

ISSN 2413-0478

ВЕСТНИК ФИЗИОТЕРАПИИ И КУРОРТОЛОГИИ

16+

ТОМ 25 3.2019

(НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ)

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Учредитель и издатель:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Н. Н. Каладзе
Отв. секретарь Н. А. Ревенко
С. Г. Абрамович (Иркутск)
Н. Н. Богданов (Ялта)
Н. П. Буглак (Симферополь)
О. П. Галкина (Симферополь)
О. И. Гармаш (Евпатория)
Т. А. Гвозденко (Владивосток)
Т. Ф. Голубова (Евпатория)

Зам. главного редактора В. В. Ежов
Научный редактор Е. М. Мельцева
С. И. Жадько (Симферополь)
В. В. Кирьянова (Санкт-Петербург)
А. В. Кубышкин (Симферополь)
Г. Н. Пономаренко (Санкт-Петербург)
Е. А. Турова (Москва)
М. А. Хан (Москва)
А. М. Ярош (Ялта)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С. Г. Безруков (Симферополь)
Ю. В. Бобрик (Симферополь)
Л. Я. Васильева-Линецкая (Харьков)
А. А. Ковганко (Ялта)
К. А. Колесник (Симферополь)
Е. А. Крадинова (Евпатория)

В. И. Маколинец (Харьков)
В. И. Мизин (Ялта)
Г. А. Мороз (Симферополь)
И. Г. Романенко (Симферополь)
И. П. Шмакова (Одесса)
М. М. Юсупалиева (Ялта)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
295007, Республика Крым,
г. Симферополь, проспект
Академика Вернадского, 4
Тел.: +38 (6569) 3-35-71
E-mail: evpediatr@rambler.ru

Перерегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77 – 61831 от 18.05.2015.
Основан в 1993 г.

Подписано в печать 19.06.2019.
Напечатано 2019
Ф-т 60 x 84 1/8. Печать офсетная.
Усл. п. л. 8,5. Тираж 300 экземпляров.
Бесплатно.

Каталог «Роспечать»
Индекс 64970
Мнение редакции журнала
может не совпадать с точкой
зрения авторов

Перепечатка материалов журнала
невозможна без письменного
разрешения редакции. Редакция не
несет ответственности за достоверность
информации в материалах на правах
рекламы

Отпечатано в управлении
редакционно-издательской
деятельности ФГАОУ ВО «КФУ
им. В. И. Вернадского»
295051, г. Симферополь,
бульвар Ленина, 5/7
E-mail: io_cfu@mail.ru

В журнале публикуются результаты научных исследований по специальностям:

14.03.11 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия
14.01.08 Педиатрия

14.01.11 Нервные болезни
14.01.14 Стоматология
14.01.25 Пульмонология

Геннадий Николаевич Пономаренко	G. N. Ponomarenko	5
Miika Sallinen	Miika Sallinen	7
Исторические аспекты развития озонотерапии	Early history of ozone therapies	
Раздел I. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ		
Назаров Е.И.	Nazarov E.I.	9
Адаптационный подход к объяснению терапевтического действия озона, ксенона и водорода	Adaptation approach to the explanation of the therapeutic treatment of ozone, xenon and hydrogen	
Контрщикова К. Н., Ведунова М. В., Орлова А. Г.	Kontorschikova K. N., Vedunova M. V., Orlova A. G.	34
Молекулярные механизмы действия озона на злокачественные клетки	Molecular mechanisms of ozone action on malignant cells	
Knyazeva E. S., Shcherbatyuk T. G., Gapeyev A. B.	Knyazeva E. S., Shcherbatyuk T. G., Gapeyev A. B.	37
Ozonotherapy as a method for increasing the anti-tumor efficacy of doxorubicin	Ozonotherapy as a method for increasing the anti-tumor efficacy of doxorubicin	
Shcherbatyuk T. G., Plekhanova E. S., Chernigina I. A., Gapeyev A. B.	Shcherbatyuk T. G., Plekhanova E. S., Chernigina I. A., Gapeyev A. B.	39
Anti-tumor efficacy of ozone-photodynamic therapy and its impact on free-radical homeostasis in experimental neoplasia	Anti-tumor efficacy of ozone-photodynamic therapy and its impact on free-radical homeostasis in experimental neoplasia	
Эрастов Е. Р.	Erastov E. R.	41
Морфофункциональная перестройка различных отделов центральной нервной системы под воздействием озонированного изотонического раствора на фоне однократных двигательных нагрузок	Morphofunctional restructuring of various parts of the central nervous system under the influence of ozonated isotonic solution against the background of single motor loads	
Arzu Irban	Arzu Irban	44
Effects of ozone on spinal cord recovery following spinal cord injury	Effects of ozone on spinal cord recovery following spinal cord injury	
Перетьягин П. В., Соловьева А. Г., Бояринов Г. А., Дерюгина А. В., Дударь А. И.	Peretyagin P. V., Solovieva A. G., Boyarinov G. A., Deryugina A. V., Dudar A. I.	49
Изучение влияния экзогенных источников оксида азота на динамику показателей микроциркуляции при окислительном стрессе в эксперименте	The study of the influence of exogenous sources of nitric oxide on the dynamics of indicators of microcirculation by oxidative stress in the experiment	
Соловьева А. Г., Перетьягин С. П., Перетьягин П. В., Дударь А. И.	Soloveva A. G., Peretyagin S. P., Peretyagin P. V., Dudar A. I.	52
Особенности метаболизма оксида азота в тканях печени и почек при комбинированной термической травме под влиянием динитрозильных комплексов железа в эксперименте	Features of the metabolism of nitric oxide in the tissues of the liver and kidney during combined thermal injury under the influence of dinitrosyl iron complexes in the experiment	
Титов В. Ю., Долгорукова А. М., Вертипрахов В. Г., Косенко О. В., Осипов А. Н., Олешкевич А. А., Кочиш И. И.	Titov V. Yu., Dolgorukova A. M., Vertiprakhov V. G., Kosenko O. V., Osipov A. N., Oleshkevich A. A., Kochish I. I.	55
Новый методологический подход к контролю синтеза и метаболизма оксида азота (NO) позволяет объективно оценить его физиологические эффекты	A new methodological approach to the control synthesis and metabolism of nitric oxide (NO) allows an objective assessment of its physiological effects	
Талаквадзе В.¹, Которашвили А.², Ленце М.	Talakvadze B.¹, Kotorashvili A.², Lentse M.	60
Мультирезистентность нозокомиальной инфекции и эффект озонотерапии	Multyresistance of nosocomial infection and ozonotherapy effect	
Зайцев В. Я.	Vladimir Zaitsev	62
Доказательная медицина или да здравствует коммунизм. Полемические заметки	Evidence-based medicine or vive le communisme. Polemic Notes	
Назаров Е. И., Бричкин Ю. Д., Дерюгина А. В., Иващенко М. Н., Бояринов Г. А., Пичугин В.В., Таранов Е.В., Медведев А.П., Макаров Е.В., Сморгалов А.Ю., Лодяной М.С.	Nazarov E. I., Brichkin Y. D., Deryugina A. V., Ivashchenko M. N., Boyarinov G. A., Pichugin V. V., Taranov E. V., Medvedev A. P., Makarov E. V., Smorkalov A. Y., Lodyanoy M. S.	67
Поведенческие реакции лабораторных животных в условиях воспроизведения модели хронической алкогольной интоксикации на фоне различных способов введения молекулярного водорода	Behavioral reactions of laboratory animals in the conditions of reproduction of the model of chronic alcoholic intoxication against the background of various methods of introduction of molecular hydrogen	
Раздел II. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ		
Терских Е. Д., Сычева Е. И., Корома Л. А.	Terskih E. D., Sycheva E. I., Koroma L. A.	72
Озонотерапия как предиктивная мера ранних нарушений функции почек при артериальной гипертензии	Ozone therapy as a predictive measure of early renal dysfunction in hypertension	
Терских Е. Д., Сычева Е. И., Комиссарова И. И.	Terskih E. D., Sycheva E. I., Komissarova I. I.	75
Сравнительная эффективность озонотерапии и сухих углекислых ванн в санаторном лечении пациентов с артериальной гипертензией	Comparative effectiveness of ozone therapy and dry carbon dioxide baths in the spa treatment of patients with hypertension	
Масленников О. В., Ведунова М. В., Грибкова И. А.	Maslennikov O. V., Vedunova M. V., Gribkova I. A.	78
Применение озонотерапии при заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом	Application of ozonotherapy in diseases associated with atherosclerosis	
Чернеховская Н. Е., Андреев В. Г., Поваляев А. В., Волова А. В., Вараксин М. В.	Chernekhovskaya N., Andreev V., Povalaev A., Volova A., Varaxsin M.	81
Интрагастральная озонотерапия: ближайшие и отдаленные результаты лечения гастродуоденальных язв	Intragastric ozone therapy: short-term and long-term outcomes for treatment of gastroduodenal ulcers	
Лапшина О. В., Густов А. В., Контрщикова К. Н., Баранова А. В.	Lapshina O. V., Gustov A. V., Kontorshchikova K. N., Baranova A. V.	84
Оценка эффективности озонотерапии у больных миастенией	The evaluation of the effectiveness of ozone therapy in patients with myasthenia gravis	

Винник Ю. С., Якимов С. В., Тюхтева Н. М., Якимов И. С. Возможности применения газообразного озона в лечении распространенного перитонита	Vinnik Yu. S., Yakimov S. V., Tyukhteva N. M., Yakimov I. S. Possibilities of application of gas ozone in the treatment of advanced peritonitis	87
Кисткин А. И., Ипполитов И. Ю., Пигачев А. В. Оценка эффективности озонотерапии при лечении гнойно- воспалительных осложнений в травматологии	Kistkin A. I., Ippolitov I. Y., Pigachev A. V. Evaluation of the effectiveness of ozone therapy in the treatment of purulent-inflammatory complications in trauma	89
Князев В. Н. Этапная адьювантная озонхирургическая обработка в патоморфологической оценке предотвращения раневых осложнений в поврежденных мягких тканях	Knyazev V. N. Adjuvant ozone-surgical interval debridement in pathomorphological assessment of the prevention of wound complications in damaged soft tissues	91
Смолина Е. Н., Намоконов Е. В., Ложкин С. К. Применение физических методов реабилитации у больных с артрозами в раннем послеоперационном периоде	Smolina E. N., Namokonov E. V., Lozhkin S. K. Application of physical methods of rehabilitation for patients with arthroses in the early postoperative period	94
Колесова Т. Е.¹, Гурьянова Н. С.², Статных Н. В. Применение озонотерапии для профилактики плацентарной недостаточности	Kolesova T. E.¹, Gurianova N. S.², Statnykh N. V. The use of ozone therapy for the prevention of placental insufficiency	96
Довгий И. Л. Озонотерапия и акупунктура в комплексном лечении сахарного диабета и его осложнений	Dovgyi I. L. Ozone therapy and acupuncture for complex treatment of diabetes mellitus and its complications	99
Хаткевич А. С., Елагин В. В., Сорокина О. В. Инъекционная карбокситерапия в лечении скелетно-мышечных болей	Hatkevich A. S., Elagin V. V., Sorokina O. V. Injectable carboxytherapy as a treatment method of musculoskeletal pains	104

КРЫМ В ХУДОЖЕСТВЕННЫХ ПРОИЗВЕДЕНИЯХ

Каладзе Н. Н. Крым в творчестве И. А. Иванова	Каладзе Н. Н. Крым в творчестве И. А. Иванова	106
---	---	-----

Юбилей

ГЕННАДИЙ НИКОЛАЕВИЧ ПОНОМАРЕНКО



23 августа 2019 года исполнилось 60 лет генеральному директору Федерального научного центра реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта Минтруда России, заведующему кафедрой курортологии и физиотерапии (с курсом медицинской реабилитации) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова – главному специалисту по санаторно-курортному лечению Минобороны России, Заслуженному деятелю науки РФ член-корреспонденту Российской Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, доктору медицинских наук, профессору **Геннадию Николаевичу Пономаренко**.

Г. Н. Пономаренко родился 23 августа 1959 года на Украине в г. Умань, Черкасской области в семье военнослужащего. Украинец. В 1983 году с отличием окончил Военно-Медицинскую Академию (специальность - лечебно-профилактическое дело), в 1988 году - физический факультет Ленинградско-

го Государственного Университета (специальность - радиофизика), в 2000 году - Северо-Западную Академию государственной службы (специальность - государственное и муниципальное управление), в 2017 году - «Санкт-Петербургский государственный экономический университет» Институт дополнительного профессионального образования «Высшая экономическая школа» (специальность - менеджмент организаций здравоохранения).

По окончании Академии служил врачом авиационного полка в г. Черняховск (1983-1986). С 1986 года проходил службу в ВМедА последовательно в должностях младшего научного сотрудника НИЛ (1986-1988), преподавателя кафедры биологической и медицинской физики (1988-1993), кафедры общей терапии №1 (1993-1998), профессора этой кафедры (1998-2000). В марте 2001 года назначен начальником вновь созданной кафедры курортоло-

гии и физиотерапии (с курсом медицинской реабилитации) - главным физиотерапевтом МО РФ, с 1999 года - полковник медицинской службы.

В 1988 году защитил кандидатскую, а в 1993 году - докторскую диссертации. В 2000 году присвоено ученое звание «профессор». В 1999 году избран академиком РАЕН, в 1997 году - членом Международного Института звука и вибрации (США). Лауреат премии Министра Обороны РФ (1999). В 2012 году присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Является автором более 800 научных работ, в числе которых 15 учебников, 10 учебных пособий, 4 справочника и 36 монографий. Член редколлегий и редсоветов 6 федеральных профильных научных журналов («Вопросы курортологии», «Физиотерапия бальнеотерапия реабилитация», «Вестник восстановительной медицины», «Морская медицина», «Вестник физиотерапии и курортологии», «Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия»). Выступал с научными докладами на мировых и Европейских конгрессах, входил в состав организационных комитетов международных и национальных конгрессов.

Профессор Г. Н. Пономаренко является одним из наиболее теоретически и практически грамотных, хорошо подготовленных, опытных и перспективных специалистов в области физической и реабилитационной медицины, труды которого отличаются высокой оригинальностью и новизной.

Основные направления научной деятельности: разработка теоретических основ медицинской реабилитации, приоритетных направлений развития физиотерапии (физиогенетика, доказательная, персонализированная и спортивная физиотерапия), изучение лечебных эффектов низкоинтенсивных физических факторов, разработка и апробация новых высокотехнологичных физических методов лечения, оптимизация и стандартизация физических методов лечения пациентов с различными заболеваниями, разработка и практическое внедрение инновационных технологий в физиотерапии и курортологии, разработка оптимальных форм организации физиотерапевтической и санаторно-курортной помощи населению и военнослужащим, лицам с дезадаптозами, медико-психологической реабилитации военнослужащих в мирное время и в процессе боевой деятельности, а также вопросы истории физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации.

В марте 2017 году был назначен генеральным директором ФГБУ СПбНЦЭПР им. Г. А. Альбрехта Минтруда России (с августа 2017 года Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации).

Г. Н. Пономаренко сформирована научная школа по научной специальности «восстановительная медицина», которую составили 11 докторов и 46 кандидата наук. Он является вице-президентом Национальной курортной ассоциации, научным руководителем Межрегионального научного общества физической и реабилитационной медицины.

Г. Н. Пономаренко активно участвует в аттестации научных кадров. С 2006 г. – ученый секретарь диссертационного совета Д 215.002.01 по специальности 14.03.01 - «Восстановительная медицина, лечебная физическая культура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия» при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Руководимый Г. Н. Пономаренко Федеральный научный центр реабилитации инвалидов по итогам пятилетней деятельности отнесен к 2-й категории – стабильно развивающихся научных организаций по итогам оценки результативности ее деятельности (Постановление Правительства Российской Федерации от 8 апреля 2009 г. N 312)

Научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта является старейшим и единственным в России учреждением, в составе которого имеются уникальные научно-практические лаборатории инновационных цифровых технологий протезирования, протезостроения и ортезирования, центр экспертной оценки и производства протезно-ортопедических изделий. Центр осуществляет научное обеспечение Федеральных программ «Доступная среда», «Десятилетие детства», «Ранняя помощь». Сотрудники Центра оказывают практическую помощь в протезировании и ортезировании более чем 1,6 тыс. пациентов выполняет медико-социальную реабилитацию 3 тыс. чел. и оказывает высокотехнологичную помощь 500 пациентам в год. Центр оказывает научно-практическую помощь органам власти, учреждениям и специалистам в системе комплексной реабилитации и абилитация, ранней помощи в Российской Федерации.

Редколлегия журнала «Вестник физиотерапии и курортологии», многочисленные коллеги, ученики и соратники сердечно поздравляют Геннадия Николаевича с юбилеем, желают ему доброго здоровья и дальнейших творческих успехов на благо медицинской науки и образования.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК: 616-01

Miika Sallinen

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ *

EARLY HISTORY OF OZONE THERAPIES

White Swan Health & Beauty

Koivupurontie 9, 40320 Jyväskylä, Finland, E-mail: miika.sallinen@gmail.com

Early history of ozone therapies and early pioneers are not well known. Various authors has found old articles and mentioned them in later publications. However, all of these have been more or less incomplete. In this paper is collected information about early scientific papers from 1859 to Second World War before modern ozone therapy began.

In 1785, the Dutch chemist Martinus van Marum noticed an unusual smell, which he attributed to the electrical reactions, but he never realised the fact that he was actually created ozone. More than century later, Christian Friedrich Schönbein noticed the same pungent odour and he succeeded in isolating the gaseous chemical and named it "ozone". For this reason, Schönbein is generally credited with the discovery of ozone. The formula for ozone, O₃, was not determined until 1865 by Jacques-Louis Soret and confirmed by Schönbein in 1867.

Thus it's surprising to know that first papers about the medical use of ozone were published in a time when it was not even known that ozone is triatomic oxygen. British doctor Theophilus Thompson obtained "ozonated cod liver" oil and reported how the pulse of several patients reduced after its administration. Only two years later his son E. Symes Thompson made similar observations using "ozonized water". In both articles it's unclear whether they ever used ozone itself. In first article is mentioned that ozonized was made saturating cod liver oil with oxygen and then exposed to direct sunlight. Thus it was perhaps not ozonized, but probably had significant amount of peroxides and other oxidation products which can be found in real ozonized oils too. This method is not suitable for preparing ozonized water which is mentioned in second article. Younger Thompson mentioned Dr. Andrews, who showed that ozone was an allotropic form of oxygen. Thus it is possible that he used real ozone, but naturally all doses and other details remains unknown.

Real confirmed ozone therapies started about half century later. One of the first pioneers was British Doctor George Stoker. On 1902 he reported about his experience of ozone ear injections to treat various middle ear diseases. Some years later (1908) he reported a case report of patient whose cavity of the lung was successfully treated with ozone. However, his most remarkable reports are during the First World War, when he used ozone in the treatment of war wounds and made two reports consisting total 79 patients (Stoker 1916, 1917). Most of those patients healed within few weeks.

Stoker was not the only doctor who used ozone in war injuries during the First World War. German doctor Albert Wolff used it too. He did not perform only external application, but used rectal ozone treatments too (Wolff 1915, 1920). French doctors René Guyot and C.-M. Roques (1916) reported about their experiences of treating war wounds with ozonated saline solution. Furthermore, in much later article J. R. Quain (1940) tells about Canadian military doctors J. R. Patterson and A. W. MacBeth who made a report in April 1919 of 16 war wound cases treated by external ozone applications.

Before war there appeared at least one report which is worth of mention. Doctor Frank M. Lessing (1913) wrote how he treated dysentery by washing the large intestine by ozonated water. This is probably first mention about intrarectal ozone application ever.

Next decade appeared to be fruitless in ozone therapy field. Then everything changes and ozone gained popularity everywhere around Europe. First British doctors Oscar Parkes and C. H. Buckley (1931) reported their experiences using ozone in various patient using not only external applications for wounds and infections, but also ozone injections for neuritis, arthritis and sciatica. Also Argentinean doctor T. A. Chamorro reported his experiences on the use of ozone in intra-articular way as well as external ozone applications in the treatment of osteomyelitis. Personally I have not seen his articles, but those are mentioned in classic book "The Use of Ozone in Medicine" by Siegfried Rilling and Renate Viebahn (1987).

Another very notable ozone therapist was French doctor Paul Aubourg. He was a surgeon who performed various surgical operations and used ozone especially in the treatment of fistulae and wounds. He also made extensive works with rectal ozone applications treating several types of diseases. He wrote several scientific articles although I've been able to find only two of them (Aubourg 1938, 1939).

Most important ozone therapists during those days worked in German-speaking world. Swiss doctor R. Allemann (1934) reported five case reports of sing ozone in infected badly healing wounds. One of the most notable ozone therapists was Austrian professor Erwin Payr. He used various ozone therapy methods. He was also the first doctor who used ozone intravenously (Payr 1935) although he performed direct IV injections which are now considered risky procedures and prohibited or at least not recommended by modern scientific ozone therapy associations.

* Данная статья и другие опубликованные работы являются материалами VIII Азиатско-Европейской научно-практической конференции «Озон и другие медицинские газы в биологии и терапии» (10 - 12 сентября 2019 года).

Both these notable ozone therapist get their awareness about ozone from Swiss dentist E. A. Fisch. Dr. Fisch used ozone in the treatment of various dental problems, like otitis, periodontitis, granulomas and gangrenes (Fisch 1936a-d, 1948). He wrote several articles in various journals and was real pioneer in the use of ozone in medicine – not only in dentistry. He participated in several conferences and spread a word. Contemporaneously some other notable dentists began to use ozone too. Dr. Karl Bär from Zürich reported 17 case reports of patients treated by ozone. They had granulomas or gangrene and most patients more than one. Ozone was excellent disinfectant and also significantly contributed the healing process. Dr. Martiny from Stuttgart used similar Cytozon-device as Dr. Fisch. He also reported ten case reports of patients with gingival and other oral problems successfully treated by ozone injections, but wrote another article too describing ozone treatments in general (Martiny 1937ab). Another German dentist Hermann Meyer used ozone in the treatment of periodontitis and other oral diseases. He also wrote intensive reports about devices, technique, theory as well as several cases which were successfully treated by ozone (Meyer 1938ab). During same time also Dutch dentist H. K.

Michaëlis (1938) also reported his technique of using ozone in dental patients.

Ozonated oils were also invented very early. In USA there was already 1904 a product called Glycozone which was a mixture of glycerin and hydrogen peroxide, and it's considered to be some kind of predecessor of ozonated oils. Japanese chemist Taichi Harada demonstrated antifungal properties of ozonated olive oil on 1934 and only two years later Franklin J. Stevens reported how it's antimicrobial for several bacteria too. First scientific report on the use of ozonated oil in clinical practice appeared few years later (Greenberger & Helfert 1941).

I can conclude that all bases for modern ozone therapies were established before World War II. Unfortunately many clinics were destroyed during war which caused some backlash. Devices, techniques, basic knowledge and experience existed. When materials were developed further, ozone generators became more durable and widely available and modern era of ozone therapy begin by small steps. Many early pioneers mentioned in this article were forgotten or ignored for a long time, but their important work made a basis for those treatments what ozone therapists around the world are using today.

References

1. Allemann, R., Zur Ozonbehandlung großer, schlecht heilender Wunden. Zentralblatt für Chirurgie Nr. 25, 1461-1464, 1934.
2. Aubourg, Paul, 119 Cas de Colibacillose Traités par L'ozone. Presse Medicale 103: 1897-1900, 1938.
3. Aubourg, Paul, L'ozone en Chirurgie. Memoires de l'academie de Chirurgie 65: 1183-1192, 1939.
4. Bär, Karl, Die Behandlung der Pulpagranän und Zahnwunzelgranulome mit Ozon in Kombination mit der Walkhoffschen Vorbehandlung. Schweizerische Monatsschrift für Zahnheilkunde 45(8): 669-705, 1935.
5. Fisch, E.-A., L'ozone en médecine dentaire comme nouveau moyen de thérapeutique. Revue Odontologique LVII: 619-638, 1936a.
6. Fisch, E. A., Ueber Anwendung von ozon in der Stomatologie, als wirksames Mittel einer neuzeitlichen Therapie. Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift 40: 943-946, 1936b.
7. Fisch, E. A., Ueber Anwendung von ozon in der Stomatologie, als wirksames Mittel einer neuzeitlichen Therapie. Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift 41: 971-974, 1936c.
8. Fisch, E. A., Ueber Ozonbehandlung in der Zahnheilkunde. Zahnärztliche Rundschau Nr. 22, 952-958, 1936d.
9. Fisch, E. A., Meine Erfahrungen mit der Ozon-Behandlung gangränöser Zähne. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 3(3/4): 105-129, 1948.
10. Greenberger, Monroe E. & Irving Helfert, Healing of tuberculous nephrectomy sinuses. American Journal of Surgery 51(2): 396-398, 1941.
11. Guyot, René & C. -M. Roques, L'eau de mer isotonique ozonisée pour le pansement des plaies de guerre. Un nouvel ozoneur. Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales 79: 289-290, 1916.
12. Harada, Taichi, Olive oil ozonide and its fungicidal quality. Bulletin of the Chemical Society of Japan 9: 192-197, 1934.
13. Lessing, Frank M., Note on ozone in the treatment of dysentery. Lancet II(Nov 1.): 1255, 1913.
14. Martiny, Cytozon in der Parodontotherapie. Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift Nr. 6, 122-123, 1937a.
15. Martiny, Über die Behandlung dentaler Infektion mit Ozon. Zahnärztliche Rundschau Nr. 27, 1175-1176, 1937b.
16. Meyer, Hermann, Ueber Ozon und seine therapeutische Verwendung in der Zahnheilkunde. Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift Nr. 16, 367-371, 1938a.
17. Meyer, Hermann, Ueber Ozon und seine therapeutische Verwendung in der Zahnheilkunde. Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift Nr. 17, 398-403, 1938b.
18. Michaëlis, H. K., Saug und Ozontherapie bei der Behandlung von Parodontose und Wurzelkanälen. Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 5(6): 393-398, 1938.
19. Parkes, Oscar & C. H. Buckley, Treatment by Octozone. Lancet II (Oct 7): 849-850, 1931.
20. Payr, E., Ueber Ozonbehandlung in der Chirurgie. Münchener Medizinische Wochenschrift 82: 857-860, 1935.
21. Quain, J. R., Ozone treatment of wounds. Lancet I(June 1.): 1028-1029, 1940.
22. Rilling, Siegfried & Renate Viebahn, The Use of Ozone in Medicine. Karl F. Haug Publishers, Heidelberg, 1987.
23. Stevens, Franklin A., The Bactericidal and Photochemical Properties of Irradiated Cod Liver Oil and an Ozonide of Olive Oil. Journal of Bacteriology 32: 47-56, 1936.
24. Stoker, George, Ozone in chronic middle-ear deafness. Lancet II(Nov. 1.): 1187-1188, 1902.
25. Stoker, George, A case of cavity of the lung successfully treated with ozone. Lancet I(April 18.): 1148-1149, 1908.
26. Stoker, George, The Surgical Uses of Ozone. Lancet II (Oct. 1): 12, 1916.
27. Stoker, George, The Surgical Uses of Ozone. Lancet I (May 6): 97, 1917.
28. Thompson, Symes E., On the influence of ozonized cod-liver oil on the pulse. Lancet (March 9), 239, 1861.
29. Thompson, Theophilus, Observations of the Medical Administrations of Ozonized Oils. Medico-Chirurgical Transactions 42: 349-360, 1859.
30. Wolff, Albert, Eine medizinische verwendbarkeit des ozons. Deutsche Medizinische Wochenschrift (1915), 311-312, 1915.
31. Wolff, Albert, Ozon in der Wundbehandlung. Berliner Klinische Wochenschrift 1920 nr. 33, 785-786, 1920.

Сведения об авторе

Miika Sallinen – Koivupurontie 9, 40320 Jyväskylä, Finland, E-mail: miika.sallinen@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

РАЗДЕЛ I

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ

УДК: 616-03

Назаров Е.И.

АДАПТАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ОБЪЯСНЕНИЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОЗОНА, КСЕНОНА И ВОДОРОДА

Азиатско-Европейский союз озонотерапевтов и производителей оборудования для озонотерапии, г. Одесса, Украина

Nazarov E.I.

ADAPTATION APPROACH TO THE EXPLANATION OF THE THERAPEUTIC TREATMENT OF OZONE, XENON AND HYDROGEN

Asian-European Union of Ozone Therapists and Ozone Therapy Equipment Manufacturers, Odessa, Ukraine

РЕЗЮМЕ

Целью настоящей работы является ознакомление врачей озонотерапевтов и других специалистов, работающих в этой области, с бурно развивающимися направлениями современной медицинской науки – ксеноновой и водородной терапией, а также с научным подходом, способным объединить достижения в области использования медицинских газов – теорией неспецифических адаптационных реакций организма.

Ключевые слова: озонотерапия, ксеноновая и водородная терапия, адаптационные реакции организма, механизм действия медицинских газов.

SUMMARY

The aim of this work is to familiarize ozone therapists and other specialists working in this field with the rapidly developing areas of modern medical science - xenon and hydrogen therapy, as well as with a scientific approach that can combine achievements in the use of medical gases - the theory of non-specific adaptive reactions of the body.

Key words: ozone therapy, xenon and hydrogen therapy, adaptive reactions of the body, mechanism of action of medical gases.

Цель настоящей работы ознакомление врачей озонотерапевтов и других специалистов, работающих в этой области, с бурно развивающимися направлениями современной медицинской науки – ксеноновой и водородной терапией, а также с научным подходом, способным объединить достижения в области использования медицинских газов – теорией неспецифических адаптационных реакций организма.

Подведём некоторые итоги исследования механизма благородных газов, озона и водорода.

В отношении озона общепринятой является теория антиоксидантного действия. При локальном применении озон активирует антиоксидантную систему клеток слизистых оболочек или поверхности раны. Умеренный озон-индуцированный окислительный стресс стимулирует защитные механизмы клеток, переводя их в новое, активное состояние, которое сохраняется после прекращения действия озона. При системном применении (АНТ-О₃, в/в введение ОФР, ректальная и вагинальная инсуффляция) роль активатора последовательности окислительный стресс - активация АОС для всех тканей организма играют липопротеидные медиаторы, образующиеся в крови при контакте с озоном и разносящие окисленные

продукты по всему организму [1]. Эти же липидные медиаторы считаются ответственными за некоторые эффекты озона, которые развиваются столь быстро, что их результаты проявляются непосредственно во время процедуры, например, детоксикационный эффект при эндотоксикозе или вазодилаторный эффект. Общепризнанной (и, следует заметить, единственной) гипотезой терапевтического действия водорода после публикации работы Oshawa с соавторами [2] считается инактивация водородом высокорезактивных радикалов гидроксила и пероксинитрит-аниона. И даже для изучения физиологических свойств водорода исследователи сознательно выбирают модели болезней, патогенез которых определяется повышенной активностью этих радикалов. Судя по общирному списку исследований, подтверждающих выводы Oshawa, названная гипотеза может считаться теорией. Таким образом, считается, что водород, так же как озон, нормализует баланс ПОЛ-АОС. Единственное отличие в характере нормализующего действия озона и водорода состоит в том, что первый усиливает активность АОС, а второй снижает активность ПОЛ. В отношении ксенона и других благородных газов ситуация менее ясная, однако известно,

что названный газ оказывает драматический нейропротективный эффект на модели ишемии-реперфузии у крыс [3], причём этот эффект связан с подавлением активности NMDA-рецепторов, в значительной степени ответственных за процессы некроза и апоптоза клеток. В свою очередь известна тесная связь уровня ПОЛ, АФК и активности NMDA-рецепторов [4], [5]. Ксенон уменьшает размеры зоны некроза на модели ишемии-реперфузии участка сердца крысы путём активации протеинкиназы С, которая проводит фосфорилирование р38-митоген-активируемой протеинкиназы (MARK) и тем самым, подобно молекулярному водороду [6], ослабляет влияние АФК на этот сигнальный путь. Ксенон обладает гепатопротекторным действием,

которое сопровождается дозозависимым снижением уровней маркеров ПОЛ [7], [8]. Пока неизвестно, что является причиной нейропротекторного эффекта ксенона – прямое блокирование NMDA-рецепторов и/или активация протеинкиназы С, или снижение уровня ПОЛ, влияющих на эти белки. Однако эффективность ксенона на такой типичной для изучения антиоксидантного действия модели как ишемия-реперфузия участков мозга или сердца прямо указывает на его антиоксидантные свойства, пусть даже проявляемые опосредовано через модификацию липопротеидного матрикса мембран или встроенных в него NMDA-рецепторов. Схема антиоксидантного действия озона, ксенона и водорода представлена на Рис.1.

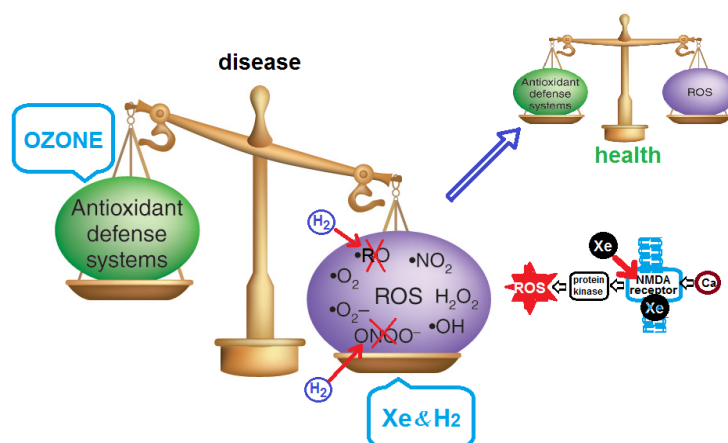


Рисунок 1. Схема влияния озона, ксенона и водорода на баланс ПОЛ-АОС.

Озон «толкает» вниз левую чашку весов, усиливая антиоксидантную активность. Водород и ксенон толкают вверх правую чашку весов. Водород инактивирует гидроксил- и пероксинитрит-анион-радикалы, ксенон блокирует NMDA-рецептор, противо-

действуя тем самым вспышке продукции АФК. Нами проведено испытание сравнительного влияния перечисленных газов на перекисные процессы в биологических клетках на образцах крови добровольных доноров. Результаты представлены на рис.2.

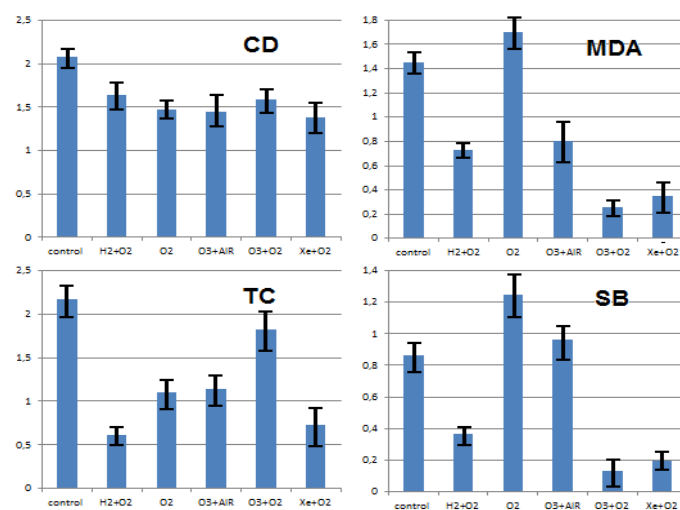


Рисунок 2. Изменение уровня диеновых конъюгатов (CD), малонового диальдегида (MDA), триеновых конъюгатов (TC) и оснований Шиффа (SB) в эритроцитах крови при обработке крови *in vitro* газовыми смесями, состоящими: H₂+O₂ - (79% H₂, 21% O₂), O₂-(100% O₂), O₃+AIR - (2% O₃, 20, 6% O₂, 77, 4% N₂), O₂+O₃ - (2% O₃, 98% O₂), Xe+O₂ - (21% O₂, 79% Xe). Смешивание крови и газов проводили в соотношении 1:1 (20 мл крови: 20 мл газовой смеси). Использовалась свежая донорская кровь. Все результаты нормированы к исходному контролю. Измерения сделаны через 60 мин после обработки крови газовыми смесями.

Как видно из рис. 2, через час после барботирования образцов крови все исследованные газовые смеси снижают уровень первичных продуктов ПОЛ. Различия между степенью снижения для различных смесей статистически недостоверны. Уровень вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа - также изменяется, причём степень изменения для одной и той же газовой смеси различается в зависимости от вида измеряемого продукта ПОЛ.

Например, соотношение $MDA(O_2)/MDA(O_3+O_2) = 5.9$, $TC(O_2)/TC(O_3+O_2) = 0.7$, а $SB(O_2)/SB(O_3+O_2) = 10.2$.

Эти результаты косвенно подтверждают уже упомянутую во введении точку зрения, согласно которой медицинские газы в низких концентрациях имеют антиоксидантную активность [9]. Однако исчерпывается ли, объясняются ли все аспекты терапевтической активности медицинских газов вообще и рассматриваемых в настоящем обзоре в частности антиоксидантными свойствами? Ответ на этот вопрос чрезвычайно важен, поскольку общепринятое представление о механизме действия того или иного фармакологического агента диктует стратегию и тактику лечения, практикуемого врачами. Попробуем разобраться в этой проблеме на примере озона, а затем ксенона и водорода.

Современные представления о механизме терапевтической активности озона. Концепция гормонигоса вместо концепции гормезиса. Адаптационная гипотеза озонотерапии.

Легко рассчитать, что наиболее распространённая дозировка озона при процедуре внутривенной инфузии ОФР составляет от единиц до нескольких десятков микрограмм на килограмм веса, что характерно только для высокоактивных веществ, таких как гормоны, психотропные препараты или нейро-паралитические вещества. Низкие дозировки перечисленных высокоактивных веществ понятны и объясняются наличием специфических рецепторов, которые многократно усиливают их действие. Для озона такое объяснение неправомерно, так как электрофильные молекулы озона практически мгновенно перехватываются и нейтрализуются липопротеидами и другими компонентами плазмы крови, содержащими остатки полиненасыщенных жирных кислот. В тоже время при АНТ-ОЗ, а особенно во время популярных сейчас процедур *Теп Pass* дозировка достигает единиц мг/кг. Таким образом, в этих распространённых процедурах системной озонотерапии, дозировка озона отличается в сотни раз. Для объяснения этого свойства озона в 2011 году проф. Боччи и соавторами была предложена концепция гормезиса [10]. В этой концепции для озона, по аналогии с гомеопатическими средствами, предлага-

ется особая форма кривой доза-эффект, показанная на иллюстрации ниже (Рис. 3).

Hypothetical dose-response curve.

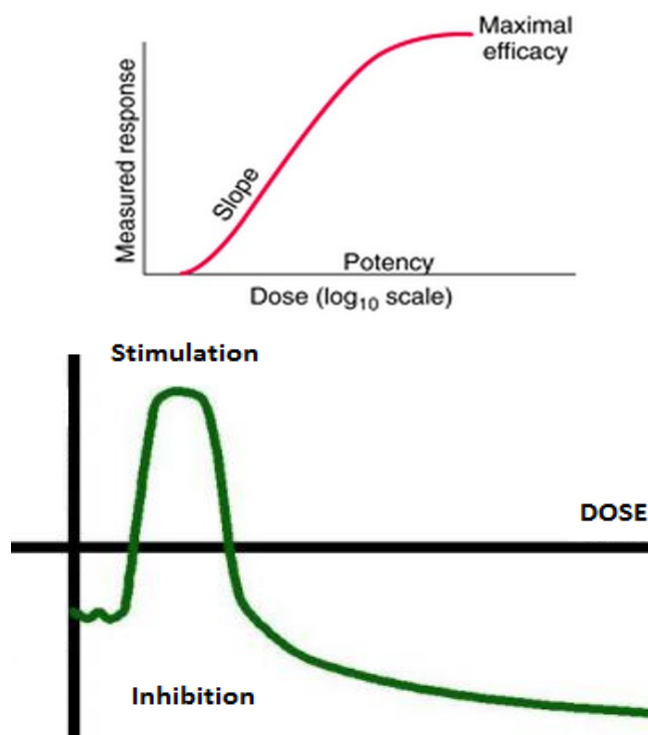


Рисунок 3. Графики зависимости доза-эффект для традиционных и горметических лекарственных средств.

Позже эта идея с различными вариациями использовалась многими авторами для объяснения того, почему токсичный газообразный озон является лекарством в малых дозах. Признание озона горметическим лекарством, по сути, является признанием системной озонотерапии как формы гомеопатии. Конечно, смещение акцента с классической фармакологии на гомеопатию маргинализирует озонотерапию, и, следовательно, изучение гормезисных свойств озона не получило дальнейшего развития. В любом случае, привлечение идеи гормезиса, не продвигает нас к пониманию терапевтической активности озона, поскольку оно состоит в замене одного неясного явления другим, столь же неясным явлением.

Кроме беспримерной широты терапевтического спектра и огромной эффективности озон обладает ещё одним уникальным свойством, которое состоит в неизменно нормализующем (нормотропном) действии на физиологические и биохимические параметры организма (рис. 4).

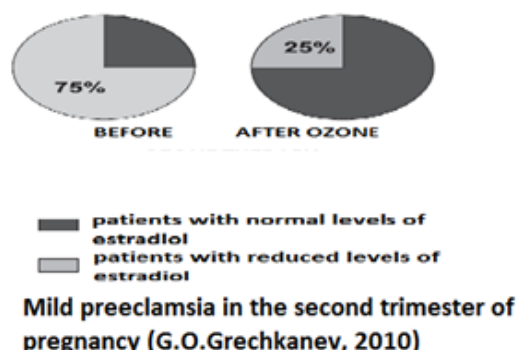
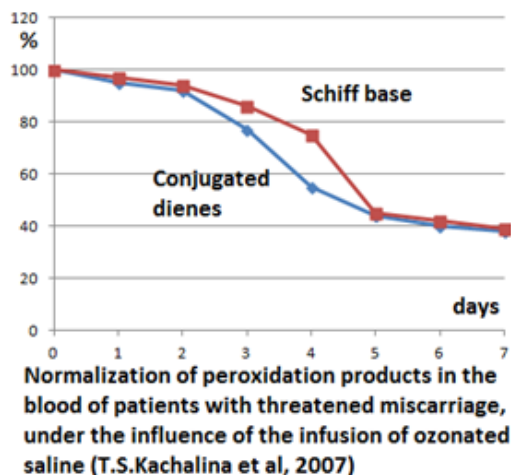
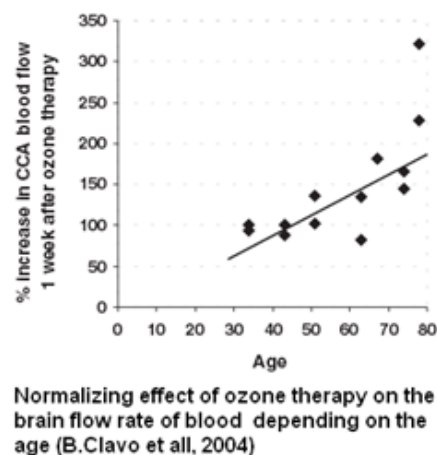
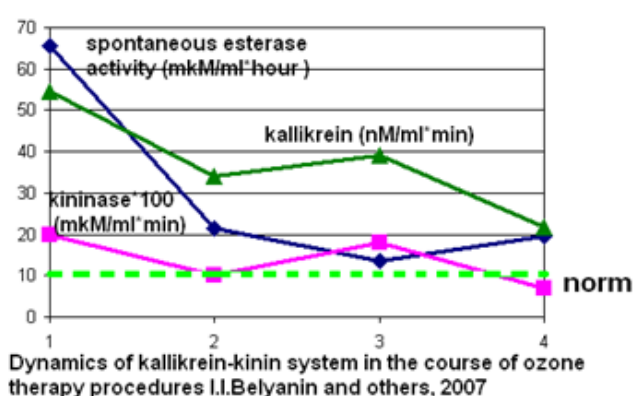


Рисунок 4. Примеры нормотропного действия курса озонотерапии. Вверху слева - нормализующее действие на активность каликреин-кининовой системы, вверху справа – нормализующий эффект на скорость мозгового кровотока в зависимости от возраста пациентов, внизу слева - нормализация уровня диеновых коньюгатов у беременных женщин с угрозой выкидыша, внизу справа – нормализация уровня эстрадиола у беременных женщин со средним уровнем преэклампсии во втором триместре. Заимствовано из [11]

Особенно наглядно нормотропное действие озона видно из роста относительной эффективности влияния озона на скорость мозгового кровотока с возрастом (чем меньше скорость кровотока, тем сильнее эффект озона – рис. 4, справа вверху).

Таким образом, системное действие озона на организм характеризуется тремя важнейшими свойствами:

- 1) огромный спектр фармакологической активности
- 2) высочайшая эффективность физиологического действия (ЕД50 ~ 1-10 мкг/кг)
- 3) фармакологическое действие озона носит модулирующий (нормализующий) характер.

С точки зрения фармакологии озон является: противовоспалительным - иммуномодулирующим, антимикробным, противовирусным, антигипоксическим, сосудорасширяющим, кардиопротекторным, детоксикарующим лекарственным средством, с терапевтическим индексом более 350 раз, и временем полураспада около 60 дней. Есть ли другие лекарственные препараты со столь необычным спектром фармакологической активности? Да есть – это растительные адаптогены, к числу которых относятся *Rhodiola Rosea*, *Aloe Vera*, *Ginseng* *Rauwolfia*, etc. Нам кажется, что совпадение фарма-

кологических характеристик растительных алкалоидов и озона не случайно, тем более что озон и алкалоиды являются сильнодействующими ядами. В связи с этим мы предлагаем использовать концепцию **гормолигоза** вместо практически бессодержательной концепции гормезиса. Концепция гормолигоза, от греческого *hormo* - возбуждения, олиго - малых количеств, была предложена Т. Luckey в 1975 г. в статье «Гормология неорганических соединений» [41]. В этой концепции действие токсикантов в малых дозах связано с их гормоноподобным или гормональным действием.

В соответствии с этой концепцией системное действие озона осуществляется не непосредственно, а через активацию механизма гомеостаза организма. Кандидатом на роль такого посредника является эндокринная система.

Предположение о возможном участии эндокринной системы в реализации физиологических эффектов озона высказывалось ранее. Основанием послужили данные о восстановлении гормонального дисбаланса у беременных женщин, получавших курсы озонированного солевого раствора в/в [11], и о резком улучшении общего самочувствия и настроения у некоторых пациентов после курса АНТ-ОЗ [12].

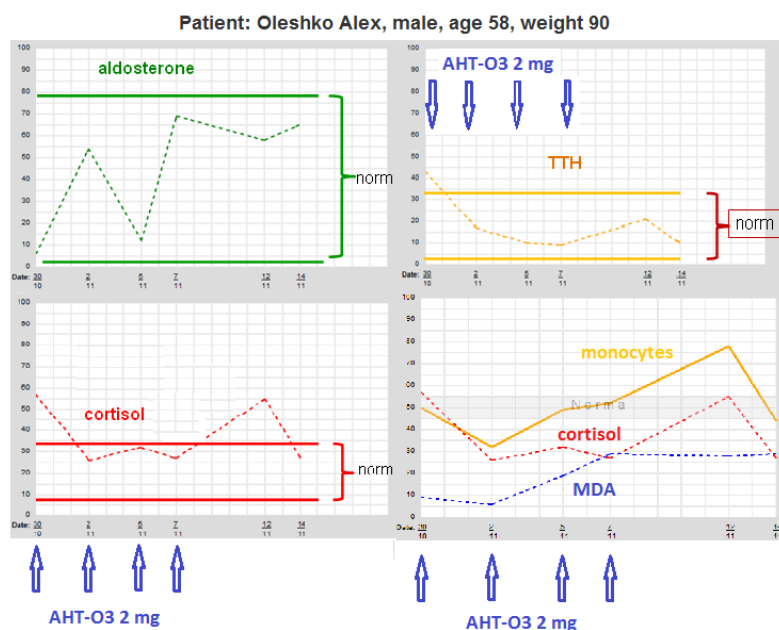


Рисунок 5. Пример динамики изменения альдостерона (вверху слева), тиреотропного гормона (вверху справа), кортизола (внизу слева). Внизу справа – сопоставление динамики кортизола, МДА и напряжённости реакции крови по моноцитам. Стрелками обозначены даты проведения процедур большой аутогеомоноотерапии (200 мл крови, 200 мл озонкислородной смеси с концентрацией озона 20 мг/л). Сплошными линиями обозначены границы нормы для соответствующих гормонов.

На рис. 5 показан характерный пример динамики альдостерона, кортизола и тиреотропного гормона в ходе курса из четырёх процедур АНТ-ОЗ с дозой 2 мг. Как видно из рисунка, в ходе курса озонотерапии происходят драматические и разнонаправленные изменения уровня глюкокортикоидов (кортизол) и минералкортикоидов (альдостерон), а также снижение продукции тиреотропного гормона. Текущий баланс активности оксидантной и антиоксидантной системы, который мы оцениваем по уровню малонового диальдегида, нормализуется задолго до окончания курса (см. синяя пунктирная линия на нижнем правом графике Рис. 5). Традиционное объяснение терапевтического эффекта курса озонотерапии состоит в снижении интенсивности процессов перекисного окисления за счёт активации антиоксидантной системы организма. Как видно из динамики МДА, это объяснение не всегда справедливо. В целом, снижение уровня МДА имеет место, в случае если его уровень исходно повышен, а повышение, как например, на Рис. 5, происходит при исходно сниженных значениях. Иными словами, динамика МДА в ходе курса озонотерапии не уникальна, а просто подчиняется общему правилу нормализации измеряемых параметров организма. В описанном примере в конце курса процедур уровень альдостерона и кортизола устанавливается в верхней половине нормы, а уровень тиреотропного гормона в нижней половине нормы.

Наша практика показывает, что восстановление или значительная коррекция гормонального баланса организма пациента является необходимым и достаточным условием успешности курса озонотерапии. Как известно, эндокринная система является важным звеном адаптационной системы организма, которая посредством гормонов обеспечивает вместе с нервной системой постоянство внут-

ренней среды. Описанные выше нормотропные эффекты озонотерапии послужили нам основанием для формулировки адаптационной гипотезы озонотерапии [12]. Согласно этой гипотезе, системное действие озона реализуется нейрогуморальным путём с задействованием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой «системы», которая является центром интеграции вегетативного отдела нервной и эндокринной «систем» – основных исполнительных звеньев, реализующих влияние ЦНС на внутреннюю среду организма и обратное влияние внутренней среды на ЦНС.

Такой же вывод непосредственно следует из теоретических положений, которые лежат в основе физиотерапии. Почему это важно? Потому, что Физиотерапия (physis- природа, thearapeia - лечение, уход) – область медицины и науки, занимающаяся изучением влияния на организм естественных и преформированных физических факторов и использованием их с целью профилактики, лечения и реабилитации. Очевидно что озон есть преформированный природный фактор – кислород и теоретические положения физиотерапии относятся к нему в той же степени, в которой они относятся к другим природным факторам, таким как лечебные грязи, минеральные воды, электрический ток и пр. Согласно этому действие природных и преформированных природных факторов определяется компенсаторно-приспособительной условно-безусловной реакцией с нейрогуморальным компонентом. [42].

Реакция организма на появление в крови озона и продуктов озонлиза крови активирует реакции адаптации, в основе которой лежит нервная рецепция с последующей нервно-гормональной реакцией. На Рис. 6 показана схема нейрогуморального механизма образования и закрепления условно-рефлекторной реакции на действие природных факторов.

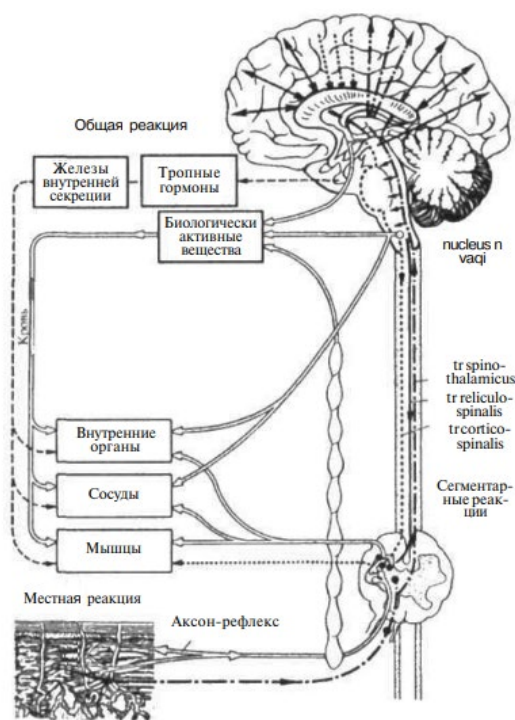


Рисунок 6. Схема образования компенсаторно-приспособительной условно-безусловной реакции. Схема заимствована из [42].

Эта реакция, обычно имеет нормализующее (гомеостатическое) направление, сопровождается повышением защитных возможностей организма и стимуляцией саногенетических механизмов. Многократное повторение этих воздействий формирует условно-рефлекторные реакции, приводящие к уравниванию основных нервных процессов, нейровегетативных соотношений с улучшением адаптивных, защитных и компенсаторных реакций организма. Эти реакции, затрагивая патогенетические механизмы многих заболеваний, способствует уменьшению или ликвидации проявлений болезни, независимо от ее природы. Признание факта существования неспецифичного ответа субстрата на всякий внешний стимул ни в коей мере не отрицает значения качественных особенностей раздражителя в формировании приспособительной реакции.

По мере развития адаптации в организме наблюдается последовательность включения изменений: сначала возникают неспецифические адаптационные изменения, затем – специфические [42]. Таким образом, условно-рефлекторная реакция на озон и продукты озонлиза закрепляется в организме пациента и поддерживается от 3 до 6 месяцев в зависимости от возраста. После этого наступает угасание условного рефлекса, во избежание чего следует провести новый курс системной озонотерапии.

Адаптационная гипотеза ксеноновой терапии

Начало исследований механизма физиологической активности ксенона и других инертных газов с точки зрения возможного влияния на системы гомеостаза было положено в [13]. Исследование проводилось на группе здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 40 лет. Кровь для анализа забиралась через 60 минут после окончания кратко-

срочной (несколько минут) ингаляции ксеноно-кислородной смеси (50:50).

Авторы работы изучили краткосрочную динамику изменений уровня соматотропного и тиреотропного гормона гипофиза, а также кортизола и гормонов щитовидной железы. На основании полученных данных сделано предположение, что ксенон инициирует перестройку адаптационной системы со стратегии резистентности на стратегию толерантности. По мнению авторов, об этом также говорит снижение средней температуры тела испытуемого, получавшего длительный курс ксеноновых ингаляций, и переход части испытуемых пациентов из состояния активации в состояние тренировки по классификации [14].

Как видно из диаграммы (рис.7), уровень СТГ, ТТГ и кортизола (следовательно, вероятно, АКТИ) снижаются уже через 60 минут после ксеноновой ингаляции более чем на 30%.

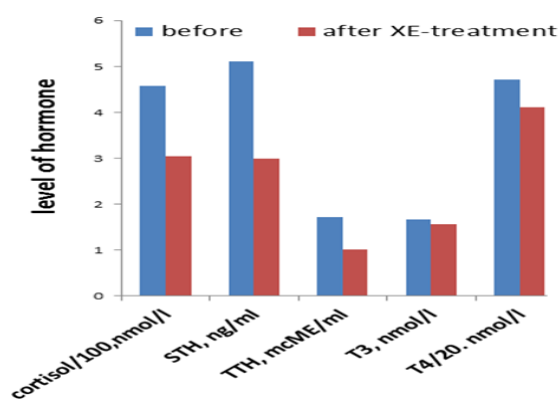


Рисунок 7. Диаграмма построена на основе данных, представленных в [13].

Причиной описанных гормональных изменений может быть:

а) непосредственное влияние атомов ксенона на молекулярные механизмы синтеза гормонов в гипофизе или либеринов и статинов в гипоталамусе (например, транспорт молекул прогормонов может быть затруднен модификацией ксеноном липидных мембран цистерн эндоплазматического ретикула или рибосом);

б) влияние на рецепторы статинов или либеринов гипоталамуса в гипофизе или рецепторов АКТИ в коре надпочечников [15].

Пока не ясно, какая из перечисленных возможностей реализуется на практике, но в любом случае доказанное влияние ксенона на уровень гипофизарных гормонов открывает путь рационального объяснения широты его терапевтического спектра. В самом деле, гипоталамо-гипофизарный комплекс является ключевым звеном эндокринной системы и одновременно «центральным компьютером» системы неспецифических адаптационных реакций организма (НАРО). Уникальное положение гипоталамо-гипофизарного комплекса в системе НАРО определяется тем, что он проводит «интеграцию вегетативного отдела нервной системы и эндокринной системы - основных исполнительных звеньев, реализующих влияние ЦНС на

внутреннюю среду организма, а также тем, что в гипоталамусе сочетаются нервный и гуморальный путь автоматической регуляции гомеостаза [16].

В арсенале инструментов НАРО имеются средства для вызова любого из описанных эффектов ксенона:

- вазодилататорный эффект: гормоны гипофиза - адренокортикотропный, тиреотропный, соматотропный, альдостерон; гормоны гипоталамуса - вазопрессин, антидиуретический гормон;
- иммуномодулирующий эффект: гормоны гипофиза - тиреотропин, соматотропин, аргинин-вазопрессин и окситоцин;
- противовоспалительный: кортикостероиды;
- антигипоксический: аргинин-вазопрессин;
- детоксикационный и антиоксидантный: тиреоидные гормоны, кортикостероиды;
- психо-моциональный подъем: эндорфины.

Таким образом, любой фактор внешней и внутренней среды, активирующий гипоталамо-гипофизарный комплекс, через систему обратных связей автоматически вызовет гомеостатическое (нормотропное) гормональное действие, которое будет проявляться как один или несколько из перечисленных выше эффектов. Дедуктивный подход к данному явлению привёл нас к гипотезе, что широкий спектр фармакологической активности ксенона, некоторых других инертных газов и озона в низких концентрациях определяется реакцией неспецифической адаптационной системы на фактор новизны. Таковым является появление в крови продуктов озонлиза в случае системного введения озона и изменения гормонального статуса организма, вызванного ингаляцией ксеноном. Приведенные выше соображения можно проиллюстрировать схемой представленной ниже (Рис. 8).

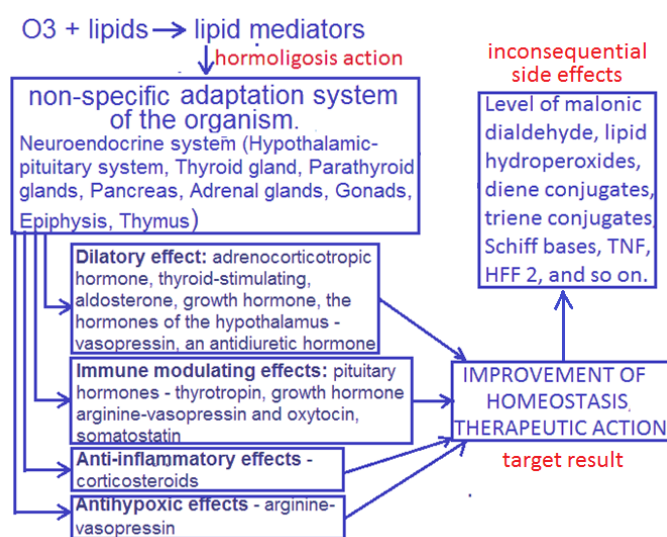


Рисунок 8. Схема механизма терапевтического действия озона при системном назначении с процедуры ОФР, АНТ-ОЗ

В соответствии с нашей концепцией последовательность событий в организме пациента во время курса озонотерапии выглядит следующим образом: 1) липидный медиатор озона, возбуждает неспецифическую систему адаптации; 2) неспецифическая система адаптации, запускает адаптационные реакции, направленная на восстановление гомеостаза; 3) улучшение гомеостаза, проявляется как опосредованный терапевтический эффект озона; 4) косвенно изменяются показатели перекисного окисления, которые синтезируются при синтезе эйкозаноидов.

