

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.718.4-001-097-085.834

Абрамов К.С., Давыдова Е.В., Осиков М.В., Огнева О.И., Сеницкий А.И.

## Динамика изменений показателей свободно-радикального окисления при изолированном переломе бедренной кости в условиях системной озонотерапии

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 545092, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64

**Введение.** Изолированные переломы бедренной кости (ИПБК) составляют более 10% от числа всех дорожных травм. Реакция организма в ответ на травму сопровождается нарушением гомеостаза, активацией процессов свободно-радикального окисления. Одним из перспективных направлений коррекции метаболических нарушений при хирургической патологии является озонотерапия.

**Цель исследования** – оценка в динамике показателей свободно-радикального окисления в плазме крови у пациентов с изолированным переломом бедренной кости в условиях применения системной озонотерапии.

**Методика.** Исследование выполнено на 36 пациентах с ИПБК и 20 условно здоровых лицах. Содержание изопропанол- и гептан-растворимых первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивали на 5-7-е сут после травмы до начала хирургического лечения, а также на 18-е сут после травмы, хирургического лечения и стандартного курса терапии, в том числе дополненного курсом малой аутогемотерапии (МАГТ), – 7-9 инъекций с озонированием крови (концентрация озона 20 мг/л).

**Результаты.** Ранний посттравматический период у пациентов с ИПБК до оперативного лечения сопровождается накоплением первичных (диеновые конъюгаты), вторичных (ацилгидроперекиси, кетодиены и сопряженные триены) и конечных (основания Шиффа) продуктов ПОЛ в гептановой фазе липидного экстракта плазмы, а также вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта плазмы. У пациентов с ИПБК после оперативного лечения на фоне стандартной консервативной терапии сохраняется высокий уровень продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта плазмы, что свидетельствует об эскалации окислительного стресса. Применение процедуры МАГТ с озонированием крови приводит к снижению и полному восстановлению уровня продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе, снижению и частичному восстановлению продуктов ПОЛ в гептановой фазе липидного экстракта плазмы.

**Заключение.** Применение МАГТ с озонированием крови оптимизирует состояние про- и антиоксидантных систем крови и ограничивает эскалацию окислительного стресса.

**Ключевые слова:** изолированный перелом бедренной кости; свободно-радикальное окисление; озонотерапия

**Для цитирования:** Абрамов К.С., Давыдова Е.В., Осиков М.В., Огнева О.И., Сеницкий А.И. Динамика изменений показателей свободно-радикального окисления при изолированном переломе бедренной кости в условиях системной озонотерапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(1): 79-85.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.79-85

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Осиков М.В., Давыдова Е.В., Абрамов К.С.; сбор и обработка материала – Абрамов К.С., Давыдова Е.В., Сеницкий А.И.; статистическая обработка – Давыдова Е.В., Абрамов К.С.; написание текста – Осиков М.В., Давыдова Е.В., Абрамов К.С., Огнева О.И.; редактирование – Давыдова Е.В., Огнева О.И.;

**Для корреспонденции:** *Огнева Ольга Игоревна*, [ognevaolga2@mail.ru](mailto:ognevaolga2@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.05.2020

Принята к печати 21.01.2021

Опубликована 10.03.2021

Abramov K.S., Davydova E.V., Osikov M.V., Ogneva O.I., Sinickij A.I.

## Changes in free-radical oxidation in isolated femoral fracture during the systemic ozone therapy

South Ural State Medical University,  
Vorovskogo Str. 64, Chelyabinsk 545092, Russia

**Introduction.** Isolated femoral fractures (IFF) account for more than 10% of all road injuries. The body responds to trauma with homeostatic disorders and activation of free radical oxidation. The ozone therapy is one of promising directions for correction of metabolic disorders in surgical pathology due to the pleiotropic effects of reactive oxygen species.

**The aim of the study** was to evaluate changes in indexes of free radical oxidation in plasma of patients with isolated femoral fracture during the systemic ozone therapy.

**Methods.** The study included 36 patients with IFF and 20 healthy individuals. Plasma concentrations of isopropanol and heptane-soluble primary, secondary, and end products of lipid peroxidation (LPO) were measured at 5-7 days after the injury, prior to the surgical treatment, and at 18 days after the injury following the surgical treatment and a standard therapy, including a course of minor autohemotherapy (7-9 injections of ozonated blood with ozone concentration of 20 mg/l).

