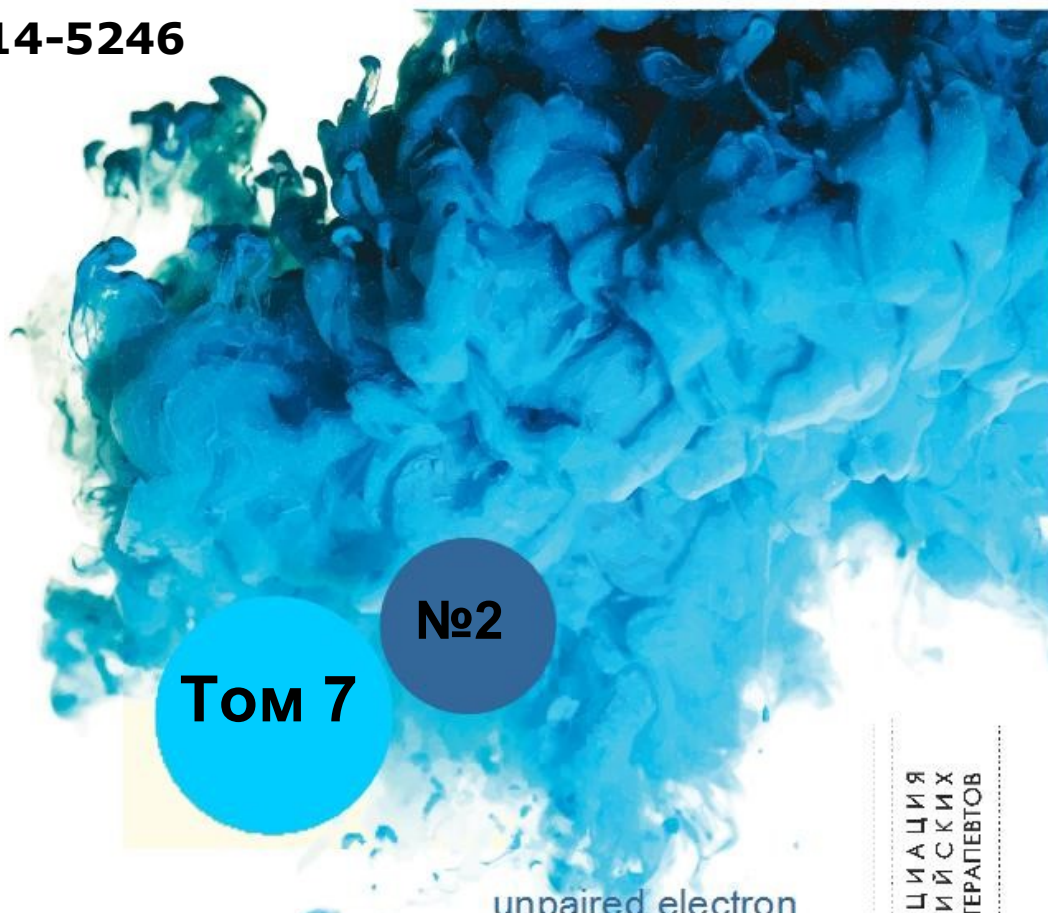
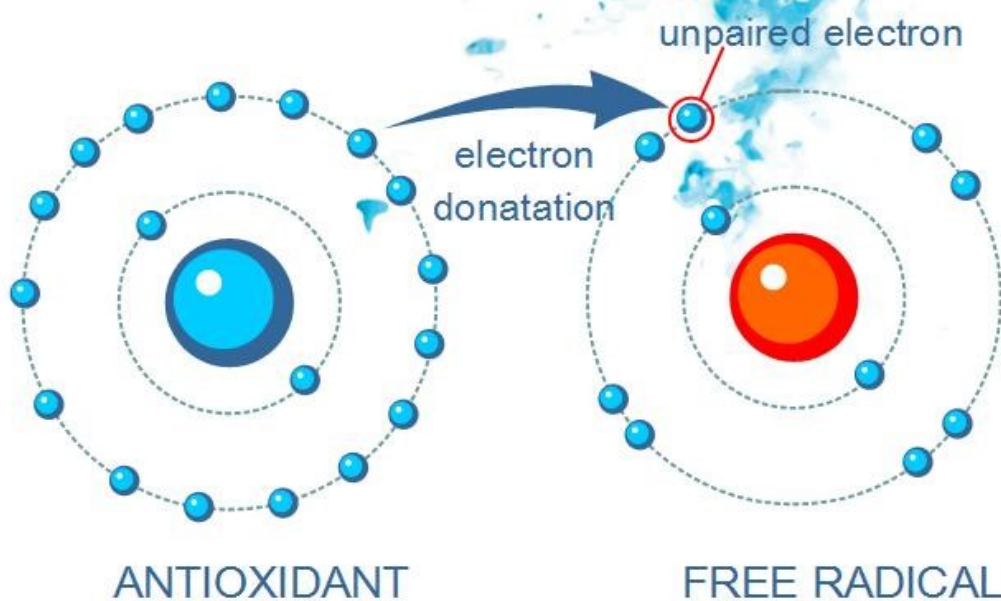


ISSN 2414-5246



Том 7

№2



АССОЦИАЦИЯ  
РОССИЙСКИХ  
ОЗОНОТЕРАПЕВТОВ



БИОРАДИКАЛЫ И  
АНТИОКСИДАНТЫ

2020



**АССОЦИАЦИЯ  
РОССИЙСКИХ  
ОЗОНОТЕРАПЕВТОВ**

Гл. редактор – д.м.н., проф. С.П. Перетягин

Зам. гл. редактора – д.б.н. А.К. Мартусевич

Отв. секретарь – А.Г. Соловьева

Зав. ред. – А.А. Мартусевич

*Международный редакционный совет:*

Lamberto Re (Италия)

Gregorio Martinez-Sanchez (Италия)

Nurettin Luleci (Турция)

Renate Viebahn-Haensler (Германия)

С.А. Беляев (Германия)

А.Ф. Ванин (Россия)

В.В. Зинчук (Белоруссия)

А.Г. Куликов (Россия)

Е.И. Назаров (Украина)

И.Н. Попов (Германия)

В.Д. Селемир (Россия)

Р.Р. Фархутдинов (Россия)

*Редакционная коллегия:*

А.В. Алясова, д.м.н., проф. (Н.Новгород)

А.Н. Беляев, д.м.н., проф. (Саранск)

О.А. Биткина, д.м.н. (Н.Новгород)

Е.Л. Бойко, д.м.н., проф. (Иваново)

Г.А. Бояринов, д.м.н., проф. (Н.Новгород)

Н.Ю. Векслер, д.м.н. (Москва)

В.И. Гибалов, д.ф.-м.н., проф. (Москва)

Г.О. Гречканев, д.м.н., проф. (Н.Новгород)

С.В. Гусакова, д.б.н., проф. (Томск)

В.Т. Долгих, д.м.н., проф. (Омск)

Е.А. Дурново, д.м.н., проф. (Н.Новгород)

В.И. Инчина, д.м.н., проф. (Саранск)

В.И. Карелин, д.ф.-м.н., проф. (Саров)

Р.Г. Каримова, д.б.н., проф. (Казань)

К.Н. Конторщикова, д.б.н., проф. (Н.Новгород)

И.В. Кошелева, д.м.н. проф. (Москва)

П.П. Кузьмичев, д.м.н., проф. (Хабаровск)

Н.Б. Мельникова, д.х.н., проф. (Н.Новгород)

И.Я. Моисеева, д.м.н., проф. (Пенза)

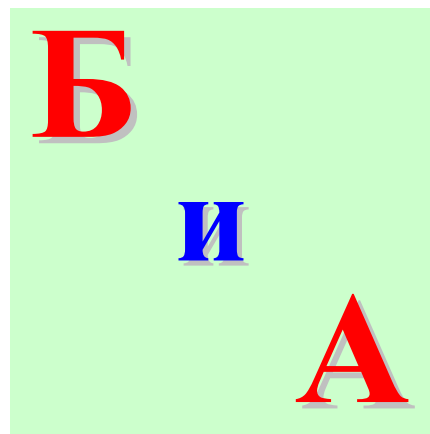
И.В. Мухина, д.б.н., проф. (Н.Новгород)

А.А. Тимошин, д.б.н. (Москва)

В.Ю. Титов, д.б.н., проф. (Москва)

К.Б. Шумаев, д.б.н. (Москва)

С.В.Якимов, д.м.н., проф. (Красноярск)



**Том 7, №2  
2020**

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых  
коммуникаций

Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
Эл № ФС77-57345  
от 17 марта 2014 г.

**Учредитель** – Ассоциация  
российских озонотерапевтов

**Адрес редакции:**  
603089, г. Н. Новгород,  
ул. Б. Панина, д. 9

**Телефоны:**  
8-920-297-99-89  
8-910-391-79-98

**e-mail:** [cryst-mart@yandex.ru](mailto:cryst-mart@yandex.ru)  
[psp\\_aro@mail.ru](mailto:psp_aro@mail.ru)

**Internet:** [www.ozonotherapy.ru](http://www.ozonotherapy.ru)

Все права защищены. Любое  
воспроизведение опубликованных  
материалов без письменного  
согласия редакции не допускается  
При перепечатке ссылка на  
журнал обязательна

## Содержание

## Content

### ОБЗОРЫ

### REVIEWS

**Мартусевич А.К.**

Медицинские NO-генераторы:  
современное состояние вопроса и  
перспективы развития

**5 Martusevich A.K.**

Medical NO generators: modern state-of  
art and perspectives of development

**Эрастов Е.Р., Перетягин С.П.**

Влияние системных воздействий  
озона на морфофункциональную  
организацию моторной коры,  
среднего мозга и сегментарного  
аппарата в норме и патологии  
(аналитический обзор литературы)

**10 Erastov E.R., Peretyagin S.P.**

Influence of systemic ozone effects on the  
morphofunctional organization of the  
motor cortex, midbrain, and segmental  
apparatus in normal and pathological  
conditions (analytical literature review)

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

**Карузин К.А., Мартусевич А.К.,  
Родионов С.**

Цифровая технология  
персонализированной коррекции  
витамино-минерального гомеостаза

**40 Karuzin K.A., Martusevich A.K.,  
Rodiomov S.**

Digital technology of personal  
correction of vitamine and mineral  
homeostasis

**Мельникова Н.Б., Перетягин С.П.**

Оценка окислительной способности  
озонированного физиологического  
раствора в модельной системе при  
взаимодействии с биосубстратами

**44 Melnikova N.B., Peretyagin S.P.**

Estimation of oxidative potential of  
ozonized saline in model system at  
interaction with biological substrata

**Федорова Т.А., Бакуридзе Э.М.,  
Есяян Р.М., Козаченко И.Ф.,  
Николаева А.В.**

Применение озонотерапии в  
комплексном лечении пациентов с  
covid-19 (предварительные  
результаты)

**52 Fedorova T.A., Bakuridze E.M.,  
Esayan R.M., Kozachenko I.F.,  
Nikolaeva A.V**

The use of ozone therapy in complex  
treatment of patients with covid-19  
(preliminary results) – *russian version*

**Fedorova T.A., Bakuridze E.M.,  
Esayan R.M., Kozachenko I.F.,  
Nikolaeva A.V.**  
The use of ozone therapy in complex  
treatment of patients with covid-19  
(preliminary results)

***Правила оформления статей***

**54 Fedorova T.A., Bakuridze E.M.,  
Esayan R.M., Kozachenko I.F.,  
Nikolaeva A.V**  
The use of ozone therapy in complex  
treatment of patients with covid-19  
(preliminary results) – *english version*

**56 *Guidelines for authors***

## ОБЗОРЫ

**МЕДИЦИНСКИЕ NO-ГЕНЕРАТОРЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

А.К. Мартусевич

*ФГБУ «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия***Abstract**

The aim of this review is complex analysis of technical devices for NO-therapy and general potential mechanisms of its influence on biological systems. Present variants of NO-therapy realization, including the use of balloons with gaseous NO or special (inhalatory) and non-specific generators of nitric monoxide, is characterized. These effects are divided into local and systemic. So, at present we have some devices and technologies for the use of exogenous nitric oxide, but it is realized only for inhalations.

**Key words:** nitric oxide, generators, biological effects

Целью данного обзора явился комплексный анализ состояния технических средств для NO-терапии, а также основных потенциальных механизмов реализации ее действия на биосистемы. Охарактеризованы существующие варианты проведения NO-терапии, в том числе особенности применения для этой цели баллонов с оксидом азота, а также ингаляционных и «общемедицинских» генераторов. Эта информация позволяет заключить, что к настоящему времени имеется определенный спектр оборудования и технологий, обеспечивающих применение экзогенного оксида азота, однако это касается лишь ингаляционного применения. В то же время NO-медицина в настоящее время находится на этапе становления, а свободнорадикальная медицина требует дополнительных экспериментальных и клинических изысканий.

**Ключевые слова:** оксид азота, генераторы, биологические эффекты

В последние годы относительно новое научное направление – биология оксида азота [1, 2] – дает начало еще одному – NO-медицине. Это обусловлено отчетливым пониманием многогранной биорегуляторной роли соединения, реализующейся практически во всех функциональных системах организма [1-6]. Более того, изучение эффектов оксида азота в живых системах открывает эпоху новых биорегуляторных молекул-газотрансмиттеров, к которым также относятся H<sub>2</sub>S и CO [4, 7, 8], однако последние еще достаточно слабо исследованы для планирования их клинических параметров. В то же время имеют место попытки тестового введения добровольцам с гипертонической болезнью физиологического донора H<sub>2</sub>S с положительным результатом [4]. Несмотря на это, фактически единственным представителем семейства газотрансмиттеров,

клинические возможности которого однозначно широки, остается на данный момент лишь NO [4, 6, 8-11].

С другой стороны, необходимы специализированные технические средства и/или фармакологические субстанции, обеспечивающие поступление в организм экзогенного NO [2, 12-14]. В настоящее время преобладающим вариантом последнего является ингаляционная NO-терапия [15-21]. Для ее осуществления обязательным условием служит наличие генераторов соединения, адаптированных для медицинского применения [13, 15]. С другой стороны, информация о подобных аппаратах и вызываемых ими биологических эффектам достаточно скудна. Поэтому целью данного обзора явился комплексный анализ состояния технических средств для NO-терапии, а также основных потенциальных механизмов реализации ее действия на биосистемы.

### **Варианты получения NO-содержащей газовой смеси.**

Принципиально способы получения газовой смеси, содержащей определенную концентрацию оксида азота, для лечебных целей можно разделить на 3 группы:

#### *1. Использование баллонов с NO*

Данный вариант в качестве положительных сторон имеет отсутствие требований к наличию генераторного оборудования и относительную доступность технологии [17, 18, 20]. С другой стороны, у указанного подхода присутствуют многочисленные недостатки, основными среди которых являются:

- необходимость наличия специальных условий для хранения баллона;
- затруднения точной дозировки объема газа;
- возможность изменения состава газовой смеси при хранении;
- зависимость от поставок требуемого количества баллонов.

Кроме того, велика вероятность возгорания и взрывоопасность, а образующийся в результате быстрого окисления NO кислородом воздуха NO<sub>2</sub> высокотоксичен [2, 8, 10]. В связи с этими причинами применение баллонного NO достаточно ограничено.

#### *2. Применение специализированных ингаляционных генераторов NO*

В настоящее время преимущественно за рубежом, с учетом достаточно широкого распространения в ряде стран ингаляционной NO-терапии бронхолегочной патологии у детей и взрослых (острый респираторный дистресс-синдром [18, 20], легочная гипертензия [21], пневмония [17] и др.), получают развитие портативные и стационарные генераторы, создающие NO-содержащую газовую смесь для ингаляционного применения [13, 15]. К преимуществам данного класса приборов следует отнести возможность четкого дозирования концентрации соединения и подаваемого объема газа, независимость от производителей и поставщиков баллонов NO и т.д. В то же время специализированность этих систем не позволяет их использовать для реализации других путей введения оксида азота [14, 15]. Кроме того, данные аппараты недостаточно полно стандартизированы по содержанию в газовом потоке иных компонентов, а также слабо изучено их биологическое действие на различных

моделях [3]. Не учитывается и контроль влияния подобного варианта NO-терапии на текущий уровень соединения в крови и тканях [22].

### 3. Генераторы NO «общемедицинского назначения»

К этой, на данный момент сравнительно небольшой, группе аппаратных средств относятся на территории РФ лишь 2 генератора: воздушно-плазменный генератор «Плазон», разработанный в МФТИ им. Баумана [23-25], и экспериментальный генератор оксида азота, созданный в РФЯЦ-ВНИИЭФ (г. Саров) [13], в 2020 г. получивший официальное утверждение в форме медицинской аппаратуры (регистрационное удостоверение РЗН 2020/10977 от 22.06.2020 г.). Указанные приборы имеют существенные отличия. Исходно аппарат «Плазон» был разработан для наружной обработки ран различного происхождения NO-содержащим газовым потоком. Несколькими коллективами исследователей было показано, что применение прибора способствует стимуляции регенеративных процессов [23-25]. В то же время его действие на другие биосистемы неоднозначно вследствие высокой концентрации оксида азота и присутствия существенного количества озона и других активных форм кислорода [14], способных образовываться как побочные продукты при электросинтезе NO в плазменном разряде. Это приводит к возникновению выраженного окислительного стресса, ингибированию ферментов энергетического обмена и детоксикации и к другим негативным эффектам *in vitro* (на образцах крови [26]). Следовательно, рассматриваемый генератор имеет достаточно ограниченную область применения, не включающую системное воздействие.

Указанные ограничения, по нашему мнению, обусловлены избыточной действующей концентрацией NO (500 ppm и выше) и присутствием АФК [14], способных в совокупности формировать пероксинитрит – высокотоксичный для биосистем окислитель [27, 28].

Для устранения этих обстоятельств, затрудняющих системное применение NO-терапии, в г. Сарове был создан принципиально новый генератор NO, образующий соединение в низких концентрациях (менее 100 ppm) и не содержащий примеси АФК [13]. По его системному использованию, в т.ч. в варианте ингаляционной терапии, получены позитивные результаты [15, 19, 26, 29]. В целом в настоящее время имеется широкий ассортимент различных технологий, обеспечивающих экзогенную коррекцию NO-метаболизма организма.

### Заключение

Таким образом, анализ современного состояния формирующегося научного направления – NO-медицины – позволяет заключить, что к настоящему времени имеется определенный спектр оборудования и технологий, обеспечивающих применение экзогенного оксида азота, однако это касается лишь ингаляционного применения.

С другой стороны, клиническая эффективность и понимание фундаментальных механизмов реализации эффектов NO даже в случае ингаляционного введения требует проведения дальнейших исследований. При этом не разработан вопрос индивидуализации назначения оксида азота, т.к.

отсутствуют подобные средства и методы. Именно это обстоятельство и предопределяет неоднозначность результата многих клинических исследований данного профиля.

Кроме того, остается слабо изученным вопрос о других путях применения экзогенного оксида азота. В целом NO-медицина в настоящее время находится на этапе становления, а свободнорадикальная медицина требует дополнительных экспериментальных и клинических изысканий.

### Список литературы:

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестник РАМН. 2000; 4: 3-5.
2. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга; 2004.
3. Ванин А.Ф., Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Кубрина Л.Н., Сереженков В.А., Машина С.Ю., Маленкова И.В. Выявление и оценка депо NO в организме бодрствующей крысы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003; 7: 32-36.
4. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В. с соавт. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих. Успехи физиологических наук. 2015; 46 (4): 53-73.
5. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ; 2004.
6. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2008.
7. Реутов В.П., Охотин В.Е., Шуклин А.В. с соавт. Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты. Успехи физиологических наук. 2007; 38 (4): 39-58.
8. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Exp. Biol. Med.* 2006; 231: 343-365.
9. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox biology.* 2013; 1: 244-257.
10. LeCras T.D., McMurthy I.F. Nitric oxide production in hypoxic lung. *Am. J. Physiol.* 2001; 280 (4): 1575-1582.
11. Vanin A.F. Dinitrosyl-iron complexes with thiolate ligands: physico-chemistry, biochemistry and physiology. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2009; 21: 136-149.
12. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. Успехи биологической химии. 2009; 49: 341-385.
13. Карелин В.И., Буранов С.Н., Пименов О.А. и др. Плазмохимическая установка для NO-терапии. Медиаль. 2013; 4: 46.
14. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Ванин А.Ф. Исследование продуктов от терапевтического аппарата для получения NO-содержащей холодной плазмы. Медицинская физика. 2012; 4: 80-86.

15. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Соловьева А.Г., Мартусевич А.А., Плеханова А.Д. Экспериментальное изучение некоторых системных эффектов ингаляций оксида азота. *Биофизика*. 2016; 61 (1): 165-171.

16. Gries A., Bode C., Peter K. et al. Inhaled nitric oxide inhibits human platelet aggregation, p-selectin expression, and fibrinogen binding in vitro and in vivo. *Circulation*. 1998; 97: 1481-1487.