В рамках этой гипотезы для понимания механизма физиологической активности ксенона и озона нет необходимости конструировать различные и подчас противоречивые схемы биохимических реакций вызванных озоном, а также привлекать для объяснения отсроченных эффектов инертных газов не до конца изученные биофизические модели [17]. Ввиду особого значения, которое может иметь это предположение, а также того, что адаптационный подход к объяснению физиологических феноменов находится вне мейнстрима современной фармакологии, попробуем разобраться в основных положениях теории НАРО.

Конспект теории НАРО

Основа теории неспецифических адаптационных реакций организма (НАРО) была заложена коллективом ростовских учёных под руководством проф. Л. Х. Гаркави в 70 годах прошлого века, что и было зарегистрировано в СССР как открытие N 158 в 1975 году. С основами теории функционирования НАРО можно ознакомиться по кратким обзорам [18,19], а также оригинальным работам [20,21,22,23]. Суть теории состоит в том, что под давлением факторов внутренней и внешней среды развивается периодическая последовательность 4 стереотипных психических и соматических реакций: тренировки, спокойной и повышенной активации (иногда переактивации) и стресса (Рис.9). Стресс в теории неспецифических адаптационных реакций организма, в отличие от теории Селье, рассматривается как перестройка системы адаптации. После завершения перестройки устанавливается новое состояние тренировки, активации и т.д. Каждый из названных типов адаптационных реакций имеет уникальные клинические и биохимические признаки, которые позволяют уверенно различать их. Рассмотрим эти признаки.

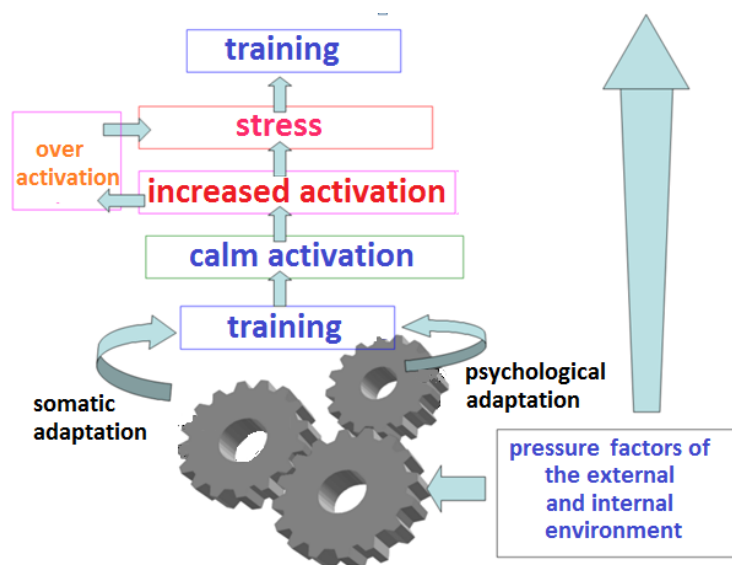


Рисунок 9. Схема реакции системы НАРО на изменение факторов внешней и внутренней среды организма

Реакция тренировки: характеризуется апатией, вялостью, сонливостью, умеренным аппетитом. Продукция глюкокортикоидов в верхней половине нормы. Тиреоидные гормоны, минералкортикоиды, половые гормоны и гормон гипофиза в нижней половине нормы.

Реакция спокойной активации: характеризуется оптимизмом, хорошим настроением, хорошей производительностью труда, хорошим сном и аппетитом. Глюкокортикоиды в нижней половине нормы. Минералкортикоиды, гормоны щитовидной железы тоже в нижней половине нормы.

Реакция повышенной активации: характеризуется повышенным оптимизмом, эмоциональным подъёмом, высоким уровнем эффективности труда (особенно по скорости), отличным сном и аппетитом. Глюкокортикоиды в верхней половине зоны нормы. Гормоны щитовидной железы, минералкортикоиды в верхней границы зоны нормы. Дальнейший рост напряжённости адаптационной реакции, особенно в зрелом возрасте, приводит к реализации **реакции переактивации**. Биологический смысл переактивации состоит в попытке сохранить активацию в ответ на избыточное давление факторов внешней среды без падения в стресс. Эта реакция характеризуется агрессивностью, раздражительностью, нарушением сна. Глюкокортикоиды выше нормы. Минералкортикоиды и гормоны щитовидной железы в верхней границы нормы или выше этой границы. **Реакция стресса** развивается, если перечисленные выше состояния недостаточны для поддержания адаптационной реакции при текущем уровне реактивности. Сущность реакции состоит в гормональной перестройке для установления новой реакции тренировки с пониженным уровнем реактивности. Для этого состояния характерны депрессия, пессимизм, реже агрессивность, снижается работоспособность, сон и аппетит нарушены. Гормоны щитовидной железы, минералкортикоиды, половые гормоны намного ниже нормы. Глюкокортикоиды и АКТГ зашкаливают.

Авторы теории НАРО предложили определять тип адаптационной реакции по процентному содержанию лимфоцитов в периферической крови. Часто возникает вопрос: почему лимфоциты? Такой выбор был основан на эмпирических наблюдениях о взаимосвязи психосоматического состояния (работоспособности, утомляемости, уровня оптимизма, настроения, качества сна, тревожности, раздражительности, аппетита) пациентов и процентным содержанием лимфоцитов в периферической крови. На основании огромного массива клинических наблюдений авторы выяснили, что в состоянии стресса уровень лимфоцитов не поднимается выше 20%, в состоянии тренировки колеблется в пределах 20-27%, спокойной активации 28-33%, повышенной активации 34- 40% и переактивации от 40% и выше. Учитывая, что тип адаптационной реакции, в первую очередь, зависит от гормонального статуса организма, выбор уровня лимфоцитов в качестве индикатора гормонального состояния казался многим современникам авторов неожиданным. Однако по прошествии более чем полувека с момента обнародования теории НАРО накопился огромный объём экспериментальных данных о тесном взаимодействии эндокриноцитов, иммунокомпетентных клеток и нейронов, что делает выбор уровня лимфоцитов, как сигнального параметра состояния нейро-эндокринно-иммунной системы организма вполне естественным и логичным [24,25,26]. Актуальность представления о существовании нейро-эндокринно-иммунной взаимозависимости основывается на способности иммуноцитов экспрессировать рецепторы нейро- и эндокринных медиаторов и синтезировать такие медиаторы, с одной стороны, а также на чувствительности эндокриноцитов и нейронов к цитокинам, с другой. Например, кортикостероиды блокируют миграцию В-лимфоцитов из костного мозга в периферийные лимфоидные органы и выводят из циркуляции Т-лимфоциты, тем самым снижают общий процент лимфоцитов в крови. С этим, в первую очередь, связана лимфопения состояния

стресса (уровень лимфоцитов < 20%). Кортикостероиды также снижают процент эозинофилов, усиливая их апоптоз [27]. В свою очередь, цитокины, синтезируемые лимфоцитами, кроме иммунорегуляторных свойств имеют выраженные нейротропные свойства. Так, введение ИЛ-1 лабораторным животным вызывает сон и секрецию гонадотропных и аденокортикальных гормонов [28]. Подкожное введение ИЛ-6 добровольцам резко повышает АКТГ, а затем и кортизол в крови [29].

На рис.10 представлена обобщенная схема влияния глюкокортикоидов и минералкортикоидов на процентное содержание лейкоцитов в крови.

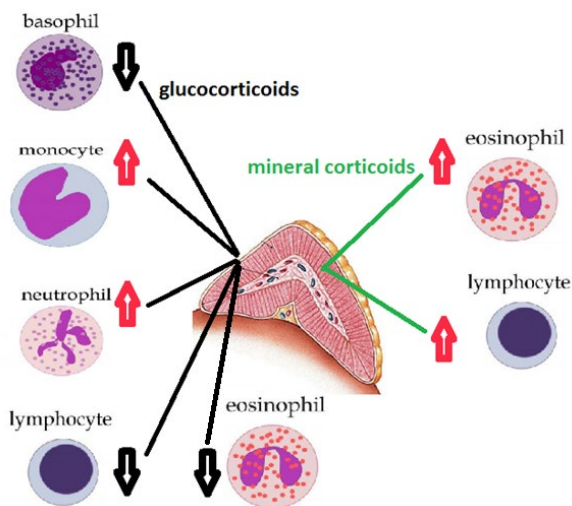


Рисунок 10. Схема влияния глюкокортикоидов (слева) и минералкортикоидов (справа) на уровень лейкоцитов в крови.

Полная биохимическая картина взаимодействий нервной, эндокринной и гуморальной системы далека от ясности, но теоретические [30], а главное, практические предпосылки [16] для исследования влияния фармакологических агентов на адаптационную систему с использованием методических приёмов НАРО можно считать достаточными. Для удобства анализа результатов нами разработана программа количественной оценки состояния адаптационной системы исходя из представления о возрастной цикличности смены типа адаптационных реакций, высказанной в [16]. В соответствии с теоретическими представлениями теории НАРО, при увеличении интенсивности фактора давления наружной или внутренней среды организма последовательно развиваются реакции тренировки, спокойной и повышенной активации, стресса, тренировки, спокойной и повышенной активации и т.д., то есть имеет место периодичность реализации однотипной тетрады адаптационных реакций. Любая текущая адаптационная реакция организма развивается на фоне фоновой адаптационной реакции к главному источнику напряжённости - фактору старения. Теория НАРО различает четыре уровня напряжённости адаптационных реакций к фактору возраста – очень низкой, низкой, средней и высокой. В соответствии с этим различаются состояния тренировки, активации и стресса очень низкой, низкой, средней и высокой напряжённо-

сти. Таким образом, вместо размытых понятий дистресса и эустресса Г. Селье, теория НАРО различает четыре квартета состояний, что вместе с дополнительными двумя промежуточными состояниями переактивации даёт 18 чётко различимых адаптационных реакций, которые последовательно развиваются в течение жизненного цикла человека. Такое обилие количественно различимых состояний адаптационной системы организма открывает возможность расчёта адаптационного возраста организма, что и реализовано нами в специальной программе О₃Навигатор, доступной по адресу www.ozoneprotocols.org

Техника определения адаптационного возраста в программе О₃ Навигатор

В состав программы входят два модуля – «Лейкотест» и «Психотест».

Модуль «Лейкотест». В качестве входных данных подпрограмма «Лейкотест» использует данные лейкоформулы крови. Как уже указывалось выше, лейкоформула крови используется в качестве суррогатного показателя гормонального баланса (гормонального зеркала). Разумеется, отклонение концентрации различных субпопуляций лейкоцитов от нормы определяется не только гормональным балансом организма, но как показывает многолетний опыт, использование лейкоформулы для оценки напряжённости и типа адаптационной реакции вполне приемлемо для практических целей [16]. На Рис. 11 приведена схема, иллюстрирующая методику определения адаптационного возраста на основании данных о процентном содержании пяти основных типов лейкоцитов к общему количеству лейкоцитов в крови. Для удобства представления данных жизненный цикл 0-80 лет разделён на пять периодов («этажей») по 16 лет (Рис. 11). Согласно периодической системе НАРО, каждый период разделён на четыре ступени, соответствующие состоянию стресса, тренировки, спокойной активации и повышенной активации. Нами выбрана четырёхлетняя продолжительность каждой ступени адаптации. Каждый период начинается с состояния стресса и заканчивается повышенной активацией. Для определения типа активации существует простое правило: если процент лимфоцитов находится в пределах 0-19% - это стресс, если 20-27% - это тренировка, если 28-33% - это спокойная активации, если 34-40% - повышенная активация. Существует также состояние переактивации (процент лимфоцитов > 40%). Переактивация обозначена жирной чертой в конце каждого периода, между окончанием ступени повышенной активации текущего периода и началом ступени стресса следующего периода. Теоретически состояние переактивации может развиваться в конце каждого периода, как и показано на Рис. 10, но на практике состояние переактивации наблюдается только при средней, низкой и очень низкой реактивности (на рубеже 48, 64 и 80 лет, соответственно). На Рис. 11 также показан график изменения уровня процента лимфоцитов в ходе жизненного цикла адаптационных реакций (пилообразная кривая, слева). Из графика видно, что зная процент лимфоцитов – мы можем однозначно определить тип адаптационной реакции.

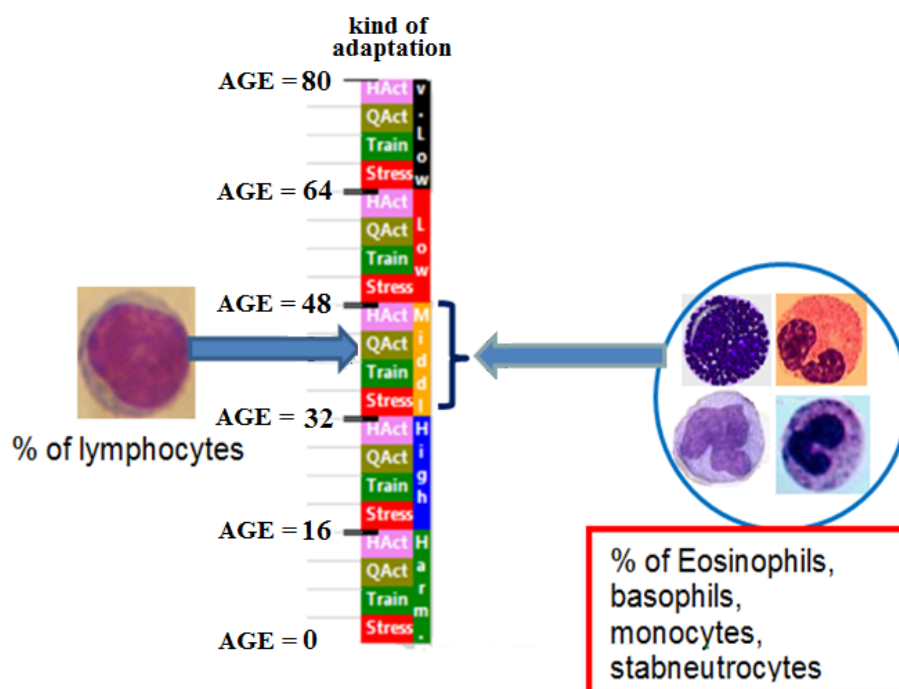


Рисунок 11. Схема расчёта адаптационного возраста по данным лейкоформулы крови.

Обозначения: Тип адаптации: Stress – Стресс; Train – Тренировка; QAct – Спокойная активация; HAct – Повышенная активация. Период адаптации: Harm – Гармоническое состояние; High – Высокая реактивность (Низкая напряжённость); Middl – Средняя реактивность (Средняя напряжённость); Low – Низкая реактивность (Высокая напряжённость); V.LOW – Очень низкая реактивность (Очень сильная напряжённость). Пояснения в тексте.

Кроме типа адаптационной реакции для точного определения адаптационного возраста пациента необходимо знать номер периода (этажа - по терминологии, использованной в [16]) напряжённости адаптации. Для этого используется понятие суммарной напряжённости адаптационной реакции, которая рассчитывается по отклонениям процента базофилов, эозинофилов, моноцитов и несегментированных нейтрофилов от среднего значения соответствующей нормы (схема на рис. 10, справа). Модуль «Лейкотест» автоматически рассчитывает тип адаптации и адаптационный возраст после ручного ввода данных общего анализа крови в компьютер. Например, из рис. 11 видно, что расчётный адаптационный возраст пациента равен 42 годам.

Модуль «Психотест». Программа ОЗНавигатор имеет также модуль оценки психосоматического состояния пациента на основе распознавания образа пациента. Образом пациента является числовой массив, формируемый на основе опросного листа из 10 вопросов:

- активность;
- оптимизм;
- аппетит;
- работоспособность по времени;
- работоспособность по скорости;
- качество сна;
- раздражительность;
- угнетённость;
- тревожность;
- утомляемость.

Пациенту предлагается выбрать из семи стандартных ответов на каждый вопрос. Например, на вопрос о текущем уровне активности нужно выбрать один из семи ответов: 1 - абсолютно ничего не хочу делать, только бы оставили меня в покое; 2 - за дело браться не хочу, но развлечься не против; 3 - работать могу, но совсем без желания, только по необходимости; 4 - особого желания нет, но работать могу; 5 - пожалуй, есть желание что-то делать; 6 - работать хочется; 7 - у меня жажда деятельности. После интерактивного заполнения пациентом опросного листа на экране компьютера, модуль «Психотест» автоматически распознает адаптационный портрет пациента и рассчитывает его адаптационный возраст. Тестирование модулей «Лейкотест» и «Психотест» программы ОЗНавигатор, показало, что для условно здоровых пациентов в возрасте от 16 до 65 лет отклонение адаптационного и реального возраста пациента составляют не более 4,5 лет в 87% случаев и более 4.5 лет в 13% случаев.

Метод оценки состояния адаптационной системы пациента по кардиоинтервалограмме

Гипоталамо-гипофизарная система определяет состояние и функционирование большей части эндокринной системы либо через эндокринные оси: гипоталамус → гипофиз → периферические железы (щитовидная, надпочечники, семенники либо яичники), либо через автономную нервную систему (АНС): гипоталамус → центры АНС ствола и спинного мозга → ганглии АНС → эндокринные железы и их сосуды.

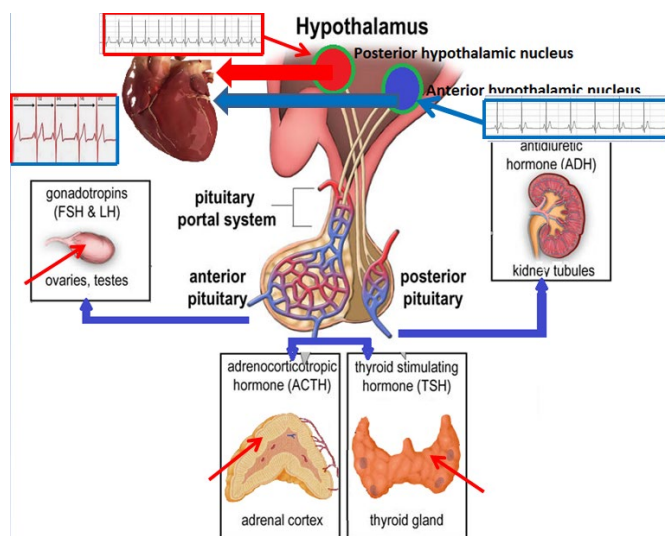


Рисунок 12. Схема, иллюстрирующая анатомическую связь нейрогуморальной системы гипоталамо-гипофизарного комплекса и гипоталамических центров контроля вегетативной нервной системы. Объяснение в тексте.

Как видно из схемы на рис.12 в гипоталамусе находятся также передние и задние ядра, которые управляют работой парасимпатической и симпатической и нервной системы, соответственно. Функционирование этих анатомических частей гипоталамуса непосредственно отражается на характеристиках сердечного ритма, поскольку симпатическая нервная система ускоряет сердечный ритм, а парасимпатическая замедляет. Если в данный конкретный момент активность парасимпатической

нервной система доминирует над симпатической, то очередной кардиоинтервал будет более длинным, чем среднее значение кардинтервала и наоборот. Таким образом, вариации кардиоинтервала, на достаточно представительном отрезке времени будут отражать характер функционирования не только вегетативной нервной системы, но и гуморальных влияний на нее со стороны ткани гипоталамуса, окружающих его передние и задние ядра [43,44].

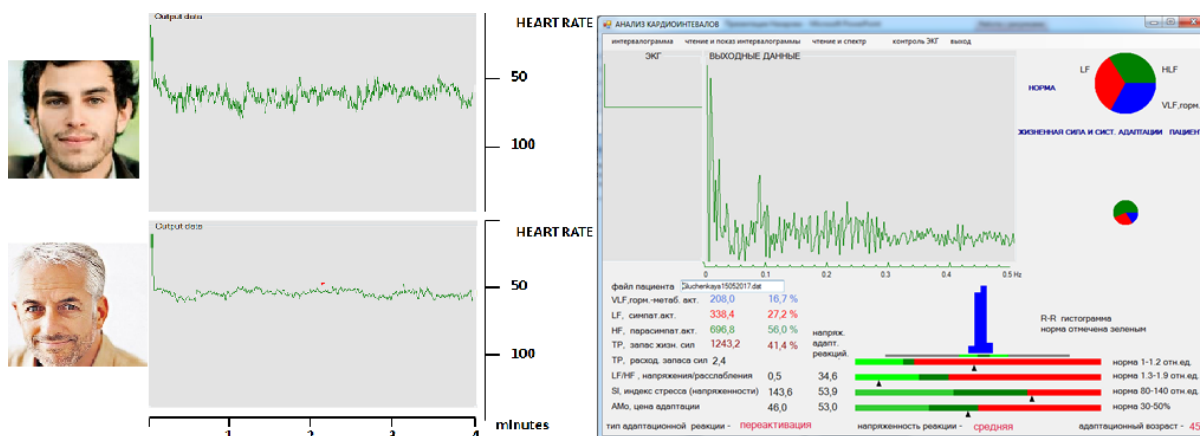


Рисунок 13. Типичная кардиоинтервалограмма молодого и пожилого человека (слева) и скриншот окна результатов обработки спектрального анализа кардиоинтервалограммы программой ОЗНавигатор (справа). Кардиоинтервалограмма является результатом записи 500 кардиоинтервалов сердечного ритма.

Как видно из рис.13 (слева) кардиоинтервалограмма молодого и пожилого человека разительно отличаются. В первом случае отчетливо видна динамика работы симпатической и парасимпатической нервной системы выражающаяся в высокоамплитудных волнах дыхательного ритма. Во втором случае средние и высокочастотная динамика вариации LF и HF сердечного ритма значительно подавлена и в записи преобладают только медленные волны VLF, которые относят к изменениям в гормональном балансе. Нами разработан про-

граммный модуль КардиоТест являющийся часть программы ОЗНавигатор. Эта программа рассчитывает адаптационный возраст, стресс-индекс и ряд других параметров, позволяющих проводить экспресс-диагностику эффективности курса озонотерапии, аналогично описанным выше методу Лейкотест и Психотест (рис.14). В целом диагностика адаптационного возраста методами Лейкотест, Психотест и методом спектрального анализа кардиоинтервалограммы имеет сходную прогностическую ценность (рис.15).

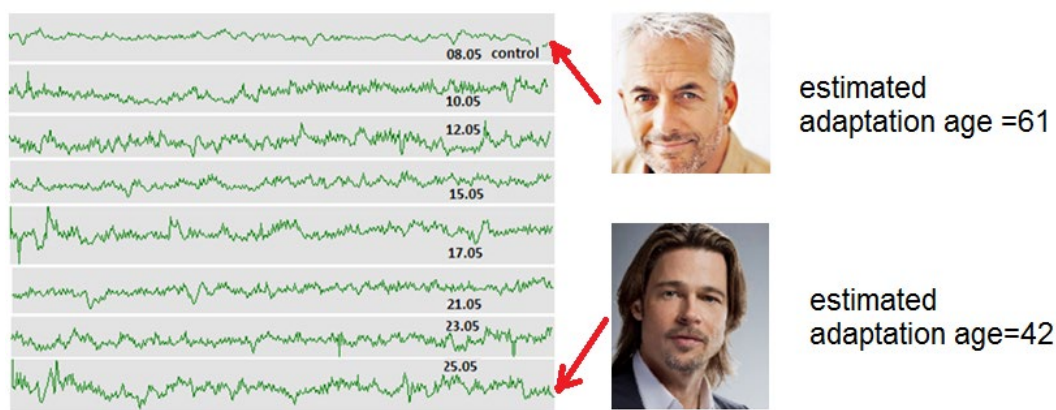


Рисунок 14. Оригинальные запись кардиоинтервалограммы пациента получившего курс из восьми процедур АНТ-О3 (30 мкг/кг).

Patient: Lars Ove Pousette, male, age 60, weight 85 ([Return to list of patients](#))

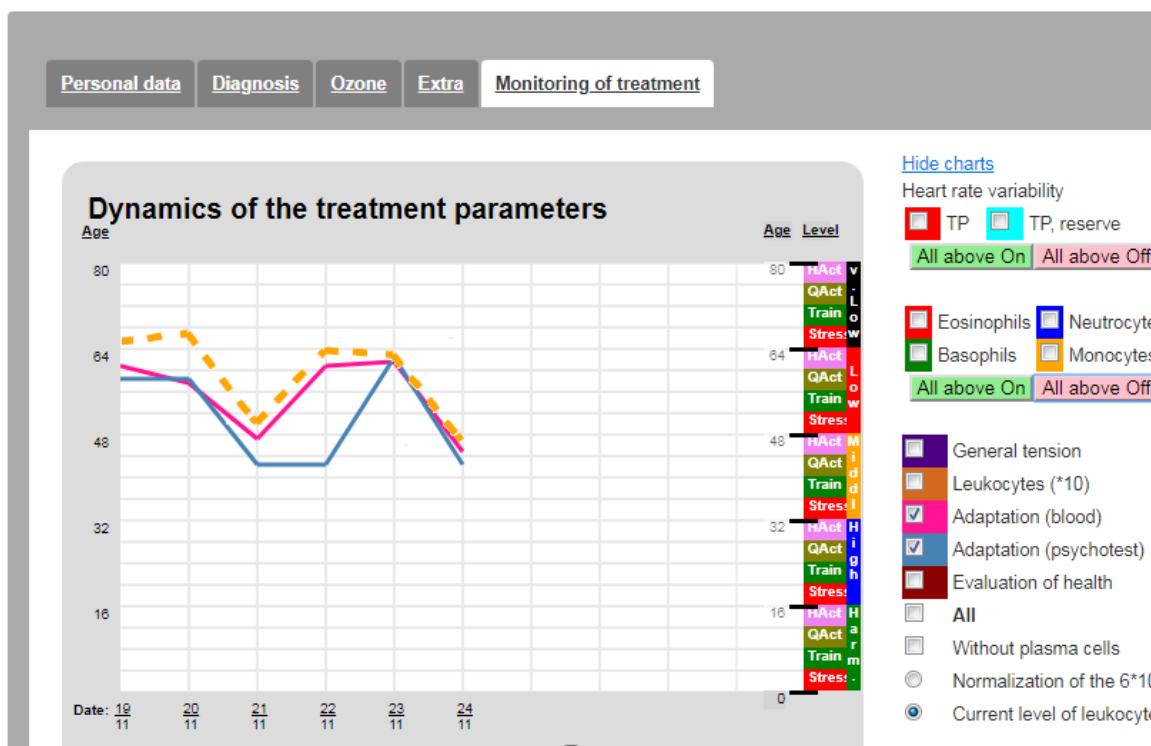


Рисунок 15. Сравнение динамики адаптационного возраста методом Психотест (нижняя кривая), Лейкотест (средняя кривая) и Кардиотест (пунктирная кривая) в ходе курса озонотерапии. По оси абсцисс показаны даты проведения процедур, по оси ординат слева – адаптационный возраст, справа – тип адаптационной реакции.

Каждый из описанных приемов имеет свои преимущества и недостатки. Метод Лейкотест является наиболее разработанным и проверенным методом экспресс диагностики состояния адаптационной системы, но для использования этого метода нужно иметь возможность оперативного получения данных об общем анализе крови. Далеко не каждый врач имеет такую возможность. Психотест, пожалуй, самый простой способ оценки адаптационного состояния, но требуется немалый опыт психологического тестирования, чтобы преодолеть субъективные преграды на пути получения достоверной информации от пациента. Кардиотест са-

мый простой из имеющихся методик оценки и мы рассчитываем, что он получит в ближайшем будущем широкое распространение.

Влияние ксенона на адаптационную систему.

Антистрессовое действие ксеноновых ингаляций является одним из наиболее явных эффектов этого газа. Имеются работы, авторы которых использовали методические приёмы теории НАРО для количественной оценки влияния ксенона на адаптационную систему. Например, в работах [31,32] исследовано сравнительное влияние ксеноновой анестезии и анестезии закисью азота при хирургическом вмешательстве по поводу лечения рака молочной железы.

Таблица 1

Адаптационная реакция пациенток с РМЖ до и после хирургической операции при анестезии закисью азота и ксеноном

Indicators of adaptive response of patients who were operated on for breast cancer (total, %)

kind of reaction	before		1 day		7 day	
	Xe n=28	N ₂ O n=31	Xe n=28	N ₂ O n=31	Xe n=28	N ₂ O n=31
Training	14 (50)	11 (35,5)	9 (32,2)	9 (29)	12 (42,8)	12 (38,7)
Calm activation	6 (21,4)	12 (38,7)	10 (35,7)	5 (16,2)	6 (21,5)	8 (25,7)
Increased activation	4 (14,3)	2 (6,4)	4 (14,3)	1 (3,3)	-	-
Overactivation	-	3 (9,7)	-	1 (3,3)	-	-
Stress	4 (14,3)	3 (9,7)	5 (17,8)	15 (48,2)	10 (35,7)	11 (35,6)
favorable reaction	24 (85,7)	25 (80,6)	23 (82,2)	15 (48,5)	18 (64,3)	20 (64,4)
adverse reaction	4 (14,3)	6 (19,4)	5 (17,8)**	16 (51,5)*	10 (35,7)	11 (35,6)

В таблице 1 показано процентное количество пациенток, находившихся в состоянии тренировки, спокойной и повышенной активации, переактивации и стресса до операции, в первый день и на седьмой день после операции. Адаптационные реакции рассматривали как благоприятные (тренировки и активации (спокойной и повышенной)) и неблагоприятные (реакции стресса и переактивации). Показано, что в случае ксеноновой анестезии в первый день после операции благоприятных реакций было 82.2% против 85.7% до операции. При анестезии закисью азота число благоприятных реакций в первый день после операции снизилось с 80.6% до 48.5%, а число неблагоприятных реакций соответственно возросло с 19.4% до 51.5%. Применение ксеноновой анестезии сопровождается достоверно меньшим напряжением регуляторных систем в первые сутки после операции. Это способствует сбережению защитных ресурсов и развитию

благоприятной стратегии адаптации организма, следовательно, ксеноновая анестезия может быть выбрана для больных РМЖ, которым на первом этапе комбинированного лечения проводится неоадьювантная химиотерапия. Из таблицы 1 видно, что адаптационные преимущества ксеноновой анестезии, отмечаемые в первый день после операции, нивелируются к седьмому дню. В [33] проведён анализ использования ксеноновой ингаляции с целью профилактики родового стресса. Группа женщин (10 пациенток – контрольная и 10 - основная группа) для профилактики стресса получала 4-минутные ингаляции ксенон-кислородной смесью (50:50). Отмечено, что в основной группе наблюдалось меньшее количество стрессовых адаптационных реакций: до родов - 5, после родов – 8, у остальных женщин этой группы отмечалась нормальная адаптационная реакция как до, так и после родов. В то же время, в контрольной группе стресс наблюдался: до родов – 4, после родов у всех женщин отмечалась адаптационная реакция стресса. При этом процент лимфоцитов $14,5 \pm 5,09$ у рожениц, принимавших ксеноновые ингаляции, и в группе контроля - $11,6 \pm 3,2$.

Особенностью рассмотренных выше исследований влияния ксенона на адаптационную систему является однократное введение ксенона в ходе анестезии. Ранее отмечалось, что положительная динамика улучшения состояния пациентов начинается с третьей процедуры при ежедневном назначении ксеноновых ингаляций [34]. Исходя из этого, нами проведены исследования комплексной реакции адаптационной системы на курсовое назначение ксеноновых процедур.

Таблица 2

Протокол курса и динамика адаптационной реакции пациента Гл. в ходе курса ксеноновых ингаляций

Date	Remarks	Adaptation (blood)	Adaptation (psychotest)
29/01	control	stress+++ low level (unsatisfactorily)	Reaction training - Level very low
01/02	control	stress++ low level (unsatisfactorily)	Reaction training - Level very low
11/02	Xe	stress+++ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level very low
12/02	Xe	moderate activation+++ middle level (satisfactorily)	Reaction moderate activation - Level low
13/02	Xe	increased activation+++ middle level (satisfactorily)	Reaction moderate activation - Level low
17/02	Xe	stress++ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level middle
19/02	Xe	moderate activation+++ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level middle
21/02	Xe	training+ middle level (satisfactorily)	Reaction moderate activation - Level middle
23/02	control	training++++ middle level (satisfactorily)	Reaction moderate activation - Level low
01/03	control	moderate activation+++ middle level (satisfactorily)	Reaction moderate activation - Level middle

Для ингаляций использовалась ксенон-кислород-азотная смесь с концентрацией ксенона 15% и концентрацией кислорода не менее 25%. Продолжительность процедуры 20 минут. Ингаляции выполнялись по схеме закрытого контура с помощью прибора Vozon-N-Noble. На рис. 15 и в таблице 2 представлены типичные результаты динамики изменения адаптационной

реакции пациента в ходе курса ингаляций из 6 процедур.

Исходное состояние системы адаптации пациента – стресс низкого уровня реактивности, соответствующие 48-52 годам (Лейкотест), тренировка или спокойная активация очень низкого уровня реактивности, соответствующие 70-74 годам (Психотест). Курс лечения состоял из шести процедур.

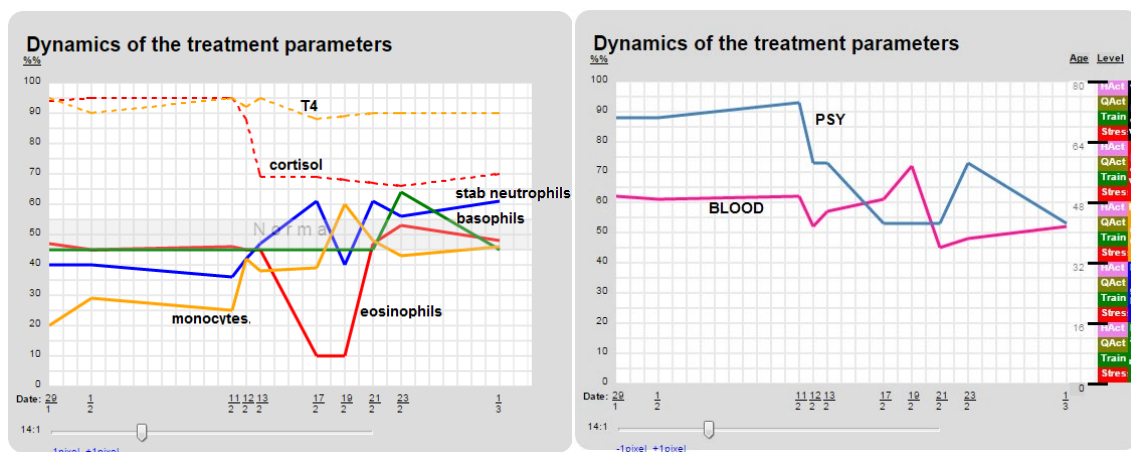


Рисунок 16. Пациент Гл. Биологический возраст – 38 лет. Диагноз – хроническая усталость. Слева - динамика изменения отклонений процента моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, базофилов, и эозинофилов от среднего значения соответствующей нормы, а также уровня кортизола и тироксина. Справа – динамика адаптационного возраста, рассчитанного подпрограммой «Лейкотест» (BLOOD) и подпрограммой «Психотест» (PSY) программы О3Навигатор. В нижней части графиков указаны даты проведения анализов. Протокол курса ксеноновой терапии см. в Таблица 2. Здесь и далее используются скриншоты работы программы Инспектора курса ОЗНавигатор.

Как видно из рис. 16, лейкоформула крови, уровень кортизола и тироксина в период двух недель до начала курса (29.01-11.02) довольно стабильны. После первой ксеноновой ингаляции лейкоформула крови и уровень кортизола начали динамично изменяться, и к концу курса процедур нормализовался уровень моноцитов, базофилов и эозинофилов, и уровень кортизола вернулся в верхнюю границу нормы. Через неделю после завершения кур-

са процедур адаптационный статус организма пациента установился на уровне спокойной активации среднего уровня напряжённости, что соответствует адаптационному возрасту в 42 года, при этом уменьшение адаптационного возраста по Психотесту составило около 30 лет, а по Лейкотесту около 8 лет. Другой пример влияния курса процедур ингаляции ксеноном показан на рис. 17 и в табл. 3.

Таблица 3

Протокол курса и динамика адаптационной реакции пациента ТВ в ходе курса ксеноновых ингаляций

Date	Remarks	Adaptation (blood)	Adaptation (psychotest)
04/07	control. before 10% Xe. 10 min	training++++ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level very low
06/07	10% Xe. 10 min	increased activation+ low level (unsatisfactorily)	Reaction training - Level middle
09/07	10% Xe. 10 min	increased activation+ low level (unsatisfactorily)	Reaction training - Level middle
11/07	10% xenon	hyperactivation low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level low
17/07	10% xenon	increased activation++ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level middle
19/07	control	increased activation+++ low level (unsatisfactorily)	Reaction training - Level high

Как видно из таблицы, исходное адаптационное состояние пациента – тренировка низкого уровня реактивности – 52 года (Лейкотест) и спокойная активация очень низкого уровня реактивности – 74 года (Психотест). Четыре процедуры ксеноно-терапии переводят адаптационную систему пациента в состояние повышенной активации – 62 года (Лейкотест) и тренировки высокого уровня реактивности - 26 лет (Психотест). Как видно из сопоставления начальной и конечной оценки адаптационного возраста, курс процедур «состарил» пациента по Лейкотесту на 10 лет и «омолодил» по Психотесту на 48 лет. Мы сознательно выбрали эти два примера, чтобы подчеркнуть

важнейшие особенности влияния ксенона на адаптационный статус:

- 1) ксенон всегда смещает вправо тип адаптационной реакции в ряду «стресс – тренировка - спокойная активация - повышенная активация» по данным лейкоформулы. Если пациент находится в состоянии повышенной активации или переактивации, то смены типа адаптационной реакции, как правило, не происходит;
- 2) ксенон незначительно влияет на напряжённость адаптационной реакции по данным лейкоформулы;
- 3) ксенон может резко снизить напряжённость адаптационной реакции по данным тестирования психосоматического состояния (Психотест).

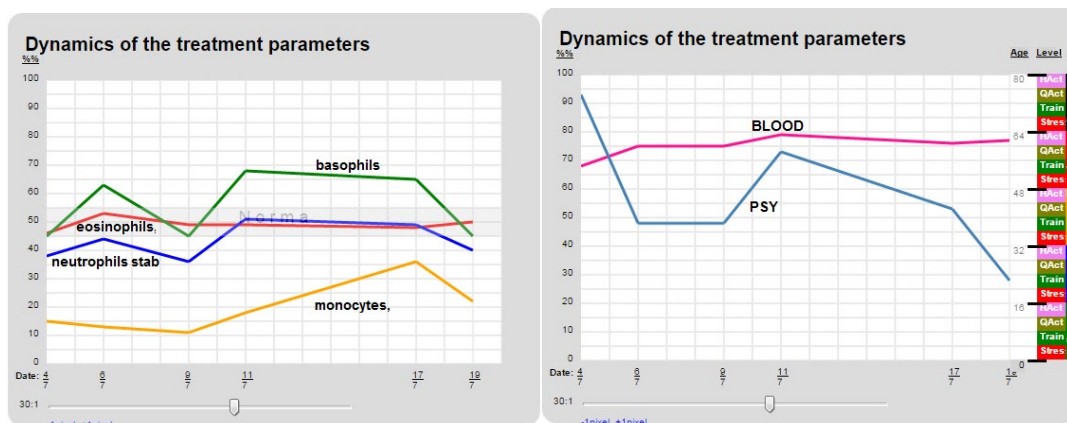
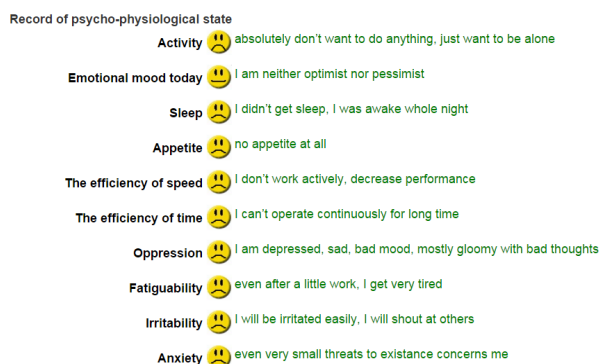


Рисунок 17. Пациент ТВ. Биологический возраст – 56 лет. Слева - динамика изменения отклонений процента моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, базофилов, и эозинофилов от среднего значения соответствующей нормы. Справа – динамика адапционного возраста, рассчитанного подпрограммой «Лейкотест» - BLOOD и подпрограммой «Психотест» программы О₃Навигатор. В нижней части графиков указаны даты проведения анализов.



В то же время, ксенонотерапия не способна вызвать нормализацию уровня остальных типов лейкоцитов, а, следовательно, снизить напряжённость адапционных реакций крови в трактовке теории НАРО. В то же время влияние ксенона на вегетативную нервную и эндокринную системы столь велико, что вызывает существенное улучшение психосоматических характеристик пациента, раскрываемых Психотестом. Для примера приводим данные психосоматического тестирования пациента до (тренировка очень низкого уровня реактивности - 74 года) (рис. 18) и после курса ингаляций ксенона (спокойная активация среднего уровня реактивности – 42 года) (рис. 19).

Рисунок 18. Психосоматический профиль пациента ТГ. до курса ксенонотерапии.



Рисунок 19. Психосоматический профиль пациента ТГ после курса ксенонотерапии.

Причины таких особенностей влияния ксенона, на наш взгляд, кроются в прямом или опосредованном через АКТГ влиянии ксенона на корковый слой надпочечников, приводящем к снижению уровня кортизола. Следствием снижения уровня кортизола является увеличение процентного содержания лимфоцитов, которое в рамках НАРО трактуется как смещение типа адапционной реакции вправо в ряду стресс-тренировка-активация.

Сравнение приведенных психосоматических профилей пациента до (рис. 18) и после (рис. 19) курса терапии ксеноном показывает благотворное влияние ксенона на «оперативные» показатели функционирования организма. В то же время, неспособность ксенона снизить напряжённость адапционной реакции крови указывает на переходящий характер его терапевтического действия. Действительно, наш опыт показывает, что клинические эффекты ксенона угасают в течение 3-4 недель после окончания курса. Этот недостаток ксенонотерапии является продолжением достоинств ксенона, состоящих в его химической инертности. Образно говоря, в силу своей химической инертности, ксенон не оставляет следов своего пребывания, а значит, его терапевтический эффект исчезает без следа в тот момент, когда последние атомы ксенона покидают организм.

Озоно-ксенонотерапия

Вооружившись описанными выше инструментами оценки напряжённости адапционных реакций и адапционного возраста, вернёмся к озонотерапии. На рис. 20 показана динамика лейкоформулы (слева) и адапционного возраста (справа) пациента ГМ в ходе курса аутогемотерапии с озоном. Пациент ГМ получал периодические курсы озонотерапии в течение 2 лет. Динамика показателей его адапционной системы выбрана нами как пример, иллюстрирующий основные особенности развития эффектов озона во время

курса и в промежутке между курсами. Протокол наблюдения параметров адаптационной системы

показан в таблице 4 и охватывает промежуток в 6 месяцев (17.05-08.11.2011).

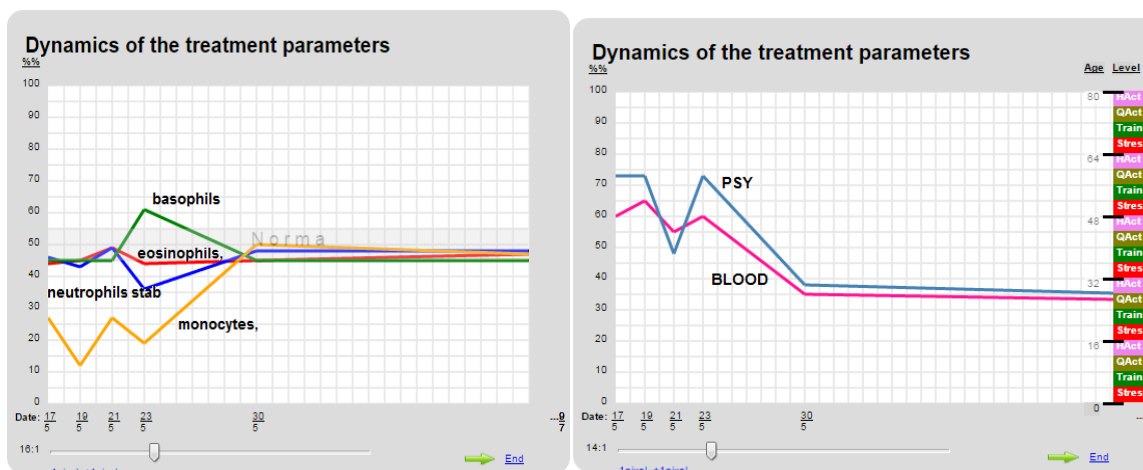


Рисунок 20. Пациент ГМ. Биологический возраст – 56 лет. Слева - динамика изменения отклонений процента моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, базофилов, и эозинофилов от среднего значения соответствующей нормы, а также уровня кортизола и тироксина. Справа – динамика адаптационного возраста рассчитанного подпрограммой «Лейкотест» - BLOOD и подпрограммой «Психотест» программы ОЗНавигатор. В нижней части графиков указаны даты проведения анализов. Протокол курса см. в табл. 4.

Таблица 4

Протокол курса озонотерапии. Пациент Г.М.

Date	Remarks	Adaptation (blood)	Adaptation (psychotest)
17/05	2.0 mg	stress+ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level low
19/05	2.0 mg	training+ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level low
21/05	2.0 mg	increased activation+ middle level (satisfactorily)	Reaction training - Level middle
23/05	2.0 mg	stress+ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level low
30/05	control	increased activation+ high level (good)	Reaction high activation - Level high
09/07	control	moderate activation+++ high level (good)	Reaction moderate activation - Level high
13/10	control	increased activation+ high level (good)	Reaction moderate activation - Level high
08/11	control	increased activation++ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level very low

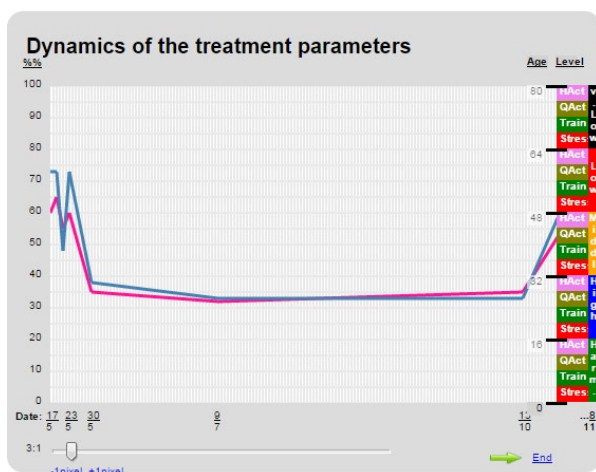


Рисунок 21. Динамика адаптационного возраста по лейкоформуле (красная линия) и психотесту (синяя линия) в период проведения курса озонотерапии и в последующие 6 месяцев.

На рис. 20 отражена динамика в течение первых трёх недель после начала курса из четырёх процедур аутогеомоозонотерапии, который продолжался от 17.05 до 23.05. Контроль лейкоформулы, проведенный через неделю после последней процедуры, показал снятие напряжённости адаптационной реакции крови по моноцитам и резкое снижение адаптационного возраста по Лейкотесту и Психотесту. Снижение возраста по Лейкотесту составило около 20 лет и по Психотесту около 30 лет. Снижение возраста по отношению к биологическому возрасту составило 28 лет. Такое различие в биологическом возрасте характерно для пациентов, получающих периодические курсы озонотерапии.

Как видно из рис. 21, 22 снижение адаптационного возраста после курса озонотерапии является стойким и продолжается 3-6 месяцев. Схематический курс озонотерапии и периода после неё показан на рис. 22 (слева), Справа показана зависимость длительности ремиссии (омоложения) в зависимости от возраста пациента.

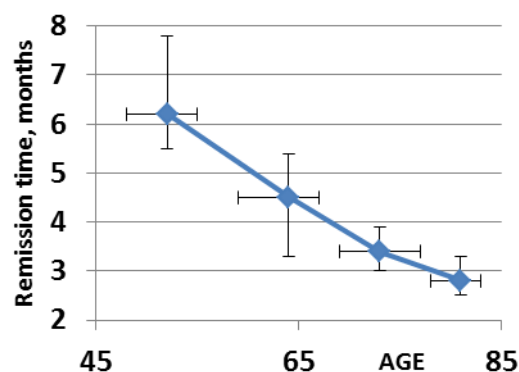
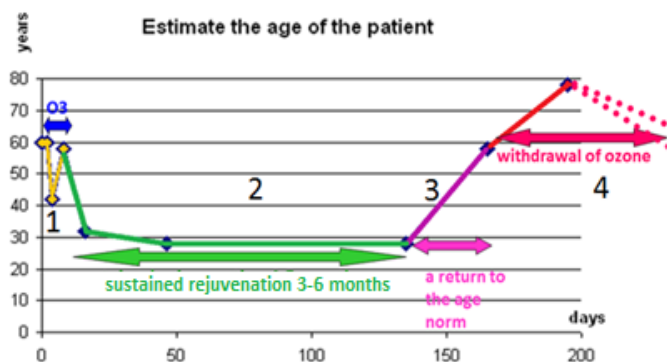


Рисунок 22. Шаблон изменения адаптационного возраста в период курса озонотерапии и в течение полугодового периода после курса. Цифрами 1-4 обозначены основные этапы изменений адаптационного возраста, развивающиеся в ходе курса озонотерапии. 1- собственно курс озонотерапии. Продолжительность курса – 1-2 недели. 2- период адаптационного омоложения продолжительностью 3-6 месяца, 3- период спонтанного восстановления исходного возраста продолжительностью 2-3 недели, 4 – период ухудшения состояния здоровья пациента («синдром отмены озона»).

Курс процедур озонотерапии (рис. 22, стадия 1) заканчивается снижением адаптационного возраста и установлением стабильного периода снижения напряжённости адаптационных реакций, субъективно воспринимаемого пациентом как омоложение (рис. 22, стадия 2). Далее происходит спонтанное повышение напряжённости адаптационных реакций, и возвращение значения адаптационного возраста к биологическому возрасту (стадия 3), которое воспринимается пациентом, как заболевание. В этот период обостряются хронические заболевания, уменьшается работоспособность, оптимизм сменяется депрессией, душевное равновесие - раздражительностью. Продолжительность этого периода 2-3 недели. Если в это время пациент не получит новый курс озонотерапии, то напряжённость адаптационных реакций будет возрастать, а состояние пациента ухудшаться (стадия 4). Мы называем этот период «синдромом отмены озона». Продолжительность периода составляет 2-4 месяца, после чего адаптационный возраст пациента возвращается к значению биологического возраста. Описанные выше особенности влияния курса озонотерапии на изменения лейкоформулы и адаптационный возраст, рассчитанный на основе лейкоформулы, отражают сущность адаптационной гипотезы озонотерапии [34]. Основные постулаты гипотезы состоят в том что:

- 1) мишенью озонотерапии является система неспецифических адаптационных реакций организма (НАРО);
- 2) долговременный терапевтический эффект системной озонотерапии возникает только в результате снижения напряжённости НАРО;
- 3) средством снижения напряжённости НАРО является правильная последовательность процедур обработки крови озоном (“правильный курс озонотерапии”);
- 4) правильным курсом называется курс процедур озонотерапии, повторяющийся с регулярным интервалом до завершения перестройки адаптационной системы. Признаком завершения перестройки адаптационной системы является резкое снижение напряжённости адаптационных реакций крови, регистрируемое по лейкоформуле.

Пожалуй, лучшим аргументом в пользу адаптационной гипотезы является выраженная зависимость результатов лечения от завершённости процесса перестройки адаптационной системы. На рис. 23 показан один из характерных примеров неверной организации курса озонотерапии.

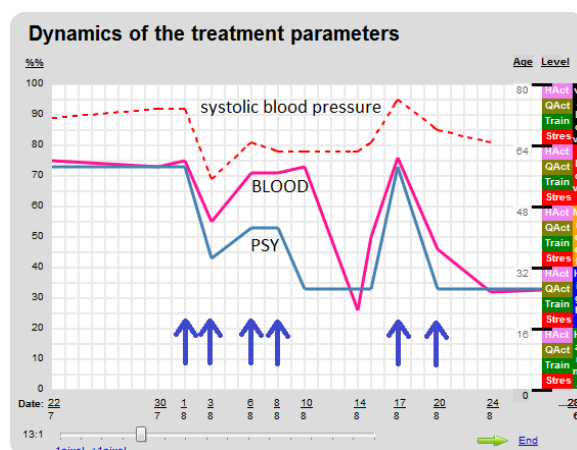


Рисунок 23. Динамика адаптационного возраста по Лейкотесту (blood), Психотесту (psy) и артериального давления пациента КЛ. в ходе курса аутогеомоозонотерапии. Стрелками обозначены даты проведения процедур.

Из рисунка видно, что в результате первой же процедуры аутогеомоозонотерапии произошло резкое улучшение самочувствия пациента и значительное снижение систолического давления, которое было главной причиной обращения пациента за медицинской помощью. По результату четырёх процедур озонотерапии самочувствие пациента улучшилось настолько, что по просьбе пациента лечение было прекращено. Однако, как видно из графика, через неделю состояние пациента резко ухудшилось (скачкообразное увеличение адаптационного возраста по Лейкотесту и Психотесту и возвращение артериального давления к исходному значению 17.08). Состояние пациента удалось нормализовать двумя дополнительными процедурами аутогеомоозонотерапии 17.08. и 20.08.

Причины такой динамики курса озонотерапии подробно разобраны на рис. 24.

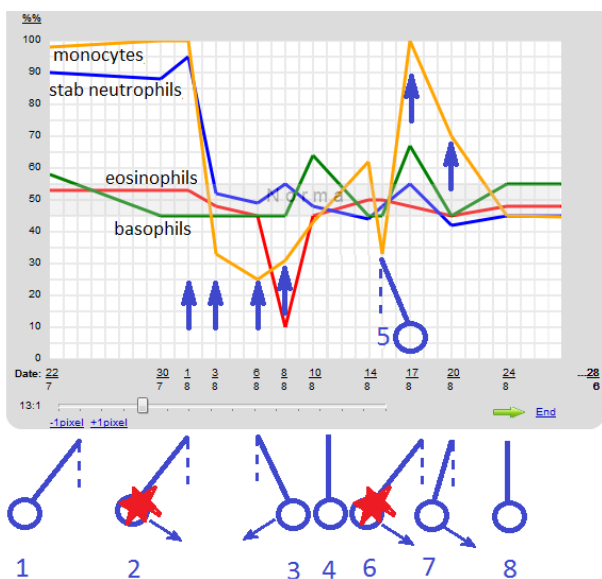


Рисунок 24. Динамика напряжённости лейкоформулы пациента К.Л. в ходе курса аутогеомоозонотерапии. Стрелками обозначены процедуры аутогеомоозонотерапии. Внизу схематическое изображение маятника иллюстрирующего текущий дисбаланс напряжённости лейкоформулы. Цифры рядом с изображением маятника показывают номер этапа смены состояния здоровья пациента. Пояснения в тексте.

Как видно из рисунка, первая процедура озонотерапии 01.08. вызвала резкое снижение уровня моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови, причём уровень моноцитов установился ниже диапазона нормы. Начиная с третьей процедуры, наметилась тенденция возвращения уровня моноцитов норму (процедуры 06.08. и 08.08.). Прекращение процедур привело в период от 08.08. до 17.08. к скачкообразным изменениям уровня моноцитов с всё возрастающей амплитудой, которое закончилось в конце этого периода возвращением уровня моноцитов к исходному значению.

Внизу рисунка мы попытались пояснить сущность происходящих процессов с помощью механической метафоры, основанной на модели маятника. В этой модели - отклонения маятника от вертикали суть состояние болезни, а вертикальное положение маятника - суть состояние здоровья. Позиция 1 маятника является метафорическим отражением состояния болезни и отклонения параметров адаптационной системы от положения равновесия. Так как динамика уровня моноцитов является доминирующей для данного пациента, то соотнесём положение маятника с их уровнем. В положении 2 маятник выведен из состояния болезни (положения 1-2) началом процедуры озонотерапии. В промежутке между 01.08. и 03.08. маятник проходит состояние равновесия, которое закономерно сопровождается резким улучшением психосоматического состояния и артериального давления пациента (рис. 23). Далее в промежутке между 06.08. и 08.08. маятник по инерции движется в положение 3, а состояние пациента несколько ухудшается. После 08.08. начинается обратное движение маятника, которое завершается прохождением равновесного положения 4. Инерция маятника возвращает его в положение 5 и далее, маятник начинает колебания с всё возрастающей амплитудой, которые сопровождаются колебаниями самочувствия пациента. Последующие две процедуры успокаивают маятниковподобные колебания адаптационной системы, и она приходит в состояние равновесия (положение 8). Приведенная аналогия поведения маятника является удачной метафорой внутренних процессов, проходящих в адаптационной системе при её перестройке в новое состояние. В данной ситуации правильной тактикой врача было бы продолжение периодических воздействий озоном на кровь после 08.08. до полного завершения перестройки адаптационной системы, или, иначе говоря, до возвращения маятника в состояние равновесия или здоровья.

Другой пример, проливающий свет на причины, вызывающие динамику лейкоформулы, показан на рис. 25.



Рисунок 25. Слева - изменение адаптационного возраста пациента СТ. в ходе процедур инфузии озонированного физиологического раствора (отмечены одинарными стрелками) и глубокой транскраниальной магнитной стимуляции (DTMS) (отмечены двойными стрелками) по Лейкоцесту (BLOOD) и Психотесту (PSY), справа – изменение лейкоформулы этого же пациента в ходе курса лечения. Длительность курса DTMS отмечена жирной линией. Протокол курса лечения показан в табл. 5.

Пациент СТ. в возрасте 48 лет с лёгким депрессивным эпизодом в анамнезе и жалобами на повышен-

ную утомляемость и снижение энергии получал курс озонотерапии согласно протоколу (таблица 5).

Таблица 5

Протокол курса лечения пациента СТ. OSS – внутривенная инфузия озонированного физиологического раствора (конц. озона 2 мг/л, 200 мл), DTMS – глубокая транскраниальная магнитная стимуляция мозга

Date	Remarks	Adaptation (blood)	Adaptation (psychotest)
06/05	control	training++++ low level (unsatisfactorily)	Reaction stress - Level very low
08/05	0.4 mg OSS	increased activation++ low level (unsatisfactorily)	No data
11/05	0.4 mg OSS	hyperactivation low level (unsatisfactorily)	No data
13/05	0.4 mg OSS	hyperactivation middle level (satisfactorily)	Reaction training - Level very low
15/05	0.4 mg OSS	increased activation+++ low level (unsatisfactorily)	No data
18/05	0.4 mg OSS	increased activation++++ middle level (satisfactorily)	Reaction stress - Level low
20/05	0.4 mg OSS	moderate activation++++ middle level (satisfactorily)	No data
21/05	DTMS	moderate activation++++ middle level (satisfactorily)	Reaction stress - Level low
22/05	DTMS	hyperactivation low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level low
25/05	DTMS	increased activation+ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level middle
27/05	DTMS	moderate activation++++ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level middle
29/05	0.4 mg OSS	moderate activation+ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level high
01/06	0.4 mg OSS	stress++ low level (unsatisfactorily)	Reaction moderate activation - Level high
03/06	control	moderate activation++ high level (good)	Reaction moderate activation - Level high
12/06	control	increased activation+ high level (good)	Reaction moderate activation - Level high

Как видно из рис. 25 (слева), озонотерапия вызвала снижение адаптационного возраста по Лейкотесту и Психотесту. Однако субъективно пациент выразил разочарование в данном методе лечения и был склонен прервать лечение ввиду отсутствия значительных сдвигов в работоспособности и самочувствии. Учитывая данные анамнеза, пациенту была предложена глубокая транскраниальная магнитная стимуляция мозга. Сущность этой терапии состоит в стимуляции дорсолатерального отдела префронтальной коры головного мозга [35], однако стимуляция захватывает также более глубокие области головного мозга, в том числе промежуточный мозг, включая гипоталамус и гипофиз. Физически эта процедура протекает бессимптомно, и в течение первых суток пациенты не отмечают никаких изменений в самочувствии.