**Results.** The early post-traumatic period preceding the surgical treatment was associated with accumulation of LPO primary (conjugated dienes), secondary (ketodienes, and conjugated trienes) and end (Schiff bases) products in the heptane phase of plasma lipid extract, as well as LPO secondary and end products in the isopropanol phase of plasma lipid extract. In patients with IFF after the surgical treatment in combination with a standard, conservative therapy, high levels of LPO products remained in the heptane and isopropanol phases of plasma lipid extract, which indicated escalation of oxidative stress. The use of minor autohemotherapy with blood ozonation resulted in a decrease and complete restoration of the level of LPO products in the isopropanol phase and a decrease and partial return to the normal level of LPO products in the heptane phase of plasma lipid extract.

**Conclusions.** The use of minor autohemotherapy with blood ozonation improved the condition of pro- and antioxidant blood systems and restricted the escalation of oxidative stress.

**Keywords:** isolated femoral fracture; free radical oxidation; ozone therapy

**For citation:** Abramov K.S., Davydova E.V., Osikov M.V., Ogneva O.I., Sinitskij A.I. Changes in free-radical oxidation in isolated femoral fracture during the systemic ozone therapy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(1): 79-85. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.79-85

**Contribution:** study concept and design – Osikov M.V., Abramov K.S., Davydova E.V.; material collection and processing – Abramov M.V., Davydova E.V., Sinickij A.I.; statistical analysis – Osikov M.V., Davydova E.V., Abramov K.S.; text writing – Osikov M.V., Davydova E.V., Abramov K.S., Ogneva O.I.; editing – Ogneva O.I., Davydova E.V.

**For correspondence:** *Olga I. Ogneva*, South-Ural State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pathophysiology, Assistant Professor (docent), Candidate of Medical Sciences, e-mail [ognevaolga2@mail.ru](mailto:ognevaolga2@mail.ru)

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

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

### Information about the authors:

Abramov K.S., <https://orcid.org/0000-0002-7419-2987>

Davydova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-9293-1691>

Osikov M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Ogneva O.I., <https://orcid.org/0000-0002-9309-2076>

Sinickij A.I., <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>

Received 13.05.2020

Accepted 21.01.2021

Published 10.03.2021

## Введение

На долю переломов бедренной кости приходится более 10% от всех дорожных травм, частота таких переломов от 1 до 3 млн человек в год [1]. Реакция организма в ответ на травму заключается в немедленной активации нейро-иммуно-эндокринного комплекса и сопровождается нарушением гомеостаза, развитием воспаления, нарушением тканевой перфузии, метаболическими нарушениями и активацией процессов СРО

[2]. Нейтрофилы первыми мигрируют в очаг травматического повреждения, генерируют активные формы кислорода (АФК) запускают активацию комплемента, кининов и коагуляционного каскада [3]. Повышение уровня продуктов свободно-радикального окисления липидов и белков приводит к развитию окислительного стресса и вторичному повреждению тканей. Экспериментальные результаты показали, что озон и его ак-

тивные дериваты *ex vivo* или *in vivo* могут активировать мишень – ядерный эритроидный фактор (Nrf2) и индуцировать протеомный ответ клетки в виде синтеза антиоксидантных ферментов, например, супероксиддисмутазы, каталазы, гемоксигеназы-1 [4]. Активизация антиоксидантных ферментов обеспечивает защиту клеток и тканей от повреждения, способствует ограничению зоны вторичной альтерации и индуцирует репаративные реакции со стороны костной ткани. Обсуждается роль альдегид 4–гидроксиноненаля, образующегося под влиянием молекулы озона и являющегося неклассическим вторичным мессенджером, способным модулировать основные метаболические внутриклеточные сигналы (регуляция пролиферации и дифференцировки, синтез Nrf2 и антиоксидантных ферментов) [5].

**Цель исследования** – оценка динамики показателей свободно-радикального окисления в плазме у пациентов с изолированным переломом бедренной кости в условиях применения системной озонотерапии.