17. Kincella J.P. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *New England Journal*. 2006; 355: 354-364.

18. Kumar P. et al. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133 (1): 164-170.

19. Martusevich A.K., Samodelkin A.G., Soloveva A.G., Karimova R.G., Plekhanova A.D. Experimental study of erythrocytes energy metabolism under inhalations of nitric oxide. *Asian Journal of Biochemical and Pharmacuetical Research*. 2015; 5 (2): 130-135.

20. Mathisen D.J., Kuo E.Y., Hahn C. et al. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann. Thor. Surg*. 1998; 66: 1894-1902.

21. Ricciardi M.J., Knight B.P., Martinez F.J., Rubenfire M. Inhaled nitric oxide in primary hypertension: A safe and effective agent for predicting response to nifedipine. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998; 32: 1068-1073.

22. Hall C.N., Garthwaite J. What is the real physiological NO concentration in vivo? *Nitric Oxide Biol. Chem*. 2009; 12: 92-103.

23. Лапитан Д.Г. и др. Медико-физические аспекты стимуляции микроциркуляции крови оксидом азота при лечении заболеваний ЛОР-органов. *Медицинская физика*. 2012; 1: 61-68.

24. Липатов К.В., Сопромадзе М.А., Шехтер А.Б. и др. Применение газового потока, содержащего оксид азота (NO-терапия) в комплексном лечении гнойных ран. *Хирургия*. 2002; 2: 41-43.

25. Shekhter A.B., Serezhenkov, V.A., Rudenko, T.G. et al. Beneficial effect of gaseous nitric oxide on the healing of skin wounds // *Nitric oxide*. 2005. Vol. 12. P. 210-219.

26. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Перетягин С.П., Карелин В.И., Селемир В.Д. Влияние NO-содержащего газового потока на некоторые параметры энергетического метаболизма эритроцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 158 (7): 40-42.

27. Shumaev K.B., Gubkin A.A., Serezhenkov V.A. et al. Interaction of reactive oxygen and nitrogen species with albumin- and methemoglobin-bound dinitrosyl iron complexes. *Nitric Oxide Biol. Chem*. 2008; 18: 37-46.

28. van der Vliet A. et al. Formation of reactive nitrogen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite. A potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity. *J. Biol. Chem*. 1997; 272: 7617-7625.

29. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Ашихмин С.П., Перетягин С.П. Влияние ингаляций оксида азота на состояние окислительного и энергетического метаболизма крови крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101 (2): 180-188.

## **ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ОЗОНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ МОТОРНОЙ КОРЫ, СРЕДНЕГО МОЗГА И СЕГМЕНТАРНОГО АППАРАТА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ (Аналитический обзор литературы)**

Е.Р. Эрастов, С.П. Перетягин

*Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород  
Ассоциация российских озонотерапевтов, Нижний Новгород*

The widespread introduction of ozone therapy into neurological practice is currently constrained by the vagueness of ideas about the nature of ozone-induced intraneuronal biochemical shifts and their relationship with the functional state of the brain, the lack of criteria for choosing an adequate therapeutic ozone concentration, the obvious lack of data on the comparative effectiveness of various methods of ozone therapy for one or another neurological pathology. The lack of information on the pharmacokinetics of ozone secondary products after their penetration through the blood-brain barrier. The review is dedicated to morphofunctional changes in the basic structures of the motor cortex, midbrain and segmental apparatus in health and disease under the therapeutic effects of ozone. To solve these problems, complex experimental and clinical studies using a multilevel approach are used.

**Key words:** ozone therapy, nervous system, ozone, effects

Широкое внедрение озонотерапии в неврологическую практику в настоящее время сдерживается расплывчатостью представлений о характере озониндуцированных интранейрональных биохимических сдвигов и их связи с функциональным состоянием мозга, отсутствием критериев выбора адекватной терапевтической концентрации озона, очевидной недостаточностью данных о сравнительной эффективности различных методик озонотерапии при той или иной неврологической патологии, дефицитом информации о фармакокинетике вторичных продуктов озона после их проникновения через гематоэнцефалический барьер. Обзор посвящён морфофункциональным изменениям в базовых структурах моторной коры, среднего мозга и сегментарного аппарата в норме и патологии при лечебных воздействиях озона. Для решения этих проблем используются комплексные экспериментальные и клинические исследования с применением многоуровневого подхода.

**Ключевые слова:** озонотерапия, нервная система, озон, механизмы действия.

### **Роль озонотерапии в современной экспериментальной и клинической медицине**

Озонотерапия (ОТ) представляет собой активно развивающееся направление фундаментальной, экспериментальной, профилактической и

клинической медицины. О существовании озона как химического вещества известно с 1785 года из физических экспериментов нидерландского физика и ботаника Мартина Ван Марума по пропусканию электрической искры через кислород. Шёнбейн описал химические методы получения озона и дал ему название от греческого слова *ózo* («пахну») из-за его характерного запаха. Интерес к ОТ усиливался по мере накопления данных о биологическом действии озона на организм и появления сообщений из различных клиник мира об успешном использовании озона при лечении целого ряда заболеваний. В обстоятельном концептуальном обзоре Borrelli E., Bocsi V. (Италия) прослежено использование озона в лечебных целях, начиная с исследований Ганса Вольфа (1979) в Германии и до настоящего времени. Отмечено, что в настоящее время в Германии работает более 12 000 озонотерапевтов. Показано, что озон очень эффективен и абсолютно атоксичен в малых дозах, вызывающих только хорошо переносимый окислительный стресс либо для аутогемотерапии [29]. В течение последних нескольких десятилетий терапевтический потенциал озона привлекает большое внимание благодаря его сильной способности стимулировать контролируемый окислительный стресс при введении в точных терапевтических дозах. Показано (Bocsi V., Zanardi I., Travagli V.), что именно доза озона напрямую связана с его эффектом при ОТ [26].

Определение дозы озона, поступающей в жидкости, крайне актуальная проблема. Сам факт, что такой мощный окислитель, каким является озон, может и не давать выраженного клинического эффекта, несомненно, связан с дозировкой этого фактора. В настоящее время (Wright A., Fuster J., Vandulasena H. et al) разрабатываются крайне точные методы дозировки, связанные с применением озоноселективного флуоресцентного метода [98]. Ранее был разработан способ индивидуального выбора дозы озона и антиоксиданта при назначении парентеральной озонотерапии, основанный на определении ответной реакции про- и антиоксидантной активности крови методом биохемилюминисценции *in vitro* при добавлении к ней разных доз озона в физиологическом растворе (Перетягин С.П., Винник Ю.С., Якимов С.В., Костина О.В., Стручков А.А., Теплякова О.В., Мартусевич А.А.) [15]. На сегодняшний день появилось значительное количество работ по оценке эффективности применения различных доз озона. В частности, методика определения уровня лимфоцитотоксичности с целью выбора индивидуальной дозы озона для пациента заключается в добавлении к выделенным из крови лимфоцитам ОФР с различными концентрациями озона и последующей обработкой антителосодержащей сывороткой и комплементом с целью лизиса клетки. Индивидуальной дозой озона для пациента считается та, которая характеризуется минимальным уровнем лимфоцитотоксичности. Существует научно обоснованный метод оценки оптимальной дозы озона (Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А.), когда при добавлении его в кровь (*in vitro*), регистрируется минимальный уровень липопероксидации при максимальной активности системы антиоксидантной защиты [8]. Сделаны первые шаги (Матусьяк К., Бояринов Г.А., Бояринова Л.В) на пути преподавания ОТ студентам-медикам [12].

Медицинский озон представляет собой озono-кислородную смесь (ОКС), получаемую из медицинского кислорода путем его разложения в электрическом разряде и состоящую из 5% O<sub>3</sub> и 95% O<sub>2</sub>. ОКС применяют с концентрацией озона в диапазоне 0,05 - 80 мг/л (50 - 80 000 мкг/л) при скоростях выходных потоков смесей в диапазоне 0,1-1 л/мин.

Однако, использование ОТ в клинической неврологии не распространено, а влияние дозозависимых эффектов озона на нервную систему систематически не изучено.

Между тем, в последние годы значительно расширились представления о метаболических аспектах патокинеза заболеваний нервной системы. Среди них облигатным является нарушение той или иной стороны обмена веществ. В настоящее время большое внимание в развитии и поддержании патологического процесса в нервной ткани уделяется липидной дисрегуляции, активации ПОЛ, нарушению реологических свойств крови, электролитного баланса, присоединению эндогенной интоксикации. Особое значение в динамическом взаимодействии механизмов пато- и саногенеза церебральных расстройств придается структурно-функциональным характеристикам нейрональных мембран, играющих ключевую роль в межнейрональных коммуникациях и регуляции внутриклеточных процессов.

Все это открывает широкие возможности для более широкого использования в неврологической практике методов немедикаментозной окислительной терапии, имеющих минимальное количество противопоказаний. Среди указанных методов одним из наиболее перспективных является озонотерапия, большой арсенал метаболических эффектов которой позволяет оказывать универсальное нормализующее влияние на течение типовых патологических процессов в организме (Густов А.В., Котов С.А., Конторщикова К.Н., Потехина Ю.П., 2001) [6].

Настоящий обзор представляет собой анализ недавних работ, посвященных влиянию озонированного физиологического раствора и ОКС на структуру нервной системы в эксперименте и на результаты лечения неврологических заболеваний.

Внимание исследователей к окислительному статусу организма растет год от года. Показано (Chen H.Y., Yang Y. M., Stevens B. M. et al), что чем выше этот самый пресловутый окислительный статус, тем интенсивнее происходит разрушение поверхностных клеточных рецепторов, необходимых для деления и выживания клеток-предшественников [36].

### **Общие механизмы действия озона как стимулятора контролируемого окислительного стресса**

Исследователи из итальянского города Сиены задались целью выяснить биохимические, молекулярные, иммунологические и фармацевтические механизмы действия озона, растворенного в биологических жидкостях. Проведя глубокий анализ первичных источников информации (научные базы SciFinder, Google Scholar и Scopus, а также Embase, PubMed и Cochrane Database of Systemic Reviews), они представили на всеобщее обозрение наиболее значимые работы за

последние 25 лет, независимо от библиометрических показателей журналов, совершенно игнорируя современные стереотипные представления об «элитарности» некоторых средств научной информации, основанные на голых арифметических вычислениях.

Серьезный, профессиональный, вдумчивый подход к аналитическому обзору позволил авторам сделать вывод, что эффективность стандартных методов лечения в сочетании с уникальной способностью ОТ активизировать врожденную антиоксидантную систему является ключом к коррекции окислительного стресса, характерного для хронических воспалительных заболеваний. *Vocci V., Borrelli E., Zanardi I. et al* описали также пути болевой чувствительности и системы управления альгезическими сигналами после введения озона. Авторы предлагают полностью включить ОТ в клиническую медицину, а не рассматривать ее, как это еще иногда встречается, как альтернативный или эзотерический подход [27].

Однако существуют исследования, авторы которых скептически относятся к ОТ вообще, аргументируя это нестабильной молекулярной структурой этого соединения. Акцентируя неоспоримые факты, свидетельствующие о влиянии озона на перекисное окисление липидов, эндогенное производство антиоксидантов, локальную перфузию и доставку кислорода, а также на усиление иммунных реакций организма, *Smith N.L., Wilson A., Gandhi J. et al.* ставят под сомнение лечебный эффект озона, однако не сомневаются в важности и приоритетности этой проблемы для клинической медицины, нуждающейся в дальнейшем изучении [92].

Очень важно, что именно школа нижегородских ученых (конец 70-х – XXв – 2 десятилетия XXI вв.) внесла значительный вклад в теоретические основы для изучения озона как мощного окислителя и показала эффективность применения его в клинической медицине. Так, совместными изысканиями исследователей из Нижегородского медицинского академии и Нижегородского государственного университета, показано, что у крыс, которым вводили аутоэритроциты, обработанные озонированным физиологическим раствором (ОФР) с концентрацией озона 2 мг/л в объеме 3 мл уменьшается формирование смешанных и гиалиновых тромбов, а также выраженность перинуклеарного и внутриядерного отека миокардиальной ткани. *Г.А. Бояринов, И.С. Симутис, В.О. Никольский* с соавт. связывают эти явления с антигипоксическим, антиоксидантным и детоксицирующим действием озона на эритроциты [4].

Исследуя влияние ОФР на эритроциты, *Сазонова В.В., Котова Ю.А.*, отмечают, что при введении ОФР растет уровень гемоглобина и цветного показателя в крови служебных собак, увеличивается количество эритроцитов и лейкоцитов, причём интересно, что максимального значения эти параметры достигают в концентрации 2000 мкг/л. Кроме того, ими была обнаружена незначительная стимуляция гемопоэза, что дает возможность судить об активации резистентности организма животных [16].

В комплексных исследованиях на нелинейных крысах-самках, которым перевивали штамм рака молочной железы РМК-1 подкожно в область правой подмышечной впадины, нижегородские учёные - *Алясова А.В., Конторщикова*

К.Н., Терентьев И.Г., Сазанов А.И. - установили, что использование ОФР снижает проявление металлодепрессивного действия цитостатиков в отношении нормальных тканей, обеспечивая более эффективный микроэлементный состав, что сопровождается значительным усилением действия противоопухолевой терапии и может быть, по всей видимости, связано с наиболее выраженными проявлениями терапевтического патоморфоза [1, 2].

Perez M., Santos C., Poznyak T. et al. изучали влияние ОФР на рост глиомы C6 *in vitro* и *in vivo* у белых мышей. Активность клеток анализировали с помощью исследования изображений на основе позитронно-эмиссионной томографии. Авторы установили достоверное снижение темпов роста глиомы под воздействием ОФР [80].

Исследования Megele R., Riemenschneider M.J., Dodoo-Schittko F. из Германии, посвящены использованию ОКС при лечении глиобластомы. После операции в сочетании со стандартной радиохимиотерапией ОКС (5 мл при 40 мкг/мл) наносили каждые четыре недели в окрестности опухоли. Пациенты получали в среднем 27 (диапазон 3-44) аппликаций ОКС. Клетки глиобластомы проявляют предпочтение гипоксии для поддержания их способности к образованию опухолей. Стратегии лечения с использованием кислорода или озона и генерирования активных форм кислорода вызывают торможение роста раковых клеток и их апоптоз. Несмотря на то, что прогноз глиобластомы до сих пор остается плохим, ОТ может считаться эффективной адьювантной терапией у онкологических больных. Эта разработка может послужить отправной точкой для дальнейших наблюдательных и клинических исследований, выясняющих клеточные и системные эффекты ОТ и демонстрирующих их эффективность и безопасность в более крупных выборках пациентов [65].

### **Новые сведения о влиянии озона на нервную систему экспериментальных животных**

В исследовании на новорожденных самцах крыс Wistar с экспериментально вызванной гипоксией, которые внутрибрюшинно получали озон в дозе 1 мг/кг (первая экспериментальная группа) и 2 мг/кг (вторая экспериментальная группа), проведенном Resitoglu B., Celik Y., Komur M. et al (Турция), показано значительно меньшее число апоптотических нейронов в правых полушариях крыс в обеих экспериментальных группах, чем в интактной группе ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). В правых полушариях крыс во второй экспериментальной группе было значительно меньше апоптотических нейронов, чем в первой ( $p < 0,001$ ). Водный тест Морриса показал одинаковые результаты в экспериментальных группах. Результаты исследования показывают, что ОТ уменьшала апоптоз нейронов и улучшала когнитивную функцию у крыс с экспериментальной гипоксией [85].

Известно, что старение представляет собой генетически обусловленный биологический процесс, характеризующийся снижением способности к обучению новым двигательным навыкам. Согласно исследованиям Elkholy W.B., Al-Gholam M. A (Египет), воздействие на мозжечок белых крыс в возрасте 6, 20 и 22 мес. внутрибрюшинно введенного озона (0,7 г/кг) приводит к значительному

уменьшению таких старческих изменений, как пикноцитоз и хроматолиз. Таким образом, медикаментозное введение озона способно предотвратить замедление возрастных изменений мозжечка крысы [45].

В экспериментах по изучению гиппокампа крыс-самцов, помещенных в камеру, связанную с воздухораспределителем, соединенным с генератором озона с переменным потоком (5 л/с) (Pinto-Almazan R., Segura-Urbe J., Soriano-Ursua A. et al., Омниальва, Мехико, Мексика) показано, что биохимические изменения в гиппокампе могут свидетельствовать о роли озона как нейропротектора [83].

В работе Karademir M., Sonmez M.A., Akcilar R. et al. (Турция) показано, что, используя озон в дозировке 1,1 мг / кг (50 мкг / мл) на 60 взрослых самцах крыс Sprague Dawley в сочетании с инсулином можно стимулировать механизм эндогенной антиоксидантной защиты при диабетической невропатии, тем самым предотвращая повреждение, вызванное активными формами кислорода, и защищая от черепных и спинальных невропатий [57].

В работе Ахундова Р.А., Низамова Т.И., Гасанова М.Д. и др. (Азербайджан) установлена психофармакологическая активность озона в различной концентрации и экспозиции по широкому набору специфических психогенных тестов, характеризующих поведенческую мотивацию, адаптационные процессы, мнестические функции, фиксацию внимания и исследовательскую деятельность животных. Обнаружен активирующий компонент действия озона в изученных концентрациях, который проявляется у грызунов усилением поисковой мотивации и зоосоциального поведения в условиях их нарушения, повышением адаптации в стрессовой ситуации, увеличением работоспособности и выносливости при моделированном утомлении. Выявлено улучшение воспроизведения приобретенных навыков на фоне обучения и последующего стирания информации [3].

В исследованиях Медяника И.А., Фраермана А.П., Яковлевой Е.И. и др. (Нижний Новгород, Россия) проведена оценка воздействий ОФР с различной концентрацией на динамику проницаемости гематоэнцефалического барьера. Исследование ультраструктуры сенсомоторной зоны коры головного мозга выполнено на 93 половозрелых аутбредных крысах линии Wistar. В контрольной серии интракаротидно вводился 0,9% физиологический раствор, во опытных сериях - ОФР с концентрацией озона 0,7 и 3,5 мг/л. Морфологически исследовали ткань сенсомоторной коры головного мозга крыс через 15 мин, 1, 14 и 30 сут после введения растворов. Установлено, что после однократного введения ОФР с концентрацией озона 0,7 мг/л через 15 мин происходило транзиторное нарушение проницаемости ГЭБ, что проявлялось частичной редукцией межэндотелиальных плотных контактов (tight junction), расширением межклеточных щелей, набуханием базальной мембраны и части отростков астроцитов в перикапиллярной области. Изменения ультраструктуры нейронов носили адаптивный характер в ответ на воздействие окислительного фактора и характеризовались увеличением активности белоксинтезирующих органелл. Через 1 сут после воздействия ОФР нарастало повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, на 14-е сутки структура ГЭБ частично нормализовалась (эндотелий капилляров имел плотные межклеточные контакты),

а к 30-м суткам ультраструктура ГЭБ и микроциркуляция восстанавливались. Увеличение концентрации озона до 3,5 мг/л в ОФР, вводимом интракаротидно, также приводило к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, однако его восстановления к 30-м суткам не наблюдалось. Кроме того, изменения сосудов микроциркуляторного русла, ультраструктуры нейронов и глии были более выражены. Однократное интракаротидное введение ОФР с концентрацией озона 0,7 мг/л вызывает увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера на период в 1 сутки, что сможет обеспечить более эффективное воздействие препаратов на клетки головного мозга во все фазы клеточного цикла [13].

В работе Nasezadeh P., Shahi F., Fridoni M. et al. (Иран) изучена возможность озонотерапии расстройств слуха, вызванных сильным шумовым воздействием. В экспериментах на крысах показано, что шум вызывает патологические повреждения, связанные с окислительным стрессом. Ежедневное внутривенное введение ОКС в дозировке 30 мкг/мл привело к уменьшению острого набухания митохондрий в некоторых отделах мозга и улиткового аппарата, а также выделению цитохрома [72].

В исследованиях Naserzadeh P., Shahi F., Shahbazzadeh D. et al, выполненными также в Иране на мышах-самцах с целью изучения ОТ как противоядия после укуса скорпиона (проблема очень важная для местной климатической полосы) показаны существенные изменения системы митохондриальных ферментов нейронов спинного мозга. Таким образом, ОТ в умеренной дозе может рассматриваться как клинически эффективная для защитного и антиоксидантного агента [73].

В университете Квазулу-Наталь Ofori I., Maddila S., Lin J. et al. (ЮАР) изучили, что реакционная способность озона в воде является критическим параметром для определения его эффективности при микробной инактивации [74].

