orcid.org/0000-0001-7881-7916; eLibrary SPIN: 3008-8175; e-mail: orgotdel@gniik.ru
Шведунова Л.Н. – д.м.н.; https://orcid.org/0000-0002-7960-7811; eLibrary SPIN: 9545-5456; e-mail: orgotdel@gniik.ru
Старокожко Л.Е. – д.м.н., проф.; https://orcid.org/0000-0001-6223-0977; eLibrary SPIN: 8966-9395; e-mail: eflaem@rambler.ru

АВТОР, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ПЕРЕПИСКУ:

Абрамцова Анна Викторовна — к.м.н.; https://orcid.org/0000-0001-7435-6286; eLibrary SPIN: 9608-8004; e-mail: oimdff@gniik.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Абрамцова А.В., Саградян Г.В., Гайдамака И.И., Компанцев Д.В., Гусова Б.А., Столяров А.А., Пачин С.А., Ахкубекова Н.К., Шведунова Л.Н., Старокожко Л.Е. Изучение метаболических эффектов модифицированной селеном минеральной воды Ессентукского типа в эксперименте. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2019;96(6):37-45. https://doi.org/10.17116/kurort20199606137

Investigation of the metabolic effects of selenium-modified Essentuki mineral water in the experiment

© A.V. ABRAMTSOVA[1, 2], G.V. SAGRADYAN[1, 2], I.I. GAYDAMAKA[3], D.V. KOMPANTSEV[2], B.A. GUSOVA[2], A.A. STOLYAROV[3], S.A. PACHIN[3], N.K. AKHKUBEKOVA[1] , L.N. SHVEDUNOVA[1], L.E. STAROKOZHKO[3]

[1]Pyatigorsk Research Institute of Balneology, Branch, North Caucasian Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency, Pyatigorsk, Russia;
[2]Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia;
[3]Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia

Abstract

Background. The urgent tasks of experimental balneology are to design and investigate of the action of native mineral waters (MW) enriched with essential trace elements in order to improve their therapeutic and prophylactic effects.

Objective — to investigate the mechanisms of direct action of the cycle intake of Essentuki MWs modified with selenium (Essentuki Novaya — MW1, Essentuki No. 4 — MW2) on healthy animals.

Material and methods. According to the experimental conditions, 102 male albino rats were divided into 7 groups using a simple randomization method. Group 1 (*n*=15) received only drinking water (DW) (a control group); Group 2 (*n*=13) used native MW1; Group 3 (*n*=13) took native MW2; Group 4 (*n*=15) had MW1 with selenium (MW1Se1 — 3 mcg/kg); Group 5 (*n*=15) received MW1Se2; Group 6 (*n*=15) had MW2Se1 — 300 mcg/kg; and Group 7 (*n*=16) used MW2Se2.

Results. After cycle drinking, the body weight of the animals in the experimental groups did not significantly differ from that in the control group and was determined within the normal species range. X-ray densitometry showed that the body fat composition in the rats was lower than the control values only after MW1Se1, MW1Se2, and MW2Se1 cycles. The rat lipid spectrum in different groups displayed differences: the atherogenic index was low after MW1, MW1Se1, and MW1Se2 cycles. The blood glucose levels increased in the rats after drinking native MWs (F=2.7; *p*=0.01). After selenium-modified MW cycles, the blood glucose levels corresponded to the control values. The blood of experimental and control animals showed no differences in bone mineral density (BMD), levels of hormones (insulin, thyroxine, dehydroepiandrosterone (DHEA) and end products of protein metabolism. Selenium-modified Essentuki No. 4 changed the orientation of functional relationships from negative to positive ones between glucose and BMD.

Conclusion. The findings suggest that cycle drinking with native and selenium-enriched Essentuki MWs differently affect the animals. The Essentuki Novaya MW (MW1, MW1Se1, and MW1Se2) drinking cycles predominantly affected in reducing blood atherogenic lipids. The volume of an animal fat component was lower after selenium-modified Essentuki Novaya and Essentuki No. 4 water (MW1Se1, MW1Se2, and MW2Se1) cycles. A direct relationship between DHEA and BMD was found in animals after using the selenium-enriched Essentuki No. 4 cycle.

