

Исследование лечебного действия термальной воды региона Афьонкарахисар на экспериментально индуцированный нефрит у мышей

Bülent Elitok¹, Yasin Agilonu², Yavuz Ulusoy³, Bahadır Kiliç⁴

¹ Университет Афьон Коджатеппе, г. Афьонкарахисар, Турция

² Турция

^{3, 4} Центральный научно-исследовательский институт ветеринарного контроля, Министерство сельского и лесного хозяйства, г. Анкара, Турция

¹ ORCID 0000-0003-3336-4479, e-mail: elitok1969@hotmail.com

³ e-mail: yavuz.ulusoy@tarim.gov.tr

⁴ e-mail: bahadir.kilinc@tarim.gov.tr

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования является определение эффективности применения термоминеральной воды региона Афьонкарахисар в лечении нефрита. Для этой цели использовали 40 мышей-альбиносов одного возраста. Нефрит воспроизвели путем добавления аденина в их корм из расчета 0,2% на протяжении 6 недель. Перед началом 21-дневного курса лечения минеральной водой индуцированного нефрита мышей разделили на две равные группы: контрольную и экспериментальную. Животных контрольной группы ежедневно выпаивали водопроводной водой и купали в ней, животным экспериментальной группы ежедневно давали свежую воду из горячего источника Süreyya I, а также устраивали ежедневные ванны с использованием этой воды. Клинические, гематологические, биохимические и гистопатологические исследования проводили до исследования, после развития нефрита, а также на 1, 7, 14 и 21-й день эксперимента. Полученные результаты показали, что после развития нефрита уровни лейкоцитов (WBC), нейтрофилов (NEUT) и среднего объема эритроцитов (MCV) в крови значительно увеличились ($p < 0,05$), в то время как уровни эритроцитов (RBC), гемоглобина (HB), гематокрита (HCT), лимфоцитов (LYM), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) значительно снизились ($p < 0,05$). Также было установлено, что после развития нефрита уровни аспартатаминотрансферазы (AST), гамма-глутамилтрансферазы (GGT), глюкозы (GLU), содержание азота мочевины в крови (BUN) и уровень IgG значительно повысились ($p < 0,05$), а уровни общего белка (TP) и альбумина (ALB) значительно снизились ($p < 0,05$). В конце исследования у животных из экспериментальной группы все параметры крови нормализовались, тогда как у мышей контрольной группы такого эффекта не наблюдалось. Это позволило сделать вывод, что термальная вода из источника Süreyya I эффективна в лечении нефрита и может рассматриваться как один из вариантов терапии.

Ключевые слова: Афьонкарахисар, бальнеотерапия, биохимия, мышь, нефрит, лечение.

Благодарность: Авторы выражают признательность Mr. Suayr Demirel за его поддержку во время исследования.

Для цитирования: Elitok Bülent, Agilonu Yasin, Ulusoy Yavuz, Kiliç Bahadır. Исследование лечебного действия термальной воды региона Афьонкарахисар на экспериментально индуцированный нефрит у мышей. *Ветеринария сегодня*. 2020; 4 (35): 313–321. DOI: 10.29326/2304-196X-2020-4-35-313-321.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Elitok Bülent, доктор наук, доцент, кафедра терапии факультета ветеринарной медицины, Университет Афьон Коджатеппе, 03200, Турция, г. Афьонкарахисар, e-mail: elitok1969@hotmail.com.

UDC 619:616.61-002:599.323.4:615.327

Investigation of healing effects of Afyonkarahisar Region thermal spring water on experimentally-induced nephritis in mice

Bülent Elitok¹, Agilonu Yasin², Yavuz Ulusoy³, Bahadır Kiliç⁴

¹ Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey

² Turkey

^{3, 4} Veterinary Control Central Research Institute, Ministry of Agriculture and Forestry, Ankara, Turkey

¹ ORCID 0000-0003-3336-4479, e-mail: elitok1969@hotmail.com

³ e-mail: yavuz.ulusoy@tarim.gov.tr

⁴ e-mail: bahadir.kilinc@tarim.gov.tr

SUMMARY

The aim of this study was to determine the efficacy of Afyonkarahisar termomineral water in the treatment of nephritis. For this purpose, 40 Albino mouse at the same daily age were used. Nephritis was induced by adding adenine to their feed at a rate of 0.2% for 6 weeks. After nephritis was induced, a 21-day treatment period was started, and the mice were equally divided into two groups as control and study. While control group mice were received tap water daily and bathing in tap water, study group animals were given fresh Süreyya I hot spring water daily and bathing in this water. Clinical, hematological, blood biochemical and histopathological examinations were performed before the study, after nephritis formation, and on days of 1st, 7th, 14th and 21st of treatment period. Results of this study showed that WBC, NEUT and MCV levels increased significantly ($p < 0.05$) following nephritis formation, while RBC, HB, HCT, LYM, MCH and MCHC levels decreased significantly ($p < 0.05$). It was also determined that AST, GGT, GLU, BUN and IgG levels of blood biochemical parameters were significantly increased ($p < 0.05$) and TP, ALB levels decreased significantly ($p < 0.05$) after nephritis formation. At the end of the study, it was seen that all the measured parameters turned to the normal range in the study group animals, whereas problems still continuing with control group animals. Consequently, it was concluded that Süreyya I hot spring water was very successful in the treatment of nephritis and considered as an option in the treatment of nephritis.

Key words: Afyonkarahisar, balneotherapy, biochemistry, mouse, nephritis, treatment.

Acknowledgements: The authors acknowledge to Mr. Suayp Demirel for his supports during the study.