Совместные исследования Murphy K., Elias G., Steppan J. et al., (Солт-Лейк-Сити, Торонто и Неаполя) показали, что вводимый озон реагирует с фрагментами протеогликанов и фрагментирует их, уменьшая объем межпозвоночного диска за счет ее дегидратации. Анализ цитокинов межпозвоночных дисков свиньи показал, что каждый из 4 измеренных цитокинов ( IL-1 бета, IL-6, IL-8 и фактор некроза опухолей альфа) увеличился в концентрации после 2% -ной обработки озоном [70].

Исследуя у ОТ анальгетическое действие, Luo W. J., Yang F., Yang F. et al. (Южный Китай), базирующиеся в Институте биомедицинских наук о боли (Institute for Biomedical Sciences of Pain), на самцах крыс Sprague-Dawley показали, что введение озона в межпозвоночное отверстие на уровне 4-5 поясничных позвонков эффективно только для крыс с невропатической, но не воспалительной болью. Кроме того, показано, что обезболивающие эффекты озона продолжались намного дольше ( больше 14 дней), чем других селективных молекулярных целевых лекарственных средств (менее 48 часов), а также что совместное использование системного габапентина и озона вызывало синергический анальгетический эффект у крыс с невропатической болью [63].

Похожее исследование, проведенное Yu M., Zhao Y., Zhang X (Китай), посвящено актуальной проблеме нейропатической боли, для которой отсутствует эффективная терапия. Крысам вводили внутривенно 30 мкг / мл озона и 300 мкмоль/л гарденозида (вещества, полученного из плодов гардении. В течение 15 дней после операции по механическому повреждению седалищного нерва определяли проведение боли, механическую гипералгезию, термическую гипералгезию и уровни экспрессии белка пуриновых рецепторов P2X3 и P2X7 в спинномозговом узле. Результаты показали, что обработка комбинацией озона и гарденозида увеличивает порог механического восприятия боли, тем самым подтверждая их болеутоляющие эффекты. Кроме того, значительное увеличение уровней экспрессии мРНК и белка P2X3 и P2X7 было обнаружено в спинномозговом узле крыс с повреждением седалищного нерва по сравнению с интактной группой; однако после обработки комбинацией озона и гарденозида уровни экспрессии мРНК и белка рецепторов P2X3 и P2X7 были значительно снижены по сравнению с экспериментальной группой. Эти результаты показали, что механизм, лежащий в основе обезболивающих эффектов озона и гарденозида, может быть опосредован подавлением пуриновых рецепторов P2X3 и P2X7 в спинномозговом узле. Это открытие показало, что озон и гарденозид можно считать потенциальными кандидатами на лекарства, которые нацелены на пуриновые рецепторы P2X3 и P2X7 [103].

В работе Tural E., Uslu S., Ilgaz A. et al. (Турция) изучено влияние ОТ на повреждение спинного мозга у 21 крысы Sprague-Dawley, которых разделили на три группы поровну (контроль, травма и травма + озон). В третьей группе крысы получали 0,7 мг/кг озона путем ректальной инсуффляции в течение 5 дней подряд. Показано, что степень повреждения нейронов в группе с применением озона значительно меньше, чем во второй группе, а количество сосудов гораздо больше. Уже на седьмой день после проводимого лечения средний уровень активного бета-катенина достоверно различался между контрольной группой ( $68,11 \pm 0,43$ ), травмой  $\pm$  озоновой группой ( $37,96 \pm 2,16$ ) и травматической группой ( $25,46 \pm 1,07$ ) ( $p < 0,0005$ ). Авторы делают заключение, что ОТ может быть адьювантной терапией у пациентов с травмой спинного мозга [95].

Заболевания периферических нервов представляют собой одну из ключевых проблем современного здравоохранения. По данным ВОЗ, болезни периферической нервной системы стоят на третьем месте после заболеваний сердца и онкологических болезней. Исследование на 24 самцах крыс, проведенное Somaу H., Emon S.T., Uslu S. et al. (Стамбул), было связано с повреждением седалищного нерва при помощи экспериментального сдавливания. После операции 8 крыс получали 0,7 мг /кг озона. Показано, что ОТ ведет к восстановлению повреждений седалищного нерва, не вызывая увеличения фиброзной ткани и способствует существенному уменьшению сосудистых тромбов. Обработка озоном может быть использована для оказания помощи при травме седалищного нерва [93].

Еще одна работа учёных Yucesoy T., Kutuk N., Canpolat D. G. et al. (Турция) посвящена изучению периферической нервной системы и связана с частичным повреждением подбородочных нервов 27 крыс. В группе крыс, которым

проводилась ОТ, обнаружено большее количество Шванновских клеток и фасцикулярных нервных ветвей, что ясно указывает на то, что ОТ является перспективно новым методом лечения травм подбородочного нерва [104].

Экспериментальная демиелинизация, индуцированная этидиумбромидом, привлекла внимание Sa M.C., Goncalves V.M. (Турция), исследователей, работающих над проблемой рассеянного склероза. Известно, что рассеянный склероз представляет собой аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся чрезмерной демиелинизацией. Крысы после демиелинизации получали метилпреднизолон и озон, как отдельно, так и в их сочетании. Демиелинизированные крысы показали значительное увеличение количества шагов в тесте на сетку, значительное снижение уровня серотонина, дофамина, норадреналина и иммунореактивности. Значительное улучшение вышеупомянутых параметров было продемонстрировано при введении как метилпреднизолона, так и озона, тогда как лучшие результаты были достигнуты путем комбинирования половины дозы метилпреднизолона с озоном [90].

Ozbay I., Ital I., Kucur C. et al. (Турция), задавшись целью оценить влияние ОТ на регенерацию лицевого нерва, провели исследование на 14 крысах линии Вистар, из которых 7 получали озон в дозе 1,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно на протяжении 30 дней. Лицевой нерв сдавливали в течение 1 мин гемостатическим москитным зажимом, не вызывая повреждения аксона. Обнаруженные набухшие митохондрии с поврежденными кристами, дезорганизованными микротрубочками, микрофиламентами и миелиновыми яйцевидными телами в миелинизированной цитоплазме аксона были единственными патологическими изменениями, которые отмечены в результате воздействия озона. Учёные полагают, что ОТ может быть перспективным средством для лечения острого паралича лицевого нерва [75].

На крысах линии Sprague-Dawley, получавших озон (20 мкг / мл) и метилпреднизолон (2 мг / кг), после экспериментальной травмы седалищного нерва методом раздавливания на основе гистоморфологической оценки, проведенной после получения биопсий из мест повреждения, Ozturk O., Tezcan A., Adali Y. et al. (Турция), показано, что совместное использование метилпреднизолона и озона может оказывать благотворное влияние на регенерацию седалищного нерва после травмы [77].

В экспериментах Wu M. Y., Xing C. Y., Wang, J.N. et al ( Китай), проведенных на крысах, которым химически моделировали радикулоневрит, показано, что введение озона в дозе 1 мг/кг/сутки способствует достоверному уменьшению фагосом и уровня каспазы 3 - важнейшего протеолитического фермента, ведущего к апоптозу в клетках спинального ганглия [99].

В некоторых экспериментальных работах, не выявлено положительного влияния озона на организм. Так, используя методы электронной микроскопии и иммуноблота, Chounlamountry K., Boyer B., Penalba V. et al., (Франция) исследователи из Марселя обнаружили в ядре одиночного пути (nucleus tractus solitarius) у экспериментальных крыс, подвергнутых воздействию озона, увеличение числа глутаматергических синапсов на 19%, в то время как объемная доля астроцитов и плотность мембран не были изменены. Более того, экспрессия

глиального фибриллярного кислого белка, которая, как известно, увеличивается в реактивной астроглии, не была изменена [37].

В ряде экспериментальных работ было отмечено отрицательное действие озона. Однако, большинство экспериментальных исследований, описывающих нейротоксичность озона, посвящены хроническим его воздействиям на организм подопытных животных, моделирующим условия загрязнения окружающей среды.

Так, Li Y., Lin X., Zhao X указывает на нейротоксичность озона в отношении нейронов спинного мозга. Изучая влияние этого фактора *in vitro* в самых разных дозах (в диапазоне концентраций от 20 до 500 мкг/мл), ученые выявили снижение жизнеспособности клеток уже при концентрациях 40 мкг/мл до 75%. Смертность клеток после воздействия озона была связана с высвобождением кальция из эндоплазматической сети. Поэтому, считают авторы, стоит подумать о разработке методов, позволяющих преобразовать внутриклеточный кальций до легко усвояемых организмом форм и стабилизировать состояние его внутри нейрона, что может эффективно уменьшить нейротоксическое воздействие озона [59].

Исследования Gonzalez-Guevara E., Martinez-Lazcano J.C., Custodio V. (Мексика), проведенные на крысах, показали, что озон в качестве газа в больших дозировках вызывает усталость, летаргию, увеличение медленного сна, воспаление нервной и легочной ткани [52]. Эксперименты на самках мышей линии balb/C, ингаляционно получавших воздух с большим количеством озона, свидетельствуют о воспалительных изменениях в мозге и легких [47].

В экспериментах на самцах крыс Wistar Kyoto, проведенных Miller D.B., Karoly E.D., Jones J.C. et al в Северной Каролине (США) подвергали воздействию озона разных концентраций 6 часов в течение одних суток найдено увеличение метаболитов гликолиза, длинноцепочечных свободных жирных кислот, аминокислот с разветвленной цепью и холестерина, тогда как уровень 1,5-ангидроглюцитола, желчных кислот и метаболитов цикла трикарбоновых кислот был меньше, что указывало на нарушение гликемического контроля, протеолиза и липолиза. Экспрессия гена печени повышалась для маркеров гликолиза, цикла трикарбоновых кислот и глюконеогенеза и снижалась для маркеров биосинтеза стероидов и жиров. Таким образом, кратковременное воздействие озона вызывает глобальное метаболическое расстройство, включающее метаболизм глюкозы, липидов и аминокислот, характерный для стресс-реакции. [66]

Работы Hernandez-Zimbron F. L., Rivas-Arancibia S.; Rivas-Arancibia S., Rodriguez-Martinez E., Badillo-Ramirez I. et al (Мехико) посвящены изучению влияния окислительного стресса на структурные изменения вторичной пептидной структуры амилоида бета 1-42 (А бета 1-42) в зубчатой извилине гиппокампа крыс, подвергшихся воздействию низких доз озона. Животные подвергались ингаляционному воздействию воздуха без озона (контрольная группа) и озона 0,25 ч / млн в течение 7, 15, 30, 60 и 90 дней соответственно. Окислительный стресс вызывает изменения в процессе синтеза амилоидного бета-пептида в зубчатой извилине. Это связано с увеличением экспрессии бета 1-

42, сходным с тем, что происходит в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера [84].

В исследовании Farfan-Garcia E. D., Castillo-Hernandez M. C., Pinto-Almazan R. et al. показано также, что резкий окислительный стресс может быть пусковым фактором для развития заболеваний центральной нервной системы. У крыс-самцов озон в больших дозах вызывает двигательные нарушения и дефицит памяти, а также биохимические изменения в областях мозга, так или иначе связанных с процессами памяти [49].

Ученые из японских городов Йонаго и Осака Kurai J., Onuma K., Sano H. et al. детально изучили влияние озона на выработку интерлейкина 8. Стоит напомнить, что это этот пептид, обладающий небольшой молекулярной массой, продуцируемый лимфоцитами, макрофагами, клетками эпителия, соединительной ткани и опухолей, является активным нейромедиатором воспаления. Тот факт, что озон способствует синтезу этого пептида, лишний раз свидетельствует - ОТ как направление практической медицины должна использоваться с большой осторожностью [59].

Американские исследователи Barker J.S., Wu Z.X., Hunter D.D. et al. из города Моргантаун (Западная Виргиния) показали, что, что ингаляционное воздействие  $O_3$  in vivo индуцировало увеличение всех трех белков в ЖБАЛ мышей, а индуцированное  $O_3$  повышение как NGF, так и SP опосредовано воспалительным цитокином  $IL-1\beta$ . в нейронах дыхательных путей мышей после воздействия озона увеличивается количество бета-интерлейкина 1 [24].

Ученым из Бирмингема, крупнейшего города американского штата Алабама, генные мутации, вызванные воздействием озона, (в протоколе исследования воздействия  $O_3$  имитируют эпизоды воздействия окружающей среды), чем-то напомнили таковые при болезни Альцгеймера. Akhter H., Ballinger C., Liu N. et al. нашли у самцов мышей APP / PS1 более низкие уровни антиоксидантов (глутатиона и аскорбата) и повышенный уровень NADPH оксидаз. Перекисное окисление липидов и апоптоз нейронов при воздействии озона был выражен значительно у самцов. Результаты показывают, что воздействие озона само по себе не вызывает болезни Альцгеймера, но может взаимодействовать с генетическими факторами риска для ускорения ее патогенеза и что мужчины могут быть более чувствительными к нейропатологии, вызванной озоном, чем женщины из-за более низких уровней антиоксидантов [19].

В противовес этой работе, группа исследователей Calderon-Garciduenas L., Jewells V., Galaz-Montoya C. et al (Мехико), показала, что воздействие загрязнения воздуха на детей связано с системным воспалением и воспалением головного мозга, а также с ранними признаками болезни Альцгеймера (БА). В работе оценивалось, влияют ли пол, ИМТ, АРОЕ и метаболические переменные у здоровых детей с высоким уровнем воздействия озона и мелких твердых частиц (PM<sub>2,5</sub>) на когнитивные функции. Шкала интеллекта Векслера для детей (WISC-R) была применена к 105 детям Мехико (12,32 ± 5,4 года, 69 АРОЕ 3/3 и 36 АРОЕ 3/4). Дети АРОЕ 4 на 3 показали снижение внимания и кратковременной памяти по подшкалам, а также показатели вербального интеллекта [34].

Mokoena M.L., Harvey V.H., Viljoen F. et al. (ЮАР) изучали влияние хронической ингаляции озона на мозговые маркеры окислительного стресса у крысы Flinders Sensitive Line (FSL). Кроме того, была оценена реакция на антиоксидант мелатонин и антидепрессанты дезипрамин или эсциталопрам. Хроническое вдыхание озона вызывает ухудшение памяти, тревожные и депрессивные аффекты, снижает активность супероксиддисмутазы и каталазы кортикального слоя и гиппокампа, а также понижает уровень центральных моноаминов, что обычно происходит при депрессии. Кроме того, поведенческие и нейрохимические эффекты мелатонина, дезипрамина и эсциталопрама были в основном ослаблены в присутствии озона. Таким образом, генетически восприимчивые люди, подверженные высоким уровням окислительного стресса, подвергаются более высокому риску депрессии и тревожных расстройств, демонстрируя более высокий окислительно-восстановительный дисбаланс и измененное поведение. Эти индивидуумы также более устойчивы к лечению антидепрессантами [67].

В работе Rivas-Arancibia S., Zimbron L.F.H., Rodriguez-Martinez E. et al. (Мехико) установлено, что окислительный стресс, вызванный воздействием озона (животных подвергали воздействию безозонового воздушного потока (контроль) или низких доз озона в течение 7, 15, 30, 60 или 90 дней), вызывает изменения воспалительных реакций и прогрессирующую гибель клеток черной субстанции у крыс, что также может происходить при болезни Паркинсона [87].

Совместные исследования Kirrane E.F., Bowman C., Davis J.A., ученых из Калифорнии, Северной Каролины и штата Мэриленд показывают связь концентраций озона в атмосфере с болезнью Паркинсона, наблюдаемой среди фермеров в Северной Каролины и Айовы. Правдоподобие влияния концентраций этих загрязнителей в окружающей среде на риск болезни Паркинсона подтверждается экспериментальными данными, демонстрирующими повреждение дофаминергических нейронов при соответствующих концентрациях [58].

Tyler C. R., Noor S., Young T. L. et al (Лос Аламоса и Альбукерке) изучали как реагируют на воздействие озона животные разного возраста. Использовали две группы животных - молодых (8-10 недель) и пожилых (12-18 месяцев). Мыши-самцы C57BL / 6 в возрасте 8-10 недель или 12-18 месяцев подвергались воздействию либо фильтрованного воздуха, либо 1,0 ppm O<sub>3</sub> в течение 4 часов. Цитометрические методы у пожилых животных показали повышенную активацию микроглии и экспрессию бета-амилоидного белка. Стареющий мозжечок был особенно уязвим при воздействии озона - отмечено увеличение популяций инфильтрирующих нейтрофилов, периферических макрофагов и воспалительных моноцитов, которые не были значительно увеличены в молодом мозжечке. Таким образом, пожилой мозг становится весьма проницаемым в ответ на воздействие озона, что приводит к воспалительной реакции [94].

Авторы еще одного исследования, (Martinez-Lazcano J. C., Gonzalez-Guevara E., Custodio V. et al., Мехико) на мышьях-самцах линии C57-BL и весом 20-25 г свидетельствуют о том, что воздействие озона индуцирует супероксидный радикал способный продуцировать провоспалительные маркеры

в качестве фактора активации тромбоцитов (PAF), опухоленекротический фактор (TNF) и гамма-интерферон (IF $\gamma$ ), а также оксид азота (NO) и пероксинитрит (ONOO), которые достигают мозговой ткани, вызывают реактивные виды кислорода (ROS) и перекисное окисление липидов (LP). Авторы особо подчеркивают, что вредное воздействие озона на ЦНС возникает вследствие перепроизводства NO, вызванного воспалительной реакцией [64].

Таким образом, экспериментальные исследования, отражающие нейротоксическое влияние озона (например, в работах 58,59) в виде негативных данных о снижении работоспособности нейронов спинного мозга до 75% получены при непосредственном контакте озона с нейронами в условиях *in vitro*. Перенесение подобных результатов на ситуации применения озона в неврологической практике по поводу патологий ЦНС или ПНС не совсем правомочно потому что системное применение озонкислородных воздействий в этих ситуациях опосредовано прямыми биохимическими взаимодействиями озона с субстратами крови и последующим формированием рефлексогенного влияния на ЦНС реакций и продуктов окислительного метаболизма.

Точно также как не следует переносить отрицательные результаты исследований влияния хронических ингаляционных воздействий озона, моделирующих его экологическое присутствие как загрязнителя окружающей среды, на человека и его морфофункциональные характеристики НС применительно к озонотерапии.

### **Результаты последних клинических исследований о применении озонотерапии в клинической неврологии**

В опубликованном D.Diracoglu (Стамбул) в объемном обзоре детально проанализированы ряд методов применения озона в практической медицине: чрескожное орошение, подкожное, внутрикожное, ректальная инсуффляция - ничто не обошло его внимания. Автор подчеркивает, что озон является антисептическим, иммуномодулирующим, обезболивающим и противовоспалительным газом с нестабильным и мощным окислительным эффектом. Использование этого метода лечения, как полагает автор, очень перспективно [43].

Braidy N., Izadi M., Sureda A. et al. показано, что ОТ приводит к активации эндогенных антиоксидантных систем, активации иммунных функций, а также к подавлению воспалительных процессов, что важно для коррекции окислительного стресса при диабете и болях в позвоночнике [30].

Среди всех неврологических заболеваний, ОТ чаще всего используется при лечении неврологических последствий межпозвоночных грыж.

Двадцать два пациента в возрасте 27-87 лет с симптоматическими грыжами поясничных дисков без миграции, секвестрации или серьезных дегенеративных изменений под курацией Ezeldin M., Leonardi M., Princiotta C. (Италия) получали флюороскопическую интрадискулярную инъекцию ОКС (5 мл) при концентрации 27-30 мкг / мл и перирадикулярную инъекцию той же смеси (10 мл), стероида (1 мл) и местного анестетика (1мл). Показано значительное снижение болевого синдрома и интенсивности у 74% и 76% соответственно (Р

<0,001). Никаких осложнений не было зарегистрировано. Авторы делают вывод, что применение ОКС – безопасный, экономически эффективный, минимально-инвазивный метод лечения сдерживаемых и неконтролируемых грыж поясничного диска [48].

Исследование эффективности воздействия ОКС у 44 пациентов с грыжей диска шейного отдела позвоночника, сопровождающейся хронической болью в шее, проводилось Beuz S.G., Kaplan H.S. с января 2012 года по май 2016 года на пациентах, посещающих клинику Университета Сакарии (Турция). Авторы считают метод субрадикального введения смеси минимально инвазивным лечением грыжи диска. Наблюдалось значительное облегчение боли по сравнению с предоперационной болью в разные сроки – через две, шесть недель и шесть месяцев в зависимости от самооценки пациента [25].

Лечение озоном грыжи диска очень распространено в Индии, которая за последние годы сделала крупные шаги в области медицины и, в частности, в области ОТ. Исследования Patil V.S., Garampalli A., Patil S.N. на 68 пациентах показали, что использование озона в концентрации 40 мкг/мл приводит к частичному растворению пульпозного ядра. Из 68 пациентов, обследованных в трех университетских городах Индии, 89,7% имели хороший результат, 7,35% – умеренный, и только 2,95% – плохой. Индийские коллеги многократно подчеркивают малую инвазивность этого метода как доказательства его перспективности [79].