Изменения в самочувствии и сдвиги лейкоформулы наступают к концу вторых суток (рис. 25), что вероятно связано с замедленной реакцией эндокринной системы на магнитную стимуляцию [36,37]. Магнитная стимуляция вызывает замечательную динамику лейкоформулы (рис. 25, справа, интервал, отмеченный жирной чертой), однако изменения напряжённости реакции крови (рис. 25, слева, интервал отмечен двойными стрелками) сравнительно невелики и ограничиваются одним этажом адаптации. В то же время, изменения адаптационного возраста по Психотесту чрезвычайно велики (рис. 25, слева, кривая PSY). Сочетание слабого действия на адаптационный возраст по Лейкотесту с сильнейшим снижением адаптационного возраста по Психотесту характерно также для ксенона (рис. 16, рис. 17). Сравнение рис. 16,

рис. 17, рис. 25 с одной стороны, и рис. 20, с другой, показывает, что озон в отличие от ксенона и dTMS вызывает снижение напряжённости адаптационной реакции крови, которое является залогом того, что улучшение самочувствия (снижение напряжённости адаптационных реакций по Психотесту) будет продолжительным. Продолжительность снижения напряжённости адаптационной реакции крови составляет период в 3-6 месяцев. Известно, что продолжительность жизни эритроцитов, Т-лимфоцитов, эндотелиоцитов составляет 100-120 дней. Вероятно, что контакт этих клеток с озоном оставляет в них «следы» в виде озонидов, пероксидов и возможно иных соединений, которые изменяют функциональные характеристики клеток в течение всего их жизненного цикла [10,38]. В рамках нейронально-иммунно-эндокринной модели [39,25,26,27,40], это означает, что вся система адаптации сохраняет состояние, достигнутое в ходе курса озонотерапии в течение времени жизни клеток, подвергнутых модификации озоном. По мере естественной элиминации популяции перечисленных клеток нейронально-иммунно-эндокринная система гомеостаза возвращается в исходное состояние, соответствующее биологическому возрасту. В случае ксеноновой терапии, предположительно основанной на активации гипоталамо-гипофизарного комплекса, система гомеостаза также переходит в новое состояние, эквивалентное адаптационному омоложению, однако это состояние нестойко и прогрессивно ослабевает по мере выведения ксенона из организма. Озоновая терапия в случае проведения “правильного курса” лишена этого недостатка, однако следует иметь в

виду, что даже “правильный курс” озонотерапии не всегда оценивается пациентом в полной мере. Причина состоит в том, что конечное адаптационное состояние может быть состоянием тренировки сниженного уровня напряжённости. Это состояние субъективно воспринимается как состояние сонливости, апатии, вялости, что невыгодно диссонирует с ожиданиями пациента. Можно предположить, что совместное применение ксеноновых ингаляций и системной озонотерапии может скорректировать адаптационную реакцию в сторону активации – спокойной или повышенной. Это действительно имеет место. Как и в случае моноксеноноотерапии (рис. 16, рис. 17), ксеноновые ингаляции в сочетании с системной озонотерапией гарантировано смещают конечное состояние адаптационной системы на уровень спокойной или повышенной активации.

Резюмируя приведенные выше теоретические предпосылки и экспериментальные данные, можно сделать следующие **выводы**:

1. Основная часть спектра фармакологической активности ксенона и озона связана с активирующим воздействием на систему НАРО, что позволяет отнести ксеноно- и озонотерапию к активационной терапии [17].

2. Так как действие системы НАРО независимо от типа активации направлено на установление гомеостаза, то системные эффекты озона и ксенона всегда нормотропны.

3. Широта и совпадение спектра фармакологической активности ксенона и озона определяется многогранностью гомеостатического действия системы активируемой НАРО.

4. Озоновая и ксеноновая терапия оказывают взаимодополняющее действие на адаптационную систему, что создаёт предпосылки для систематических испытаний ксеноно-озоновой терапии.

Водородная и озон-водородная терапия

Первые попытки озон-водородной терапии проводились нами в условиях инфузии ФР насыщенного озоном и водородом одновременно. Предварительно нами было установлено, что кинетика распада озона в ФР насыщенной водородом значительно отличается от таковой для случая если физраствор содержал только озон и кислород (рис. 26).

Нами испытан озонированный ФР в котором в качестве фонового растворенного газа использовался водород, в условиях аутоэксперимента. Нами отмечено, что инфузия такого раствора вызывает очевидное провоспалительное действие, выражающееся в возникновении рецидива хронических заболеваний. По субъективным ощущениям действие такого ФР аналогично действию пирогенала, который используется для провокации хронических заболеваний с целью перевода их в активную фазу с последующей терапией. Таким образом одновременное использование озона и водорода в растворенном одном и том же ФР не представляется возможным. В связи с этим мы использовали ОФР и ВФР отдельно и в разные дни.

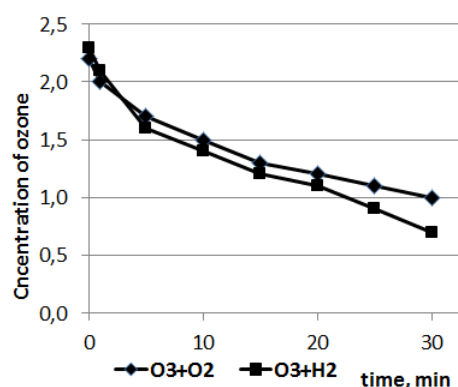


Рисунок 26. Кинетика изменения концентрации озона в ФР. Условия получения образцов раствора: (O3+H2) – ФР озонировался озонкислородной смесью с концентрацией озона 60 мг/л до достижения концентрации озона 10 мг/л, затем барботировался газообразным водородом до снижения концентрации озона на уровень 2 мг/л, (O3+O2) – озонированный ФР полученный традиционным способом состоящим в 10 минутном озонировании путем барботирования озонкислородной смеси с концентрацией 10 мг/л. Каждая точка на графиках получена усреднением 6 измерений проведенных методом УФ-фотометрии при длине волны 253.7 нм.

Для оценки влияния растворенного водорода на адаптационную систему мы использовали простой и безопасный способ насыщения ФР водородом. Насыщение водородом проводилось без нарушения герметичности пакета с ФР путём пассивной диффузии газа через полиэтиленовые стенки пакета. Также мы впервые в практике водородной терапии провели несколько курсов аутогемоводородной терапии АНТ-Н2. Процедура выполнялась следующим образом: пакеты со стерильным ФР ёмкостью 500 мл помещались в специально разработанную гипербарическую камеру и выдерживались при давлении водорода 5 атм в течении 4 часов. После разгерметизации камеры, пересыщенная водородом жидкость в пакетах выделяла избыточный газ, общее количество оказалось около 40 мл. Затем ФР из удалялся и использовался для забора 200 мл крови с использованием перистальтического насоса. Процедура забора крови продолжалась 10 минут. По окончании забора, немедленно начиналась процедура возврата аутокрови испытуемому. В рамках пилотного исследования, нами проведено 16 курсов экспериментальных процедур водородотерапии добровольцев в возрасте от 38 до 65 лет (средний возраст 57 лет ± 4 года) ФР с концентрацией H₂, равным 2.1 мг/л. Вся группа состояла из пациентов получивших 12-недельный курс противовирусной терапии (софосбувир+даклатосфир) по поводу хронического гепатита С. Группа была разделена на три подгруппы, первая из которых в составе 5 человек получала ФР насыщенный водородом (ВФР), вторая получала курс с чередованием процедур инфузии ВФР и ОФР, третья подгруппа в составе семи человек получала процедуры ВФР. Целью эксперимента было отслеживание динамики лейкоформулы и психосоматического состояния испытуемых. Типичный пример показан на рис. 27.

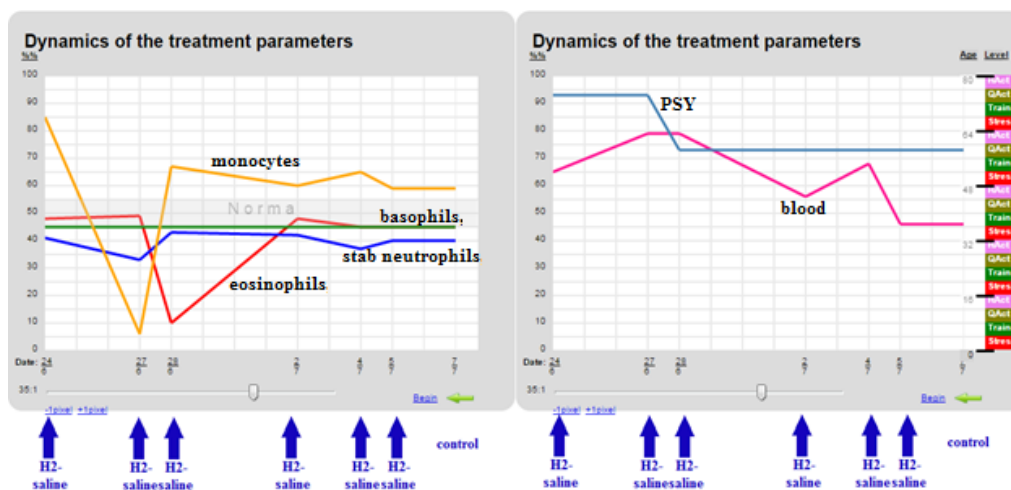


Рисунок 27. Динамика напряжённости лейкоформулы (слева) и адапционного возраста рассчитанного по Лейкотесту (линия blood) и Психотесту (линия PSY) в ходе курса процедур инфузии ФР насыщенного водородом. Пациент Б.Я, биологический возраст 49 лет. Участвовал в эксперименте в связи с жалобами на упадок сил, апатию и общее недомогание вызванное курсом противовирусной терапии в связи лечением хронического гепатита С (генотип 1b). Обозначение на рисунке: H₂-saline – ФР, насыщенный водородом, 200 мл.

Из рис. 27 видно, что первая же процедура инфузии водорода вызывает резкую реакцию лейкоформулы без каких либо изменений психосоматического статуса. Адаптационное омоложение по Психотесту (улучшение самочувствия) наблюдается между второй и третьей процедурой и далее остаётся неизменным. Лейкоформула демонстрирует значительно более выраженную динамику. Для всех пациентов группы получавших ВФР, адаптационное омоложение по Лейкотесту превышало таковое для Психотеста.

Наш опыт лечения с использованием озонотерапии показывает, что озонотерапевтические процедуры вызывают колебательный процесс настройки адаптационной системы, неизменно заканчивающийся адаптационным омоложением по Лейкотесту и Психотесту. Продолжительность колебательного процесса для первичных пациентов может быть довольно

значительной, что часто требует проведения курса из 10-16 процедур. Поочерёдное проведение процедур озонотерапии и водородной терапии подавило колебательный процесс настройки адаптационной системы у трёх из пяти пациентов. Пример такой динамики показан на рис. 28. У двух других пациентов из группы получавшей озонотерапию и водородную терапию, колебания имели место, но они были значительно менее выраженными.

Кроме снижения амплитуды колебаний напряжённости реакций, для пациентов этой группы отмечалось гораздо более выраженное адаптационное омоложение по Лейкотесту и Психотесту. Самоотчёты о состоянии здоровья пациентов второй группы разительно отличались от самоотчётов пациентов первой группы. Пациент второй группы отмечали психоэмоциональный подъем на фоне улучшения работоспособности и выносливости.

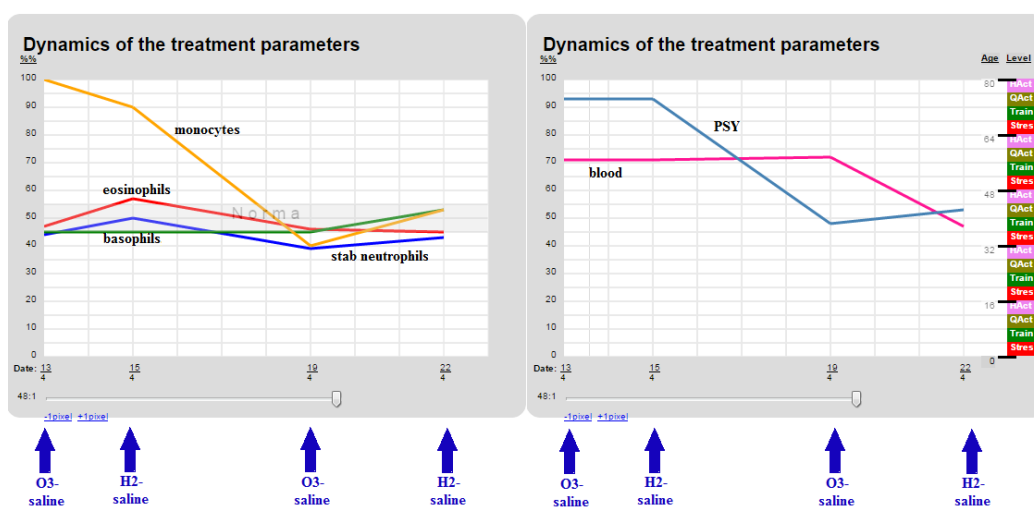


Рисунок 27. Динамика напряжённости лейкоформулы (слева) и адапционного возраста, рассчитанного по Лейкотесту (линия blood) и Психотесту (линия PSY), в ходе курса процедур в которых инфузия ОФР чередовалась с инфузиями ВФР. Пациент О.Н, биологический возраст 62 года. Участвовал в эксперименте, жалуясь на упадок сил, апатию и общее недомогание, вызванное курсом противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 1b). Обозначение на рисунке: H₂-saline – ФР, насыщенный водородом, 200 мл, O₃-saline – ОФР (концентрация озона -2 мг/мл).

В третьей группе пациентов оказалось много пациентов, для которых было характерно совпадение или близость исходного биологического возраста и возраста определённого по Лейкотесту при значительном превышении возраста определённого по Психотесту. Иначе говоря, для этих пациентов была

характерна норма лейкоцитарной формулы при плохом или очень плохом самочувствии. Согласно теории НАРО такое состояние эквивалентно состоянию ареактивности адаптационной системы. Как правило, выход из такого состояния представляет значительные трудности и требует много времени.

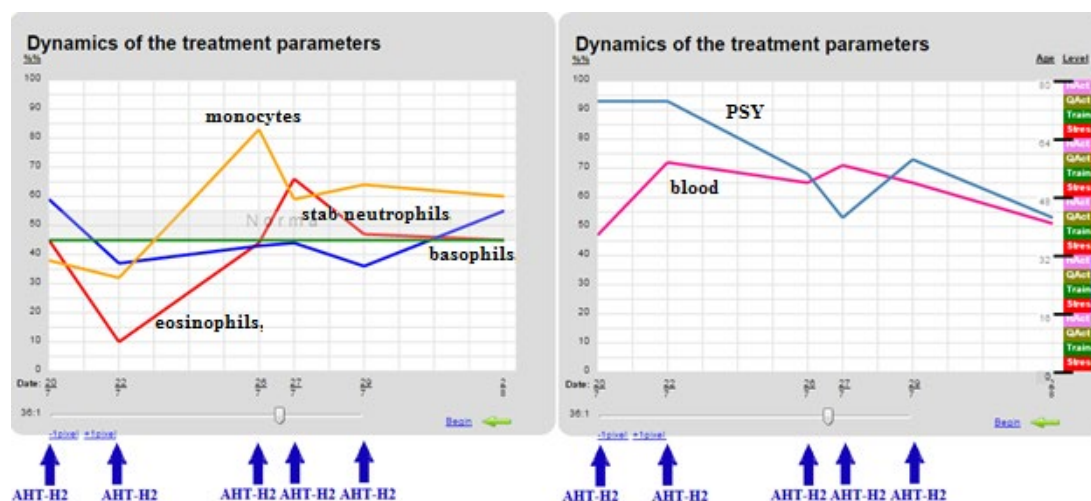


Рисунок 29. Динамика напряжённости лейкоформулы (слева) и адаптационного возраста, рассчитанного по Лейкотесту (красная линия) и Психотесту (синяя линия) в ходе курса процедур большой аутогемотерапии с водородом. Пациент РВ, биологический возраст 48 лет. Участвовал в эксперименте в связи с жалобами на упадок сил, апатию и общее недомогание, вызванное курсом противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 1b). Обозначение на рисунке: АНТ-Н₂ – аутогемоводородотерапия, 200 мл крови, 40 мл водорода.

Применение метода АНТ-Н₂ решает задачу снятия ареактивности в течении 4-5 процедур. При этом, в конце лечения мы не наблюдали ярко выраженного адаптационного омоложения пациента, что видимо является характерным отличием водородной терапии от озонотерапии (рис. 29). Однако, субъективно пациенты третьей группы отмечали резкое улучшение самочувствия и работоспособности, что видно из значительно снижения адаптационного возраста рассчитанного по программе Психотест (рис. 29, синяя линия).

Озоно-водородная терапия в сочетании с глубокой транскраниальной стимуляцией мозга

Анализ особенностей влияния озоновой, водородной и смешанной озоно-водородной терапии изложенных в предыдущем параграфе показывает:

а) курс процедур внутривенной инфузии физраствора насыщенного водородом только незначительно снижает адаптационный возраст по тесту Психотест, при достаточно высокой эффективности по тесту Лейкотест.

б) курс процедур аутогемотерапии с водородом оказывает благотворное влияние на психосоматическое состояние пациентов по тесту Психотест, но незначительно влияет на лейкоформулу.

в) наилучшим эффектом обладает курс процедур, в котором чередуются внутривенные инфузии озонированного и насыщенного водородом физраствора.

В целом чередование капельниц с ОФР и ВФР в течение курса терапии является оптимальным вариантом лечения пациентов общего профиля. Однако, довольно часто приходится сталкиваться со случаями когда улучшение самочувствия по тесту Психотест оказываются недостаточными с точки

зрения пациента. Это особенно характерно для пациентов с наличием депрессивного эпизода в анамнезе. В таких случаях мы рекомендуем сочетание озонородной терапии с процедурой глубокой транскраниальной магнитной стимуляции dTMS (рис.30).

Использование dTMS в комплексе с озонородной терапией основывается на разрабатываемом нами подходе к системной терапии медицинскими газами как терапии путем вызова и закрепления условно-безусловной компенсаторной реакции с нейрогуморальным компонентом (концепция гормолигосиса, смотри выше). В соответствии с этой концепцией, ведущим звеном цепи формирования условно-безусловных реакций является структуры промежуточного, среднего мозга и базальных ядер конечного мозга. В [45] было показано, что вихревые электрические токи, наведенные мощным магнитным полем Н-катушки установки для dTMS, модулирует глутамат-эргическую нейронную активность нейронов вентральных областей стриатума и дофамин-эргическую активность нейронов среднего мозга. Таким образом, стимулирующее действие dTMS захватывает мозговые структуры ответственные за формирование адаптационной условно-безусловной реакции, которая является целью терапии медицинскими газами. В соответствии с этим, включение магнитной стимуляции может упрочить и ускорить образование адаптационных реакций под действием курса терапии медицинскими газами. Действительно, нами отмечено, что курс озонородной терапии с применением dTMS характеризуется появлением признаков адаптационного омоложения по тестам Психотест и Лейкотест после первой же процедуры, а

также ускоренным завершением колебательного процесса настройки адаптационной системы. На рис.30 показан типичный пример динамики лейкоформулы и адаптационного возраста пациента в

ходе курса сочетанной озono-водородной и dTMS терапии. Как правило, для достижения стойкого адаптационного омоложения достаточно трех процедур.

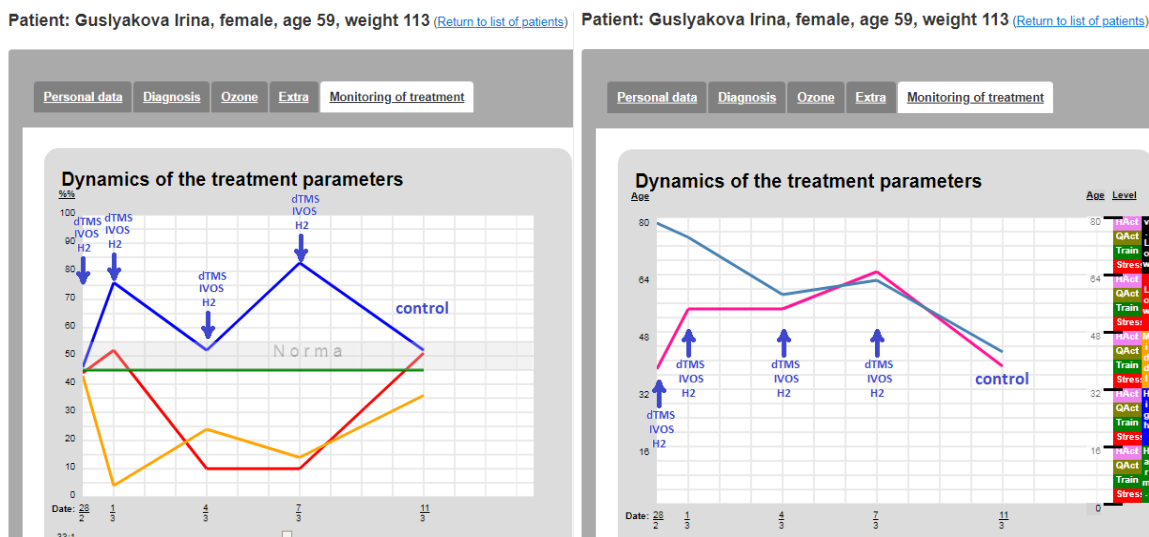


Рисунок 30. Динамика напряжённости лейкоформулы (слева) и адаптационного возраста, рассчитанного по Лейкотесту (красная линия) и Психотесту (синяя линия) в ходе курса процедур dTMS в сочетании с процедурами ингаляции ввоздушно-водородной смеси и инфузии ОФР. Биологический возраст пациента 59 лет. Участвовала в эксперименте в связи с жалобами на упадок сил, гипертонию и депрессию вызванную последствиями автострофы произошедшей 6 месяцев до начала курса процедур. Обозначение на рисунке: dTMS,IVOS,H2 – одновременная инфузия ОФР (200 мл, концентрация озона в ОФР 2 мг/л), ингаляция водорода (поток водорода в назальных канюлях 240 мл/мин) на фоне магнитной стимуляции мозга.

Заключение

Разумеется, приведенные результаты данного пилотного исследования имеют самый предварительный характер и требуют тщательной проверки в контролируемых условиях. Однако уже сейчас можно подвести некоторые итоги совокупности данных касающихся механизма действия рассмотренных медицинских газов:

1. Кроме обусловленной химическими свойствами физиологической активности ксенона (анестетическое действие) и озона (санирующее, дезинфицирующее действие), названные газы оказывают опосредованный антиоксидантный эффект. Для озона и ксенона этот эффект реализуется через активацию антиоксидантной системы клеток и через модуляцию активности АФК-реактивных рецепторов (напр. NMDA-рецептор) и ферментов (напр., протеинкиназа С).

2. Кинетически инертный при нормобарических и нормотермических условиях молекулярный водород оказывает антиоксидантное действие на биологические ткани путём инактивации радикалов гидроксила и пероксинитрит-аниона. Редокс потенциал других биологически важных окислителей: радикалов $\cdot O_2^-$, $\cdot O$, $\cdot NO$ и H_2O_2 недостаточен для окисления молекулярного водорода. Следовательно, водород является селективным антиоксидантом, ингибирующим особо опасные формы радикалов, не снижая уровень жизненно важных радикалов и окислителей и не затрагивая связанных с ними метаболических процессов и систем иммунной защиты. В отличие от ксенона и озона, молекулярный водород является эндогенным антиоксидантом, производимым кишечной флорой в мак-

роколичествах (сотни мл в сутки), и является критически важным компонентом антирадикальной защиты организма.

3. Все перечисленные газы активируют неспецифическую адаптационную систему организма (НАРО), вызывая нормотропную адаптационную реакцию, которая проявляется в изменениях уровня гормонов гипоталамо-гипофизарной комплекса, надпочечников и щитовидной железы. Таким образом, слабое и преходящее воздействие процедуры озоновой, водородной или ксеноновой терапии трансформируется в мощное и синхронизированное влияние гормональной системы организма. Это, по сути своей гомеостатическое, влияние захватывает все органы и системы организма. Так как состояние болезни, в самой общей форме, является отклонением от физиологической нормы, то терапевтическим (благоприятным, оздоравливающим) можно считать любое воздействие, направленное на поддержание нормы. Таким образом, включение адаптационной системы в реализацию физиологической активности озона, ксенона и водорода объясняет как широту и совпадение спектра фармакологической активности, так и широту терапевтического диапазона рассматриваемых газов. Описанное выше вовлечение гормональной системы в реализацию универсального терапевтического эффекта озона, ксенона и водорода формально совпадает с сформулированной ранее идеей гормолигоса (гормоноподобного действия), который мы предлагаем использовать в качестве метафоры механизма системных эффектов медицинских газов.

4. Особенность работы системы НАРО состоит в том, что единичные активационные стимулы игнорируются, а на периодические вырабатывается

адаптационная реакция. Кроме этого балансировка гормональной системы, как и всякой системы охваченной положительными и отрицательными обратными связями, протекает как затухающий колебательный процесс, в ходе которого уровни гормонов проходят ряд максимумов и минимумов, что объясняет наличие периодов улучшения-ухудшения самочувствия пациентов в ходе озонотерапии. Период колебательного процесса и его длительность зависят от возраста, пола, предыстории болезни и является строго индивидуальным. Прерывания курса лечения до полного затухания колебательных процессов оставляет гормональную и связанную с ней иммунную систему в разбалансированном состоянии, что чревато осложнениями. Более того, наш опыт отслеживания динамики работы НАРО применительно к озонотерапии, показывает, что продолжение курса процедур после завершения колебательного процесса провоцирует новый цикл колебаний уровня гормонов, нарушающий уже установленный гормональный баланс, и сводящий на нет достигнутый эффект лечения. Таким образом, нет и не может быть единого протокола системной терапии медицинскими газами и другими факторами, механизм действия которых построен на использовании системы НАРО. Правильный, то есть опирающийся на индивидуальную динамику работы НАРО, курс лечения и тактика его проведения применительно к озонотерапии описан [46].

5. Системный эффект озонотерапии отличается от системных эффектов ксеноновой и водородной терапии отличается глубиной и продолжительностью действия на Лейкоформулу крови. В тоже время влияние ингаляции ксеноном или водородная терапия оказывает гораздо более сильное действие по Психотесту, которое, однако, не отличается продолжительностью. Такую же особенность мы наблюдали при глубокой транскраниальной магнитной стимуляции мозга (dTMS). Продолжительность снижения напряжённости адаптационной реакции крови при проведении правильного курса озонотерапии составляет 3-6 месяцев в зависимости от возраста, что при прочих равных условиях превышает длительность адаптационного омоложения при действии молекул водорода и ксенона в 3-3.5 раза. Причина этих различий состоит химической активности озона, который отличие от молекул водорода и ксенона оставляет в них «следы» в виде озонидов, пероксидов и возможно иных соединений, которые изменяют функциональные характеристики клеток в течение всего их жизненного цикла.

6. Курс процедуры озон-водородной терапии уменьшает длительность настройки адаптационной системы организма. В сочетании с курсом процедур транскраниальной магнитной стимуляции (dTMS) для стойкого адаптационного омоложения пациента, как правило, достаточно 3-4 процедур.

Литература/References

1. Bocci V. et al. Oxygen-ozone therapy is at a cross-road. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2011;1(1):74-86.
2. Oshawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007;13:688-694.
3. David H. N., Haelewyn B., Rouillon C., Lecoq M., Chazalviel L., Apiou G. ... & Abiraini J. H. Neuroprotective effects of xenon: a therapeutic window of opportunity in rats subjected to transient cerebral ischemia. *The FASEB Journal*. 2008;22(4):1275-1286.
4. Gao X., Kim H. K., Chung J. M., & Chung K. Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA-receptor phosphorylation in animal models of pain. *Pain*. 2007;131(3):262-271.
5. Reynolds I. J., & Hastings T. G. Glutamate induces the production of reactive oxygen species in cultured forebrain neurons following NMDA receptor activation. *The Journal of Neuroscience*. 1995;15(5):3318-3327.
6. Weber N. C., Toma O., Wolter J. I., Obal D., Müllenheim J., Preckel B., & Schlack, W. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-ε and p38 MAPK. *British journal of pharmacology*. 2005;144(1):123-132.
7. Лэйми М., Деби Дюпон Д. Анестезиологам об оксидантном стрессе, апоптозе и нейротрансмиссии. // Освежающий курс лекций. – Архангельск; 2002. [Lamie M., Déby DuPont D. To anesthetists about oxidase stress, apoptosis and neurotransmission. *A refreshing course of lectures*. - Arkhangelsk, 2002. (in Russ.)]
8. Левицкий А. П., Демьяненко С. А., Селиванская И. А., и др. Гепатопротекторные свойства ксенон-катомаса в зависимости от дозы. // *Вісник стоматології*. – 2011. – № 3. – С. 2-5. [Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Selivanskaya I. A., et al. Hepatoprotective properties of xenon – catomas, depending on the dose. *Visnyk stomatology*. 2011;3:2-5.(in Russ.)]Доступно по: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2011_3_3.
9. Nakao A., Sugimoto R., Billiar T. R., & McCurry K. R. Therapeutic antioxidant medical gas. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2009; 44(1):1-13.
10. Velio A Bocci, Iacopo Zanardi, and Valter Travagli. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med*. 2011;9: 66.
11. Grechkanev G. O., Kachalina T. S., Peretyagin S. P. The influence of medical ozone to hormone productive function of fetoplacental complex in patient patients with threatened abortion. Proceedings of the Scientific-Practical Conference 6-8 September 1995 N. Novgorod, p.34.
12. Назаров Е. И., Вонгай В. Г., Глухенькая Т. А. и др. Адаптационная теория озонотерапии. // *Вестник физиотерапии и курортологии*. – 2012. – №5 – С.11. [Nazarov E. I., Vongai V. G., Glukhenkaya T. A. et al. Adaptation theory of ozone therapy. *Bulletin of physiotherapy and currology*. 2012;5:11. (in Russ.)]
13. Наумов С. А., Хлусов И. А. Адаптационные эффекты ксенона. // *Интенсивная терапия*. – 2007. –№1 – С.1-11. [Naumov S. A., Khlusov I. A. Adaptive effects of xenon. *Intensive therapy*. 2007;1:1-11.(in Russ.)]
14. Гаркави Л. К., Квакина Е. Б., Уколова М. А. *Адаптивные реакции и сопротивляемость организма*. 2-е издание, добавлено. – Ростов-на-Дону: Ростовский университет; 1979. [Garkavi L. K., Kvakina E. B., Ukolova M. A. *Adaptive Reactions and Resistance of the Organism*. The 2nd edition, added. Rostov-on-Don: Rostov University; 1979.(in Russ.)]
15. Балаболкин М. И. *Эндокринология*. – М.:Универсум пубблишинг; 1998. [Balabolkin M. I. *Endocrinology*. – Moscow: Universum Publishing; 1998. (in Russ.)]
16. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С. *Антистрессорные реакции и активационная терапия*. – М.:ИМЕДИС; 1998. [Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., Kuzmenko T. S. *Anti-stress reactions and activation therapy*. – Moscow: IMEDIS; 1998. (in Russ.)]
17. Довгуша В. В. *Биофизические механизмы физиологического, биологического действия ксенона (инертных газов)* / В. В. Довгуша. – М.; 2009. [Dovgusha V. V. Biophysical mechanisms of physiological, biological action of xenon (inert gases) / V. V. Dovgusha. – Moscow; 2009;16-61(in Russ.)]
18. Eugene Nazarov, Summary of the theory of Non-specific Adaptive Reaction of the organism (NARO). Available on <http://www.ozoneprotocols.org/article1/en.html>
19. Natalia Verkhoshansky, General adaptation syndrome and its applications in the sport training. Available on <http://www.cvasps.com/general-adaptation-syndrome-and-its-applications-in-the-sport-training-dr-natalia-verkhoshansky/>

20. Garkavi L. H., Kvakina E. B., Ukolova M. A. Adaptive response and resistance of the body. Rostov-on-Don. Publishing house of the Rostov University. 1990.
21. Mikhailov N. I., Garkavi L. K., et al. High-frequency oscillations in a pulse wave signal and their relation to differential blood count leucocytes. *Biofizika*. 2012. Jan-Feb;57(1):99-104. PMID: 22567915.
22. Gudzkova T. N., Zhukova G. V., et al. Morphofunctional aspects of antitumor activity of low-intensity microwave resonance radiation in experiment. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Mar;150(5):659-63. PMID: 22235410.
23. Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., et al. Magnetic fields, adaptation reaction and self-organization of live systems. *Biofizika*. 1996 Jul-Aug;41(4):898-905.
24. Chesnokova V., Melmed S. Minireview: neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules (Review). *Endocrinology*. 2002;143(5):1571-1574.
25. Downing J. E., Miyan J. A. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease (Review). *Immunology Today*. 2000;21(6):281-289.
26. Pruett S. B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation (Review). *International Immunopharmacol*. 2001;1(3):507-520.
27. Дранник Г. Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. – Одесса: Астро Принт; 1999. [Drannik G. N. *Clinical Immunology and Allergology*. Odessa: Astro Print; 1999. (in Russ.)]
28. Quan N., Sundar S. K., Weiss J. M. Induction of interleukin-1 in various brain regions after peripheral and central injections of lipopolysaccharide. *Journal Neuroimmunology*. 1994;49 (1-2):125-129.
29. Defensor R., Papanicolaou D. A., Tsigos C. et al. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology*. 1997;66 (1):54- 60.
30. Попович И. Л. Концепция нейро-эндокринно-иммунного комплекса (обзор). // *Медицина гидрология та реабілітація*. – 2009. – Т.7., №3. – С. 9-18. [Popovich I. L. The concept of a neuro-endocrine-immune complex (review). *Medichna gidrologiya and reabilitatsiya*. 2009;7(3):9-18. (in Russ.)]
31. Авдеев С. В., Одышев В. М., Слонимская Е. М. и др. Влияние анестезии ксеноном и закисью азота на адаптационный и иммунный статус больных раком молочной железы. // *Сибирский онкологический журнал*. – 2008. – № 04(28). [Avdeev S. V., Odyshev V. M., Slonimskaya E. M., et al. The effect of anesthesia with xenon and nitrous oxide on the adaptation and immune status of patients with breast cancer. *Siberian Oncological Journal*. 2008;04(28). (in Russ.)]
32. Авдеев С. В., Одышев В. М., Слонимская Е. М. и др. Влияние анестезии ксеноном и закисью азота на адаптационный и иммунный статус больных раком молочной железы. // *Ксенон и инертные газы в отечественной медицине: Сборник*. – 2010. – С.4. [Avdeev S. V., Odyshev V. M., Slonimskaya E. M. et al. Effect of anesthesia with xenon and nitrous oxide on the adaptation and immune status of patients with breast cancer. *Xenon and inert gases in domestic medicine*: Collection. 2010;4. (in Russ.)]
33. Ковалев В. В., Костромитина Г. Г., Матковский А. А. и др. Ксенон-технологии в акушерской практике. // *Технологии биосферы*. – 2012. – №1. – С.12-14 [Kovalev V. V., Kostromitina G. G., Matkovsky A. A. and others. Xenon medical technologies in obstetric practice. *Biosphere technology*. 2012;(1):12-14 (in Russ.)]
34. Патент на изобретение РФ № 2305565/10.09.07. Довгуша В. В. Способ ксенонотерапии общесоматических заболеваний. [Patent for the invention of the Russian Federation No. 2305565 / 10.09.07. V. Dovgusha The way xenon therapy of somatic diseases. (in Russ.)]
35. Назаров Е. И., Вонгай В. Г., Глухенькая Т. А. и др. Адаптационная теория озонотерапии. // *Вестник физиотерапии и курортологии*. – 2012. – №5 – С.11-15. [Nazarov E. I., Vongai V. G., Glukhenkaya T. A. et al. Adaptation theory of ozone therapy. *Bulletin of physiotherapy and currology*. 2012;5:11-15. (in Russ.)]
36. Berlim M. T., Brachetti A. K., Gellersen H. M., Kedzior K. K. Deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in the treatment of major depression: An exploratory systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. – 187:73-83.
37. Keck M. E. et al. Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(4):337-349.
38. Bocci V. Oxygen-ozone therapy: a critical evaluation. *Springer Science & Business Media*. – 2013.
39. Felten D. L., Madden K. S. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiological Reviews*. 1995;75(1):77-106.
40. De Laurentis A., McCann S. M., Rettori V. Chronology of advances in neuroendocrine immunomodulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1088(1):1-11.
41. Luckey T. D. Environ. *Qual. Saf.* Дополн. 1975;(1):81-103, 115-118.
42. Улащик В. С. *Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия*. – Минск: Книжный дом; 2008. [Ulashchik V. S. *Physiotherapy. Universal medical encyclopedia*. Minsk: Book House; 2008. (in Russ.)]
43. Bansal D., Khan M., & Salhan A. K. (2009, March). A review of measurement and analysis of heart rate variability. In 2009 International Conference on Computer and Automation Engineering (pp. 243-246). IEEE
44. Strafella A. P., Paus T., Barrett J., & Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(15), RC157-RC157.
45. Cho S. S., & Strafella A. P. TMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS one*. 2009;4(8):6725
46. McClintock S. M., Reti I. M., Carpenter L. L., McDonald W. M., Dubin M., Taylor S. F., & Krystal A. D. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2018;79(1).
47. Назаров Е. И., Якимов С. В. *Медицинские газы. Различия и единство терапевтического действия озона, ксенона и водорода*. – Красноярск: 2017. [Nazarov E. I., Yakimov S. V. *Medical gases. The differences and unity of the therapeutic action of ozone, xenon and hydrogen*. Krasnoyarsk: 2017. (in Russ.)]

Сведения об авторе

Назаров Евгений Иванович – ул. Лабораторная, 1Н, Одесса, Украина, 65037; тел. +380487179872; E-mail: ozoneinfo@yahoo.com

Конфликт интересов. Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The author of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Конторщикова К. Н.¹, Ведунова М. В.¹, Орлова А. Г.²

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ОЗОНА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ КЛЕТКИ

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава, РФ
²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН», Нижний Новгород, Россия

Kontorschikova K. N.¹, Vedunova M. V.¹, Orlova A. G.²

MOLECULAR MECHANISMS OF OZONE ACTION ON MALIGNANT CELLS

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health RF
²FSBI "Federal Research Center of the Institute of Applied Physics RAS" Nizhny Novgorod, Russia

РЕЗЮМЕ

В эксперименте на культуре клеток определялось влияние озона на их жизнеспособность и морфологию. При этом проявлялась выраженная токсичность озона. С помощью введения внутриклеточного экспрессирующего сенсора пероксида водорода HyPer2 показан внутриклеточный рост уровня пероксида водорода под влиянием озона. Эффект озона на апоптоз злокачественных клеток может проявиться как через действие пероксида.

Ключевые слова: озон, кислород, жизнеспособность, морфология клеток, экспрессирующий сенсор перекиси водорода

SUMMARY

In an experiment on cell culture, the effect of ozone on their viability and morphology was determined. In this case, pronounced toxicity of ozone was manifested. By introducing the intracellular hydrogen peroxide expressing sensor HyPer2, intracellular growth of hydrogen peroxide is shown under the influence of ozone. The effect of ozone on apoptosis of malignant cells can manifest itself as through the action of peroxide.

Keywords: ozone, oxygen, viability, cell morphology, expressing hydrogen peroxide sensor

В ранних работах было показано сходное действие озона и доксорубина на злокачественные клетки. В то же время молекулярные механизмы озона на злокачественные клетки изучены недостаточно.

Целью работы явилось изучение механизмов действия озона на жизнеспособность и морфологию злокачественных клеток.

Материалы и методы

Эксперименты проводились в отделе молекулярно-клеточных технологий. В первом эксперименте использовались культуры злокачественных клеток: 1. нормальной печени человека Chang liver; 2. аденокарциномы печени человека SK-HEP-1. При достижении 60% монослоя среду, в которой клетки выращивались, заменяли на испытываемые среды. Их готовили следующим образом: в 50 мл среды для выращивания клеток вводили: а) 150 мл кислорода, в) 150 мл озono-кислородной смеси с концентрацией озона 25 мг/л. В каждом образце определяли жизнеспособность клеток, их морфологию. Жизнеспособность клеток оценивали по восстановлению солей тетразолия MTT (Sigma, США). В основе метода лежит реакция восстановления желтой соли тетразолия (бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий) оксидоредуктазами живых клеток до пурпурных кристаллов формазана, которые нерастворимы в водной среде обитания клеток.

Морфологическое изучение проводилось с использованием микроскопа DMIL HC (Leica, Germany). Для оценки были выбраны показатели, отражающие наличие в опухолевой ткани вторичных спонтанных регрессивных изменений: некрозы, дистрофии, митотически делящиеся клетки, сохраненные клеточные элементы. Второй эксперимент проводился в Институте прикладной физики РАН на установке лазерной сканирующей микроскопии Carl Zeiss LSM 510 на базе инвертированного микроскопа Carl Zeiss Axiovert 200 M. Использовались клетки линии цервикальной карциномы человека HeLa Kyoto, Экспрессирующие сенсор пероксида водорода HyPer2 (линия HeLa-Kyoto-HyPer2). Сенсор HyPer2 чувствителен к изменениям уровня H₂O₂ внутри клеток. Для получения рациометрических изображений флуоресценция сенсоров возбуждалась последовательно на 2-х длинах волн аргонового лазера 458 и 488 нм. Регистрация флуоресцен-

ции осуществлялась в диапазоне 500-530 нм. Флуоресцентные изображения регистрировались каждые 5 минут в течение 375 минут. Клетки HeLa Kyoto рассеивали в чашки Петри, культивировали в течение ночи в среде DMEM. Перед применением среды в нее вводили стерильный глутамин, ЭТС и краситель феноловый красный. Озонирование осуществляли следующим образом: к 50 мл культуральной среды добавлялось 150 мл озono-кислородной смеси с концентрацией озона 25 мг/л. Время взаимодействия составляло 1 час. Изображения представлены в цветной палитре, где синий цвет - минимальные значения F488/ F 458, красный - максимальные значения. Для построения графика использовали нормированное отношение сигналов флуоресценции.

Результаты

Жизнеспособность клеток напрямую связана с оксидоредуктазной активностью. Обработка среды для выращивания клеток кислородом способствовала повышению ферментативной активности как нормальных клеток (до 104%), так и злокачественных клеток (до 115%). Введение в культуральную среду озono-кислородной смеси вызывало образование озонидов. Озониды могли повреждать клеточные мембраны, что проявилось в снижении показателей жизнеспособности клеток (4,54% - для нормальных клеток и 16,5% - для злокачественных клеток печени). Количественные различия можно объяснить высоким уровнем антиоксидантной защиты злокачественных клеток.

Морфологическое исследование показало, что введение кислорода в культуральную среду не вызывало цитотоксического эффекта. Клеточная культура содержала активно пролиферирующие клетки, свободные клеточные элементы, отделяющиеся от субстрата и плавающие в среде (рис. 1).

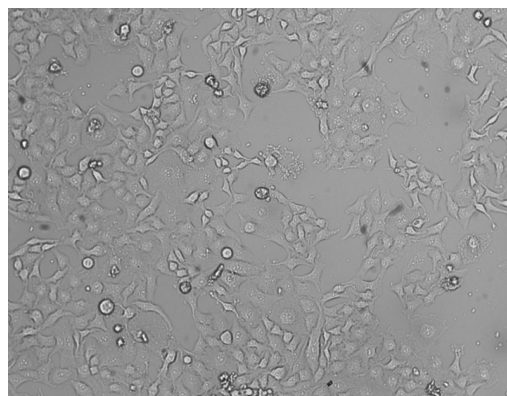
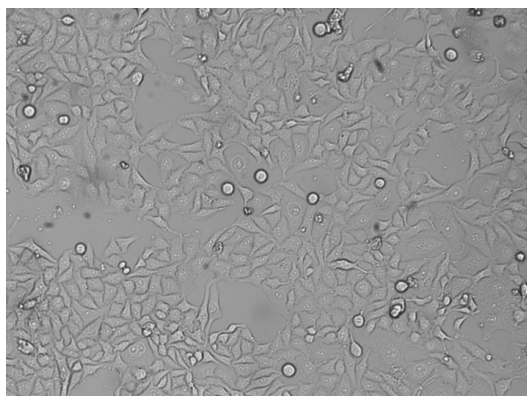


Рисунок 1. SK-HEP-1 cells: нативные (верх), обработанные O₂ (низ)

Несмотря на то, что высокая концентрация кислорода нефизиологична, не обнаружено изменений в морфологии и жизнеспособности клеток даже в случае максимального насыщения кислородом. 48-часовое культивирование клеток в озонированной среде привело к появлению клеточных элементов, типичных для терминальной стадии апоптоза, а также клеточных элементов с разрушенными мембранами (рис. 2).

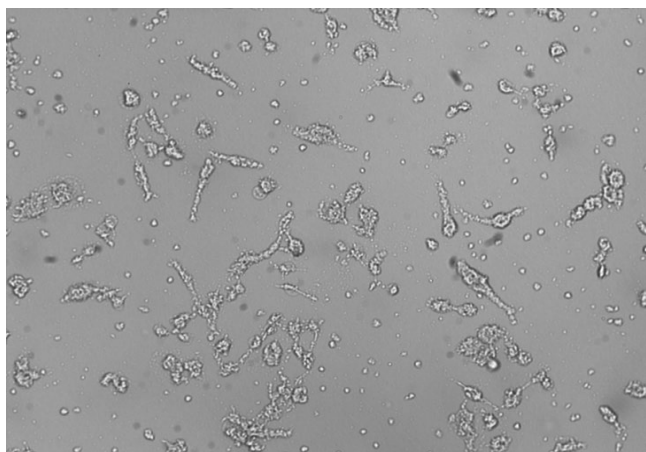


Рисунок 2. SK-HEP-1 cells: нативные (верх), обработанные O₃, 25 мг/л (низ)

Отклик сенсора наблюдалась только тогда, когда в культуральной среде был озон для содержания клеток HeLa Kyoto – Nuper 2. На клетках этой линии продемонстрировано увеличение отношения F488/F458 на озонированной среде по сравнению с неозонированной. Повышение уровня пероксида водорода наблюдалось в первые 70 минут от начала воздействия. Подъем продолжался до 375 минуты. Кроме того показано, что чем больше время экспозиции сенсора с озонированной средой, тем выше отношение F488/F458 и, соответственно, тем выше уровень внутри клеток H₂O₂. Проведенное исследование продемонстрировало возможность применения флуоресцентного сенсора для оценки

механизма действия озона на опухолевые клетки (рис. 3).

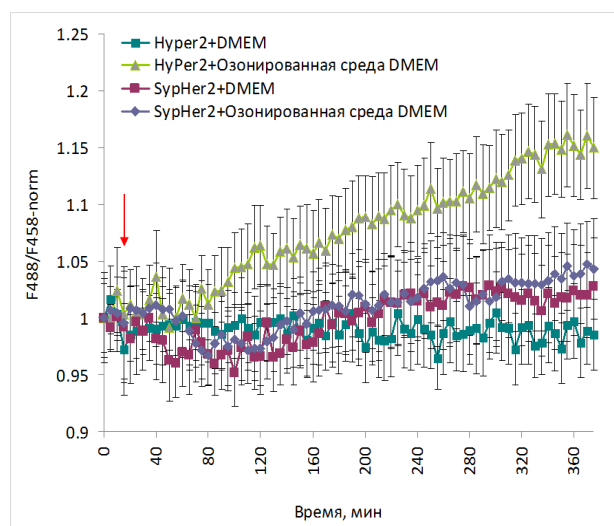


Рисунок 3. Уровень сигнала флюоресценции F488/F458 HeLa Kyoto cells

С помощью сенсора выявлено участие пероксида водорода в реакции клеток на инкубирование в озонированной среде. Являясь важнейшим мессенджером, H₂O₂ запускает многочисленные реакции. В зависимости от его концентрации может происходить стимуляция многих жизненно важных реакций или, наоборот, запускаться апоптоз или некроз. Оба эти процесса, в конечном итоге, вызывают гибель злокачественных клеток.

Выводы

Морфологические исследования показали, что введение в культуральную среду кислорода не оказывало на клетки токсического эффекта.

Показан внутриклеточный рост уровня пероксида водорода под влиянием озона. Эффект озона на апоптоз злокачественных клеток может проявиться как через действие пероксида.

Сведения об авторах

Контюшикова Клавдия Николаевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рабочий адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, тел.+7-903-055-71-99

E-mail: kontkn@mail.ru

Ведунова Мария Валерьевна – доктор биологических наук, доцент. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рабочий адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, E-mail: MVedunova@yandex.ru

Орлова Анна Геннальевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биофотоники. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук».

603950, г. Нижний Новгород, БОКС-120, ул. Ульянова, 46. Тел. 7(831) 4164804

E-mail: orlova@ufp.appl.sci-nnov.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Knyazeva E. S.¹, Shcherbatyuk T. G.¹, Gapeyev A. B.²

OZONOTHERAPY AS A METHOD FOR INCREASING THE ANTI-TUMOR EFFICACY OF DOXORUBICIN

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

² Institute of Cell Biophysics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russian Federation

SUMMARY

The study presents experimental data on the combined application of ozonized saline solution with a low concentration of ozone and chemotherapy drug doxorubicin on experimental model of Zajdel hepatoma. The pronounced anti-tumor efficacy of the ozone and doxorubicin was established, which doubled the effect of doxorubicin alone. The results obtained show the possibility to reduce doses of chemotherapy drugs when applied in combination with ozone therapy.

Key words: ozone, doxorubicin, cancer.

РЕЗЮМЕ

В исследовании представлены экспериментальные данные о комбинированном применении озонированного физиологического раствора с низкой концентрацией озона и химиотерапевтического препарата доксорубин на экспериментальной модели гепатомы Зайделя. Была установлена выраженная противоопухолевая эффективность озона и доксорубина, которая удваивала эффект одного доксорубина. Полученные результаты показывают возможность снижения доз химиотерапевтических препаратов при применении в сочетании с озонотерапией.

Ключевые слова: озон, доксорубин, рак.

Introduction

Doxorubicin (1,4-Hydroxydaunomicin, DOX) remains the most used anthracycline for solid tumors and the standard for evaluating an efficacy with new analogues. Doxorubicin is an anti-tumor anthracycline antibiotic isolated from a culture of *Streptomyces peucetius* or *Streptomyces coeruleorubidus*. It is assumed that one of the mechanisms of action of DOX is the ability to undergo enzymatic transformation, resulting in free radicals being released in the cell; this can cause breaks in DNA chain, thus preventing mitosis. Dose-limiting acute toxicity of DOX is myelosuppression, in particular, granulocytopenia and cardiotoxicity. The purpose of the study was to evaluate the combined effect of ozone and DOX on experimental model of Zaidel hepatoma.

Materials and Methods

The experiments were performed with 230 white non-linear male rats, weighing 200 ± 25 g. A model of neoplasia was Zajdel hepatoma acquired in the Scientific Research Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors of the N.N. Blokhin Russian Oncology Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow). Doxorubicin from Veropharm (Moscow) was used at a dose of 1.2 mg/kg, which was administered intravenously on the 12th day of the experiment against the background of tumor growth. The dose, method, and course of administration of DOX were established according to [1]. Ozonized saline solution (OSS) in a volume of 0.3 ml with ozone concentration of 0.2 mg/l in ozone-oxygen mixture was injected intraperitoneally, starting from the 7th day of the experiment daily. The ozone-oxygen mixture was obtained from medical ultrapure oxygen on an AOT-NSK-01-"C (A-16)" ozonizer (RFNC-VNIEF, Sarov) [2]. OSS was administered immediately after ozonation. The anti-tumor effect of the chemotherapy drug with OSS was evaluated by an inhibition of the tumor growth, calculated from the mass of the tumor at 2 days after the end of the manipulations.

Results and Discussion

The combined application of DOX and OSS in animals with Zaidel hepatoma in the general course of 7 days resulted in inhibition of the tumor growth by 58%, which was significantly more by 29% ($p < 0.05$) compared with DOX monotherapy. Reducing the dose

of DOX in 2 times in combination with ozone led to inhibition of the tumor growth by 54%.

Insufficient efficacy of mono-cytotoxic effects, as we see from the literature and our own data [3], is due to the emergence of a multidrug resistance mechanism in malignant cells [4]. Ozone in this case contributes to an increase in sensitivity of tumor cells to a damaging cytotoxic factor and to an increase in the therapeutic interval between tumor and normal tissues. Firstly, the launch of a cascade of oxidative reactions in tumor cells contributes to a more effective action of DOX. Secondly, the introduction of ozone leads to the formation of ozonolysis products, representing an additional exogenous reserve of the biocidal phagocytosis apparatus, triggering the apoptosis of blasto-transformed cells. Thirdly, intraperitoneal injection of the ozone-oxygen mixture leads to a decrease in the reparative processes in the tumor cells due to the action of ozonides and peroxides as electron-acceptor compounds. Fourthly, the anti-hypoxic effect of ozone and, as a consequence, the improvement of oxygen transport, increases the supply of chemotherapeutic substances to blasto-transformed cells. Thus, the application of ozone as an additional element in the course of chemotherapy enhances the cytotoxic activity of drugs. Against the background of increased cytotoxic effect, it is necessary to evaluate the corrective effect of the studied treatments on the organism of tumor-bearing animals.

Conclusion

In the course of the experiments, a clear positive effect of the combined application of ozonized physiological saline and doxorubicin was established, which made it possible to reduce the used dose of the drug in our chosen ozone therapy regimen.

The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project 19-02-00667).

References

1. Fisenko V.P. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. - M.: Remedium, 2000. - 398p. (in Russian).
2. Buranov S. N., Karelin V. I., Pimenov O. A., Selemir V. D., Shirshin A. S. 2013. Wide-range medical ozonator "Teozon". The potentials and prospects of its use. Medical almanac.3, 26-27.
3. Shcherbatyuk T. G. Free radical processes and its correction in animals with experimental neoplasia. Thesis of Dr. Sci. Nizhny Novgorod, 2003 (in Russian).
4. Moscow J. A., Morrow C. S., Cowan K. H. 1992. Multidrug resistance. Cancer Chemother. Biol. Response Modif. 13, 91-114.

Сведения об авторах

Шербатюк Татьяна Григорьевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рабочий адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. Тел. +79103832291, e-mail: ozone_stg@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-1144-8006.

Князева Елена Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рабочий адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. Тел. +79159538101, e-mail: klies@list.ru

Гапеев Андрей Брониславович – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального исследовательского центра «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук».

Рабочий адрес: 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3, Институт биофизики клетки РАН. Тел. +(4967)739412, e-mail: ab@mail.ru.

ORCID: 0000-0001-9149-0591.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Shcherbatyuk T. G.¹, Plekhanova E. S.¹, Chernigina I. A.¹, Gapeyev A. B.²

ANTI-TUMOR EFFICACY OF OZONE-PHOTODYNAMIC THERAPY AND ITS IMPACT ON FREE-RADICAL HOMEOSTASIS IN EXPERIMENTAL NEOPLASIA

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

² Institute of Cell Biophysics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russian Federation

SUMMARY

The study presents experimental data on the combined application of ozonized physiological solution with a low concentration of ozone and photodynamic therapy with the intratumoral introduction of the photosensitizer "Photosens". Anti-tumor efficacy of the developed treatment regimen, as well as the correction of free radical processes in tumor-bearing animals and low genotoxic effect were shown.

Key words: ozone, photodynamic therapy, free radical processes, comet assay, cancer.

РЕЗЮМЕ

В исследовании представлены экспериментальные данные по комбинированному применению озонированного физиологического раствора с низкой концентрацией озона и фотодинамической терапии с внутритуморальным введением фотосенсибилизатора «Фотосенс». Показана противоопухолевая эффективность разработанного режима лечения, а также коррекция свободно-радикальных процессов у животных с опухолями и низкий генотоксический эффект.

Ключевые слова: озон, фотодинамическая терапия, свободнорадикальные процессы, кометный анализ, рак.

Introduction

Photodynamic therapy (PDT) of cancer, which mechanism is associated with the development of free-radical reactions, has been intensively used in recent years. However, the search for new means to increase the anti-tumor efficacy of PDT and reduce the genotoxic effect on normal cells of the body remains relevant [1]. In spite of the significant achievements of multidisciplinary research in the field of PDT, one of the drawbacks of the method is still the dependence of the efficacy of the procedure on the blood supply and the degree of oxygenation of the tumor. Considering that the key anti-tumor effects of ozone are increased oxygenation of the tumor tissue, inhibition of the proliferation of tumor cells, and increased immune responses [2], we believe that the combined application of ozone and PDT can enhance the destruction of the tumor tissue.

The purpose of the study was to evaluate the combined effect of PDT and ozonized physiological solution (OPS) on the growth of kidney carcinoma in laboratory animals, the intensity of free radical oxidation of lipids, proteins and DNA, and the state of the antioxidant defense system of the tumor-bearing organism.

Materials and Methods

The experiments were performed with 40 white inbred male rats aged 2.5 months. A model of neoplasia was created by subcutaneous inoculation of the strain of the RA kidney carcinoma acquired in the Scientific Research Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors of the N.N. Blokhin Russian Oncology Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow). The animals with tumor volumes of 0.07-0.22 cm³ were included into the experiments. The animals were divided into four groups: (1) intact healthy rats (n=10); (2) tumor-bearing rats (n=10); (3) tumor-bearing rats treated with PDT (n=10); (4) tumor-bearing rats treated with PDT and OPS (n=10). With PDT, a 0.3% solution of "Photosens" preparation (SSC "NIOPIK", Russia) was introduced intratumorally and the tumor region was exposed to a LED laser ($\lambda = 660 \pm 10$ nm, intensity of 100 mW/cm²) with the help of a physiotherapeutic LED device APS (Polironik LLC, Russia) at 10 h after the injection of the photosensitizer. A total of two PDT sessions were performed on the 15th and 19th days after the tumor inoculation. An additional intraperitoneal injections of 0.5 ml of OPS were introduced into the tumor-bearing animals treated with PDT and OPS with ozone concentration in the ozone-oxygen mixture of 400 μ g/l (10 days course) [3]. The anti-tumor effect was

assessed on the 20th day of neoplasia growth by the absolute tumor growth rate, reflecting the change in the volume of the tumor focus in relation to the volume before applying therapy ($K \geq 0$ - continued tumor growth, $-1 \leq K < 0$ - tumor regression) [4]. The state of free radical homeostasis was assessed using the method of induced chemiluminescence [5], the comet assay [6], the modified method of determining oxidative modification of proteins (OMP) by the level of carbonyl derivatives, the concentration of malonic acid was determined by thiobarbituric acid dialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) activity was determined by the reaction of reduction of nitro-blue tetrazolium, catalase activity was determined according to the rate of destruction of hydrogen peroxide in a neutral medium [7]. Plasma, erythrocytes, homogenates of the liver, spleen and tumor tissue were examined. The homogenization of the organs was carried out in liquid nitrogen. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney *U*-test.

Results

On the 20th day after transplantation, the tumor in the group of tumor-bearing rats without treatments was characterized by non-aggressive growth ($K = 1.37$). The statistically significant increase in the activity of SOD in erythrocytes and a tendency to an increase in the concentration of MDA in the blood plasma were also observed in tumor-bearing rats compared with healthy rats. An increase in SOD and catalase activity was recorded in liver tissue homogenates. On the 20th day of the growth of kidney carcinoma, the level of spontaneous DNA damage increased 2.5 times, and the rate of DNA repair in whole blood leukocytes decreased 3 times as compared with intact animals.

After PDT procedures, an inhibition of tumor growth, a decrease in SOD activity in erythrocytes, a decrease in concentration of MDA in the blood plasma and a decrease in SOD and catalase activity in the liver were observed in most cases. However, in one animal, an increase in tumor growth was observed against the background of pronounced oxidative stress of the whole organism.

