



Механизмы действия питьевой сульфатной минеральной воды при первичном профилактическом и лечебном применении в условиях экспериментального стресса: сравнительный анализ

✉ **Королев Ю.Н.,** ✉ **Михайлик Л.В.*,** ✉ **Никулина Л.А.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Ранее в экспериментальных исследованиях установлено, что питьевая сульфатная минеральная вода (МВ) в условиях стресса вызывает адаптационные эффекты, зависящие от режима ее использования — при первичной профилактике или при лечении. Вопрос о роли различных режимов применения питьевых МВ в формировании механизмов адаптации остается невыясненным.

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный анализ действия сульфатной МВ при первично-профилактическом и лечебном применении на развитие адаптационных метаболических и ультраструктурных реакций у крыс в ранний постстрессорный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Эксперименты проведены на 54 белых нелинейных крысах-самцах. Острый иммобилизационный стресс моделировали по методу Селье. Все животные были разделены на 5 групп: 1-я опытная группа — первично-профилактическое влияние питьевой сульфатной МВ; 2-я опытная группа — лечебное действие питьевой сульфатной МВ; 3-я и 4-я группы — контроли; 5-я группа — интактные животные. Питьевую сульфатную МВ (концентрация сульфат-ионов 1,93 г/л, минерализация 3,05 г/л) вводили внутрижелудочно по 3 мл, всего 18 процедур. Объекты исследования: печень и семенники. Методы исследования: биохимические, светооптические, морфометрические, электронно-микроскопические. Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Установлено, что наиболее выраженное развитие адаптационно-защитных реакций (усиление активности антиоксидантной системы, повышение синтеза белка, активация процессов внутриклеточной регенерации) наблюдалось при действии МВ в режиме первичной профилактики. При этом происходило формирование более мощных механизмов адаптации, связанных с дополнительным накоплением структурно-метаболических ресурсов, ограничивающих развитие дезадаптационных и патологических процессов. При лечебном применении МВ, в связи с постстрессорными нарушениями механизмов регуляции, процессы адаптации и компенсации проявлялись слабее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты раскрывают некоторые особенности механизма действия питьевой сульфатной МВ на развитие компенсаторно-приспособительных процессов и свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода в использовании питьевых МВ для повышения их эффективности в комплексной профилактике и лечении организма от повреждающего действия различных стрессогенных факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: питьевая минеральная вода, экспериментальный стресс, адаптация, первично-профилактическое и лечебное действие, сравнительный анализ.

Для цитирования / For citation: Королев Ю.Н., Михайлик Л.В., Никулина Л.А. Механизмы действия питьевой сульфатной минеральной воды при первичном профилактическом и лечебном применении в условиях экспериментального стресса: сравнительный анализ. Вестник восстановительной медицины. 2023; 22(4):90-95. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-4-90-95> [Korolev Yu.N., Mikhailik L.V., Nikulina L.A. Drinking Sulphate Mineral Water Action Mechanisms at Primary Preventive and Therapeutic Application under Experimental Stress: a Comparative Analysis. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(4):90-95. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-4-90-95> (In Russ.).]

* **Для корреспонденции:** Михайлик Любовь Васильевна, E-mail: mihayliklv@nmicrk.ru; mikhailik2910@ocloid.ru

Статья получена: 13.06.2023

Статья принята к печати: 02.08.2023

Статья опубликована: 31.08.2023

Drinking Sulphate Mineral Water Action Mechanisms at Primary Preventive and Therapeutic Application under Experimental Stress: a Comparative Analysis

 Yury N. Korolev,  Lyubov V. Mikhailik*,  Lyudmila A. Nikulina

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Earlier in experimental studies, it was established that sulfate mineral drinking water (MB) under stress causes adaptation effects depending on the mode of its use — during primary prevention or treatment. The question of the role of different modes of drinking mineral water application in the formation of adaptation mechanisms remains unclear.