### Методика

В исследовании приняли участие 36 пациентов мужского пола с изолированным переломом бедренной кости (ИПБК), средний возраст  $45,5 \pm 3,4$  года, находящихся на лечении в отделении травматологии и ортопедии №2 ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница на основании добровольного информированного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №3 от 15.03.2019г). Контрольную группу составили условно здоровые мужчины, средний возраст  $47,5 \pm 4,2$  года (группа 1,  $n=20$ ). У всех пациентов на 5–7-е сут после травмы до начала хирургического лечения брали кровь для биохимического исследования (группа 2,  $n=36$ ). Сразу после хирургического лечения (7-е сут после травмы) методом простой рандомизации пациенты 2-й группы были разделены на 2 подгруппы: 2-а подгруппа пациентов ( $n=18$ ) получала стандартный курс послеоперационной терапии, включающий нестероидные противовоспалительные препараты и антибиотики; 2-б подгруппа ( $n=18$ ) в дополнение к стандартному послеоперационному лечению получала озонотерапию в виде процедуры малой аутогемотерапии (МАГТ) на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «Медозон», Москва). Концентрация озона в озонкислородной смеси составляла 20 мг/л в 10 мл венозной крови, которую вводили внутримышечно, в ягодичную или бедренную область [6]. Курс озонотерапии составил 7–9 инъекций через сутки. Сра-

зу после окончания курса МАГТ (18-е сут после травмы) в обеих подгруппах осуществляли забор венозной крови для биохимического исследования. Содержание изопропанол- и гептан-растворимых первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивали по методике И.А. Волчегорского и соавт. с использованием экстрационно-спектрофотометрического метода [7, 8]. К 0,5 мл субстрата добавляли 5 мл смеси гептан – изопропанол, встряхивали в закрытых пробирках 15 мин, центрифугировали 15 мин при 3 000 об/мин, липидные экстракты сливали и разбавляли 5 мл смеси гептан – изопропанол (3:7 по объему). К разбавленным липидным экстрактам добавляли водный раствор соляной кислоты (рН 2,0) в объеме 2 мл для разделения фаз и отмывки от нелипидных примесей. После отделения водной фазы изопропанольную фазу экстракта переносили в отдельную пробирку. Измеряли оптическую плотность каждой фазы против соответствующего контроля при 220 нм (в диапазоне 186 – 225 нм поглощение отражает изолированные двойные связи), 232 нм (поглощение отражает содержание диеновых конъюгатов – первичные продукты), 278 нм (поглощение зависит от содержания кетодиенов и сопряженных триенов – вторичные продукты). Конечные продукты ПОЛ (основания Шиффа) определяли путем дополнительного замера оптической плотности экстракта при 400 нм. Результаты выражали в единицах абсолютных значений  $E_{220}$ ,  $E_{232}$ ,  $E_{278}$ ,  $E_{400}$  на мл субстрата и в единицах индексов окисления (е.и.о.):  $E_{232}/E_{220}$  – относительное содержание диеновых конъюгатов (ДК),  $E_{278}/E_{220}$  – уровень кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) и  $E_{400}/E_{220}$  – уровень оснований Шиффа (ШО).

Статистическая обработка материала проводилась с применением пакета прикладных программ IBMSPSS Statistics 19. Все показатели представлены в формате «Me (Q25 – Q75)», где Me – медиана, Q25 и Q75 – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Сравнение групп проводили с помощью критерия Вилкоксона для связанных групп, критериев Краскела-Уоллиса, Манна–Уитни.

### Результаты

На 7-е сут после травматического повреждения бедренной кости (группа 2) в гептановой фазе липидного экстракта плазмы, концентрирующей большую часть резервных липидов (триацилглицеридов), выявлено в абсолютных величинах снижение вторичных и конечных, накопление первичных продуктов ПОЛ (табл. 1). В пересчете на более информативный (с учетом содержания общих липидов) показатель – индекс

окисления — обнаружено значимое увеличение содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе липидного экстракта плазмы.

Оценка содержания продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе плазмы крови, аккумулирующей в основном мембранные фосфолипиды, показала увеличение вторичных и конечных продуктов ПОЛ в абсолютных величинах (табл. 2). В пересчете на индексы окисления уровень кетодиенов и сопряженных триенов (вторичных продуктов) и оснований Шиффа (конечных продуктов) на фоне травмы также был значимо выше показателей контрольной группы.