Keywords: *natural drinking mineral water, selenium, prevention, experiment.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Abramtsova A.V. — candidate of medical sciences; https://orcid.org/0000-0001-7435-6286; eLibrary SPIN: 9608-8004; e-mail: oimdff@gniik.ru
Sagradyan G.V. — candidate of pharmaceutical sciences; https://orcid.org/0000-0001-7970-1958; eLibrary SPIN: 9629-5773; e-mail: oimdff@gniik.ru
Gaydamaka I.I. — doctor of medical sciences; https://orcid.org/0000-0003-1119-7825; eLibrary SPIN: 8273-9569; e-mail: ivelen-90385@mail.ru
Kompantsev D.V. — doctor of pharmacy; https://orcid.org/0000-0002-2152-0270; eLibrary SPIN:4003-9824; e-mail: d.v.kompancev@pmedpharm.ru
Gusova B.A. — candidate of medical sciences; https://orcid.org/0000-0001-5979-9185; e-mail: director@pmedpharm.ru
Stolyarov A.A. — candidate of medical sciences; https://orcid.org/0000-0002-0301-8439
Pachin S.A. — candidate of medical sciences; https://orcid.org/0000-0002-5426-4621; e-mail: sanatoryklysh-kmv@mail.ru
Akhkubekova N.K. — doctor of medical sciences; https://orcid.org/0000-0001-7881-7916; eLibrary SPIN: 3008-8175; e-mail: orgotdel@gniik.ru
Shvedunova L.N. – doctor of medical sciences; https://orcid.org/0000-0002-7960-7811; eLibrary SPIN: 9545-5456; e-mail: orgotdel@gniik.ru
Starokozhko L.E. – doctor of medical sciences, prof.; https://orcid.org/0000-0001-6223-0977; eLibrary SPIN: 8966-9395; e-mail: eflaem@rambler.ru

CORRESPONDING AUTHOR:

Abramtsova Anna Viktorovna — candidate of medical sciences; https://orcid.org/0000-0001-7435-6286; eLibrary SPIN: 9608-8004; e-mail: oimdff@gniik.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Abramtsova AV, Sagradyan GV, Gaydamaka II, Kompantsev DV, Gusova BA, Stolyarov AA, Pachin SA, Akhkubekova NK, Shvedunova LN, Starokozhko LE. Investigation of the metabolic effects of selenium-modified Essentuki mineral water in the experiment. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy.* 2019;96(6):37-45. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kurort20199606137

Обоснование

Проблема первичной и вторичной профилактики распространенных неинфекционных заболеваний связана со сложным этиопатогенезом, длительностью заболевания и, следовательно, развитием коморбидных состояний. Общим в патогенезе большинства социально значимых неинфекционных заболеваний является симптомокомплекс метаболического синдрома. В связи с этим разработка и изучение новых лечебно-профилактических бальнеосредств является одним из обоснованных этапов в создании современных и эффективных немедикаментозных методов терапии.

Многолетние экспериментальные и клинические исследования по использованию нативных минеральных вод (МВ) Ессентукского типа определили направленность их механизмов действия в профилактике и лечении преимущественно заболеваний гастроэнтеропанкреатической системы [2, 6]. Эти данные позволили в дальнейшем проводить исследования по расширению спектра применения МВ путем их обогащения и усиления биопотенциала [1, 3]. При выборе модифицирующего объекта учитывали микроэлементный состав МВ, а именно содержание селена в природных водах. Селен входит в состав небольшого количества высокоминерализованных МВ региона Кавказских Минеральных Вод, что ограничивает их использование при многих соматических заболеваниях. Основополагающим в поиске оптимальной формы селенсодержащего препарата являлась его высокая эффективность и безопасность [7—10]. Широкое применение органической формы селена (субстанция селекор) в виде таблетированных биологически активных добавок предопределило использование этой субстанции для обогащения МВ.

Цель работы — изучение механизмов непосредственного действия курсового приема МВ Ессентукского типа, модифицированных селеном (Ессентуки Новая и Ессентуки №4), на здоровых животных.

Материал и методы

Исследование выполняли на 102 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 280—350 г.

Содержали животных в стандартных условиях вивария ПНИИК ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России (далее — ПНИИК), 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». Животные находились по 4—5 особей в клетках, подстилкой являлись опилки нехвойных пород. Клетки подвергали ежедневной влажной уборке. Корм гранулированный выдавался ежедневно утром, доступ к питьевой воде был свободный. Животных ежедневно осматривали, заболеваний и падежа в течение эксперимента не было.

Работа 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 22.06.98. Протокол исследования одобрен на заседании Комиссии по биоэтике ПНИИК (протокол №1 от 25.02.16).

Эксперименты были проведены на базе отдела изучения механизмов действия физических факторов ПНИИК.

Учитывая то, что МВ Ессентукского типа в клинических наблюдениях и экспериментальных исследованиях показали преимущественное влияние на регуляцию углеводно-жирового обмена, было проведено их обогащение селеном с целью усиления метаболической активности. На основании этого было изучено влияние курсового поения нативными и модифицированными селеном МВ на компонентный состав тела животных (жировой массы и минеральной плотности костной массы) с учетом метаболических и гормональных эффектов.

В соответствии с дизайном исследования животные получали МВ Ессентукского типа внутрижелудочно по 1,5 мл на 100 г массы животного и МВ с добавлением селена в виде субстанции селекор (диметилдипиразолилселенида) в 2 дозировках (Se1 3 мкг/кг, Se2 300 мкг/кг). Под МВ1 подразумевалась МВ Ессентуки Новая (хлоридно-гидрокарбонатно-сульфатная натриево-кальциевая, малой минерализации), МВ2 — Ессентуки №4 (углекислая хлоридно-гидрокарбонатная натриевая, средней минерализации).