For citation: Elitok Bülent, Yasin Agilonu, Ulusoy Yavuz, Kilinç Bahadır. Investigation of healing effects of Afyonkarahisar Region thermal spring water on experimentally-induced nephritis in mice. *Veterinary Science Today*. 2020; 4 (35): 313–321. DOI: 10.29326/2304-196X-2020-4-35-313-321.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Bülent Elitok, Doctor of Science, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Afyon Kocatepe University, 03200, Turkey, Afyonkarahisar, e-mail: elitok1969@hotmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Почки играют важную роль в метаболизме, участвуя в минеральном обмене, регулируя объем жидкости в организме и кислотно-щелочной баланс, тем самым нормализуя соотношение компонентов буферных систем [1]. Нефрит – это состояние, при котором нефроны, являющиеся структурно-функциональными единицами почек, воспаляются, что может отрицательно сказаться на деятельности органа [2].

Было доказано, что применение воды из горячих источников показывает высокий эффект при лечении нефропатий у людей [3]. Так, Р. В. Носсо сообщил, что бальнеотерапия очень важна для восстановления здоровья, особенно при лечении хронического нефрита [4]. Кроме того, щелочные минеральные воды широко используются для детоксикации организма [5, 6]. По данным A. L. Rodgers, хорошие результаты в профилактике и терапии оксалатных кальциевых камней в почках показывает применение магнево-кальциевых минеральных вод [7]. R. Siener et al. сообщили, что потребление воды, содержащей магний и бикарбонат, регулирует pH мочи, экскрецию магния и цитрата, предотвращает образование оксалатных камней и повышенное выведение кальция [8].

Цель данного исследования – оценить возможность использования термальной воды из источника Süreyya I, которой богата провинция Афьонкарахисар, в лечении индуцированного нефрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Практическая часть данного исследования была проведена в Центре прикладных и экспериментальных исследований животных Университета Афьон Коджатеппе в соответствии с инструкциями Комитета по этике Университета экспериментальных исследований животных Афьон Коджатеппе (AKUHADYЕК) согласно отчету

под номером 59-18 и была утверждена в качестве магистерской диссертации Комитетом по научно-исследовательским проектам Университета Афьон Коджатеппе (AKÜBAPK), номер проекта 18.SAĞ.BİL.12.

В исследовании использовали 40 мышей-альбиносов одного возраста. Животных содержали в оптимальных условиях, обеспечивая им стабильные влажность, температуру и продолжительность светового дня (12 часов). На протяжении всего эксперимента (21 сут) мыши получали пищу *ad libitum*.

До начала эксперимента у 4 из 40 лабораторных животных взяли образцы крови. С целью индуцирования нефрита оставшимся мышам на протяжении 6 недель добавляли в корм 0,2% аденина [9]. После развития нефрита у 4 из 36 мышей взяли пробы крови, а также образцы тканей для гистопатологических исследований. Остальных мышей в количестве 32 голов случайным образом разделили поровну на 2 группы – контрольную (CG) и экспериментальную (SG). Шестнадцати мышам контрольной группы был обеспечен свободный доступ к поилкам со свежей водопроводной водой. Животных этой группы в течение всего срока исследования в одно и то же время по одному разу каждый день купали по 15 мин в водопроводной воде, температура которой составляла $(35 \pm 2)^\circ\text{C}$.

Мышей экспериментальной группы поили свежей термальной водой, к которой был обеспечен ежедневный доступ. Животных ежедневно в одно и то же время в течение 15 мин купали в свежей термальной воде, температура которой составляла $(35 \pm 2)^\circ\text{C}$.

Свойства термальной воды. Вода из термального источника Süreyya I, используемая в данном исследовании, имеет общее содержание минералов 4046,8 мг/л, относится к группе термоминеральных вод и содержит бикарбонат натрия, углекислый газ, магний, кальций, фтор и кремний.

При проведении *клинических исследований* учитывали следующие параметры: частота дыхания (R), температура тела (T) и частота сердечных сокращений (P).

Отбор проб крови и ткани почек осуществляли под анестезией с использованием кетамина (100 мг/кг) и ксилазина (10 мг/кг) [10] до начала исследования, после развития нефрита и на 1, 7, 14 и 21-е сут после начала эксперимента.

Гематологические исследования. С помощью коммерческого набора для анализатора Chemray (Rayto Life and Analytical Sciences Co., Китай) измеряли следующие показатели крови: лейкоциты (WBC), лимфоциты (LYM), гемоглобин (HB), средний объем эритроцитов (MCV), гематокрит (HCT), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), нейтрофилы (NEUT), эозинофилы (EOS), эритроциты (RBC), моноциты (MON) и базофилы (BAS).

Биохимические исследования крови. Содержание азота мочевины (BUN), аспартатаминотрансферазу (AST), гамма-глутамилтрансферазу (GGT), общий белок (TP), глюкозу (GLU) измеряли с помощью анализатора Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Уровень иммуноглобулина G (IgG) определяли с помощью ChemWell, Chromate 4300 (Awareness Technology, Inc., США) с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа (Sunred Biological Technology Co., Ltd, Китай).

Анализ газового состава крови. С помощью пластиковых шприцов, содержащих 500 МЕ жидкого гепарина, отбирали 1 мл крови; кончик стерильного шприца немедленно закрывали колпачком, а измерения проводили не более чем через 3 ч после отбора проб. С помощью ветеринарного анализатора газов крови и электролитов EDAN i15 Vet (EDAN Instruments, Inc., Китай) с использова-

нием коммерческих картриджей в образцах крови определяли парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$), pH, общую концентрацию углекислого газа (TCO_2), бикарбонат (HCO_3^-), сдвиг буферных оснований (BE), калий (K^+), натрий (Na^+), хлор (Cl^-), кальций (Ca^{2+}).

Гистопатологические исследования. Образцы почек, полученные по упомянутой выше методике, отправляли в 10%-м формалине в патологоанатомическую лабораторию Центрального научно-исследовательского института ветеринарного контроля Министерства сельского и лесного хозяйства для проведения гистопатологических исследований. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали под световым микроскопом.

