Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры
2022, Т. 99, №3, с. 41–49
https://doi.org/10.17116/kurort20229903141

Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy= Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury
2022, Vol. 99. no. 3, pp. 41–49
https://doi.org/10.17116/kurort20229903141

Влияние природной минеральной гидрокарбонатной натриево-кальциевой воды «Тиб-1» на антиоксидантный статус крыс с адъювантным ревматоидным артритом

© С.В. СКУПНЕВСКИЙ, Ф.Э. БАТАГОВА, Е.Г. ПУХАЕВА, А.К. БАДТИЕВ, Ф.К. РУРУА, Ж.Г. ФАРНИЕВА

Институт биомедицинских исследований — филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, Россия

Резюме

Комбинация традиционной базисной фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и физиотерапевтических методов позволяет снизить активность заболевания и ускорить наступление сроков ремиссии, в связи с чем разработка немедикаментозных методов лечения РА является актуальной.

Цель исследования. Изучение воздействия природной минеральной воды «Тиб-1» на систему перекисного окисления липидов в эксперименте с модельным адъювант-индуцированным РА у крыс.

Материал и методы. Объектом исследования служили крысы линии Wistar, разделенные три группы: негативного контроля (растворители), позитивного контроля (модель адъювант-индуцированного РА путем субкутанного введения полного адъюванта Фрейнда) и опытную (коррекция РА минеральной водой «Тиб-1», разведенной в соотношении 1:3 в течение первых 2 нед с момента формирования модели в режиме *ad libitum*). На 3-й и 7-й неделях в крови животных определяли общее количество лейкоцитов, содержание гидроперекисей по Гаврилову, малонового диальдегида (МДА), активность каталазы. Патологические изменения в тазобедренных и коленных суставах фиксировали с помощью рентгенографии.

Результаты. Воспалительный процесс в группе позитивного контроля к 3-й неделе характеризовался повышением количества лейкоцитов на 66% ($p<0,01$) и сопровождался ростом МДА на 60% ($p<0,001$). К 7-й неделе, несмотря на относительный рост активности каталазы (16%), уровень МДА продолжал оставаться повышенным на 67%, по сравнению с группой негативного контроля ($p<0,001$). На фоне воздействия минеральной водой воспаление снижалось (количество лейкоцитов в группах «модель/опыт» оказалось пониженным на 41%; $p<0,01$) и отмечался рост компенсаторно-приспособительных реакций в виде активации каталазы (на 8%; $p<0,01$), что сопровождалось стойким (3-я и 7-я недели) снижением МДА (на 20%; $p<0,01$). С применением метода лучевой диагностики выявлены позитивные изменения в суставном аппарате опытных животных, заключающиеся в купировании признаков субхондрального склероза головок костей, которые отмечены для животных модельной группы.

Заключение. Употребление природной минеральной воды «Тиб-1» способствует уменьшению острой воспалительной реакции в процессе формирования адъювант-индуцированного РА у крыс линии Wistar, инициирует нормализацию баланса про- и антиоксидантных процессов в организме, минимизирует интенсивность дегенеративно-воспалительных поражений суставов.

Ключевые слова: *аутоиммунные патологии, бальнеотерапия, дегенеративные изменения хряща, минеральная вода, ревматоидный артрит, синовиальная оболочка, соединительная ткань.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Скупневский С.В — https://orcid.org/0000-0002-6233-5944
Батагова Ф.Э. — https://orcid.org/0000-0001-9105-0350
Пухаева Е.Г. — https://orcid.org/0000-0003-0506-7776
Бадтиев А.К. — https://orcid.org/0000-0001-5850-5173
Руруа Ф.К. — https://orcid.org/0000-0001-9424-0467
Фарниева Ж.Г. — https://orcid.org/0000-0002-9154-4729
Автор, ответственный за переписку: Пухаева Е.Г. — e-mail: medgenetika435@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Скупневский С.В., Батагова Ф.Э., Пухаева Е.Г., Бадтиев А.К., Руруа Ф.К., Фарниева Ж.Г. Влияние природной минеральной гидрокарбонатной натриево-кальциевой воды «Тиб-1» на антиоксидантный статус крыс с адъювантным ревматоидным артритом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(3):41–49. https://doi.org/10.17116/kurort20229903141

The effect of natural mineral bicarbonate sodium-calcium water «Tib-1» on the antioxidant status of rats with adjuvant rheumatoid arthritis

© S.V. SKUPNEVSKII, F.E. BATAGOVA, E.G. PUKHAEVA, A.K. BADTIEV, F.K. RURUA, ZH.G. FARNIEVA

Institute of Biomedical Investigations — the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of RAS, Vladikavkaz City, Russia

Abstract

The combination of traditional basic pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA) and physiotherapeutic methods can reduce the activity of the disease and accelerate the onset of remission, and therefore the development of new non-drug methods for the treatment of RA is relevant.

Purpose of the study. Study of the effect of natural mineral water « Tib-1» on the lipid peroxidation system in an experiment with a model adjuvant-induced RA in rats.

Material and methods. The object of the study were Wistar rats, divided into three groups: negative control (solvents), positive control (model of adjuvant-induced RA by subcutaneous injection of complete Freund's adjuvant) and experimental (correction of RA with mineral water « Tib-1», diluted in a ratio of 1:3 during the first 2 weeks from the moment the model was formed in the *ad libitum* mode). On the 3rd and 7th weeks in the blood of the animals were determined: the total number of leukocytes, the content of hydroperoxides according to Gavrilov, the level of malondialdehyde (MDA), catalase activity. Pathological changes in the hip and knee joints were recorded using radiography.