The combined effect of PDT and intraperitoneal injections of OPS led to the tumor regression in all experimental rats ($K = -1$). The biochemical parameters of free radical processes and the antioxidant defense system of the body were restored to the level of intact animals: the activity of SOD in erythrocytes decreased statistically significantly, the

hemoglobin content in erythrocytes increased. An increase in the intensity of chemiluminescence and the level of OMP in liver tissues was also observed. It is important that the ozone-photodynamic effect significantly reduced the spontaneous level of DNA damage in whole blood leukocytes of tumor-bearing animals, and the number of dead cells with deep DNA degradation (class C3/C4) was 13 times less than after PDT alone.

The experimental scheme of ozone-photodynamic therapy developed causes tumor regression and has a reduced risk of stimulating the tumor growth compared to mono-PDT. The protection effect of the combined action of PDT and OPS is manifested as a decrease in the level of DNA damage in normal cells.

The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project 19-02-00667).

References

1. Van Straten D., Mashayekhi V., de Bruijn H. S., Oliveira S., Robinson D. J. 2017. Oncologic photodynamic therapy: Basic principles, current clinical status and future directions. *Cancers (Basel)*. 9(2), pii E19.
2. Shcherbatyuk T. G. Free radical processes and its correction in animals with experimental neoplasia. Thesis of Dr. Sci. Nizhnyi Novgorod, 2003 (in Russian).
3. Shcherbatyuk T. G., Plekhanova E. S., Chernigina I. A. The method of photodynamic therapy of malignant tumors in the experiment. Patent RUS №2680220/18.02.19. Byul. №5 (in Russian). <https://edrid.ru/rid/219.016.c56d.html>.
4. Yaroslavtseva-Isaeva E. V., Kaplan M. A., Romanko Ju. S., Sokol N. I. 2013. Development of methods for photodynamic therapy of experimental tumor (sarcoma M-1) with local administration of photosensitizer. *Russian Biotherapeutic J.* 2(4), 19-22 (in Russian).
5. Kuz'mina Ye. I., Nelyubin A. S., Shchennikova M. K. *The use of induced chemiluminescence to assess free radical reactions in biological substrates // in Interuniversity Collection "Biochemistry and Biophysics of Microorganisms"*. - Gor'kiy, 1983. - P. 179-183 (in Russian).
6. Sirota N. P., Kuznetsova E. A. 2010. The comet assay application in radiobiological investigations. *Radiation Biology. Radioecology.* 50(3), 329-339 (in Russian).
7. Arutyunyan A. V., Dubinina Ye. Ye., Zybina N. N. *Methods for evaluating free radical oxidation and the antioxidant system of the body*. St. Petersburg: IKF "Foliant"; 2000 (in Russian).

Сведения об авторах

Шербатюк Татьяна Григорьевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рабочий адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. Тел. +79103832291, e-mail: ozone_stg@mail.ru.

ORCID: 0000-0003-1144-8006.

Плекханова Евгения Сергеевна – ассистент кафедры биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рабочий адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. Тел. +79308140002, e-mail: evgenya_plekhanova@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-9016-2390

Чернигина Ирина Андреевна – заведующая лабораторией молекулярной биологии кафедры биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рабочий адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. Тел. +79202954952, e-mail: chernigina.i@mail.ru.

Гапеев Андрей Брониславович – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального исследовательского центра «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук».

Рабочий адрес: 142290, Московская обл., г. Пушкино, ул. Институтская, д. 3, Институт биофизики клетки РАН. Тел. +7(4967)739412, e-mail: ab@mail.ru.

ORCID: 0000-0001-9149-0591

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Эрастов Е. Р.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ОЗОНИРОВАННОГО ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА НА ФОНЕ ОДНОКРАТНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАГРУЗОК

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

Erastov E. R.

MORPHOFUNCTIONAL RESTRUCTURING OF VARIOUS PARTS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM UNDER THE INFLUENCE OF OZONATED ISOTONIC SOLUTION AGAINST THE BACKGROUND OF SINGLE MOTOR LOADS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

РЕЗЮМЕ

Исследование проведено на 46 беспородных собаках-самцах. Результаты исследования показали, что не существует единого пути морфофункциональной перестройки таких различных отделов двигательного анализатора как сегментарный аппарат, экстрапирамидная система и экранный центр. Несмотря на то, что однократные предельные двигательные нагрузки являются более жестким воздействием, чем озонирование крови, некоторые морфофункциональные показатели существенно изменяются исключительно под действием озона.

Ключевые слова: центральная нервная система, однократные двигательные нагрузки, озонированный изотонический раствор.

SUMMARY

This research is conducted on 46 mongrel male dogs. Results of a research showed that there is no single way of morphofunctional reorganization of such various departments of the central nervous system as the segmentary device, extrapyramidal system and the screen center. In spite of the fact that single physical loadings are more tough impact, than the influence of ozone, some morphofunctional indicators significantly change only under the influence of ozone.

Keywords: the central nervous system, single physical loads, the ozonized isotonic solution.

Введение

Переход на синтез макроэргических соединений при помощи кислорода явился одним из ключевых этапов эволюции [5]. Озон существенно влияет на живые системы, как в газообразном, так и в растворенном виде [3]. Показано, что именно доза озона напрямую связана с его эффектом при озонотерапии [6], являющейся распространенным методом лечения [2,7]. Особенно информативны изменения, происходящие в организме под воздействием озона, на фоне уже имеющегося кислородного долга. Нервная система, отличающаяся фатальной чувствительностью к гипоксии, является, на наш взгляд, весьма интересной моделью для выявления основных направлений воздействия такой аллотропной модификации кислорода, какой является озон.

Материал и методы

Работа произведена на 46 беспородных собаках-самцах в соответствии с приказом Минвуза СССР № 742 от 13.11.84 «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». 26 животных были интактными, 10 получили однократные предельные двигательные нагрузки и оставшиеся 10 животных – однократные предельные двигательные нагрузки в сочетании с озонированием крови.

Известно, что при предельных нагрузках возникает тканевая гипоксия, и дефицит кислородного долга значительно нарастает. В связи с этим и был проделан эксперимент, позволяющий оценить действие такого мощного окислителя, каким является озон, в сочетании с предельной двигательной нагрузкой, и вычленил те изменения, которые связаны с самостоятельным воздействием озона. В течение 10 дней подряд животным вводили по 250-300 мл озонированного изотонического раствора внутривенно капельно при концентрации озона 250-300 мкг на литр. Суммарная доза озона, получаемая животными, в среднем составила 600-800 мкг.

После выполнения последнего эксперимента животному внутривенно вводили 10% раствор тиопентала натрия (из расчета 0,5 мл на кг массы тела). Взятие материала проводили через 30 минут после остановки сердца. При помощи безопасной бритвы извлекали кору головного мозга (поле Prcl), участок среднего мозга на уровне верхнего двухолмия и четвертый поясничный сегмент спинного мозга.

Кусочки нервной ткани, предназначенные для морфометрии, после стандартной спиртовой проводки помещали в парафинцеллоидиновые блоки, которые в дальнейшем резали на санном микротоме (толщина срезов 7 мк) и окрашивали по Нисслю кризоловым фиолетовым.

На препаратах, окрашенных по Нисслю, на микроскопе МБИ-6 при помощи окулярмикрометра МОВ-1-15хУ42 (увеличение 750) проводили количественную и качественную оценку нервных и глиальных клеток. Цифровые данные, полученные перечисленными методами, обрабатывали по правилам вариационной статистики с учетом изменчивости признака в пределах организма при помощи пакета компьютерных программ «DINF-4», «CORR», «STADIA.6.0. for Window».

Изучали четвертый поясничный сегмент спинного мозга – мотонейроны вентrolатерального ядра и интернейроны VII пластины по Рексеуду, нейроны крупноклеточной части красного ядра (КЯ) и пирамидные клетки V слоя моторной коры.

Результаты и их обсуждение

Время бега животных до введения озонированного изотонического раствора принимало значения от 30 до 275 минут. Средний показатель составил

141,00±23,83 мин. После предельной нагрузки на фоне озонирования крови эти же животные показали минимальное и максимальное значения скорости бега от 80 до 283 минут. Средний показатель составил 172,00±24,50 минут. У семи животных из десяти время бега после озонирования крови оказалось больше, чем до озонирования. Средний показатель частоты сердечных сокращений в начале нагрузки до озонирования составил 220,60±7,58, после озонирования - 213,20±11,17 ударов в минуту.

Объемы мотонейронов принимали значения от 8083,10±180,52 до 11592,67±552,93 мкм³. По сравнению с интактными собаками объем мотонейронов был больше на 2,84 % (p>0,05). По сравнению с животными, получившими однократные предельные двигательные нагрузки без предварительного озонирования крови, обнаружено уменьшение этого показателя на 30,4 % (p<0,01).

Глиальный индекс мотонейронов спинного мозга принимал значения от 1,64 до 2,40, при среднем значении, составившем 1,98±0,07. Таким образом, колебания этого показателя, свидетельствующего о функциональной активности нейрона, оказались достаточно выражены. Интересно, что глиальный индекс значительно варьировал и у интактных собак. Литературные данные также свидетельствуют о выраженном полиморфизме этого параметра [1]. По сравнению с интактными собаками он больше на 36,6 % (p<0,05). Динамика этого показателя по сравнению с предыдущей экспериментальной группой не была достоверной – обнаружено увеличение глиального индекса на 11 % (p>0,05). По сравнению с группой животных, которым дозировали однократные предельные двигательные нагрузки, глиальный индекс оказался больше на 13,8% (p<0,01). Таким образом, озонирование крови, так же как и воздействие однократных двигательных нагрузок, способствует увеличению глиального индекса. Объемы интернейронов принимали значения от 2149,76±73,71 мкм³ до 3322,99±186,93 мкм³. По сравнению с интактными собаками и с животными, получившими однократные предельные двигательные нагрузки без предварительного озонирования крови, средний показатель был меньше на 27,9 % (p<0,01) и на 26,3 % (p>0,05) соответственно. Глиальный индекс интернейронов спинного мозга варьировал от 0,76 до 1,28 при среднем показателе, составившем 1,00±0,06. По сравнению с интактными собаками он больше на 20,5 % (p<0,05). Динамика этого показателя у промежуточных нервных клеток спинного мозга выражена в меньшей степени, чем у двигательных, что связано с второстепенной ролью интернейронов в обеспечении локомоторного акта. Интернейроны не связаны напрямую с органом-мишенью, а выполняют функцию «буфера» на уровне отдельных сегментов спинного мозга, осуществляя, в частности, возвратное торможение. В настоящее время убедительно доказано, что контроль нейрональных тормозных сетей спинного мозга может быть различным, и зависит от типа двигательного задания и возраста [4]. По сравнению с группой животных, которым дозировали однократные предельные двигательные нагрузки, он больше на 8,7% (p>0,05).

Красное ядро (КЯ), являющееся ведущим центром экстрапирамидной системы, детально изученное нейрофизиологами, до сих пор еще представляет

собой «белое пятно» с точки зрения цитоархитектоники, поэтому наши исследования в этом направлении являются приоритетными. Объемы нейронов крупноклеточной части КЯ колебались от 6382,69±571,38 до 10690,45±579,86 мкм³. Характерно, что максимальное значение объема крупноклеточной части КЯ обнаружено у той же собаки, которая лидировала и по величине объема двигательного нейрона спинного мозга. По сравнению с интактными собаками средний показатель был больше на 5,09 % (p>0,05), а по сравнению с животными, получившими однократные предельные двигательные нагрузки – меньше на 22,3 % (p>0,05). Глиальный индекс варьировал от 1,32 до 2,24. Средний показатель составил 1,72±0,08. Таким образом, колебания этого показателя, свидетельствующего о функциональной активности нейрона, оказались достаточно выражены. По сравнению с интактными собаками он больше на 33,3 % (p<0,05), а с группой животных, которым дозировали однократные предельные двигательные нагрузки – на 17,8% (p<0,01).

Морфофункциональная перестройка нейронов моторной коры несколько отлична от таковой у других нервных клеток.

Объемы пирамидных нейронов принимали значения от 21170,49±1132,51 до 27875,10±632,30 мкм³. По сравнению с интактными собаками средний показатель больше на 8,46 % (p<0,01), а по сравнению с животными, получившими однократные предельные двигательные нагрузки – меньше на 10,6 % (p<0,05).

Средний показатель глиального индекса составил 3,20±0,14 при разбросе от 2,72 до 4,00. По сравнению с интактными собаками он больше на 57,6 % (p<0,01), а с группой животных, которым дозировали однократные предельные двигательные нагрузки – на 43,5% (p<0,01).

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют, что не существует единого пути морфофункциональной перестройки таких различных отделов двигательного анализатора как сегментарный аппарат, экстрапирамидная система и экранный центр. Выполняющие различные функции, крайне отличающиеся по уровню интеграции, эти ведущие уровни организации локомоторного аппарата при различных воздействиях внешней среды и ведут себя по-разному.

Однократные предельные двигательные нагрузки являются более жестким воздействием, чем озонирование крови, и отмеченная нами морфофункциональная перестройка (особенно на ультраструктурном уровне!) связана, прежде всего, с ними, а не с воздействием озона.

Однако тот факт, что такой важнейший функциональный показатель нейроглиальной системы, как глиальный индекс, свидетельствующий о связях нейрона с микроциркуляторным руслом, во всех изучаемых структурах возрастает именно под воздействием озонированного изотонического раствора, свидетельствует об адаптогенном действии этого фактора внешней среды.

Выраженная селективность воздействия озона на структуры нервной системы приводит нас к мысли о целесообразности дальнейших экспериментов с использованием различных доз этого сильнейшего окислителя.

Литература/References

1. Боголепова И. Н., Антюхов А. Д. Нейроглиальные особенности строения базомедиального ядра амигдалы у мужчин и женщин. // *Морфологические ведомости*. – 2011. – №2 – С. 14-19. [Bogolepova I. N., Antyukhov A. D. Neuroglial features of the structure of the basement of the amygdala in men and women. *Morphological Newslette*. 2011;(2):14-19. (in Russ.)]
2. Кошелева И. В., Голембиовская И. В. Лечебные и реабилитационные возможности биоокислительной терапии. // *Пластическая хирургия и косметология*. – 2015. – №1 – С. 86-95. [Koshcheleva I. V., Golembiovskaya I. V. Therapeutic and rehabilitation possibilities of bio-oxidative therapy. *Journal of Plastic Surgery and Cosmetology*. 2015;(1):86-95. (in Russ.)]
3. Соловьева А. Г., Перетягин С. П., Мартусевич А. А. и др. Сравнительный анализ действия газообразного и растворенного озона на состояние про- и антиоксидантных систем крови in vitro. // *Биорадикалы и антиоксиданты*. – 2016. – Т.3. – №1 – С.18-21. [Solovyova A. G., Peretyagin S. P., Martusevich A. A. et al. Comparative analysis of the effect of gaseous and dissolved ozone on the state of pro- and antioxidant blood systems in vitro. *Bioradicals and antioxidants*. 2016;3(1):18-21 (in Russ.)]
4. Челноков А. А. Нейрональные тормозные сети спинного мозга (научный обзор). // *Novainfo.ru*. – 2016. – Т.3. – №42 – С. 23-47. [Chelnokov A. A. Neuronal inhibitory networks of the spinal cord (scientific review). *Novainfo.ru*. 2016;3(42):23-47. (in Russ.)]
5. Шопф В. Д. Геологические доказательства оксигенного фотосинтеза и биотические изменения в ответ на «великую кислородную революцию» 2400-2200 млн. лет назад (обзор). // *Биохимия*. – 2014. – Т.79. – №3 – С. 233-238. [Schopf V. D. Geological evidence of oxygenic photosynthesis and biotic changes in response to the "great oxygen revolution" 2400-2200 million years ago (review). // *Biochemistry*. 2014;79(3):233-238. (in Russ.)]
6. Bocci V., Zanardi I., Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hermetic dose-response relationship. *Journal Translational Medicine*. 2011;(9):66-77.
7. Schwartz A. Ozone and ozonated growth factors in the treatment of disc herniation and discartrosis of lumbar spine. // *Биорадикалы и Антиоксиданты*. – 2016. – Т. 3. – №3 – С. 154. [Schwartz A. Ozone and ozonated growth factors in the treatment of discourse and discartrosis of lumbar spine. *Bioradicals and Antioxidants*. 2016;3(3):154.(in Rus.)]

Сведения об авторе

Эрастов Евгений Ростиславович – доктор медицинских наук, доцент, Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Мина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Нижегородская обл., Россия, 603005.
Тел. +7-910-388-34-38. E-mail: erastov2004@yandex.ru

Конфликт интересов. Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The author of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Arzu Irban

EFFECTS OF OZONE ON SPINAL CORD RECOVERY FOLLOWING SPINAL CORD INJURY

International Medical School of Medipol University, Turkey

SUMMARY

Aim: At the cellular level, spinal cord injury (SCI) provokes an inflammatory response that generates substantial secondary damage within the spinal cord but may also contribute to its repair. Besides intracellular antioxidant increase after exactly estimated oxidative stress; oxygen formation and transport is also advanced by ozone. The Wnt family of proteins contributes to the development of the nervous system, influencing cell proliferation. In the present study we evaluated the effect of ozone on spinal cord injury in rats.

Material and Methods: Twenty-one male Sprague-Dawley rats were used. The rats were randomly allocated into three groups (control, trauma and trauma+ozone). SCI was inflicted using Allen's spinal cord trauma method. The study was performed to determine the effects of ozone therapy on rats with SCI in terms of locomotor strength clinically and neuronal injury, white matter cavitation, edema, number of blood vessels, and expression of β -catenin immunohistochemically.

Results: Comparison of the locomotor strength scores revealed a significant improvement on day 7 in trauma+ozone group. The groups were compared with regard to edema, neuronal injury and white matter cavitation. Average β -catenin levels were significantly different between the control group (68.11 ± 0.43), trauma+ozone group (37.96 ± 2.16), and trauma group (25.46 ± 1.07) ($F = 1677.74$, $df = 2$, $p < 0.0005$).

Conclusion: The results of this study indicated that ozone therapy accelerates the healing process, increases vascularity, and reduces neuronal damage in rodents, suggesting that ozone therapy may be an adjuvant treatment in patients with SCI.

Key words: Beta-catenin, Ozone therapy, Rat, Spinal cord injury, Wnt pathway

РЕЗЮМЕ

Цель: На клеточном уровне повреждение спинного мозга (SCI) вызывает воспалительный ответ, который вызывает существенное вторичное повреждение в спинном мозге, но может также способствовать его восстановлению. Кроме того, внутриклеточный антиоксидант увеличивается после точно оцененного окислительного стресса; кислород также способствует образованию и переносу кислорода. Семейство белков Wnt способствует развитию нервной системы, влияя на пролиферацию клеток. В настоящем исследовании мы оценили влияние озона на повреждение спинного мозга у крыс.

Материал и методы. Использовали 21 самца крыс Sprague-Dawley. Крысы были случайным образом распределены на три группы (контроль, травма и травма + озон). SCI был нанесен с использованием метода травмы спинного мозга Аллена. Исследование было выполнено для определения влияния озонотерапии на крыс с TCM с точки зрения двигательной силы, клинического и нейронального повреждения, кавитации белого вещества, отека, количества кровеносных сосудов и иммуногистохимической экспрессии β -катенина.

Результаты: Сравнение показателей прочности опорно-двигательного аппарата показали значительное улучшение на 7-й день в группе травма + озон. Средние уровни β -катенина значительно различались в контрольной группе ($68,11 \pm 0,43$), группе травмы + озон ($37,96 \pm 2,16$) и группе травмы ($25,46 \pm 1,07$) ($F = 1677,74$, $df = 2$, $p < 0,0005$).

Заключение. Результаты этого исследования показали, что озонотерапия ускоряет процесс заживления, увеличивает сосудистую активность и уменьшает повреждение нейронов у грызунов, что позволяет предположить, что озонотерапия может быть вспомогательной терапией у пациентов с TCM.

Ключевые слова: бета-катенин, озонотерапия, крыса, повреждение спинного мозга, путь Wnt.

Spinal cord injury (SCI) can occur as a result of severe neural trauma that sometimes causes a chronic functional deformity. The patient population is usually young (16-30 years), but their survival is expected to be long, requiring a prevention system to avoid undesirable life quality decrease and high healthcare costs due to secondary injury following primary SCI. At the moment of trauma, inevitable primary injury occurs whereas secondary injury develops over time involving greater tissue damage. The factors influencing secondary damage are local inflammation, excitatory toxicity, and significant oxidative stress. This damage occurs after the primary injury within days and weeks. The reaction of inflammation in the acute injury can be considered as a host defense mechanism that acts as a barrier to remove pathogens and tissue debris. Inflammatory cells travel towards the wound site to trigger wound healing to end with recovery. However, this can result in an excess of undesirable toxic molecules produced by inflammatory cells during the acute and chronic phases of spinal cord injury causing unexpected tissue damage.

In the early stages of neural development, the Wnt family of proteins play an important role in influencing cell proliferation and patterning, cell polarity and motility, axonal guidance, neuronal

survival and connectivity, and cell-cell adhesion. Three Wnt signaling pathways have been characterized: the canonical Wnt pathway, the non-canonical planar cell polarity pathway, and the non-canonical Wnt/calcium pathway. The canonical Wnt pathway leads to regulation of gene transcription, the non-canonical planar cell polarity pathway regulates the cytoskeleton that is responsible for the shape of the cell, and the non-canonical Wnt/calcium pathway regulates calcium levels within the cell. These categories differ in that the canonical pathway involves the protein β -catenin, while the non-canonical pathway operates independently. Numerous supportive literature points to the role of Wnt signaling pathways in the adult central nervous system (CNS) homeostasis and diseases (eg. SCI). β -catenin is a dual-function protein, which regulates the coordination of cell-cell adhesion and gene transcription; it is a subunit of the cadherin protein complex and acts as an intracellular signal transducer in the Wnt signaling pathway.

Ozone is a chemical compound consisting of three oxygen atoms. Medical ozone is obtained via an ozone generator in which oxygen (O₂) molecules obtained from a 100% oxygen source are divided into two oxygen atoms after passing through an electric field and temporarily recombined in groups of three

oxygen atoms. Then, ozone is obtained as a gas. Systemic application of ozone leads to delivery of super-enriched oxygen at a cellular level and optimizes cell function. Many biological effects have been attributed to ozone, such as increased glycolysis, effects on red blood cells, effects on rheology, bactericidal, fungicidal, and virustatic, immunomodulatory actions, and analgesic and antiinflammatory effects. Application of low-dose ozone inhibits prostaglandin synthesis, release of bradykinin and algogenic substances, and proteinase secretion from macrophages and polymorphonuclear leukocytes. The present study was performed to determine the effects of ozone therapy on rats with SCI in terms of locomotor strength clinically and neuronal injury, white matter cavitation, edema, number of blood vessels, and expression of β -catenin immunohistochemically.

Experimental Design

The experimental study was carried out according to Animal Care and Use Committee at Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey approval protocol. Twenty-one male Sprague–Dawley rats were used, each weighing 250–300 g and housed in a separate cage at the Experimental Animal Implementation and Research Center (DEHAMER) of Marmara University. The animals were provided a standard rodent chow diet and water *ad libitum* and kept at a constant temperature (22°C) under a 12:12 h light:dark cycle. In all of the surgical groups, the animals were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine hydrochloride (90 mg/kg, Ketalar; Pfizer, Istanbul, Turkey) and xylazine hydrochloride (10 mg/kg, Rompun 2%; Bayer United German Pharmaceutical Factories, Istanbul, Turkey) and then placed on an operating board in the prone position. During surgical preparation, the dorsal hair of each rat was closely shaved using an electric razor, and the surgical field was cleaned and disinfected with 10% povidone–iodine solution and draped with sterile towels. A posterior midline incision was made between the 5th and 10th thoracic vertebrae. Following paravertebral muscle dissection, laminectomy of the 9th thoracic vertebra was carried out. The rats were randomly separated into three groups (seven rats per group) using sealed envelopes selected by a physician. In Group C (control group; $n = 7$): only T9 laminectomy was performed. Group T (trauma group; $n = 7$): SCI was inflicted using Allen's spinal cord trauma method (2). Group O (trauma + ozone group; $n = 7$): SCI was inflicted using Allen's spinal cord trauma method, and ozone was applied. In all groups, the wound sites were closed using nonabsorbable sutures. After surgery, medical air in Groups C, and trauma or 0.7 mg/kg ozone in Group O was insufflated rectally once a day for 5 consecutive days (Medozon Compact; Herrmann Apparatebau GmbH, Kleinwallstadt, Germany).

Routine bladder emptying was forced manually until spontaneous voiding was reached out. Ketorolac was given to all rats at a dose of 50 mg/kg intraperitoneally for postoperative analgesia for 5 days.

Allen's Spinal Cord Trauma Method

The instrument that had a 10-cm guide tube and inner rod (stainless steel, 5 g) was placed

perpendicular to the spinal cord. The trauma produced a dorsal surface spinal cord injury by an impact effect of 50 g/cm² (2).

Locomotor Strength

The locomotor strength of the animals was rated using the Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) scale (21 points: ranging from no movement to full range) and recorded by a neurosurgeon blinded to the groups on days 0, 3, 7, 14, 21, 28, and 35 following SCI (3).

Tissue Sampling

On day 35, all rats were perfused with intracardiac fixative solution (10% neutral buffered formalin), and only the injury site spinal cord tissue samples were then dissected and fixed in 10% formalin solution for 24 hours before tissue processing.

After embedding in paraffin, spinal cord tissue sections 4 μ m thick were stained with hematoxylin-eosin (H&E) to assess spinal cord morphology and the number of blood vessels. The spinal cord was evaluated for neuronal injury (3 points: mild to severe), white matter cavitation/cyst formation (3 points: absent, few, > 5 in a single field), blood vessel ingrowth (5 points: absent, few, > 3), edema (+/-), demyelination (3 points: mild to severe), inflammation (+/-), and hemorrhage (+/-) by a histologist blinded to the groups.

Histomorphometric Analysis

Five serial sections from each sample and a minimum of five adjacent fields from each section were quantified using a $\times 40$ magnification. The number of blood vessels was evaluated histomorphometrically using a semiautomatic image analysis system (University of Texas Health Science Center at San Antonio (UTHSCSA) image tool for Windows version 1.28).

Immunohistochemical Analysis

Spinal cord sections 5 μ m thick were cut from paraffin blocks. The tissue blocks were selected carefully after histological assessment of sections stained with H&E (hematoxylin acc. to Gill III, cat. no. 1.05174; eosin solution 0.5% alcoholic, cat. no. 1.02439; Merck, Darmstadt, Germany). Following deparaffinization and incubation of sections with primary anti- β -catenin antibody (1:100, C2206; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), immunohistochemistry was performed using the streptavidin–biotin method in a fully automated system (Benchmark Ultra; Ventana, Tucson, AZ, USA). In the negative controls, the primary antibodies were omitted. All sections were mounted with mounting medium (Shandon EZ-Mount; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), and immunoreactive cells were evaluated using a Zeiss Axiovert A1 microscope and imaged using the AxioCam ICc5 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA). The presence of a Brown precipitate indicated a positive reaction with the primary antibodies. To determine the immunoreactivity of the sections, a series of semi-quantitative analyses were performed. The H-score was calculated using the following equation: $H\text{-score} = \sum P_i (i + 1)$, where i is the labeling intensity of value 1, 2, or 3, (weak, moderate, or strong, respectively) and P_i is the percentage of labeled cells for each intensity, varying from 0 to 100%.

Statistical Analysis

The Mann–Whitney U test was used to compare inconsistencies with the normal distribution of the data. Averages of the groups were compared using one-way ANOVA. Scheffé’s test was used for post hoc analysis. In all analyses, $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. Bonferroni’s correction was used when necessary. SPSS 16 software was used for all analyses (SPSS, Chicago, IL, USA). All data were evaluated in a blinded fashion and expressed as means \pm SD.

Results

Comparison of the BBB scores revealed a significant improvement on day 7 in Group O ($U = 5.5, z = -2.52, p = 0.012$). However, after the 35-day follow-up period, comparison of the BBB scores showed no significant differences among the groups ($U = 24.5, z = 0.00, p = 1.00$).

The groups were compared with regard to edema, neuronal injury, and white matter cavitation. Neuronal injury and White matter cavitation were grade 2 in Group T and grade 1 in Group O. Edema was not detected in any of the groups (Figure 1A-C, Table I).

The average numbers of blood vessels were significantly different among Group O (20.89 ± 3.03), Group T (17.32 ± 1.68), and Group C (8.57 ± 0.43) ($F = 69.097, df = 2, p < 0.0005$).

Post hoc comparisons indicated significant differences among all three groups (Group O > Group T > Group C) (Scheffé’s test, $p < 0.014$) (Figure 2). Average β -catenin levels were significantly different among Group C (68.11 ± 0.43), Group O (37.96 ± 2.16), and Group T (25.46 ± 1.07) ($F = 1677.74, df = 2, p < 0.0005$). Post hoc comparisons indicated significant differences among all three groups (Group C > Group O > Group T) (Scheffé’s test, $p < 0.0005$) (Figures 3A-C, 4).

Table I: Histological Evaluation of the Groups

	Group C	Group T	Group O
Neuronal injury	0	2(+)	1(+)
White matter cavitation	0	2(+)	1(+)
Edema	0	0	0

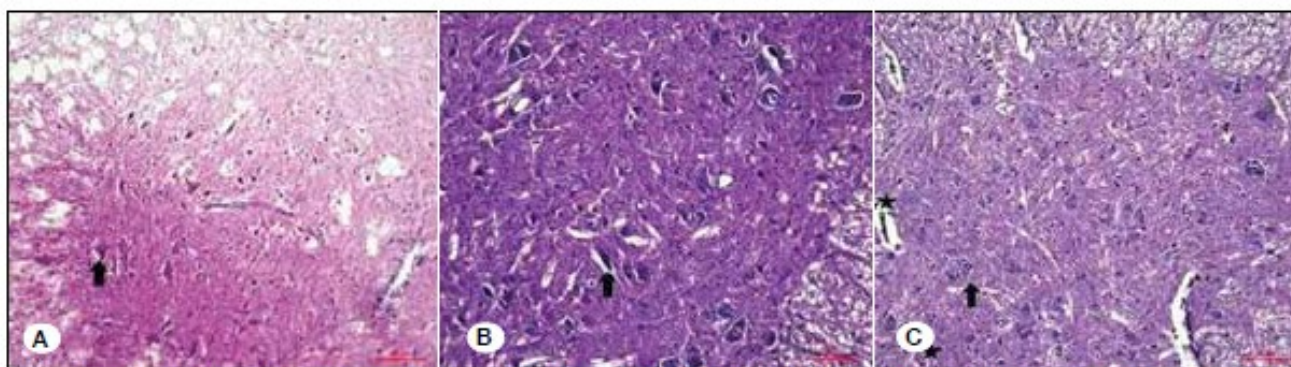


Figure 1: Hematoxylin and eosin staining; A) Group C; B) Group T; C) Group O. (Black arrows indicate neurons, stars indicate blood vessels).

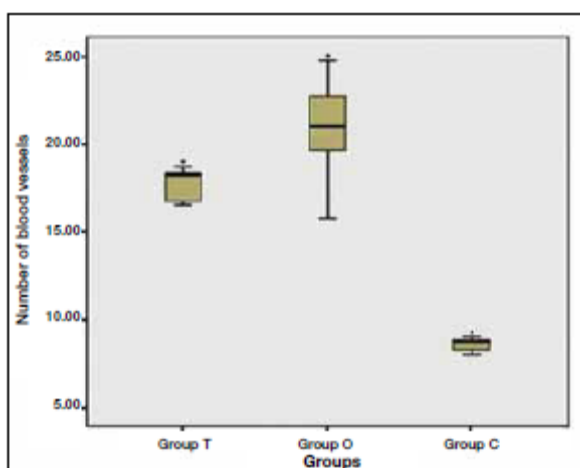


Figure 2: Numbers of blood vessels in the different groups (* $p < 0.0005$).

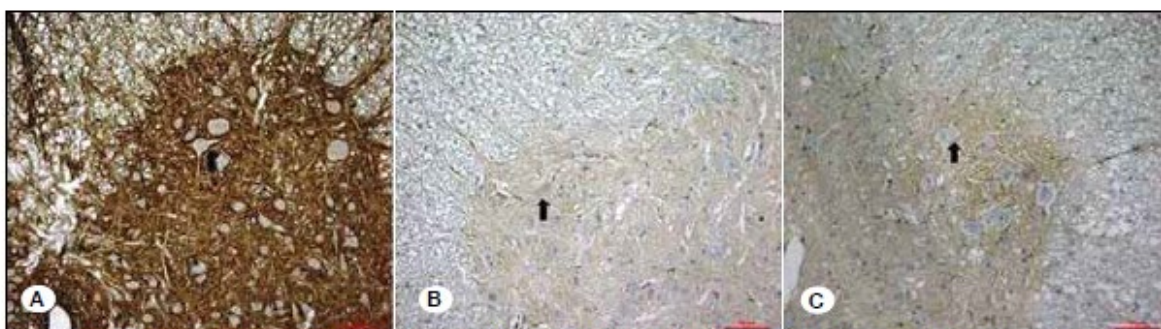


Figure 3: Immunohistochemical staining for β -catenin. A) Group C; B) Group T; C) Group O. (Black arrows indicate positive staining for β -catenin in neurons).

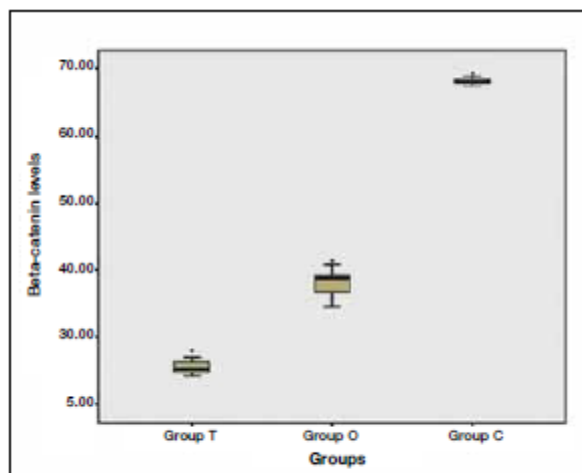


Figure 4: Distribution of β -catenin levels (H-score) among groups (* $p < 0.0005$).

Discussion

Injury caused by SCI has many distinct factorial aspects including primary mechanical damage, secondary cell apoptosis, reactive gliosis, and axons inability to regenerate. The core of the SCI has the necrotic neural death characteristics, whereas secondary tissue damage is also significant in the penumbra zone. In penumbra zone processes like ischemia, inflammation, hypoxia, excitotoxicity, protease release, and free radical formation occur. One of the most serious effects is functional deterioration following SCI. Chen et al. (5) reported that the first 28 days are a critical period for neural regeneration and functional recovery in rats following SCI. Our results indicated a better BBB score in group O than group T on day 7, but with no difference on day 35, suggesting that ozone rapidly improves the BBB scores during the early stages of treatment. We found that ozone accelerates the healing process. Another serious effect of SCI is neural degeneration along with the death of neurons and oligodendrocytes, resulting in necrotic neural tissue due to inflammation and apoptosis. Our histopathological evaluation showed that the extent of neuronal injury and white matter cavitation in group O was less than that in group T on day 35. Edema was not detected in any of the groups in the present study. The lack of edema may have been due to the long post-trauma follow-up period in our study. Disruption of blood circulation and increased free radical levels are major problems in the healing process following

SCI. Previous studies concluded that angiogenic activity leads to improved functional outcomes in SCI animal models. Chen et al. reported that hypoxia-inducible factor 1 improves the influx of oxygen towards injured site of the spinal cord, promoting angiogenesis thus improving the microenvironment for reformation of spinal cord functioning following SCI. Loy et al. reported that vessel density increases after SCI in rats, and results of autoradiographic studies indicated that the spinal cord vasculature remains until day 28 following SCI. Angiogenic and anti-angiogenic therapies have been shown to have functional efficacy in animal models. Assessment of spinal cord vascularization indicated that Group O had a significantly greater number of vessels than did Group T. These observations indicated that ozone accelerates the healing process, increases the vascularity, and reduces the neuronal damage associated with SCI. Wnt/ β -catenin signaling influences the proliferation or differentiation of stem cell and progenitor populations. Recent studies have shown that the expression of Wnt ligands, their inhibitors, and components of their intracellular signaling pathways are prolonged in the adult spinal cord, as is activation of the canonical pathway, suggesting that the Wnt family of proteins plays a role in spinal cord function and physiology. Active β -catenin is expressed strongly in the gray matter of the non-injured spinal cord. Experimental studies suggested an important role of the Wnt/ β -catenin pathway following CNS and spinal cord trauma.

Fernández-Martos et al. demonstrated that trauma induces a dramatic and time-dependent change in the physiological pattern of Wnt mRNA expression in a rat SCI model. We showed that the β -catenin level was significantly higher in group O on day 35 after trauma. In contrast, White et al. reported that the number of cells with β -catenin signaling increased in the cortex and subcallosal zone following traumatic brain injury but not following SCI. Frosini et al. demonstrated the neuroprotective effects of ozone in an *in vitro* model of brain ischemia. Oxygen induces plasma hyperoxygenation and saturates hemoglobin with oxygen, whereas ozone is figured as a pro-drug. Ozone is a rapidly dissolving molecule – more than oxygen- intensely in aqueous compartment of the plasma, reacts with solutes such as hydrosoluble antioxidants and polyunsaturated fatty acids bound to albumin. Erythroid 2-related factor is a released nuclear factor. Entering the nucleus and binding to the

antioxidant response element, erythroid 2-related factor triggers the transcription of various antioxidants and phase II detoxifying enzymes. They concluded that after exactly calculated oxidative stress, ozone corrects oxygen-glucose release and delivery and coordinates intracellular antioxidant enzymes' upregulation.

Conclusion

The present study indicated a rapid recovery in the BBB score during the early period and neural recovery and increased blood vessel number and β -catenin levels in neural tissue during the late period of ozone treatment, suggesting that ozone treatment increases blood vessel density and stem cell proliferation and differentiation after SCI in rodents. Based on these observations, ozone therapy may be a useful adjuvant treatment in patients with spinal cord trauma.

Reference

1. Tural Emon S, Uslu S, Aydinlar EI, Irban A, Ince U, Orakdogan M, Gulec-Suyen G. Effects of ozone on spinal cord recovery via Wnt/ β -catenin pathway following spinal cord injury in rats. Turkish Neurosurgery DOI: 10.5137/1019-5149.

Сведения об авторе

Arzu Irban – M.D., D.E.S.A., Pain Specialist, Ozone Therapist, Prof. at Anesthesiology, Diplomate of ESA, Head of Anesthesiology Department, International Medical School of Medipol University, Turkey
E-mail: airban@medipol.edu.tr

Конфликт интересов. Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The author of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Перетягин П. В., Соловьева А. Г., Бояринов Г. А., Дерюгина А. В., Дударь А. И.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННЫХ ИСТОЧНИКОВ ОКСИДА АЗОТА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ФГБОУ ВО «Приволжский Исследовательский Медицинский Университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Peretyagin P. V., Solovieva A. G., Boyarinov G. A., Deryugina A. V., Dudar A. I.

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF EXOGENOUS SOURCES OF NITRIC OXIDE ON THE DYNAMICS OF INDICATORS OF MICROCIRCULATION BY OXIDATIVE STRESS IN THE EXPERIMENT

Privolzhskij Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

РЕЗЮМЕ

Целью исследования является изучение анатомо-физиологических особенностей путей микроциркуляции крови в ожоговой ране, в частности в системе микрососудов области парабиоза на фоне применения экзогенных источников оксида азота на примере динитрозильного комплекса железа. Эксперимент проведен на 30 крысах-самцах линии Wistar весом 200 – 250г. Животные разделены на 3 равные по численности группы. 1 группа – здоровые интактные животные, 2 группа – контрольные животные с комбинированной термической травмой (КТО+ТИТ) и ежедневным внутривентральным введением 1 мл. физиологического раствора, 3 группа – основная группа с комбинированным ожогом, животным в которой в течении 10 дней внутривентрально вводили 10% раствор ДНКЖ (1 мл., 0,3 ммоль/л). Для оценки микроциркуляции использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии в группах с травмой на 3 и 10 сутки, областью исследования явилась пограничная зона термической травмы. При этом отмечено, что микрогемодинамика пограничной области ожога контрольной группы в период шока резко повышена, и снижается ниже интактного уровня к 10-м суткам. Возможно, это связано с воспалительными процессами зоны парабиоза. Для основной группы с применением ДНКЖ характерно более стабильное состояние на уровне чуть выше интактного. Установлено, что показатель шунтирования в контрольной группе происходит смена режимов кровотока с центрального на коллатеральный, а в основной группе преобладает центральный микрокровооток. В целом, применение экзогенного оксида азота при термической травме позволяет с ранних этапов оптимизировать микрокровооток и сохранить эффект при дальнейшем применении.

Ключевые слова: микроциркуляция, динитрозильные комплексы железа, термическая травма, окислительный стресс, ожоги.

SUMMARY

The aim of the study is to study the anatomical and physiological characteristics of the ways of blood microcirculation in the burn wound, in particular in the microvessel system of the parabiosis region against the background of the use of exogenous sources of nitric oxide on the example of the dinitrosyl iron complex. The experiment was conducted on 30 male Wistar rats weighing 200-250 g. The animals are divided into 3 equal groups. Group 1 – healthy intact animals, group 2 – control animals with combined thermal injury (WHO+TIT) and daily intraperitoneal administration of 1 ml. saline, group 3 main group with combined burn, the animals where in for 10 days were injected intraperitoneally with 10% solution dncg (1 ml of 0.3 mmol/l). For the assessment of the microcirculation we used the method of laser Doppler flowmetry in groups with injury at 3 and 10 days, the study area was the border zone of thermal injury. At the same time, it was noted that the microhemodynamics of the boundary region of the burn of the control group during the shock period was sharply increased and decreased below the intact level by the 10th day. Perhaps this is due to the inflammatory processes of the parabiosis zone. For the main group with the use of dncg characterized by a more stable state at a level slightly above intact. It is established that the rate of bypass surgery in the control group, the change of modes of blood flow from the Central to the collateral, and in the main group is dominated by the Central microcirculation. In General, the use of exogenous nitric oxide in thermal trauma allows to optimize microcirculation from the early stages and preserve the effect in further application.

Key words: microcirculation, dinitrosyl iron complexes, thermal trauma, oxidative stress, burns.

Введение

Известно, что микроциркуляторное русло является той частью сердечно-сосудистой системы, в которой в конечном итоге реализуется ее основная функция - обеспечение транскапиллярного обмена и реакции на воздействие факторов внешней и внутренней среды (1, 2), в том числе при травматических повреждениях, таких как ожоговая рана. При подобных травмах повреждение микрососудов кожи, приводит к развитию ишемии. Ожоговая ишемия тканей предшествует некрозу. В настоящее время поиски эффективных методов лечения ожоговой ишемии кожи продолжают. Благодаря изучению структурных основ путей микроциркуляции разработано представление о микрососуди-

стом модуле как анатомической основе структурно-функциональных элементов органов и тканей. В результате многолетних исследований было выяснено, что в организме присутствует соединение, способное ускорять заживление ран с образованием новой ткани, а также выступать в роли стимулирующего агента при расширении просвета сосудов, их ремоделировании и образовании новых. Таким соединением является монооксид азота (3,4). В свете подобных исследований чрезвычайно важным представляется изучение анатомо-физиологических особенностей путей микроциркуляции крови в ожоговой ране, в частности в системе микрососудов области парабиоза на фоне применения экзогенных источников оксида азота на примере динитрозильного комплекса железа.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 30 крысах-самцах линии Wistar весом 200 – 250 г. Животные разделены на 3 равные по численности группы. 1 группа – здоровые интактные животные, 2 группа – контрольные животные с комбинированной термической травмой (КТО+ТИТ) и ежедневным внутривнутрибрюшинным введением 1 мл физиологического раствора, 3 группа – основная группа с комбинированным ожогом, животным в которой в течении 10 дней внутривнутрибрюшинно вводили 10% раствор ДНКЖ (1 мл., 0,3 ммоль/л). Для оценки микроциркуляции использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии в группах с травмой на 3 и 10 сутки, областью исследования являлась пограничная зона термической травмы. Оценивались следующие показатели микроциркуляции: ПМ – показатель микроциркуляции, интегральный показатель, характеризующий уровень перфузии ткани; а также активные (эндотелиальные, нейрогенные, миогенные) и пассивные (дыхательный, сердечный) факторы регуляции. Дополнительно был исследован показатель шунтирования (ПШ), параметр информирующий о соотношении нутритивного и шунтового кровотока.

Результаты

Уровень перфузии пограничной области ожога в контрольной группе на 3-и сутки был выше интактных значений на 80%, а к 10-м суткам снизился уже на 20% ниже уровня здоровых животных. В основной группе с лечением на 3-и сутки наблюдался незначительный прирост (на 10%) ПМ по отношению к интактным значениям, и сниженный (на 39%) уровень показателя относительно контрольной группы. На 10-е сутки значения показателя микроциркуляции основной группы по отношению к интактной группе животных не претерпели кардинальных изменений, однако были выше контрольных значений на 34%. Эндотелиальный компонент на 3-и сутки у животных контрольной группы был снижен на 13% по отношению к здоровым, и повысился к 10-м суткам до уровня, на 23% превосходящего интактные значения. На 3-и сутки после травмы колебания эндотелиального диапазона у животных основной группы с ДНКЖ были выше интактных значений на 35%, а к 10-м суткам их уровни сравнялись. Колебания эндотелия основной группы на 3-и сутки были выше контрольных значений на 54%, а через 7 дней показатель снизился до уровня на 20% ниже контроля. Нейрогенные колебания в контрольной группе на 3-и сутки были ниже интактных значений на 8%, а к 10-м суткам уровень колебаний увеличился до уровня, превосходящего здоровый на 50%. Основная группа по уровню нейрогенного компонента была ниже интактных и контрольных

значений на 3-и сутки на 18% и 10%, к 10-м – на 12% и 41%, соответственно. Колебания миогенного диапазона в контрольной группе на 3-и сутки были выше, чем в группе здоровых животных на 40%, к 10-м суткам снизились до уровня интактных значений. Для основной группы относительно интактных значений характерна сходная динамика миогенного компонента – на 3-и сутки выше на 10%, а на 10-е сутки ниже на 30%. Также миогенные колебания в основной группе были ниже контрольных значений к 3-м суткам на 22%, к 10-м – на 30%. Дыхательный компонент к 3-им суткам в контрольной группе был ниже интактных значений на 9%, а к 10-м суткам был выше, чем в группе здоровых животных на 69%. В основной группе колебания дыхательного диапазона к 3-им суткам были ниже здоровых животных на 38%, и ниже значений контрольной группы на 32%, а к 10-м суткам превысили уровень интактных значений на 48%, и при этом были ниже контрольных показателей на 12%. Сердечные колебания в контрольной группе превысили интактные значения к 3-им суткам на 10%, а к 10-м – на 191%. Основная группа с применением ДНКЖ на 3-и сутки показала рост сердечного компонента на 89% и 73% относительно интактной и контрольной групп. К 10-м суткам по диапазону сердечных колебаний основная группа была выше интактной на 54% и ниже контрольной на 47%, соответственно. Показатель шунтирования контрольной группы относительно интактных значений на 3-и сутки был ниже на 27%, а на 10-е сутки выше на 20%. Уровень ПШ основной группы был зарегистрирован более высоким, чем в интактной (на 3-и сутки - на 66%, на 10-е сутки – на 62%) и контрольной (на 3-и сутки – на 54%, на 10-е сутки – на 68%) группах.

Обсуждение и выводы

Отмечено, что микрогемодинамика пограничной области ожога контрольной группы в период шока резко повышена, и снижается ниже интактного уровня к 10-м суткам. Возможно, это связано с воспалительными процессами зоны парабиоза. Для основной группы с применением ДНКЖ характерно более стабильное состояние на уровне чуть выше интактного (табл.1).

Таблица 1

Показатели микрогемодинамики при термической травме и под влиянием ДНКЖ

Интактные	ПМ, перф.ед.	Э, отн.ед.	Н, отн.ед.	М, отн.ед.	Д, отн.ед.	С, отн.ед.	ПШ, отн.ед.
	10,59±0,96	9,26±0,84	8,06±0,73	11,10±1,01	8,49±0,77	1,81±0,16	1,01±0,09
КТТ, 3 сутки	19,03±1,73*	8,08±0,73	7,41±0,67	15,53±1,41*	7,69±0,69	1,98±0,18	0,73±0,06*
КТТ, 10 сутки	8,60±0,78 *	11,41±1,04*	12,07±1,09*	11,13±1,01	14,34±1,30*	5,26±0,47*	1,21±0,11*
КТТ+ДНКЖ, 3 сутки	11,65±1,06#	12,48±1,13*	6,64±0,61	12,20±1,12#	5,22±0,47 *	3,42±0,31*, #	0,34±0,04*, #
КТТ+ДНКЖ, 10 сутки	11,50±1,04#	9,19±0,83 #	7,13±0,64	7,81±0,72 #	12,59±1,15*	2,77±0,25*, #	0,38±0,03*, #

Примечания: * - различия статистически значимы по сравнению с здоровыми крысами (p<0.05); # - различия статистически значимы по сравнению с КТТ (p<0.05).

Показано, что изменения параметров локальной регуляции разнонаправлены. Эндотелиальный компонент, связанный с регуляцией монооксида азота,

при этом в основной группе на начальном этапе выше, чем в контрольной и интактной группах. На этапе 10-х суток уровень эндотелиальной компо-

ненты снижается, в отличие от контрольной группы, где происходит рост за счет выработки эндогенного оксида азота. Нейрогенный компонент при этом возрастает в в группах с травмой, однако в основной группе с ДНКЖ рост показателя значительно ниже, возможно из-за меньшего вовлечения симпатической нервной системы в процессы местной регуляции. Динамика снижения миогенного компонента к 10-м суткам наблюдается в двух группах животных с ожогом, при этом в основной группе исследуемый компонент на десятки сутки был зарегистрирован на уровне, ниже интактного, что может являться свидетельством процессов вазодилатации в области повреждения. Выявлено, что

системная регуляция в группе с применением динитрозильных комплексов железа наиболее сбалансирована, так как наблюдается снижение венозного застоя относительно контрольных данных, с сохранением притока артериальной крови на уровне, близком к здоровым животным. Установлено, что показатель шунтирования в контрольной группе происходит смена режимов кровотока с центрального на коллатеральный, а в основной группе преобладает центральный микрокровоток. В целом, применение экзогенного оксида азота при термической травме позволяет с ранних этапов оптимизировать микрокровоток и сохранить эффект при дальнейшем применении.

Литература/References

1. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (Руководство для врачей). – М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ"; 2013. [Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: Oscillations, information, nonlinearity. Moscow: Book house "LIBROKOM"; 2013. (in Russ.)]
2. Мач Э. С. Значение функциональных тестов в оценке нарушения микроциркуляции при некоторых заболеваниях. // II Всероссийский симпозиум «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике»; 1998; Москва. [Mach E. S. The value of functional tests in assessing impaired microcirculation in some diseases. (Conference proceedings) II All-Russian Symposium "Application of laser Doppler flowmetry in medical practice"; 1998; Moscow. (in Russ.)]
3. Кузнецова В. Л., Соловьева А. Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4 – С. 462. [Kuznetsova V. L., Solovyova A. G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. Modern problems of science and education. 2015;(4):462. (in Russ.)]
4. Ванин А. Ф. Оксид азота и его обнаружение в биосистемах методом электронного парамагнитного резонанса. // Успехи физических наук. – 2000. – Т. 170. – №4 – С. 455-458. [Vanin A. F. Nitric oxide and its detection in biosystems by electron paramagnetic resonance. Advances in Physical Sciences. 2000;170(4):455-458. (in Russ.)]

Сведения об авторах

Перетягин Петр Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603155, г. Н. Новгород, Верхне-Волжская наб. 18/1, тел. 8 (831) 436-25-31, peretyaginpv@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0707-892X>

Соловьева Анна Геннадьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603155, г. Н. Новгород, Верхне-Волжская наб. 18/1, тел. 8 (831) 436-25-31, sannag5@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6890-4530>

Дударь Анна Ивановна – лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603155, г. Н.Новгород, Верхне-Волжская наб. 18/1, тел. 8 (831) 436-25-31, aid-queen@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3278-6154>

Дерюгина Анна Вячеславовна – доктор биологических наук, доцент, зав. каф. физиологии и анатомии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского». Проспект Гагарина, 23, Нижний Новгород, Нижегородская обл., Россия, 603022

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Соловьева А. Г., Перетьягин С. П., Перетьягин П. В., Дударь А. И.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДИНИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Soloveva A. G., Peretyagin S. P., Peretyagin P. V., Dudar A. I.

FEATURES OF THE METABOLISM OF NITRIC OXIDE IN THE TISSUES OF THE LIVER AND KIDNEY DURING COMBINED THERMAL INJURY UNDER THE INFLUENCE OF DINITROSYL IRON COMPLEXES IN THE EXPERIMENT

Privolzhskij Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена изучению особенностей метаболизма NO в тканях печени и почек крыс с комбинированной термической травмой (КТТ) под влиянием динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) в эксперименте. Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Wistar. Сформировано 3 группы: 1 – интактная (n=10) – здоровые животные; 2 – контрольная (n=10) – животные с КТТ; 3 – опытная (n=10) – животные с КТТ, ежедневно получавшие лечение в виде внутрибрюшинных инъекций 10%-ного раствора ДНКЖ (1 мл; 0,3 ммоль/л). В гомогенате печени и почек оценивали концентрацию метаболитов NO – NO₂ и NO₃; при λ=540 нм спектрофотометрическим методом, основанном на реакции Грисса. Показано, что КТТ приводит к снижению концентрации конечных метаболитов NO в субклеточных фракциях печени и почек крыс. ДНКЖ при КТТ вызывают повышение уровня суммарных стабильных конечных метаболитов NO (NO_x), нитритов и нитратов в субклеточных фракциях печени и почек.

Ключевые слова: термическая травма, оксид азота, печень, почки

SUMMARY

The work was devoted to studying of features of NO metabolism in the liver and kidney of rats with combined thermal trauma (CTT) under the influence of dinitrosyl iron complexes (DNIC) in the experiment. The experiment was performed on Wistar rats. 3 groups were formed: 1 – intact (n=10) – healthy animals; 2 – control (n=10) – animals with CTT; 3 – experimental (n=10) – animals with CTT, daily treated in the form of intraperitoneal injection of a 10% solution of DNIC (1 ml; 0.3 mmol/l). The concentration of metabolites NO – NO₂ and NO₃ at λ=540 nm was estimated in liver and kidney homogenate by a spectrophotometric method based on the Griss reaction. It was shown that the CTT leads to a decrease in the concentration of the final metabolites of NO in the subcellular fractions of the liver and kidney of rats. DNIC in CTT cause an increase in the level of total stable end metabolites of NO (NO_x), nitrites and nitrates in the subcellular fractions of the liver and kidneys.

Key words: thermal injury, nitric oxide, liver, kidneys

Введение

Термические поражения являются одной из распространенных форм травматизма. При этом развивающаяся ожоговая болезнь сопровождается возникновением окислительного и карбонильного стресса, тканевой гипоксии и синдрома эндогенной интоксикации [1]. В настоящее время в модуляции метаболических сдвигов большое внимание уделяется оксиду азота (NO). NO оказывает значительное влияние на печень, которая играет центральную роль во многих метаболических процессах. В печени экспрессируются все изоформы NO-синтаз [2]. На сегодняшний день изучаются физиологические свойства и возможности применения таких доноров NO, как ДНКЖ [3]. В связи с этим при терапии ДНКЖ возникает необходимость количественной оценки продукции NO. Целью данного исследования было изучение особенностей метаболизма NO в тканях печени и почек крыс с КТТ под влиянием ДНКЖ в эксперименте.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Wistar. Исследование проводили в соответствии с требованиями Европейской Конвенции ETS 129, 1986 и директивам 86/609 ESC. Сформировано 3 группы: 1 – интактная (n=10) – здоровые животные; 2 – контрольная (n=10) – животные с КТТ (контактный ожог на площади 20% поверхности тела и термоминеральное воздействие горячим воздухом и продуктами горения в течение 20–30 сек); 3 – опытная (n=10) – животные с КТТ, ежедневно получавшие лечение в виде внутрибрюшинных инъекций 10%-ного раствора ДНКЖ (1 мл; 0,3 ммоль/л). ДНКЖ с глутатионом получали по методике А. Ф. Ванина [4]. КТТ наносили под наркозом (Zoletil 100 + Xyla VET). Животных выводили из эксперимента на 10 сутки после травмы путем декапитации под наркозом. В гомогенате печени и почек оценивали концентрацию метаболитов NO – NO₂ и NO₃ при λ=540 нм спектрофотометрическим методом, основанном на реакции Грисса. Результаты исследований обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты показали, что КТТ сопровождалась снижением концентрации конечных метаболитов NO в субклеточных фракциях печени крыс. В гомогенате печени после КТТ (10 сутки) концентрация NO_x, нитритов, нитратов уменьшилась на 37,51 %, 37,71 %, 37,41 % соответственно по сравнению со здоровыми крысами (табл. 1).

Таблица 1

Содержание метаболитов монооксида азота в печени крыс под влиянием ДНКЖ

Условия эксперимента		NO ₂ +NO ₃ ⁻ , μM	NO ₂ ⁻ , μM	NO ₃ ⁻ , μM
Здоровые крысы	гомогенат	104,70±1,86	33,60±0,58	71,10±0,39
	цитозоль	87,03±1,02	18,91±0,34	68,12±0,38
	митохондрии	56,75±0,98	20,62±1,04	36,13±0,59
КТТ, 10 сутки	гомогенат	65,43±1,28*	20,93±1,05*	44,50±0,99*
	цитозоль	46,08±1,05*	6,82±0,07*	39,26±1,58*
	митохондрии	47,25±0,69*	13,48±0,29*	33,77±0,58*
КТТ+ДНКЖ, 10 сутки	гомогенат	116,12±0,57*/#	46,43±0,33*/#	69,69±0,97#
	цитозоль	74,72±0,71*/#	15,68±0,22*/#	59,04±0,79*/#
	митохондрии	58,02±0,52 #	17,05±0,06*/#	40,97±0,62*/#

Примечания: * - различия статистически значимы по сравнению с здоровыми крысами (p<0,05); # - различия статистически значимы по сравнению с КТТ (p<0,05).

В цитоплазматической фракции клеток печени на 10 сутки после КТТ содержание суммарных метаболитов NO, нитритов и нитратов снизилось на 47,05%, 63,93 % и 42,37 % соответственно по сравнению со здоровыми крысами. В митохондриальной фракции клеток печени на 10 сутки после КТТ содержание суммарных метаболитов NO уменьшилось

на 16,74 %, нитритов – на 34,63 %, нитратов – на 6,53 % по сравнению со здоровыми животными.

На 10 сутки после КТТ суммарная концентрация продуктов NO, нитритов и нитратов в гомогенате почек снизилась на 59,53 %, 29,39 %, 69,60 % соответственно по сравнению со здоровыми животными (табл. 2).

Таблица 2

Содержание метаболитов монооксида азота в почках крыс под влиянием ДНКЖ

Условия эксперимента		NO ₂ +NO ₃ ⁻ , μM	NO ₂ ⁻ , μM	NO ₃ ⁻ , μM
Здоровые крысы	гомогенат	104,60±0,58	26,20±0,36	78,40±0,64
	цитозоль	61,20±0,85	21,05±0,14	40,15±0,67
	митохондрии	50,27±0,85	17,33±0,21	32,94±0,39
КТТ, 10 сутки	гомогенат	42,33±1,42*	18,50±0,08*	23,83±0,48*
	цитозоль	31,87±1,24*	4,77±0,20*	27,10±0,54*
	митохондрии	36,65±0,64*	12,67±0,35*	23,98±0,84*
КТТ+ДНКЖ, 10 сутки	гомогенат	86,97±0,60*/#	24,97±0,07#	62,00±0,84*/#
	цитозоль	42,45±0,31*/#	6,05±0,03*/#	36,40±0,83*/#
	митохондрии	46,62±0,15*/#	13,68±0,28*	32,94±0,75#

Примечания: * - различия статистически значимы по сравнению с здоровыми крысами (p<0,05); # - различия статистически значимы по сравнению с КТТ (p<0,05).