Животных в эксперимент вводили в 2 этапа по 51 особи, с разницей в 7 сут. Согласно условиям эксперимента, животные методом простой рандомизации были распределены в семь групп. Животные 1-й (контрольная) группы (n=15) получали только питьевую воду, 2-й (n=13) — нативную МВ1; 3-й (n=13) — нативную МВ2; 4-й (n=15) — МВ1 с селеном (МВ1Se1); 5-й (n=15) — МВ1Se2; 6-й (n=15) — МВ2Se1; 7-й (n=16) — МВ2Se2.

У всех животных проводили забор крови для анализа и получения сыворотки.

Определение содержания кортизола, инсулина, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), трийодтиронина (T_3), тироксина в крови животных осуществлялось на иммуноферментном автоматизированном анализаторе (производитель «Chem Well» Software Version 6.3, США) с использованием набора реагентов (производитель ООО «Компания «Алкор Био», Россия).

В сыворотке крови животных на биохимическом анализаторе Chem Well (США) определяли содержание глюкозы, общего белка, креатинина, общего холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция и неорганического фосфора.

Рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле:

$$КА=ХС–ЛПВП/ЛПВП.$$

По плану завершение эксперимента осуществлялось на 22-е сутки, через 1 сут после окончания курса поения. В ходе исследования никаких нежелательных явлений не наблюдалось.

Животных выводили из эксперимента в 2 этапа с разницей в 7 сут путем декапитации под эфирным наркозом.

Таблица 1. **Биохимические и гормональные показатели в крови животных после внутрижелудочного поения вариантами модифицированной селеном минеральной воды Ессентукского типа**

Table 1. **Biochemical and hormonal blood indices in animals after intragastric watering with selenium-modified Essentuki mineral waters**

Показатель Index	Группа Group						
	ВВ (контроль) DW (control)	МВ1 MW1	МВ2 MW2	МВ1+Se1 MW1+Se1	МВ1+Se2 MW1+Se2	МВ2+Se1 MW2+Se1	МВ2+Se2 MW2+Se2
Масса животных, г Animal weight, g	330 [320; 350]	340 [320; 350]	345 [320; 350]	310 [280; 350]	310 [300; 330]	330 [310; 350]	325 [300; 335]
Общий белок, г/л Total protein, g/l	72,6 [65,2; 74,8]	70,4 [69,6; 72,6]	70,4 [68; 73,4]	66,2 [65; 71,8]	66,5 [55; 72,2]	67 [61,2; 71,7]	70 [67; 72]
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μnol/l	60 [48; 67,6]	62,7 [56; 71,4]	65 [45,7; 93]	62 [42; 87]	65,2 [56; 77,6]	43 [37; 84]	71,4 [40; 80,7]
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,9 [5,1; 6,4]	6,8 [6,5; 7,3]*	6,4 [6; 7]	6,6 [4,4; 7]	5,7 [5,4; 6,2]	5,9 [5,3; 6,9]	5,8 [5,6; 6,3]
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0,8 [0,7; 1,1]	1,1 [1,0; 1,3]	0,8 [0,7; 1,0]	1,0 [0,9; 1,4]	1,0 [0,8; 1,2]	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [0,85; 1,2]
ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	2,8 [2,3; 3,17]	2,8 [2,5; 2,9]	2,4 [2,3; 2,6]	2,38 [2,18; 2,8]	2,6 [2,3; 2,8]	2,5 [2,2; 2,9]	2,6 [2,1; 2,9]
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	1,08 [0,94; 1,17]	0,87 [0,66; 1,07]	0,82 [0,68; 0,93]	0,49 [0,39; 0,94]	0,6 [0,37; 1,18]	0,78 [0,65; 1,19]	0,8 [0,7; 0,98]
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,28 [1,04; 1,6]	1,4 [1,3; 1,56]	1,16 [1,02; 1,3]	1,48 [1,16; 1,55]	1,5 [1,13; 1,6]	1,16 [1,09; 1,39]	1,29 [1,02; 1,6]
КА, отн.ед. K, relative units	1,26 [1; 1,4]	0,98 [0,88; 1,1]	1,0 [0,87; 1,32]	0,82 [0,72; 0,96]*	0,82 [0,58; 1,16]	1,06 [0,8; 1,13]	0,95 [0,8; 1,1]
АСТ, Ед/л AST, U/l	160 [154; 172]	158 [151; 164]	148 [140; 172]	157 [145; 171]	158 [136; 169]	141 [137; 169]	155 [150; 167]
АЛТ, Ед/л ALT, U/l	41,8 [35,4; 46,4]	50 [44,4; 52,3]	42,4 [37,6; 47,2]	46,7 [42,5; 50,7]	46,7 [39; 51,6]	43,7 [40,4; 44,6]	45,7 [42,8; 47,5]
ЩФ, д/л AP, d/l	278 [198; 304]	349 [205; 426]	236 [199; 265]	354 [285; 433]	296 [231; 364]	228 [198; 305]	258 [227; 316]
Са, ммоль/л Ca, mmol/l	2,02 [2,0; 2,17]	2,02 [2,0; 2,17]	2,02 [2,0; 2,17]	2,0 [1,86; 2,01]	2,0 [1,86; 2,01]	2,02 [2,0; 2,17]	2,02 [1,93; 2,09]
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	122 [113; 146]	58 [37,8; 92]*	97 [85; 126]	146 [69; 190]	70 [37; 111]*	107 [74; 138]	59 [46; 93]*
ДГЭС, мкг/мл DHEA, μg/l	0,28 [0,1; 0,3]	0,22 [0,19; 0,28]	0,21 [0,05; 0,3]	0,22 [0,18; 0,3]	0,24 [0,1; 0,32]	0,1 [0,05; 0,26]	0,1 [0,08; 0,27]
Инсулин, мкмоль/л Insulin, μmol/l	4,2 [3,1; 6,3]	4,3 [2,8; 4,8]	3,8 [3; 5,4]	3,4 [2,7; 4,2]	3,4 [2,6; 4,5]	4,1 [2,8; 4,7]	4 [2,8; 4,6]
T_3, нмоль/л T_3, nmol/l	2,04 [1,5; 2,07]	1,5 [1,2; 1,57]	1,19 [0,9; 1,38]*	1,46 [1,3; 1,59]	1,6 [1,5; 1,98]	1,7 [1,12; 1,8]	1,5 [1,4; 1,7]#
Тироксин, нмоль/л Thyroxine, nmol/l	51,5 [43; 55]	44,6 [30; 50]	45,6 [43; 55]	49 [45; 51]	51,7 [45,6; 63,8]	51,8 [43,3; 56]	63,7 [50; 72]