AIM. To conduct a comparative analysis of the effect of sulfate MW in primary preventive and therapeutic application on the development of adaptive metabolic and ultrastructural reactions in rats in the early post-stress period.

MATERIALS AND METHODS. The experiments were carried out on 54 white nonlinear male rats. Acute immobilization stress was modeled using the Selye method. All animals were divided into 5 groups: the 1st experimental group — the primary preventive effect of drinking sulfate MV; the 2nd experimental group — the therapeutic effect of drinking sulfate MV; the 3rd and 4th groups — controls; the 5th group — intact animals. Drinking sulfate MW (concentration of sulfate ions 1.93 g/l, mineralization 3.05 g/l) was administered intragastrically by 3 ml, a total of 18 procedures. Objects of research: liver and testes. Research methods: biochemical, light-optical, morphometric, electron microscopic. The statistical significance of the differences was assessed using the Student's criterion.

RESULTS AND DISCUSSION. It was found that the most pronounced development of adaptive-protective reactions (increased activity of the antioxidant system, increased protein synthesis, activation of intracellular regeneration processes) was observed with the action of MW in the primary prevention mode. At the same time, there was the formation of more powerful adaptation mechanisms associated with the additional accumulation of structural and metabolic resources that limit the development of maladaptation and pathological processes. With the therapeutic use of MW, due to post-stress disorders of the mechanisms of regulation, the processes of adaptation and compensation were weaker.

CONCLUSION. The results reveal some features of the mechanism of action of drinking sulfate MW on the development of compensatory and adaptive processes and indicate the need for a differentiated approach in the use of drinking MW to increase their effectiveness in the comprehensive prevention and treatment of the body from the damaging effects of various stress factors.

KEYWORDS: drinking mineral water, experimental stress, adaptation, primary preventive and therapeutic effect, comparative analysis.

For citation: Korolev Yu.N., Mikhailik L.V., Nikulina L.A. Drinking Sulphate Mineral Water Action Mechanisms at Primary Preventive and Therapeutic Application under Experimental Stress: a Comparative Analysis. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(4):90-95. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-4-90-95> (In Russ.).

* **For correspondence:** Lyubov V. Mikhailik, E-mail: mihayliklv@nmicrk.ru; mikhailik2910@ocloid.ru

Received: 13.06.2023

Accepted: 02.08.2023

Published: 31.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Питьевые минеральные воды (МВ) вызывают в организме различные структурно-метаболические реакции, которые по своей сущности носят адаптационно-защитный характер [1–3]. В ранее выполненных экспериментах нами было показано, что питьевая сульфатная МВ вызывает усиление антиоксидантной активности, клеточной и внутриклеточной регенерации, изменяет процессы нейроэндокринной регуляции [4, 5].

Вместе с тем эти и другие адаптационные эффекты имели определенные различия в характере и степени их выраженности в зависимости от того, в каком режиме

использовалась питьевая МВ — при первичной профилактике (в условиях здорового организма) или при лечебно-профилактическом (далее лечебном) действии. Все эти реакции особенно проявлялись при действии стресса, который является одним из важнейших этиологических факторов в развитии дезадаптационных и патологических состояний [6–8]. При этом важно выяснить роль различных режимов применения питьевых МВ в формировании механизмов адаптации. Предполагается, что результаты этого анализа могут иметь значение для дифференцированного и более широкого использования питьевых МВ в практике санаторно-курортного лечения.

