

ВЛАДИВОСТОКСКИЙ ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ» –
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ
КЛИМАТОЛОГИИ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

на правах рукописи



Кытикова Оксана Юрьевна

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
И БИООКСИЛИТЕЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ
У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских
наук, профессор
Т.А. Гвозденко

Владивосток
2017

СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	7
 ГЛАВА I. Современное представление о механизмах развития и методах регуляции хронического воспаления у лиц старших возрастных групп (литературный обзор).....	 17
1.1. Патофизиологические механизмы хронического воспаления у лиц старших возрастных групп.....	17
1.1.1. Роль систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ в механизмах хронического воспаления при старении.....	17
1.1.2. Окислительный стресс и иммунные механизмы хронического воспаления в патогенезе ХОБЛ.....	24
1.1.3. Адаптационная реорганизация систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ при старении и ХОБЛ.....	31
1.2. Биоокислительная регуляция хронического воспаления у лиц старших возрастных групп	36
1.2.1. Современные представления о подходах к коррекции нарушений регуляторных систем гомеостаза у лиц старших возрастных групп....	36
1.2.2. Общетеоретические аспекты биоокислительной терапии.....	41
1.2.3. Биологические эффекты биоокислительной терапии в регуляции иммунометаболических процессов у больных ХОБЛ.....	46
1.2.4. Патогенетические принципы коррекции нарушений регуляторных систем гомеостаза при хроническом воспалении у лиц старших возрастных групп с применением биоокислительной терапии.....	52
 ГЛАВА II. Материал и методы исследования.....	 57
2.1. Характеристика обследуемого контингента	57
2.2. Материал и методы исследования.....	61
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	61
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	66
2.2.3. Функциональные методы исследования.....	67
2.2.4. Биохимические методы исследования.....	69
2.2.5. Иммунологические методы исследования.....	69
2.2.6. Экспериментальные методы исследования.....	70
2.3. Методы лечения.....	71
2.4. Методы информационно-аналитической обработки материала.....	73
 ГЛАВА III. Результаты исследований.....	 75
3.1. Характеристика функционального состояния систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у здоровых лиц.....	75

3.1.1.	Система ПОЛ–АОЗ	75
3.1.2.	Система иммунитета и адаптационный потенциал.....	78
3.1.3.	Интегративные взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами	81
3.2.	Клиническая характеристика больных ХОБЛ.....	88
3.3.	Характеристика функционального состояния систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ зрелого возраста.....	95
3.3.1.	Система ПОЛ–АОЗ	95
3.3.2.	Система иммунитета и адаптационный потенциал.....	97
3.3.3.	Интегративные взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами	100
3.4.	Характеристика функционального состояния систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ старших возрастных групп.....	106
3.4.1.	Система ПОЛ–АОЗ	106
3.4.2.	Система иммунитета и адаптационный потенциал.....	108
3.4.3.	Интегративные взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами	112
3.5.	Патофизиологические механизмы хронического воспаления у лиц старших возрастных групп.....	119
3.5.1.	Особенности функционирования систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ старших возрастных групп.....	119
3.5.2.	Особенности интегративных взаимоотношений между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами у больных ХОБЛ старших возрастных групп.....	127
3.5.3.	Окислительное повреждение ДНК у лиц старших возрастных групп.....	131
3.6.	Патофизиологическое обоснование безопасности применения биоокислительной терапии у больных ХОБЛ старших возрастных групп.....	136
3.6.1.	Дозозависимое действие медицинского озона на уровень маркеров окислительного повреждения липидов сыворотки крови и ДНК в условиях <i>in vitro</i>	136
3.6.1.1.	Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных зрелого возраста.....	136
3.6.1.2.	Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных старших возрастных групп.....	139
3.7.	Патофизиологическое обоснование эффективности применения биоокислительной терапии у больных ХОБЛ старших возрастных групп.....	145
3.7.1.	Влияние озонотерапии на клинико-функциональные показатели у больных ХОБЛ.....	145
3.7.1.1.	Влияние различных режимов дозирования медицинского озона на клинико-функциональные показатели у больных	