Примечание. * — вероятность различий между контрольной и опытными группами с использованием критерия Ньюмана—Кейлса (p<0,05); # — вероятность различий между опытными группами с использованием критерия Ньюмана—Кейлса (p<0,05).
Note. * — the probability of differences between the control and experimental groups, by using the Newman—Keuls method (p<0.05); # — the probability of differences between the experimental groups, by using the Newman—Keuls method (p<0.05).

У животных из 4—7-й групп (по 6 особей) после выведения из эксперимента определяли состав компонентов тела методом рентгеновской денситометрии (модель Discovery W (S/N 87169), США) в режиме оценки мелких животных с программным приложением расчета площади поверхности тела (см^2), абсолютного и относительного содержания жира (Fat mass (г), Fat (%)) и показателя минеральной плотности костной ткани (МПКТ, г/см^2).

Для оценки результатов исследования использовали пакет программ Statistica 6.0. (США). Полученные данные оценивали с применением критерия Ньюмана—Кейлса для множественных межгрупповых сравнений и многофакторного дисперсионного анализа. Для анализа статистически значимых связей между количественными показателями использовали критерий ранговой корреляции Спирмена. Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]. Различия считали достоверными при минимальном уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

Курсовое внутрижелудочное поение животных различными вариантами модифицированной МВ Ессентукского типа оказало преимущественное влия-

Таблица 2. **МПКТ и относительное содержание жира в ткани животных после курсового поения вариантами модифицированной селеном минеральной воды Ессентукского типа**

Table 2. **BMD and relative fat content in animal tissue after cycle drinking of selenium-modified Essentuki mineral waters**

Показатель Index	Группа Group				
	ВВ (контроль) DW (control)	МВ1+Se1 MW1+Se1	МВ1+Se2 MW1+Se2	МВ2+Se1 MW2+Se1	МВ2+Se2 MW2+Se2
Масса животных, г Animal weight, g	330 [320; 350]	310 [280; 350]	310 [300; 330]	330 [310; 350]	325 [300; 335]
МПКТ, г/см^2 BMD, g/cm^2	0,16 [0,155; 0,164]	0,16 [0,16; 0,162]	0,168 [0,164; 0,173]	0,166 [0,159; 0,172]	0,164 [0,158; 0,165]
Жир, % Fat, %	24,7 [22,9; 25,7]	19,2 [17; 20,6]*	17 [16; 18]*	19,8 [19,3; 20,3]*	20,5 [15,5; 24,3]

Примечание. * — вероятность различий между контрольной и опытными группами с использованием критерия Ньюмана—Кейлса (p<0,05).
Note. * — the probability of differences between the control and experimental groups, by using the Newman—Keuls method (p<0.05).

ние на жировой и углеводный обмены с учетом гормональной регуляции и кальциевого гомеостаза.

После курсов поения у животных масса тела находилась в пределах видовой нормы и достоверно не различалась между группами **(табл. 1)**. В составе тела крыс контрольной группы по данным денситометрии было выявлено увеличение жировой массы (Fat, %) в отличие от опытных групп после курсов МВ1Se1, МВ1Se2 и МВ2Se1 (p=0,05) **(табл. 2)**.