В цитоплазматической фракции почек на 10 сутки после КТТ концентрация суммарных конечных продуктов метаболизма NO, нитритов и нитратов уменьшилась на 47,92 %, 77,34 % и 32,50 % соответственно по сравнению со здоровыми животными. В митохондриальной фракции почек крыс также отмечено уменьшение конечных продуктов метаболизма NO на 10 сутки после КТТ: уровень NO_x снизился на 27,09 %, нитритов – на 26,89%, нитратов – на 27,20 % по сравнению со здоровыми животными.

Наибольшее падение уровня NO_x, NO₂⁻ и NO₃⁻ при КТТ наблюдалось в цитоплазматической фракции почек, затем – печени. NO постоянно синтезируется в почках в эндотелии почечных сосудов, мезангиоцитах, эпителиальных клетках почечных канальцев, собирательных трубочек и в области плотного пятна [2]. Выявленное снижение концентрации стабильных конечных метаболитов NO в субклеточных фракциях органов крыс при КТТ может быть обусловлено уменьшением ак-

тивности NO-синтазы или количества L-аргинина, а также нарушением нитрит-редуктазных механизмов синтеза молекулы NO.

Под влиянием ДНКЖ в гомогенате печени крыс с КТТ уровень суммарных стабильных конечных метаболитов NO (NO_x), нитритов и нитратов увеличился на 77,47 %, 121,84 % и 56,61 % соответственно по сравнению с показателями животных с КТТ без лечения. В цитоплазматической и митохондриальной фракциях печени под влиянием ДНКЖ при КТТ уровень суммарных стабильных конечных метаболитов NO (NO_x), нитритов и нитратов также увеличился.

Применение ДНКЖ при КТТ привело в гомогенате почек к увеличению уровня суммарных стабильных конечных метаболитов NO (NO_x), нитритов и нитратов на 105,46 %, 34,97 % и 160,17 % соответственно по сравнению с показателями животных с КТТ без лечения. Под влиянием ДНКЖ при КТТ в цитоплазматической фракции почек выявлено повышение уровня суммарных стабиль-

ных конечных метаболитов NO (NO_x), нитритов и нитратов на 33,20 %, 26,83 % и 34,32 % соответственно. В митохондриальной фракции почек под влиянием ДНКЖ при КТТ уровень суммарных стабильных конечных метаболитов NO (NO_x), нитритов и нитратов повысился на 27,20 %, 7,97 % и 37,36 % соответственно по сравнению с показателями животных с КТТ без лечения.

Таким образом, применение ДНКЖ при КТТ привело к повышению уровня суммарных стабильных конечных метаболитов NO (NO_x), нитритов и нитратов во всех субклеточных фракциях печени и почек, что свидетельствует о возможно-

сти использования его в качестве терапевтического агента. Повышение продукции NO в органах под влиянием ДНКЖ при КТТ может быть обусловлено стимуляцией изоформ синтаз NO.

Выводы

КТТ приводит к снижению концентрации конечных метаболитов NO в субклеточных фракциях печени и почек крыс.

ДНКЖ при КТТ вызывают повышение уровня суммарных стабильных конечных метаболитов NO (NO_x), нитритов и нитратов в субклеточных фракциях печени и почек.

Литература/References

1. Зиновьев Е. В. Эпидемиологические составляющие оценки результатов оказания медицинской помощи пострадавшим с обширными глубокими ожогами в лечебных учреждениях Ленинградской области. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2008. – № 2. – С. 744–746. [Zinov'ev E. V. Epidemiologicheskie sostavlajushhie ocenki rezultatov okazaniya medicinskoj pomoshhi postradavshim s obshirnymi glubokimi ozhogami v lechebnyh uchrezhdenijah Leningradskoj oblasti. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2008;(2):744-746. (in Russ.)]
2. Lewandowska H., Kalinowska M., Brzóška K., et al. Nitrosyl iron complexes--synthesis, structure and biology. *Dalton Trans.* 2011;40(33):8273–8289. doi: 10.1039/c0dt01244k
3. Lok H. C., Sahni S., Richardson V., et al. Glutathione S-transferase and MRP1 form an integrated system involved in the storage and transport of dinitrosyl-dithiolato iron complexes in cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014;75:14–29. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.002
4. Ванин А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота (обзор). // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63. – № 7 – С. 924-938. [Vanin A. F. Dinitrosyl iron complexes and S-nitrosothiols are two possible forms for stabilization and transport of nitric oxide in biological systems. *Biochemistry*. 1998; 63(7):782-793. (in Russ.)]

Сведения об авторах

Соловьева Анна Геннадьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603155, г. Н. Новгород, Верхне-Волжская наб. 18/1, 8 (831) 436-25-31, sannag5@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-6890-4530>

Перетягин Сергей Петрович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603155, г. Н. Новгород, Верхне-Волжская наб. 18/1, 8 (831) 436-25-31, psp_aro@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7799-1234>

Перетягин Петр Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603155, г. Н. Новгород, Верхне-Волжская наб. 18/1, 8 (831) 436-25-31, peretyaginpv@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-0707-892X>

Дударь Анна Ивановна – лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603155, г. Н. Новгород, Верхне-Волжская наб. 18/1, 8 (831) 436-25-31, aid-queen@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0002-3278-6154>

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

*Титов В. Ю.^{1,2,3}, Долгорукова А. М.¹, Вертипрахов В. Г.¹, Косенко О. В.¹, Осипов А. Н.²,
Олешкевич А. А.³, Кочии И. И.³*

НОВЫЙ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К КОНТРОЛЮ СИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА (NO) ПОЗВОЛЯЕТ ОБЪЕКТИВНО ОЦЕНИТЬ ЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

¹ФНЦ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства РАН, Россия
²ФГБОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова, Россия
³Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина

*Titov V. Yu.^{1,2,3}, Dolgorukova A. M.¹, Vertiprakhov V. G.¹, Kosenko O. V.¹, Osipov A. N.²,
Oleshkevich A. A.³, Kochish I. I.³*

A NEW METHODOLOGICAL APPROACH TO THE CONTROL SYNTHESIS AND METABOLISM OF NITRIC OXIDE (NO) ALLOWS AN OBJECTIVE ASSESSMENT OF ITS PHYSIOLOGICAL EFFECTS

¹Federal Scientific Center "All-Russian Research and Technological Institute of Poultry" of Russian Academy of Sciences
²Pirogov Russian National Research Medical University
³Moscow State Academy of Veterinary Medicine & Biotechnology

РЕЗЮМЕ

Трудности контроля эндогенного синтеза и метаболизма оксида азота не позволяют количественно оценить физиологическую роль NO в конкретных процессах. О его роли, в основном, судят по эффекту блокаторов NO – синтазы, либо добавляемых извне соединений – доноров NO. Но, не имея данных о синтезе и метаболизме эндогенного NO, невозможно прогнозировать эффекты экзогенно добавляемых препаратов. Также мы не можем быть уверены, что физиологические эффекты, наблюдаемые после применения блокаторов, либо стимуляторов синтеза NO, действительно связаны с NO. Разработанный нами ферментный сенсор позволяет оперативно контролировать состав нитро – и нитрозосоединений в биообъекте, определяя содержание доноров NO, а также нитрата, нитрита и нетиолатных нитрозосоединений с точностью до 50 нМ. Установлено, что в эмбрионах птиц синтезируемый оксид азота накапливается в составе соединений – доноров NO. Окисление NO до нитрата имеет различную интенсивность в эмбрионах различных пород. В некоторых эмбрионах доноры NO, накапливаются, практически, не претерпевая деструкцию. Не претерпевают ее и экзогенно добавленные доноры NO. Физиологические эффекты, связанные с их применением, а также использованием блокаторов NO-синтазы, и аргинина – источника NO, в этом случае, по-видимому, не связаны с оксидом азота. Из крови взрослых кур доноры NO, добавленные в концентрации в 3 раза превышающей концентрацию эндогенных, исчезают в течение 10-20 минут. Применение блокатора синтеза NO снижает концентрации доноров NO и нитрата в крови, которые со временем восстанавливаются. Следовательно, стабильная концентрация доноров NO и нитрата в крови взрослой птицы есть результат динамического равновесия между синтезом NO и его исчезновением: окислением, проникновением в другие ткани, выведением из организма. Установлено, что окисление NO происходит не в крови, а в других тканях. Снижение концентрации доноров NO в крови более чем на 70% вызывает серьезные нарушения кровообращения. То есть в организме взрослой птицы NO – жизненно необходимый фактор, регулирующий тонус гладкой мускулатуры и баланс свертывающей и противосвертывающей систем. В такой системе активация синтеза NO будет иметь прямой физиологический эффект.

Ключевые слова: оксид азота (NO), доноры NO, нитрат, эмбрион, кровь.

SUMMARY

The studies on the physiological role(s) of nitric oxide (NO) in different processes are hampered by the difficulties of the control of its endogenous synthesis and metabolism. Its role is mainly assessed by the effect of NO – synthase blockers or externally added NO donor compounds. However, without data on the synthesis and metabolism of endogenous NO, it is impossible to predict the effects of exogenously added drugs. Also, we can not be sure that the physiological effects observed after the use of blockers or stimulants of NO synthesis are really associated with NO. The enzyme sensor developed by us provides rapid control of the nitro-and nitro compounds content in the biological object. It determines the content of NO donors, as well as nitrate, nitrite and non - thiol nitroso compounds with accuracy up to 50 nM. It was found that NO synthesized within the avian embryos accumulates as NO donors and that its oxidation to nitrate occurs with different intensity in different chicken breeds. In embryos of some breeds NO donors accumulate almost not oxidizing to nitrate. Exogenously added no donors are also not oxidized. Physiological effects observed after the using of NO donors, NO synthase inhibitors, and arginine as NO precursor are probably not related to NO directly in this case. NO donors added to the blood of mature hen in the concentration 3 times higher than the concentration of endogenous NO donors disappear within 10-20 minutes. The use of NO synthesis blocker reduces the concentration of NO donors and nitrate in the blood, which recover with time. The stable concentration of NO donors and nitrate in the blood is therefore result of dynamic equilibrium between the NO synthesis and disappearance due to oxidation, consumption by other tissues, and excretion. It was also found that NO oxidation occurs mostly in other tissues than in the blood. The decrease in circulatory NO donors concentration by more than 70% induce severe circulatory disturbances. Therefore, NO is vitally important for adult bird. NO regulating the tonicity of smooth muscles and the balance of blood coagulation and anticoagulation systems. In such system the activation of NO synthesis will have a direct physiological effect.

Key words: nitric oxide (NO), NO donors, nitrate, embryo, blood.

Для установления роли оксида азота в конкретном процессе необходим контроль интенсивности его синтеза и метаболизма. Но этот контроль представляет определенную проблему. Проблематично непо-

средственно зафиксировать и количественно оценить синтез NO, поскольку последний является короткоживущим соединением и в норме, по-видимому, очень малое время находится в свободном состоя-

нии, включаясь в состав соединений – доноров NO [1,2]. Анализ их содержания осложнен тем, что они принадлежат к различным группам нитро- и нитрозосоединений. Так для контроля содержания динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) используют метод ЭПР. Но им не возможно обнаружить биядерную форму ДНКЖ, преобладающую в живых системах [3]. Нет специфического метода для определения высокомолекулярных нитросоединений, также способных быть донорами NO [4].

Конечные продукты окисления NO в организме – нитрит и нитрат могут поступать в организм извне. Было установлено, что концентрация нитрита в норме в большинстве тканей не превышает 100 нМ [5, 6].

Обычно для выяснения роли NO в физиологических процессах прибегают либо к использованию блокаторов NO – синтазы, либо к использованию препаратов доноров NO [7-9]. Но без контроля интенсивности синтеза и метаболизма NO мы, опять-таки, не знаем о физиологических концентрациях NO и его производных, об их изменениях под действием вводимых извне блокаторов и доноров NO. Нет гарантии, что наблюдаемые эффекты связаны с NO.

Разработанный нами ферментный сенсор, основан на обратимом ингибировании каталазы всеми нитрозосоединениями в присутствии галоид – ионов, и на утрате этой способности под действием различных веществ, специфичных для каждой группы нитрозосоединений [2, 6]. Непосредственным ингибитором, по-видимому, является группа NO^+ [10]. Сенсор, имея высокую чувствительность (до 50 нМ), позволяет оперативно контролировать состав нитрозосоединений, его изменение в ходе различных физиологических процессов. Метод не нуждается в предварительной очистке образца [6].

Цель работы

Определить интенсивность синтеза и окисления оксида азота в птичьем эмбрионе и в организме взрослых особей и связанные с этими показателями физиологические эффекты.

Методика исследования

В экспериментах использовался однозамещенный фосфат калия, хлорид натрия, нитрат натрия, ЭДТА, сульфат железа (II) «Лаверна» (Россия), каталаза, нитрит калия, глутатион, треххлористый ванадий «Merck» (Германия), гемоглобин, N_o-нитро-L-аргинин, L-аргинин «Sigma» (США). Использовались оплодотворенные яйца двух кроссов кур, полученные в ООО «Генофонд»: Хайсекс белый – классический кросс яичного направления продуктивности, и Росс 308 – классический кросс мясного направления продуктивности. Также использовались куры породы Хайсекс белый 10-месячного возраста.

Гомогенаты эмбрионов и тканей зародыша получали путем гомогенизации в стеклянном гомогенизаторе течении 8 минут с частотой 40 фрикций в минуту при температуре 6°C. Измерения проводились не позднее 30 минут после гомогенизации.

Для инкубации использовались инкубаторы ИПХ-10, рассчитанные на инкубацию 100 куриных яиц. В инкубаторах поддерживалась температура 37,6°C в инкубационный период, и 37,2°C в выводной период.

В качестве экзогенного донора оксида азота использовался препарат динитрозильного комплекса железа, содержащий тиолатные лиганды – две молекулы глутатиона (ДНКЖ/GSH) приготовленный по описанной ранее методике [6]. Для блокирования синтеза NO использовался N_o-нитро-L-аргинин (НА). Растворы ДНКЖ/GSH в концентрации 20 мМ и N_o-нитро-L-аргинина в концентрации 6 мМ готовились на стерильном физиологическом растворе и вводились в эмбрион в количестве 0,3 мл, так что расчетная концентрация этих соединений яйце – 30 мкМ N_o-нитро-L-аргинина и 100 мкМ ДНКЖ/GSH. В эмбрионы контрольной группы вводилось 0,3 мл стерильного физраствора. Введение производилось до начала инкубации. Во всех случаях оно осуществлялось через воздушную камеру в белок. Контрольные и опытные группы содержали по 30 оплодотворенных яиц.

Растворы ДНКЖ/GSH, N_o-нитро-L-аргинина (НА) и атропина сульфата для внутривенного введения 10-месячным курам также готовились на стерильном физиологическом растворе в расчетных концентрациях. Введение осуществлялось в подкрыльцовую вену в количестве 1 мл. Образцы крови взрослых птиц отбирались в состоянии натощак после 16-часового голодания из подкрыльцовой вены, в количестве 2-3 мл. В качестве антикоагулянта использовался 3,8% раствор цитрата натрия. Отбор секрета двенадцатиперстной кишки и панкреатического сока осуществлялся по методике, описанной ранее [11].

Для определения содержания нитро- и нитрозосоединений использовался ферментный сенсор [6]. Он основан на уникальной способности всех нитрозосоединений ингибировать каталазу в присутствии галоидионов с примерно равной эффективностью. Другие известные ингибиторы каталазы не обладают такой особенностью и в норме не встречаются в биообъектах в концентрациях, способных привести артефакты [11]. Динитрозильные комплексы железа, содержащие тиолатные лиганды (ДНКЖ/SH) теряют ингибирующую способность в среде, содержащей хелатор железа (о-фенантролин, ЭДТА) и ловушку NO (гемоглобин), перехватывающую высвобождающийся из комплекса оксид азота. S-нитрозотиолы (RSNO) определялись как соединения, трансформирующиеся в ДНКЖ/SH под воздействием закисного железа и тиолов и приобретающие их свойства. Нитрит (NO_2^-) и нетиолатные нитрозосоединения (RNNO), практически, не продуцируют ДНКЖ/SH в нейтральной среде и сохраняют ингибирующие способности при последовательном добавлении закисного железа, глутатиона, ловушки NO и хелатора железа. Нитрозильные комплексы железа, не содержащие тиолов ($\text{Fe}(\text{NO})_n$), определялись как соединения, приобретающие свойства (ДНКЖ/SH) после добавления глутатиона в реакционную среду [2,6]. Высокомолекулярные нитраты, способные трансформироваться в ДНКЖ (RNO_3), определялись как соединения, приобретающие ингибирующие свойства ДНКЖ/SH под воздействием закисного железа и глутатиона [2,6]. Для определения общего пула нитросоединений использовалась их способность восстанавливаться треххлористым ванадием до нитрозо – состояния и приобретать способность ингибировать каталазу. Метод не нуждается в какой-либо предварительной подготовке образца. Чувствительность метода – 40нМ [6]. Для контроля содержания нитрита использовался также классический метод Грисса [12].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ BIostat. Данные представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение.

Результаты

Согласно данным ферментного сенсора, в плазме крови содержатся нитрозильные комплексы железа, в концентрации около 10 микромоляр. Причем, если в крови человека присутствуют, преимущественно, соединения типа ДНКЖ/SH [11], то в крови курицы доноры NO представлены соединениями типа $\text{Fe}(\text{NO})_n$ (табл.1). Также кровь содержит ок. 190 мкМ нитрата.

После введения в кровь курицы препарата ДНКЖ/GSH, который добавлялся до расчетной концентрации 150 мкМ, повышенное содержание $\text{Fe}(\text{NO})_n$ фиксировалось в крови через 10 минут после введения, а через 20 минут его концентрация в крови нормализовалась (табл. 1). Заметим, что введенный в кровь ДНКЖ/GSH за 10 минут более чем на 90% трансформировался до $\text{Fe}(\text{NO})$ (табл.1), что, по-видимому, является следствием окисления тиоловых лигандов [2].

Добавление в кровь блокатора синтеза NO N_o-нитро-L-аргинина (НА) из расчета 2 мг/кг массы птицы способствовало снижению концентрации $\text{Fe}(\text{NO})_n$ на 50 % через 10 минут после инъекции. Причем, на 30 % снизилась и концентрация нитрата. При использовании большей дозы N_o-нитро-L-аргинина – 10 мг/кг концентрации $\text{Fe}(\text{NO})_n$ и нитрата снижались за 10 минут на 70% (табл.1). Следовательно, большая часть нитрата, находившегося в крови курицы до кормления и поения является продуктом окисления продуцируемого в организме NO. Через 20 минут концентрации $\text{Fe}(\text{NO})_n$ и нитрата восстанавливаются (табл.1). Следовательно, стабильная концентрация нитро – и нитрозосоединений в крови есть результат динамического равновесия синтеза и расхода NO, в частности, на

окисление до нитрата. При этом окисление происходит не в самой крови, поскольку в ее образцах после отбора из кровяного русла содержание нитро-

ро- и нитрозосоединений оставалось неизменным в течение, по крайней мере, нескольких часов (табл.1), а в других тканях организма.

Таблица 1

Содержание доноров NO и нитрата в крови взрослых кур (мкМ). Влияние блокатора синтеза NO N^ω-нитро-L-аргинина (НА) и экзогенно добавленного препарата ДНКЖ/GSH¹⁻³ (n=5)

Объект	ДНКЖ/SH	Fe(NO) _n	NO ₃ ⁻
Кровь (контроль)	<0,1	10,2±0,6	192,1±12,6
Через 10 мин после ввода 10 мг/кг НА	<0,1	3,07±0,3	48,4±9,0
Через 10 мин после ввода 2мг/кг НА	<0,1	5,3±0,7	137,4±12,5
Через 20 мин после ввода 2мг/кг НА	<0,1	8,1±0,5	178,8±11,0
Через 10 мин. после ввода 1мл 6,0 мМ ДНКЖ/GSH	2,2±1,2	57,9±5,7	183,8±13,3
Через 20 мин. после ввода 1мл 6,0 мМ ДНКЖ/GSH	<0,1	9,7±0,9	220,1±10,9
Через 10 мин. после кормления	<0,1	45,8±3,1	200,5±21,4
Через 1ч.	<0,1	15,9±2,8	214,1±18,5
Через 3 ч.	<0,1	12,7±2,2	207,1±14,6
Через 10 мин после кормления. 2мг/кг НА введено внутривенно за 1 минуту до кормления	<0,1	23,2±2,2	215,1±12,3
Через 0,5 ч после кормления. 1,7 мг/кг атропина введено подкожно за 1мин до кормления	<0,1	9,7±0,6	181,7±13,0

Примечания: ¹Исходно куры были лишены корма в течение 16ч.

² Концентрация NO₂⁻+RNNO, а также RSNO и RNO₂ во всех образцах <0,1 мкМ.

³ Концентрация нитро- и нитрозосоединений в отобранных пробах достоверно не изменялись в течение 3 ч.

Использование большей дозы N^ω-нитро-L-аргинина (10 мг/кг и выше) приводило к образованию гематом и гибели животного. Следовательно, синтез NO и концентрация его соединений – доноров в крови представляет жизненно необходимую, связанную, по видимому, с поддержанием тонуса гладкой мускулатуры сосудов и баланса свертывающей и антисвертывающей систем крови.

Прием корма после 16 ч. голодания сопровождается возрастанием концентрации Fe(NO)_n в плазме более чем в 3 раза. Повышенная концентрация держалась в течение нескольких часов, после чего нормализовалась (табл.1). Если стабильная концентрация нитро – и нитрозосоединений в крови есть результат динамического равновесия синтеза и расхода NO, то в данном случае имеет место интенсификация синтеза и расхода NO. НА, добавленный в кровь перед кормлением, тормозил увеличение содержания Fe(NO)_n в плазме и в содержимом duodenum. Атропин полностью снимал это увеличение, не влияя на исходный уровень Fe(NO)_n (табл.1).

Также появлялись нитрозильные комплексы железа в содержимом duodenum и в секрете pancreas, где после 16 часов голодания они отсутствовали (табл.2).

Таблица 2

Содержание доноров NO в панкреатическом секрете и содержимом duodenum взрослых (мкМ). Влияние блокатора синтеза NO N^ω-нитро-L-аргинина (НА) и экзогенно добавленного препарата ДНКЖ/GSH¹ (n=5)

Объект	Fe(NO) _n
Секрет pancreas до кормления	<0,1
Через 0,5ч.	30,2±3,8
Через 1,0ч.	13,6±2,1
Через 3,0 ч.	2,8±1,4
Содержимое duodenum до кормления	<0,1
Через 10 мин. после внутривенного ввода 2 мл 3,0 мМ ДНКЖ/GSH	58,4±10,5
Через 20 мин.	4,6±2,8
Через 10 мин. после кормления	125,7±17,4
Через 10 мин после кормления. 2мг/кг НА введено внутривенно за 1 минуту до кормления	73,2±10,8

Примечание:¹Во всех пробах содержание NO₂⁻+RNNO, RSNO, ДНКЖ/SH и RNO₂ <0,1 мкМ.

В эмбрионах птиц синтезируемый оксид азота (NO) накапливается в составе соединений – доноров NO. Окисление NO до нитрата имеет различную интенсивность в эмбрионах различных пород. Но интенсивность синтеза во всех случаях примерно одинаковая, судя по суммарному содержанию доноров NO и нитрата (табл.3). В эмбрионах некоторых пород доноры NO, накапливаются, практически, не претерпевая деструкцию. Не претерпевают ее и экзогенно добавленные соединения-доноры NO. В эмбрионах пород, где накапливается, преимущественно, нитрат – продукт окисления эндогенно синтезированного NO [13], экзогенно введенные доноры NO также окислялись до нитрата (табл.3). Блокатор NO -синтазы N^ω-нитро-L-аргинин (НА) снижал интенсивность синтеза NO, но не влиял на интенсивность его окисления. Аргинин, введенный в яйцо в концентрации на порядок большей, чем НА, полностью снимал эффект последнего. Но в то же время добавление аргинина в концентрации 300 мкМ не способствовало интенсификации синтеза NO (табл.3).

Таблица 3

Содержание доноров NO и нитрата в гомогенатах птичьих эмбрионов (мкМ) на пятые сутки инкубации. Влияние блокатора синтеза NO N^ω-нитро-L-аргинина (НА) и экзогенно добавленного препарата ДНКЖ/GSH^{1,2}

Объект	Доноры NO	NO ₃ ⁻
Эмбрион кросса Хайсекс белый	127,5±7,1	<0,1
+ 0,3 мл 6,0 мМ р-ра НА	36,2±2,0	<0,1
+ 0,3 мл 60,0 мМ р-ра аргинина	128,1±6,8	<0,1
+ 0,3 мл 60,0 мМ р-ра аргинина + 0,3 мл 6,0 мМ р-ра НА	131,3 ±5,8	<0,1
+0,3 мл 20,0 мМ р-ра ДНКЖ/GSH	202,9±9,1	<0,1
Эмбрион кросса Росс 308	4,8±1,4	121,4 ± 7,1
+ 0,3 мл 6,0 мМ р-ра НА	4,1±1,3	42,2±3,5
+0,3 мл 20,0 мМ р-ра ДНКЖ/GSH	42,1±3,8	166,8±8,1

Примечания:¹Доноры NO представлены RSNO, Fe(NO)_n и RNO₂ в соотношении 1:10:100. ²Концентрация NO₂⁻+RNNO во всех образцах <0,1 мкМ.

Из полученных данных следует, что сами по себе соединения – доноры NO являются сравнительно стабильными соединениями и, практически, не распадаются спонтанно с высвобождением NO. Распад этих соединений определяют особенности живых тканей и прежде всего наличие физиологических мишеней NO. Нами сделано предположение, что именно наличие и состояние этих мишеней определяет интенсивность метаболизма NO. Таким образом, обеспечивается и специфичность взаимодействия и предотвращается окисление NO до нитрита и нитрозоаминов [14].

В последнее время делаются попытки клинического использования препаратов доноров NO. Так препарат “Оксаком,” содержащий ДНКЖ/GSH, эффективно купирует гипертонические кризы [15]. Но, по нашим данным, в плазме крови больных, страдающих гипертонией, содержание доноров NO не меньше, чем в плазме здоровых [2]. Однако, если стабильная концентрация нитро – и нитрозо-соединений в крови есть результат динамического равновесия синтеза и расхода NO, то одноразовая инъекция соединения – донора NO может иметь кратковременный эффект в связи с быстрым окислением NO (табл.1). Более пролонгированное действие могут иметь препараты, не сразу попадающие в кровь, либо стимулирующие синтез эндогенного NO.

Возможно, одна из функций NO в процессе пищеварения – расслабление гладкой мускулатуры протоков желез. Повышение концентрации доноров NO в крови после приема пищи полностью снимается атропином – антихолинергическим препаратом [16] (табл.2). Следовательно, это повышение обусловлено активацией парасимпатической нервной системы. Пока мы не можем ответить на вопрос, где происходит синтез доноров NO, регистрируемых в содержимом двенадцати-

перстной кишки: в ее эпителии, в пищеварительных железах, в крови. Очевидно, что повышение концентрации доноров NO в крови способствует появлению их в содержимом duodenum (табл.1, 2). Но также очевидно, что кровь содержит не только вещества, синтезируемые в ней, но и поступающие в нее из других органов и тканей.

Известно, что эмбриогенез сопровождается интенсивным синтезом оксида азота [9, 13]. Но какова физиологическая роль эмбрионального NO? Нами установлена тесная корреляция между интенсивностью окисления эмбрионального NO и постэмбриональной скоростью роста птиц. Но на эмбриональной стадии такая зависимость не прослеживается [13]. Практически, полное окисление NO до нитрата в эмбрионах бройлеров, а также тот факт, что снижение содержания доноров NO более чем на 70% никак не сказывалось на жизнеспособности эмбриона (табл.3), свидетельствует о том, что в эмбрионе соединения – доноры NO находятся в концентрации значительно превышающей его физиологические потребности. Окисление NO до нитрата в эмбрионе коррелировало с эффектами, проявлявшимися на постэмбриональной стадии.

По данным некоторых исследователей, введение в куриный эмбрион аргинина, а также доноров NO стимулировало эмбриональное и постэмбриональное развитие [9, 17]. Этот эффект рассматривается как эффект NO. Из наших данных следует, что эти соединения могут иметь эффект, обусловленный NO только в тех эмбрионах, где имеется интенсивное окисление NO до нитрата (табл.3).

Таким образом, только исходя из данных о синтезе и метаболизме эндогенного оксида азота, можно прогнозировать эффект применения активаторов и блокаторов его синтеза, а также соединений – доноров NO.

Литература/References

- Severina I., Bussygina O., Pyatakova N., Malenkova I., et al. Activation of soluble guanylate cyclase by NO donors – S-nitrosothiols, and dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands. *Nitric Oxide*. 2003;8(3):155-163.
- Titov V. Y. Mechanisms of interaction of nitric oxide (NO) and its metabolites with enzymes responsible for the physiological effects of NO. *Current Enzyme Inhibition*. 2008;4(2):73-81.
- Vanin A. EPR characterization of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as an approach to their identification in biological objects: an overview. *Cell Biochem Biophys*. 2018; 76 (1-2): 3-17.
- Baker P., Schopfer F., Sweeney S., Freeman B. Red cell membrane and plasma linoleic acid nitration products: synthesis, clinical identification, and quantitation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101(32):11577-11582.
- Gladwin M., Ognibene F., Shelhamer J., et. al. Nitric oxide transport on sickle cell hemoglobin: where does it bind? *Free Radic. Res*. 2001;35(2):175-80.
- Титов В. Ю., Петренко Ю. М., Ванин А. Ф., Степура И. И. Определение нитрита и нитрозо соединений в биосистемах калориметрическим методом. // *Биофизика*. – 2010. – Т.55. – №1 – С.95-106. [Titov V., Petrenko Y., Vanin A., Stepuro I. Detection of nitrite and nitroso compounds in chemical systems and biological liquids by the calorimetric method. *Biophysics*. 2010;55(1):77-86.]
- DiMagno M., Hao Y., Tsunoda Y., et al. Secretagogue-stimulated pancreatic secretion is differentially regulated by constitutive NOS isoforms in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2004;286(3):G428-G436.
- Li Y., Wang Y., Willems E., Willemsen H., et al. In ovo L-arginine supplementation stimulates myoblast differentiation but negatively affects muscle development of broiler chicken after hatching. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.(Berl.)* 2016;100 (1):167–177.
- Cazzato D., Assi E., Moscheni C., et al. Nitric oxide drives embryonic myogenesis in chicken through the upregulation of myogenic differentiation factors. *Exp. Cell Res*. 2014;320 (2):269-80.
- Titov V., Osipov A. Nitrite and Nitroso Compounds can serve as Specific Catalase Inhibitors. *Redox Rep*. 2017;22(2):91-97.
- Vertiprakhov V., Egorov I. The Influence of Feed Intake and Myoconditioned Reflex on Exocrine Pancreatic Function in Broiler Chicks. *Open Journal of Animal Sciences*. 2016;6(4):298-303.
- Tarpey M., Wink D., Grisham M. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: *in vitro* and *in vivo* considerations. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2004;286(3):R431-R444 .
- Titov V. Y., Dolgorukova A. M., Fisinin V. I., et al. The role of nitric oxide (NO) in the body growth rate of birds. *World Poultry Science Journal*. 2018;74(4):675-686.
- Долгорукова А. М., Титов В. Ю., Петров В. А., и др. Механизм специфических эмбриональных эффектов оксида азота. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2018. – Т. 165. – №5 – С. 577-582. [Dolgorukova A. M., Titov V. Y., Petrov V. A., et al. Mechanisms of Specific Embryonic Effects of Nitrogen Oxide. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(5):635-639]
- Гостеев А. Ю., Зорин А. В., Родненков О. В., и др. Гемодинамические эффекты синтетического аналога эндогенных донаторов оксида азота (II) - препарата динитрозильных комплексов железа у больных артериальной гипертонией с неосложненными гипертоническими кризами. // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т.86. – №9 – С. 49-55. [Gosteyev A. Y., Zorin A. V., Rodnenkov O. V., et al. Hemodynamic effects of a synthetic analogue of endogenous nitric oxide (II) donors - a preparation of dinitrosyl iron complexes in

- patients with arterial hypertension with uncomplicated hypertonic crises. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(9):49-55. (in Russ.)]
16. Титов В. Ю., Вертипрахов В. Г., Ушаков А. С., и др. Роль оксида азота во внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы кур. // *Российская сельскохозяйственная наука*. – 2018. – Т.44. – №5 – С.57-60. [Titov V. Y., Vertiprakhov V. G., Ushakov A. S., et al. The Role of Nitric Oxide in the Exocrine Pancreatic Function in Chicken. *Russian Agricultural Sciences*. 2018;44(5):559-562]
17. Long J., Lira V., Soltow Q., et al. Arginine supplementation induces myoblast fusion via augmentation of nitric oxide production. *J Muscle Res Cell Motil*. 2006;27(8):577-584.

Сведения об авторах

Титов Владимир Юрьевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биофизики Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета имени Н.И. Пирогова; Москва, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

E-mail: vtitov43@yandex.ru, тел. 8-905-572-97-90.

Долгорукова Анна Михайловна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Всероссийского научно-исследовательского и технологического института птицеводства, г. Сергиев Посад Московской области.

141311, Сергиев Посад Московской области, ул. Птицегоградская, 11

Тел. 8(496)547-70-70, 8(903)163-08-46. E-mail: anna.dolg@mail.ru

Вертипрахов Владимир Георгиевич - доктор биологических наук, главный научный сотрудник Всероссийского научно-исследовательского и технологического института птицеводства, г. Сергиев Посад Московской области.

141311, Сергиев Посад Московской области, ул. Птицегоградская, 11

Тел. 8(496)547-70-70, 8(915)492-63-63. E-mail: vertiprakhov63@mail.ru

Косенко Олег Васильевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Всероссийского научно-исследовательского и технологического института птицеводства, г. Сергиев Посад Московской области.

141311, Сергиев Посад Московской области, ул. Птицегоградская, 11

Тел. 8(496)547-70-70, 8(985)190-11-10. E-mail: oleg_kosenko@list.ru

Осипов Анатолий Николаевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биофизики Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва.

Москва, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

Тел.8(495)434-44-74, 8(916)591-17-80. E-mail: anosipov@yahoo.com

Олешкевич Анна Анатольевна – доктор биологических наук, профессор кафедры информационных технологий, математики и физики Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина, г. Москва.

109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23а

Тел: 8(916)390-19-44. E-mail: kaffizmgavmib@mail.ru

Кочиш Иван Иванович – академик РАН, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, проректор академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина.

109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23а

Тел: 8(495)377-91-17. E-mail: prorector@mgavm.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Талаквдзе В.¹, Которашвили А.², Ленце М.³

МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЭФФЕКТ ОЗОНОТЕРАПИИ

¹Университетская больница им. Г. Жвания, Тбилиси, Грузия

²Геномный Центр Лаборатории им.Р. Г. Лугара при Национальном Центре по контролю за заболеваемостью (NCDC-CPHR), Тбилиси, Грузия

³Университет Бонна, Германия

Talakvadze V.¹, Kotorashvili A.², Lentse M.³

MULTYRESISTANCE OF NOSOCOMIAL INFECTION AND OZONOTHERAPY EFFECT

¹University Hospital G. Zhvania, Tbilisi, Georgia

² Genomic Center of the Laboratory named after R. G. Lugar at the National Center for Disease Control (NCDC-CPHR), Tbilisi, Georgia

³ University of Bonn, Germany

РЕЗЮМЕ

В сообщении рассматривается целесообразность продолжения исследования применения озонотерапии при резистентных нозокомиальных инфекциях.

Ключевые слова: озонотерапия, мультирезистентность, нозокомиальные инфекции.

SUMMARY

The report considers the feasibility of continuing the study of the use of ozone therapy for resistant nosocomial infections.

Key words: ozone therapy, multidrug resistance, nosocomial infections.

Проблема мультирезистентной инфекции становится серьёзным препятствием общественного здравоохранения и дополнительной экономической нагрузкой на структуры медицинской помощи, в том числе и на отделения интенсивной терапии и реанимации. Наиболее распространёнными нозокомиальными инфекциями являются *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и семейство Enterobacteriaceae.

Озон причисляется к методам терапии, который применяют вот уже более 50 лет с большим успехом в различных областях медицины. В случае инфекции его воздействие опосредовано разрушением бактериальной стенки путём оксидации фосфолипидов и липопротеинов последней. В случае грибковой инфекции под воздействием ОЗ происходит ингибция роста клетки на различных стадиях. У вирусов ОЗ нарушает целостность вирусного капсида и, тем самым, нарушает в ходе репродукции взаимодействия вируса с клеткой.

Геномный Центр при Центре Контроля за заболеваемостью в Грузии (Genome Center at national Center for Disease Control and Public Health) является единственным учреждением в Грузии и в регионе в целом, где проводятся исследования по секвенированию генов (Next Generation Sequence platform MiSeq). Высококвалифицированные специалисты в области геномных исследований (Whole Genome Sequencing and NGS data analysis)

проводят научные работы по расшифрованию бактериальных и вирусных патогенов.

В сотрудничестве с университетской больницей им. проф. Жвания Тбилисского государственного медицинского университета данная лаборатория провела выделение генома возбудителей и анализ резистентных генов мультирезистентной, выделенной от больного интенсивной терапии, находящегося на искусственном дыхании, *Pseudomonas aeruginosa*, что происходило как до начала лечения озоном, так в процессе лечения и, соответственно, по окончанию такового. Предварительный анализ экспрессии РНК проводился независимо в обоих случаях.

Заключение

До начала лечения в образцах были обнаружены резистентные гены семейств: (gene modulating Antibiotic Efflux, RND Antibiotic Efflux, ABC Antibiotic Efflux), через неделю с начала озонотерапии было обнаружено 2 гена семейств: gene modulating Antibiotic Efflux, RND Antibiotic Efflux. Экспрессия гена семейства ABC Antibiotic Efflux была нарушена. Кроме этого, наблюдалось повышение чувствительности ко многим антибактериальным препаратам. Предварительные данные, полученные нами, свидетельствуют о целесообразности продолжения исследования применения озонотерапии при резистентных нозокомиальных инфекциях.

Сведения об авторах

Талаквдзе В. - MD PhD, Университетская больница им. Г. Жвания, Тбилиси, Грузия, talakvadzelado68@gmail.com

Talakvadze Vladimir Vladimerovich - Assistant Professor, doktor medicini. TGMU, Pediatricheskaia akademicheskaia klinika imeni G. Jvania. T'bilisi, ulica Lubliana 21. Predsedatel asociacii ozonoterapevtov Gruzii. 577466904

lado68@yandex.ru

Которашвили А. - заведующий Геномного Центра Лаборатории им. Р. Г. Лугара при Национальном Центре по контролю за заболеваемостью (NCDC-CPHR), Тбилиси, Грузия, adam.kotorashvili@gmail.com

Adam Kotorashvili - PhD, doktor biologii. National center for disease control and public health - head of genome center. M.Asatiani str. 9. - 577949190 - adam.kotorashvili@gmail.com

Лентце М. - MD, PhD, Профессор Университета Бонна, Германия

Michael Lentze - Dr. Dr. h. C. Prof. em. Pediatrics. Pediatricheskaia klinika universiteta g. Bonn- Fichterstrasse 3. Germany + 49228326057

michael.lentze@ukbonn.de

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

*Зайцев В. Я.***ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА ИЛИ ДА ЗДРАВСТВУЕТ КОММУНИЗМ
Полемические заметки**

Фирма «Медозон», г. Москва

*Vladimir Zaitsev***EVIDENCE-BASED MEDICINE OR VIVE LE COMMUNISME
Polemic Notes**

Medozon, Moscow

Преамбула

Многие теории, рекомендации, положения полезны, несут в себе здоровое начало (хотя бы то же понятие добавочной стоимости и характер её распределения), до тех пор, пока они не становятся идеологией.

Появление в этом сборнике данных заметок связано с тем, что основной аргумент непримиримых антагонистов в среде врачей озонотерапии (а таких немало) заключается в том, что терапия, в их понимании, «не доказана». Т.к. не проводились большие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). И как следствие, озонотерапии нет в европейских, тем более Северной Америки медицинских стандартах. Впрочем, к «недоказанным», т.к. не испытанным в больших, многомиллионных в долларах по стоимости РКИ, они относят и физиотерапию, и курортологию, и мн. др.

В 1980 молодые (в то время) сотрудники канадского McMaster University, специализирующиеся в мат. статистике и теории вероятности D. Sacket, B. Haynes, G. Guyatt, P. Tugwell предложили принципы РКИ. Которые стали основой Evidence-based medicine (ЕВМ). В России прижилось название Доказательная медицина (ДМ). Конечно, статистическая обработка результатов существовала в медицине и раньше. Но эти канадские математики разработали определенный дизайн таких статистических исследований.

Основные принципы таких РКИ – это, в первую очередь, рандомизация. Во-вторых, желательно, чтобы эти контролируемые исследования были «слепыми» или даже «двойными, тройными слепыми» для исключения влияния на результаты испытаний субъективной заинтересованности исследователей.

Что касается рандомизации (случайного распределения пациентов, участников исследования) в статистике она используется, когда возможно наличие каких-либо неучтенных, неизвестных переменных (факторов) влияющих на результат. А не только, что лежит на поверхности (вид, тяжесть заболевания; сопутствующие патологии, пол, воз-

раст). Но при этом на первый план выходит один из основных законов теории вероятности - Закон больших чисел. О чем, в частности, напоминают математики, критикующие ЕВМ [6]. Рандомизация при малых выборках теряет смысл.

Однако в Европе многие исследователи, в том числе и озонотерапии, задействуют эту рандомизацию даже при небольших выборках: целый ряд медицинских журналов неохотно берут к публикации клинические статьи без этого волшебного слова.

Сама по себе статистическая обработка данных нужный, полезный инструмент, которая используется практически во всех областях науки.

Но только в медицине такие усредненно-вероятностные исследования превратился в некую догму, высшую доказанность всего и вся.

Вред не в самой ЕВМ, а в том, что такой подход, её принципы начинают не просто доминировать, а полностью узурпируют мышление ярых адептов ДМ. При этом на практике патофизиологические критерии всё больше вытесняются вероятностными подходами.

На медицинских форумах все чаще звучат призывы ввести обязательный курс математической статистики в медицинские ВУЗы. Более того, соответствующие кафедры в ряде медицинских ВУЗов уже открыты. Врачи, особенно молодые, бравируют не знанием патогенеза и этиологии, а различиями статистических критерий Стьюдента, Фишера.

В тоже время нельзя не отметить, что немало специалистов, в том числе работающих в учреждениях, где в названиях фигурирует Evidence-based medicine, весьма критически, если не с сарказмом относятся к такому догматическому восприятию ЕВМ [1-7]

Так, ещё в 2002 г. в одном из самых уважаемых в мире медицинском научном журнале British Medical Journal (BMJ) был опубликован сатирический памфлет, посвященный ЕВМ [1]. ДМ характеризуется как полномасштабное религиозное движение, включая инквизиторов для тех, кто отступает от канонов, прописанных в руководствах этой религии, лечения по поваренной книге ЕВМ.

ДМ, как и другие религии, занимается агрессивной прозелитацией. Новые члены вербуются посредством многочисленных семинаров, коллоквиумов, руководств и других публикаций.

Основной постулат других критических работ связан с тем, что доминирование в современной медицине, как некой высшей «доказанности» результатов РКИ, мешают, тормозят развитие прямых, патогенетических (а не статистических) методов исследования.

В частности, эти соображения проходят красной нитью в работе [2] «Приносит ли Доказательная медицина больше пользы, чем вреда?» Доминирующее использование ЕВМ при оценке различных препаратов, является уничижительным для любых других методов, мешает действительно реальным доказательствам. И что самое важное, не способствует критическому мышлению врача. Автор приходит к выводу, что в связи с этим ДМ может приносить больше вреда, чем пользы. Причем автор является профессором клинической эпидемиологии.

В развитии такой идеологии заинтересована, в первую очередь, фарминдустрия, в которой крутится львиная часть средств медицины.

Финансировать большие РКИ могут лишь крупные фармкомпании. А такие РКИ необходимый (за редким исключением) атрибут попадания лекарств, методик в стандарты. Да, ещё постоянные, настойчивые пояснения для врачей, что препараты, методики без таких больших статистических испытаний – не доказаны. На фармацевтическом рынке и так жесткая конкуренция.

Несколько слов о стандартах. В отличие от распространённых ранее рекомендаций, это некий нормативный документ, отклонение от которого запрещено, вплоть до уголовной ответственности.

С этим, в частности, связаны многочисленные случаи «причесывания», а то и прямых подтасовок результатов статистических клинических испытаний препаратов. Непопадание в стандарты – это миллиарды недополученной прибыли.

В работе [7] с довольно эксцентричным названием: «Доказательная медицина обречена на провал» утверждается, что настойчивое навязывание в сознание принципов и положений ЕВМ служит корпоративным интересам крупной фарминдустрии. И, вообще, несмотря на определенный положительный вклад ЕВМ, нужно признать её ограниченность. Усредненная вероятность – не научный подход. Нужно более активно развивать патогенетический подход к исследованиям, лечению.

Эту тему не обошел вниманием, казалось бы, один из главных проводников ДМ в России, в течение 10 лет президент «Общества специалистов доказательной медицины», проф. В. В. Власов в своей работе «Доказательная медицина как средство продвижения лекарственных средств» [8]

Вообще, критических работ, посвященных фарминдустрии немало. Чего только стоит книга Бен Голдакра "Вся правда о лекарствах. Мировой заговор фармкомпаний", переведенная и на русский язык [9]. К слову, Бен Голдакр (англ. Ben Michael Goldacre) — британский врач и ученый, работал в Centre for Evidence-Based Medicine Оксфордского университета.

Но вся эта критика - лишь мелкие укусы для фарминдустрии.

Бизнес есть бизнес, и кто платит деньги, тот заказывает музыку.

Любопытный факт – в США на лоббирование крупные фармпроизводители тратят больше средств, чем фирмы производители вооружения.

Вернемся к теме этих заметок.

Даже, если взять за скобки возможные подтасовки, какие выводы можно делать из усредненно-вероятностных РКИ. Что вероятность получения на большой выборке пациентов терапевтического эффекта от препарата А, настолько-то процентов выше, чем от препарата В (или плацебо). Но это абсолютно не означает, что данного конкретного больного это лучший препарат выбора, да и, вообще, показан.

Если большие статистические исследования покажут, что вероятность выйти замуж у блондинок выше, среди них меньше одиноких, ещё не значит, что всем женщинам надо перекрашивать волосы в белый цвет. Что для всех такой цвет наилучший.

Но такой подход «доказательства» препаратов настолько стал привычен, узаконен, что приводит порой к совершенно парадоксальным исследованиям. К примеру, чувствительность штаммов патогенных бактерий, в частности, хламидий к различным антибиотикам оценивалась в обширных усредненно-вероятностных (РКИ) многоцентровых исследованиях. Когда существенно проще и достоверно эту чувствительность можно определять в прямых микробиологических исследованиях, как *in vitro* так и *in vivo*.

Или солидная AstraZeneca, крупный производитель статинов, инициировала масштабное эпидемиологическое исследование, стоимостью не один десяток миллионов долларов, по всем правилам ЕВМ, длительного приема статинов 17 802 практически здоровыми мужчинами и женщинами без признаков гиперхолестеринемии (!) [10]. Дескать, в качестве профилактики сердечно-сосудистых событий. Используя при этом, в качестве отправного показателя, С-реактивный белок. Абсолютно, в данном случае, неспецифического, в разы увеличивающегося при любом воспалении. При вращении ногтя на большом пальце ноги, к примеру. Более удобного маркера для получения нужного результата и увеличения продаж придумать сложно.

Вообще, в эпоху ЕВМ резко возросла мода на огромные эпидемиологические исследования. Польза от ряда которых была разве только для улучшения финансового положения исследователей.

К примеру, сколько было эпидемиологических исследований о вреде избытка в пище соли. И вдруг появляется многолетнее, обширное на более чем 8000 человек американо-израильское эпидемиологическое исследование, с прямо противоположными результатами [11]. Что смертность растет не при избытке в пище поваренной соли, а при её недостатке.

На самом деле для подавляющего большинства людей неважно насколько они любят или не любят селедочку, соленые огурцы. При нормально работающем водно-солевом гомеостазе, увеличении по

необходимости или снижении секреции гормона альдостерона и др. организм прекрасно поддерживает необходимую концентрацию ионов натрия. Растворимость в водных растворах хлорида натрия такая, что с мочой его может быть выведено значительно больше, чем человек способен съесть. И только незначительному проценту людей при каких-либо нарушениях водно-солевого баланса нужно регулировать поступление хлорида натрия с пищей.

Выводы

Будущее, в любом случае, за настоящей медицинской наукой, за патофизиологическим подходом, со всеми его механизмами и причинно-следственными связями, корреляцией (контролем) клинически результатов с соответствующими суррогатными показателями. И это будущее надо *step by step* усиленно приближать, а не отрицать. Но когда головы, в основном, забиваются усредненной вероятностью, когда основным признаком думающего врача стало: «способность к критическому анализу, правильно ли рандомизация была проведена и по тем ли статистическим стандартам обсчёт результатов проведен» - это будущее всё дальше отодвигается.

Introduction

Many theories, recommendations and stipulations are useful and sound at their core – take, for example, added value and its distribution – up until the point they become an *ideology*.

This article deals with the main argument that staunch opponents of ozone therapy (and there are quite a few of them) wield - that is, that it hasn't been “proven” effective, since no large-scale randomized controlled trials (RCTs) have been carried out. As the result, ozone therapy is nowhere to be found in European medical standards, let alone North American ones. The “not proven category” also includes physiotherapy, balneotherapy and the like, since their effect has not been tested in large-scale RCTs costing millions of dollars.

In 1980, David Sackett, Brian Haynes, Gordon Guyatt and Peter Tugwell, then-young researchers at the McMaster University in Canada specializing in mathematical statistics and probability theory, came up with the RCT principles, laying the groundwork for evidence-based medicine (EBM). In Russia, it is more commonly known as evidentiary medicine (EM). Statistical data processing as such was nothing new for medicine, but these Canadian mathematicians designed a specific pattern for this kind of statistical research.

RCTs are conducted in accordance with several basic principles. First and foremost, it's randomization. Secondly, the controlled trials should ideally be “blind” or even “double-blind” and “triple-blind” so as to prevent researchers' bias from influencing the outcome.

As for randomization (random allocation of patients taking part in the study), in statistics it's used in case there are unknown or unaccounted for variables or factors that could affect the result, not just the obvious parameters such as the type of disease and its severity,

other medical conditions, age and gender. And what comes to the fore here is one of the fundamental laws of probability theory – the law of large numbers. It is frequently invoked by mathematicians who criticize EBM [6]: with small numbers, randomization is pointless.

Yet in Europe many researchers, use randomization even with relatively small data samples, including when it comes to ozone therapy, since a number of medical journals are reluctant to publish articles without this magic word.

Statistical data processing as such is a necessary and useful tool applied in almost every scientific field out there.

But only in medicine have such studies of average probability turned into dogmatic proof of anything and everything.

It is not EBM that is harmful as such, but this approach that allows its principles not just to dominate the minds of passionate EM disciples, but to usurp them. And in real life, pathophysiological criteria are increasingly driven out by probabilistic approaches.

At specialized medical forums, we hear more and more often calls to introduce a mandatory mathematical statistics course to medical universities, and a number universities have already set up these departments. Rather than demonstrating expertise in pathogenesis and etiology, doctors, especially young ones, boast about knowing the difference between statistical methods proposed by Student and Fisher.

That said, a number of experts, even those working at organizations and facilities whose names have “evidence-based medicine” in them, are very critical if not downright sarcastic about this blind EBM worship [1-7].

Back in 2002, one of the most highly respected scientific medical journals in the world, the British Medical Journal (BMJ), published a satirical report about EBM [1]. The authors called EBM a full-blown religious movement, complete with inquisitors for those who dare defy its commandments, i.e. refuse to treat patients only in accordance with the EBM cookbook. Like any other religion, EBM proselytizes aggressively, recruiting new members at various seminars and colloquiums, as well as via guidebooks and other publications.

The main argument of other articles critical of RCTs is that RCT results becoming the dogma and ultimate proof in modern medicine hinders the development of pathogenic research methods.

For example, the article *Does evidence based medicine do more good than harm?* [2] focuses on just that. The leading role of EBM in judging the effectiveness of various drugs sidelines all the other methods and gets in the way of real proof. More importantly, it does not foster critical thinking in doctors. The author – a professor of clinical epidemiology, no less – concludes that all things considered, EBM could be doing more harm than good.

This kind of ideology mainly benefits the pharmaceutical industry, which is where the lion's share of all medical money is.

Only big pharmaceutical companies can afford the large-scale and extremely costly RCTs, which are a prerequisite for any drug or treatment to be included in the standards. And then there is the constant brain-

washing, when doctors are told that medicines or treatments untested via RCTs “have not been proven” effective. The competition in the pharmaceutical market is cut-throat as it is.

A few words on standards. Unlike recommendations, which were quite common in the past, standards is the kind of normative document that you cannot deviate from, because you could be risking a criminal charge.

That’s the reason for the many cases when the results of clinical trials were tweaked or even outright doctored: not getting in the standards means losing billions.

One of the works, peculiarly titled *Evidence-based medicine was bound to fail* [7], claims that the hard-selling of EBM principles serves the interests of big pharma and that despite a certain positive contribution EBM has, we need to recognize its limitations. Determining average possibility is not a scientific approach, and we should work harder on improving the pathogenesis-centered approach to research and treatment.

Even Dr. Vasily Vlasov, the main advocate of EBM in Russia and president of the Russian Society for EBM for 10 years, touched on that issue in his article *Evidentiary Medicine As A Drug Promotion Device* [8].

There are a lot of critical articles on the pharmaceutical industry. Just take Ben Goldacre's *Bad Pharma: How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients* (it was translated into Russian) [9]. A British doctor and researcher, Ben Goldacre used to work at the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford.

For the pharma industry though, all this criticism is nothing but flea bites.

Business is business, and he who pays the piper calls the tune.

Fun fact: in the US, large pharma companies spend more money on lobbying than even the arms manufacturers.

But let's get back on track.

Even possible rigging aside, what conclusions can be drawn from RCTs with their average probability? That the probability of drug A being more effective across a large group of patients is N percent higher than that of drug B (or a placebo). But that doesn't mean that this is the best or even indicated option for a particular patient.

If large-scale statistical research shows that blondes have a higher chance of getting married and that there are fewer single women among them, it does not mean that all women should dye their hair and that each of them would look better with it.

However, this approach to “proving” whether a drug is effective or not has become so widely accepted and

legitimized that sometimes it results in completely counterintuitive studies. For example, extensive averaged-probability research (with RCTs) was conducted to determine the antibiotic resistance of pathogenic bacteria strains, chlamydia in particular, even though a much easier and more reliable way to do it would be to opt for microbiological studies, both in vitro and in vivo.

Or take the respectable AstraZeneca, a large manufacturer of statins, which spent dozens of millions of dollars on an extensive fully EBM-compliant epidemiological study involving 17,802 mostly healthy men and women without any signs of hypercholesterolemia (!) taking statins over a long period of time [10]. They said it was for preventing cardiovascular events and used C-reactive protein as the key indicator, which in this case is completely meaningless, as elevated C-reactive protein level can simply be a sign of any inflammation, like with an ingrown toenail. There is hardly a marker more convenient to get the desired result and increase sales.

The EBM era saw a sharp increase in large-scale epidemiological studies, a number of which benefited only the researchers' bank accounts.

For example, there have been so many epidemiological studies on the dangers of excess salt consumption. And suddenly there came a long-term, extensive American-Israeli epidemiological study involving more than 8,000 people that claimed the exact opposite [11]: that mortality rate rises when salt consumption is too low, not too high.

In fact, for the overwhelming majority of people it makes no difference whether they indulge in pickled herring or pickled cucumbers or not. With a normally functioning water and salt homeostasis, the secretion of aldosterone regulated according to the body's needs and so on, the body is perfectly capable of maintaining the necessary concentration of sodium ions. The solubility of sodium chloride is such that with urine it can be excreted in larger quantities than a person is capable of consuming. And only a small number of people (whose water-salt balance is off) have to regulate their sodium chloride intake.

Conclusion

The future lies with the real medical science and the pathophysiological approach, with all its methods, cause-and-effect links and the correlation between clinical trials and corresponding surrogate indicators. This is the future we have to work on advancing instead of denying it. But when doctors get brainwashed with average probability, when one of the main signs of a doctor's thinking process is “the ability to critically assess and determine the correct use of randomization and statistical methods,” that future moves one step farther away from us.

Литература/References

1. Clinicians for the Restoration of Autonomous Practice (CRAP) Writing Group. EBM: unmasking the ugly truth. *BMJ* 2002;325:a1496. doi: 10.1136/bmj.a1496
2. Myriam Hunink M. G. Does evidence based medicine do more good than harm? *BMJ*. 2004; Oct 30;329(7473):1051.
3. Abhaya V. Kulkarni. The challenges of evidence-based medicine: A philosophical perspective. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2005;8(2):255–260.
4. Doherty S. Evidence-based medicine: Arguments for and against. *Emergency Medicine Australasia*. 2005; Aug;17(4):307-13.
5. Clifford G. Miller, Donald W. Miller. The Real World Failure of Evidence-Based Medicine. *The International Journal of Person Centered Medicine*. 2011;1(2):295-300.
6. Stephen Hickey D., Andrew Hickey, Leonardo A. Noriega. The failure of evidence-based medicine? // *European Journal for Person Centered Healthcare*. 2013;1(1):69-79.

7. Giovanni A. Fava. Evidence-based medicine was bound to fail: a report to Alvan Feinstein. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;84:3-7.
8. Власов В. В. Доказательная медицина как средство продвижения лекарственных средств. // *Ремедиум*. – 2007. – № 4 – С.6-13. [Vlasov V. V. Evidence-based medicine as a means of drug promotion. *Remedium*. 2007;(4):6-13. (in Russ)]
9. Goldacre B., Pharma B. How Drug Companies Misdemean Doctors and Harm Patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 May; 75(5): 1377-1379.
10. Paul M Ridker. Eleanor Danielson et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein N. *Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
11. Hillel W. Cohen, Susan M. Hailpern, Michael H. Alderman, Sodium Intake and Mortality Follow-Up in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of General Internal*. 2008;23(9):1297-1302. doi: 10.1007/s11606-008-0645-6.

Сведения об авторе

Зайцев Владимир Яковлевич – к.х.н., генеральный директор ООО фирма «Медозон», 117647 Москва, 113,-3-425, м.т. +7-925-502-29-46, e-mail: zaitsev@medozone.ru
Vladimir Y. Zaitsev, Ph.D. (Chemistry), General Director, Medozon Firm, 117 647 Moscow, 113, -3-425, mt +7 925 502-29-46, e-mail: zaitsev@medozone.ru

Конфликт интересов. Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The author of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

*Назаров Е. И.¹, Бричкин Ю. Д.², Дерюгина А. В.³, Иващенко М. Н.⁵, Бояринов Г. А.⁴,
Пичугин В. В.², Таранов Е. В.², Медведев А. П.², Макаров Е. В.², Сморгалов А. Ю.², Лодяной М. С.⁵*

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА

¹Научно-производственное предприятие «Эконика», г. Одесса, Украина

²ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Нижний Новгород, Россия

³Институт биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Нижний Новгород, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», г. Нижний Новгород, Россия

*Nazarov E. I.¹, Brichkin Y. D.², Deryugina A. V.³, Ivashchenko M. N.⁵, Boyarinov G. A.⁴,
Pichugin V. V.², Taranov E. V.², Medvedev A. P.², Makarov E. V.², Smorkalov A. Y.², Lodyanoy M. S.⁵*

BEHAVIORAL REACTIONS OF LABORATORY ANIMALS IN THE CONDITIONS OF REPRODUCTION OF THE MODEL OF CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION AGAINST THE BACKGROUND OF VARIOUS METHODS OF INTRODUCTION OF MOLECULAR HYDROGEN

¹Research and production enterprise "Ekonika", Odessa, Ukraine

²Specialized cardiac surgical clinical hospital, Nizhny Novgorod, Russia

³Institute of Biology and Biomedicine National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

⁴Privolzhsky Research Medical Universit, Nizhny Novgorod, Russia

⁵Nizhny Novgorod State Agricultural Academy, Nizhny Novgorod, Russia

РЕЗЮМЕ

Проблема алкоголизма приобретает все большую актуальность, что обусловлено повышением инвалидизации на фоне нарушения функциональной активности головного мозга и снижением качества жизни при хронической алкогольной интоксикации.