ЦЕЛЬ

Провести сравнительный анализ действия сульфатной МВ при первично-профилактическом и лечебном применении на развитие адаптационных метаболических и ультраструктурных реакций у крыс в ранний постстрессорный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 54 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–220 г, которые были получены из питомника «Столбовая» НЦБМТ ФМБА России. Исследования осуществляли в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755) и требований Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (Страсбург, 1986). Острый иммобилизационный стресс моделировали по методике Селье путем 6-часового привязывания крыс в положении на спине. Питьевую сульфатную магниевую-кальциевую-натриевую МВ (Краинская минеральная вода, скважина 143172, концентрация сульфат-ионов 1,93 мг/л, минерализация 3,05 г/л) вводили внутривентрикулярно по 3 мл, всего 18 процедур. Все крысы были разделены на 5 групп. В 1-й опытной группе курс первичной профилактики проводили на здоровых животных с последующим воздействием стресса; во 2-й опытной группе курс лечебных процедур начинали проводить на следующий день после применения стресса; в контрольных группах вместо МВ использовали водопроводную воду; в интактной группе животные никаким воздействиям не подвергались. Забой животных осуществляли методом декапитации на следующий день после действия стресса или после окончания курса процедур МВ. Объектами исследования являлись печень и семенники, применяли биохимические, гистологические, электронно-микроскопические и морфометрические методы исследования [4]. Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате проведенных исследований было установлено, что иммобилизационный стресс вызывал в печени и семенниках животных контрольной группы выраженные структурно-метаболические нарушения, которые проявлялись в изменениях активности защитной антиоксидантной системы, в выраженном подавлении белоксинтезирующих процессов, развитии дистрофических и дегенеративных реакций, снижении общей численности сперматогенных клеток и внутриклеточных структур. Обнаруживались нарушения процессов микроциркуляции и явления отека со стороны различных структурных элементов гематотестикулярного барьера. Значительно изменялись процессы регенерации в клетках Сертоли: снижалось содержание белоксинтезирующих органелл (число рибосом и полисом уменьшалось на 42,0 %, в митохондриях уменьшалась их средняя и суммарная площадь практически в 2 раза ($p < 0,01$), что свидетельствовало об ослаблении внутриклеточных структурно-функциональных резервов и расстройстве адаптации.

Результаты сравнительного анализа данных у животных опытных групп показали, что при действии МВ в режиме первичной профилактики отмечалась более

выраженная активация ряда основных адаптационно-защитных реакций в условиях стресса по сравнению с контролем и лечебным действием МВ. В первую очередь следует отметить усиление активности системы антиоксидантной защиты, которая является одним из важнейших стресслимитирующих звеньев организма [9–11]. Наиболее выраженный сдвиг антиоксидантной активности (АОА) развивался в печени (усиление более чем в 2 раза, $p < 0,01$), при этом интенсивность ПОЛ практически не изменялась, а окислительный потенциал ткани (ОП = ПОЛ/АОА), наоборот, отчетливо снижался по сравнению с контролем (рис. 1).

В семенниках АОА возрастала на 33,1 %, а активность ПОЛ при этом снизилась на 15,8 %, что привело, как и в печени, к ослаблению ОП (см. рис. 1). При лечебном применении МВ (сразу после действия стресса) АОА проявлялась значительно слабее: в печени выявлялась тенденция к ее повышению (на 11,2 %), а в семенниках АОА оказалась сниженной (на 19,9 %) (рис. 2).

Следовательно, при профилактическом применении МВ, в отличие от ее лечебного действия, происходило увеличение резервов в системе антиоксидантной защиты и усиление ее мощности, что приводило к стабилизации мембранных структур клеток и повышению их устойчивости к действию стресса. Этот адаптационно-защитный механизм играет важную роль на начальном этапе профилактики дезадаптационных изменений и патологических состояний, так как результаты его действия во многом определяют дальнейший ход развития компенсаторно-приспособительных процессов.

Наблюдались также адаптивные сдвиги со стороны белкового обмена, однако они имели более слабое развитие по сравнению с показателями антиоксидантной активности. При профилактическом применении МВ содержание общего белка в печени возрастало на 32,1 %, а в семенниках проявлялась небольшая тенденция к увеличению (на 3,5 %). При лечении, т. е. в условиях наличия деструктивных процессов, эти показатели были более низкими: содержание белка в печени повышалось на 11,7 %, а в семенниках, наоборот, оказалось ниже уровня контроля на 35,4 % (рис. 3).