Results. The inflammatory process in the positive control group by the 3rd week was characterized by an increase in the number of leukocytes by 66% ($p<0.01$) and was accompanied by an increase in MDA by 60% ($p<0.001$). By the 7th week, despite a relative increase in catalase activity (16%), the MDA level continued to be elevated compared to the negative control by 67% ($p<0.001$). Against the background of exposure to mineral water, inflammation decreased (the number of leukocytes in the "model/experiment" groups turned out to be reduced by 41%; $p<0.01$) and an increase in compensatory-adaptive reactions in the form of catalase activation was noted (by 8%; $p<0.01$), which was accompanied by a persistent (weeks 3 and 7) decrease in MDA output (by 20%; $p<0.01$). Using the method of radiation diagnostics, positive changes in the articular apparatus of experimental animals were revealed, consisting in the relief of signs of subchondral sclerosis of the bone heads, which were noted for animals of the model group.

Conclusion. The use of natural mineral water «Tib-1» helps to reduce the acute inflammatory response during the formation of adjuvant-induced RA in Wistar rats, initiates the normalization of the balance of pro- and antioxidant processes in the body, and minimizes the intensity of degenerative-inflammatory joint lesions.

Keywords: *autoimmune pathologies, balneotherapy, cartilage degenerative changes, mineral water, rheumatoid arthritis, synovial membrane, connective tissue.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Skupnevskii S.V. — https://orcid.org/0000-0002-6233-5944
Batagova F.E. — https://orcid.org/0000-0001-9105-0350
Pukhaeva E.G. — https://orcid.org/0000-0003-0506-7776
Badtiev A.K. — https://orcid.org/0000-0001-5850-5173
Rurua F.K. — https://orcid.org/0000-0001-9424-0467
Farnieva Zh.G. — https://orcid.org/0000-0002-9154-4729
Corresponding author: Pukhaeva E.G. — e-mail: medgenetika435@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Skupnevskii SV, Batagova FE, Pukhaeva EG, Badtiev AK, Rurua FK, Farnieva ZhG. The effect of natural mineral bicarbonate sodium-calcium water «Tib-1» on the antioxidant status of rats with adjuvant rheumatoid arthritis. *Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy.* 2022;99(3):41–49. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kurort20229903141

Введение

В общей структуре заболеваемости населения патологии соединительной ткани занимают важное место, что обусловлено их социально-экономической значимостью вследствие широкой распространенности, негативного влияния на качество жизни и высокого уровня инвалидизации. Согласно результатам исследования, проведенного А.М. Лила и соавт. [1], экономические затраты, ассоциированные только с тремя нозологическими формами (ревматоидный и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит), составляют в Российской Федерации от 8,0 (базовый сценарий) до 17,5 млрд руб. (экспертная оценка) в год. В США, входящих в число наиболее экономически развитых стран [2], из 154 заболеваний первое место по расходам на медицинское обслуживание занимают патологии костно-мышечной системы: по состоянию на 2016 г. расходы составили 264,3 млрд долл. Анализ показателей, основанных на статистических исследованиях причин потерянных лет жизни в связи с инвалидностью (DALY), ежегодно публикуемых Всемирной организацией здраво-

охранения, свидетельствует о том, что заболевания опорно-двигательного аппарата являются ведущими в рейтинге и имеют устойчивую тенденцию к росту: с 1990 по 2017 г. отмечено увеличение этого показателя на 7,4% только по ревматоидному артриту (РА) [3].

Патогенетическую основу РА составляет хронический воспалительный процесс, вследствие чего определяющим в выборе стратегии лечения является ранняя агрессивная терапия метотрексатом (МТ), который образует активные полиглютамированные метаболиты, индуцирующие выработку мощного эндогенного противовоспалительного медиатора — аденозина [4]. При недостаточной эффективности монотерапии МТ лечение дополняют синтетическими базисными противовоспалительными или генно-инженерными биологическими препаратами. В рамках реализации стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) основная цель проводимой терапии — достижение ремиссии (при раннем РА) или низкой активности воспаления (в развернутой стадии). Таким образом, препаратов, способствующих полному излечиванию заболевания, на данный момент не существует. В связи с этим особую актуальность приобретают поиски новых методов физиотерапии, способных дополнять фармакотерапию РА и повышать эффективность проводимого лечения. В числе активно развиваемых методов восстановительной медицины — бальнеотерапия, включающая в себя использование минеральных ванн и употребление минеральной воды внутрь. Так, в работах отечественных исследователей [5, 6] отмечается, что пребывание детей с ювенильным РА в санаторно-курортных условиях способствует нормализации показателей СОЭ (у 67% пациентов), лейкоцитарного индекса интоксикации (до значений 0,69±0,08), увеличению уровня α-1-ингибиторов протеаз (в 1,8 раза по сравнению с показателями до лечения) и нормализации индекса протеолитической деструкции (у 86% больных). Большой опыт применения бальнеотерапии у больных РА и остеоартритом накоплен зарубежными исследователями [7—12]. Так, S. Cheleschi и соавт. [13] описали механизм действия природных минеральных вод, биологический эффект которых обусловлен влиянием физических (температура, осмолярность, электропроводность и др.) и химических факторов, среди которых важную роль играют не только минеральные, но и органические компоненты, в совокупности положительно влияющие на иммунную систему, оказывающие противовоспалительное действие, а также способствующие коррекции метаболических процессов в костной и хрящевой тканях. Авторы российского исследования [14] отметили, что целесообразность ранней активной фармакотерапии РА подтверждена в многочисленных исследованиях и отражена во многих международных клинических рекомендациях, однако проблема эффективности раннего начала реабилитационных мероприятий остается недостаточно разработанной, несмотря на высокий реабилитационный потенциал на начальной стадии заболевания. При этом использование методов физиотерапии должно рассматриваться не в качестве альтернативы традиционного медикаментозного лечения патологий соединительной ткани, а как взаимодополняющий элемент комплексного терапевтического процесса [15], что может значительно повысить эффективность лечения и способствовать скорейшему наступлению сроков ремиссии.