После оперативного лечения и курса стандартной терапии (подгруппа 2-а) на 18-е сут после перелома обнаружены изменения параметров ПОЛ в плазме, аналогичные таковым в группе 2 (табл. 1, 2). В гептановой фазе липидного экстракта плазмы в пересчете на индексы окисления увеличивалось содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, в изопропанольной фазе липидного экстракта плазмы значи-

мо возростал уровень вторичных и конечных продуктов ПОЛ по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых отличий содержания продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта плазмы в группах 2 и 2а не обнаружено ( $p>0,05$ ). Таким образом, после оперативного вмешательства на фоне стандартного консервативного лечения в плазме сохраняется высокий уровень продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта, что свидетельствует об эскалации окислительного стресса у пациентов с изолированным переломом бедренной кости.

Применение курса МАГТ с озонированием крови (подгруппа 2-б) у пациентов с изолированным переломом бедренной кости после оперативного вмешательства привело в гептановой фазе липидного экстракта плазмы к снижению абсолютного содержания диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, в пересчете на индексы окисления — к снижению диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, а также фракции

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в гептановой фазе плазмы пациентов с ИПБК (Ме ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ))

Показатели	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=36) 7-е сут ИПБК	Подгруппа 2-а (n=18) 18-е сут ИПБК	Подгруппа 2-б (n=18) 18-е сут ИПБК
E220, у.е./мл	0,60 (0,58-0,60)	0,39 (0,34-0,43)	0,42 (0,38-0,46)	0,40 (0,39-0,42)
$p_{1-2}<0,01; p_{1-2a}<0,01; p_{1-2b}<0,01$				
E232, у.е./мл	0,12 (0,11-0,13)	0,29 (0,25-0,33)	0,31 (0,30-0,36)	0,14 (0,10-0,15)
$p_{1-2}<0,01; p_{2-2a}<0,01; p_{2a-2b}<0,01$				
E278, у.е./мл	0,09 (0,06-0,11)	0,04 (0,03-0,06)	0,04 (0,03-0,07)	0,06 (0,04-0,07)
$p_{1-2}<0,01; p_{1-2a}<0,01$				
E400, у.е./мл	0,006 (0,001-0,010)	0,03 (0,01-0,06)	0,04 (0,01-0,09)	0,010 (0,001-0,010)
$p_{1-2}<0,01; p_{1-2a}<0,01; p_{2-2a}<0,01; p_{2a-2b}<0,01$				
ДК, е.и.о.	0,19 (0,17-0,25)	0,78 (0,75-0,82)	0,82 (0,78-0,85)	0,34 (0,25-0,36)
$p_{1-2}<0,01; p_{1-2a}<0,01; p_{1-2b}<0,01; p_{2-2a}<0,01; p_{2a-2b}<0,01$				
КД и СТ, е.и.о.	0,11 (0,09-0,13)	0,16 (0,09-0,20)	0,18 (0,08-0,21)	0,12 (0,01-0,15)
$p_{1-2}<0,01; p_{1-2a}<0,01; p_{2-2a}<0,01; p_{2a-2b}<0,01$				
ШО, е.и.о.	0,010 (0,001-0,01)	0,09 (0,02-0,13)	0,10 (0,05-0,14)	0,02 (0,02-0,03)
$p_{1-2}<0,01; p_{1-2a}<0,01; p_{1-2b}<0,01; p_{2-2a}<0,01; p_{2a-2b}<0,01$				

Примечание.  $p$  — показатель значимости различий между группами.