Цель исследования – оценка степени изменения поведенческих реакций экспериментальных животных в условиях модели хронической алкогольной интоксикации на фоне введения молекулярного водорода.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 48 белых крысах линии Вистар. Для моделирования хронической алкогольной интоксикации проводили ежедневно в течение 30 дней интражелудочного введения крысам 25 % раствора этанола в дозе 1,5 % от массы тела. Внутривенное введение барботированного раствора этанола крысам осуществляли ежедневно на протяжении 30 дней. Барботированную воду крысы принимали в режиме свободного поения на протяжении всего периода воспроизведения модели. Двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность исследовали в тесте «открытое поле».

Результаты. Установлено, что применение молекулярного водорода приводило к частичному восстановлению ориентировочно-исследовательского поведения и эмоциональной активности в условиях хронической алкогольной интоксикации. Выявлено, что у животных после приема барботированной воды данные показатели более приближены к уровню исследуемых параметров интактных животных, чем у животных, получавших барботированный алкоголь.

Выводы. Одним из механизмов позитивного действия молекулярного водорода является его способность к снижению окислительного стресса.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, водород, поведенческие реакции.

SUMMARY

The problem of alcoholism is becoming increasingly important, due to the increase in disability against the background of impaired functional activity of the brain and a decrease in the quality of life.

The purpose of the study is to assess the degree of change in the behavioral reactions of experimental animals in a model of chronic alcohol intoxication on the background of the introduction of molecular hydrogen.

Materials and methods. The study was performed on 50 white Wistar rats. For 30 days, the rats were injected with a 25 % ethanol solution at a dose of 1.5 % of body weight to simulate chronic alcohol intoxication. The intragastric administration of a barbed ethanol solution to rats was realized with a probe daily for 30 days. Barred water the rats were taken in free watering mode throughout the entire period of reproduction of the model. Motor and orienting-exploratory activity was investigated in the Open Field test.

Results. It has been established that the use of hydrogen led to a partial recovery of the orienting-exploratory behavior and emotional activity in conditions of chronic alcohol intoxication. It was revealed that in animals after taking barbed water, these indicators are more close to the level of the studied parameters of intact animals.

Key words: chronic alcohol intoxication, hydrogen, behavioral reactions.

Введение

Хроническая алкогольная интоксикация оказывает токсическое влияние на все внутренние органы и ткани, влияя на энергообмен, пластические

процессы, биологические мембраны, а также нейромедиаторные системы [1]. В основе токсического действия этанола лежит его способность оказывать непосредственное воздействие на биологические мембраны, что ведет к развитию окис-

лительного стресса и истощению антиоксидантных систем [2, 3]. Среди структур, особо чувствительных к токсическому действию этанола, ЦНС занимает одно из первых мест [4]. В условиях оксидативного стресса активные формы кислорода атакуют макромолекулы клеточной мембраны нейрона, что приводит к их окислительной модификации и деструкции [5]. Одно из важнейших мест в формировании признаков алкогольной интоксикации занимают нарушения функционального состояния нейромедиаторов головного мозга под влиянием этанола [6]. Причем алкоголь меняет не только синтез, высвобождение и метаболизм отдельных нейромедиаторов, но и процесс их рецепции [7]. При хроническом действии алкоголя происходит нарушение интегративной деятельности мозга, которая затрагивает и изменяет взаимоотношения дофаминергической, серотонинергической, адренергической, ГАМК-ергической, глутаматергической, холинергической и опиоидной систем [8, 9, 10]. В ряде работ показано, что дофаминергическая и серотонинергическая системы являются ключевыми для поощрения и подкрепления, вследствие чего приобретают оценочную функцию и принимают участие во всех видах поведения [11]. Перспективным является использование соединений уменьшающих токсическое действие алкоголя. Одним из возможных путей коррекции гомеостаза организма в этих условиях, по всей видимости, может являться использование антиоксидантов. Однако, при разработке эффективного антиоксиданта необходимо, чтобы антиоксидант снижал избыточный окислительный стресс, но не нарушал окислительно-восстановительный потенциал, который регулирует широкий спектр физиологических процессов [12, 13]. На сегодняшний день в литературе в качестве такого антиоксиданта представлен молекулярный водород. Молекулярный водород (H_2) является инертным газом и действует как терапевтический и профилактический антиоксидант путем избирательного снижения сильных окислителей в клетках, таких как гидроксильный радикал ($\bullet OH$) и пероксинитрит ($ONOO^-$), что определяет его цитопротекторное действие [14]. При этом работы связанные с исследованием действия водорода при алкогольной интоксикации организма на поведенческие реакции, являющиеся отражением интегративной деятельности ЦНС, в литературе не представлено.

Целью данного исследования ставилась оценка степени изменения поведенческих реакций экспериментальных животных в условиях модели хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) на фоне введения молекулярного водорода.

Материал и методы

Исследование выполнено на 48 белых крысах линии Вистар массой 180-200 г аутбредного разведения. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals» и требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Животные были ранжированы на 4 группы:

- 1-я группа — 12 интактных крыс (контроль);
- 2-я группа — 12 крыс, у которых воспроизводилась модель ХАИ;
- 3-я группа — 12 крыс с моделью ХАИ, которым вводили барбатированный алкоголь;

4-я группа — 12 крыс с моделью ХАИ на фоне поения барбатированной водой.

Модель хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) воспроизводилась путем ежедневного итражелудочного введения крысам 25 % раствора этанола в дозе 1,5 % от массы тела (из расчета 4 г 96% этанола на 1 кг массы тела) через зонд в течение тридцати суток.

Внутрижелудочное введение барбатированного раствора этанола крысам 3-й группы осуществляли также с помощью мягкого зонда ежедневно на протяжении 30-ти дней. Барбатированную воду крысы 4-й группы принимали в режиме свободного поения на протяжении всего периода воспроизведения модели.

Во время эксперимента животные находились в постоянном и идентичном пищевом и питьевом режиме, при одинаковом уровне, световом и температурном режиме, со свободным доступом к воде.

Оценку влияния ионов водорода на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активности животных проводили на 30-е сутки воспроизведения модели ХАИ в установке «открытое поле» (Open-Field LE800S; Panlab Harvard Apparatus, Испания). Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) оценивали по изменениям эмоциональной активности. При исследовании поведения животных в приборе «открытое поле» протоколировали количество выходов в центр, пересеченных квадратов, стоек, заглядываний в норки, чисток (груминг), дефекаций (болосов) и уриаций, количество остановок и их продолжительность. При обработке результатов рассчитывали следующие суммарные показатели:

- двигательная активность (ДА) (сумма количества выходов в центр и количества и продолжительности остановок животных);
- ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) (сумма количества пересеченных квадратов, вертикальных стоек, заглядываний в норки);
- эмоциональная активность (ЭА) (сумма количества и продолжительности актов груминга (чисток), сумма актов уриаций, дефекаций (болосов)).

Особенности поведения крыс в приборе «открытое поле» является прогностическим критерием состояния активности ЦНС, которое оценивали по изменениям ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП), двигательной активности и уровня эмоционального состояния животных.

Размещение животных в новой обстановке приводит к возникновению исследовательской мотивации, сопровождается формированием пассивно-защитного поведения. Характерным проявлением этого состояния считается вегетативная реакция животных в виде осуществления дефекаций (болосов) и уриаций, а также изменение уровня двигательной активности. Груминг (косметическое поведение животных) является важной характеристикой поведения крыс в приборе «открытое поле». Крысы достаточно значительную часть времени уделяют уходу за мехом и кожей, а в некоторых случаях этот процесс по продолжительности преобладает над двигательной активностью. Груминг традиционно относят к категории комфортного поведения или комфортного состояния. Но когда крысы осуществляют кратковременный груминг и его частота повышена, это свидетельствует о состоянии беспокойства животных.

Полученные данные обработаны с помощью пакетов прикладных программ BIostat (Analystsoft, США) и Microsoft Excel (Microsoft, США) с использованием методов одномерной статистики. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Достоверность различий средних определяли по t -критерию Стьюдента. Показатели животных 2-й группы (ХАИ) сравнивали с данными контрольной группы, а показатели опытных (3-й и 4-й) групп с данными 2-й группы (ХАИ). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Двигательная активность животных на фоне алкогольной интоксикации характеризовалось снижением интенсивности, и была довольно беспорядочная, вынужденная по сравнению с контролем. Крысы с ХАИ были апатичны, не совершали вертикальных стоек, и не заглядывали в норки, то есть их ориентировочно-исследовательское поведение снижалась более чем в половину от группы интактных животных. Продолжительность остановок животных 2-й группы превышала данные контроля на 357 % за счет того, что они мало передвигались по площади прибора, перебежали по квадратам, часто останавливались, почти все время в пределах одного квадрата осуществляли хаотические движения (табл.).

Акты груминга были кратковременными (количество актов превышает данные контрольной группы на 42 %) и прерывистыми (продолжительность актов груминга снизилась на 34 %). Эмоци-

ональная активность животных на фоне развития ХАИ заметно превышала контрольные данные, в значительной степени за счет увеличения уринаций (на 45 %) и дефекаций (на 109%), что указывает на то, что животные испытывали тревогу.

Полученные данные свидетельствуют, что при развитии ХАИ у крыс развиваются процессы дисбаланса активности ЦНС при стимулировании функциональной активности ВНС.

Кроме запотокопированных параметров в момент проведения исследования крысы 2-й группы (ХАИ) имели неопрятный вид, мех был загрязнен, глаза мутные. Животные чувствовали себя раздраженными, при касании реагировали агрессивно.

Животные 3-й и 4-й группы, на фоне применения обогащенных ионами водорода факторов, были более активными, их мех был гладким, глаза блестящими. У этих крыс, по сравнению с 2-й группой крыс с ХАИ, отмечалось оживление ориентировочно-исследовательского поведения – количество вертикальных стоек животных 3-й группы восстановилась до уровня контроля, а количество заглядываний в норки животных 4-й группы увеличилось на 20 % по сравнению с крысами с ХАИ.

При этом у 3-й и 4-й группы по сравнению с группой интактных животных установлено значительное снижение двигательной активности, за счет уменьшения на 47 % и 68 % количества выходов в центр площадки и повышения продолжительности остановок на 615 % и 654 % соответственно. Это обусловлено тем, что животные зна-

чительную часть опыта не передвигались по площади прибора «открытое поле», а находились в пределах одного из квадратов, занимаясь грумингом, о чем свидетельствует увеличение частоты актов груминга на 120 % и их продолжительности на 95 % у животных 3-й группы относительно контроля. У животных 4-й группы частота груминга не отличалась от данных контроля, а его продолжительность превышала контрольные показатели на 16 % (табл.).

Количество уринаций у крыс 3-й и 4-й групп значительно снизилось относительно контроля на 54 % и 36 % соответственно, что, вероятно, свидетельствует о том, что животные этих групп значительно меньше встревожены. Однако количество дефекаций, которые значительно повышены у крыс с чистой моделью ХАИ относительно контроля (109 %), у животных 3-й и 4-й групп хотя и достоверно снижалось, но не достигало уровня интактных животных.

Таким образом, действие водорода в используемых формах применения оказывало влияние на поведенческие показатели, отражающие состояние нервной системы крыс с ХАИ. В большей степени при действии водорода наблюдалось восстановление ориентировочно-исследовательского поведения и эмоциональной активности. Причем у животных 4-й группы (ХАИ + барбатированная вода) данные показатели были более приближены к уровню исследуемых параметров интактных животных, чем у животных 3-й группы (барбатированный алкоголь).

Таблица 1.

Изменение поведенческих реакций крыс с ХАИ и при действии водовода в исследуемых группах

Показатели	1-я группа, контроль		2-я группа, модель ХАИ		3-я группа, модель ХАИ (барбатированный алкоголь)		4-я группа, модель ХАИ + барбатированная вода	
	$M_1 \pm m_1$	%	$M_2 \pm m_2$	%	$M_3 \pm m_3$	%	$M_4 \pm m_4$	%
количество выходов в центр, n	1,60 ± 0,08	100	1,28 ± 0,57	80	0,86 ± 0,006*	53*	0,51 ± 0,004*	32*
количество остановок, n	2,93 ± 0,42	100	2,66 ± 0,19	90	3,50 ± 0,44	115	2,62 ± 0,28	80
продолжительность остановок, s	38,73 ± 1,62	100	174,23 ± 0,80*	457*	272,65 ± 0,55*	715*	288,74 ± 0,23*	754*
количество пересеченных квадратов, n	46,73 ± 1,83	100	24,51 ± 0,10*	52*	18,61 ± 0,11*	40*	13,93 ± 0,001*	30*
количество вертикальных стоек, n	13,73 ± 1,24	100	6,04 ± 0,003*	44*	10,45 ± 0,46	80	6,94 ± 0,006*	50*
количество заглядываний в норки, n	12,07 ± 1,13	100	5,68 ± 0,006*	47*	5,68 ± 0,81*	47*	8,18 ± 0,008*	68*
груминг, частота n	1,93 ± 0,20	100	2,75 ± 0,08*	142*	4,23 ± 0,03*	220*	2,05 ± 0,16	106
груминг, продолжительность, s	19,67 ± 0,58	100	13,14 ± 0,17*	66*	37,35 ± 0,19*	195*	22,76 ± 0,05*	116*
количество актов дефекаций, n	1,47 ± 0,04	100	3,07 ± 0,21*	209*	2,59 ± 0,22*	176*	2,78 ± 0,12*	188*
количество актов уринаций, n	10,73 ± 1,01	100	15,56 ± 0,18*	145*	4,99 ± 0,06*	46*	6,92 ± 0,05*	64*

Примечание: За 100 % приняты данные контрольной группы животных; * - достоверные изменения (p<0,05) относительно контроля (для 2-й группы) и относительно 2-й группы для животных 3-й и 4-й групп.

Обсуждение

Обсуждая механизмы действия этанола необходимо отметить его влияние на нарушение баланса про- и антиоксидантного статуса организма. Происходит алкоголь-индуцированная гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) [15]. Генез свободнорадикальных соединений связывают с работой цитохром Р-450-зависимой этанолюкисляющей системы, локализованной в мембране гладкого эндоплазматического ретикула [16]. Кроме того, в генерации АФК участвуют ксантиноксидаза и альдегидоксидаза. Показано, что одновременное блокирование ксантиноксидазы и альдегидоксидазы снижает концентрацию продуктов липопероксидации на 80 %, что свидетельствует о том, что молибден-содержащий флавоэнзим, также способен осуществлять превращение ацетальдегида с параллельной генерацией супероксидного радикала [17]. В свою очередь •ОН известен как основной триггер цепной реакции свободных радикалов [18]. Как только развивается цепная реакция на биомембранах, она продолжается и расширяется, нанося серьезный ущерб клеткам. Перекисное окисление липидов изменяет физико-химическое состояние липид-белкового матрикса мембран, что приводит к нарушению барьера проницаемости [19, 20]. Показано, что H₂ может накапливаться в липидной фазе больше, чем в водной фазе, особенно в ненасыщенных липидных областях, которые являются основной мишенью начальной цепной реакции. Таким образом, H₂ может вызывать подавление цепной реакции, которая производит перекись липидов и приводит к возникновению окислительного стресса [21]. Кроме того, окислительный стресс является значимым фактором развития хронической ишемии мозга [22]. Перекисного окисления липидов стимулируют изменения ультраструктуры мито-

хондрий нейронов и расстройства энергетического обмена, что приводит к уменьшению синтеза АТФ и нарушению функции кальциевого насоса. В результате увеличивается проницаемость клеточных мембран и ионы кальция выходят из внутриклеточных депо, вызывая деполяризацию нервных окончаний и выброс из них «возбуждающих» нейротрансмиттеров (глутамат). Глутамат активирует постсинаптические комплексы, способствуя притоку в клетку ионов натрия, что сопровождается набуханием клеток мозга вследствие интрацеллюлярной аккумуляции жидкости, деполяризации и еще большему поступлению ионов кальция через ионные каналы. Следствием перегрузки клетки кальцием является ее повреждение, обусловленное активацией фосфолипаз, протеаз и нуклеаз, ведущее к нарушению целостности клеточных мембран, фосфорилированию и синтезу белков и экспрессии генома, лизису структурных белков клетки [23, 24]. Окислительный стресс рассматривается как один из факторов в реализации механизма апоптоза клеток [19]. В свою очередь, можно предположить, что одним из механизмов позитивного действия водорода может явиться его способность к снижению окислительного стресса, что может в дальнейшем привести к реализации выявленных эффектов водорода в качестве стимулятора энергетического обмена и антиапоптотического фактора [25, 26]. В частности показано, что питьевая H₂-вода подавляет увеличение окислительного стресса и предотвращает когнитивные нарушения [27], влияла на состояние дофаминергических клеток мозга [28, 29].

Таким образом, улучшение ориентировочно-исследовательской активности животных при действии водорода в условиях хронической алкогольной интоксикации может быть опосредовано снижением окислительного стресса с последующим восстановлением метаболической активности клеток мозга.

Литература/References

1. Анохина И. П. Генетические и эпигенетические механизмы алкоголизма. // *Вопросы наркологии*. – 2010. – № 6 – С.63-82. [Anohina I. P. Geneticheskie i epigeneticheskie mekhanizmy alkogolizma. *Voprosy narkologii*. 2010;(6):63-82. (in Russ.)]
2. Сторожок С. А., Понченко Л. Ф., Филиппович Ю. Д. Изменение физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу. // *Вопросы медицинской химии*. – 2001. – Т.47. – №2 – С.198-205. [Storozhok S. A., Ponchenko L. F., Filippovich Y. D. Izmenenie fiziko-himicheskikh svoystv biologicheskikh membran pri razvitiitolerantnosti k etanolu. *Voprosy medicinskoj himii*. 2001;47(2):198-205. (in Russ.)]
3. Dong J., Sulik K. K., Chen S. Y. Nrf2-mediated transcriptional induction of antioxidant response in mouse embryos exposed to ethanol in vivo: implications for the prevention of fetal alcohol spectrum disorders. *Antioxid Redox Signal*. 2008;512:33.
4. Зиматкин С. М. *Окисление алкоголя в мозге*. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет; 2006. [Zimatkin S. M. *Okislenie alkogolya v mozge*. – Grodno: Grodnenskiy gosudarstvennyj medicinskiy universitet; 2006. (in Russ.)]
5. Гуревич К. Г., Шимановский Н. Л. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции. // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2000. – № 4 – С.16-22. [Gurevich K. G., Shimanovskij N. L. Oksid azota: biosintez, mekhanizmy dejstviya, funkcii. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2000;(4):16-22. (in Russ.)]
6. Ward R. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(2):128-135.
7. Анохина И. П. Структура и функция α2 – адренергических рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости. // *Наркология*. – 2008. – № 1 – С.22-28. [Anohina I. P. Struktura i funkciya α2 – adrenergicheskikh receptorov i ih rol' v razvitiitolerantnosti k etanolu. *Narkologiya*. 2008;(1):22-28. (in Russ.)]
8. Сиволоп Ю. П. Алкогольная болезнь мозга: типология, патогенез, подходы к лечению. // *Наркология*. – 2006. – № 1 – С.69-72. [Sivolop Y. P. Alkogol'naya bolezn' mozga: tipologiya, patogenez, podhody k lecheniyu. *Narkologiya*. 2006;(1):69-72. (in Russ.)]
9. Бородкина Л. Е. Хроническая алкоголизация и ГАМК-ергическая система. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2002. – Т.65. – № 3 – С.75-79. [Borodkina L. E. Hronicheskaya alkogolizatsiya i GAMK-ergicheskaya sistema. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002;65(3):75-79. (in Russ.)]
10. Шабанов П. Д. Активация этанолом механизмов мозгового подкрепления. // *Наркология*. – 2002. – № 6 – С.8-11. [Shabanov P. D. Aktivatsiya etanolom mekhanizmov mozgovogo podkrepleniya. *Narkologiya*. 2002;(6):8-11. (in Russ.)]
11. Daw N. D. Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Networks*. 2002;15(4-6):603-616.
12. Liu H., Colavitti R., Rovira I. I. Redox-dependent transcriptional regulation. *Circ Res*. 2005;97:967-974.
13. Brewer A. C., Mustafi S. B., Murray T. V. Reductive stress linked to small HSPs, G6PD, and Nrf2 pathways in heart disease. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18:1114-1127.
14. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007;13:688-694.

15. Dupont I., Bodenez P., Berthou F. Cytochrome P-450 2E1 activity and oxidative stress in alcoholic patients. *Alcohol and Alcoholism*. 2000;35(1):98-103.
16. Cederbaum A., Wu D., Mari M., Bai J. CYP2E1-dependent toxicity and oxidative stress in HepG2 cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2000;31:1539-1543.
17. Terao M., Kurosaki M., Saltini G. Cloning of the cDNAs coding for two novel molybdo-flavoproteins showing high similarity with aldehyde oxidase and xanthine oxidoreductase. *J. Biol. Chem.* 2000;275(39):30690-30700.
18. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med.* 2009;47:469-484.
19. Krylov V. N., Deriugina A. V., Pleskova S. N., Kalinin V. A. Apoptotic nature of erythrocyte hemolysis induced by low doses of ionizing radiation. *Biophysics*. 2015;60(1):79-84.
20. Deryugina A. V., Ivashchenko M. N., Ignatyev P. S. Electrophoretic mobility of red blood cells and micronucleus test in exfoliated buccal cells as stress intensity markers. *International Journal of Biomedicine*. 2018;8(4):347-350.
21. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840:809-817.
22. Антипенко Е. А., Дерюгина А. В., Густов А. В. Влияние неспецифической цитопротективной терапии на стрессустойчивость и компенсаторные возможности пациентов с хронической ишемией головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2015. – Т.115. – № 12 – С.74-78. [Antipenko E. A., Derugina A. V., Gustov A. V. Vliyanie nespecificheskoj citoprotektivnoj terapii na stressustojchivost' i kompensatornye vozmozhnosti pacientov s hronicheskoj ishemiiej golovnogo mozga. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*. 2015;115(12):74-78. (in Russ.)]
23. Бояринов Г. А., Дерюгина А. В., Бояринова Л. В., Соловьева О. Д., Зайцев Р. П., Мошнина Е. В., Военнов О. В., Шуმიлова А. В. Экспериментальное обоснование и результаты применения мексикора для коррекции нарушений про- и антиоксидантной систем у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой // *Журнал МедиАль*. – 2015. – Т.2. – № 16 – С.31-35 [Boyarinov G. A., Deryugina A. V., Boyarinova L. V., Solovieva O. D., Zaitsev R. R., Moshnina E. V., Voennov O. V., Shumilova A. V. Eksperimental'noe obosnovanie i rezul'taty primeneniya meksikora dlya korrekcii narushenij pro- i antioksidantnoj sistem u bol'nyh s sochetannoj torakoabdominal'noj travmoj. *Zhurnal MediAl'*. 2015;2(16):31-35. (in Russ.)]
24. Дерюгина А. В., Ивашенко М. Н., Куимов И. А. Электрофоретическая подвижность эритроцитов человека и животных при стрессе и патологии. // *Успехи современной науки и образования*. – 2016. – Т.6. – № 11 – С.150-155. [Deryugina A. V., Ivashchenko M. N., Kuimov I. A. Elektroforeticheskaya podvizhnost' eritrocitov cheloveka i zhivotnyh pri stresse i patologii. *Uspekhi sovremennoj nauki i obrazovaniya*. 2016;6(11):150-155. (in Russ.)]
25. Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. *Curr Pharm Des*. 2011;17:2241-2252.
26. Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1820:586-594.
27. Nagata K., Nakashima-Kamimura N., Mikami T. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:501-508.
28. Schapira A. H. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2008;7:97-109.
29. Fujita K., Seike T., Yutsudo N. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2009;4:7247.

Сведения об авторах

Назаров Евгений Иванович – директор Научно-производственного предприятия «Эконика», 65028, г. Одесса, Украина.

Бричкин Юрий Дмитриевич – доктор медицинских наук, доцент, врач-консультант ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», 603950, г. Нижний Новгород, Россия.

Дерюгина Анна Вячеславовна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», 603950, Нижний Новгород, Россия. derugina69@yandex.ru

Ивашенко Марина Николаевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и биохимии животных ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», 603107, Нижний Новгород, Россия.

Бояринов Геннадий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», 603950, г. Нижний Новгород, Россия.

Пичугин Владимир Викторович – доктор медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», 603950, г. Нижний Новгород, Россия.

Таранов Евгений Владимирович – врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», 603950, г. Нижний Новгород, Россия.

Медведев Александр Павлович – доктор медицинских наук, профессор, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», 603950, г. Нижний Новгород, Россия.

Макаров Евгений Владимирович – врач консультант ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», 603950, г. Нижний Новгород, Россия.

Сморкалов Андрей Юрьевич – врач консультант ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», 603950, г. Нижний Новгород, Россия.

Лодяной Михаил Сергеевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и биохимии животных ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», 603107, Нижний Новгород, Россия.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

РАЗДЕЛ II

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ

УДК:615:1

Терских Е. Д., Сычева Е. И., Корома Л. А.

ОЗОНОТЕРАПИЯ КАК ПРЕДИКТИВНАЯ МЕРА РАННИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

«Объединенный санаторий «Русь», г. Сочи

Terskih E. D., Sycheva E. I., Koroma L. A.

OZONE THERAPY AS A PREDICTIVE MEASURE OF EARLY RENAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION

United sanatorim Rus, Sochi

РЕЗЮМЕ

Снижение скорости клубочковой фильтрации является ранним диагностическим признаком ренальной дисфункции и маркером неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. В работе изучена частота встречаемости отклонений скорости клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертензией начальных стадий. Проанализирована корреляция динамики скорости клубочковой фильтрации с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Дан анализ эффективности применения внутривенной озонотерапии у 99 пациентов с артериальной гипертензией и сниженной скоростью клубочковой фильтрации в почках. Правильно подобранная гипотензивная терапия, коррекция образа жизни и питания, внутривенная озонотерапия позволили достичь увеличения скорости клубочковой фильтрации и улучшить функциональное состояние почек.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия, внутривенная озонотерапия; санаторно-курортное лечение.

ABSTRACT

Reduced glomerular filtration rate is an early diagnostic sign of renal dysfunction and a marker of adverse prognosis of cardiovascular disease. The paper studies the incidence of glomerular filtration rate deviation in patients with arterial hypertension of the initial stages. The correlation of glomerular filtration rate dynamics with other risk factors of cardiovascular diseases is analyzed. The analysis of the effectiveness of intravenous ozone therapy in 99 patients with hypertension and reduced glomerular filtration rate in the kidneys. Properly chosen anti-hypertensive therapy correction of lifestyle and nutrition, intravenous ozone therapy allowed to achieve increase glomerular filtration rate and improve renal function.

Key words: glomerular filtration rate, arterial hypertension, intravenous ozone therapy, Spa treatment.

Артериальная гипертензия остается одной из наиболее значимых проблем современной медицины, определяя высокий уровень осложнений и смертности [1]. Регулирование уровня артериального давления (АД) - сложный биологический процесс, в котором принимают участие различные органы и системы (сердечно-сосудистая, центральная нервная система, почки, эндокринные механизмы). Особую роль в этом процессе играют почки, контролирующие объем и распределение циркулирующей жидкости в организме, а также активно влияющие на тонус сосудов. Поэтому заболевания почек, как правило, существенно отражаются на контроле АД, способствуя развитию или усугублению артериальной гипертензии (АГ). С другой стороны, почки крайне чувствительны к патологии сердечно-сосудистой системы. Кардиоваскулярные заболевания системного характера и, прежде всего, АГ способствуют значительному ухудшению функции почек как важнейших органов-мишеней, приводя к ор-

ганическим изменениям, на конечной стадии которых формируется хроническая почечная недостаточность. Таким образом, между почками и контролем АД существуют тесные взаимосвязи, хорошо описанные в литературе [3]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является ранним диагностическим признаком ренальной дисфункции и маркером неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Озонотерапия с успехом применяется при лечении хронических воспалительных заболеваний мочевыделительной системы и улучшает кровоснабжение органов и систем [2]. Этот метод широко используется в санаторно-курортной практике в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Это дает основание предположить возможность и перспективность включения внутривенной терапии в комплекс лечебно-профилактических мероприятий для коррекции ренальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией.

Цели исследования: изучить частоту встречаемости отклонений СКФ у пациентов с артериальной гипертензией начальных стадий и сопоставить её с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний; изучить влияние озонотерапии на функциональное состояние почек у пациентов с артериальной гипертензией I–II стадий.

Актуальность темы обусловлена возможностью раннего выявления признаков дисфункции почек у пациентов с артериальной гипертензией I–II стадий и поиска способов коррекции этих нарушений.

В работе проведено обследование 386 пациентов с артериальной гипертензией 1-2 стадии, из них: женщины составили 185 человек (47,9 %), мужчины – 201 человек (52,1 %). В группу сравнения вошли 192 человека без артериальной гипертензии, сопоставимые с пациентами с АГ по полу, возрасту, индексу массы тела, показателям липидного спектра. Средний возраст пациентов с АГ составил 56,3±3,18 года; средний возраст лиц группы сравнения - 55,1±3,09 лет.

Из обязательных методов исследования проводились: биохимический анализ крови – креатинин, липидный профиль; общий анализ мочи; измерение АД, веса, роста, индекса массы тела. Кроме этого, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта–Гаулта. На основании этой формулы определялась стадия хронической болезни почек (ХБП) [5]. В случае подтверждения ХБП проводились дополнительные исследования, в основном биохимические анализы для выявления факторов риска.

Результаты

У пациентов с АГ и в группе сравнения проанализированы показатели скорости клубочковой фильтрации. В основной группе у пациентов выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации: средний показатель СКФ у мужчин составил - 88,1±3,12 мл/мин, у женщин - 72,7±3,89 мл/мин, что с достоверностью ($p<0,05$) отличалось от соответствующих показателей лиц без АГ: у мужчин - 103,8±3,26 мл/мин, у женщин - 91,2±3,94 мл/мин. Появление ренальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией подтверждает концепцию кардиоренальных взаимоотношений. Снижение СКФ относит пациента к категории высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и служит признаком субклинического поражения органов-мишеней. В ходе исследования удалось у наблюдаемых пациентов выявить зависимость снижения СКФ от уровня артериального давления.

Так, в подгруппе пациентов с АГ I ст. ($n=172$) снижение скорости клубочковой фильтрации выявлено у 49 человек, что составило 28,5 % случаев. В подгруппе пациентов с АГ II ст. ($n=214$) снижение скорости клубочковой фильтрации выявлено у 103 человек, что составило 48,1 % случаев. Кроме этого, определена частота снижения СКФ у больных с АГ в зависимости от индекса массы тела. Обнаружено, что в 60,5 % (92) случаев больных с АГ сниженными значениями СКФ имели избыточный вес или ожирение. Снижение показателя СКФ не зависело от пола пациентов, но несколько различалось в подгруппах лиц по возрасту: у пациентов моложе 60 лет (194) - сниженный показатель СКФ выявлен в 32,5 % случаев (63); у лиц пожилого возраста (192) - в 46,4 % случаев (89). При сопоставлении сниженного показателя СКФ с наличием или отсутствием у пациентов нарушений липидного обмена достоверной разницы в этих подгруппах не получено. Следующей задачей работы явился анализ влияния на выявленные ранние признаки дисфункции почек у лиц с артериальной гипертензией различных способов нефропротекции. Результаты исследования на СКФ позволили отобрать пациентов с артериальной гипертензией, у которых отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации ($n=152$). Эти больные вошли в основную группу ($n=99$) и группу сравнения ($n=53$). По полу в основной группе женщины составили 46 человек (46,5 %), мужчины – 53 (53,5 %); в группе сравнения: женщины составили 24 чел (45,3 %), мужчины – 29 (54,7 %). Средний возраст пациентов основной группы составил 58,1±2,38 года; средний возраст лиц группы сравнения - 56,8±2,69 год. Всем наблюдаемым пациентам назначалось традиционное санаторно-курортное лечение и гипотензивная лекарственная терапия с ренопротективными свойствами. Кроме правильно подобранной терапии, пересматривалась диета с ограничением соли, оптимальным сочетанием белков, жиров, углеводов, исключался алкоголь и курение. Больные основной группы помимо санаторно-курортного лечения получали внутривенную озонотерапию. Озонирование физиологического раствора проводилось на озонаторе фирмы «Медозон» (Москва), по 200,0 мл с концентрацией озона в жидкости 1,2–1,4 мг/л 2-3 раза в неделю (на курс-5-6 процедур). После курсового лечения в санатории у всех пациентов основной группы и группы сравнения наблюдалась положительная динамика показателя СКФ (табл. 1).

Таблица 1

Динамика скорости клубочковой фильтрации у лиц с АГ

Показатель	Основная группа (n=99чел)				Группа сравнения (n=53чел)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
СКФ(ср), мл/м	81,3±3,15	68,2±3,07	96,1±3,13*	79,7±3,22*	82,1±3,14	69,3±3,08	89,4±3,38 ^z	76,5±3,25 ^z

Примечания: * - достоверность различий между показателями с исходным показателем $p<0,05$; ^z - имеется тенденция в различии с исходным показателем.

Однако, у пациентов, получавших в комплексном санаторно-курортном лечении внутривенную озонотерапию, удалось достоверно ($p<0,05$) улучшить зна-

чения показателя СКФ: у мужчин на 18,2 %, у женщин - на 16,9 %; тогда как в результате санаторно-курортного лечения с соблюдением оптимального

питания и назначением гипотензивных препаратов с ренопротективными свойствами в группе сравнения выявлена лишь тенденция к улучшению показателей СКФ у женщин - на 8,9 % и у мужчин - на 10,4 %.

Улучшение показателя СКФ у лиц с артериальной гипертензией, как у мужчин, так и у женщин, на фоне комплексной программы лечения с применением метода внутривенной озонотерапии в условиях санатория, даже в такие короткие сроки, указывает на эффективность проведения профилактических мероприятий на ранних стадиях выявления дисфункции почек.

У наблюдаемых пациентов с АГ, исходя из общепринятой классификации хронической болезни почек, проводилось деление на подгруппы по СКФ. В основной группе в подгруппу с ХБП I стадии входило 45 (45,5 % случаев). 54 (54,5 % случаев) отнесены к ХБП II стадии. В группе сравнения в эти подгруппы входило: с ХБП I стадии – 25 (47,1 % случаев); с ХБП II стадии – 28 (52,9 % случаев). Других стадий ХБП у обследованных установлено не было. В результате лечения с применением внутривенной озонотерапии подгруппу с ХБП I стадии составили 67 человек (67,7 %), ХБП II стадии – 32 человек (32,3 %). Таким образом, после комплексного санаторно-курортного лечения с применением озонотерапии удалось перевести из ХБП II стадии в ХБП I стадии 22 человека, что соответствует 22,2 % случаев. В группе

сравнения также отмечена положительная динамика с переходом пациентов из подгруппы с ХБП II стадии в подгруппу с ХБП I стадии, но менее выраженная и составила всего 4 человека (7,6 % случаев).

Выводы

Таким образом, полученные результаты исследования подтвердили:

Необходимость включения в диагностический блок исследований у пациентов с артериальной гипертензией определения скорости клубочковой фильтрации, как раннего признака дисфункции почек.

Комплексная программа лечения в условиях санатория, отказ от вредных привычек, коррекция питания, гипотензивная нефропротективная терапия в сочетании с методом внутривенной озонотерапии позволяют улучшить скорость клубочковой фильтрации, а значит и функциональное состояние почек.

В целом, раннее выявление начальных признаков дисфункции почек и своевременные лечебно-профилактические мероприятия могут затормозить развитие и прогрессирование хронической болезни почек, снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что позволяет сохранить качество жизни, трудоспособность и социальную активность лиц с артериальной гипертензией.

Литература/References

1. Арутюнов Г. П. *Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний*. – Москва.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Arutyunov G. P. *Terapiya faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. – Moscow.: GEOTAR-Media, 2010. (in Russ.)].
2. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Москва, 2010. [Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii VNOK. Moscow, 2010. (in Russ.)].
3. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. *Hypertension*. 2007;25:1105.
4. Масленников О. В., Конторщикова К. Н. *Руководство по озонотерапии*. Н.Новгород: персизд., 2012. [Maslennikov O. V., Kontorshchikova K. N. *Rukovodstvo po ozonoterapii*. N.Novgorod: pereizd., 2012. (in Russ.)].
5. Сычева Е. И., Сафронова Н. А., Ишмуратова Т. В. Озонотерапия в санаторно-курортной практике при внутренних болезнях. // *Revista Ozonoterapia*. – 2009. – №.1. – Т.3 Suppl. – С.175-177. [Sycheva E. I., Safronova N. A., Ishmuratova T. V. *Ozonoterapiya v sanatorno-kurortnoi praktike pri vnutrennikh boleznyakh*. *Revista Ozonoterapia*. 2009;3(1):175-177. (in Russ.)].
6. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.

Сведения об авторах

Сычева Елена Ивановна – доктор медицинских наук, врач-терапевт
Т.м. +7(988) 234-74-11; e-mail: sycheva.len@yandex.ru

Терских Елена Дмитриевна – кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по медицинской части
Корома Людмила Алексеевна – заведующая терапевтическим отделением ФГБУ «Объединенный санаторий «Русь» УДПРФ
Рабочий адрес: 354008 г. Сочи ул. Политехническая, 22
Телефон рабочий: +7(862) 259-41-40;
Факс +7(862)259-42-31, e-mail: info@rus-sochi.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Терских Е. Д., Сычева Е. И., Комиссарова И. И.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗОНОТЕРАПИИ И СУХИХ УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН В САНАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

«Объединенный санаторий «Русь», г. Сочи

Terskih E. D., Sycheva E. I., Komissarova I. I.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF OZONE THERAPY AND DRY CARBON DIOXIDE BATHS IN THE SPA TREATMENT OF PATIENS WITH HYPERTENSION

United sanatorim Rus, Sochi.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительный анализ влияния внутривенной озонотерапии и сухих углекислых ванн на гемодинамику, липидный обмен, показатели свёртывающей системы у лиц с артериальной гипертензией начальных стадий. Обследовано: 146 пациентов с артериальной гипертензией I-II стадий, получавших традиционное санаторное лечение (контрольная группа=46чел); внутривенную озонотерапию в комплексе с санаторным лечением (n=52 чел) и сухие углекислые ванны с санаторным лечением (n=48 чел). Анализ клинической эффективности подтвердил перспективность включения озонотерапии и сухих углекислых ванн в программы профилактики и лечения больных артериальной гипертензией начальных стадий, выделил преобладающее влияние сухих углекислых ванн на гемодинамические показатели и более значимое влияние озонотерапии на реологические показатели крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сухие углекислые ванны, внутривенная озонотерапия, санаторно-курортное лечение.

SUMMARY

The aim of the study: is a comparative analysis of the effect of intravenous ozone therapy and dry carbon dioxide baths on hemodynamics, lipid metabolism and coagulation system in persons with hypertension of the initial stages. Surveyed: 146 patients with hypertension, who received traditional Spa treatment (control group=46per.), intravenous ozone therapy in the complex of sanatorium therapy (n=52 per.) and carbon dioxide baths in the complex sanatorium treatment (n=48per.). The analysis of clinical efficacy confirmed the prospects of including ozone therapy and dry carbon dioxide baths in the program of prevention and treatment of patients with arterial hypertension of the initial stages, isolated in the predominant effect of dry carbon dioxide baths on hemodynamic parameters and a more significant effect of ozone therapy on blood rheology.

Key words: arterial hypertension, dry carbon dioxide baths, intravenous ozone therapy, Spa treatment.

В настоящее время в России 25-30 % населения страдают артериальной гипертензией (АГ), являющейся основной причиной сосудистых поражений головного мозга, включая инсульты, и одним из факторов риска ишемической болезни сердца [1].

Достижения в борьбе с болезнями системы кровообращения изменили средства и методы лечения, а также представления об этих нозологических формах, продемонстрировав возможность их эффективной профилактики, в том числе первичной и на популяционном уровне [8]. Большое значение в системе терапевтических мероприятий, проводимых при АГ, имеют немедикаментозные методы профилактики, лечения и реабилитации: соблюдение режима труда и отдыха, отказ от вредных привычек (курение, алкоголь), рациональное питание и физические нагрузки, климатотерапия, физиолечение, бальнеотерапия и другие [2]. На современном этапе санаторно-курортного лечения из подобных факторов в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями физиологическое обоснование и широкое практическое применение нашли озонотерапия и карбокситерапия [5-7].

Целью нашей работы явился сравнительный анализ влияния озонотерапии и сухих углекислых

ванн на гемодинамику, липидный обмен, показатели свёртывающей системы у лиц с артериальной гипертензией начальных стадий.

Для решения задач настоящего исследования проведено обследование 146 пациентов с артериальной гипертензией I-II стадий в возрасте от 30 до 50 лет, из них: женщины составили 69 чел (47,3 %), мужчины – 77 чел (52,7 %). Под наблюдением находились преимущественно лица трудоспособного возраста со средним возрастом $42,3 \pm 2,01$ года, с длительностью заболевания или возникновением симптоматики с давностью до 3 лет (78,8 %). Исходя из цели исследования, пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты, получавшие озонотерапию в комплексе санаторно-курортного лечения, составили первую группу (n=52 чел); пациенты, получавшие сухие углекислые ванны с традиционным комплексом СКЛ, составили вторую группу (n=48 чел). Третью группу (контрольную) составили пациенты, получавшие только традиционное санаторное лечение (n=46 чел).

Основными компонентами санаторно-курортного лечения являлись диетотерапия, климатотерапия, бальнеотерапия, физиолечение [4].

Озонотерапия проводилась в виде внутривенного введения озонированного физиологического раствора, полученного на медицинском озонаторе фирмы «Медозон» (г. Москва). Курс озонотерапии состоял из 4-5 капельниц по 200,0 мл с концентрацией озона в жидкости 1,2–1,6 мг/л; 3 раза в неделю.

Углекислый газ применяли в виде сухих углекислых ванн (СУВ), модель 0.20-3, Unbescheiden Baden-Baden, Германия. Дозирование ванн осуществлялось по следующим параметрам: давление двуокиси углерода - 0,5Бр, температура - 28-32°C, продолжительность 15 минут, через день, на курс от 4 до 5 процедур.

Для объективизации полученных данных было проведено клиничко-лабораторно-инструментальное обследование до и после лечения. Оно включало в себя следующие данные: клинические жалобы пациентов до и после лечения; анализ параметров центральной гемодинамики путем оценки артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиографического исследования (ЭКГ); анализ показателей липидного обмена и свёртывающей системы крови.

Все пациенты переносили лечение хорошо и к его окончанию отмечали исчезновение или существенное ослабление выраженности предъявляемых жалоб (таблица 1).

Таблица 1

Динамика клинических проявлений у больных артериальной гипертензией в процессе реабилитации

Жалобы	I.Озонотерапия (n=52 чел)			II.CO ₂ ванны (n=48 чел)			III.Контроль (n=46 чел)		
	до	после	динамика	до	после	динамика	до	после	динамика
Кардиалгии	16 чел	9 чел	- 43,7%**	15 чел	11 чел	- 26,7%*	13 чел	11 чел	- 15,4% ^z
Тахикардия	23 чел	18 чел	- 21,8% ^z	22 чел	15 чел	- 31,8%*	20 чел	16 чел	- 20,0% ^z
Цефалгии, головокружения	41 чел	17 чел	- 58,5%**	38 чел	21 чел	- 44,7%*	37 чел	27 чел	- 23,0% ^z
Повышенные цифры АД (≥140/90 мм. рт.ст)	49 чел	28 чел	-42,9%*	47 чел	23 чел	-51,1%**	44 чел	37 чел	- 15,9% ^z
Повышенная утомляемость	46 чел	17 чел	- 63,0%**	44 чел	16 чел	- 63,6%**	43 чел	21 чел	- 56,2%**

Примечания: *, ** - достоверность различий с исходным показателем, соответственно, p<0,05, p<0,01; ^z- имеется тенденция в различии с исходным показателем.

Анализ гемодинамических показателей до и после лечения продемонстрировал явное преимущество сочетанного применения СКЛ с озонотерапией или сухими углекислыми ваннами, а в сравнительном плане - выявил превалирующее влияние углекислого газа перед озонотерапией на параметры АД и ЧСС. Сухие углекислые ванны достоверно снизили частоту сердечных сокращений (на 17,3 %), цифры среднего систолического давления (на 15,7 %); также выявлена тенденция к снижению среднего диастолического давления (на 9,3 %). Особенно важным представляется положительное влияние углекислого газа не только на систолическое, но и диастолическое давление. Это связано с улучшением нейро-гуморальной регуляции тонуса и реактивности сосудов и обусловлено ваготоническим и вазодилатационным эффектами действия углекислого газа [6]. При применении медицинского озона в комплексном санаторно-курортном лечении наметилась лишь тенденция к стабилизации гемодинамических показателей у лиц с артериальной гипертензией. Возможно, отсутствие достоверной положительной динамики связано с укороченными курсами СКЛ, практически заменившими полноценные курсы санаторного лечения. В контрольной группе разница гемодинамических показателей до и после лечения была незначительной.

Прогноз у больных АГ зависит как от степени повышения артериального давления, так и от других сопутствующих факторов риска и ассоциированных клинических так и от других сопутствующих факторов риска и ассоциированных клинических состояний [3].

В патогенезе АГ немаловажную роль играют нарушения липидного обмена, что необходимо

учитывать при лечении данной патологии. В работе проанализированы результаты липидограмм пациентов с дислипидемией. Достоверная динамика показателей липидного профиля наблюдалась только в I группе пациентов. Так, под влиянием озона достоверно снижался средний уровень общего холестерина на 13,7 %, наметилась тенденция к снижению уровня триглицеридов на 10,7 %. Кроме того, у пациентов этой же группы наметилась тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности и к снижению количества липопротеидов низкой и очень низкой плотности. После лечения с применением сухих углекислых ванн выявлена лишь тенденция к снижению показателей общего холестерина. В контрольной группе достоверной разницы результатов не получено.

Одним из важнейших звеньев патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний является повышение агрегации тромбоцитов с появлением микроагрегатов в разветвлениях коронарных артерий и нарушение динамического равновесия в системе свёртывания крови и фибринолиза с тенденцией к гиперкоагуляции крови. Всё это может приводить к образованию тромбов, суживающих, либо закрывающих, просвет артерий, обуславливая нарушения кровообращения. Динамика показателей свёртывающей системы проанализирована у 47 пациентов с выявленными изменениями коагулограммы. Так имело место достоверное повышение до нормальных показателей исходно сниженного АЧТВ с 24,1±0,55 сек до 29,9±0,48 сек (на 24,1 %), снижение повышенного уровня фибриногена с 4,28±0,46 г/л до 3,48±0,37 г/л (на 18,7 %). Полученные результаты свидетельствовали о позитивном влиянии озонотерапии на основные звенья гемостаза с умеренным гипокоагуляционным эф-

фектом, что приводило к улучшению реологических свойств у лиц с их нарушением. После СУВ и традиционного СКЛ изменения коагулограммы не имели достоверной разницы исходных и полученных после курсового лечения показателей.

В ходе исследования была проведена сравнительная оценка эффективности применения внутривенной озонотерапии и сухих углекислых ванн в

комплексе с санаторным лечением у пациентов с артериальной гипертензией I-II стадий (табл.2).

Улучшение клинического состояния пациентов отмечено во всех группах лиц, но с разной степенью выраженности. Лучшие показатели отмечались в группах, где в комплекс с санаторным лечением входили процедуры озонотерапии и сухие углекислые ванны.

Таблица 2

Сравнительная эффективность методов лечения пациентов с артериальной гипертензией

Эффективность	I. Озонотерапия (n=52 чел)	II. CO ₂ ванны (n=48 чел)	III. Контроль (n=46 чел)
«улучшение»	37 чел (71,2%)	36 чел (75,0%)	24 чел (52,3%)
«удовлетворительная»	13 чел (25,0%)	9 чел (18,8%)	18 чел (39,1%)
«без перемен»	2 чел (3,8%)	3 чел (2,6%)	4 чел (8,6%)

Выводы: сухие углекислые ванны оказывают гипотензивное действие на лиц с артериальной гипертензией и умеренное антисклеротическое действие на пациентов с дислипидемией.

Озонотерапия оказывает более существенное влияние на показатели липидного обмена и свёртывающую систему крови, в меньшей степени влияя на гемодинамические показатели.

Анализ клинической эффективности продемонстрировал преимущество включения озонотерапии и сухих углекислых ванн в традиционные лечебно-профилактические программы на санаторном этапе у пациентов с артериальной гипертензией I-II стадий, а в сравнительном плане - выявил незначительный приоритет влияния сухих углекислых

ванн на гемодинамические показатели в сравнении с озонотерапией и ведущий метаболический эффект внутривенной озонотерапии за счет липидкорректирующего и умеренного гипокоагуляционного действия, приводящих к улучшению реологических свойств крови и снижающих риск развития атерогенных изменений в организме.

Применение медицинского озона и углекислого газа в виде сухих углекислых ванн, представляет интерес для использования в комплексном санаторно-курортном лечении пациентов с артериальной гипертензией начальных стадий с целью повышения эффективности программ первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература/References

1. Арутюнов Г. П. Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Arutyunov G. P. Terapiya faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (in Russ.).]
2. Чазова И. Е. Аналитический Вестник «Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями». – 2015. – №44 (597). – С.4-9. [Chazova I. E. Analiticheskii Vestnik «Ob aktual'nykh problemakh bor'by s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami». 2015, 44(597):4-9. (in Russ.).]
3. Князева Т. А., Бадтиева В. А. Физиобальнеотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. [Knyazeva T. A., Badtieva V. A. Fiziobal'neoterapiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy. – Moscow: «MEDpress-inform», 2008. (in Russ.).]
4. Маслеников О. В., Контрорщикова К. Н. Руководство по озонотерапии. – Н.Новгород: переизд., 2012. [Maslennikov O. V., Kontorshchikova K. N. Rukovodstvo po ozonoterapii. – N.Novgorod: pereizd., 2012. (in Russ.).]
5. Сорокина Е. И. Сухие углекислые ванны в лечении и профилактике. – Москва, 2004. [Sorokina E. I. Sukhie uglekislye vannы v lechenii i profilaktike. – Moscow, 2004. (in Russ.).]
6. Сычева Е. И., Полякова А. В. //Европейский медицинский журнал. – 2014. – Т.3. – №1.- – С.29-42. [Sycheva E. I., Polyakova A. V. //Evropeiskii meditsinskii zhurnal. 2014;3(1):29-42. (in Russ.).]
7. Макарова И. Н. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Makarova I. N. Reabilitatsiya pri zabolevaniyakh serdechno-sosudistoi sistemy. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (in Russ.).]
8. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. // Под ред. Кобалава Ж. Д., Котовской Ю. В., Моисеева В. С. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Arterial'naya gipertoniya. Klyuchi k diagnostike i lecheniyu. // Ed by Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Moiseev V. S. – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (in Russ.).]

Сведения об авторах

Сычева Елена Ивановна – доктор медицинских наук, врач-терапевт ФГБУ «Объединенный санаторий «Русь» УДПРФ
Телефон мобильный: +7(988) 234-74-11; e-mail: sy4eva.len@yandex.ru
Тел. рабочий: +7(862) 259-41-40; факс +7(862)259-42-31; e-mail: info@rus-sochi.ru

Терских Елена Дмитриевна – кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по медицинской части ФГБУ «Объединенный санаторий «Русь» УДПРФ

Комиссарова Инга Ивановна – кардиолог ФГБУ «Объединенный санаторий «Русь» УДПРФ; 354008 г. Сочи ул. Политехническая, 22

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Масленников О. В., Ведунова М. В., Грибкова И. А.

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Maslennikov O. V., Vedunova M. V., Gribkova I. A.

APPLICATION OF OZONOTHERAPY IN DISEASES ASSOCIATED WITH ATHEROSCLEROSIS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volga Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

РЕЗЮМЕ

В работе представлены материалы по применению озонотерапии у 154 больных ИБС, 102 больных СД, 84 больных ГБ, которым проводились процедуры общего воздействия в виде внутривенного введения озонированного физраствора, большой или малой аутогемотерапии, ректальных инсуффляций озонкислородных смесей. Изучались данные клинической симптоматики, общепринятые показатели липидного обмена. Характеристика изменений гемостаза оценивалась по сдвигам АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Динамика показателей оксида азота исследовалась на основании изменений его стабильных метаболитов – нитратов и нитритов крови. О состоянии эндогенной интоксикации судили по сдвигам молекул средней массы в крови.

Ключевые слова: озонотерапия, атеросклероз, липидный обмен, эндогенная интоксикация.

SUMMARY

The efficacy and mechanisms of action of ozone therapy in ischemic heart disease, hypertension and diabetes were studied. It was examined 154 patients with ischemic heart disease, 102 patients with diabetes, 84 patients with hypertension who had the intravenous injection of ozonated saline, major or minor autohemotherapy, rectal ozone-oxygen mixtures insufflate. We studied the data of clinical symptoms, common indicators of lipid metabolism, hemostasis, the concentration of metabolites of nitric oxide (nitrates, nitrites) of blood. On the state of endogenous intoxication was judged by the changes of average weight molecules in blood. Thus, the studies have been shown that ozone therapy in diseases associated with atherosclerosis, has divers actions and a positive clinical effect.

Key words: ozone therapy, atherosclerosis, lipid metabolism, endogenous intoxication.

Целью работы явилось изучение эффективности и механизмов воздействия озонотерапии при заболеваниях, обусловленных и связанных с атеросклерозом, которые являются самыми распространенными в мире и остаются основной причиной смерти. Речь идет об ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ) и сахарном диабете (СД).

ИБС является прямым следствием атеросклеротического поражения коронарных сосудов. ГБ и атеросклероз развиваются содружественно, сложно переплетаются патогенетически, взаимно отягощают друг друга, приводят к сходным сердечно-сосудистым осложнениям. СД способствует не только возникновению микроангиопатий, но и ускоренному развитию атеросклероза с поражением крупных и средних артерий. ИБС, являющаяся одним из проявлений диабетической макроангиопатии встречается в 3 раза чаще, чем у больных без сахарного диабета.

Результаты и обсуждение

В наших предыдущих работах продемонстрирована высокая эффективность озонотерапии в отношении клинических проявлений рассматриваемых болезней. На материале больных ИБС показано, что хорошие результаты лечения (ликвидация

более 50 % симптомов) были достигнуты у 91 % пациентов. Аналогичные результаты были получены в группе больных СД – у 90 % больных 1 типа и 88 % - 2 типа. Положительные показатели разной степени выраженности установлены у всех больных ГБ, которым применялась озонотерапия (1).

Несмотря на определенные различия в патогенезе развития атеросклероза этих заболеваний основными его звеньями являются нарушения липидного обмена, активация перекисного окисления липидов, сдвиги реологических свойств крови, воздействие на эндотелий сосудов.

В соответствии с нашими и литературными данными, озонотерапия характеризуется мощными системными эффектами. Они выражаются в активации транспорта кислорода, оптимизации работы митохондриальной цепи дыхания, вазодилатации артериол и посткапиллярных венул, улучшении реологии и микроциркуляции (2,3,4).

При изучении динамики показателей липидного обмена было установлено, что у больных ИБС после курса озонотерапии наблюдалось снижение уровня общего холестерина во всех случаях, где он был изначально повышен (68 % больных) в среднем на 10 %. У больных ГБ это снижение составило 5 %. У пациентов с СД – 9 %. Снижение уровня липопротеидов низкой плотности составило соот-

ветственно: 12,5 %, 9,6 %, 8 %. Динамика триглицеридов также выражалась в их снижении: у больных ИБС на 22 %, больных ГБ – на 24 %, больных СД на – 17 %. Коэффициент атерогенности у больных с ИБС и ГБ низился на 12 %, у больных с СД на 18 %. Т.е. полученные результаты свидетельствуют об отчетливом гиполипидемическом воздействии озонотерапии на все группы исследуемых больных.

Для заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, характерными являются нарушения реологии крови. В наших наблюдениях до лечения отмечалось значительное повышение одного из основных показателей гемостаза – агрегации тромбоцитов. После курса озонотерапии у всех пациентов наблюдалась положительная динамика. Это выражалось в снижении АДФ-индуцированной агрегации у всех групп больных. У больных ИБС с 13,37 % до 7,28 %, у больных ГБ с 15,8 % до 6,42 %, у больных СД с 14,3 % до 7,76 %.

Значимой оказалась динамика показателей стабильных метаболитов оксида азота – нитратов и нитритов. У больных ИБС уровень нитратов в крови до лечения находился на низком уровне и составлял в среднем 14,78 мкмоль/л. После курса озонотерапии наблюдалось его повышение до 21,86 мкмоль/л.

У 40% больных ГБ уровень нитратов исходно оказался повышенным – 30,95 мкмоль/л. В этой группе лечение озоном привело к снижению показателя до 23,51 мкмоль/л. У 60% пациентов ГБ до лечения наблюдались низкие значения нитратов – 14,05. Применение озонотерапии привело к их увеличению до 21,26 мкмоль/л.

Для СД характерным оказалось повышение нитратов у всех больных, которое составляло 30,99 мкмоль/л. После озонотерапии их количество снизилось до 22,54 мкмоль/л.

Схожими оказались изменения показателей нитритов крови. У больных ИБС применение озонотерапии привело к их повышению с 18,09 до 27,8 мкмоль/л.

Больные с ГБ по показателю уровня нитритов разделились на 2 группы. В одной (40% пациентов) он оказался повышенным – 37,48 мкмоль/л и после курса озонотерапии наблюдалось его сни-

жение до 24,32 мкмоль/л. У другой группы (60% больных) сниженный показатель после лечения повысился с 14,52 до 24,4 мкмоль/л.

По динамике показателей нитритов больные с СД также разделились на 2 группы. У 80 % пациентов их исходный уровень был повышен, применение озонотерапии снизило его с 35,52 до 24,83 мкмоль/л. У остальных 20 % больных исходно сниженный уровень после лечения повысился с 12,85 до 25,14 мкмоль/л.

Уровню оксида азота при сердечно-сосудистых заболеваниях придается большое значение, характеризуя его как релаксирующий эндотелиальный и антиагрегантный фактор. Повышение оксида азота расценивается как способствующее вазодилатации. Однако в последних работах показано, что при ряде патологий оксид азота в больших количествах вырабатывается макрофагами и отображает уровень эндогенной интоксикации и воспаления (5). Различные исходные уровни метаболитов оксида азота у больных с ГБ и СД следует, по видимому, связывать с наличием разной степени эндотоксикоза. Но наиболее существенным следует признать факт разнонаправленного нормализующего действия озонотерапии на содержание метаболитов оксида азота в крови, повышающего или снижающего его в зависимости от первоначальных цифр. Это подчеркивает значение дезинтоксикационного механизма озонотерапии, выравнивающего показатели, способствующего выходу на вазодилатирующий уровень.

Подтверждением выше изложенному является изучение количества молекул средней массы в крови, как известного показателя эндогенной интоксикации. Во всех группах больных он оказался исходно повышенным, а использование озонотерапии приводило к снижению при ИБС на 17 %, при ГБ - на 18 %, при СД - на 16 % в плазме крови и соответственно - на 17 %, 18 % и 16 % в эритроцитах.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что озонотерапия при заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом, оказывает многоплановое действие, обеспечивающее положительный клинический эффект.