ХОБЛ.....	153
3.7.2. Влияние озонотерапии на качество жизни больных ХОБЛ.....	158
3.7.2.1. Влияние различных режимов дозирования медицинского озона на качество жизни больных ХОБЛ.....	161
3.7.3. Дозозависимое действие медицинского озона на уровень маркеров окислительного повреждения липидов сыворотки крови и ДНК в условиях <i>in vivo</i>	163
3.7.3.1. Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных зрелого возраста.....	163
3.7.3.2. Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных старших возрастных групп.....	169
3.7.4. Обоснование выбора режима дозирования и длительности курса озонотерапии у больных ХОБЛ старших возрастных групп.....	176
ГЛАВА IV. Обсуждение полученных результатов.....	188
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	213
ВЫВОДЫ.....	214
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	219
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ.....	220
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	221

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

AP	Адаптационные реакции
АОА	Антиокислительная активность
АОЗ	Антиоксидантная защита
АОС	Антиоксидантная система
АФК	Активные формы кислорода
БАГТ	Большая аутогемотерапия
ГБ	Гипертоническая болезнь
ГЛ	Глутатион восстановленный
ГП	Глутатионпероксидаза
ГР	Глутатионредуктаза
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗФ	Завершенность фагоцитоза
ИА	Индекс атерогенности
ИАН	Индекс активации нейтрофилов
ИАНР	Резерв индекса активации нейтрофилов
ИКЧ	Индекс курящего человека
ИПЛ	Индекс пачка-лет
Кат	Каталаза
ЛИ	Лимфоцитарный индекс
МАГТ	Малая аутогемотерапия
МВЛ	Максимальная вентиляция легких
МДА	Малоновый диальдегид
МОС _{25, 50, 75}	Скорость прохождения воздуха по крупным, средним и мелким бронхам
мтДНК	Митохондриальная ДНК
НСТ	Нитросиний тетразолий
НСТР	Резерв НСТ
ОКС	Озонокислогодная газовая смесь
ОФВ ₁	Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФР	Озонированный физиологический раствор
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
ПСВ	Пиковая скорость выдоха
РФ	Российская Федерация
САТ-тест	Оценочный тест ХОБЛ
СОД	Супероксиддисмутаза
ФАН	Фагоцитарная активность нейтрофилов
ФВД	Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ФР	Фагоцитарный резерв

ФЧ	Фагоцитарное число
ФЧР	Фагоцитарного числа резерв
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХНВЗ	Хронические неспецифические воспалительные заболевания
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
ССQ	Опросник контроля ХОБЛ
CD	Кластер дифференцировки
EGF	Эпидермальный фактор роста
$\text{HO}_2\cdot$	Гидропероксидный радикал
НОСl	Гипохлорит
H_2O_2	Перекись водорода
IFN- γ	Интерферон γ
Ig	Имуноглобулин
IL	Интерлейкин
JNK	Митоген-активируемая протеинкиназа
MOS SF-36	Краткий медицинский опросник
m MRC	Шкала одышки
$\text{NO}\cdot$	Оксид азота
NO^-	Нитроксильный анион
Nrf2	Фактор транскрипции
NF-kB	Ядерный фактор kb
NFAT	Ядерный фактор активированных т-лимфоцитов
$\text{O}_2\cdot^-$	Супероксидный анион-радикал
O_3	Озон
$\cdot\text{OH}$	Гидроксильный радикал
ONOO $^-$	Пероксинитрит
OGG1	8-оксогуанин-ДНК гликозилаза
PDGF	Тромбоцитарный фактор роста
$\text{ROO}\cdot$	Свободные радикалы липидов
ROOH	Гидроорганические перекиси
ROOR	Органические перекиси
SENS	Стратегия достижения пренебрежимого старения инженерными методами
SGRQ	Респираторный опросник госпиталя Святого Георгия
TGF- β	Трансформирующий фактора роста бета
TNF- α	Фактор некроза опухоли α
TNH1	Тимидин гликол-ДНК гликозилаза
8-OHG	8-оксогуанин
8-OHdG	8-гидрокси-дезоксигуанозин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Масштабы распространенности хронических неспецифических воспалительных заболеваний (ХНВЗ) в условиях их сопряженности с мировой тенденцией к демографическому старению населения (Анисимов, 2008; Заболеваемость населения старше..., 2014; Preventing chronic disease..., 2008; Ageing populations: the..., 2009; Time trends of incidence..., 2013) определяют актуальность изучения патофизиологических механизмов хронического воспаления у лиц старших возрастных групп для совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики хронического течения заболевания в гериатрии. К распространенной, социально–значимой патологии лиц пожилого и старческого возраста относят ряд ХНВЗ, в том числе хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) (Хроническая обструктивная болезнь..., 2014; Vijayan, 2013; Nattori, Kida, 2016; Respiratory health and..., 2016; Determinants of chronic..., 2016; Age-Related Differences..., 2016). Идентификация индукторов хронического воспаления, объединяющих процессы физиологического старения и ХОБЛ в стадии ремиссии, позволит научно обосновать подходы к направленной биоокислительной регуляции нарушений иммунорезистентности и оптимизировать методы восстановительного лечения хронических заболеваний в гериатрии.