Статистический анализ результатов по группам проводили по методу дисперсионного анализа (ANOVA). Для определения значимости различий в контрольной и экспериментальной группах использовали тест Дункана. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS Statistics 18.1 (IBM, США). Данные были выражены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка и считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для эксперимента были взяты мыши, родившиеся в один день, поэтому разницы по этому критерию между группами не было ($p > 0,05$). Средняя масса тела до начала исследования составляла 29,7 г, тогда как после развития нефрита она уменьшилась до 28,7 г. Значительное ($p < 0,05$) снижение наблюдалось в пересчете на средние значения массы тела. На 21-е сут эксперимента было отмечено, что средняя масса тела мышей контрольной группы составила 28,1 г, в то время как у мышей экспериментальной группы – 29,1 г ($p < 0,05$).

Таблица 1
Статистическое сравнение температуры тела, частоты пульса и частоты дыхания

Table 1
Statistical comparison of body temperature, pulse frequency and respiratory rate

Сроки измерения показателей по группам		Показатели ($\bar{X} \pm \text{SD}$)		
		T (°C)	P (ударов/мин)	R (частота/мин)
BS ($n = 40$)		37,10 $\pm$ 0,16 ^b	326,30 $\pm$ 44,22 ^e	117,04 $\pm$ 18,36 ^f
ANF ($n = 36$)		38,50 $\pm$ 0,14 ^a	327,31 $\pm$ 45,10 ^e	131,24 $\pm$ 25,43 ^e
AT 1-е сут	CG ($n = 16$)	38,50 $\pm$ 0,20 ^a	331,28 $\pm$ 33,40 ^d	132,54 $\pm$ 21,45 ^e
	SG ($n = 16$)	38,30 $\pm$ 0,18 ^a	363,14 $\pm$ 32,20 ^b	141,14 $\pm$ 22,25 ^c
AT 7-е сут	CG ($n = 12$)	38,30 $\pm$ 0,20 ^a	334,26 $\pm$ 27,20 ^e	135,30 $\pm$ 17,12 ^d
	SG ($n = 12$)	38,20 $\pm$ 0,10 ^a	378,23 $\pm$ 25,44 ^a	148,10 $\pm$ 15,23 ^b
AT 14-е сут	CG ($n = 8$)	38,20 $\pm$ 0,10 ^a	342,16 $\pm$ 22,23 ^c	137,10 $\pm$ 8,05 ^d
	SG ($n = 8$)	38,10 $\pm$ 0,12 ^a	374,25 $\pm$ 21,14 ^a	157,30 $\pm$ 7,20 ^a
AT 21-е сут	CG ($n = 4$)	38,10 $\pm$ 0,16 ^a	345,13 $\pm$ 9,21 ^c	142,18 $\pm$ 6,33 ^c
	SG ($n = 4$)	38,00 $\pm$ 0,10 ^a	376,44 $\pm$ 6,12 ^a	159,23 $\pm$ 4,22 ^a

^{a-f} Значения в столбце являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

^{a-f} The values in the column are statistically significant ($p < 0,05$).

BS – до исследования (before study), ANF – после развития нефрита (after nephritis formation), AT – после лечения (after treatment),

CG – контрольная группа (control group), SG – экспериментальная группа (study group).

Таблица 2
Результаты гематологических исследований крови животных
Table 2
Results of hematology blood tests

Сроки измерения показателей по группам		Показатели (X ± SD)											
		WBC (10 ⁹ /mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	HB (g/dl)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	LYM (%)	NEUT (%)	EOS (%)	MON (%)	BAS (%)
BS (n = 40)		8,38 ± 2,32 ^e	7,80 ± 2,32 ^b	13,53 ± 2,48 ^a	43,36 ± 5,32 ^a	55,04 ± 5,12 ^{bc}	17,19 ± 2,16 ^a	32,08 ± 2,43 ^a	60,50 ± 2,10 ^a	34,10 ± 4,14 ^f	2,30 ± 0,50	3,50 ± 0,40	NS
ANF (n = 36)		16,14 ± 4,10 ^a	5,34 ± 1,27 ^d	7,67 ± 3,34 ^e	31,37 ± 4,16 ^f	58,69 ± 5,24 ^a	14,38 ± 2,21 ^d	24,47 ± 3,06 ^d	47,84 ± 4,20 ^e	48,14 ± 5,28 ^a	2,56 ± 0,30	3,40 ± 1,50	NS
AT 1-е сут	CG (n = 16)	16,21 ± 4,20 ^a	5,31 ± 1,56 ^d	7,65 ± 3,16 ^e	31,43 ± 4,13 ^f	59,20 ± 5,32 ^a	14,43 ± 2,08 ^d	24,34 ± 3,32 ^d	47,34 ± 4,20 ^e	48,21 ± 4,16 ^a	2,68 ± 0,56	3,50 ± 0,40	NS
	SG (n = 16)	15,23 ± 3,04 ^{ab}	6,04 ± 1,47 ^{cd}	8,07 ± 3,14 ^{de}	32,78 ± 3,47 ^e	54,28 ± 5,16 ^c	13,35 ± 2,13 ^c	24,83 ± 3,02 ^d	47,30 ± 4,10 ^e	46,68 ± 4,25 ^b	2,34 ± 0,50	3,40 ± 0,30	NS
AT 7-е сут	CG (n = 12)	16,10 ± 2,42 ^a	5,48 ± 1,08 ^d	7,81 ± 2,06 ^e	32,14 ± 2,15 ^e	58,66 ± 3,27 ^a	14,28 ± 1,46 ^c	24,28 ± 2,36 ^d	47,32 ± 2,30 ^e	48,03 ± 2,38 ^a	2,54 ± 0,30	3,20 ± 0,30	NS
	SG (n = 12)	14,03 ± 2,05 ^b	6,78 ± 1,04 ^c	9,47 ± 2,03 ^c	38,22 ± 2,23 ^c	56,38 ± 3,41 ^b	13,94 ± 1,35 ^c	24,80 ± 2,48 ^d	53,38 ± 2,14 ^c	42,38 ± 2,43 ^c	2,10 ± 0,20	3,10 ± 0,30	NS
AT 14-е сут	CG (n = 8)	15,86 ± 1,23 ^{ab}	5,81 ± 0,68 ^c	8,02 ± 1,17 ^d	34,18 ± 1,54 ^e	58,82 ± 3,05 ^a	13,81 ± 0,43 ^c	23,44 ± 1,37 ^e	48,16 ± 1,30 ^e	47,30 ± 1,54 ^{ab}	2,42 ± 0,40	3,60 ± 0,30	NS
	SG (n = 8)	12,13 ± 1,17 ^c	7,74 ± 0,51 ^b	11,34 ± 1,09 ^b	41,45 ± 1,56 ^b	53,54 ± 3,20 ^{cd}	14,65 ± 0,52 ^c	27,39 ± 1,27 ^c	56,24 ± 1,14 ^b	39,34 ± 1,20 ^d	2,05 ± 0,20	3,00 ± 0,20	NS
AT 21-е сут	CG (n = 4)	14,86 ± 0,67 ^b	5,97 ± 0,44 ^b	8,57 ± 0,68 ^d	35,13 ± 0,67 ^d	58,83 ± 2,12 ^a	14,36 ± 0,34 ^c	24,40 ± 0,44 ^d	50,36 ± 0,68 ^d	45,23 ± 0,46 ^b	2,32 ± 0,10	3,80 ± 0,20	NS
	SG (n = 4)	9,23 ± 0,48 ^d	8,46 ± 0,37 ^a	13,01 ± 0,53 ^a	44,02 ± 0,54 ^a	52,03 ± 2,09 ^d	15,37 ± 0,41 ^b	29,56 ± 0,39 ^b	60,10 ± 0,57 ^a	36,03 ± 0,57 ^e	2,00 ± 0,10	2,60 ± 0,10	NS