Литература/References

1. Перетягин С. П. Механизмы лечебного действия озона при гипоксии. / Всероссийская научно-практическая конференция «Озон в биологии и медицине»; Июнь 25-26, 1992; Н. Новгород. [Peretyagin S. P. Mekhanizmy lechebnogo deystviya ozona pri gipoksii. (Conference proceedings) Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Ozon v biologii i meditsine»; 1992 Iyun' 6-8; N. Novgorod. (in Russ.)]
2. Быков А. Т., Конторщикова К. Н., Сычева Е. И. Влияние озона на биохимические показатели крови у больных ишемической болезнью сердца. / Всероссийская научно-практическая конференция «Озон и методы эфферентной терапии в медицине»; Декабрь 6-8, 2000; Н. Новгород. [Bykov A. T., Kontorshchikova K. N., Sycheva Ye. I. Vliyaniye ozona na biokhimicheskiye pokazateli krovi u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa. (Conference proceedings) Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Ozon v biologii i meditsine»; 2000 Dekabr' 6-8; N. Novgorod. (in Russ.)]
3. Масленников О. В., Конторщикова К. Н., Шахов Б. Е. *Руководство по озонотерапии. Пособие.* – Н. Новгород: Вектор-Тис; 2012. [Maslennikov O. V., Kontorshchikova K. N., Shakhov B. Ye. *Rukovodstvo po ozonoterapii. Posobiye.* N. Novgorod: Vektor-Tis; 2012. (in Russ.)]
4. Змызгова А. В., Максимов В. А. *Клинические аспекты озонотерапии.* – Москва; 2003. [Zmyzgovaya A. V., Maksimov V. A. *Klinicheskiye aspekty ozonoterapii.* Moscow; 2003. (in Russ.)]
5. Окрут И. Е. Экспериментальное изучение дозозависимого эффекта озона на уровень оксида озота цельной крови. // *Общая реаниматология.* – 2006. – Том II. – №4/1 – С.208-210. [Okрут I. Ye. Eksperimental'noye izucheniye dozozavisimogo effekta ozona na uroven' oksida ozota tsel'noy krovi. *Obshchaya reanimatologiya.* 2006;II(4/1):208-210. (in Russ.)]

Сведения об авторах

Масленников Олег Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рабочий адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 – E-mail: info@ozonmed.ru

Ведунова Мария Валерьевна – доктор биологических наук, доцент. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рабочий адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 E-mail: MVedunova@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Чернеховская Н. Е.¹, Андреев В. Г.¹, Поваляев А. В.¹, Волова А. В.¹, Вараксин М. В.²

ИНТРАГАСТРАЛЬНАЯ ОЗОНОТЕРАПИЯ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
²филиал №5 ФГБОУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Москва, Россия

Chernekhovskaya N. E.¹, Andreev V. G.¹, Povalaev A. V.¹, Volova A. V.¹, Varaxsin M. V.²

INTRAGASTRIC OZONE THERAPY: SHORT-TERM AND LONG-TERM OUTCOMES FOR TREATMENT OF GASTRODUODENAL ULCERS

¹Federal State Budgetary Educational “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
²Federal State Budgetary Institution «Main Military Clinical Hospital N.N.Burdenko» Branch №5, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

На кафедре эндоскопии РМАНПО на базе эндоскопического отделения больницы им. С.П.Боткина и в эндоскопическом отделении ГВКГ им. Н. Н. Бурденко проведено лечение 1408 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет с пептическими гастродуоденальными язвами. Степень обсемененности слизистой оболочки Hp оценивалась как выраженная у всех больных. Во время гастродуоденоскопии на язву наносили 5 мл масла «Озонид». Традиционная терапия проводилась без антибактериальных препаратов. Озонотерапия позволила добиться раннего и стойкого обезболивающего эффекта в 100 % случаев (после 1-2 сеансов лечебных ЭГДС), улучшения аппетита, исчезновения диспептических явлений. Первые признаки эпителизации появились уже после первой лечебной процедуры: язва становилась более плоской за счет уменьшения воспаления и развития сочных грануляций. После 3-6 сеансов язвы полностью эпителизовались с образованием нежного рубца. К моменту заживления язв Hp определялся лишь у 35 пациентов (2,5 %) в незначительном количестве. Период ремиссии длится у 94,6 – 95,2 % пациентов от 3 до 10 лет.

Ключевые слова: пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, озонотерапия.

SUMMARY

1408 patients with peptic ulcer were treated at the endoscopic unit of the S.P.Botkin hospital under the Department Endoscopy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education and under the Department Endoscopy of Hospital N.N.Burdenko. The cases were new and old (up to 78 years). Helicobacter pylori (Hp) dissemination was regarded to be significant in all patients. In time gastro-duodenoscopy, 5 ml of ozonide oil was applied. Conventional therapy was performed without antibacterial remedy. Ozone therapy are allowed to obtain early and firm effect in 100 % cases (after 1-2 seances of medical EGDS), improvement of appetite, disappearance of dyspepsia. The first indications of ulcers healing were appeared already after earliest procedure: ulcer has been getting flat at the expence of lowering inflammation and increasing succulence granulations. After 3-6 seances ulcers were closed up in all patients. In all patients the ulcers epithelized to form a delicate scar. Hp was found in any quantity in 35 patients (2,5 %). A prolonged remission is from 3 to 10 years in 94,6 – 95,2 % patients.

Key words: peptic gastric and duodenal ulcers, ozone therapy.

Введение

Фармакотерапия язвенной болезни направлена на подавление кислотно-пептической агрессии желудочного сока, эрадикацию *Helicobacter pylori* (HP) и повышение защитных возможностей слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [9]. В настоящее время все чаще проявляется интерес к немедикаментозным методам лечения, которые могут заменить или существенным образом ограничить потребность в лекарственных препаратах и при этом способствовать регуляции нарушенного гомеостаза, улучшению функционального состояния различных органов и систем, активации защитных сил организма. Учитывая вышеизложенное, группой врачей-эндоскопистов под руководством профессора Н. Е. Чернеховской, в середине 90-х годов были проведены исследования по изучению возможностей озонотерапии в лечении язвенной болезни, и был получен патент на изобретение [7]. Озонотерапия – лечебное применение озона, получившее зна-

чительное распространение как в нашей стране, так и за рубежом [1,4,6,8]. Основные физико-химические свойства озона подробно рассмотрены в монографии С. Д. Разумовского и Г. Е. Зайкова [5]. Действие озона на органические соединения в водной среде может протекать тремя путями: непосредственное окисление с потерей атома кислорода; присоединение атома кислорода к окисляемому веществу; каталитическое воздействие, увеличивающее окислительную роль кислорода. В основе бактерицидного и стимулирующего действия озона лежат указанные выше процессы. Под влиянием озона происходят изменения физического и структурного состояния мембран, что связано с окислительной деструкцией липидов и белков [2,3]. Отмечается повышение резистентности эритроцитов и возрастание их деформабельности, что способствует оптимизации микроциркуляции [10].

Материал и методы

За период с 2008 по 2018 год на кафедре эндоскопии РМАНПО на базе эндоскопического отделения больницы им. С. П. Боткина обследовано

довано и проведено лечение 1408 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Мужчин было 1141, женщин – 267 в возрасте от 18 до 78 лет. Средний возраст составил 46,6 лет. Язвы желудка диагностированы у 495 больных. Язвы локализовались на передней стенке, на малой и большой кривизне антрального отдела желудка, имели размеры от 0,7 до 2,5 см в диаметре, контуры их были четкие, а дно гладкое, покрытое желтым фибринозным налетом. Во всех случаях из краев язв желудка брали биопсию для исключения изъязвившегося рака. Язвы луковицы двенадцатиперстной кишки выявлены у 913 пациентов. Язвы локализовались на передней стенке луковицы у 483 больных, на задней стенке – у 221, на верхней стенке – у 146, в области основания луковицы – у 63 пациентов. Язвы имели размеры от 0,5 до 2,0 см в диаметре, дно их было довольно глубокое, покрыто фибринозным налетом. Слизистая оболочка вокруг язв гиперемирована, отечна. У всех больных язвенный анамнез колебался от 5 до 20 лет, обострения заболевания пациенты отмечали ежегодно 2–3 раза в год, а при цитологическом исследовании биопсийного материала выявлены Нр в значительном количестве (+++).

Показанием к проведению озонотерапии у больных с гастродуоденальными язвами являлся выраженный болевой синдром при длительно нерубцующихся язвах, Нр в значительном количестве (+++). На фоне традиционной противоязвенной терапии (но без антибактериальных препаратов) применили масло «Озонид», выпускаемое фирмой «Медозон». Масло «Озонид» апробировано, проведено через Фармакологический комитет МЗ РФ и успешно используется с 1993 г. различными медицинскими учреждениями РФ в дерматологии, гинекологии, урологии, стоматологии, хирургии и т.д. Группа сравнения (50 пациентов) была рандомизирована по возрасту, полу, продолжительности заболевания, частоте обострений, локализации и размерам язвенного дефекта. Пациенты этой группы получали традиционную противоязвенную терапию. Озонированное масло предварительно подогревали под струей горячей воды до получения жидкой консистенции. Во время эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) через биопсийный канал эндоскопа проводили полихлорвиниловый катетер, который выводили на 2–3 см из канала и подводили к язве. К наружному концу катетера подсоединяли шприц с 5 мл масла «Озонид», которое наносили на язву. Лечебные процедуры повторяли через день в количестве от 3 до 6 на курс лечения.

Результаты

В процессе местного лечения маслом «Озонид» наблюдался ранний и стойкий обезболивающий эффект в 100 % случаев (после 1–2 сеансов лечебных ЭГДС), улучшение аппетита, исчезновение диспептических явлений. Первые признаки эпителизации язвы появились уже после первой лечебной процедуры: язва становилась более плоской за счет уменьшения воспаления и развития сочных грануляций. После 3–6 сеансов язвы полностью эпителизовались у всех пациентов. В среднем процесс эпителизации язв антрального отдела желудка длился $10 \pm 0,3$ суток, язв луковицы двенадцатиперстной кишки – $8 \pm 0,6$ суток, при этом большинство больных получали лечение амбулаторно. Возникший на месте язвы рубец – нежный, эластичный, незначительно деформирующий стенку органа. После лечения Нр определялся лишь у 35 пациентов (2,5 %) в незначительном количестве (+). В группе сравнения язвы антрального отдела желудка эпителизовались в сроки $20 \pm 0,2$ суток, язвы луковицы двенадцатиперстной кишки – в сроки $17 \pm 0,4$ суток. При сравнении полученных данных выявлено статистически достоверное ($p < 0,5$) преимущество действия масла «Озонид» на скорость эпителизации язв ан-

трального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.

На основании клинико-эндоскопических данных, полученных в результате динамического наблюдения за больными, результаты лечения были разделены на хорошие, удовлетворительные и плохие. К хорошим результатам относили те случаи, когда к моменту обследования имелась стойкая ремиссия заболевания: больной не предъявлял жалоб и считал себя практически здоровым. При контрольной ЭГДС не было признаков язвенного дефекта или обострения воспаления слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. К удовлетворительным результатам отнесены те случаи, когда у больного имело место обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, но с резко выраженной симптоматикой. При эндоскопическом исследовании отсутствовал язвенный дефект слизистой, однако были видны признаки бульбиты. Неудовлетворительными считали те результаты, когда при эндоскопическом исследовании диагностировали язвенный дефект.

Через 1 год хорошие результаты имели место у 1346 (95,6 %) больных, удовлетворительные – у 54 (3,8 %), неудовлетворительные – у 8 (0,6 %) пациентов. Через 3 года рецидив заболевания имел место у 11 (0,8 %) больных, через 5 лет – у 17 (1,2 %) пациентов, тогда как хорошие результаты оставались стабильными на протяжении этого срока и колебались в пределах 94,6 – 95,2 %. Через 10 лет повторно удалось осмотреть 628 больных, которые получали лечение интрагастральным введением масла «Озонид». При этом у 14 (2,2 %) пациентов были выявлены язвы в луковице двенадцатиперстной кишки. На фоне лечения маслом «Озонид» язвы полностью эпителизовались.

Обсуждение и выводы

При местном использовании масла «Озонид» удается одновременно защищать область язвы от повреждающего действия кислотно-пептического фактора желудочного сока, подавлять хеликобактерную флору, стимулировать репаративную способность гастродуоденальных тканей. Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения показал, что проведение местного эндоскопического лечения маслом «Озонид» не только эффективно устраняет клинические симптомы заболевания, способствует эрадикации Нр и ускоряет процесс рубцевания язвенного дефекта, но и является средством профилактики рецидивов. При интрагастральном введении масла «Озонид» нет необходимости назначать антибактериальную терапию, что значительно уменьшает стоимость лечения и позволяет избежать нежелательных побочных эффектов.

Литература/References

1. Ефименко Н. А., Чернеховская Н. Е. *Озонотерапия в хирургической клинике*. – М.: Полимаг; 2001. [Yefimenko N. A., Chernekhovskaya N. E. *Ozone therapy in a surgical clinic*. Moscow: Polymag; 2001. (in Russ)]
2. Идов И. Э. Аспекты применения озона в медицине. // *Анестезиология и реаниматология*. – 1997. – №1. – С. 90-93. [Idov I. E. Aspects of the use of ozone in medicine. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 1997;(1):90-93. (in Russ)]
3. Конторщикова К. Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии. // *Озонотерапия в клинической медицине*. – М.:1995. [Kontorschikova K. N. Biochemical basis of the effectiveness of ozone therapy. *Ozone therapy in clinical medicine*. Moscow; 1995. (in Russ)]
4. Максимов В. А., Чернышев А. Л., Каратаев С. Д. *Озонотерапия*. – М.: 1998. [Maksimov V. A., Chernyshev A. L., Karataev S. D. *Ozone therapy*. – Moscow; 1998. (in Russ)]
5. Разумовский С. Д., Зайков Г. Е. *Озон и его реакция с органическими соединениями*. – М.: Наука; 1974. [Razumovskiy S. D., Zaikov G. E. *Ozone and its reaction with organic compounds*. – Moscow: Science; 1974. (in Russ)]
6. Чернеховская Н. Е., Мумладзе Р. Б., Сельцовский А. П. и др. Интрагастральная озонотерапия язвенной болезни желудка и

- двенадцатиперстной кишки. // *Анналы хирургии*. – 1999. – № 6 – С.115–119. [Chernekhovskaya N. E., Mumladze R. B., Seltsovsky A. P. et al. Intraastral ozone therapy of gastric ulcer and duodenum. *Annals of Surgery*. 1999.(6):115–119. (in Russ)]
7. Патент РФ на изобретение № 2147877/ 27.04.2000. Чернеховская Н. Е., Мумладзе Р. Б., Андреев В. Г. Способ лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки. [Patent RUS № 2147877/ 04.27.2000. Chernekhovskaya N. E., Mumladze R. B., Andreev V. G. A method for the treatment of gastric ulcers and duodenal ulcers. (in Russ)]
 8. Чернеховская Н. Е., Андреев В. Г., Вараксин М. В. и др. Озонотерапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью. / 1-я Украинско-русская научно-практическая конференция "Озон в биологии и медицине"; Апрель 26-30, 2003; Одесса. [Chernekhovskaya N. E., Andreev V. G., Varaksin M. V. Ozonotherapy in the complex treatment of patients with peptic ulcer. (Conference proceedings) 1-st Ukrainian-Russian scientific-practical conference "Ozone in biology and medicine"; 2003 April 26-30; Odessa.]
 9. Чернеховская Н. Е., Андреев В. Г., Черепянцев Д. П. и др. *Лечебная эзофагогастродуоденоскопия*. – М.: МЕДпресс-информ; 2009. [Chernekhovskaya N. E., Andreev V. G., Cherepyantsev D. P. et al. *Therapeutic esophagogastroduodenoscopy*. – Moscow: MEDpress-inform; 2009. (in Russ)]
 10. Чернеховская Н. Е., Шишло В. К., Поваляев А. В. *Коррекция микроциркуляции в клинической практике*. – М.: БИНОМ; 2013. [Chernekhovskaya N. E., Shishlo V. K., Povalyaev A. V. *Correction of microcirculation in clinical practice*. Moscow: BINOM; 2013. (in Russ)]

Сведения об авторах

Чернеховская Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндоскопии. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» министерства здравоохранения Российской Федерации. 125993, Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1. М.Т. +7-903-250-01-41.

E-mail: chernekhovskaya@mail.ru

Андреев Владимир Георгиевич – доктор медицинских наук, директор, ООО «Алина», 461742, Оренбургская обл., город Абдулино, район Абдулинский, улица Советская, 1 +7-909-600-54-45, E-mail: v.andreev.doc@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Лапшина О. В.¹, Густов А. В.¹, Конторщикова К. Н.^{1,2}, Баранова А. В.²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЗОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

¹Нижегородская государственная медицинская академия

²Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского

Lapshina O. V.¹, Gustov A. V.¹, Kontorshchikova K. N.^{1,2}, Baranova A. V.²

THE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy

² Nizhny Novgorod State University named after Lobachevsky

РЕЗЮМЕ

Миастения – тяжелое заболевание, приводящая к инвалидизации пациентов и частым летальным исходам, что определяет высокую актуальность поиска патогенетически обоснованных методов повышения эффективности лечения этой патологии. Активация свободнорадикального окисления является важным звеном патогенеза ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе миастении гравис. В работе представлено исследование окислительного гомеостаза у 20 пациентов с миастенией. Продемонстрировано изменение окислительного гомеостаза у пациентов с миастенией по сравнению с нормой. Обнаружено положительное влияние озонотерапии на процессы свободнорадикального окисления, что позволяет считать озонотерапию патогенетически обоснованным методом лечения миастении.

Ключевые слова: озон, миастения, озонотерапия и антиоксидантная активность.

SUMMARY

Myasthenia gravis is a serious illness leading to disability of patients and frequent deaths, which has led to the high relevance in the search for pathogenetical methods to increase the efficiency of treatment of this pathology. The activation of free radical oxidation is an important link in the pathogenesis of several autoimmune diseases, including myasthenia gravis. In the study of oxidative homeostasis in 20 patients with myasthenia gravis, there were changes of oxidative homeostasis in patients as compared with healthy volunteers. There were analyzed dynamics of indicators of oxidation processes and antioxidant activity when included in the therapeutic complex of ozone therapy. There was a positive influence of ozone therapy on the processes of free radical oxidation, which makes ozone therapy pathogenetically substantiated method of treatment of myasthenia gravis.

Key words: ozone, myasthenia, oxidation processes and antioxidant activity.

Миастения – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи вследствие образования аутоантител к различным аутоантигенным эпитопам периферического нейромышечного аппарата, клинически проявляющееся слабостью и патологической мышечной утомляемостью [1,3,9]. Тяжесть заболевания, приводящая к инвалидизации пациентов, и частота летальных исходов определяют высокую актуальность поиска наиболее эффективных методов лечения этой патологии.

Важным звеном в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в том числе миастении гравис, является активация свободнорадикального окисления [5]. Активация перекисного окисления липидов в значительной степени усугубляет течение заболевания [2,10].

Озонотерапия – один из немедикаментозных методов лечения, использующийся в различных областях медицины: терапии, хирургии, акушерстве и гинекологии, дерматологии, косметологии, стоматологии, неврологии, гастроэнтерологии и других [7]. Несмотря на высокую реакционную способность, установлено селективное действие озона на органические молекулы, содержащие двойные связи, в основном на полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липидного бислоя клеточных мембран и липопротеидов плазмы кро-

ви с образованием промежуточных продуктов – озонидов [1,4, 6,7,8,9].

Целью представленного исследования – изучение показателей процессов свободнорадикального окисления у пациентов с миастенией до и после озонотерапии.

Материал и методы

Анализ показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови проведен у 20 пациентов с миастенией в генерализованной форме. Среди пациентов было 6 мужчин, 14 женщин. Средний возраст составил 48,4 лет (от 29 до 77 лет). Все пациенты получали стандартное лечение, включавшее пульс-терапию дексаметазоном, антихолинэстеразные препараты, препараты калия, калийсберегающие диуретики. Пациенты первой группы (10 человек) получали только стандартную терапию. Пациенты второй группы (10 человек) на фоне стандартной терапии получали внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора (ОФР) в количестве 6 процедур через день с концентрацией озона 0,5 мг/л. Больные из первой и второй групп были сопоставимы по возрасту, полу и клинической картине заболевания. Группу сравнения составили здоровые добровольцы (14 человек), сопоставимые с пациентами по возрастно-половым характеристикам. Активность свободнорадикального окисления оценивали методом индуцированной железом и перекисью водорода биохемилуминесценции (БХЛ) до и после лечения в сравнении с показателями у здоровых добровольцев. Для регистрации биохемилуминесценции использовали аппарат биохемилуминометр (БХЛ-07), сопряженный с компьютером IBMPC/AT в диалоговом режиме. Анализировали следующие параметры: индекс I_{max} (мВ) – максимальная интенсивность свечения, характеризующая потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальному окислению; индекс S (мВ) – светосумма хемилуминесценции за 30 секунд – величина, соответствующая обрыву цепи свободнорадикального окисления, и поэтому обратно пропорциональная антиоксидантной активности сыворотки крови, $tg(-2\alpha)$ – показатель антиоксидантной системы защиты, характеризующий скорость ее восстановления,

индекс Z – отношение индексов S/I_{max} , характеризующий уровень антиоксидантной защиты. Определение уровня продуктов перекисного окисления липидов (первичных - диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и конечных – оснований Шиффа (ОШ) проводили методом Волчегорского И. А. (1989). Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета программ Statistika.

Результаты

При исследовании окислительных процессов у пациентов с миастенией до лечения обнаруживалось значительное повышение показателей индуцированной БХЛ по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев. Так, I_{max} была повышена в 7,1 раза, $tg(-2\alpha)$ – в 7,9 раза, что указывало на значительную активацию процессов свободнорадикального окисления у пациентов с миастенией (табл. 1). Во второй группе больных, получавших наряду со стандартным лечением озонированный физиологический раствор, значения I_{max} , S, $tg(-2\alpha)$ после лечения значимо снижались, а значения Z увеличивались, что указывало на повышение антиоксидантной активности крови под действием озона. У больных данной группы отмечалось сни-

жение активности свободнорадикальных процессов, что проявлялось односторонней тенденцией к уменьшению продуктов ПОЛ. У больных из первой группы подобной динамики показателей окислительных процессов не отмечено. Таким образом, выявленное повышение показателей индуцированной биохимиллюминесценции и уровня продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови больных миастенией свидетельствует о нарушении процессов свободнорадикального окисления, сопровождающихся снижением работы и скорости восстановления антиоксидантной системы защиты, повышением продукции свободных радикалов, а также накоплением первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов. Это подтверждает значимость окислительного стресса в патогенезе заболевания. Включение в терапевтический комплекс озонированного физиологического раствора является патогенетически обоснованным, поскольку способствует восстановлению окислительного гомеостаза.

Таблица 1

Показатели окислительного стресса сыворотки крови больных миастенией по сравнению с нормой (здоровые добровольцы)

Показатели	Пациенты с миастенией	Здоровые добровольцы	Уровень достоверности различий p
I_{max} , мВ	386,8±62,3	54,4±2,5 ¹²³	p=0,023
S, мВ	1666,2±223,1	233,4±9,7 ¹²³	p=0,042
Z	4,7±0,3	4,5±0,2	p=0,028
$tg(-2\alpha)$	184,5±32,2	23,3±1,5 ¹²³	p=0,032
ДК, отн. ед.	0,2632±0,0029	0,2268±0,0126 ¹³	p=0,035
ТК, отн. ед.	0,2600±0,0114	0,2383±0,0274 ¹	p=0,041
ОШ, отн. ед.	58,2046±5,6970	31,8513±1,3673 ¹²	p=0,025
ОШ, (ДК+ТК)	108,7250±8,7136	73,4842±4,4201 ¹²	p=0,022

Таблица 2

Показатели окислительного стресса сыворотки крови больных миастенией до и после лечения

Показатели	Первая группа (стандартная терапия)	Вторая группа (стандартная терапия + ОФР)	Уровень достоверности различий p
I_{max} , мВ	354,1±98,5	154,3±47,4 ¹	p=0,026
S, мВ	1523,7±396,2	836,8±301,6 ¹	p=0,032
Z	5,0±0,3	5,4±0,4	p=0,031
$tg(-2\alpha)$	168,2±49,2	62,8±20,0 ¹	p=0,045
ДК, отн. ед.	0,257±0,007	0,264±0,001	p=0,017
ТК, отн. ед.	0,244±0,020	0,245±0,011	p=0,022
ОШ, отн. ед.	67,302±13,272	45,969±7,972	p=0,028
ОШ/(ДК+ТК)	136,209±26,046	88,777±13,945	p=0,025

Литература/References

- Алекберов Д. Г., Потанин В. П., Белопухов В. М. Биологические механизмы озонотерапии и эффективность его применения в медицине. // *Пермский медицинский журнал*. – 2007. – Т.14. – №4 – С.138-141. [Alekberev D. G., Potanin V. P., Belopukhov V. M. Biological mechanisms of ozone therapy and the effectiveness of its use in medicine. *Perm Medical Journal*. 2007;14(4):138-141 (in Russ.)]
- Васильева Е. М., Баканов М. И. Биохимические изменения при неврологической патологии. // *Биомедицинская химия*. – №6 – С.581-602. [Vasil'yeva Ye. M., Bakanov M. I. Biochemical changes in neurological pathology. *Biomedical chemistry*. (6): 581-602. (in Russ.)]
- Конькова Д. Ю. История исследования миастении: от описания симптомов до изучения патогенеза. // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2015. – №1 – С. 103-107. [Kon'kova D. Yu. The history of the study of myasthenia gravis: from the description of the symptoms of the study of pathogenesis. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2015(1):103-107. (in Russ.)]
- Куликов А. Г. Озонотерапия – эффективный физический метод лечения и реабилитации. // *Медиаль*. – 2013. – №4 (9). – С. 8-9. [Kulikov A. G. Ozone therapy is an effective physical method of treatment and rehabilitation. *Medial'*. 2013;4 (9):8-9. (in Russ.)]
- Лобзин С. В., Чухловина М. Л., Руденко Д. И., Косачев В. Д. Способ прогнозирования осложнений тимэктомии у больных миастенией. // *Иммунология*. – 1981. – №3. – С.55-58. [Lobzin S. V., Chukhlovina M. L., Rudenko D. I., Kosachev V. D. A method for predicting the complications of thymectomy in patients with myasthenia. *Immunology*. 1981.(3):55-58 (in Russ.)]
- Малахов В. А., Джанелидзе Т. Т. Озонотерапия в неврологии // *Международный неврологический журнал*. – 2008. – №2. – С.152-159. [Malakhov V. A., Janelidze T. T. Ozone therapy in neurology. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2008;(2):152-159 (in Russ.)]
- Масленников О. В., Конторщикова К. Н. *Практическая озонотерапия. Пособие*. – Нижний Новгород: Вектор-ТиС, 2003. [Maslennikov O. V., Kontorshchikova K. N. *Prakticheskaya ozonoterapiya: Posobiye*. Nizhniy Novgorod: Vektor-TiS; 2003. (in Russ.)]
- Миненков А. А., Филимонов Р. М., Покровский В. И. и др. *Основные принципы и тактика озонотерапии. Пособие для врачей*. – М.; 2001. [Minenkov A. A., Filimonov R. M., Pokrovskiy V. I. et

- al. *Osnovnyye printsipy i taktika ozonoterapii: Posobiye dlya vrachey*. Moscow; 2001 (in Russ.)]
9. Санадзе А. Г. *Миастения и миастенические синдромы*. — М.: ЛитТерра 2012 [Sanadze A. G. *Miasteniya i miastenicheskiye sindromy*. — Moscow: LitTerra; 2012. (in Russ.)]
10. Di Dalmazi G., Hirshberg J., Lyle D., et al. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Autoimmunity Highlights*; 7(1). Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13317-016-0083-0#artide-dates-history>

Сведения об авторах

Лапшина Ольга Валерьевна – врач-невролог 1 неврологического отделения, заочный аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии; тел. +7-908-232-11-31; e-mail: olga-med@list.ru

Густов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии; тел. +7-910-873-93-57; e-mail: gustovava@mail.ru

Контовошикова Клавдия Николаевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Нижегородской государственной медицинской академии; тел. +7-903-055-71-99; e-mail: kontclin@mail.ru, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Нижегородская обл., Россия, 603005,

Баранова Алина Владимировна – Институт биологии и биомедицины; тел. +7-960-180-16-73; e-mail: divitty@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Винник Ю. С., Якимов С. В., Тяхтева Н. М., Якимов И. С.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГАЗООБРАЗНОГО ОЗОНА В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Vinnik Yu. S., Yakimov S. V., Tyukhteva N. M., Yakimov I. S.

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF GAS OZONE IN THE TREATMENT OF ADVANCED PERITONITIS

Krasnoyarsk State Medical University prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Одним из перспективных методов озонотерапии является применение газообразного озона в высоких концентрациях. В статье представлены результаты эксперимента на крысах линии "Wistar". После моделирования распространенного перитонита в 1-й группе производилось лечение традиционным способом, во 2-й группе - газообразным озоном. Традиционное лечение заключалось в том, что в брюшную полость в послеоперационном периоде вводился 1% раствор диоксида. Озонотерапия включала в себя обработку брюшной полости после операции озонкислородной смесью с концентрацией озона 80 мг/л. Сравнивали функциональную активность клеток крови, селезенки, печени и перитонеальной жидкости с помощью хемиллюминесцентных реакций с люминолом. Лучшие результаты получены при применении озонотерапии. Полученные данные явились основанием для клинических исследований. Обработка брюшной полости озонкислородной смесью позволила снизить количество осложнений и летальность у больных с распространенным перитонитом.

Ключевые слова: озонотерапия, озон-кислородная смесь в высокой концентрации, перитонит, хемиллюминесценция.

SUMMARY

One of the promising methods of ozone therapy is the use of gaseous ozone in high concentrations. The article presents the results of an experiment on Wistar rats. After modeling of peritonitis in the 1st group, treatment was carried out in the traditional way, in the 2nd group - with gaseous ozone. The traditional treatment was that a 1% dioxidine solution was injected into the abdominal cavity in the postoperative period. Ozone therapy included treatment of the abdominal cavity after surgery with an ozone-oxygen mixture with an ozone concentration of 80 mg/l. The functional activity of blood cells, spleen, liver and peritoneal fluid was compared using chemiluminescent reactions with luminol. The best results are obtained with the use of ozone therapy. The data obtained were the basis for clinical studies. Treatment of the abdominal cavity with an ozone-oxygen mixture allowed reducing the number of complications and mortality in patients with advanced peritonitis.

Keywords: ozone therapy, ozone-oxygen mixture in high concentration, peritonitis, chemiluminescence.

Введение

В последнее время в различных областях медицины все более широко применяется метод озонотерапии [1]. Использование озона в хирургии повышает эффективность и качество лечения больных хирургического профиля [2]. Бактерицидный и бактериостатический эффекты озона позволяют добиваться значимых результатов в лечении такого грозного заболевания, как распространенный перитонит. Следует также отметить, что с появлением высокотехнологичных мобильных озонаторов возрастает возможность применения озона в рутинной практике различных лечебных учреждений [3].

Цель нашего исследования заключалась в обосновании эффективности применения газообразного озона высокой концентрации при распространенном перитоните у экспериментальных животных и у больных в клинике.

Материалы и методы

Экспериментальная часть работы проводилась на крысах линии "Wistar" со средней массой тела $210,0 \pm 35,0$ г. Все животные были разделены на 3 группы: 1 группа – интактные животные (n=30). Во 2 группе, включающей 30 крыс линии "Wistar", проводилось моделирование распространенного перитонита. В послеоперационном периоде в брюшную полость ежедневно однократно вводилось 3 ml 1% раствора диоксида. В 3-й группе (n=30) моделировался распространенный пери-

тонит, в послеоперационном периоде в брюшную полость ежедневно вводилось 3 ml озонкислородной смеси с концентрацией озона 80 мг/л.

Модель перитонита выполнялась следующим образом: после обработки операционного поля 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина, осуществлялась нижнесрединная лапаротомия, накладывалась лигатура на купол слепой кишки, туда же вводилось 2 ml хлористого кальция. Операционная рана послойно ушивалась.

Все оперативные вмешательства проводились под общей анестезией. Для наркоза использовали препарат «Золетил 100» по общепринятой схеме: 0,4 мг на 100 г. тела животного внутримышечно.

С целью сравнения групп была проведена оценка параметров окислительного стресса в ходе хемиллюминесцентных реакций с люминолом. Оценка проводилась по функциональной активности клеток крови и клеток различных органов животных, генерирующих активные формы кислорода (АФК). Для анализа брались: цельная кровь, селезенка, печень и перитонеальная жидкость. Окислительные реакции регистрировали в течение 90 мин. при температуре $+37^\circ\text{C}$ - на аппаратном комплексе «Хемиллюминиметр CL 3604 ПЭВМ».

Для клинического исследования было отобрано 46 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет. В большинстве случаев (23%) причиной распространенного перитонита явился острый аппендицит. Пациенты были распределены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту: 1 группа (n=23) – (контрольная). Пациенты получали традиционное лечение, лаваж брюшной полости осуществлялся раствором диоксида. Во 2 группе (n=22) пациентам на фоне проводимого традиционного лечения в брюшную полость вводилась озон-кислородная смесь с концентрацией озона 80 мг/л.

Для оценки эффективности озонотерапии применялись микробиологический, общеклинический методы; биофлюориметрический анализ с определением люциферазного индекса на биофлюориметре «БХЛ-3606М».

Полученные результаты были обработаны стандартными прикладными программами для статистической обработки Microsoft Office Excel 2010. Для всех показателей определялись средние значения (M), и стандартное отклонение (s). В целях оценки достоверности использовался статистический критерий Стьюдента (t). Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Величина максимальной активности хемилюминесцентной реакции клеток цельной крови (I_{max}, имп./с) у крыс с моделью перитонита при спонтанной реакции статистически достоверно не отличалась между группами, получившими традиционное лечение и озонотерапию. Данный показатель при активации реакции люминолом повышался во 2 группе в сравнении с 3-ей в 5,8 раз. Следует отметить, что время достижения максимума реакции увеличилось до 76±9 мин в группе с традиционным лечением и превышало аналогичный показатель 3-й группы в 11,6 раз. Во 2-ой группе животных, получавших традиционное лечение, выросла площадь хемилюминограммы как при спонтанной, так и при активированной реакциях (до 1,02±0,79; 5,77±0,2 соответственно). Данная площадь была достоверно ниже в 3 группе, где применялась озонотерапия. Сходные тенденции прослеживались и среди хемилюминограмм ядерных клеток печени, селезенки и перитонеальной жидкости экспериментальных животных.

Возрастание величины максимальной активности хемилюминесцентной реакции в тканях ряда органов, активированных люминолом у крыс с моделью перитонита, говорит о повышении активности клеток, изменении уровня свободно-радикального окисления и возникновении очага воспаления. Увеличение значения T_{max} и отклонение хемилюминесцентной кривой вправо свиде-

тельствует о недостаточности антиоксидантной системы, позднем включении ее в реакции гашения АФК.

В клиническом исследовании получены следующие результаты: у пациентов 2-ой группы, получавших озонотерапию совместно с традиционным лечением, при сравнении с контрольной группой выявлено снижение степени обсемененности перитонеальной жидкости собственно после санации и спустя 12 часов после санации до средних чисел; достоверно снижался люциферазный индекс (ЛИ) (контроль – 1,95 ± 0,41; 2 группа – 0,975 ± 0,285); уменьшилось среднее количество saniрующих операций на 1 больного; снизились общее количество осложнений (контроль – 68 %, 2 группа – 19 %), летальность (контроль – 13 %, 2 группа – 9 %).

Обсуждения и выводы

Таким образом, применение высококонцентрированного газообразного озона в комплексном лечении пациентов с распространенным перитонитом при сравнении с традиционными методами лечения позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений, среднее количество saniрующих операций, снизить летальность. Озонотерапия является доступным и эффективным методом в лечении больных хирургического профиля, требует более активного внедрения в практическое здравоохранение.

Литература/References

1. Абдрашитова Н. Ф. Влияние длительного воздействия озона на функциональную активность фагоцитов человека. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2000. – Т.9. – С.333-335. [Abdrashitova N. F. Vliyaniye dlitel'nogo vozdeystviya ozonom na funktsionalnuyu aktivnost fagocitov cheloveka. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i medicini*. 2000;9:333-335. (in Russ.)]
2. Алехина С. П. *Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты*. – Нижний Новгород: Литра; 2003. [Alehina S. P. *Ozonoterapiya: klinicheskie i experimentalnie aspekti*. Nizhny Novgorod: Litra; 2003. (in Russ.)]
3. Bocci V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Medical Gas Research*. 2011;1-6.

Сведения об авторах

Якимов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии. ФГБОУ ВО Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Россия, Красноярский край, г. Красноярск, 660058 ул. Ломоносова, 47, к. 2, Тел. +7-902-940-5576, E-mail: ozon6969@mail.ru

Винник Юрий Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии. ФГБОУ ВО Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Россия, Красноярский край, г. Красноярск, 660058 ул. Ломоносова, 47, к.2, Тел. +7(391)248-79-71, E-mail: sur-com@yandex.ru

Тюхтева Надежда Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии. ФГБОУ ВО Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Россия, Красноярский край, г. Красноярск, 660058 ул. Ломоносова, 47, к.2, Тел. +7(391)248-79-71, E-mail: sur-com@yandex.ru

Якимов Илья Сергеевич – ординатор кафедры общей хирургии. ФГБОУ ВО Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Россия, Красноярский край, г. Красноярск, 660058 ул. Ломоносова, 47, к.2, Тел. +7(391)248-79-71, E-mail: sur-com@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Кисткин А. И., Ипполитов И. Ю., Пугачев А. В.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЗОНОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ТРАВМАТОЛОГИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва", Саранск, Республика Мордовия

Kistkin A. I., Ippolitov I. Y., Pigachev A. V.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF OZONE THERAPY IN THE TREATMENT OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN TRAUMA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University", Saransk, Republic Of Mordovia

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена оценке клинической эффективности инфузионной озонотерапии у больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями. Озонотерапия способствует улучшению результатов лечения посттравматических гнойно-воспалительных осложнений, оказывает противовоспалительное, детоксикационное действие, стимулирует репаративные процессы в ране.

Ключевые слова: Озонотерапия, озонированный физиологический раствор, гнойно-воспалительные осложнения.

SUMMARY

The article is devoted to the evaluation of clinical efficacy of infusion ozone therapy in patients with posttraumatic purulent inflammatory complications. Ozone therapy helps to improve the results of treatment of post-traumatic purulent inflammatory complications, has anti-inflammatory, detoxifying effect, stimulates reparative processes in the wound.

Keywords: Ozone therapy, ozonated saline, purulent-inflammatory complications.

Введение

В общей структуре хирургических заболеваний хирургическая инфекция составляет 35-45% и протекает в виде острых и хронических болезней или нагноения посттравматических и послеоперационных ран.

Причины хирургической инфекции многообразны. Несмотря на достижения современной медицины, рост числа травм, оперативных вмешательств, снижение иммунологической защиты способствуют развитию хирургической инфекции [1, 2].

Применение активных форм кислорода (в частности озона) для профилактики и лечения посттравматических гнойно-воспалительных осложнений представляется перспективным и не теряет своей актуальности и в настоящее время [2, 3]. При наружном применении высоких концентраций озона его высокий окислительный потенциал обеспечивает бактерицидный, фунгицидный и вирусоцидный эффект против основных видов грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, грибов, а также ряда патогенных простейших.

Внутривенная системная озонотерапия крови применяется с целью детоксикации, метаболической и иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных эндотоксикозах, у больных со вторичными иммунодефицитными состояниями и хроническими вялотекущими инфекциями, при атеросклерозе и сахарном диабете [3, 4].

Цель работы клинко-патологическая оценка применения озонированного физиологического раствора у больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями.

Материал и методы

В основу работы положен клинический материал 174 больных в возрасте от 18 до 75 лет, находившихся на стационарном лечении в травматологическом и гнойно-хирургическом отделениях Республиканской клинической больницы №4 города Саранска, которым на фоне применения традиционного лечения (ТЛ) проводились инфузии озонированного физиологического раствора (ОФР).

Средний возраст больных составил 43,15±2,3 года. Среди них: 66 (37,9%) пациентов имели гнойно-воспалительные осложнения после хирургических операций, 19 (10,92%) – инфицированные ожоговые раны, 58 (33,33%) – нагноения и некрозы кожи вокруг раны после травм мягких тканей конечностей 25 (14,4%) – постинъекционные абсцессы, 6 (3,45%) – нагноившиеся гематомы после закрытых травм опорно-двигательного аппарата.

Недостаточная эффективность традиционного лечения послужила причиной подключения озонотерапии (ОТ). Применялась местная и системная озонотерапия. Местная - в виде промывания ран (предварительно обработанных антисептиками) Для получения озонированного физиологического раствора (ОФР) использовался озонатор «АОТ-Н-01-Арз». Проведение озонотерапии производилось согласно инструкции, прилагаемой к аппарату. Подключали флакон с физиологическим раствором к выходу трассы подачи озона аппарата АОТ-Н-01-Арз с низкой концентрацией и деструктором озона. Подавали смесь O₂/O₃ с концентрацией озона в смеси 3000 мкг/л при скорости подачи кислорода 0,25 л/мин. Барботажа осуществляли в течении 10 минут. Содержание озона во флаконе составляло 120 мкг. Озонированный физиологический раствор в объеме 200 мл внутривенно капельно через день переливали больному. Всего было проведено 136 инфузий ОФР. В среднем каждый больной получил по 4 сеанса ОТ.

Всех больных обследовали по единой схеме, включавшей клинические (динамика заживления раневого дефекта, выраженность отека и гиперемии вокруг раны, скорость эпителизации раны, количество и характер раневого отделяемого, обсемененность ран микроорганизмами, длительность пребывания больного в стационаре и клинические исходы заболевания) и биохимические методы. Контроль эффективности лечебных мероприятий осуществляли по полученным показателям вышеперечисленных методов.

Результаты и обсуждение

Об иммуномодулирующем действии озонотерапии свидетельствовал более выраженный рост на ее фоне количества лимфоцитов на 12,8 % ($p < 0,001$). О наличии у пациентов всех групп до лечения состояния эндогенной интоксикации свидетельствовало повышение уровня малонового диальдегида (МДА) и молекул средней массы (МСМ). На фоне ТЛ уровень МДА снижался на 12,1 % ($p < 0,05$), а в группе ОТ - на 36,2 % ($p < 0,001$). Уровень МСМ после проведенного лечения достоверно снижался только в группе ОТ - на 14,0 % ($p < 0,001$). Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ) у больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями на фоне ТЛ снижались недостоверно, а на фоне комплексной терапии включающей ОТ эти показатели снизились и 60,9 % ($p < 0,001$) и 19,7 % ($p < 0,05$) соответственно. Таким образом, включение в состав комплексной терапии больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями ОТ значительно снижало уровень эндогенной интоксикации.

Надо отметить, что включение в состав комплексной терапии посттравматических осложнений ОТ не вызывало существенных изменений в белковом спектре сыворотки крови, а лишь приводило к некоторому повышению α -1-, β -, γ -глобулинов и снижению общего белка и альбуминов.

Комплексная терапия, включающая ОТ, способствовала коррекции имеющихся нарушений липидного обмена в плазме крови больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями, которая выражалась в снижении холестерина на 16,8 % ($p < 0,001$), в группе ТЛ на

5,6 % ($p < 0,05$). Нами отмечено, что включение в комплекс лечения ОТ способствовало снижению активности аминотрансфераз. Уровень АлАТ и АсАТ в сыворотке крови больных на фоне комплексного лечения с озоном снижался на 29,6 % ($p < 0,05$) и 43,6 % ($p < 0,001$) соответственно, в то время как в группе ТЛ имелась тенденция к увеличению активности аминотрансфераз. У больных, получавших комплексное лечение с использованием ОТ выявлялось снижение содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови: креатинина на 33,3 % ($p < 0,05$), мочевины - на 28,4 % ($p < 0,001$). При традиционном лечении эти показатели увеличивались. Следовательно, включение озона в комплексное лечение положительно влияет на функцию печени и почек у больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями, что способствует коррекции эндотоксикоза и улучшению клинического течения заболевания.

Дезинтоксикационный эффект озонотерапии проявляется путем улучшения функции печени и почек. Противовоспалительный эффект озона основан на его способности окислять соединения, содержащие двойные связи, в том числе, арахидоновую кислоту и синтезируемые из нее простагландины.

Выводы

Таким образом, комплексная озонотерапия значительно превосходит традиционное лечение по степени и глубине коррекции гомеостаза у больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями. Системная озонотерапия ускоряет очищение и заживление ран, сокращает сроки стационарного лечения. Озонотерапия является доступным методом лечения и не приводит к побочным эффектам.

Литература/References

1. Ефименко Н. А., Гучев И. А., Сидоренко С. В. *Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика*. Монография. – 2004. [Efimenko N. A., Guchev I. A., Sidorenko S. V. *Infekcii v khirurgii. Farmakoterapiya i profilaktika*. Monografiya. 2004. (in Russ.)]
2. Гостев В. В., Науменко З. С., Мартель И. И. Микрофлора ран открытых переломов различной локализации // *Травматология и ортопедия России*. – 2008. – №4. – С.63-66. [Gostev V. V., Naumenko Z. S., Martel' I. I. Mikroflora ran otkry'ty'x perelomov razlichnoj lokalizacii. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2008;(4):63-66. (in Russ.)]
3. Загиров У. З., Исаев У. М., Салихов М. А. Клинико-морфологическое обоснование озонотерапии в лечении гнойной раны // *Хирургия*. – 2008. – № 12. – С. 24-26. [Zagirov U. Z., Isaev U. M., Salixov M. A. Kliniko-morfologicheskoe obosnovanie ozonomagnitofereza v lechenii gnojnoj rany'. *Xirurgiya*. 2008;(12):24-26. (in Russ.)]
4. Канцалиев Л. Б., Солтанов Э. И., Теуов А. А. Озон в лечении распространенных гнойных хирургических заболеваний пальцев и кисти. // *Хирургия*. – 2008. – № 2. – С.58-61. [Kanczaliev L. B., Soltanov E. I., Teuvov A. A. Ozon v lechenii rasprostranenny'x gnojny'x xirurgicheskix zabolevanij pal'cev i kisti. *Xirurgiya*. 2008;(2):58-61. (in Russ.)]

Сведения об авторах

Ипполитов Игорь Юрьевич – доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», кандидат медицинских наук. Тел. 8-8342-320070
E-mail: ippolitov67@mail.ru

Кисткин Александр Иванович – доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», кандидат медицинских наук. Тел. 8-8342-320070
E-mail: kistsan@yandex.ru

Пигачев Андрей Вениаминович – доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», кандидат медицинских наук. Тел. 8-8342-320070
E-mail: avpigachev@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Князев В. Н.

ЭТАПНАЯ АДЬЮВАНТНАЯ ОЗОНХИРУРГИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА В ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАНЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОВРЕЖДЕННЫХ МЯГКИХ ТКАНЯХ

Медицинский отряд специального назначения Министерства Обороны РФ, Клинический госпиталь Федеральное Казенное Учреждение Здравоохранения «Медицинская Санитарная Часть Министерства Внутренних Дел России по г. Москве», Россия

Knyazev V. N.

ADJUVANT OZONE-SURGICAL INTERVAL DEBRIDEMENT IN PATHOMORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE PREVENTION OF WOUND COMPLICATIONS IN DAMAGED SOFT TISSUES

Special Task Medical Detachment Department of Defense Russian Federation, Clinical Hospital of Federal Government Health Institution Medical Unit of Ministry of Internal Affairs of Russia in Moscow city, Moscow, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

В статье представлен современный путь развития этапной хирургической тактики лечения ранений и травм, как в военной медицине, так и медицине катастроф с учетом исторической и патоморфологической преемственности предотвращения раневых осложнений в поврежденных мягких тканях применением регионарной озонотерапии совместно с хирургической обработкой и противовоспалительными блокадами.

Ключевые слова: лечебно-эвакуационные этапы, раневые осложнения, неотложная регионарная озонхирургическая обработка.

SUMMARY

The article presents the modern development of interval surgical tactics for the treatment of wounds and injuries, both in military and emergency medicine, taking into account historical and pathomorphological consistency in the prevention of wound complications in damaged soft tissues by using regional ozone therapy together with surgical debridement and anti-inflammatory blocking effects.

Key words: stages in medical evacuation, wound complications, urgent regional ozone-surgical debridement.

Современная концепция этапного лечения с эвакуацией по назначению при боевых действиях и чрезвычайных ситуациях мирного времени приближает оказание квалифицированной хирургической помощи и сокращает время эвакуации на этап специализированной помощи [1, 2, 3]. Однако в условиях локальных войн, техногенных и стихийных бедствий, у наиболее многочисленной категории легко раненых (живая сила возвратных потерь) боевые и не боевые повреждения, чаще всего конечностей не редко становятся угрозой инфекционных осложнений со стороны мягких тканей. Несмотря на то, что в военно-полевой хирургии четко разработана концепция обработки ран проблема предотвращения развития раневой инфекции сохраняет свою актуальность на всех лечебно-эвакуационных этапах [4, 5, 6].

Исторически сложилось так, что на протяжении прошедшего столетия в лечении ран наряду с хирургической обработкой научно-практическую направленность приобрела озонотерапия [7, 8]. За последние десятилетия просматривается тенденция реализации различных методик озонотерапии в лечении раневой инфекции на госпитальном уровне [9, 10, 11], что нельзя сказать о фактах применения озона непосредственно в условиях военно-полевой и экс-

тремальной медицины догоспитального этапа. В связи, с чем опираясь на историческую и патоморфологическую преемственность выполнения хирургической обработки и противовоспалительных блокад, сформировано терминологическое понятие «озонхирургическая обработка» [12, 13]. В данное словосочетание вложен смысл озонирования травмированных тканей путем хирургического пособия самостоятельно или совместно с элементами туалета ран, блокад и хирургической обработки в военно-полевых условиях с целью адьювантного предотвращения развития раневых осложнений [14, 15, 16].

Как элемент хирургической обработки технические приемы местного воздействия озоном на мягкие ткани потребовали клинического анатомо-топографического подхода согласно учению Н. И. Пирогова (расположение фасциально-мышечных пространств), А. В. Вишневого (послойная инфильтрационная анестезия), В. Ф. Войно-Ясенецкого (регионарная анестезия). В технике исполнения футлярных блокад и блокад поперечного сечения конечностей предварительно 0,25% раствором новокаина обезболивается только кожа. Выждав несколько минут, через анестезированный участок отдельным шприцем с длинной иглой большого диаметра в различных направлениях и глубин вводится необходимая концентра-

ция и объем приготовленного озона. Растекаясь пластами, озono-кислородная смесь заполняет фасциально-мышечные футляры, параневральные и паравазальные пространства переднезадних вместилищ поврежденных сегментов конечностей.

Точки доступа следующие:

- в средней трети плеча передним и задним доступом двумя вколами иглы через апоневроз и мышцы прямо до кости, озоном наполняются футляр сгибателей и футляр разгибателей в объеме 80-100 мл;

- в средней трети предплечья вколom иглы на уровне 3-4 точек равноудаленных друг от друга, продвигая иглу вглубь тканей, вводится 50 мл;

- точки вкола на бедре располагаются на его передней и наружной поверхности в верхней или средней трети с продвижением иглы вплоть до кости;

- блокада голени производится в верхней ее трети из одной точки кнаружи от гребня большеберцовой кости через мышцы до межкостной мембраны. Озонированный раствор в передний и задний футляры нижней конечности вводится в объеме 100-200 мл.

Исходя, из положений военно-полевой хирургии в 30-40% случаев огнестрельные раны мягких тканей не подлежат хирургической обработке, лечение их сводится только к туалету раны и перивульнарной инфильтрацией антибиотиком с новокаином. В то же время к обработке озоном без ограничений доступны как закрытые, так и открытые повреждения независимо от локализации и сроков травмирования.

У выделенной категории легкораненых пошаговым купированием в девитализированных тканях очагов гипоксии, ишемии, сладж и гипертензивного тканевого компартмент-синдрома проведение этапной озонхирургической помощи снижает риск развития в первую очередь анаэробной хирургической инфекции. Воздействуя на метаболические звенья раневого процесса, озониды изначально блокируют формирование в зонах первичного некроза и молекулярного сотрясения морфофункциональных первичных и вторичных некробиотических субстратов. Проводимой регионарной озонотерапией, хирургической обработкой и противовоспалительными блокадами достигнуто снижение нагноений и некрозов тканей, повторных операций, сроков лечения [17]. Как доказано морфологической оценкой озонированные ткани, удаленные во время хирургической обработки сохранили большую площадь восстановления жизнеспособных участков [14].

Дальнейшим практическим сочетанием местной инфильтрационной и регионарной озонотерапии озono-кислородной смесью с концентрацией озона 1,0-3,0 мг/л выстроена линия последовательной этапной военно-полевой озонотерапии в качестве озонхирургического дебридмента [18]. В итоге создана и впервые представлена система организации сил и средств военно-полевой озонхирургической обработки вошедшая в объем оказания неотложной помощи на этапах основных эвакуационных эшелонов.

I этап полевого медпункта в зоне очага

В развернутых медицинских пунктах, расположенных наиболее близко к очагам санитарных потерь, в условиях перевязочной при оказании первичной хирургической помощи легкораненым мягкие ткани инфильтрируются противовоспалительными озono-новокаиновыми блокадами.

II этап мобильного передового госпиталя на путях эвакуации

На этапе квалифицированной медицинской помощи в развернутом приемно-сортировочном оперативном модуле полевого госпиталя (Медицинский отряд специального назначения) во время хирургической обработке послойное насыщение тканей озоном поэтапно сопровождает основные ее элементы – рассечение, иссечение, фасциотомия, санация, дренирование. В показания к озону включена категория тяжелораненых.

III этап тыловых госпитальных баз

На уровне базовых госпиталей и травмацентров в оказании специализированной помощи возможность озонотерапии расширена различными методиками местной сорбционной детоксикации. При перевязках и повторных хирургических обработках раневые полости дренажно санируются озонированным раствором и закрываются озонированным маслом. Курсы газации озono-асептической средой в пластиковых мешках закрепляют лечение.

Как и полагается первичная хирургическая обработка остается основным методом предупреждения развития раневых осложнений, а озонотерапия способствуя дальнейшему развитию этого важного оперативного вмешательства, существенно улучшила результаты хирургической обработки при инфицировании поврежденных тканей методами озонотерапии и блокад. Тактика этапного озонхирургического дебридмента огнестрельных ранений и закрытых травм мягких тканей рассмотрена как приоритетное направление в создании новых организационных и медицинских технологий военно-полевой озонотерапии.

Литература/References

1. Кавалерский Г. М., Гаркави А. В., Ченский А. Д. и др. *Медицина чрезвычайных ситуаций. Хирургия катастроф*. – М.: 000 «Издательство «МИА»; 2015. [Kavalerskii G. M., Garkavi A. V., Chenskiy A. D. et al. *Medicine of emergency situations. Catastrophe surgery*. Moscow: MIA; 2015. (in Russ.)]
2. Хубутия М. Ш., Гольдфарб Ю. С., Александровский В. Н. и др. Роль НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского в создании службы медицины катастроф в стране. // *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. – 2016. – №3. – С.12-20. [Khubutiya M. Sh., Gol'dfarb Yu. S., Aleksandrovskii V. N. et al. *Zhurnal imeni N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'»*. 2016;(3):12-20. (in Russ.)]
3. Самохвалов И. М., Бадалов В. И., Гончаров А. В. и др. Проблемы диагностики и лечения боевых сочетанных ранений и травм при массовом поступлении раненых. – М.: *НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. ДЗМ*. – 2016. – №237. – С.55. [Samokhvalov I. M., Badalov V. I., Goncharov A. V. et al. Problems of diagnostics and treatment of combat combined wounds and injuries in the mass influx of wounded. *Moscow: Institute of ambulance them. N.V. Sklifosovsky. DZM*; 2016;(237):55. (in Russ.)]
4. Pollak A. N., Jones A. L., Castillo R. C. et al. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Jan; 92(1):7-15. doi: 10.2106/JBJS.H.00984.

5. Блатун Л. А., Митиш В. А., Пасхалова Ю. С. и др. Анаэробная неклостридиальная инфекция мягких тканей и опорно-двигательного аппарата. // *Consilium Medicum*. – 2017 – Т.19 (7.2. Хирургия) – С.13–18. [Blatun L. A., Mitish V. A., Paskhalova Yu. S. et al. Anaerobic non-clostridial infection of soft tissue and musculoskeletal system. *Consilium Medicum*. 2017;19 (7.2. Surgery):13–18.(in Russ.)] DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.13-18
6. Зубрицкий В. Ф., Земляной А. Б., Колтович А. П. и др. Тактика лечения гнойно-некротических осложнений огнестрельных ранений конечностей. // *Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского*. – 2018. – №1 – С.711-712. [Zubritskii V. F., Zemlyanoi A. B., Koltovich A. P. et al. Tactics of treatment of purulent-necrotic complications of gunshot wounds to the limbs. *Almanac of the Institute of Surgery named after A. V. Vishnevsky*. 2018;(1):711-712. (in Russ.)]
7. Leonardi M. Possibilities of Medical Ozone. *International Journal of Ozone Therapy*. 2013;12 (2):131-132.
8. Sallinen M. Early history of ozone therapies. *Scientific-practical journal "Cardiology and Internal Medicine-XXI"*. 2017;1-2 (LVII-LX):10-15.
9. Горбунов С. Н. *Применение медицинского озона для профилактики, лечения и интенсивной терапии гнойно-септических заболеваний и осложнений в хирургии и травматологии у взрослых и детей*: Дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2000. [Gorbunov S. N. *The use of medical ozone for the prevention, treatment and intensive treatment of purulent-septic diseases and complications in surgery and traumatology in adults and children*. [dissertation] Moscow; 2000. (in Russ.)]
10. Shallenberg F. *Principles and applications of ozonotherapy*. USA: CreateSpace Independent Publishing Platform; 2011.
11. Кисленко А. М., Маркевич П. С. Муклецов В. А. и др. Пути улучшения результатов лечения огнестрельных и минно-взрывных ранений с полирезистентной раневой инфекцией. / IV Международный научно-практический конгресс «Раны и раневые инфекции»; Ноябрь 26-28, 2018; Москва. [Kislenko A. M., Markevich P. S. Mukletsov V. A. i dr. Puti uluchsheniya rezultatov lecheniya ognestrel'nykh i minno-vzryvnykh raneniy s polirezistentnoy ranevoy infektsiyey. (Conference proceedigs) IV Mezhdunarodnyy nauchno-prakticheskiy kongress «Rany i ranevyeye infektsii»; Noyabr' 26-28, 2018; Moskva.(in Russ.)]
12. Knyazev V. N. Ozone-surgical debridement in trauma surgery. *Revista Espanola de Ozonoterapia*. 2018; 8 (2; Suppl. 1):42-43.Available from: <http://imeof.org/>
13. Knyazev V. Organizational Principles of Field Staging Adjuvant Ozone Therapy. The 30th World Anniversary Congress of surgeons, gastroenterologists and oncologists; 2018 Sep 9-12; Moscow. Available from: www.sgo-iasgo.com doi: 10.21614/sgo
14. Мирошин С. И. *Применение озона в хирургии. Военно-медицинские аспекты*: Дис. ... докт. мед. наук. – Москва; 1995. [Miroshin S. I. *Primeneniye ozona v khirurgii. Voenno-meditsinskiye aspekty*. [dissertation] Moscow; 1995. (in Russ.)]
15. Бояринов Г. А. Перетягин С. П., Горбунов С. Н. и др. *Озонотерапия боевой хирургической травмы. Методические рекомендации*. – Н. Новгород; 2002. [Boyarinov G. A. Peretyagin S. P., Gorbunov S. N. et al. *Ozone therapy of fighting surgical trauma. Methodical recommendations*. Nizhny Novgorod; 2002. (in Russ.)]
16. Князев В. Н. Предотвращение развития раневой инфекции военно-полевой этапной озонотерапией в виде хирургической обработки и регионарных блокад. / IV Международный научно-практический конгресс «Раны и раневые инфекции»; Ноябрь 26-28, 2018; Москва. [Knyazev V. N. Predotvrashcheniye razvitiya ranevoy infektsii voyenno-polevoy etapnoy ozonoterapiyey v vide khirurgicheskoy obrabotki i regionarnykh blokad. (Conference proceedigs) IV Mezhdunarodnyy nauchno-prakticheskiy kongress «Rany i ranevyeye infektsii»; Noyabr' 26-28, 2018; Moscow. (in Russ.)]
17. Князев В. Н., Фоминых Е. М., Мирошин С. И. и др. Улучшение результатов лечения инфекции кисти и пальцев сочетанием регионарных противовоспалительных блокад. // *Биорадикалы и Антиоксиданты*. – 2018. – Т. 5. – №3 – С.195-196. [Knyazev V. N., Fominykh Ye. M., Miroshin S. I. et al. Improving the results of treating infections of the hand and fingers with a combination of regional anti-inflammatory blockades. *Bio-Radicals and Antioxidants*. 2018;5(3):195-196 (in Russ.)]
18. Князев В. Н. Тактика сочетания различных видов местной озонотерапии в составе основных элементов хирургической обработки поврежденных тканей. – М.: *НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. ДЗМ*. – 2018. – № 237 – С.258-260. [Knyazev V. N. Tactics of combining various types of local ozone therapy as part of the basic elements of the surgical treatment of damaged tissues. Moscow: *Institute of ambulance them. NV. Sklifosovskiy. DZM*; 2018;(237):258-260. (in Russ.)]