Цель исследования — изучение воздействия природной минеральной воды «Тиб-1» на систему перекисного окисления липидов в эксперименте с модельным адъювант-индуцированным РА у крыс.

Материал и методы

В работе с лабораторными животными придерживались правил и этических норм содержания и ухода, описанных в руководстве National Research Council (2011 г.) и ГОСТ Р53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», с разрешения этического комитета при Институте биомедицинских исследований РАН.

Эксперимент проводили на белых крысах линии Wistar (самцы с массой тела 400—440 г), разделенных на три группы по 8 животных в каждой:

— 1-я группа (негативный контроль) — животные, получавшие растворители по схеме и в объемах, как в модельной и опытной группах (2-я и 3-я группы соответственно);

— 2-я группа (позитивный контроль) — животные с модельным аутоиммунным РА, вызванным субкутанным введением полного адъюванта Фрейнда (АФ) («Difco Laboratories», США) из расчета 0,1 мл на 200 г массы тела в заднюю конечность животного;

— 3-я группа — опытные животные с коррекцией РА (формируемого по той же схеме, что и во 2-й группе) природной минеральной водой «Тиб-1», которую дегазировали, разводили дистиллированной водой в соотношении 1:3 (по объему) и заливали в поилку. Свободный доступ к воде у животных осуществляли на протяжении первых 2 нед с момента индукции РА, после чего воду заменяли на обычную питьевую и животных содержали еще в течение 5 нед на стандартном корме и в стандартных условиях вивария. Мониторинг объема выпитой минеральной воды показал, что животные употребляли в среднем в пересчете на неразбавленную «Тиб-1» 1,57 мл на 1 кг массы тела.

Характеристика воды «Тиб-1». Газированная природная минеральная вода гидрокарбонатная натриево-кальциевая, скважина 1—3 участка тибский-3 Тибского месторождения минеральных вод Республики Северная Осетия — Алания; минерализация 4,0—6,5 г/л, химический состав: гидрокарбонаты (HCO_3^-) <4500,

сульфаты (SO_4^{2-}) <150, хлориды (Cl^-) <250, кальций (Ca^{2+}) <900, магний (Mg^{2+}) <250, натрий+калий (Na^++K^+) <600.

Забор крови для клинико-лабораторных исследований осуществляли в динамике на 3-й и 7-й неделях, для чего животных усыпляли (внутрибрюшинное введение раствора золетила, Франция) и из сердца отбирали кровь.

Общее количество лейкоцитов определяли с применением автоматического гематологического анализатора Mythic 22 (Польша). Для биохимических исследований кровь центрифугировали и фракционировали. В плазме определяли содержание гидроперекисей (ГП) по Гаврилову, используя наборы фирмы ООО «Агат-Мед» (Россия), а в эритроцитах, отмытых холодным (4 °С) изотоническим раствором, оценивали с помощью стандартного метода содержание малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой [16] и изучали активность каталазы (КТ) по методике T. Beutler, основанной на спектрофотометрическом измерении кинетики распада перекиси водорода при длине волны 230 нм [17].

Рентгеновские снимки получали с использованием стационарного ветеринарного аппарата Ecoray-Ultra 300V (Корея).

На основании полученных результатов рассчитывали среднее значение (*M*) и стандартную ошибку среднего (±*m*). Нормальность распределения случайных величин оценивали по *W*-критерию Шапиро—Уилка и в случае подтверждения нормальности выборки сравнение гипотез выполняли по *t*-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Расчеты проводили в программе Excel, входящей в пакет Microsoft Office 2016.

Результаты

Иммунизация животных полным АФ, содержащим в своем составе термически инактивированные микобактерии туберкулеза, широко используется в экспериментальной практике для формирования аутоиммунных патологий [18] и сопровождается воспалительным процессом в соединительной ткани. Маркером воспаления выступает общее количество лейкоцитов в крови, которое у животных с модельным РА повысилось к 3-й неделе с момента формирования патологии на 66% **(рис. 1)**.

К окончанию эксперимента (7 нед) разница между животными с модельной патологией и контролем (негативным) стала менее выраженной и достигла 43%, что свидетельствует о переходе воспалительного процесса в хроническую стадию. Двухнедельный курс минеральной воды «Тиб-1» способствовал уменьшению остроты воспалительной реакции на 1-м этапе исследований (3-я неделя) на 41% (статистически значимо); в дальнейшем разница между группой позитивного контроля и опытной группой нивелировалась и воспаление приобрело низкоинтенсивный, но затяжной характер, наблюдаемый при аутоиммунных патологиях.

Тесная корреляция между процессами воспаления и липопероксидации, выявленная в многочисленных экспериментальных исследованиях [19—22], позволяет рассматривать состояние системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ) в качестве диагностического инструмента для оценки эффективности коррекции патогенетических признаков индуцированного РА **(рис. 2—4)**.