Выявленные метаболические сдвиги, в том числе усиление синтеза белка в определенной мере имели свое отражение и на структурном внутриклеточном обеспечении энергетических и пластических ресурсов, что проявлялось в образовании новых органелл, в том числе митохондрий, рибосом и полисом. Морфометрический анализ митохондрий в клетках Сертоли показал, что в условиях профилактики происходило достоверное увеличение их численности (на 23,3 %, $p < 0,01$) и менее выраженное повышение средней площади (на 13,8 %), которые приводили к отчетливому увеличению суммарной площади митохондрий (общей их массы) (на 39,1 %, $p < 0,01$), что может указывать на усиление процессов энергообеспечения этих клеток (рис. 4).

Обнаруживалась также тенденция к увеличению численности рибосом и полисом (на 7,6 %, контроль — $21,1 \pm 1,33$, опыт — $22,7 \pm 1,29$). Все эти процессы развивались на фоне ослабления явлений отечности и дистрофии клеток. При лечебном применении МВ средняя площадь митохондрий также возрастала, но при этом их численность, наоборот, оказалась сниженной (на 28,4 %, $p < 0,01$), в связи с чем суммарная площадь митохондрий прак-

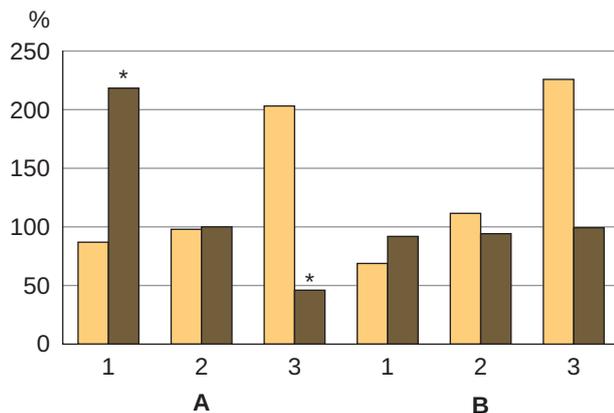


Рис. 1. Изменение уровней АОА, ПОЛ и ОП в печени и семенниках при первично-профилактическом применении МВ в условиях стресса

Fig. 1. Changes in the levels of AOA, POL and OP in the liver and testes during the primary prophylactic use of MW under stress

Примечание: А — печень; В — семенники; 1 — АОА; 2 — ПОЛ; 3 — ОП; светлые столбики — контроль; темные столбики — опыт; * — $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Note: A — liver; B — testes; 1 — AOA; 2 — POL; 3 — OP; light bars — control, dark bars — experience; * — $p < 0.01$ compared to the control.

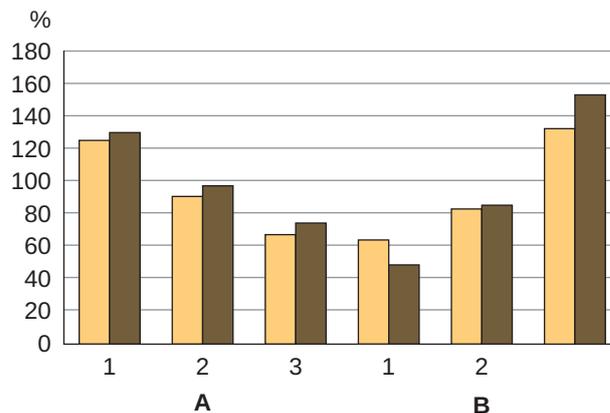


Рис. 2. Изменение уровней АОА, ПОЛ и ОП в печени и семенниках при лечебном применении МВ в условиях стресса

Fig. 2. Changes in the levels of AOA, POL and OP in the liver and testes during the therapeutic use of MW under stress

Примечание: А — печень; В — семенники; 1 — АОА; 2 — ПОЛ; 3 — ОП; светлые столбики — контроль; темные столбики — опыт; * — $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Note: A — liver; B — testes; 1 — AOA; 2 — POL; 3 — OP; light bars — control; dark bars — experience; * — $p < 0.01$ compared to the control.