Ученые Xu F., Yin Y., Liu C. et al. (Циндао) показали, что ОТ в большей степени действует на грыжу диска третьего поясничного позвонка [100], однако мы склонны полагать, что меньшая боль, выявленная по визуальной аналоговой шкале у пациентов, связана не с действием озона, а с лучшим прогнозом хирургического лечения этой грыжи из-за ее исключительно анатомической локализации, где поясничный лордоз максимален.

Лечение озоном достаточно популярно в западных регионах Европы. Так, Crockett M. T., Moynagh M., Long, N. et al (Дублин, Ирландия) на 147 пациентах с клинической и рентгенологической диагностикой дискогенного ишиаса, показали, что ОТ успешна у 75% больных [39].

Исследования (Катюхин Л.Н.) были проведены у больных с комплексной патологией, получивших курс лечения физиологическим раствором, барботированным озоном от аппарата “Медозонс-ВМ” (200 мл). Начальная концентрация ОКС в данном случае была стандартной (0,8 мкг/мл) с индивидуальным повышением ее на 0,2 мкг/мл при каждом последующем сеансе с учетом клинического состояния больного. Результаты показали, что после каждого сеанса ОТ происходит снижение минимальной прочности агрегатов и скорости спонтанной агрегации эритроцитов, возрастает их деформируемость и водная проницаемость, снижается микровязкость мембран. Динамика изменения изученных параметров эритроцитов после проводимого лечения показывает улучшение реологических свойств крови у больных не только непосредственно после процедур, но и через две недели, а также через один и два месяца после курса [7].

Клинические данные, основанные на результатах лечения 98 больных с опухолями головного мозга в Нижнем Новгороде (Лебедь С.Е., Бояринов Г.А., Фраерман А.П.), показали, что применение ОТ в комплексе послеоперационного лечения нейроонкологических больных позволяет значительно повысить эффективность детоксикационной терапии, усилить её противоотёчное действие с сокращением сроков разрешения отёка мягких тканей области головы, предупреждает развитие тканевой гипоксии [12].

Такое достаточно редкое для настоящего времени заболевание, каким является эхинококкоз головного мозга, позволило улучшить результаты его лечения применением озонированного физиологического раствора в составе комплексной терапии (Брысов К.Б.). Так, из тридцати четырех больных, обследованных по поводу данного заболевания в клинике нейрохирургии Национального Госпиталя при Минздраве Кыргызской Республики двадцать четыре (70,6%) были оперированы с использованием ОФР с концентрацией 10-15 мг/л и тампонированием марлевыми салфетками для санации остаточной паразитарной полости. Использование озонированных растворов вызывает необратимые ультраструктурные изменения в зародышевых элементах лавроцист эхинококка, в результате чего они утрачивают способность генерировать вторичные цисты. Таким образом, ОФР является эффективным противопаразитарным средством и может быть применен для обеззараживания остаточных полостей с целью профилактики рецидива заболевания [18].

Интересен случай с 26-летним пациентом, у которого магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила эпидуральную гематому грудного отдела позвоночника с компрессией спинного мозга (Yu L., Lu X., Shi H. et al.) . Послеоперационное неврологическое восстановление не было идеальным, и существенный успех возник только после двух курсов аутогемотерапии озоном [102].

Пятьдесят четыре пациента (32 неврологических пациента и 22 контрольных) были испытаны итальянскими озонотерапевтами (Molinari F., Simonetti V., Franzini M.) до, во время и после аутогемотерапии озоном. Показано, что концентрация оксигенированного гемоглобина увеличивалась после повторного введения озонированной крови и оставалась повышенной в течение полутора часов [68].

Показано (Seyam O., Smith N.L., Reid I) , что ОТ особенно полезна при лечении костномышечных и нейромышечных заболеваний и в терапевтическом диапазоне может быть использована в качестве более эффективной и безопасной замены стандартным лекарствам. ОТ применялась в течение многих лет из-за её способности инактивировать различные вирусы, рак, и синдром приобретенного иммунодефицита, но теперь делает успехи в лечении многих заболеваний, в частности, грыжи межпозвоночного диска [91].

В клиническом исследовании, проведенном в Иране (Rahimzadeh P., Imani F., Ghahremani M. et al.), было отобрано 20 пациентов с болью в спине, иррадиирующей в нижнюю конечность из-за грыжи поясничного диска. Больным в центр диска вводили 6 мл озона в дозе 30 мкг / мл. Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев после лечения. Состояние их оценивалось на основе

визуальной аналоговой шкалы и индекса Освестри для субъективной оценки боли. Исследователи делают вывод, что интрадискальная инъекция озона может быть эффективным и экономически эффективным методом лечения пациентов с дискогенной болью в спине [84].

В работе, выполненной на 13 пациентах, находящихся в нейрохирургическом отделении больницы Беллария и Институте неврологических наук в Болонье (Dall'Olio M., Princiotta C., Cirillo L.) , показано, что у больных с грыжей диска, сопровождающейся выраженным болевым синдромом и двигательными расстройствами, при внутрикорешковом введении ОКС у 100% пациентов наблюдалось уменьшение моторной слабости, у 84,6% - облегчение боли. Результаты показывают, что терапию ОКС можно считать приемлемым вариантом лечения этой категории больных [41].

На большом количестве пациентов (1064 человек, 717 мужчин и 347 женщин) с грыжей дисков шейного отдела позвоночника, лечившихся с 2005 по 2015 год в Отделе нейрохирургии, Цзяшань и Первая Народная больница (Цзясин, Китай), получивших воздействие озоном (1,5-2,0 мл, 40 мкг / мл) внутрь диска (Zeng Z., Yan M., Dai Y. et al). Оценка боли по визуальной аналоговой шкале через 1 неделю, 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после лечения была достоверно ниже, чем до лечения [105].

В исследовании ( Ozcan S., Muz A., Altun A. et al.), проведенном в Турции, участвовали шестьдесят три пациента (24 мужчины, 39 женщин, средний возраст  $53,3 \pm 2,0$  года) с грыжей диска, которым проводилась внутриваггинальная инъекция ОКС (10 мл, 25 мкг / мл). Для оценки эффективности лечения была использована шкала МакНаб. Успех облегчения боли был следующим: отличный у 4 человек (6,3%), хороший у 17 (26,98%), достаточный у 13 (20,63%), плохой у 13 (20,63%), нет результата у 11 (17,46%), отрицательный у 4 (6,3%) [76].

Muto M., Giurazza F., Silva R. P. et al ( Италия), на протяжении ряда лет применяющие ОКС в нетоксичных концентрациях от 1 до 40 мкг озона на мл кислорода, с использованием различных чрескожных методов обосновывают значение ОТ для лечения грыж поясничного диска, поскольку озон прерывает цикл воспалительных реакций, изменяя распад арахидоновой кислоты на воспалительные простагландины, уменьшает флестаз и артериостеноз, разрушает цепи гликозаминогликанов в студенистом ядре (nucleus pulposus) и уменьшает их способность удерживать воду, тем самым сокращая ядро и уменьшая размер грыжи, содействует фибробластической активности, индуцируя осаждение коллагена [71].

Исследования учёных Marco Perri<sup>1</sup>, Giuseppe Grattacaso<sup>1</sup>, Valeria Di Tunno<sup>1</sup>, et al (Италия, Л'Аквила ) показали, что применение кислородо-озоновой смеси особенно результативно в случае выступающих дисков. Дисколиз O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> более эффективен через 6 месяцев, чем введение стероидов в перианглии и местных анестетиков, особенно в случаях грыжи или выпячивания межпозвоночных дисков, а также при степени дегенерации диска от легкой до умеренной [80]. Эти исследования были подтверждены в дальнейшем теми же авторами с привлечением магнитно-резонансной томографии [81].

Bonetti M., Zambello A., Leonardi M. et al (Италия), проанализировав истории болезней 96 пациентов, 84 из которых (87,5%) имели боль в пояснице, осложненную или не осложненную хроническим ишиасом. Никакая лекарственная терапия не принесла значительных результатов, тогда как озонотерапия для выскользнувших дисков, «не изменившихся с течением времени», решила проблему с разрывом диска или значительным уменьшением размера выпавшего дискового материала, выдавленного в позвоночный канал. Лечение ОКС ведет даже к уменьшению размера выпадающего диска, экструдированного в спинномозговой канал [28].

Elawamy A., Kamel E. Z., Hassanien M. et al (Турция), исследовав 60 пациентов с грыжей диска поясничного отдела позвоночника, которые подвергались внутридискковой инъекции ОКС и случайным образом распределялись в одну из 2 групп; группа А - 10 мл, 40 мкг / мл ОКС и группы В - 10 мл, 30 мкг / мл ОКС. Оценка боли и функциональные способности пациентов с использованием визуальной аналоговой шкалы и индекса инвалидности Oswestri оценивались через 1, 6 и 12 месяцев и сравнивались с исходными значениями. Не было существенных различий между двумя группами в отношении клинических исходов; однако как оценки ODI, так и VAS показали значительное улучшение (снижение) ( $P < 0,01$ ) после инъекции и в течение всего периода наблюдения [44].

Costa T., Linhares D., Ribeiro da Silva M. et al в обзоре англоязычной литературы, касающейся лечения озоном болей в пояснице, в котором рассматривались только статьи, основанные на изучении больных людей, в которых проводилось сравнение эффекта ОТ (экспериментальной группы) в качестве альтернативы из-за ее потенциального обезболивающего и противовоспалительного действия с другим неозоновым вмешательством (контрольная группа) показал незначительное количество работ, свидетельствующих о низком эффекте действия озона. Большинство авторов свидетельствуют о положительном воздействии этого фактора (снижении болевого синдрома), и связанных с ним функциональных нарушений, однако достоверные отличия при оценке боли выявлены не всегда. Это свидетельствует о том, что данные исследования нужно продолжать [38].

На 30 пациентах, страдающих опоясывающим лишаем, пролеченных (Lin S.Y., Zhang S.Z., An J.X. et al) в Китае с помощью ультразвуковой чрескожной инъекции озона в задний корешок спинного мозга на уровне С2-С8 (объем 3 мл ОКС в концентрации 30 мкг/мл) показано, что инъекции существенно уменьшают боль у пациентов опоясывающим лишаем причём более успешно при давности заболевания до 3 месяцев [62].

В другом китайском исследовании (Hu B., Zheng J., Liu Q. et al), на материале 98 пациентов с постгерпетической невралгией, разделенных на группу исключительной фармакологической терапии и группу аутогемотерапии озона в сочетании с фармакологической терапией в течение 2 недель (по 49 пациентов в каждой группе с использованием 200 мл крови пациентов, концентрация медицинского озона была равной 30 мкг/мл) на основании субъективной оценки больных показано существенное уменьшение боли во второй группе. Однако

статистически значимых различий в побочных эффектах заболевания между группами после терапии установлено не было ( $p > 0,05$ ). Результаты этого исследования показали, что аутогемотерапия озоном в сочетании с фармакологической терапией превосходит изолированную фармакологическую терапию у пациентов с постгерпетической невралгией и является эффективным и безопасным способом облегчения ее [55].

Учеными Китая, Великобритании и США (An J.X., Liu H., Chen R.W. et al) проведено совместное исследование на 29 пациентах с невралгией тройничного нерва, которым проводили чрескожные инъекции ОКС при концентрации озона в 30 мкг/мл в Гассеров узел под контролем компьютерной томографии. Результаты, оцененные с помощью визуальной аналоговой шкалы, показали достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение боли после шестимесячного наблюдения. Показано, что чрескожная инъекция озона - безопасное и эффективное лечение пациентов с рефрактерной невралгией тройничного нерва [20].

Исследование Ergun T.G., Derin A.T. Yaprak N. et al. на 106 пациентах с внезапной потерей слуха, средний возраст которых составил  $50 \pm 13$  лет (при колебаниях от 17 до 81 года) проведенное в двух турецких университетах, показало, что, по данным аудиологических тестов, через 1, 3, 5, 7 и 15 дней после лечения из трех групп ( применение исключительно орального стероида, применение стероида в сочетании с кислородом, применение стероида в сочетании с озоном, поступающим в организм методом аутогемотерапии) максимальный клинический эффект наблюдается в группе с применением стероида и озона [46].

Окислительный стресс и воспаление играют ключевую роль в патогенезе рассеянного склероза. Различные препараты используются в клинической практике, однако, это не совсем эффективное лечение. Благодаря своим потенциалом лечебного действия медицинского озона представляет собой перспективный подход для нейродегенеративных расстройств. Delgado-Roche L., Riera-Romo M., Mesta F. et al озон (20 мг/мл) вводили три раза в неделю в течение месяца путем ректальной инсуффляции. Известно, что ректальная инсуффляция озоном снижает уровень холестерина, улучшает микробиологическую среду кишечной флоры, выводит токсины и аллергены, повышает иммунитет. Высокий эффект достигается за счет обширной площади поглощения толстой кишки. Под воздействием медицинского озона значительно увеличились ( $p < 0,05$ ) активность антиоксидантных ферментов и уровня клеточного глутатиона. Уровни провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-1 бета были ниже после обработки озоном. Эти результаты показывают, что ОТ может быть потенциальной терапевтической альтернативой для пациентов с рассеянным склерозом [42].

Итальянскими исследователями (Molinari F., Rimini D., Liboni W. et al.) В этой работе исследовали изменения цереброваскулярного паттерна у пациентов с рассеянным склерозом и здоровых людей во время основной озонотерапии с использованием ближней инфракрасной спектроскопии (NIRS) в качестве функционального и сосудистого метода. Результаты показывают, что наблюдается улучшение цереброваскулярного паттерна у всех

субъектов, на что указывает увеличение энтропии сигналов NIRS. Вывод, что озонотерапия увеличивает метаболизм мозга и помогает восстановиться после более низких уровней активности, которые преобладают у пациентов с рассеянным склерозом [9].

Исследования (Buyuklu M., Kandemir F.M., Set T. et al), проведенные в университете города Эрзинджан (Турция) на 40 пациентах с сердечной недостаточностью 2 и 3 Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <35% и 40 пациентов без сердечной недостаточности в качестве контрольной группы, показали, что ОТ значительно снижает уровни оксида азота и малонового альдегида в сыворотке крови и значительно увеличивает уровни супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона и, таким образом, может быть полезна с точки зрения активации антиоксидантной системы, и иметь дополнительный терапевтический потенциал по сравнению с традиционным лечением, заслуживая тем самым дальнейшее терапевтическое применение [31].

Совместные исследования ученых Нижегородской медицинской академии, Нижегородского университета и Нижегородской областной клинической больницы (Лапшина О.В., Антипенко Е.А., Густов А.В., Конторщикова К.Н.) продемонстрировали изменение окислительного гомеостаза у 20 пациентов с миастенией по сравнению со здоровыми добровольцами. Обнаружено положительное влияние ОТ на процессы свободно-радикального окисления, что позволяет считать ОТ патогенетически обоснованным методом лечения миастении - тяжелого заболевания, приводящего к инвалидизации пациентов и частым летальным исходам [9, 10].

Пашаев А.М., Разумовский С.Д., Низамов Т.И. и др. из Национальной академии авиации Азербайджана (Баку) совместно с Институтом биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва) исследовали влияние озонирования (15-18 мкг/куб.м) на показатели психоэмоционального состояния авиадиспетчеров во время профессиональной деятельности и выявили благотворное влияние озона как на работу миокарда, так и на скорость сенсомоторных реакций у персонала с разной индивидуальной способностью к психологической релаксации [14].

Исследование (Саркулова Ж.Н., Токшилыкова А.Б., Кабдрахманова Г. Б из г. Актобе(Казахстан) свидетельствует о результатах изучения эффективности ОТ у 31 пациента с ишемическим инсультом. Курс ОТ у 17 больных включал внутривенные инфузии 200,0 мл озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 800-1000 мкг/л с 2,5 тыс.ед гепарина в течение 10 дней. Показано, что ОТ, активизируя антиоксидантную систему защиты организма, способствует снижению перекисного окисления липидов, улучшает реологию крови и является высокоэффективным методом комплексного лечения больных с ишемическим инсультом [17].

В последнее время отечественными исследователями (Гуляев А.А., г. Тула ) показана эффективность ОТ при лечении мигреней и головных болей напряжения, вертеброгенных и миофасциальных болевых синдромов [5].

Эту точку зрения, однако, не разделяют (Caglayan H.Z.B., Ataoglu E.E., Kibaroglu S.) ,ученые из Турции. Обзор шестидесяти источников, проведенных нашими турецкими коллегами, свидетельствует, что в современной Турции ОТ является одним из пятнадцати основных медицинских направлений, применяемых в неврологии (наряду с рефлексотерапией, гипнозом и прочими). Однако отсутствие плацебоконтролируемых исследований является большим недостатком многих работ. Нет убедительности в результатах лечения озоном таких заболеваний, как, например, хроническая головная боль [32].

Канадские исследователи (Bai L., Burnett R., Kwong J. et al ), задавшись целью изучить влияние атмосферного озона на заболеваемость рассеянным склерозом, не пришли ни к какому значительному выводу, на который могли бы опереться ученые из других стран. Исследование включало всех рожденных в Канаде жителей в возрасте 20-40 лет, которые проживали в провинции Онтарио, Канада, с 2001 по 2013 год [23].

Интересен анализ 31 источника, (Zhao T., Markevych I., Romanos M. et al), посвященного влиянию нерастворенного озона на психическое здоровье человека. Авторы обзора считают, что ,несмотря на то, что в большинстве работ показано, что озон уменьшает нарушения спектра аутизма, когнитивных функций и деменцию, существующие данные о связи между воздействием окружающего озона и результатами психического здоровья неубедительны, и необходимы дальнейшие исследования высокого качества для оценки воздействия этого фактора на психическое здоровье человека [106].

Исследователи из португальского города Альмада (Sa M.C., Goncalves V.M.) отмечают, что ОТ не может быть панацеей при лечении грыж межпозвоночных дисков. Безопасная ОТ должна опираться на точные и четко определенные дозы, объемы и концентрации, количество инъекций, с которой обработка повторяется [89].

Клинический случай лечения грыжи диска шейного отдела позвоночника у 67-летней женщины (Yang C., Zhang L., Sun Z. et al.), осложненной компрессией спинного мозга путем интрадискального введения ОКС показал, что безопасность и лечебный эффект этих процедур требует дальнейшего изучения [101].

Учёные (Wang Y., Sun H., Qin S.) из китайского города Жичжао (провинция Шаньдун) обследовали 74 пациентов, обратившихся в клинику в связи с ишиасом, вызванным грыжей межпозвоночных дисков на уровне L3-L4. Половина больных перенесли операцию по восстановлению структуры позвоночника, а вторая половина получила внутрискладовое введение ОКС в объеме 5-15 мл. Эффекты двух терапий оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы, и оценки MacNab. Ученые не нашли существенной разницы в общих показателях эффективности между группой, получавшей озон и не получавшей его ( $P > 0,05$ ) [97].

Канадские ученые (Chen H. Y., Kwong J.C.), провели популяционное когортное исследование в Онтарио (Канада), где концентрации загрязняющих веществ являются одними из самых низких в мире, чтобы оценить, связано ли воздействие загрязнения воздуха с инцидентной деменцией. Используя

спутниковые наблюдения, регрессионную модель землепользования и оптимальный метод интерполяции, они получили долгосрочное среднее воздействие мелких твердых частиц (диаметром менее 2,5 мкм) (PM<sub>2,5</sub>), диоксида азота (NO<sub>2</sub>) и озона. Исследуемая популяция включала всех жителей Онтарио, которым на 1 апреля 2001 года было 55-85 лет, которые родились в Канаде и не страдали деменцией с диагнозом врача (примерно 2,1 миллиона человек). Период наблюдения продлен до 2013 года. Выявили 257 816 случаев деменции в 2001-2013 гг. Никакой связи между частотой возникновения деменции и концентрацией озона в воздухе отмечено не было [35].

Существуют клинические исследования (Hayashi M., Miyata R., Tanuma N), свидетельствующие об отрицательном воздействии озона на организм человека. Окислительный стресс связан с распространением в мире дегенеративных заболеваний нервной системы, однако не для всех таких заболеваний выявлена такая зависимость [53].

Исследователи из Лос-Анжелеса (Babadjouni R.M., Hodis D.M., Radwanski R. et al.) свидетельствуют о том, что высокая концентрация озона в воздухе может вести к когнитивной дисфункции, увеличению числа инсультов и нейродегенеративных заболеваний [22].

Десятилетние исследования газовой среды воздуха острова (Jung C.R., Lin Y.T., Hwang B.F.) Тайвань (с 2001 по 2010 год) показали, что выброс в воздух озона, превышающий предельно допустимый уровень по стандарту там США, связан с увеличением риска развития болезни Альцгеймера [56].

В работах (Croze M. L., Zimmer L) учеными найдена связь между концентрацией озона в воздухе и нейродегенеративными патологиями, особенно болезнью Альцгеймера [49].