Для дальнейшего анализа были выделены три варианта динамики массы животных: 1-й — масса тела снизилась в среднем на 5—7% (во всех группах, кроме контрольной), 2-й — масса не изменилась, 3-й — масса увеличилась в среднем на 5—7% (для всех групп). При оценке зависимости курсового поения животных модифицированной селеном МВ и содержания липидов в сыворотке крови животных был применен факторный анализ с учетом 3 вариантов динамики массы животных, который показал различие по содержанию ЛПНП в исследуемых группах. Так, у животных с прибавкой массы значения ЛПНП оказались меньше в группах МВ1, МВ2, МВ1Se1, МВ1Se2 по сравнению с контролем, а в группах после поения МВ2Se1 и МВ2Se2 у животных с прибавкой массы и без изменения массы уровень ЛПНП был выше по сравнению с животными, прибавившими в массе после курсов МВ1Se1, МВ1Se2 (F=3,0, p=0,001). Низкий уровень ЛПНП наблюдался преимущественно в группах с прибавкой массы, получавших МВ с малой минерализацией, что, по всей видимости, связано с регуляцией объема жидкости у животных в этих группах **(рис. 1)**.

При оценке липидного обмена общепринятым является анализ атерогенности липидного профиля с применением КА. Расчетный КА оказался достоверно ниже в группах после курсов МВ1 (p<0,05), МВ1Se1 (p<0,001), МВ1Se2 (p<0,0001) по сравнению с контролем. КА у животных варьировал в пределах от 0,2 до 1,8 усл. ед., что позволило ввести его в анализ в качестве фактора, при котором КА<1 и КА>1. КА может быть использован в анализе проницаемости мембран, которую косвенно оценивают по уровню внутриклеточных ферментов в крови. Так, уровень ЩФ в крови различался в зависимости от типа МВ (минерализации) и значения КА **(рис. 2)**. При КА<1 уровень ЩФ был достоверно выше в группах после поения МВ1, МВ1Se1 и МВ1Se2 по сравнению с животными контрольной группы и в группах после поения МВ2 и МВ2Se1 (F=3,0, p=0,01), а при КА>1 уровень ЩФ между группами не различался. Оценка содержания в крови других внутриклеточных ферментов АЛТ и АСТ с учетом уровня КА не показала каких-либо различий в исследуемых группах. Таким образом, выявленные различия могут свидетельствовать не только о том, что снижение атерогеннных липидов оказывает влияние на проницаемость мембран в группах, получавших МВ Ессентуки Новая, но и указывать на интенсификацию обменных процессов с участием ЩФ.

Изменение содержания глюкозы в крови животных оценивали методом межгруппового дисперсионного анализа, который показал достоверные отличия между группами (F=2,7, p=0,01). Большая дисперсия по содержанию глюкозы в крови от min=3,5 до max=7,1 ммоль/л может быть отнесена к физиологической реакции и описана инфрадианными ритмами колебания уровня глюкозы у крыс, учитывая, что их выводили из эксперимента в 2 этапа с разницей в 7 сут [4]. Однако определяемые достоверные различия между животными, получавшими нативную МВ и модифицированную селеном МВ, можно рассматривать в качестве отличительных критериев в регуляции уровня глюкозы, а также сопряженных с ней различных видов обмена в тканях в зависимости от наличия или отсутствия модификации.

К одному из сопряженных механизмов регуляции уровня глюкозы относится содержание кальция (Ca) в крови. При определенных условиях регуляция уровня Ca будет зависеть от регуляции глюкозы и уровня гликемии. Так, вызванная инсулином гипогликемия,

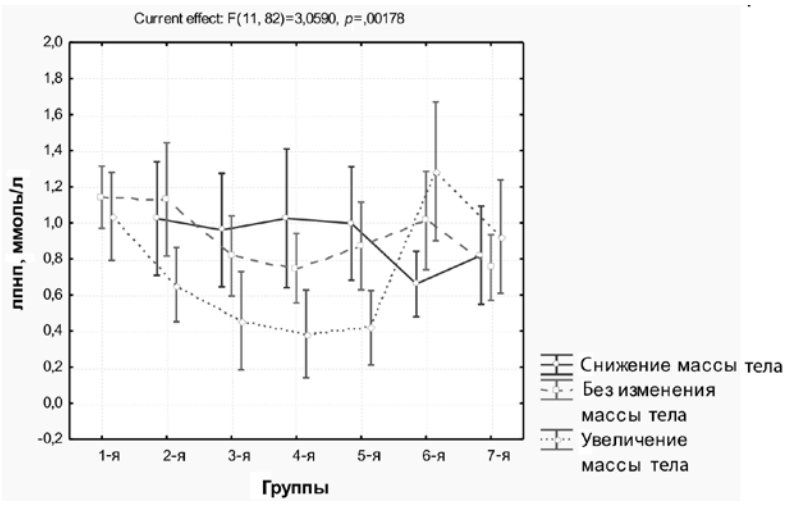

Рис. 1. **Аппроксимация различий между группами по содержанию в крови ЛПНП в зависимости от динамики массы животных (по данным факторного анализа: F=3,05, *p*=0,001).**

Fig. 1. **Approximation of group differences in blood LDL levels in animals according to their weight changes (from the data of factor analysis: F=3.05; *p*=0.001).**