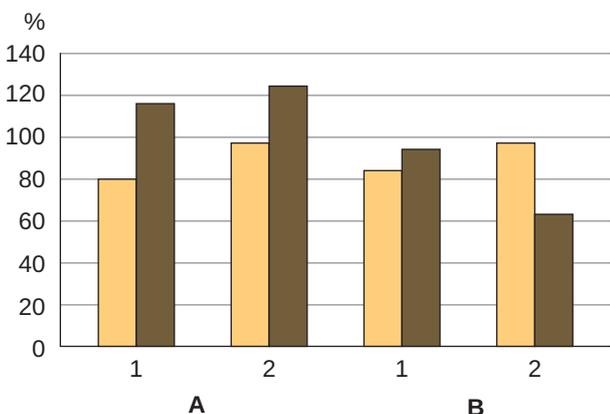


Рис. 3. Изменение содержания общего белка в печени и семенниках при профилактическом и лечебном применении МВ в условиях стресса

Fig. 3. Changes in the total protein content in the liver and testes during preventive and therapeutic use of MW under stress

Примечание: А — профилактика; В — лечение; 1 — печень; 2 — семенники; светлые столбики — контроль; темные столбики — опыт.

Note: A — prevention; B — treatment; 1 — liver; 2 — testes; light bars — control; dark bars — experience.

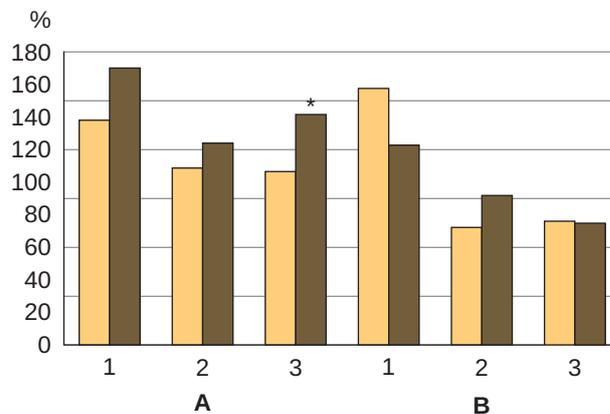


Рис. 4. Морфометрические изменения митохондрий при первично-профилактическом и лечебном применении МВ в условиях стресса

Fig. 4. Morphometric changes in mitochondria during primary prophylactic and therapeutic use of MW under stress

Примечание: А — профилактика; В — лечение; 1 — количество митохондрий; 2 — средняя площадь митохондрий; 3 — суммарная площадь митохондрий; светлые столбики — контроль; темные столбики — опыт. * — $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Note: A — prevention; B — the number of mitochondria; 2 — the average area of mitochondria; 3 — the total area of mitochondria; light bars — control; dark bars — experience. * — $p < 0.01$ compared to the control.

тически оставалась на уровне контроля. Эти различия в адаптационной перестройке означают, что при профилактическом применении МВ происходило сочетанное усиление механизмов двух форм регенерации митохондрий — внутриорганойдной (увеличение размеров за счет образования новых крист и др.) и органойдной (увеличение числа самих митохондрий), в связи с чем более значительно увеличивался прирост массы митохондрий и, тем самым, укреплялись структурные ресурсы биоэнергетики. При лечебном применении МВ проявлялась только одна форма регенерации — внутриорганойдная, которая привела к увеличению размеров Мх (что, видимо, повышало их функциональную активность), однако при этом количественно структурные ресурсы биоэнергетики не возрастали и оставались на прежнем уровне.