Степень разработанности темы исследования

Изучение механизмов дизрегуляции воспалительного процесса сохраняет лидирующие позиции среди проблем патофизиологии (Маянский, 2008; Лебедев, 2012; Острое и хроническое..., 2013). Теоретическую новизну и практическую значимость приобретает детализация патофизиологических механизмов хронизации воспалительных заболеваний у лиц старших возрастных групп, так как хронический воспалительный статус является одной их важных составляющих процесса старения (Взаимосвязь хронических воспалительных..., 2013; Inflammaging and anti-inflammaging..., 2007;

Immunosenescence: Implications for..., 2016; Bauer, Fuente, 2016). В последние годы пристальное внимание отводится геномным повреждениям при старении и хронических заболеваниях, в частности, ХОБЛ (DNA damage due to..., 2012; Tzortzaki et al., 2012; The role of DNA damage..., 2013; Vijg, Sun, 2013; DNA damage response..., 2015; Nuclear DNA damage..., 2016; Vermeij, 2016). Аккумуляция повреждений ДНК в условиях дисфункции систем иммунитета и перекисного окисления липидов–антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ), сопровождающих процессы старения и течение ХОБЛ (Alonso-Fernández, De la Fuente..., 2011; Fischer et al., 2011; Kirkham, Barnes, 2013; Association between chronic..., 2014; Castelo-Branco, Soveral..., 2014), может играть важную роль в хронизации и прогрессировании воспаления у лиц старших возрастных групп, что обуславливает проведение дополнительных исследований с целью детализации известных и поиска новых механизмов хронизации воспаления для разработки методов коррекции и превентивной защиты от цитогенетических нарушений. На роль универсального иммунометаболического биорегулятора компенсаторно–приспособительных реакций организма при старении и ХОБЛ может претендовать биоокислительная терапия, активно применяемая в различных областях медицины (Масленников и др., 2013; Vocci et al., 2011, 2015; Re, Martinez–Sanchez, 2012; Individualization of Infusion..., 2012; Ozone: A Multifaceted..., 2016). Для контроля безопасности и эффективности ее применения в гериатрии необходима оценка потенциального генотоксического эффекта различных режимов дозирования медицинского озона в условиях *in vitro* и *in vivo* (Evaluation of 8–oxodeoxyguanosine..., 1999; Genotoxic effect of ozone..., 2002; Diaz–Llera, 2011; Lagouge, Larsson, 2013). Изучение формирования адаптивной стресс–реакции стареющего организма на индуцируемую низкими дозами озона кратковременную активацию процессов ПОЛ (Viebahn, 2012) позволит рассмотреть механизм биоокислительной терапии с новых позиций (Martinez–Sanchez, 2011; Sagai, Vocci, 2011; Demirovic, Rattan, 2012; Calabrese, 2013) и расширить современные взгляды на сигнальную роль активных форм кислорода в процессах старения и

хронического воспаления (Videla, 2010; Finkel, 2011; Liochev, 2013; The free radical theory of..., 2013; Interpretation of data..., 2016).

Цель исследования

Установить патофизиологические закономерности хронического воспаления у лиц старших возрастных групп для разработки научно обоснованных подходов их направленной биоокислительной регуляции.