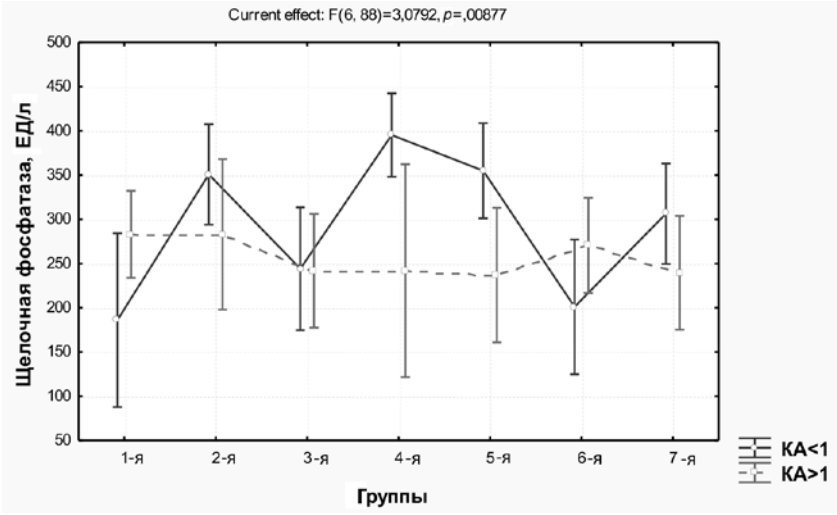

Рис. 2. **Аппроксимация различий между группами по содержанию в крови ЩФ в зависимости от динамики массы животных (по данным факторного анализа: F=3,07, *p*=0,01).**

Fig. 2. **Approximation of group differences in blood AP levels in animals according to their weight changes (from the data of factor analysis: F=3.07; *p*=0.01).**

приводит к снижению Са [5]. Одним из ключевых звеньев в этой регуляции является стимуляция глюкагона, который в свою очередь повышает уровень кальцитонина и снижает содержание Са в крови. В ранее проводимых работах по исследованию МВ Ессентукского типа на здоровых животных (крысы) было показано стимулирующие влияние приема воды на раннюю секрецию инсулина, уровень которого повышался на 10%, а уровень глюкагона возрастал более чем на 50%, при этом кальциевый обмен не изучался. В настоящем исследовании уровень Са в крови животных соответствовал 2,02 [1,4; 2,8] ммоль/л. Для того чтобы выявить зависимость уровня Са от уровня глюкозы в крови, было проведено разделение животных, критерием которого была медиана значений содержания Са в крови: животные с уровнем Са<2,02 и Са>2,02 ммоль/л. Было установлено, что при Са<2,02 ммоль/л у животных опытных групп определялась прямая кор-

Таблица 3. **Межсистемные корреляционные связи в зависимости от содержания Ca в крови животных после внутрижелудочного поения вариантами модифицированной селеном минеральной воды Ессентукского типа**

Table 3. **Intersystem correlations according to blood Ca levels in animals after intragastric watering with selenium-modified Essentuki mineral waters**

Группа Group	Групповые связи Group correlations	При Ca<2,02 ммоль/л With Ca<2.02 mmol/l	При Ca>2,02 ммоль/л With Ca>2.02 mmol/l
ВВ (контроль) DW (control)	Глюкоза и МПКТ Glucose and BMD (r= –0,8; p=0,01) ОБ и МПКТ TP and BMD (r= –0,7; p=0,06) МПКТ и ДГЭС BMD and DHEA (r= –0,6; p=0,07)	Глюкоза и ОХС Glucose and TC (r= –0,68; p=0,02)	
МВ1 MW1		Глюкоза и ОБ Glucose and TP (r= –0,7; p=0,03) Глюкоза и ЩФ Glucose and AP (r=+0,68; p=0,04)	
МВ2 MW2		Глюкоза и ОБ Glucose and TP (r=+0,6; p=0,1)	Глюкоза и ОХС Glucose and TC (r= –0,9; p=0,03) Глюкоза и ДГЭС Glucose and DHEA (r= –0,9; p=0,05)
МВ1+Se1 MW1+Se1		Глюкоза и креатинин Glucose and creatinine (r=+0,9; p<0,0001) Глюкоза и ЩФ Glucose and AP (r=+0,57; p=0,04) Глюкоза и АСТ Glucose and AST (r= –0,8; p=0,001)	
МВ1+Se2 MW1+Se2	Глюкоза и Fat (%) Glucose and Fat (r=+0,94; p=0,004) МПКТ и Fat (г) BMD and Fat (g) (r=+0,8; p=0,04) Fat (г) и T_3 Fat (g) and T_3 (r= –0,8; p=0,01)	Глюкоза и ЩФ Glucose and AP (r=+0,57; p=0,04) Глюкоза и АСТ Glucose and AST (r= –0,6; p=0,03) Глюкоза и АЛТ Glucose and ALT (r=+0,6; p=0,02) Глюкоза и T_3 Glucose and T_3 (r= –0,6; p=0,01)	Глюкоза и T_3 Glucose and T_3 (r= –0,8; p=0,05) Глюкоза и ОХС Glucose and TC (r= –0,8; p=0,08)
МВ2+Se1 MW2+Se1	Глюкоза и МПКТ Glucose and BMD (r=+0,8; p=0,05) ДГЭС и МПКТ DHEA and BND (r=+0,8; p=0,05)		
МВ2+Se2 MW2+Se2		Глюкоза и ЩФ Glucose and AP (r=+0,62; p=0,02) Глюкоза и МПКТ Glucose and BMD (r=+0,8; p=0,05)	

Примечание. ОБ — общий белок; ОХС — общий ХС.
Note. TP — total protein; TC — total cholesterol.