Сведения об авторе

Князев Владимир Николаевич – кандидат медицинских наук, врач хирург ГБУЗ МО «Долгопрудненская центральная городская больница». 141700, г. Долгопрудный, ул. Павлова, д. 2. Тел. 89197225294. E-mail: vvladimir.knyazev.60@mail.ru

Конфликт интересов. Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The author of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Смолина Е. Н., Намоконов Е. В., Ложкин С. К.

ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ С АРТРОЗАМИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО «РЖД», г. Чита, Россия

Smolina E. N., Namokonov E. V., Lozhkin S. K.

APPLICATION OF PHYSICAL METHODS OF REHABILITATION FOR PATIENTS WITH ARTHROSES IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

«Road clinical hospital on station Chita-2» of "Russian Railways", Chita, Russia

РЕЗЮМЕ

Ранняя реабилитация больных после операций на суставах по поводу осетартроза 1-2 степени остается одной из важных проблем практической медицины. В последние годы артроскопические вмешательства занимают ведущие позиции. Однако осложнения, одним из которых остается болевой синдром, остаются актуальными. Наряду с фармакотерапией все шире используются немедикаментозные виды лечения, одним из которых является озонотерапия. Озонотерапия – это современный метод физиотерапии для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, который оказывает антиоксидантное, обезболивающее, трофическое и метаболическое действия.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов, реабилитация, озонотерапия, болевой синдром.

SUMMARY

Early rehabilitation of patients after joint operations concerning arthrosis 1-2 degrees remains one of important problems of applied medicine. In recent years arthroscopic interventions take the leading positions. However complications, one of which is a pain syndrome, remain relevant. Along with pharmacotherapy non-drug types of treatment, one of which is the ozonoterapiya, are more and more widely used. Ozonoterapiya is a modern method of physical therapy for treatment of degenerative dystrophic diseases of joints which renders the antioxidant, anesthetizing and metabolic actions.

Key words: degenerative joint diseases, rehabilitation, ozone therapy, pain.

Введение

Ранняя реабилитация больных после операций на суставах по поводу осетартроза 1-2 степени остается одной из важных проблем практической медицины. В последние годы артроскопические вмешательства занимают ведущие позиции. Однако осложнения, одним из которых остается болевой синдром, остаются актуальными. Наряду с фармакотерапией все шире используются немедикаментозные виды лечения, одним из которых является озонотерапия. Озонотерапия – это современный метод физиотерапии для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, который оказывает антиоксидантное, обезболивающее, трофическое и метаболическое действия.

Цель исследования – оценить эффективность параартикулярного введения озono-кислородной смеси в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В исследование включены 12 пациентов (основная группа) в возрасте 38-52 лет после артроскопии коленных суставов, каблиционной парциальной резекции менисков, абляции, шейвирования поверхностных хрящей, находившихся на лечении в отделении травматологии. У всех пациентов до операции выявлены схожие изменения в структурах сустава по данным МРТ, а именно застарелые повреждения одного из менисков в сочетании с хондромалицией суставных поверхностей. В основной группе у 7 пациентов озонотерапия начата в первые сутки после операции, 3 – на вторые, 2 – на третьи сутки. Группу сравнения составили 8 пациентов, получавших стандартную терапию в послеоперационном периоде.

Эффективность проводимого лечения оценивали в динамике по клинико-функциональным тестам, приведенным ниже. Конечными точками исследования были время купирования болевого синдрома,

восстановление биомеханики коленного сустава (объем сгибания/разгибания) и регрессия степени суставной декомпенсации по индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index),

Озонотерапия применялась в виде параартикулярного введения озono-кислородной смеси (ОКС) № 3 через день в область оперированного сустава. Концентрация ОКС была постоянной (5000 мкг/л). Объем вводимого газа составлял от 15 до 20 см³.

Результаты и обсуждение

Проведенное клиническое исследование доказало эффективность и безопасность использования кислородной озонированной смеси в комплексе с общепринятой медикаментозной терапией у больных в послеоперационном периоде.

Регресс болевого синдрома и функциональной активности коленного сустава отмечался в обеих группах, однако после параартикулярного введения озono-кислородной смеси боли купировались значительно быстрее. Лучший результат был у пациентов, получавших озонотерапию с первых суток после операции - болевой синдром купировался. При начале лечения в более поздние сроки сохранялись умеренные боли при ходьбе. В группе сравнения болевой синдром сохранялся от 14 до 40 дней, в основной группе от 1 до 12 дней.

Отмечены достоверный регресс болевого синдрома по шкале WOMAC и улучшение функционального состояния коленных суставов. Индекс WOMAC до операции в обеих группах был одинаковым и соответствовал 55±2 балла, затем после озонотерапии в основной группе уменьшился до

уровня $22,5 \pm 1,5$ балла, а в группе сравнения – до $29,8 \pm 1,7$ балла ($p < 0,01$).

Восстановление функциональной активности соответствовало тем же срокам. Биомеханические показатели коленного сустава приблизились к нормативным значениям в основной группе: углы разгибания ($178 \pm 1,9^\circ$) и сгибания ($52 \pm 1,3^\circ$) соответствовали физиологическим. Данные показатели в достоверно меньшей степени ($p < 0,01$) изменились у пациентов группы сравнения (угол разгибания – $167 \pm 1,2^\circ$, угол сгибания – $68 \pm 0,7^\circ$), хотя также имелась позитивная динамика.

Вывод: положительная динамика после артроскопических операций отмечалась у всех пациентов, однако, период восстановления в группе контроля в два раза превышает сроки основной группы. Это говорит о положительном влиянии озона

на структуры сустава, способность его окислять продукты воспаления, а также алгопептиды, воздействующие на нервные окончания в поврежденной ткани и определяющие интенсивность боли. Учитывая выраженный противовоспалительный, анальгетический эффекты, способность озона стимулировать выработку гиалуроновой кислоты, применение озонотерапии после операций на суставах можно использовать как метод ранней реабилитации.

Практическое отсутствие противопоказаний и дополнительной медикаментозной нагрузки, хорошая переносимость, экономическая доступность позволяют рекомендовать метод параартрикулярной озонотерапии в комплексное лечение пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов в послеоперационном периоде.

Сведения об авторах

Смолина Елена Николаевна – врач-трансфузиолог, заведующая отделением гравитационной хирургии крови НУЗ "Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО "Российские железные дороги", высшая квалификационная категория.

672010 Чита, ул. Ленина, 4, телефон +7(302-2) 22-41-62. enmolina@mail.ru

Намоконов Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и специализированной хирургии ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия".

672090 Чита, ул. Горького, 39-а, +7(302-2) 35-43-24. namokonov@mail.ru

Ложкин Сергей Константинович – врач-травматолог, заведующий отделением травматологии НУЗ "Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО "Российские железные дороги", вторая квалификационная категория.

672010 Чита, ул. Ленина, 4, телефон +7(302-2) 21-23-17 доб. 616, kuzinatra1976@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Колесова Т. Е.¹, Гурьянова Н. С.², Статных Н. В.¹

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера», г. Пермь, Россия

²«Центр Озонотерапии», г. Пермь, Россия

Kolesova T. E.¹, Gurianova N. S.², Statnykh N. V.¹

THE USE OF OZONE THERAPY FOR THE PREVENTION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY

¹E. A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

²«Ozon center», Perm, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Перинатальная медицина XXI века рассматривает профилактику и лечение плацентарной недостаточности как один из основных факторов в улучшении здоровья плода и новорожденного. Многофакторность природы возникновения плацентарной недостаточности и отсутствие в арсенале современной медицины средств, избирательно улучшающих маточно-плацентарный кровоток, подтверждают необходимость использования озонотерапии как эффективного, безопасного и экономичного метода коррекции нарушенных адаптационных и гомеостатических реакций с ранних сроков беременности. В статье анализируются данные применения озонотерапии и традиционных методов лечения у беременных группы риска по возникновению плацентарной недостаточности. Показано достоверное снижение развития плацентарной недостаточности и осложнений беременности и родов при применении озонотерапии. Выявлено благоприятное влияние озона на состояние новорожденных.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, озонотерапия, осложнения беременности и родов, состояние новорожденного.

SUMMARY

Perinatal medicine of the XXI century considers the prevention and treatment of placental insufficiency as one of the main factors in improving the health of the fetus and newborn. The multi-level nature of placental insufficiency and absence in the arsenal of modern medicine means selectively improve the utero-placental blood flow, confirm the need to use ozone therapy as an effective, safe and economical method of correction of impaired adaptive and homeostatic responses in the early periods of pregnancy. The article analyzes the data of ozone therapy and traditional methods of treatment in pregnant women at risk of placental insufficiency. It was shown a significant decrease in the development of placental insufficiency and complications of pregnancy and childbirth with the use of ozone therapy. The favorable effect of ozone on the condition of newborns was revealed.

Keywords: placental insufficiency, ozone therapy, complications of pregnancy and childbirth, the state of the newborn.

Введение

В конце XX-го – начале XXI-го века перинатальная медицина становится основой улучшения здоровья будущих поколений во всех странах мира. За последние полвека в большинстве стран, в том числе и в России, была существенно снижена перинатальная и младенческая смертность. Однако, на этом фоне отмечается увеличение перинатальной заболеваемости. Этот показатель является следствием неэффективных антенатальных мероприятий по профилактике и лечению плацентарной недостаточности, возникающей уже в первом триместре беременности.

Изменения условий жизни, увеличение стресс-факторов внешней среды, рост экстрагенитальных (хронический пиелонефрит, вегетососудистая дистония, гипертоническая болезнь, ожирение) и гинекологических воспалительных заболеваний, ведут к нарушению в системе мать-плацента-плод с развитием плацентарной недостаточности. Несмотря на многофакторную природу возникновения плацентарной недостаточности, определяющим является нарушение маточно-плацентарного кровообращения (А.Д. Новгородцев, 2003), что

ведет к заболеванию плода в виде гипоксии, гипотрофии, задержки развития и даже гибели. В генезе плацентарной недостаточности решающая роль принадлежит молекулярным и клеточным изменениям (В. Е. Радзинский, 1983, 2001), которые, в свою очередь, приводят к срыву компенсаторно-приспособительных механизмов на тканевом уровне (Е. П. Калашникова, М. Б. Федорова, 1979). Исследованиями А. А. Оразмурадова продемонстрировано, что развитие недостаточности плацентарного ложа и плаценты происходит в весьма ранние сроки: до 16 недель при экстрагенитальных заболеваниях и до 12 недель при угрозе прерывания, особенно при сопутствующей соматической патологии.

Известно, что в арсенале современной медицины отсутствуют средства, избирательно улучшающие маточно-плацентарно-плодовый кровоток и, тем более, метаболизм плода. Это подтверждает необходимость поиска возможности коррекции нарушенных адаптационно-гомеостатических реакций с ранних сроков беременности.

Многолетними научными исследованиями доказано положительное влияние озонотерапии на состояние свертывающей системы крови, иммунный

статус, гормонопродуцирующую функцию, коррекцию перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту (Х. М. Клементе Апумайтае, 2010). Сопровождающие озонотерапию улучшение кислород-транспортной функции эритроцитов, нормализация кислородного гомеостаза, снятие ацидотических процессов, позволяет рассматривать данный метод как универсальное средство системного воздействия на все звенья патогенеза плацентарной недостаточности.

Безопасность применения озонотерапии у беременных, отсутствия тератогенного и эмбриотоксического влияния озона на плод доказано в многочисленных научных исследованиях *in vitro*, в экспериментах на животных, клинических испытаниях. Подобрана безопасная и оптимальная концентрация озона для беременных женщин (Т. С. Качалина, Г. О. Гречканев, 1995, 2007).

Материалы и методы

Основная цель настоящего исследования: оценка эффективности озонотерапии для профилактики плацентарной недостаточности. Под нашим наблюдением находилось 69 женщин в сроке беременности от 8 до 36 недель. В возрасте от 20 до 38 лет, с различными осложнениями беременности, являющимися факторами риска развития плацентарной недостаточности.

Все женщины были разделены на 2 группы. В основную группу (n=46) – вошли беременные, получившие озонотерапию в дополнение к основным лечебным мероприятиям. В группе наблюдения (n=23) возникшие осложнения беременности лечили традиционными методами. Основную группу пациенток разделили на две подгруппы в зависимости от сроков начала проведения озонотерапии и общего количества процедур. В 1-й подгруппе (n=25) озонотерапия была начата в первой половине беременности (до 20 недель) и выполнялась до конца гестации. Общее количество процедур было больше 10. Во 2-й подгруппе (n=21) курс озонотерапии был проведен во второй половине беременности, количество процедур не превышало 7. Оптимальным способом введения озона были признаны внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора, который получали путем пропускания через флакон со стерильным 0,9 % NaCl озонкислородной смеси с концентрацией озона 400 – 800 мкг/л. Внутривенные капельные инфузии данного раствора в объеме 200 мл проводились через день. Количество процедур зависело от срока гестации. По одному курсу озонотерапии в количестве 5-7 процедур через день получили 25 беременных (54,3 %): в 1-й подгруппе – 9 (26 %), во 2-й подгруппе – 16 (64 %). Несколько курсов внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора в количестве от 10 до 16 процедур было проведено 21 беременной (45,7 %): в 1-й подгруппе – 16 (76,2 %), во 2-й подгруппе – 5 (23,8 %). Половина беременных 1-й подгруппы получала терапию непрерывно: начав с 6-7 процедур через день и продолжая 1 раз в неделю до 10-16 процедур. Другой половине беременных из 1-й подгруппы озонотерапия проводилась двумя курсами: 5-7 процедур через день в первую половину гестации и такое же количество процедур через день или 2 раза в неделю во второй половине беременности до 36 недель.

В структуре перинатальных факторов риска развития плацентарной недостаточности в наблюдаемых группах первое место занимали анемии беременных, встречающиеся одинаково как в группе наблюдения, так и в группе сравнения (52,4 % и 56,5 %). У женщин 1-й подгруппы отмечались следующие осложнения беременности: ранние токсикозы (21 %), инфекционные заболевания, включая ОРВИ (7 %). Во 2-й подгруппе наблюдались такие осложнения беременности как угроза прерывания (23,8 %), отеки беременных (14,3 %). Среди экстрагенитальных заболеваний, как возможных факторов риска развития плацентарной недостаточности, диагностировались урогенитальные инфекции у 13,5 % беременных основной группы и у 17 % контрольной. Треть женщин в обеих группах страдали хроническими заболеваниями мочевыделительной и желудочно-кишечной систем и вегетососудистой дистонией. Указания на отягощенный акушерско-

гинекологический анамнез имелись у 13 % и 17 % в обеих группах соответственно. Диагноз «плацентарная недостаточность» не был поставлен до начала нашего наблюдения и лечения ни одной из женщин в обеих группах.

Результаты

Результаты оценивали по субъективной оценке состояния беременных, течению беременности, наступлению и характеру родовой деятельности, состоянию новорожденных по шкале Апгар.

Большинство женщин (92 %) после проведенного курса или курсов озонотерапии отмечали значительное улучшение самочувствия: повысился тонус, настроение, улучшился сон, значительно уменьшились тревожность и раздражительность.

Плацентарная недостаточность развивалась только у 4 (8,6 %) беременных из 2-й подгруппы с одним курсом озонотерапии и почти у половины (47,8 %) женщин из группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Срочные физиологические роды произошли у большинства женщин основной группы (66 %). Аномалии родовой деятельности возникли у 8 % рожениц 1-й подгруппы и у 4,8 % женщин 2-й подгруппы. В группе сравнения удельный вес физиологических родов оказался в 3 раза ниже, чем в группе наблюдения и составил 23,8% ($p \leq 0,05$). Аномалии родовой деятельности в данной группе развились в 62% ($p \leq 0,05$). Процент экстренного оперативного родоразрешения и преждевременных родов в группах не отличался.

Оценка новорожденных детей от матерей с перинатальными рисками показала, что дети, матери которых получали озонотерапию на протяжении всей беременности и длительными курсами были в 100 % оценены по шкале Апгар на 8-9 баллов. Легкую степень гипоксии (7 баллов по Апгар) имел 1 ребенок из 2-й подгруппы (проведен 1 курс озонотерапии во второй половине беременности). В контрольной группе с оценкой по Апгар 8-9 баллов родились 82,6 % новорожденных ($p \leq 0,05$).

Выводы

Использование низких концентраций медицинского озона длительными курсами у беременных женщин с перинатальными факторами риска оказывает общее саногенетическое воздействие, как на организм матери, так и на маточно-плацентарно-плодовый комплекс, предупреждая тем самым развитие такого неблагоприятного осложнения беременности как плацентарная недостаточность. Выявлено достоверное снижение осложнений беременности и родов и благоприятное влияние озона на состояние новорожденных. Наиболее оптимальным является применение озонотерапии с первого триместра до 36 недель беременности.

Литература/References

- Иутинский Э. М., Дворянский С. А., Пшеницина С. М. и др. Воздействие озонотерапии, используемой в терапии фетоплацентарной недостаточности во время беременности на развитие новорожденных // *Биорадикалы и антиоксиданты*. – 2015. – Т.2. – №3 – С.31-37. [Iutinskij E. M., Dvorjanskij S. A., Pshenicina S. M. i dr. Vozdejstvie ozonoterapii, ispol'zuej v terapii fetoplacentarnoj nedostatochnosti vo vremja beremennosti na razvitie novorozhdennyh. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2015;2(3):31-37 (in Russ.)]. Доступно по: <https://www.ozonotherapy.ru/bioradikaly-i-antioksidanty-3-tom-2-2015/>
- Радзинский В. Е., Оразмурадов А. А. *Ранние сроки беременности*. – М., 2005. [Radzinskij V. E., Orazmuradov A. A. *Rannie sroki beremennosti*. Moscow; 2005 (in Russ.)]
- Федорова М. В., Калашникова Е. П. *Плацента и ее роль при беременности*. – М.: Медицина, 1986. [Fedorova M. V., Kalashnikova E. P. *Placenta i ee rol' pri beremennosti*. Moscow; 1986 (in Russ.)]
- Чеботарева Ю. Ю., Петров Ю. А., Байкулова Т. Ю. Профилактика и коррекция плацентарной недостаточности у первородящих и повторнородящих женщин // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №5. [Chebotareva Ju. Ju., Petrov Ju. A.,

- Bajkulova T. Ju. Profilaktika i korekcija placentarnoj nedostatochnosti u pervorodjashhih i povtornoberemennyh zhenshhin. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2015;5 (in Russ.]). Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22344>
5. Клементе Апумайте Х. М., Мурашко А. В., Пак С. В. и др. Динамика показателей иммунитета, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у беременных с хронической плацентарной недостаточностью под влиянием озонотерапии и гипербаротерапии. // *Пермский медицинский журнал*. – 2010. – Т.27. – №2. – С.48-53. [Klemente Apumajte H. M., Murashko F. V., Pak Y. M. i dr. Dinamika pokazatelej immuniteta, perikisnogo okislenija lipidov i antioksidantnoj sistemy zashhity u beremennyh s hronicheskoj placentarnoj nedostatochnost'ju pod vlijaniem ozonoterapii i giperbaroterapii. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2010;27(2):48-53. (in Russ.)]
6. Качалина Т. С., Гречканев Г. О. *Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии*. Н. Новгород. – 2007. [Kachalina T. S., Grechkanev P. O. *Ozonovye tehnologii v akusherstve i ginekologii*. N. Novgorod; 2007. (in Russ.)]

Сведения об авторах

Колесова Татьяна Евгеньевна – Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог. 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Россия

E-mail: kolesova2003@mail.ru

Гурьянова Наталья Станиславовна – «Центр Озонотерапии», врач-физиотерапевт, озонотерапевт, канд. мед. наук. 614039, г. Пермь, ул. Пушкина, 84, офис 3, каб.1., Россия

E-mail: ozon.perm@gmail.com

Статных Наталья Владимировна – Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог. 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Россия

E-mail: nasarasha@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

*Довгий И. Л.***ОЗОНОТЕРАПИЯ И АКУПАНКТУРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ**

Национальная медицинская академия последиипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

*Dovgyi I. L.***OZONE THERAPY AND ACUPUNCTURE FOR COMPLEX TREATMENT OF DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS**

Department of Neurology and Reflexotherapy of P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

РЕЗЮМЕ

Цель работы: оценка эффективности применения озонотерапии и акупунктуры в комплексном лечении сахарного диабета и его осложнений.

Материал и методы исследования: проанализированы результаты лечения 208 пациентов в возрасте от 32 до 81 лет с сахарным диабетом 2 типа и его осложнениями: диабетической полиневропатией 68 (32,7%), синдромом диабетической стопы 56 (26,9%), диабетической ретинопатией 110 (52,8%), диабетической нефропатией 14 (6,7%).

Результаты. Пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 104 пациента, которые получали комплексную стандартную терапию; 2-ю группу составили 104 пациента, которые дополнительно к стандартному лечению применяли внутривенное введение озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в растворе 2,0 мг/л в количестве 200 мл 3 раза в неделю 7–8 процедур.

Вывод: применение озono-кислородной терапии в сочетании с акупунктурой, а также физиотерапией показало эффективность комплексного лечения сахарного диабета 2 типа и его осложнений – диабетической полиневропатии, синдрома диабетической стопы, диабетической ретинопатии, а также диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, синдром диабетической стопы, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, озонотерапия, акупунктура, иглоукалывание.

SUMMARY

Objectives: evaluation of ozone therapy and acupuncture efficacy for complex treatment of diabetes mellitus and its complications.

Materials and methods of study: The study analysed treatment outcomes of 208 patients aged 32 to 81 with diabetes mellitus type 2 and its complications: diabetic polyneuropathy 68 (32.7%), diabetic foot 56 (26.9%), diabetic retinopathy 110 (52.8%), diabetic renal disease 14 (6.7%).

Results. The patients were randomized into 2 groups: The 1st one included 104 patients who received a standard complex therapy; and the 2nd one in which 104 patients additionally to the conventional treatment were intravenously administered 200 ml of ozonized normal saline with ozone concentration 2.0 mg/l 3 times a week with a total number of 7-8 procedures.

Conclusion: the administration of ozone-oxygen therapy combined with acupuncture and physiotherapy has shown the efficacy of a complex treatment of diabetes mellitus type 2 and its complications, such as diabetic polyneuropathy, diabetic foot, diabetic retinopathy, and diabetic renal disease.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, diabetic foot, diabetic retinopathy, diabetic renal disease, ozone therapy, acupuncture, needle therapy.

Большинство больных сахарным диабетом (СД) страдают от диабета 2 типа. Именно его все более часто называют "болезнью цивилизации", а еще конкретнее "сладкой иронией современной технологии".

По данным Всемирной организации здравоохранения, 422 миллиона человек (2016 г.) во всем мире страдают от диабета и к 2030 г. СД станет 7-й причиной смерти во всем мире [35]. К тому же 183 млн людей с СД остаются недиагностированными [26].

В развитых европейских странах распространенность СД составляет до 10% в общей популяции, а среди лиц с факторами риска и у пожилых достигает 30% общей численности населения. Характер хронизации СД у пожилых людей является их определяющим фактором качества жизни. СД занимает печальное третье место после сердечно-сосудистой и онкопатологии. Самая ранняя среди всех заболеваний инвалидизация, высокая смертность среди пациентов опре-

делили СД в качестве приоритетов в национальных системах здравоохранения всех стран мира [1, 19].

Общий риск смерти среди людей с СД, как минимум, в 2 раза превышает риск смерти среди людей того же возраста, у которых нет диабета [24].

Положение усугубляется тем, что СД характеризуется развитием тяжелых осложнений. Наиболее характерным осложнением СД является развитие микроангиопатий. Микроангиопатия носит генерализованный характер, проявляясь главным образом в сосудах конечностей, сетчатки, почек [7].

У пациентов с полиневропатией любого генеза обязательно нужно исключать наличие СД. Так как диабетические полиневропатии составляют по частоте 30% всех полиневропатий, изменчивы по клиническим проявлениям и течению, до 50% имеют бессимптомную форму. При СД 15–20 лет, периферические нервы поражены в 50–90%. Признаки диабетические полиневропатии диагности-

ругаются задолго до развития СД. Суммарно СД можно определить как сочетание симптомов: гипергликемии, микроангиопатии и полиневропатии [18, 4, 3]. Возникает поражение сосудов по всему организму небольшого диаметра (до 30 мкм), но особенно часто поражаются сосуды сетчатки (ретинопатия), почек (нефропатия), дистальных отделов нижних конечностей и периферических нервов (невропатия) [10].

Синдром диабетической стопы встречается в разных формах у 30–80% пациентов СД [6]. Основным фактором в патогенезе синдрома диабетической стопы является инфекция. Еще более ухудшается кровообращение когда инфекция связана с микротромбами в артериолах [23]. Когда присоединяются гнойные процессы – стертая манифестация, склонность к быстрому распространению и формированию обширных зон некроза в сочетании с декомпенсацией углеводного баланса – хорошо известны практическим врачам [2].

При СД, вообще, развитие микро- и макроангиопатии приводит как к общему снижению уровня кислорода в тканях, так и к деградации рецепторного аппарата капилляров [5].

Накопление продуктов углеводного и липидного обмена запускает реакции детоксикации, в т.ч. и свободно-радикальные процессы. Вообще, свободно-радикальные реакции направлены на поддержание гомеостаза, но при высокой интенсивности могут привести к развитию окислительного стресса [13].

Собственно окислительный (оксидативный) стресс лежит в основе не только СД 2 типа, но и развития его поздних осложнений, в частности микро- и макроангиопатий, невропатий, нефропатий [11, 20]. Также возрастающий уровень окислительного стресса и противодействия со стороны антиоксидантных защитных систем сопровождают процесс старения [17].

При СД прогностически неблагоприятным проявлением распространенной микроангиопатии является диабетическая ретинопатия, увеличивающая риск развития слепоты в 25 раз, в результате длительного накопления повреждений мелких кровеносных сосудов сетчатки [7, 33].

Нужно учитывать, что у больных СД основными факторами риска являются дислипидемия (уплотнение и сужение стенок артерий), курение, наследственная предрасположенность, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [5].

У 30 % больных СД 1 типа с длительностью болезни более 5 лет наблюдается безболезненное ограничение подвижности мелких и крупных суставов, особенно кистей. Полагают, что это провоцирует накопление в соединительной ткани гликированного нерастворимого коллагена [9].

В течение последнего десятилетия цель лечения СД кардинально изменилась. Медикаментозные методы лечения в дополнение к немедикаментозным помогают достичь целевого уровня глюкозы в крови. Нет препарата, который бы действовал одновременно на все механизмы, лежащие в основе развития СД 2 типа. Нет препарата, при использовании которого в качестве монотерапии даже в максимальной дозе длительное время поддержи-

вать надлежащий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). И поэтому более 75 % пациентов в Украине находятся в состоянии декомпенсации СД [12].

При лечении, а также профилактики, СД 2 типа и его поздних осложнений нужно учитывать критерии компенсированного состояния пациентов.

Озонотерапия (озоно-кислородная терапия), вмешиваясь в патогенез СД и его осложнений, действует на основные звенья этих страданий. Эффективно корректирует эти нарушения благодаря влиянию на метаболический, иммунный статус, стимуляцию утилизации глюкозы, антиоксидантную активность крови (бактерицидное и фунгицидное действие), перекисное окисление липидов, уменьшает спазм артериол, улучшает скорость кровотока, а также реологию крови и оксигенацию тканей [10, 22].

Озонотерапия является альтернативой, которая помогает снизить дозы лекарств, уменьшает боль и воспаление, повышает иммунитет, что приводит к улучшению качества жизни пациентов [32]. Настает время для полного введения озонотерапии в фармацевтические науки, которая отвечает всем требованиям качества, эффективности и безопасности, а не только в качестве альтернативного подхода [34].

Акупунктура (иглоукалывание) может также исправлять метаболические нарушения, в частности гипергликемию, гиперлипидемию, гиперфагию (переедание), избыточный вес, снижать и контролировать болевой синдром, улучшать функциональное состояние нервов, а также увеличивать синтез инсулина и количество рецепторов на клетках-мишенях [25, 14, 27–29]. Это может быть эффективным при лечении не только СД, но и в предотвращении и эффективном лечении его осложнений [25, 30].

Цель работы: оценка эффективности применения озонотерапии и акупунктуры в комплексном лечении СД и его осложнений.

Материал и методы

В настоящей работе и исследовании проанализированы результаты лечения 208 пациентов (82 мужчин и 126 женщин) с СД 2 типа и его осложнениями: диабетической полиневропатией 68 (32,7 %), синдромом диабетической стопы 56 (26,9 %), диабетической ретинопатией 110 (52,8 %), диабетической нефропатией 14 (6,7 %). Сопутствующая патология в виде АГ, ИБС, ожирения, патологии опорно-двигательного аппарата наблюдались у 71,1 % пациентов. Лечение и обследование происходило на базе Киевской клинической областной больницы в период с марта 2010 г. по декабрь 2017 г. Возраст пациентов от 32 до 81 лет (средний возраст – 56,5 года), длительность заболевания составляла $37,7 \pm 1,9$ лет.

Озонирование проводили 0,9 % физиологического раствора непосредственно перед использованием путем барботажа раствора озонотерапевтической смеси, до получения концентрации озона в жидкости 2,0 мг/л в количестве 200 мл, 3 раза в неделю 7–8 процедур, с помощью медицинского озонатора «Бозон М».

Есть данные применения при СД 2 типа системного озона методом аутогемотерапии не более 10 сеансов с интервалами 2–3 раз в неделю при промежуточной дозе в соответствии с Мадридской декларацией по озонотерапии [31, 21]. По литературным данным и как показывает наш опыт оптимальный курсом лечения СД 2 типа и его осложнений является концентрация озона в жидкости (0,9% физ. раствора) – 2,0 мг/л.

Достижение компенсации состояния пациентов – является одним из главных критериев успешного лечения СД и его осложнений [8].

Критериями компенсации (результатов лечения) были: сохранение трудоспособности, хорошее самочувствие, гликемия натощак 5–6 ммоль/л и в течение дня не выше 11 ммоль/л (при инсулиннезависимом СД), гликемия натощак 6–7 ммоль/л и в течение дня не выше 12 ммоль/л (при инсулинзависимом СД), нормальные показатели обмена липидов, показатели гемоглобина гликозилированного ниже 7 % (при инсулиннезависимом СД), ниже 9% (при инсулинзависимом СД).

Использовали опросник Общего Балла Симптомов (Total Symptom Score, или TTS), опросник Балла Невропатических Симптомов (Neuropathy Symptom Score, или NSS), шкалу Диабетической Полиневропатии.

Результаты

Пациенты были разделены на две группы. Первую, контрольную группу, составили 104 пациентов, которые получали комплексную стандартную терапию с применением сахароснижающих препаратов или соответствующей дозы инсулина, а также соответствующее лечение, например при синдроме диабетической стопы.

Вторую, основную группу, составили 104 пациента, которые дополнительно к стандартному лечению применяли внутривенное введение озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в растворе 2,0 мг/л в количестве 200 мл 3 раза в неделю 7–8 процедур. Соответственно, пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, анамнестическим данным, осложнениям СД 2 типа.

Проводили исследования и лечения 68 пациентам с диабетической полиневропатией. Лечение проводили путем введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 2,0 мг/л 3 раза в неделю, 7–8 процедур. Также проводилось обкалывание озono-кислородной газовой смесью с концентрацией 15 мг/л по ТА и по точкам Валле, которые находились по ходу иннервации соответствующих нервов, 5–10 процедур. Сеансы иглоукалывания применяли у пациентов в зависимости от формы диабетической полиневропатии: точки акупунктуры (ТА) E-36, E-41, RP-3, RP-6, RP-10, VB-26-34, V-41, V-43, V-60 с 2-х сторон, R-1, R-2, V-67 с 2-х сторон по тонизирующей методике, T-3, T-4; аурикулярные точки (AP)-13, AP-22, AP-51, AP-55. Курс лечения – 10–15 сеансов.

При соответствующих синдромах применяли акупунктурные рецепты: при нарушении сердечного кровообращения ТА E-36 эффективна в сочетании с ТА MC-6, J-17; при болях в ступне ТА E-41 эффективна в сочетании с ТА: E-40, RP-5, VB-40; при сердцебиении E-40, VB-35; при болях и отеке в колене ТА RP-10 эффективна в сочетании с ТА E-34, E-36, VB-34, TR-10; при сосудистых расстройствах, заболевании мышц ТА VB-34 эффективна в сочетании с ТА F-3, E-36, IG-18 [15].

Применяли игольчатые эластичные ленты (апликаторы Ляпко) шириной до 3 см, обваривая ими конечности пациентов. Курс лечения – 3–5 процедур.

При наличии двигательных расстройств назначали чрескожную электростимуляцию нервов и мышц, параметры импульсов устанавливали в соответствии с данными электровозбудимости, 10–12 процедур.

Пациенты с синдромом диабетической стопы (28 человек) получали процедуры наружной озонотерапии в виде газации конечности озono-кислородной смесью в специальной камере («сапожке») с концентрацией озono-кислородной газовой смеси 15–25 мкг/мл 2–3 раза в неделю, 7–12 процедур, с длительностью 30 минут. При наличии гнойного процесса в обл. трофических язв, после очистки раны от гноя раствором хлоргексидина,

обрабатывали газовую смесь с концентрацией озона 80–100 мг/л.

Курс озонотерапии (в/в введение озонированного физ. раствора с концентрацией озона 2,0 мг/л в количестве 200 мл 3 раза в неделю 7–8 процедур) применяли при диабетической ретинопатии (пролиферативная или пролиферативная стадии); не принимали при ретинопатии, осложненной кровоизлияниями сетчатки глаза или возле нее.

Также при диабетической ретинопатии проводили магнитотерапию (низкочастотное синусоидальное магнитное поле) 8–10 процедур.

Проводили лечение диабетической нефропатии методом озонотерапии путем введения озонированного 0,9% физ. раствора с концентрацией озона 2,0 мг/л 3 раза в неделю, 7–8 процедур.

Применяли сеансы иглоукалывания у пациентов с диабетической нефропатией: добавляли в акупунктурные рецепты ТА V-20, V-23.

При соответствующих синдромах применяли акупунктурные рецепты: при похудении ТА V-20 эффективна в сочетании с ТА V-21, при мышечной слабости, нарушении двигательной функции конечностей с ТА E-40; при ощущении жара в обл. лица, ладонях, подошвах ТА V-23 эффективна в сочетании с ТА MC-6, при отеках и ощущении холода в нижних конечностях с ТА V-18, J-6 [16, 15].

Лечение проводили при консультации эндокринолога и назначении соответствующей терапии при необходимости учитывая стадию хронической почечной недостаточности, метаболические и электролитные нарушения.

Для быстрого повышения уровня глюкозы применяли AP-13, AP-51, AP-95.

Обсуждение и выводы

Анализ результатов лечения 68 пациентов с диабетической полиневропатией: дистальная симметричная невропатия – 52 (76,4 %), множественные мононевропатии – 8 (11,7 %), симметричная проксимальная двигательная невропатия – 4 (5,8 %), вегетативная невропатия – 4 (5,8 %). У 38 пациентов (55,8 %) было значительное улучшение показателей, в 18 пациентов (26,4 %) было заметное улучшение, 8 пациентов (11,7 %) отмечали незначительное улучшение, у 4 пациентов (5,8 %) – без улучшений.

С синдромом диабетической стопы (1–3 стадии) было 56 пациентов: по 23 человек в основной и контрольной группе, у 38 (67,8 %) больных была нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы, у 18 (32,1 %) больных – невропатическая форма, у 8 пациентов (14,2 %) имелись трофические нарушения на коже стопы, т.е. диабетические язвы. Пациенты были разделены на три подгруппы: I подгруппа – пациенты с первой стадией поражения стоп – 21 (37,5 %) человек, II подгруппа – пациенты со второй стадией – 23 (41 %) человек, III подгруппа – пациенты с третьей стадией – 12 (21,4 %). Результаты лечения пациентов I подгруппы: у 15 (71,4 %) пациентов наблюдалось уменьшение воспалительных явлений вокруг ран на протяжении 5–6 суток, к 7–10 суткам указанные явления исчезали практически полностью. Во II подгруппе – у 17 (73,9 %) паци-

ентов соответствующие явления исчезли через 17–21 суток. В III подгруппе – сроки очищения и заживления ран у 7 (58,3 %) пациентов составили 57–63 суток.

Результаты лечения диабетической ретинопатии – у 84 (76,3 %) пациентов достигнут положительный эффект, который сохраняется в течение 6–7 месяцев.

У 6 (42,8 %) пациентов диабетической нефропатией регрессия и ремиссия лабораторных признаков нефропатии наступила через 2 года лечения (каждых 4 месяца).

При диабетической полиневропатией повторный курс лечения рекомендовали проводить через 3–6 месяцев, при диабетической ретинопатии через 4–6 месяцев.

Таким образом, применение озонотерапии (озон-кислородной терапии) в сочетании с рефлексотерапией (акупунктурой), а также физиотерапией показало высокую эффективность комплексного лечения сахарного диабета 2 типа и его осложнений – диабетической полиневропатии, синдрома диабетической стопы, диабетической ретинопатии, а также диабетической нефропатии.

Литература/References

- Бездетко П. А., Горбачев Е. В. Эпидемиология и частота сахарного диабета и диабетической ретинопатии. // *Новости медицины и фармации*. – 2007. – № 8 – С.19-25. [Bezdetko P. A., Gorbachev Ye. V. Epidemiologiya i chastota sakharного diabeta i diabeticheskoy retinopatii. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2007;(8):19–25. (in Russ.)]
- Винник Ю. С., Салмина А. Б., Теплякова О. В. и др. Комбинированная озонотерапия в лечении инфекционных заболеваний мягких тканей у больных сахарным диабетом. // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2015. – № 2 – С. 63-69. [Vinnik Yu. S., Salmina A. B., Teplyakova O. V. et al. Kombinirovannaya ozonoterapiya v lechenii infektsionnykh zabolovaniy myagkikh tkaney u bol'nykh sakhamym diabedom. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2015;(2):63-69. (in Russ.)]
- Довгий І. Л. Захворювання периферичної нервової системи: У 3-х т. / За ред. Н. К. Свиридової. – Київ, 2016. [Dovhyi I. L. Zakhvoryuvannya periferichnoyi nervovoyi systemy: U 3-kh t. / Ed by N. K. Svyrydova. – Kiev, 2016. (in Russ.)]
- Довгий І. Л., Мехедко В. В., Ханенко Н. В. Комплексное лечение диабетической полинейропатии методами озонотерапии, рефлексотерапии, физиотерапии. / IV Азиатско-Европейская научно-практическая конференция «Озон в биологии и медицине». Май 6-8, 2010; Одесса. [Dovgiy I. L., Mekhedko V. V., Khanenko N. V. Kompleksnoye lecheniye diabeticheskoy polinevropatii metodami ozonoterapii, refleksoterapii, fizioterapii. (Conference proceedigs) IV Aziatsko-Yevropeyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Ozon v biologii i meditsine»; 2010 May 6-8; Odessa. (in Russ.)]
- Ковальчук П. Н., Ковальчук Л. С. Опыт применения различных методик озонотерапии в лечении осложнений сахарного диабета. // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2011. – № 2 – С.123-126. [Koval'chuk P. N., Koval'chuk L. S. Opyt primeneniya razlichnykh metodik ozonoterapii v lechenii oslozhneniy sakharного diabeta. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2011;(2):123-126.]
- Максимов В. А., Куликов А. Г., Киселева О. М., Щербина Т. М. Использование озона в комплексном лечении осложнений сахарного диабета. / Всероссийская научно-практическая конференция «Озон и методы эфферентной терапии в медицине»; Декабрь 6-8, 2000; Н. Новгород [Maksimov V. A., Kulikov A. G., Kiseleva O. M., Shcherbina T. M. Ispol'zovaniye ozona v kompleksnom lechenii oslozhneniy sakharного diabeta. (Conference proceedigs) Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Ozon i metody efferentnoy terapii v meditsine»; 2000 Dekabr' 6-8; N. Novgorod. (in Russ.)]
- Масленников О. В., Контрорщикова К. Н. *Руководство по озонотерапии*. – Н. Новгород: переизд., 2012. [Maslennikov O. V., Kontorshchikova K. N. *Rukovodstvo po ozonoterapii*. N. Novgorod: pereizd., 2012. (in Russ.)]
- Масленников О. В., Контрорщикова К. Н., Шахов Б. Е. *Руководство по озонотерапии. Пособие*. – Н. Новгород: Вектор-Тис; 2012. [Maslennikov O. V., Kontorshchikova K. N., Shakhov B. Ye. *Rukovodstvo po ozonoterapii. Posobiye*. N. Novgorod: Vektor-TiS; 2012. (in Russ.)]
- Молочкова Ю. В. Поражение кожи при сахарном диабете (лекция). // *РМЖ*. – 2016. – № 20. – С.1357-1358. [Molochkova Yu. V. Porazheniye kozhi pri sakhamom diabete (lektsiya). *RMJ*. 2016;(20):1357-1358. (in Russ.)]
- Павловская Е. Е. *Озонотерапия сахарного диабета*: Дис. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород; 1998. [Pavlovskaya Ye. Ye. *Ozonoterapiya sakharного diabeta*. [dissertation] N. Novgorod; 1998. (in Russ.)]
- Панкратова М. А., Пирожков С. В., Балаболкин М. И., Литвицкий П. Ф. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом типа 2 с различной длительностью заболевания и разной степенью компенсации углеводного обмена. // *Сахарный диабет*. – 2006. – № 2. – С. 12-15. [Pankratova M. A., Pirozhkov S. V., Balabolkin M. I., Litvitskiy P. F. Okislitel'nyy stress u bol'nykh sakhamym diabedom tipa 2 s razlichnoy dlitel'nost'yu zabolovaniya i raznoy stepen'yu kompensatsii uglevodного обмена. *Sakhamyye diabet*. 2006;(2):12-15 (in Russ.)]
- Паньків В. І. Цукровий діабет 2-го типу: як уникнути помилок і підвищити ефективність лікування. // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2013. – № 4. – С.79-84. [Pankiv V. I. Tsukrovyy diabet 2-ho typu: yak unyknyty pomylky i pidvyshchity efektyvnist likuvannya. *Mezhdunarodnyy endokrynologicheskyy zhurnal*. 2013;(4):79-84. (in Russ.)]
- Радаева М. В. *Активность антиоксидантных ферментов в норме и при окислительном стрессе на примере метаболического синдрома*: Дис. ... канд. биолог. наук. – Н. Новгород; 2008. [Radayeva M. V. Aktivnost' antioksidantnykh fermentov v norme i pri oksislitel'nom stresse na primere metabolicheskogo sindroma. [dissertation] N. Novgorod; 2008. (in Russ.)]
- Рашид А. *Применение акупунктуры при лечении больных сахарным диабетом*: Дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент; 1999. [Rashid A. *Primeneniye akupunktury pri lechenii bol'nykh sakhamym diabedom*. [dissertation] Tashkent; 1999. (in Russ.)]
- Рефлексотерапия: Национальный підручник*. / Под ред. Мурашко Н. К., Морозова О. Г. (та ін.). – К.: Видавництво ТОВ «СІК груп Україна»; 2013. [Refleksoterapiya: *Natsionalnyy pidruchnyk*. Ed by Murashko N. K., Morozova O. H., et al. Kiev: Vydavnytstvo TOV «SIK hrup Ukrayina»; 2013. (in Russ.)]
- Самосюк И. З., Лысенюк В. П. *Акупунктура*. – М.: АСТ-Пресс книга; 2004. [Samosyuk I. Z., Lysenyuk V. P. *Akupunktura*. Moscow: AST-Press kniga; 2004. (in Russ.)]
- Сафват М. Х., Аль-Савалхи М. М., Масуф М. Н., Шахин А. А. Озон устраняет возрастные изменения, вызванные окислительным стрессом в печени и почках крыс: его эффекты до и после начала старения. // *Биохимия*. – 2014. – № 5. – С. 572-582. [Safvat M. Kh., Al'-Savalkhi M. M., Masuf M. N., Shakhin A. A. Ozon ustranyayet vozrastnyye izmeneniya izmeneniya, vyzvannyye oksislitel'nyim stressom v pecheni i pochках kryс: yego efekty do i posle nachala stareniya. *Biokhimiya*. 2014;(5):572-582 (in Russ.)]
- Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Киричкова Г. А. Диабетическая полиневропатия. // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2008. – № 3. – С. 115-119. [Shnyder N. A., Petrova M. M., Kirichkova G. A. Diabeticheskaya polinevropatiya. *Mezhdunarodnyy neurologicheskyy zhurnal*. 2008;(3):115-119. (in Russ.)]
- Bautista Rodríguez L. M, Zambrano Plata G. E. La calidad de vida percibida en pacientes diabéticos tipo 2. *Investig Enferm. Imagen Desarr*. 2015;17(1):131-148.
- Bocci V., Zanardi I., Huijberts M. S., Travagli V. An integrated medical treatment for type-2 diabetes. *Diabetes Metabolic Syndrome*. 2014;8(1):57-61
- Declaration of Madrid on Ozone Therapy. Available from: http://www.aepromo.org/declaracion_madrid
- Duarte H., Carretero J., Peña Y., Valcárcel J., et al. Advantages of the ozone therapy in neuro-infective diabetic foot patients. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul*. 2014;15(1):12-21
- Elshehawie H., Shalan W., Abdelaziz Aziza E. Effect of Ozone Olive Oil Ointment Dressing Technique on the Healing of Superficial and Deep Diabetic Foot Ulcers. *Journal of American Science*. 2013;9(11):235-250
- World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020*. Available from: https://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/

25. Hu H. A review of treatment of diabetes by acupuncture during the past forty years. *Journal Traditional Chinese Medicine*. 1995;(15):145-154.
26. International Diabetes Federation Online version of IDF Diabetes Atlas: 5th ed. Brussels; 2011. Available from: https://diabetesasia.org/content/diabetes_guidelines/IDF_guidelines.pdf
27. Jiang H., Shi K., Li X., et al. Clinical study on the wrist-ankle acupuncture treatment for 30 cases of diabetic peripheral neuritis. *Journal Traditional Chinese Medicine*. 2006;26(1):8-12.
28. Liang F., Koya D. Acupuncture: is it effective for treatment of insulin resistance? *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(7):555-569.
29. Lupinacci Costa Oliveira, Natalia. *Efectos de la acupuntura sobre la calidad de vida en diabéticos tipo II*. [dissertation]; 2015. Available from: <http://dspace.uces.edu.ar:8180/xmlui/handle/123456789/3529?show=full>
30. Pandey A., Tripathi P., Pandey R., et al. Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3(4):504-512.
31. Rojas L. Análisis en 11 casos de variables clínicas medidas en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II, durante la aplicación de Ozono sistémico mediante Autohemoterapia Mayor. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2015;(1): 39-48.
32. Schwartz A., Kontorchnikova C., Malesnikov O., et al. *Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones*. Madrid: Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia, AEPRMO; 2011.
33. Allan J. Collins, Robert N. Foley, David T. Gilbertson, Shu-Cheng Chen. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015 Jun; 5(1): 2-7. Published online 2015 May 29. doi:10.1038/kisup.2015.2
34. Zanardi I., Borrelli E., Valacchi G., et al. Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity. *Curr Med Chem*. 2016;23(4):304-314.
35. World Health Organization [Internet]. Health topics. Diabet. Available from: <https://www.who.int/health-topics/diabetes#>

Сведения об авторе

Довгий Игорь Леонидович – доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последиplomного образования им. П. Л. Шупика, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; кафедра неврологии и рефлексотерапии НМАПО им. П. Л. Шупика, г. Киев, ул. Багговутовская, 1, тел. кафедры (044) 483-17-56; моб. +38-067-234-50-67, e-mail: clinic-dovgogo@ukr.net.

Конфликт интересов. Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The author of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

Хаткевич А. С., Елагин В. В., Сорокина О. В.

ИНЪЕКЦИОННАЯ КАРБОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫХ БОЛЕЙ

Санаторий «Белые Ночи»- Международный Медицинский Центр «Согаз», г. Санкт-Петербург

Hatkevich A. S. Elagin V. V. Sorokina O. V.

INJECTABLE CARBOXYTHERAPY AS A TREATMENT METHOD OF MUSCULOSKELETAL PAINS

Healthcare medical resort White Nights MMC SOGAZ, st. Petersburg, Russia

РЕЗЮМЕ

В группе пациентов с мышечно-скелетными болями, получавших в комплексном лечении инъекции очищенного углекислого газа (CO₂), в рамках программы курса «Здоровый позвоночник», позволило добиться более выраженного уменьшения болевого синдрома и патологического напряжения мышц.

Ключевые слова: инъекционная карбокситерапия, костно-мышечные боли, инфракрасная термография позвоночника.

SUMMARY

The results of implementation of injectable carboxytherapy as a medical approach within the complex treatment of patients with musculoskeletal pains. It was shown that in the group of patients who received injections of purified carbon dioxide (CO₂) within a course program Healthy Spine were defined health improvements represented on IRBIS 2000.

Keywords: injectable carboxytherapy, musculoskeletal pain, infrared spine thermography.

Скелетно-мышечные боли (СМБ) чрезвычайно распространены и составляют примерно треть от всех острых и хронических болевых синдромов. По современным представлениям к СМБ относят боль в спине, болевой синдром, связанный с остеоартрозом и патологию околоуставных мягких тканей (бурсит, тенденит/тендосиновит, энтезопатии). При этом у значительной части пациентов с СМБ патогенез и локализация боли могут быть различными, в этом случае боли возникают одновременно или попеременно в различных областях. СМБ могут возникнуть в любом возрасте, как у пожилых, так и у молодых, трудоспособных людей. Страдающие болями пациенты испытывают постоянные ограничения двигательной активности, что резко снижает качество их жизни, ухудшается профессиональная и бытовая деятельность.

Миофасциальный болевой синдром является наиболее распространенным вариантом СМБ. Источником болей считаются триггерные точки, которые могут образовываться в мышцах, фасциях или сухожилиях. Триггерная точка представляет собой локальную зону очень высокой чувствительности, при пальпации она ощущается как уплотнение или тяж. Надавливание на активную триггерную точку провоцирует резкую локальную боль и боль в удаленном от давления, но строго определенном месте (отраженную боль). Каждая такая точка имеет свои зоны отраженной боли. Миофасциальные синдромы могут формироваться в любых мышцах и обуславливать боли в различных частях тела. Излюбленными местами формирования триггерных точек являются мышцы головы и шеи, надплечий и нижней части спины, что

приводит к развитию головных болей напряжения, первикокраниалгии, шейно-плечевого миофасциального синдрома, болей с иррадиацией в ягодицу, бедро и т. д., к вынужденному положению, например, кривошее. Считается, что к образованию триггерной точки приводят повторяющиеся микротравмы или острая травма, нарушающая структуру и функцию мышечных фибрилл. Интенсивная или длительная физическая активность, особенно при нетренированных или неподготовленных к нагрузке мышцах, приводит к увеличению напряжения и к образованию надрывов в местах прикрепления мышц, в мышечных волокнах и в их соединительнотканых оболочках. Появлению боли и тонического мышечного сокращения способствует рефлекторное напряжение при патологии позвоночника и крупных суставов и заболеваниях внутренних органов, неоптимальный двигательный стереотип (нарушение осанки, позное перенапряжение), психоэмоциональное напряжение, переохлаждение. Часто спазмированные мышцы становятся вторичным источником боли, который, в свою очередь, запускает порочный круг «боль — мышечный спазм — боль» и формирование хронического болевого синдрома. Хроническая боль нередко становится самостоятельной болезнью, являясь единственным симптомом, длительно беспокоящим пациента, и зачастую ее причину определить так и не удастся. Хроническими болями страдает в среднем 15–20 % населения, и чаще всего эти боли связаны со скелетно-мышечными проблемами.

Нужно особо отметить, что данный тип болей может быть связан не только с патологией позво-

ночных сегментов, суставов и связочного аппарата, но и с патологией внутренних органов. Практически любая соматическая патология может сопровождаться миофасциальным болевым синдромом, т. к. болевые импульсы от пораженного органа приводят к защитному напряжению окружающих его мышц. Поэтому выявление причин возникновения миофасциальных болей всегда требует детального анализа. При этом нужно иметь в виду, что интенсивность миофасциальной боли, возникшей в результате заболевания внутренних органов, обычно не меняется при движениях в позвоночнике и суставах.

Отдельную группу болевых синдромов составляют дисфункциональные боли. В их основе лежит изменение функционального состояния отделов ЦНС, участвующих в контроле боли. Основное влияние на их возникновение оказывают эмоциональные, социальные и психологические факторы. Главное отличие этих болей — это невозможность выявить причину или органическое заболевание, объясняющее появление боли. Примерами таких болей являются фибромиалгия, головная боль напряжения и психогенная боль при соматоформных расстройствах.

Материалы и методы

В санатории «Белые ночи» в лечении пациентов с СМБ используется относительно новый для нашей страны метод инъекционная карбокситерапия - контролируемое подкожное введение очищенного углекислого газа в определенные точки.

Для проведения процедур используется стационарный дозатор углекислого газа INCO2 словацкой фирмы Medexim и инъекционные иглы длиной 12 – 13 мм. Использование прибора INCO2 позволяет обеспечить дозированное введение углекислого газа, при этом в процессе лечения доза обычно увеличивается по определенной схеме. Инъекции производятся подкожно под углом примерно 45 градусов. Выбор точек для инъекций определяется локализацией и характером СМБ - паравертебрально в шейном, грудном и поясничном отделах при досалгиях, непосредственно в область триггерных точек патологически напряженных мышц (например, при шейно-плечевом миофасциальном болевом синдроме и при головной боли напряжения), в область сустава при остеоартрозе и плечелопаточном периартрите. Количество точек для инъекций значительно варьируется и определяется индивидуально, обычно составляет 16 – 20 на одну процедуру. Визуально в месте инъекции CO₂ возникает локальная гиперемия, интенсивность и размеры которой могут варьировать.

Механизм действия заключается в том, что при инъекции CO₂, вследствие его прямого действия на гладкомышечные клетки артериол происходит расширение сосудов. Кроме того, это обеспечивает эффект Бора - повышение концентрации диоксида углерода в тканях приводит к увеличению поглощения тканями кислорода из крови, что приводит к повышенной тканевой оксигенации и неонангioneгезу. Также при воздействии CO₂ в результате химических реакций локально изменяется pH тканей, вследствие этого увеличивается проницаемость стенок капилляров, увеличивается гибкость коллагеновых волокон, изменяется активности нервных окончаний. Все это вместе

оказывает обезболивающий и спазмолитический эффект, приводит к «выключению» активных триггерных точек и уменьшению локального болезненного спазма мышц. Представляется перспективным использование карбокситерапии в комплексном лечении эпизодической и хронической головной боли напряжения (ГБН), в патогенезе которой также ведущую роль играет непроизвольное напряжение перикраниальных мышц, а также часто мышц шеи и плечевого пояса. При ГБН подкожные инъекции CO₂ производятся в область сосцевидных отростков и в триггерные точки заднешейных мышц. Преимуществом метода является его минимальная инвазивность, хорошая переносимость и отсутствие осложнений. Отмечались только единичные случаи, когда курс лечения прекращался досрочно из-за низкого болевого порога у пациентов. Список противопоказаний к инъекционной карбокситерапии также весьма ограничен, к ним относятся острые инфекционные заболевания, высокая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия или недавно перенесенный острый инфаркт миокарда, почечная недостаточность, эпилепсия, беременность. Очевидно, что противопоказанием также являются кожные заболевания, в том числе инфекционные, в зоне инъекций.

Результаты

С 2015 года, когда в санатории началось применение инъекционной карбокситерапии, лечение с использованием данного метода получили 437 пациентов, в том числе 331 человек с болями в спине, 40 с головной болью напряжения, 30 с плечелопаточным периартритом, 36 с остеоартрозом. Для визуализации и контроля за результатами лечения применялась термография позвоночника, использовался компьютерный термограф ИРБИС 2000. Термографическое исследование проводилось в начале и в конце курса лечения всем пациентам, получавшим лечение по программе «Здоровый позвоночник». С июля 2018 года были обследованы 72 пациента, у 63 (87,5 %) была выявлена положительная динамика в виде уменьшения градиента температур вдоль позвоночника, уменьшение очагов гипертермии и ее выраженности. Необходимо отметить, что карбокситерапия применялась как один из методов в комплексе санаторно-курортного лечения больных с СМБ, поэтому мы не ставили задачу оценивать эффективность карбокситерапии как самостоятельной процедуры. Однако клинические наблюдения над большим количеством пациентов позволяют сделать вывод, что использование инъекционной карбокситерапии повышает эффективность лечения больных с СМБ, позволяет добиться более выраженного уменьшения болевого синдрома и патологического напряжения мышц.

Опыт применения инъекционной карбокситерапии в санатории «Белые ночи» показывает целесообразность использования этого метода в комплексном лечении больных с СМБ.

Сведения об авторах

Хаткевич Анастасия Сергеевна – врач невролог 2 категории. E-mail:comova86@mail.ru

Елагин Владимир Валентинович – зав. неврологическим отделением: velagin1965@mail.ru

Сорокина Ольга Владимировна – начмед санатория «Белые Ночи», врач физиотерапевт. Адрес: 38-й км, Приморское ш., д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197730 Телефон: +7 812 309-81-42; E-mail:olga0606@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed financial or any other support with should be reported.

Поступила 28.04.2018 г.

Received 28.04.2018

КРЫМ В ХУДОЖЕСТВЕННЫХ ПРОИЗВЕДЕНИЯХ

Каладзе Н. Н.

КРЫМ В ТВОРЧЕСТВЕ И. А. ИВАНОВА

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия

В числе известных русских художников, отразивших в своем творчестве природу Крыма, следует назвать Ивана Андреевича Иванова (1812-1848).

Жил Иван Андреевич Иванов в Петербурге. Служил в Почтовом ведомстве и страстно любил живопись. Его художественные опыты принесли ему известность — он имел покровителей среди известных российских художественных меценатов. В имении одного из них — известного коллекционера А. Р. Томилова (1779-1848) — живописец неоднократно бывал. Какое-то время И. А. Иванов занимался у известного художника-

пейзажиста М. Н. Воробьева (1784-1855) в Академии художеств, видимо, в качестве вольноприходящего ученика.

Писал художник пейзажи окрестностей Петербурга и побережья Крыма, картины на бытовые темы, которые пользовались большим спросом. Свои основные работы художник выполнил в 1840-е годы.

Работы Ивана Андреевича Иванова хранятся ныне во многих региональных художественных музеях и галереях. Да и при жизни художника они пользовались успехом.



Иванов И. А.
Пейзаж с рекой. Екатеринбург. 1844
Государственная Третьяковская галерея. Москва