Задачи исследования

1. Оценить функциональное состояние систем иммунитета и ПОЛ-АОЗ у здоровых лиц старших возрастных групп.
2. Изучить особенности иммунного и биохимического звеньев патогенеза хронического воспаления у больных ХОБЛ старших возрастных групп.
3. Детализировать патофизиологические закономерности хронического воспаления у лиц старших возрастных групп на основе оценки интегративных взаимоотношений систем иммунитета и ПОЛ-АОЗ.
4. Определить роль окислительного повреждения геномного аппарата клетки в механизмах хронического воспаления у лиц старших возрастных групп на основе оценки уровня 8-гидрокси-дезоксигуанозина (8-OHdG) – маркера окисленной ДНК.
5. Изучить дозозависимое действие медицинского озона в эксперименте *in vitro* и *in vivo* на основе контроля биохимических маркеров окислительного повреждения липидов сыворотки крови у лиц старших возрастных групп.
6. Оценить уровень генотоксического воздействия различных режимов дозирования медицинского озона в условиях *in vitro* и *in vivo*.
7. Обосновать условия биоокислительной регуляции иммунорезистентности у больных ХОБЛ старших возрастных групп.

Гипотеза исследования

Нарушения иммунометаболической резистентности и окислительное повреждение ДНК являются важными, взаимозависимыми патофизиологическими закономерностями хронического воспаления у лиц

старших возрастных групп, что может быть положено в основу совершенствования методов диагностики, оптимизации лечения и профилактики хронического течения заболевания у гериатрических больных.

Научная новизна

Установлены нарушения иммунологической реактивности и окислительно–восстановительного гомеостаза при старении и ХОБЛ стабильного течения, свидетельствующие о развитии хронического вялотекущего воспаления. На основе оценки интегративных взаимоотношений систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ получены новые данные о патофизиологических закономерностях хронического воспаления при ХОБЛ и старении. Выявлено новое, общее патогенетическое звено хронического воспаления при ХОБЛ и старении, обусловленное увеличением уровня окислительного повреждения геномного аппарата клеток в условиях нарушений иммунорезистентности. Впервые дано научное патогенетическое обоснование направленной биоокислительной регуляции нарушений иммунорезистентности у больных ХОБЛ старших групп с целью снижения выраженности дестабилизации генома. Впервые проведена оценка генотоксического эффекта различных режимов дозирования медицинского озона у лиц старших возрастных групп в условиях *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что изменение уровня 8–ОНдГ под действием низкой концентрации медицинского озона опосредовано развитием адаптивного ответа, в основе реализации которого лежит повышение антиоксидантной активности. Впервые показано, что назначение биоокислительной терапии больным ХОБЛ старших возрастных групп позволяет эффективно управлять генотоксическим эффектом окислительного стресса за счет использования низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом озонотерапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования определяется расширением и углублением современных представлений о патофизиологических механизмах развития хронического воспаления у гериатрических больных. Получены новые

знания о том, что нарушение иммунорезистентности, дисбаланс липорегуляторных процессов и нестабильность генома являются важными, взаимозависимыми патофизиологическими механизмами хронического воспаления у больных и здоровых лиц старших возрастных групп. Теоретическая значимость работы состоит в определении особенностей иммунометаболической резистентности у больных ХОБЛ старшего возраста. На основе полученных знаний показана необходимость управления интенсивностью окислительных процессов у больных старших возрастных групп с целью снижения выраженности дестабилизации генома. Применение озонотерапии сопровождается контролируемым окислительным повреждением генома, что расширяет имеющиеся представления о механизмах действия медицинского озона и обуславливает необходимость подбора режима дозирования и длительности курса лечения в соответствии с адаптационными резервами организма. В результате экспериментальных исследований получены новые знания о безопасности и эффективности использования низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом озонотерапии у больных старшего возраста. Результаты исследований взаимодействия биохимических и иммунных процессов при ХОБЛ могут быть использованы для совершенствования методов диагностики, оптимизации лечения и профилактики хронического течения заболевания. Практическое значение имеет патогенетическое обоснование применения биоокислительной терапии у больных ХОБЛ старшего возраста, разработка методики озонотерапии с учетом длительности курса и режимов дозирования для коррекции иммунорезистентности, повышения эффективности восстановительного лечения и качества жизни гериатрических больных. Материалы и выводы диссертации защищены патентами Российской Федерации, представлены в разработанных медицинских технологиях и практических руководствах для врачей, внедрены в лечебный процесс санаториев и лечебно-профилактических учреждений Приморского края (четыре акта внедрения), включены в лекционный материал для аспирантов,

клинических ординаторов Владивостокского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» – НИИ МКВЛ.