реляционная связь между уровнем глюкозы и Ca (n=76, r=0,3, p=0,01), а у крыс с содержанием Ca>2,02 ммоль/л наблюдалась тенденция обратной корреляционной связи между уровнем глюкозы и Ca (n=26, r= –0,3, p=0,1).

У крыс контрольной группы при Ca<2,02 ммоль/л выявлялась обратная корреляционная связь между уровнем глюкозы и содержанием в крови общего ХС (r= –0,68, p=0,02). Подобная корреляционная связь (r= –0,8, p=0,03) встречалась только после курса МВ2

при Ca>2,02 ммоль/л **(табл. 3)**. После курса МВ1 при Ca<2,02 ммоль/л обнаруживалась обратная корреляционная связь между уровнем глюкозы и содержанием общего белка в крови животных (r= –0,68, p=0,02). После курса МВ1Se1 при Ca<2,02 ммоль/л выявлялась прямая корреляционная связь между уровнем глюкозы и креатинином (r= +0,9, p<0,0001).

Оценка МПКТ по данным рентгеновской денситометрии показала тенденцию к его увеличению в группе животных после приема МВ1Se2, в этой же группе была установлена прямая корреляционная связь между Fat (%) и МПКТ (r=+0,8, p=0,04). Одним из гормонов, регулирующих анаболические процессы, считается ДГЭАС, его уровень в крови не различался в исследуемых группах. Была определена положительная корреляционная связь между ДГЭАС и МПКТ (r=+0,8, p=0,05) после курса МВ2Se1. При Ca>2,02 ммоль/л между уровнем глюкозы и ДГЭАС была выявлена положительная корреляционная связь (r=+0,8, p=0,05) после приема нативной МВ2, а при Ca<2,02 ммоль/л между уровнем глюкозы и МПКТ наблюдалась положительная корреляционная связь (r=+0,8, p=0,05) после приема МВ2Se2.

Курсовые приемы различной модификации селеном МВ Ессентукского типа не изменили уровня инсулина, в то время как содержание кортизола снижалось при модификации высокими концентрациями селена **(см. табл. 1)**. Ранее в исследовании МВ, модифицированных наночастицами селена, было установлено их влияние на тиреоидную систему [1]. В настоящем исследовании наблюдались изменения содержания тиреоидных гормонов в крови животных в пределах физиологических значений. Уровень T_3 был достоверно ниже после курса МВ2 по сравнению с контролем (p=0,002), а после модификации селеном наблюдалось его повышение до уровня контрольных значений. Определялась обратная корреляционная связь между содержанием T_3 и уровнем глюкозы (r= –0,8, p=0,03) и между содержанием T_3 и Fat (г) после курса МВ1Se2 (r= –0,8, p=0,03). Тироксин находился на уровне контрольных значений после курсов нативной и модифицированной терапевтической дозировкой селена МВ обоих источников **(см. табл. 1)**.

Заключение

В результате изучения влияния курсового поения нативными и модифицированными селеном МВ Ессентуки Новая и Ессентуки №4 здоровых половозрелых белых самцов крыс были определены различия в направленности физиологических реакций со стороны углеводно-липидного метаболизма и изменение объема жирового компонента в составе тела животных.

Во-первых, на фоне отсутствия различия по массе животных между всеми группами выявлялось низкое содержание жировой компоненты их тела в группах после поения нативной и модифицированной селеном МВ Ессентуки Новая, а также модифицированной селеном Ессентуки №4. Важно отметить, что для крыс всей группы, получавших МВ Ессентуки Новая с селеном (3 мкг/кг), было характерно низкое содержание ЛПНП и атерогенных липидов в целом. При добавлении высокой концентрации селена (300 мкг/кг) в МВ Ессентуки Новая на фоне неизмененного уровня T_3 обнаруживалась отрицательная корреляционная связь T_3 с уровнем глюкозы и содержанием жира в теле животных.

Во-вторых, было выявлено увеличение содержания глюкозы в группах только после поения нативными МВ (F=2,7, p=0,01), при поении обогащенными селеном МВ содержание глюкозы в крови соответствовало контрольным значениям. По остальным исследуемым параметрам (МПКТ, инсулин, ДГЭАС и тироксин, а также конечным продуктам белкового обмена) между опытными группами и контрольной группой животных различий не наблюдалось. Однако у крыс, получавших МВ Ессентуки №4 с добавлением селена (3 мкг/кг), была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем анаболического гормона ДГЭАС и показателем МПКТ.