Исследователи из Мехико (Calderon-Garciduenas L., Jewells V., Galaz-Montoya C. et al.) показали также, что высокое содержание озона в воздухе провоцирует развитие болезни Альцгеймера. По мнению авторов, аллель ApoIipoprotein E (APOE) является наиболее распространенным генетическим риском для болезни Альцгеймера, с более высоким риском для женщин. Используя Шкалу интеллекта Векслера для детей (WISC-R), авторы оценили, что у 105 детей, постоянно проживающих в Мехико, с APOE 4v3 наблюдалось снижение подшкал внимания и кратковременной памяти, а APOE 4 гетерозиготные женщины имеют самый высокий риск тяжелого когнитивного дефицита (1,5-2 SD от среднего IQ). Результаты для молодых женщин подчеркивают острую необходимость в программах здравоохранения, ориентированных на гендерные аспекты, для улучшения когнитивных реакций. Стратегии междисциплинарного вмешательства могут обеспечить пути для предотвращения или ослабления когнитивного дефицита у женщин и возможного долгосрочного прогрессирования болезни Альцгеймера [34].

В небольшом городке Лоуэлл, штат Массачусетс (США), проведен обзор (Palacios N.), посвященный влиянию загрязнения воздуха на появление болезни Паркинсона. Показано, что на частоту возникновения этой болезни влияют, в частности, и загрязнения воздуха озоном [78].

Исследователи из Нью-Йорка (Fort N., Aichmair A., Miller A. et al.) описали случай инфицирования 29-летней пациентки с грыжей поясничного диска условно патогенной бактерией *Achromobacter xylosoxidans*, которая обитает в водных средах и может быть возбудителем остеомиелита. Гистопатологическая оценка материала диска подтвердила у больной диагноз хронического остеомиелита и септического дисцита на уровне L5-S1. Послеоперационный материал позволил высеять *A. Xylosoxidans*. Шестинедельный курс антибиотиков дал значительное улучшение. Этот первый отчет о позвоночной инфекции *A. xylosoxidans*, развившейся после интрадискального лечения кислород-озоновой смесью, иллюстрирует широкий спектр патогенных микроорганизмов, которые могут усложнить чрескожное лечение дегенеративных заболеваний позвонков [50]. Клиницисты (Vaiano A. S., Valente C., De Benedetti G. et al) из города Кунео (Италия) свидетельствуют о внезапном появлении двусторонней корковой слепоты во время инъекции ОКС при лечении грыжи диска поясничного отдела позвоночника у 54-летний мужчины. Острая слепота развилась примерно через 1 мин. после неосложненной инъекции L5-S1 (4 мл внутрилучевой и 11 мл периганглионарной) ОКС (концентрация озона 27 мкг/мл). Через 5 минут после него наблюдались сильная лобная головная боль, рвота и тошнота. Офтальмологическое обследование выявило двустороннюю слепоту без восприятия света, но с положительным световым рефлексом зрачка [96].

Кроме того, в литературе встретились два случая вертебробазилярного инсульта у больных во время лечения ОКС (Avcı S., Büyüksam F., Demir Ö.F. et al. and Rolán D.V., Lopez M.M., Cuberas-Borrós G et al) [21, 86].

### Заключение

Оптимизация метаболизма головного мозга на фоне озонотерапии оказывает сдерживающее влияние на течение типовых патологических процессов в нервной ткани. При этом вторичные продукты озона выступают в качестве мощного фактора интеграции биохимических процессов в нейронах. Паттерн озониндуцированных саногенетических сдвигов в центральной нервной системе включает в себя устранение энергетического дефицита улучшение структурно-функциональных характеристик нейрональных мембран, усиление антиоксидантной защиты, перестройку системы циклических нуклеотидов мозга восстановление вегетативной регуляции тонуса церебральных сосудов, улучшение функции проводимости нервной ткани (6). Для достижения этих озонотерапевтических эффектов при патологии нервной системы усилия специалистов в исследованиях и практической работе с использованием различных методов озонотерапии должны быть направлены на стабилизацию транспортных систем церебральной гемодинамики с учётом возможных нейротоксических влияний активных форм кислорода на морфофункциональный неврологический статус пациента.

### Список литературы

1. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Терентьев И.Г. с соавт. Изменение содержания цинка, меди, железа в организме лабораторных животных под

влиянием низких концентраций озонированного физиологического раствора // Микроэлементы в медицине. - 2012. - Т. 13, № 2. - С. 42-43.

2. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Терентьев И.Г. с соавт. Влияние озонированного физиологического раствора на содержание микроэлементов и показатели перекисного окисления липидов при опухолевом росте // Журнал Медиаль. - 2013. - №4 (9). - С. 35-38.

3. Ахундов Р.А., Низамов Т.И., Гасанов М.Д. с соавт. Влияние озона на мнестические функции головного мозга: обучаемость и сохранность памяти в эксперименте // Биомедицинская радиоэлектроника. - 2014. - №3. - С. 16-22.

4. Бояринов Г.А., Симутис И.С., Никольский В.О. и др. Роль трансфузии озонированной эритроцитной массы в восстановлении морфологических изменений миокарда при кровопотере // Общая реаниматология. - 2018. - Т. 14, № 3. - С. 27-35.

5. Гуляев А.А. Озонотерапия в лечении хронической боли // Биорадикалы и антиоксиданты. - 2018. - Т. 5, №3. - С. 122-123.

6. Густов А.В., Котов С.А., Конторщикова К.Н., Потехина Ю.П. Озон в неврологии. Н.Новгород, 2001. С. 179.

7. Катюхин Л.Н. Влияние курсового лечения инъекциями озонированного физиологического раствора на реологические свойства эритроцитов у больных с комплексной патологией // Физиология человека. - 2016. - Т.42, №6. - С. 100-105.

8. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т. А. Открытые вопросы сложности дозирования медицинского озона // Научный альманах. - 2015. - № 8 (10). - С. 962-964.

9. Лапшина О.В., Антипенко Е.А., Конторщикова К.Н. и др. Влияние озонотерапии на окислительный гомеостаз пациентов с миастенией // Практическая медицина. - 2017. - Т.1, №1 (102). - С. 110-113.

10. Лапшина О.В., Густов А.В., Конторщикова К.Н. и др. Оценка эффективности озонотерапии у больных миастенией // Биорадикалы и антиоксиданты. - 2017. - Т. 4, № 2. - С. 54-58.

11. Лебедь С.Л., Бояринов Г.А., Фраерман А.П. Применение озонированного физиологического раствора в послеоперационном периоде у больных с новообразованиями головного мозга // Биорадикалы и антиоксиданты. - 2018, - Т. 5, №1. - С. 30-39.

12. Матусяк К., Бояринов Г. А., Бояринова Л. В. Первый опыт преподавания озонотерапии студентам вуза // Медицинский альманах. - 2013. - №3. - с. 18-21.

13. Медяник И.А, Фраерман А.П., Яковлева Е.И. и др. Транзиторное повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера путем интракаротидного введения озонированного физиологического раствора // Современные технологии в медицине. - 2017. - Т.9, №2. - С.75-82.

14. Пашаев А.М., Разумовский С.Д., Низамов Т.И. и др. Влияние озонирования на физиологическое состояние авиадиспетчеров // Технологии живых систем. - 2013. - Т.10, №5. - С. 033-038.

15. Перетягин С.П., Винник Ю.С., Якимов С.В., Костина О.В., Стручков А.А., Теплякова О.В, МартусевичА.А. Индивидуальный выбор дозы озона и антиоксиданта при назначении парентеральной озонотерапии у обожжённых (пособие для врачей) Н.Новгород, 2013. С. 18.
16. Сазонова В.В., Котова Ю.А. Динамика гематологических параметров крови служебных собак под действием озонированного физиологического раствора // Успехи современного естествознания. - 2014, №5-1.-С. 227-228.
17. Саркулова Ж.Н., Токшилыкова А.Б., Кабдрахманова Г. Б. Озонотерапия в лечении больных с ишемическим инсультом // Оренбургский медицинский вестник. - 2018. - Том 6, № 2 (22). - С. 24-28.
18. Ырысов К.Б. Местная озонотерапия в хирургии эхинококкоза головного мозга // Нейрохирургия. - 2015. №1. - С. 37-40.
19. Akhter H. , Ballinger C., Liu N. et al. Cyclic Ozone Exposure Induces Gender-Dependent Neuropathology and Memory Decline in an Animal Model of Alzheimer's Disease // Toxicological Sciences. - 2015. – Vol.147,№1. – P. 222-234.
20. An J.X., Liu H., Chen R.W. et al. Computed tomography-guided percutaneous ozone injection of the Gasserian ganglion for the treatment of trigeminal neuralgia // Journal of Pain Research. - 2018. . - Vol 11. - P. 255-263.
21. Avcı S., Büyükcım F., Demir Ö.F. et al. Anton syndrome during oxygen-ozone therapy // American Journal of Emergence Medicine. - 2015.-Vol. 33. - P. 856e1-856e2.
22. Babadjouni R.M., Hodis D.M., Radwanski R. et al. Clinical effects of air pollution on the central nervous system; a review // Journal of Clinical Neuroscience. - 2017. – Vol. 43. – P.16-24.
23. Bai L., Burnett R., Kwong J. et al. Long-term exposure to air pollution and the incidence of multiple sclerosis: A population-based cohort study// Environmental Research. - 2018. - Vol.166. - P. 437-443.
24. Barker J.S., Wu Z.X., Hunter D.D. et al. Ozone Exposure Initiates a Sequential Signaling Cascade in Airways Involving Interleukin-1Beta Release, Nerve Growth Factor Secretion, and Substance P Upregulation // Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A. Current Issues. - 2015. – Vol.78, №6. – P. 397-407.
25. Beyaz S.G., Kaplan H.S. Six-Month Results of Cervical Intradiscal Oxygen-Ozone Mixture Therapy on Patients with Neck Pain: Preliminary Findings // Pain Physician. -2018. - Vol.21, № 4. - P. E449-E456.
26. Bocci V., Zanardi I., Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hermetic dose–response relationship / V. Bocci, I. Zanardi, V. // Journal Translational Medicine. – 2011.– №9.– P. 66–77.
27. Bocci V., Borrelli E., Zanardi I. et al. The usefulness of ozone treatment in spinal pain // Drug Design Development and Therapy, 2015. - Vol 9. - P. 2677-2685.
28. Bonetti M., Zambello A., Leonardi M. et al. Herniated disks unchanged over time: Size reduced after oxygen-ozone therapy // Interventional Neuroradiology. - 2016. - Vol 22, №4. - P. 466-472.
29. Borrelli E., Bocci V. The Use of Ozone in Medicine // Annals of Medical and Health Sciences Research. - 2018. - Vol.8, № 2. - P.117-119.

30. Braidy N., Izadi M., Sureda A. et al. Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain // *Journal of Cellular Physiology*. - 2018. - Vol.233, № 4. - P. 2705-2714.
31. Buyuklu M., Kandemir F.M., Set T. et al. Beneficial Effects of Ozone Therapy on Oxidative Stress, Cardiac Functions and Clinical Findings in Patients with Heart Failure Reduced Ejection Fraction // *Cardiovascular Toxicology*. - 2017. – Vol. 17, №4. – P. 426-433.
32. Caglayan H.Z.B., Ataoglu E.E., Kibaroglu S. The Assessment of Efficiency of Traditional and Complementary Medicine Practices in Neurology // *Turkish journal of neurology*. - 2018. - Vol.24, №2. - P. 111-116.
33. Calderon-Garciduenas L., Gonzalez-Maciel A., Reynoso-Robles R. et al. Hallmarks of Alzheimer disease are evolving relentlessly in Metropolitan Mexico City infants, children and young adults. APOE4 carriers have higher suicide risk and higher odds of reaching NFT stage V at <= 40 years of age // *Environmental Research*. - 2018. - - Vol.164. - P. 475-487.
34. Calderon-Garciduenas L. , Jewells V., Galaz-Montoya C. et al. Interactive and additive influences of Gender, BMI and Apolipoprotein 4 on cognition in children chronically exposed to high concentrations of PM2.5 and ozone. APOE 4 females are at highest risk in Mexico City // *Environmental Research*. - 2016. – Vol.150. – P. 411-422.
35. Chen H. Y., Kwong J.C., Copes R. Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study // *Environment International*. - 2017. – Vol. 108. - P. 271- 277.
36. Chen H.Y., Yang Y. M., Stevens B. M. et al. Inhibition of redox/Fyn/c-Cbl pathway function by Cdc42 controls tumour initiation capacity and tamoxifen sensitivity in basal-like breast cancer cells// *EMBO Molecular Medicine*. - 2013. – Vol. 5. -P. 723-736.
37. Chounlamounry K., Boyer B., Penalba V. et al. Remodeling of glial coverage of glutamatergic synapses in the rat nucleus tractus solitarii after ozone inhalation // *Journal of Neurochemistry*, 2015. -Vol 134, № 5. - P. 857-864.
38. Costa T., Linhares D., Ribeiro da Silva M. et al. Ozone therapy for low back pain. A systematic review // *Acta reumatologica portuguesa*. - 2018. - Vol.43., № 3. - P. 172-181.
39. Crockett M. T., Moynagh M., Long, N. et al. Ozone-augmented percutaneous discectomy: A novel treatment option for refractory discogenic sciatica // *Clinical Radiology*. - 2014. - Vol.69, № 12. - P. 1280-1286.
40. Croze M. L., Zimmer L. Ozone Atmospheric Pollution and Alzheimer's Disease: From Epidemiological Facts to Molecular Mechanisms // *Journal of Alzheimer's disease*. - 2018. - Vol. 62, №2. - P.503-521.
41. Dall'Olio M., Princiotta C., Cirillo L. Oxygen-ozone therapy for herniated lumbar disc in patients with subacute partial motor weakness due to nerve root compression // *Interventional neuroradiology*. - 2014. -Vol.20, №5. - P. 547-554.
42. Delgado-Roche L., Riera-Romo M., Mesta F. et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients // *European Journal of Pharmacology*. - 2017. - Vol 811, №3. - P.148-154.

43. Diracoglu D. Ozone-oxygen therapies in musculoskeletal diseases // Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. - 2016.-Vol.62, №3.-P. 183-191.
44. Elawamy A., Kamel E. Z., Hassanien M. et al. Implication of Two Different Doses of Intradiscal Ozone-Oxygen Injection upon the Pain Alleviation in Patients with Low Back Pain: A Randomized, Single-Blind Study // Pain Physician. - 2018. - Vol.21, № 1. - P. E25-E31.
45. Elkholy W.B., Al-Gholam M. A. Role of medical ozone in attenuating age-related changes in the rat cerebellum // Microscopy. - 2018. - Vol.67, № 4. - P. 459-472.
46. Ergun T.G., Derin A.T. Yaprak N. et al. The place of hyperbaric oxygen therapy and ozone therapy in sudden hearing loss // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. - 2017. - Vol.83, № 6. - P.457-463.
47. Erickson M., Jude J., Zhao H. et al. Serum amyloid A: an ozone-induced circulating factor with potentially important functions in the lung-brain axis // Faseb journal. - 2017. - Vol. 31, №9. - P. 3950-3965.
48. Ezeldin M., Leonardi M., Princiotta C. Percutaneous ozone nucleolysis for lumbar disc herniation // Neuroradiology. - 2018. - Vol.60, №11. - P. 1231-1241.
49. Farfan-Garcia E. D., Castillo-Hernandez M. C., Pinto-Almazan R. et al. Tibolone Prevents Oxidation and Ameliorates Cholinergic Deficit Induced by Ozone Exposure in the Male Rat Hippocampus //Neurochemical research. - 2014. - Vol.39, №9. - P. 1776-1786.
50. Fort N., Aichmair A., Miller A. et al. L5-S1 Achromobacter xylosoxidans Infection Secondary to Oxygen-Ozone Therapy for the Treatment of Lumbosacral Disc Herniation // Spine. - 2014. -- Vol.39, № 6. - P. E413-E416.
51. Gomez-Crisostomo N.P., Martinez E.R., Rivas-Arancibia S. Oxidative Stress Activates the Transcription Factors FoxO 1a and FoxO 3a in the Hippocampus of Rats Exposed to Low Doses of Ozone // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. - 2014. – Vol. 2014. - Article ID 805764, 8 pages.
52. Gonzalez-Guevara E., Martinez-Lazcano J.C., Custodio V. at al. Exposure to ozone induces a systemic inflammatory response: possible source of the neurological alterations induced by this gas // Inhalation toxicology. - 2014. - Vol. 268. - №8. - P.485-491.
53. Hayashi M., Miyata R., Tanuma N. Oxidative stress in developmental brain disorders // Advances in Experimental Medicine and Biology. - 2012. - Vol.724. - P. 278–290.
54. Hernandez-Zimbron F. L., Rivas-Arancibia S. Syntaxin 5 Overexpression and beta-Amyloid 1-42 Accumulation in Endoplasmic Reticulum of Hippocampal Cells in Rat Brain Induced by Ozone Exposure // BioMed Research International. - 2016. – Vol.2016. – Article ID 2125643.
55. Hu B., Zheng J., Liu Q. et al. The effect and safety of ozone autohemotherapy combined with pharmacological therapy in postherpetic neuralgia // Journal of Pain Research. - 2018. - Vol.11. - P. 1637-1643.

56. Jung C.R. , Lin, Y.T. , Hwang B.F. Ozone, Particulate Matter, and Newly Diagnosed Alzheimer's Disease: A Population-Based Cohort Study in Taiwan // *Journal of Alzheimer's disease*. - 2015. - Vol. 44, № 2. - P.573-584.

57. Karademir M., Sonmez M.A., Akcilar R. et al. Evaluation of therapeutic potential of intraperitoneal ozone gas in combination with insulin above cranial and spinal neuropathy in rats with diabetes mellitus // *Bratislava Medical Journal*. - 2018. - Vol.119, № 10. – P. 636-641.

58. Kirrane E.F., Bowman C. , Davis J.A. et al. Associations of Ozone and PM2.5 Concentrations With Parkinson's Disease Among Participants in the Agricultural Health Study // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. - 2015. – Vol. 57, №5. – P. 509-517.

59. Kurai J., Onuma K., Sano H. et al. Ozone augments interleukin-8 production induced by ambient particulate matter // *Genes and Environment*. - 2018. – Vol.40. – Article ID 14.

60. Li Y., Lin X., Zhao X. Ozone elicits neurotoxicity in spinal cord neurons (scns) by inducing  $Ca^{2+}$  release and activating the Camkii/mapk signaling pathway // *Toxicology and applied pharmacology*. - 2014. - Vol. 280, № 3. - P. 493-501.

61. Li Y., Zhao X., Lin X. Protective properties of spliced X box binding protein 1 in ozone-induced spinal cord neuronal death // *Molecular medicine reports*. - 2018. - Vol. 18, № 2. - P. 2349-2355.

62. Lin S.Y., Zhang S.Z., An J.X. et al. The effect of ultrasound-guided percutaneous ozone injection around cervical dorsal root ganglion in zoster-associated pain: a retrospective study// *Journal of Pain Research*. - 2018. - Vol.165. - P. 459-472.

63. Luo W. J. , Yang F., Yang F. et al. Intervertebral Foramen Injection of Ozone Relieves Mechanical Allodynia and Enhances Analgesic Effect of Gabapentin in Animal Model of Neuropathic Pain // *Pain Physician*. - 2017. - - Vol. 20, №5. - P. E673-E685.

64. Martinez-Lazcano J. C., Gonzalez-Guevara E., Custodio V. et al. Activity of nitric oxide synthase isoforms in acute brain oxidative damage induced by ozone exposure// *Nitric Oxide-Biology and Chemistry*. -2018. - Vol. 75. - P. 42-52.

65. Megele R., Riemenschneider M.J., Dodoo-Schittko F. Intra-tumoral treatment with oxygen-ozone in glioblastoma: A systematic literature search and results of a case series // *Oncology Letters*. - 2018. - Vol.16,№5. – P. 5813-5822.

66. Miller D.B., Karoly E.D., Jones J.C. et al. Inhaled ozone induces changes in serum metabolomic and liver transcriptomic profiles in rats // *Toxicology and Applied Pharmacology*. - 2015. - Vol. 286, № 2. - P. 65-79.

67. Mokoena M.L., Harvey B.H., Viljoen F. et al. Ozone exposure of Flinders Sensitive Line rats is a rodent translational model of neurobiological oxidative stress with relevance for depression and antidepressant response // *Psychopharmacology*. - 2015. – Vol. 232, №16. – P. 2921-2938.

68. Molinari F., Simonetti V., Franzini M. Ozone autohemotherapy induces long-term cerebral metabolic changes in multiple sclerosis patients // *International journal of immunopathology and pharmacology*. - 2014. - Vol.27, №3. - P. 379-389.

69. Molinari F., Rimini D., Liboni W. et al. Cerebrovascular pattern improved by ozone autohemotherapy: an entropy-based study on multiple sclerosis patients //

Medical and Biological Engineering and Computing. - 2017. - Vol 55, №8. - P. 1163-1175.