оснований Шиффа при сравнении с группой пациентов с изолированным переломом бедренной кости после оперативного вмешательства, находящихся на стандартной терапии (табл. 1). В изопропанольной фазе липидного экстракта плазмы применение курса МАГТ с озонированием крови приводит к снижению абсолютного содержания и в пересчете на индексы окисления кетодиенов и сопряженных триенов, а также оснований Шиффа (табл. 2). Отметим, что после применения курса МАГТ с озонированием крови снижалось содержание продуктов ПОЛ в плазме и по сравнению с группой 2 - пациентов с изолированным переломом бедренной кости до начала хирургического и консервативного лечения: первичных, вторичных, конечных продуктов в гептановой фазе, вторичных продуктов в изопропанольной фазе в пересчете на индексы окисления. И так, включение в комплекс консервативных мероприятий в послеоперационном периоде курса МАГТ с озонированием крови приводит к снижению содержания продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта плазмы и ограничению эскалации окислительного стресса в крови. При сравнении показателей ПОЛ в плазме в группе 2-б с контрольной группой условно здоровых лиц выявлены статистически зна-

чимые отличия только в отношении первичных и конечных продуктов в гептановой фазе липидного экстракта в пересчете на индексы окисления, остальные показатели не имели значимых отличий, что позволяет говорить о полном восстановлении уровня продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе и частичном восстановлении в гептановой фазе липидного экстракта плазмы после применения курса МАГТ с озонированием крови.

### Обсуждение

Известно, что в первые минуты и часы после травмы в очаг травматического повреждения мигрируют нейтрофилы и вызывают повышение концентрации провоспалительных цитокинов и НАДФН-зависимую генерацию АФК [9]. Именно нейтрофилы претендуют на роль основных источников АФК, избыточная продукция которых индуцирует окислительный стресс, способствуя расширению зоны вторичной альтерации в зоне перелома бедра [10]. Кроме негативных последствий окислительного стресса следует учитывать и регуляторную функцию АФК, заключающуюся в активации MAP-киназ: экстрацеллюлярных сигнал-регулируемых (ERK), Jun – киназ (JNKs), p38 MAPK,

Таблица 2

Содержание продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе плазмы пациентов с ИПБК (Ме (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>))

Показатели	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=36) 7-е сут ИПБК	Группа 2-а (n=18) 18-е сут ИПБК	Группа 2-б (n=18) 18-е сут ИПБК
E220, у.е./мл	0,39 (0,34-0,43)	0,48 (0,27-0,70)	0,45 (0,29-0,68)	0,46 (0,35-0,55)
E232, у.е./мл	0,22 (0,22-0,23)	0,26 (0,16-0,37)	0,26 (0,16-0,39)	0,24 (0,1-0,32)
E278, у.е./мл	0,02 (0,01-0,03)	0,12 (0,08-0,17)	0,13 (0,08-0,18)	0,04 (0,02-0,05)
$p_{1-2} < 0,01; p_{1-2a} < 0,01; p_{2-26} < 0,01; p_{2a-26} < 0,01$				
E400, у.е./мл	0,004 (0,001-0,006)	0,01 (0,01-0,02)	0,008 (0,004-0,009)	0,002 (0,001-0,003)
$p_{1-2} < 0,01; p_{1-2a} < 0,01; p_{2-26} < 0,01; p_{2a-26} < 0,01$				
ДК, е.и.о.	0,48 (0,28-0,60)	0,53 (0,25-0,69)	0,52 (0,23-0,62)	0,51 (0,23-0,58)
КД и СТ, е.и.о.	0,07 (0,02-0,08)	0,23 (0,20-0,29)	0,21 (0,10-0,28)	0,10 (0,07-0,11)
$p_{1-2} < 0,01; p_{1-2a} < 0,01; p_{2-26} < 0,01; p_{2a-26} < 0,01$				
ШО, е.и.о.	0,01 (0,01-0,02)	0,04 (0,02-0,07)	0,06 (0,02-0,08)	0,02 (0,01-0,03)
$p_{1-2} < 0,01; p_{1-2a} < 0,01; p_{2a-26} = 0,01$				

Примечание. p – показатель значимости различий между группами.

регуляции образования внеклеточных нейтрофильных ловушек [11]. Известно, что интермедиаты ПОЛ являются продуктами биодеструктивных процессов, обладая цитоповреждающими свойствами. Так, диеновые конъюгаты, образующиеся на ранней стадии окисления, являются токсическими метаболитами для белков, липопротеинов, ферментов, нуклеиновых кислот, в то же время основания Шиффа могут принимать участие в процессах гликолиза, биосинтезе некоторых аминокислот (триптофана). Активация ПОЛ приводит к образованию таких прямых продуктов, как малоновый диальдегид (МДА), изопростаны и 4-гидроксиноненаль.