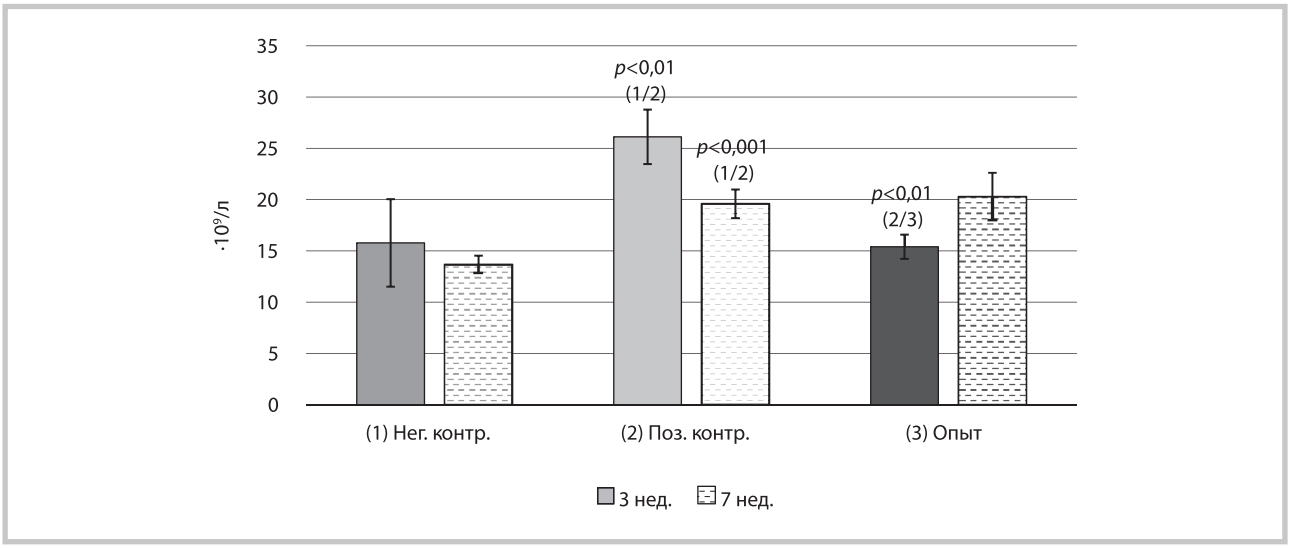


Рис. 1. **Содержание лейкоцитов в крови экспериментальных животных с индуцированным аутоиммунным ревматоидным артритом и на фоне приема минеральной воды «Тиб-1».**

Fig. 1. **The content of leukocytes in the blood of experimental animals with induced autoimmune rheumatoid arthritis and against the background of taking mineral water «Tib-1».**

Как следует из диаграммы, содержание первичных продуктов ПОЛ в крови животных, затравленных антигенами *M. tuberculosis*, оказывается меньшим по сравнению с группой негативного контроля, что может свидетельствовать о снижении антиоксидантного потенциала, способствующего обратимому восстановлению ГП в исходные полиненасыщенные жирные кислоты. При этом статистически значимые различия в ГП были выявлены между опытной и модельной группами на 3-й неделе (вскоре после окончания периода употребления минеральной воды) в виде 15% снижения показателя в плазме крови. К 7-й неделе отмеченные различия сглаживались. В целом для исследуемого биохимического параметра были характерны константные признаки: степень флюктуаций (3-я/7-я недели) в группе негативного контроля и группе с модельной патологией оказалась относительно невысокой (18 и 11—12% соответственно).

Анализ крови на содержание вторичных продуктов ПОЛ — тиобарбитурат-активных соединений (ТБАРС) — представлен на **рис. 3**.

Согласно результатам проведенных исследований, интоксикация масляным адъювантом привела к увеличению выхода вторичных продуктов липопероксидации. Условия модельной патологии

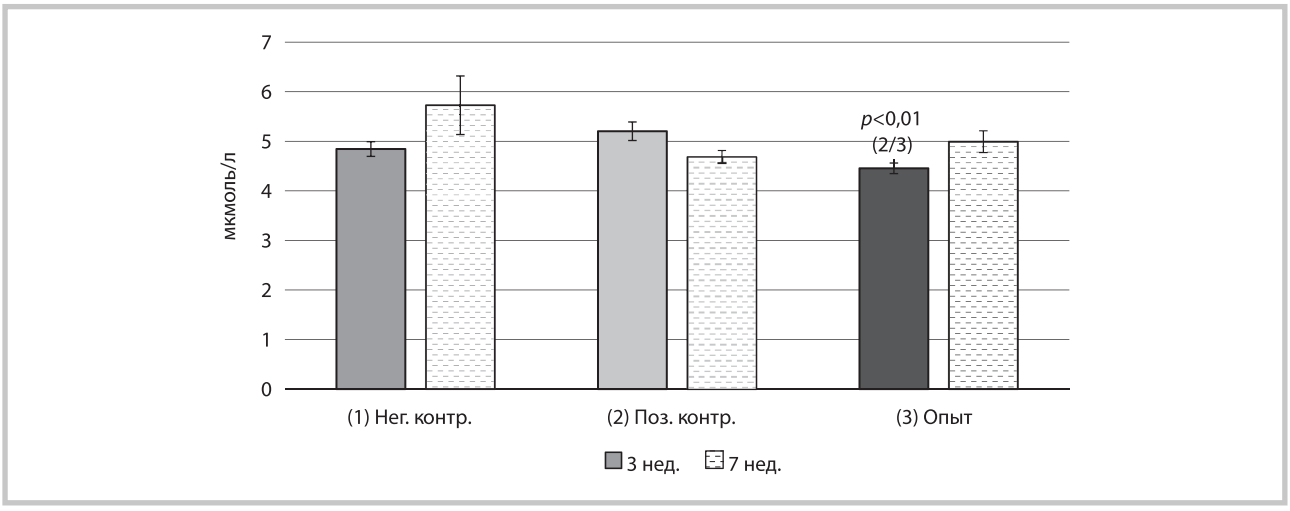


Рис. 2. **Содержание органических гидропероксидов в крови экспериментальных животных с модельным аутоиммунным ревматоидным артритом.**