70. Murphy K., Elias G., Steppan J. et al. Percutaneous Treatment of Herniated Lumbar Discs with Ozone: Investigation of the Mechanisms of Action // Journal Of Vascular And Interventional Radiology. - 2016. - Vol.27, № 8. - P. 1242-1250.

71. Muto M., Giurazza F., Silva R. P. et al. Rational approach, technique and selection criteria treating lumbar disk herniations by oxygen-ozone therapy // Interventional Neuroradiology. - 2016. . - Vol.22, № 6. - P. 736-740.

72. Nasezadeh P., Shahi F., Fridoni M. et al. Moderate O3/O2 therapy enhances enzymatic and non-enzymatic antioxidant in brain and cochlear that protects noise-induced hearing loss // Free Radical Research. - 2017. - Vol 51, № 9-10. - P. 828-837.

73. Naserzadeh P., Shahi F., Shahbazzadeh D. et al. Protective effect of ozone against hemiscorpius lepturus envenomation in mice // Biomedical and environmental sciences. - 2017. - Vol.30, № 8. - P. 585-594.

74. Ofori I., Maddila S., Lin J. et al. Ozone initiated inactivation of Escherichia coli and Staphylococcus aureus in water: Influence of selected organic solvents prevalent in wastewaters // Chemosphere. - 2018. - Vol.206, P. 43-50.

75. Ozbay I., Ital I., Kucur C. et al. Effects of ozone therapy on facial nerve regeneration // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. - 2017. - Vol 83, №2. - P. 168-175.

76. Ozcan S., Muz A., Altun A. et al. Intradiscal ozone therapy for lumbar disc herniation // Cellular and Molecular Biology. - 2018. . - Vol.64, № 3. - P. 52-55.

77. Ozturk O., Tezcan A., Adali Y. et al. Effect of ozone and methylprednisolone treatment following crush type sciatic nerve injury // Acta chirurgica brasileira. - 2016. - Vol.31, № 11. - P. 730-735.

78. Palacios N. Air pollution and Parkinson's disease - evidence and future directions // Reviews on Environmental Health. - 2017.-Vol.32, №4.-P. 303-313.

79. Patil V.S., Garampalli A., Patil S.N. Ozone nucleolysis in lumbar intervertebral disc herniation: non-randomized prospective analysis // Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. - 2015. - Vol. 4, № 37. - P. 6456-6464.

80. Perez M., Santos C., Poznyak T. et al. The influence of ozonized physiological solution on the kinetics of the growth of C6 tumor // Медицинский альманах. - 2013. - № 3 (27). - С.28-29.

81. Perri M., Grattacaso G., Di Tunno V. et al. MRI DWI/ADC signal predicts shrinkage of lumbar disc herniation after O2-O3 discolysis // Neuroradiology journal. - 2015. - Vol. 28, № 2. - P. 198-204.

82. Perri M., Marsecano C., Varrassi M. et al. Indications and efficacy of O2-O3 intradiscal versus steroid intraforaminal injection in different types of disco vertebral pathologies: a prospective randomized double-blind trial with 517 patients // Radiologia Medica. - 2016.-Vol. 121, № 6.-P.463-471.

83. Pinto-Almazan R., Segura-Urbe J. , Soriano-Ursua A. et al. Effect of tibolone pretreatment on kinases and phosphatases that regulate the expression and

phosphorylation of Tau in the hippocampus of rats exposed to ozone // *Neural Regeneration Research*. - 2018. - Vol.13, № 3. - P. 440-448.

84. Rahimzadeh P., Imani F., Ghahremani M. et al. Comparison of percutaneous intradiscal ozone injection with laser disc decompression in discogenic low back pain // *Journal of Pain Research*. - 2018. - Vol.11. - P. 1405-1410.

85. Resitoglu B., Celik Y., Komur M. et al. The efficacy of ozone therapy in neonatal rats with hypoxic ischemic brain injury // *Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy*. - 2018. - Vol 119, №2. - P. 81-85.

86. Rivas-Arancibia S., Rodriguez-Martinez E., Badillo-Ramirez I. et al. Structural Changes of Amyloid Beta in Hippocampus of Rats Exposed to Ozone: A Raman Spectroscopy Study // *Frontiers In Molecular Neuroscience*. - 2017. – Vol.10 - Article ID 137.

87. Rivas-Arancibia S., Zimbron L.F.H., Rodriguez-Martinez E. et al. Oxidative stress-dependent changes in immune responses and cell death in the substantia nigra after ozone exposure in rat // *Frontiers in Aging Neuroscience*. - 2015. – Vol.7. – Article ID 65.

88. Rolán D.V., Lopez M.M., Cuberas-Borrós G et al. Neurological symptoms following exposure to ozone // *Journal of Neurology*. - 2012. - Vol. 259. - P. 2740-2742.

89. Sa M.C., Goncalves V. M. Intraforaminal ozone therapy // *Acta Neurochirurgica*. - 2016. - Vol.158, № 3. - P. 489-490.

90. Salem N., Assaf N., Ismail M. et al. Ozone Therapy in Ethidium Bromide-Induced Demyelination in Rats: Possible Protective Effect // *Cellular and molecular neurobiology*. - 2016. - Vol 36, № 6. - P. 943-954.

91. Seyam O., Smith N.L., Reid I. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders // *Medical Gas Research*. - 2018. - Vol.8, № 3. - P. 103-110.

92. Smith N.L., Wilson A., Gandhi J. et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility// *Medical gas research*. - 2017. - Vol 7, № 3. - P. 212.

93. Somay H., Emon S.T., Uslu S. et al. The Histological Effects of Ozone Therapy on Sciatic Nerve Crush Injury in Rats // *World Neurosurgery*. - 2017. - Vol 105. - P.702-708.

94. Tyler C. R., Noor S., Young T. L. et al. Aging Exacerbates Neuroinflammatory Outcomes Induced by Acute Ozone Exposure // *Toxicological Sciences*. - 2018. - Vol.163, № 1. - P. 123-139.

95. Tural E., Uslu S., Ilgaz A. et al. Effects of Ozone on Spinal Cord Recovery via the Wnt/beta-Catenin Pathway Following Spinal Cord Injury in Rats // *Turkish neurosurgery*. - 2017. - Vol 27, № 6. - P. 946-951.

96. Vaiano A. S., Valente C., De Benedetti G. et al. Transient cortical blindness after intradiscal oxygen-ozone therapy // *Indian Journal of Ophthalmology*. - 2016. - Vol 64, № 12. - P.944-946.

97. Wang Y., Sun H., Qin S. Clinical efficacy of lumbar interbody fusion using a channel system combined with ozone therapy for the treatment of central-type L3-L4 lumbar disc herniation // *Experimental and Therapeutic Medicine*. - 2017. - Vol 13, №2. - P. 619-623.

98. Wright A., Fuster J., Bandulasena H. et al. Quantification of the Ozone Dose Delivered into a Liquid by Indirect Plasma Treatments: Method and Calibration of the Pittsburgh Green Fluorescence Probe // Plasma chemistry and plasma processing. -2018 - Vol 38, №6. - P. 1169-1179.

99. Wu M. Y., Xing C. Y., Wang, J.N. et al. Therapeutic dosage of ozone inhibits autophagy and apoptosis of nerve roots in a chemically induced radiculoneuritis rat model // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. - 2018. - Vol 22, №6. - P. 1787-1797.

100. Xu F., Yin Y., Liu C. et al. Correlations of O<sub>3</sub> therapeutic targets and imaging localization in lumbar intervertebral disc protrusion // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. - 2015-Vol. 8, №6. - P. 9283-9290.

101. Yang C., Zhang L., Sun Z. et al. Acute prevertebral abscess secondary to intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis for treatment of a cervical disc herniation // Journal of international medical research.- 2018. - Vol.46, № 6. - P. 2461-2465.

102. Yu L., Lu X., Shi H. et al. Does ozone autohemotherapy have positive effect on neurologic recovery in spontaneous spinal epidural hematoma? // American journal of emergency medicine. - 2014. - Vol.32, № 8. - P.949.

103. Yu M., Zhao Y., Zhang X. Gardenoside combined with ozone inhibits the expression of P2X<sub>3</sub> and P2X<sub>7</sub> purine receptors in rats with sciatic nerve injury // Molecular Medicine Reports. - 2018. - Vol.17, № 6. - P. 7980-7986.

104. Yucesoy T., Kutuk N., Canpolat D. G. et al. Comparison of Ozone and Photo-Biomodulation Therapies on Mental Nerve Injury in Rats // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. - 2017. - Vol.75, № 11. - P.2323-2332.

105. Zeng Z., Yan M., Dai Y. et al. Clinical evaluation of CT-guided radiofrequency target thermocoagulation combined with ozone injection ablation for treatment of cervical disc herniation // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. - 2018. - Vol 11, №3. - P. 2299-2305.

106. Zhao T., Markevych I., Romanos M. et al. Ambient ozone exposure and mental health: A systematic review of epidemiological studies // Environmental research. - 2018. - Vol.165. - P. 459-472.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ЦИФРОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ  
ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗАК.А. Карузин<sup>1</sup>, А.К. Мартусевич<sup>2</sup>, С. Родионов<sup>1</sup><sup>1</sup>*Bioniq Health-Tech Solutions, London, United Kingdom*<sup>2</sup>*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»**Минздрава России, Нижний Новгород, Россия***Abstract**

This work is devoted to the disclosure of the features of the algorithm created by us for personalized selection of the composition of vitamin and mineral complexes, taking into account the laboratory parameters of the patient. For this purpose, we have developed a three-stage scheme based on gradation of a wide range of laboratory parameters and selection of components depending on whether the values of indicators fall into certain ranges. Given the complexity of analyzing and interpreting this information, the algorithm was implemented as a special computer program, the functionality of which is illustrated in this article.

**Key words:** vitamin and mineral homeostasis, correction, personification, algorithm

Данная работа посвящена раскрытию особенностей созданного нами алгоритма персонафицированного подбора состава витаминно-минеральных комплексов, учитывающих лабораторные параметры пациента. Для этой цели нами сформирована трехэтапная схема, основанная на градировании широкого спектра лабораторных показателей и выборе компонентов в зависимости от попадания значений показателей в определенные диапазоны. Учитывая сложность анализа и интерпретации данной информации, алгоритм был реализован в виде специальной компьютерной программы, функционал которой проиллюстрирован в данной статье.

**Ключевые слова:** витаминно-минеральный гомеостаз, персонафикация, цифровые технологии

В настоящее время большое внимание уделяется витаминно-минеральному гомеостазу и его поддержанию на физиологическом уровне [1, 2, 7]. Этому способствует как нормализация метаболизма в целом, так и направленное введение в организм недостающих микронутриентов и других необходимых соединений [1, 5-7]. При этом акцент исследований и клинической практики в этой области отчетливо смещен в сторону коррекции витаминной недостаточности, вследствие чего на фармацевтическом рынке сейчас широко представлены синтетические и натуральные моно- и поликомпонентные витаминные препараты [1-3, 6, 7]. Напротив, вопрос о коррекции нарушений

минерального, в частности микроэлементного, гомеостаза раскрыт менее полно [1, 2, 7]. В тоже время в наших предшествующих когортных исследованиях и по данным других авторов, распространенность микроэлементной недостаточности также достаточно высока, достигая по отдельным элементам 50-60% обследованных лиц [1, 3, 4]. С другой стороны, профиль сдвигов витаминно-минерального гомеостаза демонстрирует существенные индивидуальные вариации [1, 3, 5, 7]. На этом основании целесообразным представляется именно применение персонифицированного подхода к назначению и составлению витаминно-минеральных комплексов.

Для решения данной задачи нами был сформирован принципиальный трехэтапный алгоритм подготовки индивидуальных витаминно-минеральных комплексов, включающий следующие компоненты:

1) предварительное комплексное лабораторное обследование (определение более 50 биохимических параметров крови с акцентом на показатели, характеризующие состояние про- и антиоксидантных систем; а также плазменного уровня 23 основных макро- и микроэлементов);

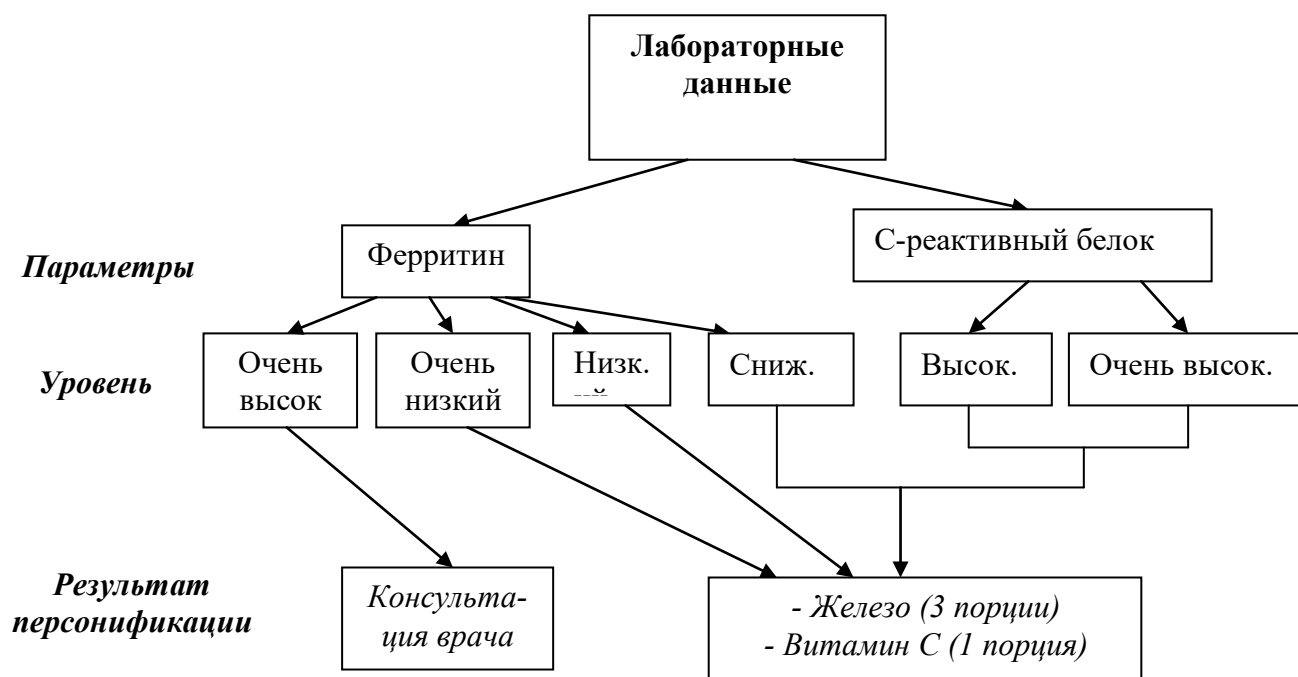


Рис. 1. Компонент алгоритма индивидуализации назначения витаминно-минеральных комплексов

2) анализ полученной панели биохимических индикаторов и уровня микроэлементов плазмы крови относительно нормативов с учетом возраста и пола пациентов с применением собственного автоматизированного программного продукта, разработанного в «Bioniq Health-Tech Solutions» (London, United Kingdom) и позволяющего градировать уровень сдвигов параметров для последующего выбора компонентов витаминно-минерального комплекса;

3) формирование заключения о присутствующих у пациента метаболических сдвигах, а также индивидуальном профиле витаминно-

минеральной недостаточности. На основании данного заключения и создается персональный комплекс для курсового приема.

Основой данного алгоритма служит анализ многофакторного результата лабораторного обследования пациента, причем значение каждого параметра градируется по стандартизированным интервалам (от трех до семи в зависимости от показателя). Подобная градация позволяет применять дифференцированный подход к выбору дозировки либо исключению отдельных составляющих комплекса, компенсирующих соответствующие сдвиги витаминно-минерального гомеостаза. На основании этого формируется сложная сеть взаимодействий параметров и их градаций, непосредственно определяющая состав будущего индивидуального комплекса. Трудоемкость рассматриваемого алгоритма для ручного анализа и интерпретации предопределила необходимость его компьютеризации, что реализовалось в создании специального программного обеспечения, позволяющего автоматизировать данную процедуру и интегрировать второй и третий этапы алгоритма. Это дает возможность объективизировать и стандартизировать процедуру анализа и назначения индивидуальных витаминно-минеральных комплексов. Пример функционала (внутренней структуры) программы продемонстрирован на рисунке 1 на примере фрагмента, касающегося ферритина и С-реактивного белка. Так, низкий или критически низкий уровень ферритина, либо пониженное значение показателя в совокупности с высоким или крайне высоким уровнем С-реактивного белка обуславливает включение в состав комплекса трех порций железа и 1 порции витамина С. Напротив, наличие критически высокого уровня ферритина исключает из формируемого комплекса железо-содержащий компонент. Программная обработка всей панели лабораторных показателей позволяет сделать интегративное обоснованное заключение о совокупности полученных градаций каждого параметра и, следовательно, необходимых данному пациенту составляющих комплекса. Эта информация непосредственно используется для последующего изготовления персонального комплекса, а эффективность его применения контролируется путем этапного и завершающего лабораторного обследования пациента, проводимого с определением тех же параметров, что и на предварительном тестировании.

### **Заключение**

Таким образом, нами сформирована трехэтапная схема персонифицированного формирования витаминно-минеральных комплексов, основанная на градировании широкого спектра лабораторных показателей и выборе компонентов в зависимости от попадания показателей в определенные диапазоны. Учитывая сложность анализа и интерпретации данной информации, алгоритм был реализован в виде специальной компьютерной программы.

### **References**

1. Firth J., Stubbs B., Sarris J. et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med.* – 2017. – Vol. 47, no. 9. – P. 1515-1527. doi: 10.1017/S0033291717000022.

2. Kennedy D.O., Haskell C.F., Robertson B. et al. Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (*Paullinia cupana*) // *Appetite*. – 2008. – Vol. 50, no. 2-3. – P. 506-513. doi: 10.1016/j.appet.2007.10.007.

3. Ma L., Zhou P., Neu J., Lin H.C. Potential nutrients for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia // *Paediatr Respir Rev*. – 2017. – Vol. 22. – P. 83-88. doi: 10.1016/j.prrv.2016.08.013.

4. A.K., Karuzin K.A. Cohort study of microelement status in “healthy” population of Russian megapolis // *Biomedicine (Taipei)*. – 2019. – Vol. 9, №3. – 15 (e142). doi: 10.1051/bmdcn/2019090315

5. Martusevich A.K., Karuzin K.A. Personalized correction of lipid metabolism in blood of inhabitants of the metropolis under high technogenic load // *Biomed. Res. Ther.* – 2020. – Vol. 7, no. 6. – P. 3829-3834.

6. Scholey A., Bauer I., Neale C. et al. Acute effects of different multivitamin mineral preparations with and without Guaraná on mood, cognitive performance and functional brain activation // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, no. 9. – P. 3589-3604. doi: 10.3390/nu5093589.

7. Veasey R.C., Haskell-Ramsay C.F., Kennedy D.O et al. The effects of supplementation with a vitamin and mineral complex with guaraná prior to fasted exercise on affect, exertion, cognitive performance, and substrate metabolism: a randomized controlled trial // *Nutrients*. – 2015. Vol. 7, no. 8. – P. 6109-6127. doi: 10.3390/nu7085272.

## ОЦЕНКА ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ОЗОНИРОВАННОГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА В МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С БИОСУБСТРАТАМИ

Н.Б. Мельникова<sup>1</sup>, С.П. Перетягин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Приволжский медицинский исследовательский университет, Н. Новгород, Россия

<sup>2</sup> Ассоциация российских озонотерапевтов Н.Новгород, Россия

### Abstract

The paper presents a method that allows one to assess the dependence of the response of biological substrates oxidized by ozone on its concentration and dose during chemical interaction with the substrate in model systems.

**Key words:** ozone, biological oxidation, model systems

В работе представлен метод, позволяющий оценивать зависимость отклика окисляемых озоном биологических субстратов от его концентрации и дозы при химическом взаимодействии с субстратом в модельных системах.

**Ключевые слова:** озон, биологическое окисление, модельные системы

Биохимическая адаптация организма человека при экстремальном воздействии на него каких-либо факторов направлена на сохранение целостности и функциональной активности низкомолекулярных веществ, макромолекул и надмолекулярных комплексов. Кроме того, адаптация способствует снабжению организма источниками энергии и питательными веществами, поддерживает регуляторные механизмы обмена веществ и его изменений в зависимости от непостоянных условий среды.

Воздействие озона в терапевтических дозах может служить пусковым механизмом запуска химических реакций, способствующих биохимической адаптации организма человека. Кроме общепринятых механизмов положительного действия озона (например, оптимизация про- и антиоксидантного потенциала, усиление кислородообеспечения тканей, интенсификация энергообразования, восстановление микроциркуляции, иммуномодулирующее действие, противоотёчное, гипокоагуляционное, детоксикационное за счёт активных форм кислорода АФК), существует возможность и «негативных» механизмов, способствующих деструкции аминокислот, липидов и углеводов под действием озона.