Озон в низких концентрациях, несмотря на высокий окислительный потенциал, обладает высочайшей селективностью, что обусловлено полярным строением молекулы: с озоном мгновенно реагируют соединения, содержащие свободные двойные связи (C=C). В результате чувствительными к озону оказываются в первую очередь ненасыщенные жирные кислоты, ароматические аминокислоты и пептиды с SH-группами. При МАГТ с озонированием крови с насыщающей концентрацией озона 3-10 мг/л в газовой фазе, целевыми мишенями являются клеточные мембраны форменных элементов крови (эритроцитов, лимфоцитов, тромбоцитов), клетки сосудистой стенки и плазменные метаболиты. В литературе представлены сведения о том, что воздействие на образцы крови озонированного физиологического раствора с насыщающей концентрацией озона 3-10 мг/мл газовой фазе вызывает умеренную интенсификацию липопероксидации в сочетании с превалирующим увеличением антиоксидантных резервов [12]. Кроме этого, показано статистически значимое снижение концентрации малонового диальдегида (10-20%; при использовании низких доз озона (3-10 мг/л в газовой фазе) в то время как применение высокой концентрации озона (40 мг/л) приводит к статистически значимому нарастанию уровня МДА (на 35,1%) относительно интактного образца, что является признаком окислительного стресса [13]. В литературе отмечено, что мощная антиоксидантная способность крови, подвергаемая воздействию небольшой и точно рассчитанной дозы озона, всего за несколько минут способна мобилизовать эндогенные факторы антиоксидантной защиты [14]. Генерируемые с помощью молекулы озона гидрокси-гидропероксид (перекись озона) и альдегид - 4-гидроксиноненаль (4-HNE), могут проникать в цитоплазму фагоцитирующих клеток и модулировать активность ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B), низкие дозы озона полностью блокируют его активность, способствуя уменьшению воспале-

ния путем модуляции синтеза провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, интерлейкин-8). Кроме этого, низкие дозы озона, действуя как через фактор Nrf2, способны индуцировать активацию антиоксидантных ферментов:  $\gamma$ -глутамилтрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [15-18].

### Выводы:

Ранний посттравматический период у пациентов с изолированным переломом бедренной кости до оперативного лечения сопровождается накоплением первичных (диеновые конъюгаты), вторичных (ацилгидроперекиси и кетодиены и сопряженные триены) и конечных (основания Шиффа) продуктов ПОЛ в гептановой фазе липидного экстракта плазмы, а также вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта плазмы.

У пациентов с изолированным переломом бедренной кости после оперативного лечения на фоне стандартной консервативной терапии сохраняется высокий уровень продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта плазмы, что свидетельствует об эскалации окислительного стресса.

Применение процедуры малой аутогемотерапии с озонированием крови низкими терапевтическими дозами озона приводит к снижению и полному восстановлению уровня продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе, снижению и частичному восстановлению продуктов ПОЛ в гептановой фазе липидного экстракта плазмы, что может рассматриваться как оптимизация состояния про-и антиоксидантных систем крови и ограничение эскалации окислительного стресса.

### Литература

#### (п.п. 1-5; 9-11; 14-18 см. References)

- Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Грибкова И.А. *Руководство по озонотерапии*. Н. Новгород; Вектор-ТиС; 2008.
- Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*. Челябинск; Челябинский государственный педагогический университет; 2000.
- Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии*. 1991; 37(4): 92-3.
- Соловьёва А.Г., Перетягин С.П., Мартусевич А.А., Мартусевич А.К. Сравнительный анализ действия газообразного и растворенного озона на состояние про- и антиоксидантных систем крови *in vitro*. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016; 22(2): 12-3.