^{a-f} Значения в столбце являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

^{a-f} The values in the column are statistically significant ($p < 0,05$).

BS – до исследования (before study), ANF – после развития нефрита (after nephritis formation), AT – после лечения (after treatment), CG – контрольная группа (control group), SG – экспериментальная группа (study group), NS – не значимо (non-significant), WBC – лейкоциты (white blood cells), RBC – эритроциты (red blood cells), HB – гемоглобин (hemoglobin), HCT – гематокрит (hematocrit), MCV – средний объем эритроцитов (mean corpuscular volume), MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin), MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration), LYM – лимфоциты (lymphocyte), NEUT – нейтрофилы (neutrophils), EOS – эозинофилы (eosinophils), MON – моноциты (monocyte), BAS – базофилы (basophils).

Клинические исследования животных

Результаты клинических исследований животных представлены в таблице 1. Из данных, представленных в ней, видно, что при развитии нефрита наблюдались значительные ($p < 0,05$) изменения температуры тела, частоты дыхания и сердечных сокращений. Так, средние показатели R и P увеличились уже на начальном этапе эксперимента, увеличение было более значимым ($p < 0,05$) у мышей из экспериментальной группы.

Гематологические исследования

Результаты гематологического исследования представлены в таблице 2, из которой видно, что после развития нефрита уровни NEUT, MCV, WBC статистически значимо увеличились ($p < 0,05$), тогда как уровни HCT, HB, RBC, LYM, MCHC и MCH значительно снизились ($p < 0,05$). К 21-м сут исследования было выявлено, что уровни LYM, HCT, RBC, HB, MCH и MCHC увеличивались в обеих группах, при этом уровни NEUT, MCV, WBC снижались. Эти изменения были статистически более значимыми ($p < 0,05$) у животных в экспериментальной группе.

Биохимические исследования крови

Результаты биохимического анализа крови приведены в таблице 3.

Как видно из представленных в ней данных, после развития нефрита уровни GGT, AST, BUN, GLU и IgG значительно увеличились ($p < 0,05$), в то время как уровни ALB и TP значительно снизились ($p < 0,05$). Затем значения показателей TP и ALB повышались в обеих группах, тогда как уровни GGT, AST, BUN, GLU и IgG снижались ($p < 0,05$). Было отмечено, что к концу эксперимента наиболее значимые различия наблюдались у мышей экспериментальной группы ($p < 0,05$).

Исследования газового состава крови

Результаты исследования газового состава крови приведены в таблице 4.

При анализе полученных данных было отмечено, что после развития нефрита уровни pCO_2 , pH, HCO_3^- , BE, TCO_2 , Ca^{2+} и K^+ снизились, тогда как уровни LACT, Na^+ и Cl^- повысились. Однако к 21-м сут исследования эти показатели начали нормализовываться. При этом к окончанию эксперимента наиболее отчетливые изменения наблюдались у животных экспериментальной группы, и разница была статистически значимой ($p < 0,05$).

Результаты гистопатологических исследований

При проведении исследований почечных биоптатов, взятых у мышей после развития нефрита, обнаруживали инфильтрацию в просвете сосудов и гломерулярные