Методология и методы исследования

Настоящая работа является самостоятельным фрагментом плановой научно–исследовательской работы Владивостокского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ (№ госрегистрации 01201352123). Исследование проспективное, сравнительное, контролируемое, рандомизированное, соответствует основным методологическим принципам (комплексность, целостность, объективность и достоверность). Предметом исследования являются патофизиологические механизмы хронического воспаления у лиц старших возрастных групп, как мишень для направленной биоокислительной регуляции. Работа базируется на принципах доказательной медицины и выполнена в соответствии с современными представлениями о патофизиологических механизмах хронизации воспалительного процесса и механизмах действия, критериях безопасности и эффективности применения биоокислительной терапии в медицине. Исследование расширяет и углубляет имеющиеся представления посредством анализа иммунологических и биохимических показателей в группах лиц старшего возраста. Работа представляет собой фундаментальное научное исследование, имеющее научное значение, так как решает проблему оптимизации восстановительного лечения гериатрических больных с ХОБЛ посредством разработки методики озонотерапии на основе патогенетического обоснования ее безопасности и эффективности. В работе применялись общеклинические, функциональные, биохимические, иммунологические, экспериментальные и статистические методы. В исследование было включено 236 человек. В соответствии с задачами исследования, в рамках клинического раздела были обследованы 112 больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста. Диагностический комплекс включал клинико–функциональное, биохимическое и иммунологическое исследование с целью детализации патофизиологических механизмов хронического воспаления у лиц старших возрастных групп. В рамках

экспериментального раздела (*in vitro*) были обследованы 40 больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста с использованием биохимических методов исследования, направленных на оценку безопасности применения различных концентраций медицинского озона. В рамках экспериментального раздела (*in vivo*) были обследованы 86 больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста, получающих курс озонотерапии с применением низкой, средней и высокой концентраций медицинского озона. Диагностический комплекс состоял из клинико–функциональных и биохимических методов исследования, направленных на обоснование режима дозирования и длительности курса биоокислительной терапии для коррекции нарушений иммунорезистентности у больных ХОБЛ старших возрастных групп. Клиническое и экспериментальное исследование одобрено локальным Этическим Комитетом Владивостокского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» – НИИ МКВЛ.

Положения, выносимые на защиту

1. Общие механизмы патогенеза ХОБЛ и процессов старения обусловлены развитием вялотекущего хронического воспалительного процесса в результате нарушения функционирования и дезинтеграции внутри– и межсистемной кооперации иммунной и ПОЛ–АОЗ систем.
2. Нестабильность генома при старении и ХОБЛ развивается на фоне изменений в системах иммунитета и липопероксидации, являясь важным патофизиологическим механизмом хронического воспаления.
3. Нарушения иммунометаболической резистентности организма больных старших возрастных групп отражают снижение функциональной сохранности адаптационных механизмов с возрастом, что обосновывает необходимость разработки патогенетически ориентированных подходов к назначению режима дозирования и длительности курса биоокислительной терапии, применение которой сопровождается контролируемым окислительным повреждением генома.
4. Применение низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом озонотерапии позволяет эффективно управлять

генотоксическим эффектом окислительного стресса у больных старшего возраста.