13. Перетягин С.П., Мартусевич А.К., Соловьева А.Г. Зимин Ю.В. Ферментативная оценка гепатотропного действия озона в субхроническом эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 154(6): 789-91.
10. Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2017; 33(1): 167-91.
11. Clavo B., Rodriguez-Esparrago, Rodriguez-Abreu D., Martínez-Sánchez G., Llontop P., Aguiar-Bujanda D., et al. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects. *Antioxidants (Basel)* (2019). Available at: doi: 10.3390/antiox8120588 (Accessed 22 April 2020).
12. Solov'yova A.G., Peretyagin S.P., Martusevich A.A., Martusevich A.K. Comparative analysis of the effect of gaseous and dissolved ozone on the state of blood Pro- and antioxidant systems *in vitro*. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2016; 22(2): 12-3. (in Russian)
13. Peretyagin S.P., Martusevich A.K., Solov'yeva A.G., et al. Enzymological evaluation of hepatotropic effect of ozone in a subchronic experiment. *Bulleten experimentalnoy biologii i meditsiny*. 2013; 154(6): 789-91. (in Russian)
14. Clavo B., Santana-Rodríguez N., Llontop P., Gutiérrez D., Suárez G., López L., Rovira G., et al. Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? *Evid Based Complement Alternat Med*. (2018). Available at: doi: 10.1155/2018/7931849 (Accessed 29 April 2020).
15. Ahmed S.M., Luo L., Namani A. Wang X.J., Tang X.N. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2017; 1863 (2): 585-597.
16. Bocci V.A., Zanardi I., Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship *Journal of translational medicine* (2011). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3125221/> (Accessed 26 April 2020)
17. Siniscalco D., Trotta M.C., Brigida A.L. Intraperitoneal Administration of Oxygen/Ozone to Rats Reduces the Pancreatic Damage Induced by Streptozotocin. *Biology (Basel)*. (2018). Available at: doi: 10.3390/biology7010010. (Accessed 29 April 2020).
18. Wang L., Chen Z., Liu Y., Du Y., Liu X.H. Ozone oxidative post-conditioning inhibits oxidative stress and apoptosis in renal ischemia and reperfusion injury through inhibition of MAPK signaling pathway. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018; 12: 1293-301.

## References

1. Agarwal-Harding K.J., Meara J.G., Greenberg S.L. Zurakowski D., Dyer G.S. Estimating the global incidence of femoral fracture from road traffic collisions: a literature review. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2015; 97(6): doi: 10.2106/JBJS.N.00314
2. Lord J.M., Midwinter M.J., Chen Y.F., Belli A., Brohi K., Kovacs E.J., et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014; 384(9952): 1455-65.
3. Huber-Lang M., Lambris J.D., Ward P.A. Innate immune responses to trauma. *Nature Immunology*. 2018; 19(4): 327-41.
4. Re L., Martínez-Sánchez G., Bordicchia M., Malcangi G. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway *in vivo*? A preliminary result. *European Journal of Pharmacology*. 2014; 742: 158-62.
5. Milkovic L., Gasparovic A.C., Zarkovic N. Overview on Major Lipid Peroxidation Bioactive Factor 4-hydroxynonenal as Pluripotent Growth-Regulating Factor. *Free Radic Res*. 2015; 49(7): 850-60.
6. Maslennikov O.V., Kontorshchikova K.N., Gribkova I.A. *Ozone therapy guide [Rukovodstvo po ozonoterapii]*. Nizhniy Novgorod; Vektor-TiS; 2008. (in Russian)
7. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. *Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive responses of the body. [Eksperimental'noe modelirovanie I laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma]*. Chelyabinsk: CHelGPU, 2000. (in Russian)
8. Lvovskaya E.I., Volchegorskiy I.A., Shemyakov S.E. Spectrophotometric determination of the final products of lipid peroxidation. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1991; 37(4): 92-3. (in Russian)
9. Billiar T.R., Vodovotz Y. Time for trauma immunology. *PLoS Medicine*. (2017). Available at: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002342> (Accessed 22 April 2020).

## Сведения об авторах:

**Осиков Михаил Владимирович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

**Абрамов Кирилл Сергеевич**, ст. лаб. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, e-mail: kirill-abramov86@mail;

**Давыдова Евгения Валерьевна**, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, e-mail: dav-zhenya@yandex.ru;

**Огнева Ольга Игоревна**, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, e-mail: ognevaolga2@mail.ru;

**Синицкий А.И.**, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. биохимии им. Р.И. Лифшица ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, e-mail: sinitskiyai@yandex.ru