Fig. 2. **The content of organic hydroperoxides in the blood of experimental animals with model autoimmune rheumatoid arthritis.**

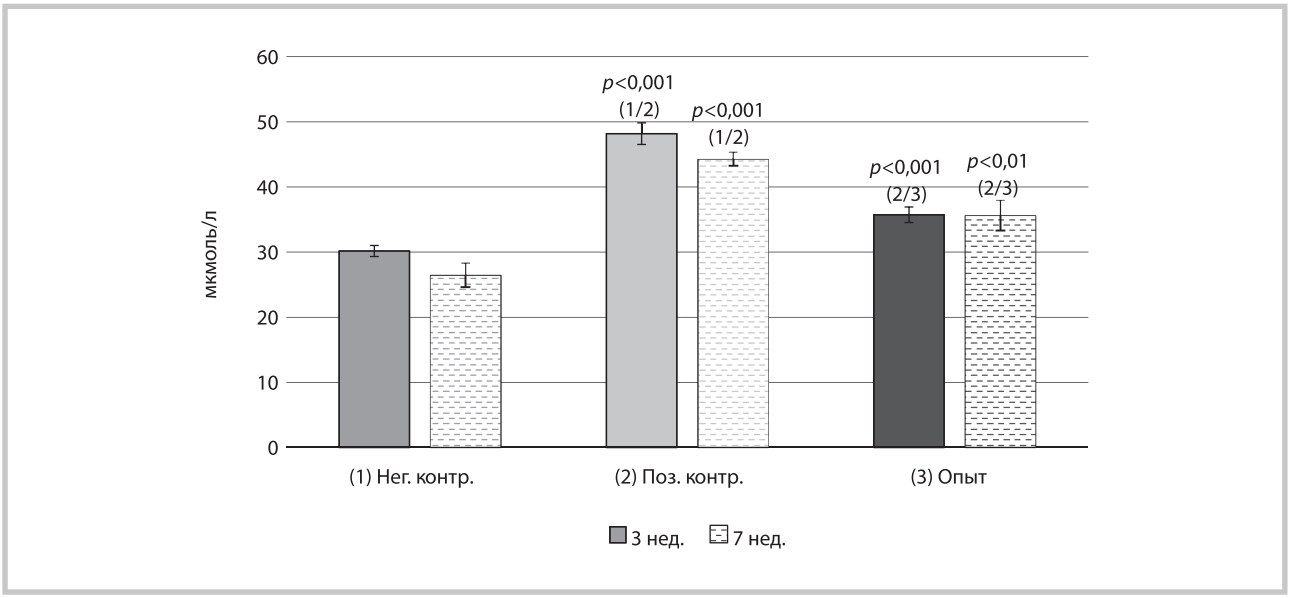


Рис. 3. **Содержание МДА в крови экспериментальных животных с модельным аутоиммунным ревматоидным артритом.**

Fig. 3. **The content of MDA in the blood of experimental animals with model autoimmune rheumatoid arthritis.**

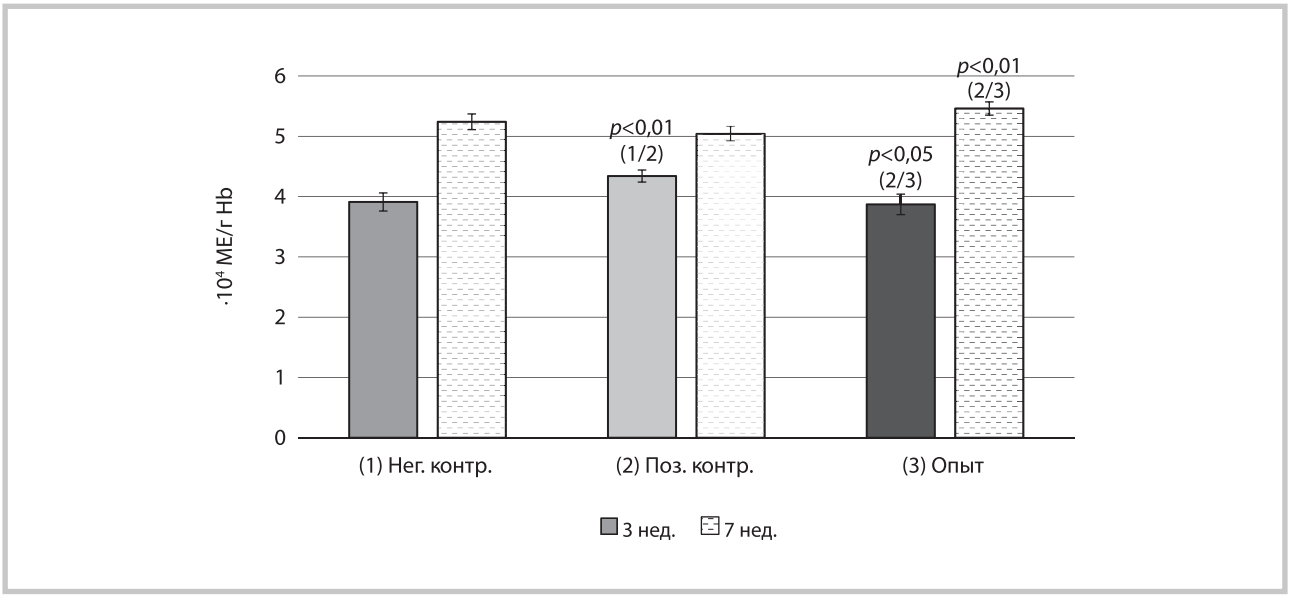


Рис. 4. **Активность каталазы в крови экспериментальных животных с модельным аутоиммунным ревматоидным артритом.**
Fig. 4. **Catalase activity in the blood of experimental animals with model autoimmune rheumatoid arthritis.**

содействовали статистически значимому повышению в крови животных ТБАРС: на 60% к 3-й неделе и на 67% после завершения эксперимента (7-я неделя). Употребление животными минеральной воды способствовало коррекции патобиохимических признаков окислительного стресса: содержание исследуемого маркера ПОЛ у опытных животных по сравнению с животными модельной группы снизилось на 26 и 20% к середине и окончанию эксперимента соответственно.