Таблица 3
Результаты биохимических исследований крови животных

Table 3
Blood biochemical findings of the animals

Сроки измерения показателей по группам		Показатели (X ± SD)						
		AST (IU/L)	GGT (IU/L)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	GLU (g/dl)	BUN (mmol/L)	IgG (mg/ml)
BS (n = 40)		96,72 ± 12,38 ^h	3,63 ± 0,56 ^e	53,96 ± 5,47 ^b	33,78 ± 2,34 ^a	172,15 ± 0,69 ^d	21,74 ± 3,25 ^f	3,17 ± 1,45 ^e
ANF (n = 36)		269,17 ± 32,45 ^a	8,96 ± 3,43 ^a	34,06 ± 6,45 ^f	21,08 ± 3,44 ^e	275,27 ± 0,56 ^a	36,48 ± 5,23 ^a	8,16 ± 3,57 ^a
АТ 1-е сут	CG (n = 16)	272,13 ± 42,34 ^a	8,97 ± 3,71 ^a	34,04 ± 6,48 ^f	21,01 ± 3,66 ^e	208,13 ± 0,30 ^a	37,04 ± 6,18 ^a	8,45 ± 3,44 ^a
	SG (n = 16)	263,12 ± 38,32 ^{ab}	8,78 ± 3,58 ^a	34,69 ± 5,17 ^f	22,23 ± 3,32 ^d	203,21 ± 0,44 ^b	36,91 ± 6,53 ^a	7,79 ± 3,08 ^b
АТ 7-е сут	CG (n = 12)	253,25 ± 23,21 ^b	8,61 ± 2,45 ^a	34,23 ± 4,31 ^f	22,16 ± 2,54 ^d	196,11 ± 0,48 ^b	36,76 ± 4,21 ^a	8,17 ± 2,14 ^a
	SG (n = 12)	231,32 ± 19,34 ^c	7,41 ± 2,32 ^b	42,14 ± 4,32 ^d	26,34 ± 2,56 ^c	178,14 ± 0,53 ^c	28,64 ± 4,06 ^d	6,10 ± 2,03
АТ 14-е сут	CG (n = 8)	234,07 ± 14,54 ^c	8,57 ± 1,37 ^{ab}	36,12 ± 3,21 ^{ef}	23,02 ± 1,21 ^{cd}	187,35 ± 0,48 ^c	34,17 ± 2,34 ^b	7,78 ± 1,34 ^b
	SG (n = 8)	162,44 ± 15,16 ^f	5,73 ± 1,44 ^c	48,16 ± 3,09 ^c	30,94 ± 1,41 ^b	173,43 ± 0,53 ^d	24,13 ± 2,11 ^e	4,32 ± 1,27 ^d
АТ 21-е сут	CG (n = 4)	213,47 ± 10,21 ^d	7,32 ± 0,65 ^b	38,03 ± 1,53 ^e	25,21 ± 0,58 ^c	183,22 ± 0,10 ^c	30,14 ± 1,08 ^c	6,48 ± 0,65 ^c
	SG (n = 4)	103,34 ± 8,11 ^g	3,98 ± 0,59 ^d	56,05 ± 1,48 ^a	33,35 ± 0,49 ^a	166,17 ± 0,10 ^e	20,83 ± 0,53 ^f	3,15 ± 0,51 ^e

^{a-h} Значения в столбце являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

^{a-h} The values in the column are statistically significant ($p < 0,05$).

BS – до исследования (before study), ANF – после развития нефрита (after nephritis formation),

АТ – после лечения (after treatment), CG – контрольная группа (control group), SG – опытная группа (study group).

AST – аспартатаминотрансфераза (aspartate aminotransferase),

GGT – гамма-глутамилтрансфераза (gamma-glutamyl transferase), TP – общий белок (total protein),

ALB – альбумин (albumin), GLU – глюкоза (glucose), BUN – содержание азота мочевины в крови (blood urea nitrogen),

IgG – уровень иммуноглобулина G (immunoglobulin G).

Таблица 4
Результаты исследования газового состава крови
Table 4
Blood gases findings of the animals

Сроки измерения показателей по группам		Показатели (X ± SD)										
		pH	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE (mEq/L)	TCO ₂ (mmol/L)	LACT (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	
BS (n = 40)		7,32 ± 0,03 ^b	44,03 ± 0,42 ^a	21,91 ± 0,57 ^b	-3,3 ± 0,28 ^b	15,41 ± 1,58 ^a	4,68 ± 1,47 ^{cd}	8,78 ± 2,36 ^a	163,28 ± 14,18 ^f	117,34 ± 12,43 ^g	10,68 ± 2,09 ^a	
ANF (n = 36)		7,22 ± 0,02 ^d	32,78 ± 2,14 ^e	13,02 ± 1,63 ^{de}	-13,1 ± 0,45 ^f	11,14 ± 2,27 ^d	7,03 ± 2,05 ^a	5,69 ± 2,21 ^d	264,32 ± 17,23 ^a	196,48 ± 13,44 ^a	6,47 ± 2,12 ^c	
AT 1-е сут	CG (n = 16)	7,22 ± 0,02 ^d	32,68 ± 2,32 ^e	12,91 ± 1,43 ^e	-13,2 ± 0,44 ^f	12,05 ± 2,29 ^c	7,15 ± 2,28 ^a	5,58 ± 2,43 ^d	267,31 ± 13,21 ^a	193,57 ± 14,44 ^a	6,51 ± 2,23 ^c	
	SG (n = 16)	7,23 ± 0,03 ^d	33,07 ± 2,48 ^d	13,64 ± 1,44 ^e	-12,4 ± 0,35 ^e	11,07 ± 2,33 ^d	6,87 ± 2,13 ^{ab}	5,31 ± 1,47 ^d	253,36 ± 18,25 ^{ab}	182,37 ± 12,24 ^b	6,89 ± 2,38 ^c	
AT 7-е сут	CG (n = 12)	7,24 ± 0,02 ^d	33,78 ± 2,23 ^d	14,02 ± 0,68 ^{de}	-11,9 ± 0,34 ^{de}	11,70 ± 1,35 ^a	6,49 ± 1,68 ^b	5,37 ± 1,13 ^d	248,22 ± 15,12 ^b	181,38 ± 11,47 ^b	6,96 ± 1,43 ^c	
	SG (n = 12)	7,30 ± 0,02 ^{bc}	37,48 ± 2,15 ^{bc}	17,82 ± 0,49 ^c	-7,5 ± 0,21 ^c	11,56 ± 1,47 ^{cd}	4,78 ± 1,37 ^c	6,22 ± 1,37 ^c	214,25 ± 13,27 ^d	158,34 ± 9,33 ^d	8,02 ± 1,35 ^b	
AT 14-е сут	CG (n = 8)	7,27 ± 0,02 ^c	35,12 ± 1,54 ^c	15,61 ± 0,43 ^d	-10,1 ± 0,17 ^d	12,11 ± 0,66 ^c	6,54 ± 0,67 ^b	5,91 ± 0,68 ^{cd}	225,34 ± 11,11 ^c	164,33 ± 8,13 ^c	7,17 ± 0,76 ^{bc}	
	SG (n = 8)	7,34 ± 0,03 ^b	42,02 ± 1,13 ^b	21,89 ± 0,31 ^b	-3,2 ± 0,14 ^b	14,80 ± 0,47 ^{cd}	4,22 ± 0,53 ^c	7,53 ± 0,67 ^b	178,35 ± 10,28 ^d	121,31 ± 7,35 ^f	9,49 ± 0,77 ^{ab}	
AT 21-е сут	CG (n = 4)	7,30 ± 0,02 ^{bc}	36,87 ± 0,56 ^{bc}	17,52 ± 0,23 ^d	-7,7 ± 0,10 ^c	12,83 ± 0,39 ^c	6,04 ± 0,38 ^b	6,18 ± 0,43 ^c	203,44 ± 6,16 ^c	147,34 ± 5,14 ^e	8,06 ± 0,45 ^b	
	SG (n = 4)	7,39 ± 0,02 ^a	44,13 ± 0,47 ^a	25,79 ± 0,19 ^a	-1,3 ± 0,10 ^a	15,82 ± 0,28 ^a	3,89 ± 0,39 ^d	8,99 ± 0,33 ^a	147,34 ± 5,22 ^a	103,42 ± 3,28 ^h	10,84 ± 0,38 ^a	