Таким образом, результаты проведенного сравнительного анализа показали, что применение питьевой сульфатной МВ в режиме первичной профилактики постстрессорных нарушений вызывало наиболее выраженное развитие важнейших адаптационно-защитных реакций — усиление активности эндогенной антиоксидантной системы, повышение синтеза общего белка, активацию процессов внутриклеточной регенерации. Эти реакции протекали на молекулярном (биохимическом) и ультраструктурном уровнях, имели разную степень выраженности и были тесно связаны между собой. В результате их развития формировались более мощные механизмы адаптации, связанные с дополнительным внутриклеточным накоплением структурно-метаболических ресурсов, в том числе в виде образования новых органелл с более высоким потенциалом в борьбе с патогенным действием стресса, что повышало устойчивость организма и ограничивало (предупреждало) развитие дезадаптационных и патологических процессов. Выявленная профилактическая эффективность механизмов адаптации при действии питьевой сульфатной МВ имеет перспективу для дальнейшего их использования в сочетании с другими адаптогенными факторами (магнитное поле и др.) в целях регуляции (управления) процессами

адаптации. При лечебном применении МВ общее развитие метаболических и регенеративных реакций проявлялось явно слабее, чем при первичной профилактике. Это было связано с возникновением постстрессорных нарушений в тканях внутренних органов и в механизмах регуляции, что значительно снижало способность МВ активировать приспособительные процессы в раннем (остром) постстрессорном периоде. Поэтому выявленные отдельные признаки стимуляции метаболических и регенеративных процессов в этот ранний постстрессорный период проявлялись в слабой форме и были не способны в этих условиях более эффективно компенсировать внутриклеточные стрессорные повреждения. Очевидно, что после спада острых реакций (отека, воспаления и др.), т. е. в более позднем постстрессорном периоде, МВ сможет оказать выраженное стимулирующее влияние на развитие компенсаторно-приспособительных и восстановительных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что питьевую сульфатную МВ при первичной профилактике следует широко использовать как в виде монофактора, так и в составе комплексной профилактики в целях оздоровления и предотвращения заболеваний при различных стрессогенных и других экстремальных воздействиях. Лечебное действие этой воды целесообразно применять в более поздний постстрессорный период или в сочетании с другими адаптогенными факторами, в частности, с магнитным полем, что значительно повышает эффективность их лечебного действия [5]. Результаты проведенного анализа раскрывают некоторые особенности механизма действия питьевой сульфатной МВ на развитие компенсаторно-приспособительных процессов и свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода в использовании питьевых МВ для повышения их эффективности в комплексной профилактике и лечении организма от повреждающего действия различных стрессогенных факторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Королев Юрий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5530-1538>

Михайлик Любовь Васильевна, научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: mihayliklv@nmicr.ru; mikhailik2910@ocloid.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-4749>

Никулина Людмила Анатольевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2200-868X>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все авторы

внесли значительный вклад в концепцию, дизайн исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Вклад распределен следующим образом: Королев Ю.Н. — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, редактирование; Михайлик Л.В., Никулина Л.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследования осуществляли в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755) и требований Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (Страсбург, 1986). Крысы были получены из питомника Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Yury N. Korolev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department for Studying the Mechanisms of Action of Physical Factors, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5530-1538>

Lyubov V. Mikhailik, Researcher of the Department for Studying the Mechanisms of Action of Physical Factors, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: mihaylikv@nmicrk.ru; mikhailik2910@oclroid.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-4749>

Lyudmila A. Nikulina, Cand. Sci (Med), Senior Researcher of the Department for Studying the Mechanisms of Action of Physical Factors, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2200-868X>

Author Contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before

publication). Special contributions: Korolev Yu.N. — the concept and design of the study, writing the text of the article, editing; Michailik L.V., Nikulina L.A. — collection and processing of material, statistical data processing.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

Disclosure. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics Approval. The research was carried out in accordance with the rules for carrying out work using experimental animals (appendix to the order of the Ministry of Health of the USSR dated 12.08.1977 No. 755) and the requirements of the European Convention for the Protection of Experimental Animals (Strasbourg, 1986). The rats were obtained from the nursery of the Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