Реакции одного из ключевых ферментов системы АОЗ — КТ — на модельную патологию РА и ее возможную коррекцию минеральной водой представлены на **рис. 4**.

Из рисунка видно, что в условиях нормы активность фермента варьирует в более широком диапазоне, чем на фоне индуцированной адъювантом патологии. Последнее обстоятельство может проявляться в снижении возможностей приспособления и компенсации в условиях гиперактивации иммунной системы антигенами туберкулезных микобактерий. Универсальной формой адаптации к меняющимся внешним факторам среды являются сезонные изменения активности ферментных систем живых организмов. Обнаруженные у животных негативного контроля флюктуации в работе фермента, расщепляющего токсичную эндогенную перекись водорода, могут являться отражением естественных биоритмических колебаний [23, 24]. Поступление в организм минеральной воды способствовало повышению стрессоустойчивости, что проявлялось статистически значимым увеличением активности фермента АОЗ относительно группы позитивного контроля на 8,3% (7-я неделя эксперимента).

Развитие аутоиммунного воспалительного процесса сопровождалось эрозивно-деструктивными изменениями в костно-мышечном аппарате, в связи с чем для оценки эффективности коррекции минеральной водой клинических проявлений РА были проведены рентгенологические исследования **(рис. 5)**.

Рентгенограммы животных из группы негативного контроля позволили зафиксировать отсутствие патологических изменений суставной щели и уплотнений головок бедренных костей.

У крыс модельной группы (позитивный контроль) были отмечены уплотнение головок бедренной кости (на **рис. 5, б** — больше справа), субхондральный склероз головок с обеих сторон.

Для животных опытной группы были характерны подчеркнутость суставных поверхностей кости тазобедренного сустава, незначительное сужение суставной щели (на **рис. 5, в** — больше справа).

Обсуждение

Спектр минерального состава воды «Тиб-1» (помимо отмеченных в разделе «Материал и методы» макрокомпонентов) включает следующие жизненно важные микроэлементы: железо, марганец, цинк, медь и условно эссенциальный элемент литий [25], что определяет эффективность ее использования для купирования оксидативного стресса, ассоциированного с хроническим воспалением при индуцированном аутоиммунном РА. Схожие результаты в плане противовоспалительного действия при использовании хлоридных натриевых ванн у больных, страдающих хроническим бронхитом, были получены в работе А.Н. Анисимкиной и соавт. [26]. Ученые из Томско-

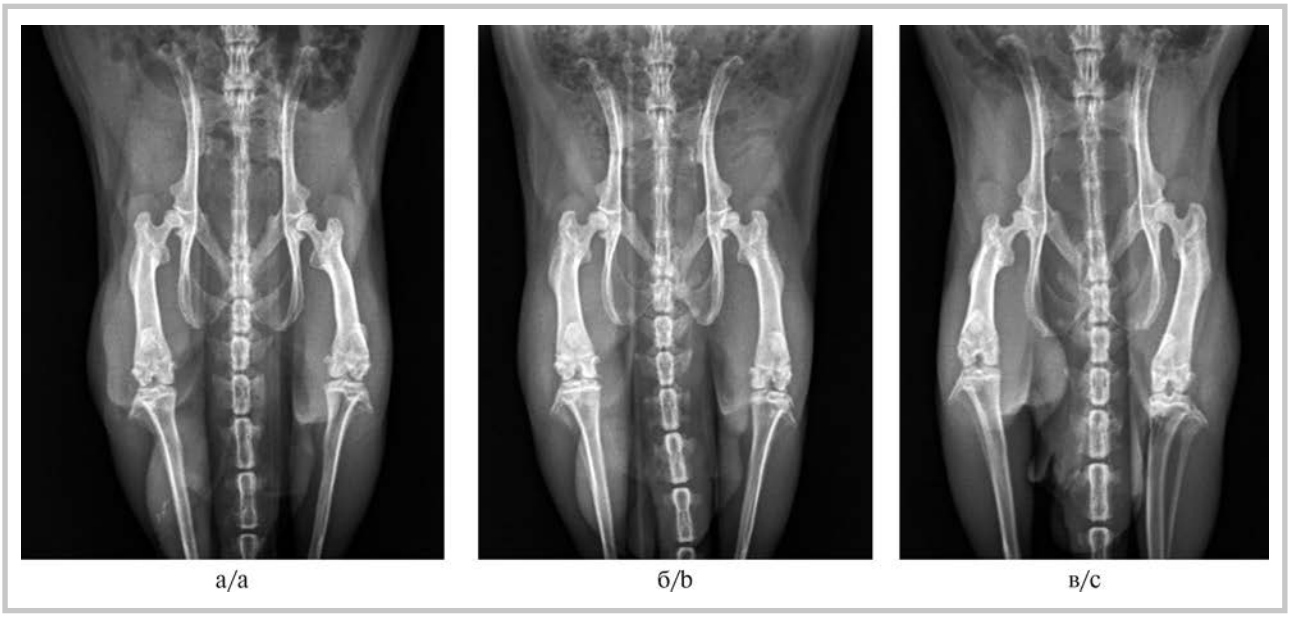


Рис. 5. **Рентгенограммы крестцово-ягодичного отдела туловища крыс трех групп.**
а — негативный контроль; б — позитивный контроль; в — опытные животные.