^{a-h} Значения в столбце являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

^{a-h} The values in the column are statistically significant ($p < 0,05$).

BS – до исследования (before study), ANF – после развития нефрита (after nephritis formation), AT – после лечения (after treatment),

CG – контрольная группа (control group), SG – опытная группа (study group).

pH – концентрация ионов водорода (hydrogen ion concentration), pCO₂ – парциальное давление углекислого газа (CO₂ partial pressure),

HCO₃⁻ – бикарбонат (bicarbonate), BE – сдвиг буферных оснований (base excess), TCO₂ – общая концентрация углекислого газа (total CO₂),

LACT – лактат (lactate), K⁺ – калий (potassium), Na⁺ – натрий (sodium), Cl⁻ – хлор (chlorine), Ca²⁺ – кальций (calcium).

изменения, что позволяло диагностировать гломеруло-нефрит (рис. 1).

Было обнаружено, что у животных экспериментальной группы, получавших воду из горячего источника, к концу лечения наблюдалась положительная динамика (рис. 2), в то время как у мышей контрольной группы, получавших водопроводную воду, продолжали наблюдаться гистопатологические изменения в почках, характерные для нефрита (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что средняя масса тела мышей снижалась с развитием нефрита, и эта разница была статистически значимой ($p < 0,05$). На 21-е сут эксперимента было отмечено, что средняя масса тела мышей контрольной группы была ниже, чем животных экспериментальной группы ($p < 0,05$). Эти данные соответствуют заявлению U. Lange et al. о том, что минеральные воды способствуют расщеплению жира и уменьшают всасывание жира из кишечника, что приводит к снижению живой массы [11].

У мышей с индуцированным нефритом зафиксировано повышение температуры тела по сравнению со средней температурой до начала исследования ($p < 0,05$). При этом каких-либо значимых ($p > 0,05$) изменений в показателях R и P с началом лечения не наблюдалось; отмечали, что уровни R и P увеличивались в обеих группах, но самые высокие уровни были зафиксированы у животных экспериментальной группы. Эти данные подтверждают выводы исследователей P. Gresco-Otto et al., которые сообщали, что санаторно-курортное лечение улучшает состояния периферических сосудов, а также повышает частоту сердечных сокращений и, соответственно, частоту дыхания [12]. Кроме того, сообщалось, что горячие ванны стимулируют активность симпатической нервной системы, приводя к повышению кровяного давления, индуцируют увеличение частоты дыхания и сердечных сокращений [13].

Было выявлено, что средние показатели NEUT, WBC и MCV у животных контрольной группы к 21-м сут исследования оставались на высоких уровнях, в то время как у мышей экспериментальной группы наблюдалось их достоверное снижение. Так, имеются сообщения о том, что гипертермальные воды оказывают иммуносупрессивное действие, при этом количество Т-лимфоцитов и EOS значительно снижается как у здоровых людей, так и у лиц с хроническими воспалительными заболеваниями [14].

Установлено, что средние значения RBC, HB, HCT, MCH и MCHC статистически снизились ($p < 0,05$) у животных после развития нефрита. Это согласуется с исследованиями A. Rahman et al., в которых сообщалось о развитии анемии у крыс с индуцированным нефритом, которое объясняется снижением продукции эритропоэтина, вызванным приемом аденина [15]. Нормализация уровня эритроцитов после лечения у животных из экспериментальной группы доказывает, что термальная минеральная вода из источника Süreyya I чрезвычайно эффективна для заживления повреждений почек и восстановления гематологических показателей. Известно, что дефицит магния является одной из причин воспалительного синдрома. Нехватка этого микроэлемента вызывает дислипидемию, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, дисфункцию эндотелия и протромбические различия

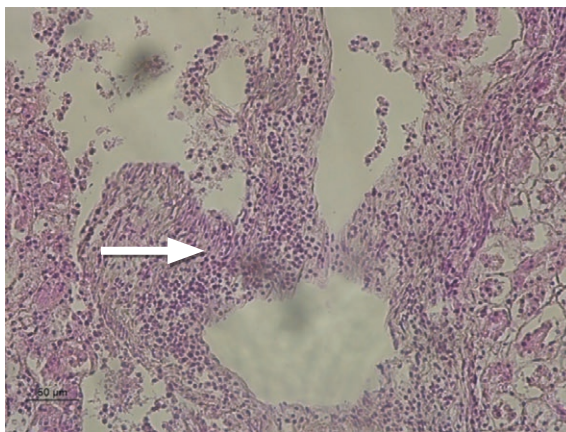


Рис. 1. Выраженный гломерулонефрит (белая стрелка), увеличение $10\times-40\times$