1. Аракчаа К.Д., Салчак С.М., Разуваева Ю.Г. и др. Гастропротекторное действие кислой минеральной воды из источника Ажиг-Су на стресс-индуцированные поражения желудка белых крыс. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 96(2): 54–60. <https://doi.org/10.17116/kurort20199602154> [Arakchaa K.D., Salchak S.M., Razuvaeva Ya.G. et al. The gastroprotective action of acidic mineral water from the Azhyg-Sug source on the stress-induced injuries to the stomach of white rats. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2019; 96(2): 54–60. <https://doi.org/10.17116/kurort20199602154> (In Russ.)]
2. Куликов А.Г., Воронина Д.Д. Питьевые минеральные воды в лечении и реабилитации: современный взгляд на проблему. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017; 16(3): 116–120. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-3-116-120> [Kulikov A.G., Voronina D.D. Drinking mineral waters in treatment and rehabilitation: a modern view of the problem. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2017; 16(3): 116–120. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-3-116-120> (In Russ.)]
3. Гениатулина М.С., Королев Ю.Н., Никулина Л.А. Ультраструктура клеток Лейдига при действии минеральной воды и низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях стресса у крыс. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016; 93(5): 34–37. <https://doi.org/10.17116/kurort2016534-37> [Geniatulina M.S., Korolev Yu.N., Nikulina L.A. The ultrastructure of Leydig cells under the influence of drinking mineral water and electromagnetic radiation under the stress conditions in the rats. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2016; 93(5): 34–37. <https://doi.org/10.17116/kurort2016534-37> (In Russ.)]
4. Королев Ю.Н., Бобровницкий И.П., Гениатулина М.С. и др. Регенеративные процессы в клетках Сертоли и Лейдига у крыс при сочетании применения питьевой минеральной воды и магнитного поля в условиях стресса. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2014; 91(3): 41–45. [Korolev Yu.N., Bobrovnikskii I.P., Geniatulina M.S. et al. The regeneration process in the Sertoli cells and Leydig cells of the rats undergoing the combined treatment with drinking mineral water and a magnetic field under stressful conditions. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2014; 91(3): 41–45 (In Russ.)]
5. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С., Никулина Л.А. и др. Ультраструктурные проявления регенеративных процессов в клетках Сертоли при действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях стресса у крыс. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015; 92(3): 40–44. <https://doi.org/10.17116/kurort2015340-44> [Korolev Yu.N., Geniatulina M.S., Nikulina L.A. et al. The ultrastructural manifestations of the regenerative processes in the Sertoli cells under the action of low-intensity electromagnetic radiation in the rats subjected to stress. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2015; 92(3): 40–44. <https://doi.org/10.17116/kurort2015340-44> (In Russ.)]
6. Kivimaki M., Steptoe A. Effect of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2018; 15(4): 215–229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>
7. Kowalczyk P, Suleychak D, Kleczkowska P. et al. Mitochondrial oxidative stress is a causal factor and a therapeutic target in many diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(24): 13384. <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>
8. Liu Y.Z., Wang Y.X., Jiang C.L. Inflammation: The Common Pathway of stress-Related Diseases. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017; (11): 316. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00316>
9. Melgar-Sánchez L.M., García-Ruiz I., Pardo-Marqués V. et al. Influence of mineral waters on in vitro proliferation, antioxidant response and cytokine production in a human lung fibroblasts cell line. *International Journal of Biometeorology*. 2019; 63(9): 1171–1180. <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01730-0>
10. Demirci-Çekiç S., Özkan G., Avan A.N. et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022; (209): 114477. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114477>
11. Benedetti S., Benvenuti F., Nappi G. et al. Antioxidative effects of sulfurous mineral water: protection against lipid and protein oxidation. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 63(1): 106–112. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602892>