Таким образом, направленность межсистемных взаимосвязей при использовании различных по минерализации и составу МВ Ессентукского типа, обогащенных селеном, должна быть более детально исследована для дальнейшего применения МВ преимущественно в коррекции метаболических нарушений углеводно-липидного и минерального обменов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена при поддержке ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в Пятигорске.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — А.В. Абрамцова, Г.В. Саградян, Н.К. Ахкубекова; сбор и обработка материала — А.В. Абрамцова, Г.В. Саградян, Д.В. Компанцев, Л.Н. Шведунова, Л.Е. Старокожко; написание текста — А.В. Абрамцова, Г.В. Саградян, Д.В. Компанцев, Б.А. Гусова, С.А. Пачин, А.А. Столяров; редактирование — И.И. Гайдамака, Н.К. Ахкубекова.

Все авторы внесли существенный вклад в исследование, прочли и одобрили финальную версию статьи.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абрамцова А.В., Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Полякова Л.В. Влияние модифицированной селеном углекислой минеральной воды пятигорского месторождения на некоторые селензависимые системы. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2018;1:32-36.

   Abramtsova AV, Efimenko NV, Kajsinova AS, Polyakova LV. The influence of carbon dioxide mineral water of the Pyatigorskoye deposit modified by selenium on some selenium-dependent systems. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya.* 2018;1:32-36. (In Russ.).
   https://doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-1-32-36.

2. Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Федорова Т.Е., Ботвинева Л.А. Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод ессентукского типа при лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015;3:14-17.

   Efimenko NV, Kajsinova AS, Fedorova TE, Botvineva LA. The effectiveness of resort therapy with the use of drinking mineral waters of the Yessentuki type in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury.* 2015;3:14-17. (In Russ.).

3. Ефименко Н.В., Абрамцова А.В., Саградян Г.В. Исследование курсовых эффектов нативной и модифицированной наночастицами селена минеральной воды пятигорского источника в эксперименте. *Курортная медицина.* 2015;3:28-32.

   Efimenko NV, Abramtsova AV, Sagradyan GV. Investigation of the course effects of the mineral water of the Pyatigorsk source, which is native and modified by nanoparticles of selenium, in an experiment. *Kurortnaya medicina*. 2015;3:28-32. (In Russ.).

4. Кондашевская М.В., Диатроптов М.Е. Инфрадианные ритмы колебаний уровня глюкозы в крови лабораторных грызунов. *Фундаментальные исследования.* 2013;8(2):351-354.

   Kondashevskaya MV, Diatroptov ME. Infraradian rhythms of fluctuations in the level of glucose in the blood of laboratory rodents. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;8(2):351-354. (In Russ.).

5. Мойса С.С. *Механизмы регуляции обмена кальция и углеводов:* Дис. ... д-ра биол. наук. СПб. 2011.

   Mojsa SS. *Mekhanizmy regulyacii obmena kal'ciya i uglevodov:* Dis. ... d-ra boil. nauk. SPb. 2011. (In Russ.).

6. Полушина Н.Д., Ботвинева Л.А., Фролков В.К. Изменение чувствительности тканей к инсулину под воздействием питьевых минеральных вод (клинико-экспериментальные исследования). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 1998;6:21-24.

   Polushina ND, Botvineva LA, Frolkov VK. Changes in the sensitivity of tissues to insulin under the influence of drinking mineral waters (clinical and experimental studies). *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury.* 1998;6:21-24. (In Russ.).

7. Свиридова С.П., Шалва Р.К., Обухова О.А. Возможности эссенциального селена в онкологии. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2012;3:6-13.

   Sviridova SP, Shalva RK, Obuhova OA. Possibilities of Essential Selenium in Oncology. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.* 2012;3:6-13. (In Russ.).

8. Степанов Ю.М, Белицкий В.В., Косинская С.В. Селен как микроэлемент: характеристика и значение для человека. *Сучасна гастроентерологія.* 2012;3(65):91-96.

   Stepanov YuM, Belitskij VV, Kosinskaya SV. Selenium as a trace element: characteristic and value for humans. *Cuchasna gastroenterologiya*. 2012; 3(65):91-96. (In Russ.).

9. Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б. Биологическая активность селеноорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов. *Биомедицинская химия.* 2015;61(4):449-461.

   Rusetskaya NYu, Borodulin VB. Biological activity of organic selenium compounds during intoxication with heavy metal salts. *Biomedicinskya himiya.* 2015;61(4):449-461. (In Russ.).

10. Шабуневич Л.В. *Изучение антиоксидантной активности диметилдипиразолилселенида (селекора). Соединения селена и здоровье.* Под. ред. Саноцкого И.В. М. 2004.

    Shabunevich LV. *Izuchenie antioksidantnoj aktivnosti dimetildipirazolilselenida (selekora). Soedineniya selena i zdorov'e.* Ed. by Sanotskogo I.V. M. 2004. (In Russ.).

Получена 24.06.19
Received 24.06.19

Принята в печать 31.08.19
Accepted 31.08.19