Fig. 1. Severe glomerulonephritis (white arrow), $10\times-40\times$

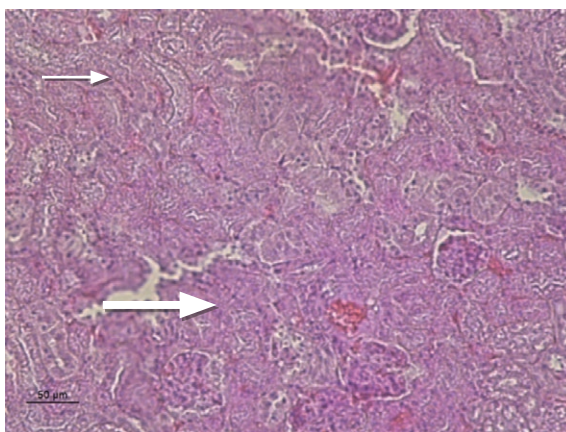


Рис. 2. Восстановление структуры канальцев и клубочков на 21-е сут у животных экспериментальной группы (канальцы – тонкая стрелка, клубочки – толстая стрелка), увеличение $10\times-20\times$

Fig. 2. Completely healed tubule and glomerul structure at the end of day 21 in study group animals (tubule – thin arrow, glomerul – thick arrow), $10\times-20\times$

с регуляцией маркеров воспаления и окислительного стресса [16]. В начале данного исследования у мышей с индуцированным нефритом маркеры воспаления были на высоком уровне, после 21-дневного курса лечения зафиксировано достоверное снижение этих показателей, что, очевидно, обусловлено употреблением богатой магнием минеральной воды из источника Süreyya I.

После развития нефрита у мышей в настоящем исследовании было зафиксировано достоверное повышение уровней GGT, AST, BUN и IgG и снижение ALB, TP и GLU ($p < 0,05$). К 21-м сут водолечения нормализация показателей была особенно заметна в экспериментальной группе. Это согласуется с выводами С. Pereira et al., которые сообщали, что уровни мочевины, ALT, AST, CREA снижались, а уровни TP и ALB повышались в результате потребления минеральной воды при метаболическом синдроме, экспериментально индуцированном фруктозой [16]. Считается, что значительное

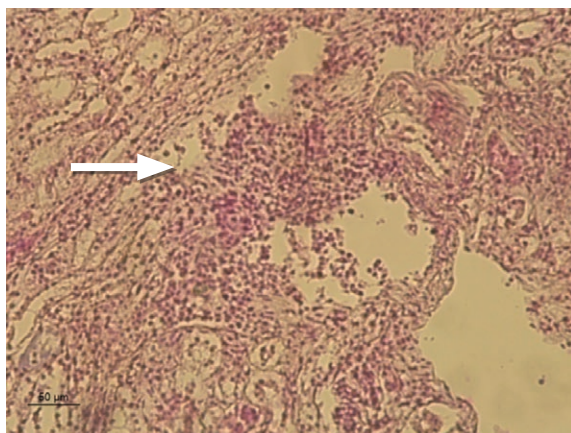


Рис. 3. Гистопатологические признаки гломерулонефрита на 21-е сут в срезах почечной ткани животных контрольной группы (белая стрелка), увеличение $10\times$ – $20\times$

Fig. 3. Continuation of the glomerulonephritis structure at the end of day 21 in control group animals (white arrow), $10\times$ – $20\times$

снижение уровня альбумина после образования нефрита связано с повреждением почек, возможно, это также указывает на отсутствие реабсорбции из почечных канальцев [17].

Согласно литературным данным, бальнеотерапия может эффективно применяться для снижения уровня сахара в крови. Сообщалось, что минеральные воды оказывают выраженное инсулинотропное действие в раннюю преабсорбционную фазу секреции инсулина [18]. В проведенном исследовании уровни глюкозы достоверно снижались к 21-м сут применения минеральной воды, что согласуется с приведенными выше исследователями.

К сожалению, литературных источников, описывающих изучение изменения газового состава крови при лечении нефрита минеральными водами, обнаружено не было. В данном исследовании после развития нефрита у мышей было зафиксировано значительное повышение уровней LACT, Cl^- и Na^+ ($p < 0,05$) с одновременным снижением уровней Ca^{2+} и K^+ . В процессе лечения уровни LACT, Cl^- и Na^+ снижались, а уровни Ca^{2+} и K^+ повышались. При этом отметили, что у животных экспериментальной группы эти изменения были более быстрыми и достоверными ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. По сообщению L. Xu et al., нефрит связан с метаболическим ацидозом: снижаются уровни pH крови, HCO_3^- и pCO_2 , в то же время уровни Cl^- , Na^+ и LACT повышаются [19]. Сообщается, что минеральные воды с соответствующими свойствами благотворно влияют не только на почки и легкие, но и на печень, нормализуют кислотно-щелочной баланс в организме, способствуют утилизации лактата и регулируют обмен аминокислот [20]. К 21-м сут исследования показатели крови животных, употреблявших термальную минеральную воду, вернулись к физиологическому уровню, метаболический ацидоз скорректировался. L. Xu et al. также ранее сообщили о том, что у пациентов уровень LACT значительно скорректировался через 21 день после начала санаторно-курортного лечения [19].

В настоящем исследовании тяжелый гломерулонефрит был выявлен при гистопатологических исследованиях почечных биоптатов мышей с индуцированным нефритом на основании картины воспалительной инфильтрации в просвете сосудов (рис. 1). К концу исследования наблюдалось заметное улучшение у животных экспериментальной группы, получавших горячую термальную воду из источника Süreyu I (рис. 2). При этом было отмечено, что картина нефрита сохранялась у животных контрольной группы, получавших водопроводную воду. Эти данные доказывают, что минеральная вода из горячего источника Süreyu I эффективна при лечении нефрита, что подтверждается результатами гистопатологического анализа, а также при клиническом, гематологическом, биохимическом исследовании крови и анализе ее газового состава.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (п. п. 1–4, 7–20 см. REFERENCES)

5. Карпухин М. В., Ли А. А., Гусев М. Е. Восстановительная терапия урологических и андрологических больных на курортах Европы. 4-е изд. М.: Интел Принт; 2003. 144 с.
6. Рудиченко Е. В., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В. Комплексное восстановительное лечение больных хроническим пиелонефритом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2006; 3: 16–19. eLIBRARY ID: 9199323.