Fig. 5. **Radiographs of the sacro-buttock torso of rats of three groups.**
a — negative control; b — positive control; c — experimental animals.

го научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии, изучавшие влияние ванн с солью «Тонус+», содержащих в своем составе солевые носители, экстракты лечебных грязей и другие компоненты, установили механизм действия бальнеологических процедур, заключающийся в купировании процессов свободнорадикального окисления и воспалительного процесса, что проявилось повышением бронхиальной проходимости у пациентов с заболеванием дыхательных путей [27].

Саногенетический эффект природной минеральной воды «Тиб-1» может быть основан на механизме мембранопротективного действия микро- и макрокомпонентов, входящих в ее состав. Как отмечается в работе Л.И. Колесниковой и соавт. [28], к настоящему времени известно более 200 заболеваний и патологических состояний, одним из ключевых звеньев в патогенезе которых являются свободные радикалы. В связи с этим поступление в организм металлов, являющихся кофакторами активного центра ферментов антиоксидантной защиты (железо — КТ; медь, цинк или марганец — супероксиддисмутаза; медь — церулоплазмин), может непосредственно способствовать регуляции свободнорадикального окисления за счет эффективной утилизации активных форм кислорода. Обоснованием этого предположения может служить активация КТ, выявленная у животных опытной группы к окончанию эксперимента (учитывая сроки полужизни эритроцитов 30±5 сут [29], описанный эффект приходится на период потребления подопытными животными минеральной воды), и, как результат, снижение в крови маркера ПОЛ — МДА.

Нормализации рентгенологической картины суставного аппарата опытных животных может также способствовать поступление с минеральной водой остеоассоциированных микроэлементов, к числу которых в первую очередь относятся железо, марганец и цинк, недостаток которых, как показали О.В. Синяченко и соавт. [30], диагностируется у больных с ревматоидной, реактивной урогенитальной хламидийиндуцированной, псориатической, подагрической формами артрита и с остеоартритом.

Заключение

Употребление природной минеральной гидрокарбонатной натриево-кальциевой воды «Тиб-1» способствует снижению острой воспалительной реакции при адъювант-индуцированном аутоиммунном РА у экспериментальных животных и приводит к нормализации баланса про- и антиоксидантных процессов в организме, что сопровождается уменьшением дегенеративно-воспалительных поражений суставов.