**Целью** настоящей работы явилось изучение влияния различных концентрации озона в физиологическом растворе NaCl на биологические субстраты в модельных системах.

Для достижения указанной цели необходимо было изучить следующие вопросы:

1) исследовать концентрационную зависимость отклика биологической системы при воздействии озона на модельных системах некоторых главных химических компонентов живых организмов:

- аминокислот и электролитов (модельная система 10 % раствор аминоплазмы Е),
- углеводов (модельная система 5 % раствор глюкозы).

2) Выбрать и обосновать количественный показатель, способный выступать как отклик системы на озонирование для каждого из перечисленных типов химических компонентов в живых организмах.

3) Сопоставить результаты отклика системы на модельных системах и цельной крови больного.

### Материал и методы

Принято привлекать понятие отклика системы (R), как какого-либо свойства, способного количественно характеризовать биохимический процесс, в случае сложных, неоднозначно интерпретируемых процессов.

Озон может вызывать сложный каскад химических реакций в крови человека, являясь, с одной стороны, окислителем, а с другой способного выполнять функции эндогенного антиоксиданта. Исходя из этого, для оценки зависимости каких-либо свойств или изменений главных химических компонентов живых организмов от концентрации озона в системе, нами были использованы отклики систем (R):

$$R, \% = \frac{[\text{свойство}]_{\text{нач.}} - [\text{свойство}]_{\text{конеч.}}}{[\text{свойство}]_{\text{нач.}}} \cdot 100\% \quad (1)$$

где свойство может быть представлено концентрацией компонента, площадью полосы на ВЭЖ-хроматограмме, оптической плотностью в электронной спектроскопии или любым другим регистрируемым сигналом, отражающим свойства системы.

#### Экспериментальная часть

##### 1) Анализ аминокислот

1.1 Анализ аминокислот методом электронной спектроскопии [2, 3] проводили, используя нингидриновую реакцию с 0,2% водным раствором нингидрина по методике, указанной в ФСП на кислоту глутаминовую. После полного охлаждения продукты нингидриновой реакции каждой из 20-ти  $\alpha$ -аминокислот разбавляли водой в различных соотношениях до получения значений оптической плотности максимумов поглощения от 0,4 до 1,0, и изучали спектральные характеристики продуктов для смеси  $\alpha$ -аминокислот в диапазоне длин волн 380–600 нм. Было установлено, что спектры поглощения имеют единый максимум при длине волны  $400 \pm 2$  нм и в диапазоне длин волн 580 нм.

Исключение составляют продукты реакции с цистеином, пролином и гистидином. Продукт реакции с цистеином характеризуется низкой интенсивностью поглощения в видимой области и имеет максимум при длине волны 450 нм. Пролин – единственная  $\alpha$ -аминокислота, в структуре которой

отсутствует первичная аминогруппа, этим объясняется отсутствие характерного (при 400 нм) максимума поглощения в видимой области спектра. Однако в диапазоне 395-402 нм отмечается четкое плечо с достаточно интенсивным поглощением. Продукт реакции с гистидином имеет недостаточную интенсивность поглощения в видимой области спектра. Важно отметить, что большинство продуктов реакции характеризуются единым максимумом поглощения при 400 нм (рис. 1–4).

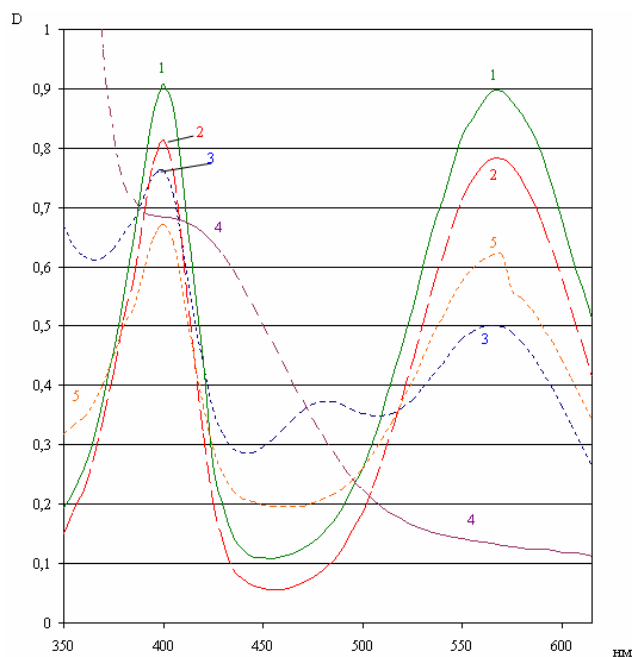


Рис 1. Спектры поглощения продуктов реакции  $\alpha$ -аминокислот с 0,2 % водным раствором нингидрина:  
1 – треонин; 2 – метионин; 3 – лизин; 4 – пролин; 5 – фенилаланин

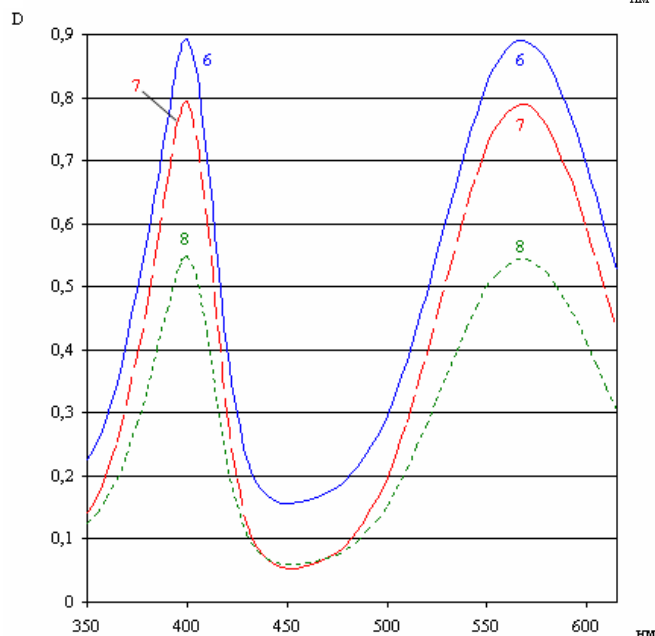


Рис 2. Спектры поглощения продуктов реакции  $\alpha$ -аминокислот с 0,2 % водным раствором нингидрина:  
6 – глутамин; 7 – серин; 8 – изолейцин.

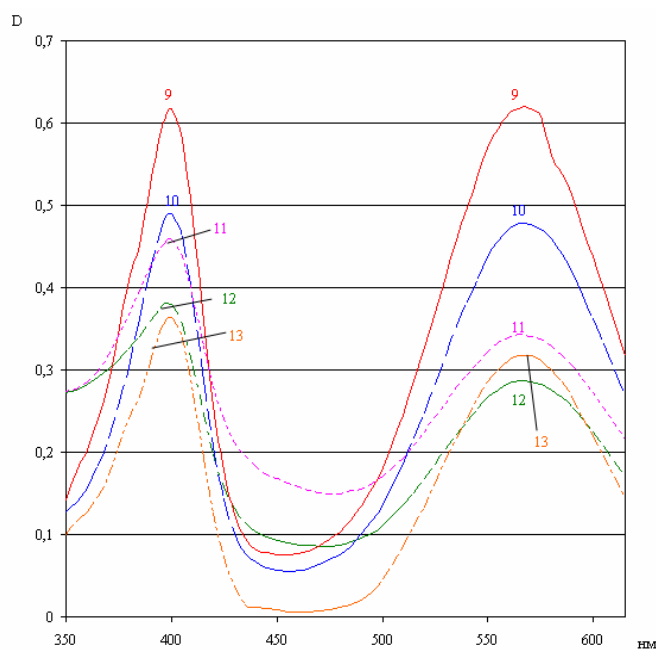


Рис 3. Спектры поглощения продуктов реакции  $\alpha$ -аминокислот с 0,2 % водным раствором нингидрина:

9 – глицин; 10 – аргинин; 11 – триптофан; 12 – аспарагин; 13 – тирозин

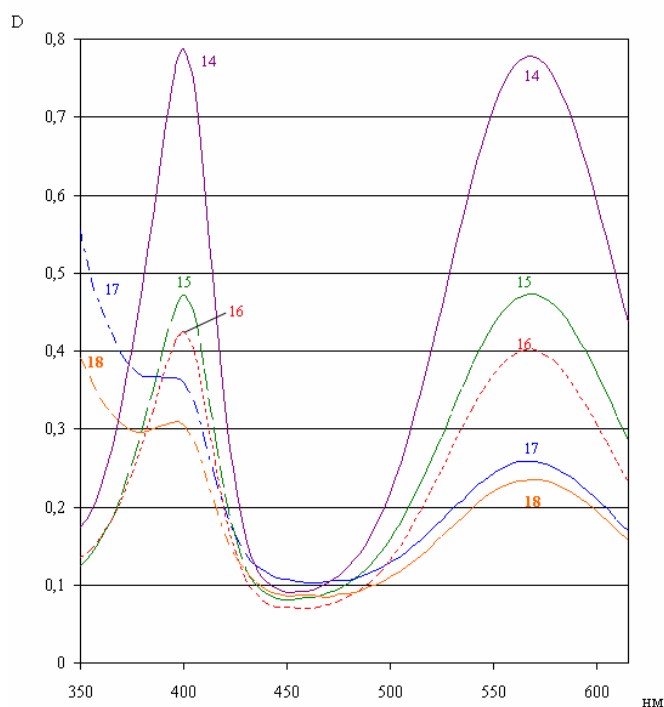


Рис 4. Спектры поглощения продуктов реакции  $\alpha$ -аминокислот с 0,2 % водным раствором нингидрина:

14 – лейцин; 15 – аланин; 16 – валин; 17 – аспарагиновая кислота; 18 – глутаминовая кислота

Таким образом, был сделан вывод, что наиболее целесообразно проводить реакцию с использованием водного раствора нингидрина с последующим определением оптической плотности её продукта при длине волны 400 нм.

Установлено, что наиболее стабильный продукт во времени наблюдается при проведении реакции между 1 мл 0,1 % раствором глицина и 1,1 мл 0,2 % водного раствора нингидрина (значение оптической плотности за период времени 1–2 ч после начала реакции снижается на 1 %).

Нами также изучено влияние температуры, и продолжительности реакции во времени на стабильность продуктов. Установлено, что наиболее стабильные и высокие значения оптической плотности наблюдаются при проведении реакции в течение 20 мин при температуре 120 °С.

На основе проведенных исследований были установлены *оптимальные условия проведения нингидриновой реакции*: к 1 мл 0,1 % раствора  $\alpha$ -аминокислоты добавляют 1,1 мл 0,2 % водного раствора нингидрина и нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин. После полного охлаждения продукт реакции разбавляют водой до 100 мл и спустя 1 ч после начала реакции на спектрофотометре определяют значение оптической плотности при длине волны 400 нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм.

Таким образом, было показано, что указанные выше условия проведения нингидриновой реакции позволяют определить суммарное количество для большинства  $\alpha$ -аминокислот, а оптическая плотность при длине волны 400 и 580 нм может выступать в качестве свойства, однозначно определяющего отклик системы при озонировании на изменения электронного состояния аминокислот, наиболее вероятно, комплекса аминокислот с АФК.

1.2 Анализ аминокислот методом высокоэффективной обращено-фазовой хроматографии (ВЭЖХ) (1) проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AV<sub>CP</sub> с УФ-детектором, колонка Discovery C18 с зернением 5 мкм.

*Пробоподготовка* включала дериватизацию смеси аминокислот по реакции с нингидрином, описанной в п. 1.1.

Условия детектирования: аналитическая длина волны 400 нм и 580 нм, температура 40°С, подвижная фаза – фосфатный буфер (рН 7,5) : ацетонитрил = 85 : 15, внешний стандарт – фурациллин, скорость потока 1 мл/мин. Время выхода деривата 15 мин

Площадь пика деривата будет выступать в качестве параметра, отражающего свойства системы (количество комплекса аминокислот с АФК).

2) Анализ глюкозы проведен по известной унифицированной методике ортолуидиновым методом и йодиметрическим титрованием, основанной на принципе – глюкоза при нагревании с ортолуидином в присутствии серной кислоты даёт сине-зелёное окрашивание.

Оценку взаимодействия озона с испытуемыми системами проводили после предварительного насыщения стандартного физиологического раствора NaCl кислород-озоновой смесью с разными концентрациями в ней озона, получаемой от аппарата МЕДОЗОНС-Бьюти (РУ № 2018/7050 ; РОСС RU.АГ58.Д03252) путём добавления в условиях *in vitro* проозонированного раствора к модельной системе в объёмах 1: 10.

### Результаты

1) Зависимость отклика системы (R) по аминокислотам от концентрации озона, вводимого в систему на примере 10% раствора аминокислот Е.

В качестве отклика системы (R) по аминокислотам была использована суммарная концентрация аминокислот, определяемая по оптической плотности при длине волны 580 нм (рис. 5).

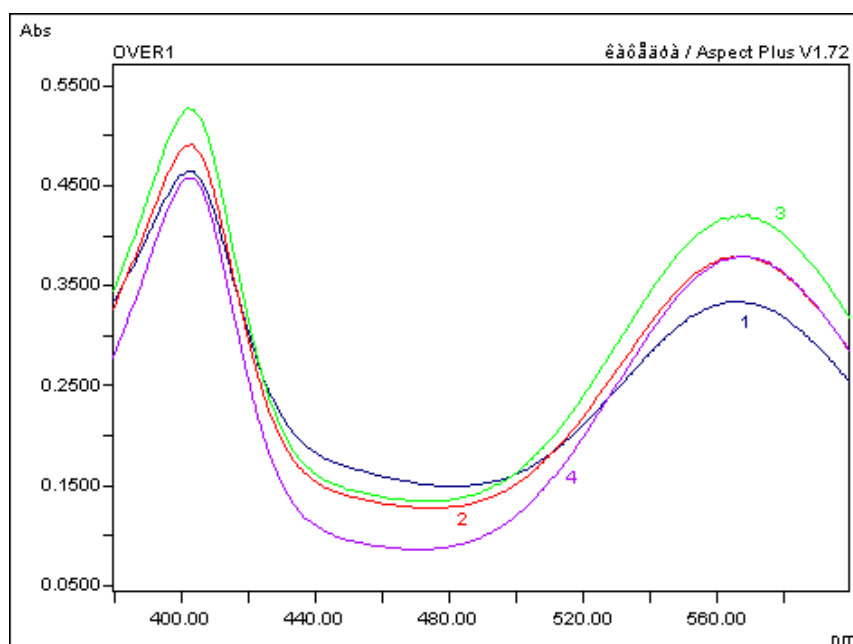


Рис. 5. Электронные спектры 10 % раствора Аминоплазмая Е после обработки озоном в разной концентрации: исходный препарат (кривая 1),  $C(O_3) = 3\ 000$  мкг/л (кривая 2),  $C(O_3) = 10\ 000$  мкг/л (кривая 3),  $C(O_3) = 40\ 000$  мкг/л (кривая 4)

Данные представлены в таблице 1:

Таблица 1. Влияние озонированного NaCl в 10% растворе аминоклазмая Е на отклик системы

С (озона), мкг/л, насыщающие 0,9% раствор NaCl	R, % (по данным эл. спектроскопии)	R, % (по данным ВЭЖХ-анализа)
3 000	17,7	15,2
10 000	32,3	30,5
40 000	17,7	16,7

Можно предположить, что экстремальная зависимость, наблюдаемая при воздействии озона с концентрацией 10 000 мг/л, в условиях *in vitro* обусловлена тем, что при этих условиях образуется максимальное количество комплекса аминокислот с АФК. При большей концентрации озона 40 000 мг/л срабатывают дезадаптационные механизмы, приводящие к уничтожению АФК и их комплексов с аминокислотами.

Полученные нами результаты подтверждены данными ВЭЖХ-анализа.

При сравнении влияния озона и кислорода на цельную кровь больного нами было установлено, что количество комплексов аминокислот с АФК при воздействии озона ( $R(O_3) = 105\ %$ ) намного превышает количество комплексов аминокислот с АФК при воздействии кислорода ( $R(O_2) = 69\ %$ ) (рис. 6).

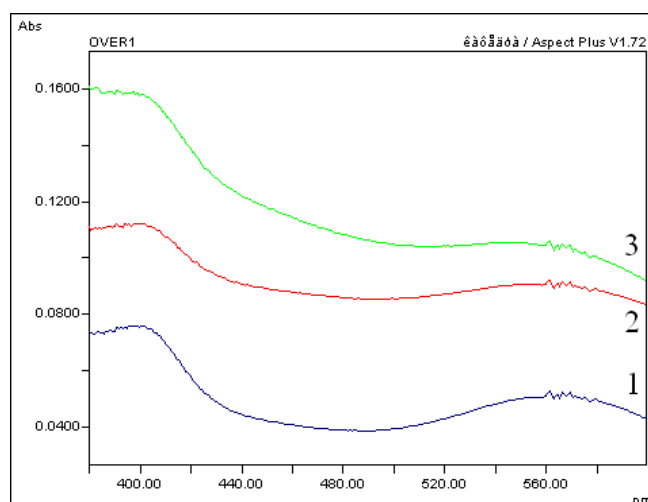


Рис. 6. Электронные спектры аминокислотной фракции цельной крови больного (кривая 1) после обработки: кислородом (кривая 2) и озоном (кривая 3) после нингидринной пробы в разной концентрации

2) Зависимость отклика системы (R) по сахарам от концентрации озона при насыщении им 0,9% раствора NaCl, вводимого в систему на примере 5 % раствора глюкозы.

В качестве отклика системы (R) по сахарам в качестве свойства системы была использована концентрация глюкозы. Данные представлены в таблице 2:

Таблица 2. Влияние озонированного NaCl в 5% растворе глюкозы на отклик системы

С (озона), мкг/л, насыщающие 0,9% раствор NaCl	R, %
3 000	23,5
10 000	17,6
40 000	15,7

Полученные результаты, вероятно, могут свидетельствовать о том, что при концентрации озона в 3 000 мг/л образуется максимальное количество активированных комплексов с глюкозой. При дальнейшем добавлении озона в систему запускаются дезадаптационные механизмы метаболических окислительно-восстановительных реакций, способствующие уничтожению АФК и их комплексов с глюкозой.

### Заключение

Разработанный метод позволит ближе подойти к интегральной оценке механизмов взаимодействия озона с биологическими субстратами и может быть полезен при разработке персонализированных методик индивидуального выбора доз озона при системной озонотерапии.

### Список литературы

1. Высокоэффективная жидкостная хроматография в биохимии: Пер. с англ. / Бауер Г., Энгельгард Х., Хеншен А. и др.; Под ред. А. Хеншен и др. М.: Мир, 1988.- 688с
2. Сильверстейн Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений [Текст] / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 557 с.
3. Воловенко Ю.М. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков. Учебник для химических специальностей вузов [Текст] / Ю.М. Воловенко, В.Г. Карцев, И.В. Комаров, А.В. Турова, В.П. Хиля. – М.: Издано Международным благотворительным фондом "Научное Партнерство", 2011. – 704 с.

## ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

### (Предварительные результаты)

Федорова Т.А., Бакуридзе Э.М., Есаян Р.М., Козаченко И.Ф., Николаева А.В.

ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

#### Резюме

Новый коронавирус (SARS-CoV-2) быстро распространяется по всему миру и в настоящее время все усилия по борьбе с коронавирусом направлены на противоэпидемические мероприятия и создание новых противовирусных лекарственных средств и вакцин. При отсутствии этиотропной терапии важное значение приобретает патогенетическая терапия, направленная на ключевые факторы патогенеза тяжелых состояний, возникающих у пациентов. Зная механизмы действия медицинского озона, весьма целесообразно включать в комплекс терапии больных с COVID-19 различные методики озонотерапии.

В последнее время в литературе появились ряд статей о достаточно высокой эффективности озонотерапии при ковидинфекции, что обусловлено механизмами его биологического действия:

1. Высокий окислительный потенциал озона обеспечивает бактерицидный, фунгицидный, вирицидный эффект в отношении важнейших видов грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, патогенных грибов и простейших.

2. Эффект парентерального введения озона при патологиях, сопровождающихся гипоксическими расстройствами, основан на активации кислородзависимых процессов. Озон усиливает отдачу кислорода недостаточно кровоснабжаемым тканям, способствует восстановлению гемоглобина, улучшению тканевого дыхания и маточно-плацентарного кровообращения, а также нормализации реологических свойств крови и является одним из методов повышения адаптационных возможностей организма. Кроме выраженного противогипоксического эффекта озон обладает положительным действием на метаболизм эритроцитов, путем перегруппировки их внутриклеточного содержимого и повышения резистентности мембран.