REFERENCES

1. Miller P. D. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res.* 2014; 2:14044. DOI: 10.1038/boneres.2014.44.
2. Kahl C. R., Falk R. J. Glomerulonephritis and Interstitial Nephritis. In: Vincent J.-L., Abraham E., Kochanek P., Moore F., Fink M. *Textbook of Critical Care*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011; 913–917.
3. Maharaj S. V. M., Orem W. H., Tatu C. A., Lerch H. E. 3rd, Szilagyi D. N. Organic compounds in water extracts of coal: links to Balkan endemic nephropathy. *Environ. Geochem. Health.* 2014; 36 (1): 1–17. DOI: 10.1007/s10653-013-9515-1.
4. Nocco P. B. Mineralwasser als Heilmittel [Mineral water as a cure]. *Veroff. Schweiz. Ges. Gesch. Pharm.* 2008; 29:13–402. PMID: 19230311. (in German)
5. Karpuhin M. V., Li A. A., Gusev M. E. Rehabilitation therapy of urologic and andrologic patients in European health resorts [Vosstanovitel'naya terapiya urologicheskikh i andrologicheskikh bol'nykh na kurortah Evropy]. 4th ed. M.: Intel Print; 2003. 144 p. (in Russian)
6. Rudichenko E. V., Gvozdenko T. A., Antonyuk M. V. Combined rehabilitation of patients with chronic pyelonephritis. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy [Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury]*. 2006; 3: 16–19. eLIBRARY ID: 9199323. (in Russian)
7. Rodgers A. L. Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. *Urol. Int.* 1997; 58 (2): 93–99. DOI: 10.1159/000282958.
8. Siener R., Jahnen A., Hesse A. Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58 (2): 270–276. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601778.
9. Tani T., Orimo H., Shimizu A., Tsuruoka S. Development of a novel chronic kidney disease mouse model to evaluate the progression of hyperphosphatemia and associated mineral bone disease. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 2233. DOI: 10.1038/s41598-017-02351-6.
10. Suckow M. A., Danneman P. J., Brayton C. *The Laboratory Mouse*. CRC Press; 2000. 184 p. DOI: 10.1201/9780849376276.
11. Lange U., Müller-Ladner U., Schmidt K. L. Balneotherapy in rheumatic diseases – an overview of novel and known aspects. *Rheumatol. Int.* 2006; 26 (6): 497–499. DOI: 10.1007/s00296-005-0019-x.
12. Greco-Otto P., Bond S., Sides R., Kwong G. P. S., Bayly W., Leguillette R. Workload of horses on a water treadmill: effect of speed and water height on oxygen consumption and cardiorespiratory parameters. *BMC Vet. Res.* 2017; 13 (1):360. DOI: 10.1186/s12917-017-1290-2.
13. Agishi Y. Hot springs and the physiological functions of humans. *Asian Med. J.* 1995; 38: 115–124.
14. Sukuken S., Abu-Shakra M., Flusser D. Balneotherapy in autoimmune diseases. *Isr. J. Med. Sci.* 1997; 33 (4): 258–261. PMID: 9347875.

15. Rahman A., Yamazaki D., Sufiun A., Kitada K., Hitomi H., Nakano D., Nishiyama A. A novel approach to adenine-induced chronic kidney disease associated anemia in rodents. *PLoS One*. 2018; 13 (2):e0192531. DOI: 10.1371/journal.pone.0192531.

16. Pereira C. D., Severo M., Neves D., Ascensão A., Magalhães J., Guimarães J. T., et al. Natural mineral-rich water ingestion improves hepatic and fat glucocorticoid-signaling and increases sirtuin 1 in an animal model of metabolic syndrome. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2015; 21 (2): 149–157. DOI: 10.1515/hmbci-2014-0032.

17. Gorriz J. L., Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2012; 26 (1): 3–13. DOI: 10.1016/j.trre.2011.10.002.

18. Lee K. S., Kwon Y. S., Kim S., Moon D. S., Kim H. J., Nam K. S. Regulatory mechanism of mineral-balanced deep sea water on hypocholesterolemic

effects in HepG2 hepatic cells. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 86: 405–413. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.046.

19. Xu L., Wu L., Liu T., Xing W., Cao X., Zhang S., Su Z. Effect of a 21-day balneotherapy program on blood cell counts, ponogen levels, and blood biochemical indexes in servicemen in sub-health condition. *J. Phys. Ther. Sci.* 2017; 29 (9): 1573–1577. DOI: 10.1589/jpts.29.1573.

20. Halperin M. L., Hammeke M., Josse R. G., Jungas R. L. Metabolic acidosis in the alcoholic: a pathophysiologic approach. *Metabolism*. 1983; 32 (3): 308–315. DOI: 10.1016/0026-0495(83)90197-x.

Поступила 31.08.2020

Принята в печать 16.10.2020

Received on 31.08.2020

Approved for publication on 16.10.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Bülent Elitok, доцент, доктор наук, кафедра терапии, факультет ветеринарной медицины, Университет Афьон Коджатеппе, г. Афьонкарахисар, Турция.

Agilonu Yasin, Турция.

Yavuz Ulusoy, доктор наук, заведующий лабораторией патологии, Центральный научно-исследовательский институт ветеринарного контроля, Министерство сельского и лесного хозяйства, г. Анкара, Турция.

Bahadır Kiliç, ветеринарный врач лаборатории патологии, Центральный научно-исследовательский институт ветеринарного контроля, Министерство сельского и лесного хозяйства, г. Анкара, Турция.

Bülent Elitok, Associate Professor, Doctor of Science, Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey.

Agilonu Yasin, Turkey.

Yavuz Ulusoy, Doctor of Science, Head of Pathology Laboratory, Veterinary Control Central Research Institute, Ministry of Agriculture and Forestry, Ankara, Turkey.

Bahadır Kiliç, Veterinarian, Pathology Laboratory, Veterinary Control Central Research Institute, Ministry of Agriculture and Forestry, Ankara, Turkey.