Участие авторов: концепция работы, обсуждение результатов — С.В. Скупневский, сбор материала — Ф.Э. Батагова, Е.Г. Пухаева, А.К. Бадтиев; статистическая обработка данных, расшифровка рентгенограмм — Ф.К. Руруа, Ж.Г. Фарниева; все авторы принимали участие в написании и редактировании текста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лила А.М., Древаль Р.О., Инамова О.В., Шипицын В.В., Заботина А.Н. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы. *Современная ревматология*. 2019;13(4):18-25.
Lila AM, Dreval RO, Inamova OV, Shipitsyn VV, Zabotina AN. Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(4):18-25. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-18-25
2. Dieleman JL, Cao J, Chapin A, Chen C, Li Z, Liu A, Horst C, Kaldjian A, Matyasz T, Scott KW, Bui A L, Campbell M, Duber HC, Dunn AC, Flaxman AD, Fitzmaurice C, Naghavi M, Sadat N, Shieh P, Squires E, Murray C. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996-2016. *JAMA*. 2020;323(9):863-884.
https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734
3. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, Almasi-Hashiani A, Ashrafi-Asgarabad A, Moradi-Lakeh M, Qorbani M, Collins G, Woolf AD, March L, Cross M. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463-1471.
https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920
4. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-433.
Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):421-433. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-421-433
5. Гармаш О.И., Алиев Л.Л., Сколотенко Т.С. Влияние санаторно-курортного лечения на некоторые показатели протеолиза у детей с ювенильным ревматоидным артритом, получавших базисную терапию метотрексатом. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016;4:11-15.
Garmash OI, Aliev LL, Skolotenko TS. The effect of sanatorium treatment on some indicators of proteolysis in children with juvenile rheumatoid arthritis who received basic methotrexate therapy. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2016;4:11-15. (In Russ.).
6. Гармаш О.И., Алиев Л.Л., Яваева Т.Б. Изучение индекса протеолитической деструкции как проявление синдрома эндогенной интоксикации у детей с ювенильным ревматоидным артритом в процессе санаторно-курортного лечения. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2013;3:5-7.
Garmash OI, Aliev LL, Yavaeva TB. Study of the proteolytic destruction index as a manifestation of endogenous intoxication syndrome in children with juvenile rheumatoid arthritis during sanatorium treatment. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2013;3:5-7. (In Russ.).
7. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie R, de Vet HCW. Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;4:CD000518.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD000518.pub2
8. Carbajo JM, Maraver F. Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;8034084:1-11.
https://doi.org/10.1155/2017/8034084
9. Tékus V, Borbély É, Kiss T, Perkecz A, Kemény Á, Horváth J, Kvarda A, Pintér E. Investigation of Lake Hévíz Mineral Water Balneotherapy and Hévíz Mud Treatment in Murine Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Models. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;4816905:1-15.
https://doi.org/10.1155/2018/4816905
10. Karagülle M, Kardeş S, Karagülle O, Dişçi R, Avcı A, Durak İ, Karagülle MZ. Effect of spa therapy with saline balneotherapy on oxidant/antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis: a single-blind randomized controlled trial. *Int J Biometeorol*. 2017;61(1):169-180.
https://doi.org/10.1155/2018/4816905
11. Ma T, Song X, Ma Y, Hu H, Bai H, Li Y, Gao L. The effect of thermal mineral waters on pain relief, physical function and quality of life in patients with osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e24488.
https://doi.org/10.1097/md.0000000000024488
12. Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. *Med Gen Med*. 2004;6(2):3.
13. Cheleschi S, Gallo I, Tenti S. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from *in vitro* studies performed on human and animal samples. *Int J Biometeorol*. 2020;64(7):1247-1261.
https://doi.org/10.1007/s00484-020-01890-4
14. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Кочетков А.В., Денисов Л.Н., Сурнов А.В. Сравнительная эффективность четырех реабилитационных программ у больных ранним ревматоидным артритом. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014;19(2):37-42.
Orlova EV, Karateev DE, Kochetkov AV, Denisov LN, Surnov AV. Four rehabilitative programs in patients with early rheumatic arthritis comparative effectiveness. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2014;19(2):37-42. (In Russ.).
15. Каладзе Н.Н., Загорулько А.К., Сарчук Е.В. Влияние грязевых аппликаций и биорезонансной вибростимуляции на структурно-функциональное состояние эндотелия сосудов у экспериментальных животных с адъювантным артритом. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2013;1:14-19.
Kaladze NN, Zagorulko AK, Sarchuk EV. Influence of mud applications and bioresonance vibration stimulation on the structural and functional state of the vascular endothelium in experimental animals with adjuvant arthritis. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya*. 2013;1:14-19. (In Russ.).
16. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
Kamyshnikov VS. *Methods of clinical laboratory research*. Moscow: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.).
17. Данилова Л.А. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Питер; 2003.
Danilova LA. *Handbook of laboratory research methods*. Moscow: Publishing house Petersburg; 2003. (In Russ.).
18. Apostólico J de S, Lunardelli VA, Coirada FC, Boscardin SB, Rosa DS. Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing. *J Immunol Res*. 2016;2016:1459394.
https://doi.org/10.1155/2016/1459394
19. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(4):16-29.
Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2017;16(4):16-29. (In Russ.).
https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
20. Смирнова О.В., Елманова Н.Г. Влияние I и II типов воспаления на процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты у пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза в послеоперационном периоде. *Иммунология*. 2020;41(4):354-362.
Smirnova OV, Elmanova NG. The influence of types I and II of inflammation on the processes of lipoperoxidation and antioxidant protection in patients with mechanical jaundice of cholelithiasis in the postoperative period. *Immunologiya*. 2020;41(4):354-362. (In Russ.).
https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-354-362
21. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.
https://doi.org/10.1155/2014/360438
22. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482(3):419-425.
https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086
23. Koziorowka-Gilun M, Koziorowski M, Strzezek J, Fraser L. An Overview of Seasonal Changes in Oxidative Stress and Antioxidant Defence Parameters in Some Invertebrate and Vertebrate Species. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:6126570.
https://doi.org/10.1155/2016/6126570
24. Hellemans L, Corstjens H, Neven A, Declercq L, Maes D. Antioxidant enzyme activity in human stratum corneum shows seasonal variation with an age-dependent recovery. *J Invest Dermatol*. 2003;120(3):434-439.
https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12056.x
25. Пхалагова Д.М. *Минеральные воды Северной Осетии*. Владикавказ: Издательство Ир; 1992.
Pkhalagova DM. *Mineral waters of North Ossetia*. Vladikavkaz: Publishing house Ir; 1992. (In Russ.).
26. Анисимкина А.Н., Айрапетова Н.С., Давыдова О.Б., Доронина Ю.В., Жеревнина Н.А., Гонтарь Е.В. Применение хлоридно-натриевых ванн у больных хроническим бронхитом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1996;3:14-18.
Anisimkina AN, Airapetova NS, Davydova OB, Doronina YuV, Zherevnina NA, Gontar EV. The use of sodium chloride baths in patients with chronic bronchitis. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 1996;3:14-18. (In Russ.).

27. Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Симагаева Н.Н., Решетова Г.Г., Черно В.А. Новый вид ванн для лечения больных пульмонологического профиля: обоснование использования. *Медицина в Кузбассе*. 2014;2:21-26.
Zaripova TN, Antipova II, Simagaeva NN, Reshetova GG, Cherno VA. New type of bath for pulmonary disease patients treatment: substantiation of use. *Medicina v Kuzbasse*. 2014;2:21-26. (In Russ.).

28. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(4):16-29.
Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free Radical Oxidation: A Pathophysiologist's View. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2017;16(4):16-29. (In Russ.).
https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

29. Franco RS. Measurement of red cell lifespan and aging. *Transfus Med Hemother*. 2012;39(5):302-307.
https://doi.org/10.1159/000342232

30. Синяченко О.В., Гейко И.А., Сокрут О.П., Хапченкова Д.С., Перепада А.В. Клинико-патогенетическая значимость остеоассоциированных микроэлементов при болезнях суставов. Сообщение I. Микроэлементоз в крови. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2016;2(22):34-40.
Sinyachenko OV, Geiko IA, Sokrut OP, Khapchenkova DS, Perepada AV. Clinical and pathogenetic significance of osteoassociated trace elements in joint diseases. Message I. microelementosis in the blood. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2016;2(22):34-40. (In Russ.).
https://doi.org/10.22141/2224-1507.2.22.2016.75759

Получена 24.09.2021
Received 24.09.2021
Принята в печать 26.10.2021
Accepted 26.10.2021