3. Озониды, образующиеся в результате озонолиза ненасыщенных жирных кислот, модифицируют клеточные мембраны, что обеспечивают интенсификацию ферментных систем, и тем самым усиливают обменные процессы выработки энергетических субстратов.

4. Иммуномодулирующее действие озона основано на его способности активировать фагоцитоз за счет образования пероксидов и стимуляции выработки

цитокинов лимфоцитами и моноцитами.

5. Модификация мембран форменных элементов крови и ультраструктурной организации сосудистого русла, снижение вязкости крови приводят к улучшению микроциркуляции и газообмена на тканевом уровне.

В ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с марта 2020 года развернут инфекционный госпиталь для пациентов с COVID-19 инфекцией. Все пациенты проходят лечение в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (Версия 7; 03.06.2020). Также в комплексной терапии мы используем **системную озонотерапию** для лечения пациентов с COVID-инфекцией вне зависимости от степени тяжести (легкое, среднетяжелое и тяжелое течение) в частности, проводилось внутривенное капельное введение озонированного физиологического раствора, который готовили непосредственно перед введением на медицинской озонаторной установке «УОТА 60-01» производства «Медозон» (Россия). Объем инфузии составляли 400 мл, концентрация озона в растворе 4-5 мг/л, вливание со скоростью 20- 25 мл в минуту, через день, всего 6 процедур на курс. Два раза в неделю пациенты получали внутривенное введение глутатиона (600 мг.) с витамином С (1 г.) в 100 мл физиологического раствора. Озонотерапия проведена 134 пациентам (возраст пациентов - от 18 до 94 лет). Клинические данные совершенно однозначно говорят об эффективности озонотерапии. Все пациенты перенесли терапию без осложнений.

Отмечена быстрая нормализация температуры тела (50% больных лихорадили 2-3 недели, после включения озонотерапии - в течение 2-3 дней температура нормализовалась). Уменьшение одышки в покое и при физической нагрузке (ЧДД менее 22/мин), улучшение показателей сатурации кислородом ( $SpO_2$ ) повышение ее на 2-3 единицы после внутривенной инфузии.

**По лабораторным тестам:** быстрое снижение С-реактивного белка сыворотки крови (от 200 мг/л до 4 в течение 4-5- дней), значимое снижение уровня ферритина. Отмечено увеличение в крови относительного и абсолютного числа лимфоцитов, концентрации гемоглобина, снижение содержания тромбоцитов (до лечения уровень тромбоцитов - более  $500 \times 10^9$ /л, в течение 3-х дней - постепенное снижение до нормальных величин).

**По гемостазиограмме:** в течение 5 дней после включения озонотерапии регистрировали снижение уровня фибриногена и уровня D-димера (также все пациенты получали терапию низкомолекулярными гепаринами), но в группе, дополнительно получавшей озонотерапию, нормализация состояния системы гемостаза происходит быстрее на 2-4- дня.

Следовательно, пациенты (особенно с легкой и среднетяжелой степенью тяжести) не развивали утяжеления течения заболевания и находились меньшее количество дней в стационаре.

## THE USE OF OZONE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

### (Preliminary results)

Fedorova T.A., Bakuridze E.M., Esayan R.M., Kozachenko I.F., Nikolaeva A.V.

*National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russia*

### Abstract

The new coronavirus (SARS-CoV-2) is spreading rapidly around the world, and all efforts to control the coronavirus are currently focused on anti-epidemic measures and the development of new antiviral medicines and vaccines. In the absence of etiotropic therapy, pathogenetic therapy aimed at the key factors of pathogenesis of severe conditions that occur in patients becomes important. Knowledge about mechanisms of action of medical ozone is very appropriate to include various methods of ozone therapy in the treatment of patients with COVID-19.

Recently, a number of articles have appeared in the literature about the fairly high effectiveness of ozone therapy for COVID infection, which is due to the mechanisms of its biological action:

1. The high oxidative potential of ozone provides a bactericidal, fungicidal, viricide effect against the most important types of gram-positive and gram-negative bacteria, viruses, pathogenic fungi and protozoa.

2. The effect of parenteral ozone administration in pathologies accompanied by hypoxic disorders is based on the activation of oxygen-dependent processes. Ozone increases the return of oxygen to insufficiently blood-supplied tissues, helps to restore hemoglobin, improve tissue respiration and utero-placental blood circulation, as well as normalize the rheological properties of blood, and is one of the methods to increase the adaptive capabilities of the body. In addition to the pronounced anti-hypoxic effect, ozone has a positive effect on the metabolism of red blood cells, by rearranging their intracellular contents and increasing the resistance of membranes.

3. Ozonides formed as a result of the ozonolysis of unsaturated fatty acids modify cell membranes, which provide an intensification of enzyme systems, and thereby enhance the metabolic processes of energy substratum production.

4. The immunomodulatory effect of ozone is based on its ability to activate phagocytosis through the formation of peroxides and stimulation of cytokine production by lymphocytes and monocytes.

5. Modification of the membranes of shaped blood elements and ultrastructural organization of the vascular bed, reduction of blood viscosity lead to improved microcirculation and gas exchange at the tissue level.

Since March 2020, the Ministry of Health of the Russian Federation has launched an infectious disease hospital for patients with COVID-19 infection. All

patients are treated in accordance with the Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" (Version 7; 03.06.2020)., we also use systemic ozone therapy in complex therapy for the treatment of patients with COVID infection, regardless of the severity (mild, moderate and severe). in particular, intravenous drip administration of ozonated saline solution was performed, which was prepared immediately before administration at the medical ozonator unit "UOTA 60-01" manufactured by "Medozon" (Russia). The volume of the infusion was 400 ml, the concentration of ozone in a solution of 4-5 mg/l, infusion at a rate of 20-25 ml per minute, every other day, only 6 procedures per course. Twice a week, patients received intravenous administration of glutathione (600 mg.) with vitamin C (1 g.) in 100 ml of saline solution. Ozone therapy was performed in 134 patients (patients aged from 18 to 94 years). Clinical data clearly indicate the effectiveness of ozone therapy. All patients tolerated the therapy without complications.

There was a rapid normalization of body temperature (50% of patients were feverish for 2-3 weeks, after switching on ozone therapy, the temperature returned to normal within 2-3 days). Reduction of shortness of breath at rest and during physical exertion (BDD less than 22/min), improvement of oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) indicators, its increase by 2-3 units after intravenous infusion.

According to laboratory tests: a rapid decrease in serum C-reactive protein (from 200 mg / l to 4 for 4-5 days), a significant decrease in ferritin levels. There was an increase in the relative and absolute number of lymphocytes in the blood, the concentration of hemoglobin, a decrease in the platelet content (before treatment, the platelet level is more than  $500 \times 10^9/l$ , within 3 days - a gradual decrease to normal values).

According to the hemostasiogram: within 5 days after the inclusion of ozone therapy, a decrease in the level of fibrinogen and d-dimer was registered (also, all patients received low-molecular-weight heparin therapy), but in the group that additionally received ozone therapy, the normalization of the hemostatic system occurs faster by 2-4 days.

Consequently, patients (especially those with mild and moderate severity) did not develop a worsening of the course of the disease and spent fewer days in the hospital.

## Правила оформления статей

*Электронный журнал «Биорадикалы и антиоксиданты» – междисциплинарное научное издание, задачей которого служит объединение и активный диалог исследователей и практиков различных специальностей (медиков, биологов, ветеринаров, биофизиков, химиков, техников, математиков и др.), работающих в области свободнорадикальной биологии и медицины.*

*Журнал открыт для расширения и уточнения тематики публикаций, включает полнотекстовые статьи, находящиеся в открытом доступе. Приветствуются обзоры по наиболее значимым «точкам роста» биомедицины, связанным с изучением и использованием роли радикалов и антиоксидантов в биологических системах различного уровня организации.*

### Тематика публикаций:

1. Свободнорадикальные процессы в биологических системах. Про- и антиоксидатные системы.
2. Озон, его получение, физико-химические свойства и биологическая активность, Экспериментальные и клинические аспекты озонотерапии.
3. Активные формы кислорода: генерация, деградация, физиологическая роль, участие в патогенезе заболеваний человека и животных, клиническое применение.
4. Оксид азота и активные формы азота в биологических системах. NO-метаболизм. Получение и изучение лечебных свойств различных форм оксида азота. Физико-химия и биология естественных депо NO.
5. Природные и синтетические антиоксиданты: получение, исследование свойств, экспериментальные и клинические аспекты.
6. Высокоэнергетические физические факторы и биорадикалы.
7. Аппаратура и оборудование для генерации биорадикалов и NO.
8. Образовательные аспекты и внедрение в учебный процесс представлений об активных формах кислорода, биорадикалах и антиоксидантах.

### Разделы журнала:

1. Передовая статья (до 15 стр.)
2. Оригинальные исследования (до 15 стр.)
3. Обзоры (до 20 стр.)
4. Краткое сообщение (до 5-7 стр.)
5. Новая аппаратура и оборудование (до 7 стр.)
6. Информация о профильных конференциях и конгрессах (до 5-7 стр.)
7. Рекламный блок

### Технические правила по оформлению рукописей:

**Статьи следует направлять по электронной почте:**  
*cryst-mart@yandex.ru (Мартусевич Андрей Кимович)*  
*или psp-aro@mail.ru (Перетягин Сергей Петрович).*

Статья должна быть представлена на русском или английском языке (шрифт Times New Roman, кегль 14, через 1 интервал с шириной полей 2 см.).

Первая страница рукописи должна содержать:

- 1) название статьи;

2) инициалы и фамилию автора (-ов);

3) полное название учреждения, в котором выполнена работа, город, страну. Фамилии иностранных авторов следует писать в оригинальной транскрипции.

Кроме того, согласно новым требованиям ВАК, просьба представлять на отдельном листе сведения о каждом авторе: 1) фамилию, имя и отчество; 2) должность, ученую степень, ученое звание; 3) полный почтовый служебный адрес (с шестизначным почтовым индексом) и e-mail; 4) номер служебного телефона и факса. Также следует отметить автора (-ов), ответственного за переписку с редакцией.

Название статьи должно быть сформулировано по возможности информативно, но кратко и без сокращений.

Необходимо придерживаться следующего плана написания статьи с выделением каждого пункта в раздел (за исключением обзоров, лекций, кратких сообщений):

- краткое введение с указанием цели данного исследования;

- раздел «Материалы и методы» должен содержать сведения о методах исследования, достаточные для их воспроизведения, однако не следует подробно описывать известные методы, опубликованные ранее. В этом случае достаточно дать ссылку на соответствующий источник литературы. Однако модификации известных методик, разработанные автором (-ами), нужно описать подробно;

- раздел «Результаты и обсуждение» должен быть написан логично с представлением статистической обработки результатов данного исследования;

- выводы и/или заключение, резюмирующие результаты исследования;

- список литературы в алфавитном порядке;

- резюме на русском и английском языках (до 0,5 стр.) с указанием названия статьи, фамилий всех авторов, ключевые слова (не более 10) на русском и английском языках.

Таблицы помещаются в тексте. Каждая таблица должна иметь название и соответствующую ссылку на нее в тексте. В графах таблиц не должно быть пустот или непоясненных прочерков. Таблицы должны быть компактными, их шапка должна соответствовать содержанию граф. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка и объяснение в тексте с указанием принадлежности информации к конкретной таблице. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (\*, \*\* и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

Все математические формулы должны быть тщательно выверены.

Все сокращения, принятые в статье, должны быть расшифрованы при первом их упоминании в тексте.

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля». Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятым в Index Medicus. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (-ов) (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала).

### **Образцы оформления литературы**

#### ***Статья в журнале***

Парфенов Е.В., Дьяконова Е.Г., Масенко В.П. Содержание в крови гормонов, нейромедиаторов и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1995. №7. С. 18–23.

Vega K.Y., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 124, №11. P. 980–983.

#### ***Книга***

Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. М:

Медицина, 1981. 320 с.

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers, 1996. 540 p.

***Глава в книге, статья в сборнике***

Сидоров М.А., Тезяев В.В. Экстренные полостные эндоскопические исследования и операции // В кн.: Хирургия: наука и труд. - Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1999. С. 48–50.

Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke // In: Laragh Y.H., Brenner B.M. (eds.). Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995. P. 465–478.

***Редакторы, составители в качестве авторов***

Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / Под ред. А.Н. Климова. Ленинград: Медицина, 1989. 176 с.

Norman I.Y., Redfern S.Y. (Eds.). Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone, 1996. 325 p.

***Доклад на конференции***

Гринберг А.А., Нестеренко Ю.Л., Лахтина В.Т. Неотложная хирургия дуоденальной язвы // Мат. 8-го Всерос. съезда хирургов. Краснодар. 1995. С. 63–65.

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics // In: Lun K.C., Degoulet P., editors. MEDINFO 92. Proc. of the 7th World congress on medical informatics; Geneva Switzerland. Amsterdam: North-Holland, 1992. P. 1561–1565.

***Диссертация***

Лопатин Ю.М. Состояние нейрогуморальной регуляции кровообращения у больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении различными группами лекарственных препаратов. Автореф дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1995. 46 с.

Kaplan S.Y. Post-hospital home health care: the elderly's acces and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ., 1995.

***Патент, авторское свидетельство***

Ежов Ю.И., Фирсов АЛ. Способ лечения коксартроза при деформациях суставных поверхностей. А.с. 1706591 СССР. 1990.

В оригинальных статьях цитируется не более 30, в передовых статьях и обзорах литературы — не более 60 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. Ответственность за правильность данных, приведенных в списке литературы, несет автор.

К статье может быть приложено минимальное, но достаточное количество рисунков (не более 7 для оригинальных статей) с подрисуночными подписями (сюда относятся также диаграммы и графики), необходимых для понимания текста. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Рисунки должны быть четкими. Количество обозначений на рисунке должно быть сведено к минимуму, все объяснения следует давать в подрисуночной подписи. Рисунки нумеруются отдельно от таблиц.

Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть в файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT. При этом может использоваться любая программа, поддерживающая эти форматы.

Статья должна быть тщательно выверена и отредактирована автором (-ами).

Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Корректуры автору (-ам) не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Редакция имеет право направить статью экспертам в области, обсуждаемой в статье темы, для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования).

Автор (-ы), направляя статью в редакцию, поручает (-ют) редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати и электронном издании. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Автор (-ы), направляя статью в редакцию, соглашается (-ются) с тем, что к редакции и издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в т.ч. на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение и тиражирование; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей автора (-ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права автор (-ы) передает (-ют) редакции и издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации. Права на рукопись считаются переданными автором (-ами) редакции и издательству с момента принятия в печать.

За автором (-ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в научных и преподавательских целях.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, публиковаться не будут.

## Guidelines for Authors

*Journal «Bioradicals and Antioxidants» is a peer-reviewed, open access journal that publishes original research articles as well as review articles in all areas of free radical processes in different biological systems. The general purpose of the journal is integration of specialists (doctors, biologists, veterinary doctors, scientists in physics and chemistry, engineers etc.), working in area of free radical processes in biomedical systems and its practical applications*

**Editor-in-Chief – Prof. Sergey P. Peretyagin ([psp\\_aro@mail.ru](mailto:psp_aro@mail.ru))**

**Vice-Editor-in-Chief – M.D. Andrew K. Martusevich ([cryst-mart@yandex.ru](mailto:cryst-mart@yandex.ru))**

**Articles should be sent to Editor-in-Chief or Vice-Editor-in-Chief.**

### MAIN TOPICS:

- 1. Free radical processes in biological systems. Pro- and antioxidant systems.*
- 2. Reactive oxygen species: generation, physical and chemical aspects, decomposition, physiological effects, role in pathogenesis of different human and animals diseases, clinical use*
- 3. Ozone: generation, physical and chemical properties, biological activity. Experimental and clinical aspects of ozone therapy.*
- 4. Nitric oxide and reactive nitrogen species in biological systems. Generation, biological and sanogenic effects of NO. Bound forms of nitric oxide, including dinitrosyl iron complexes.*
- 5. Natural and synthetic antioxidants: synthesis, investigation of properties, experimental and clinical aspects.*
- 6. High-energy physical exposures and bioradicals.*
- 7. Devices and equipment for generation of bioradicals and NO.*
- 8. Functional and laboratory methods for investigation of free radical processes.*
- 9. Educational aspects in area of bioradicals, nitric oxide and reactive oxygen species.*

### JOURNAL SECTIONS:

- Perspectives (up to 15 pages.)
- Original article (up to 15 pages)
- Reviews and mini-reviews (up to 20-25 pages)
- Short communications (up to 7 pages)
- New devices and equipment (up to 7 pages)
- Conferences and Congresses (up to 5 pages)

### MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts should be in Word Document (Microsoft Word 97, 2003, 2007) in English or Russian and should follow the style of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, a copy of which can be found at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

### FONTS

Use the font Times New Roman size 14 for the body, size 14 bold for subheadings and headings and size 16 bold for the title, Line spacing=1.

## TITLE PAGE

The title page should state:

- **Title:** title should be without abbreviations.
- **Author(s):** full name of all authors should be mentioned.
- **Affiliation:** Author's affiliation containing: Department, University, City, Country.
- **Corresponding author:** one of the authors should be chosen. Address, telephone and fax number and E-mail should be written.

## ABSTRACT AND KEYWORDS

[required for perspectives, research articles, review articles]

- Abstract of research articles and brief reports should be structured as below:

Background, Objectives, Materials/Patients and Methods, Results and Conclusions. A list of 3-10 keywords must be provided for indexing purposes. All keywords should be provided according to MeSH terms at: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

## ARTICLE BODY

Generally includes the: Background, Objectives, Materials/Patients and Methods, Results, Discussion and References.

- **Background:** This should summarize the rationale for the study.
- **Objectives:** State the aims of the study.
- **Materials/Patients and Methods:** This should include exact method or observation or experiment. If an apparatus is used, its manufacturer's name and address should be given in parentheses. If a drug is used, its generic name, dose and route of administration must be given. Statistical method must be mentioned and specify any general computer program used.
- **Results:** Must be presented in the form of text, tables and illustrations.

The contents of the tables should not be all repeated in the text. Instead, a reference to the table number may be given. Long articles may need sub-headings within some sections (especially the Results and Discussion).

- **Discussion:** This should emphasize the present findings and their differences or similarities with other work done in the field by other workers. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions.

- **Acknowledgments:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be covered in the acknowledgment section. Persons who provided technical help, writing assistance and should also be acknowledged.

- **Tables:** All tables must be included at the end of the manuscript.

Tables in the word file should be separated by page break (each table on a separate page).

The style of table should be simple.

Each cell contains only one paragraph or one line.

- **Figures:** Figures must be included in article body. Resolution should be 300 dpi for a 3\*2 inch figure.

- **Units, symbols, and abbreviations:** Internationally accepted units (International System of Units), symbols, and abbreviations must be used. Abbreviations should be used sparingly and must be introduced in parentheses upon the first mention.

- **Drug names:** Generic drug names must be used.

## REFERENCES

This Journal accepts references according to Vancouver style (with some minor changes) rules established by the International Committee of Medical Journal Editors. In the Vancouver system, the only indication required in the text of a paper is a number, allocated in ascending sequence, and presented in the text either in brackets, or in superscript. For example:

“Recent randomized controlled trials in primary care showed benefits for patients with depression from increased telephone support, better cooperation between primary care and mental health professionals, and more systematic follow up (7).”

If the same source is cited again later in the text, the same number is used once more. If multiple references are cited, use a hyphen to join an inclusive range of numbers thus: (2-5). Use commas without spaces to separate non-inclusive numbers in a multiple citation thus: (2-5, 7, 10).

Optimal number of references for perspectives and reviews is up to 60, and for original articles and mini0reviews – up to 30.

### • *Books and Other Monographs*

The details needed to construct a book reference are presented below.

Each author’s surname followed by the initials (in the same order as they appear on the title page), a comma should separate each author’s name. Title of the book. Edition of the book if there has been more than one. Place of publication or town of origin followed by a colon, Publisher’s name, followed by a semi-colon, Year of publication. e.g.

*Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers, 1996. 540 p.*

If only a part is cited, add the page numbers, and volume number in the case of multi-volume works, at the end of the reference.

*Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors // The genetic basis of human cancer. Vogelstein B., Kinzler K.W. (Eds.). New York: McGraw-Hill, 2002. P. 93-113.*

### • *Standard journal article*

List the first three authors followed by et al., paper title, journal title abbreviation, year of publishing, volume number, issue number in parentheses, page range. e. g.

*Vega K.Y., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 124, №11. P. 980–983.*

### • *Dissertations (not recommended)*

Kaplan S.Y. Post-hospital home health care: the elderly’s acces and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ., 1995.

## REVIEW PROCESS

All submitted manuscripts are subject to peer review and editorial approval. Articles will be sent to at least 2 reviewers. Authors are usually notified within 1-2 months about the acceptability of their manuscript.