Степень достоверности, апробация результатов

Степень достоверности результатов определяется соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, достаточным объемом наблюдений, репрезентативностью комплексного обследования пациентов с использованием современных лабораторных методов исследования и обработки полученных данных адекватными поставленным задачам методами статистического анализа с использованием программных пакетов анализа Microsoft Excel «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США). Результаты, положения, выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных. Достоверность работы подтверждается публикацией основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях. Основные положения работы были представлены на V международной научно–практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2004); региональной научной конференции «Проблемы развития и коррекции оксидативного стресса» (Владивосток, 2005); IV, VI научно–практических конференциях «Общество, государство и медицина для пожилых» (Москва, 2007; 2009); I дальневосточном симпозиуме «Антивозрастная и восстановительная медицина» (Владивосток, 2008); всероссийских научно–практических конференциях: «Терапевтические проблемы пожилого человека» (Санкт – Петербург, 2009), «Актуальные вопросы долголетия» (Красноярск, 2012); XVII конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010); III-х международных научно–практических конференциях: «Наука и современность – 2010», «Современные проблемы гуманитарных и естественных наук» (Москва, 2010); общероссийской научной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине» (Сочи, 2010); I, III международных научно–практических конференциях «Физиологические механизмы адаптации и экология человека» (Тюмень, 2010; 2014); XVI международном конгрессе по

реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Франция, 2011); V, VI, VII всероссийских научно–практических конференциях с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно–приспособительных процессов» (Новосибирск, 2011; 2013; 2015); 3 съезде геронтологов и гериатров России (Санкт – Петербург, 2012); V съезде врачей–пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск, 2013); международной научной конференции Русской ассоциации озонотерапии (Н. Новгород, 2013); 6 международном научном конгрессе «Современная курортология: проблемы, решения, перспективы» (Санкт – Петербург, 2013); VII, VIII международных научно–практических конференциях «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2013; 2014); XI международной научно–практической конференции «Тенденции и инновации современной науки» (Краснодар, 2013); III международной научно–практической конференции «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития» (Краснодар, 2014); VIII международной научно–практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (Белгород, 2015); II международной научно–практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2015); международных научных конференциях: «Инновационные медицинские технологии» (Франция, 2014), «Гомеостаз и инфекционный процесс» (Израиль, 2014); международных научно–практических конференциях: «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины» (Челябинск, 2015), «Образование и наука: современное состояние и перспективы развития» (Тамбов, 2015), «Научная мысль XXI века: Конвергенция знаний» (Самара, 2016), «Новая наука: теоретический и практический взгляд» (Ижевск, 2016), «Инновации, технология, наука» (Уфа, 2016), «Фундаментальные и прикладные научные исследования» (Самара, 2017), «Фундаментальные проблемы науки» (Казань, 2017); приморском краевом научно–практическом обществе физиотерапевтов (Владивосток, 2013); заседании научно–клинических лабораторий Владивостокского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» – НИИ МКВЛ (Владивосток, 2017).

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования (проведение научно–информационного поиска и обобщение данных литературы по профилю исследования, теоретическое обоснование проблемы, ведение пациентов на всех этапах исследования, получение и интерпритация первичных данных, статистическая обработка материала, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, написание и оформление текста диссертации). Планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, разработку общей концепции и дизайна диссертационного исследования, подготовка публикаций по теме диссертации осуществлялись автором совместно с научным консультантом д.м.н., проф. Гвозденко Т.А. при консультативной помощи сотрудников научно–клинических лабораторий Владивостокского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» – НИИ МКВЛ в выполнении отдельных фрагментов исследования.

Публикации

Соискатель имеет более 100 опубликованных научных работ, из них по теме диссертации: 2 монографии, 67 статей (19 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов исследований). Получено 2 патента на изобретение, опубликовано пособие для врачей, практическое руководство и 2 медицинские технологии.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 260 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 49 таблицами и 62 рисунками. Структура работы состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, рекомендаций практическому здравоохранению, перспектив дальнейшей разработки, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка цитируемой литературы, включающего 400 источников (200 отечественных и 200 зарубежных авторов).

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И МЕТОДАХ РЕГУЛЯЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

1.1.1. Роль систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ в механизмах хронического воспаления при старении

Глобальная проблема неуклонно прогрессирующего демографического постарения населения, охватывающая весь мир, является отражением катастрофически быстрых темпов развития цивилизации (Михальский, 2010; Шарман, 2011). По данным Организации Объединенных Наций (ООН), общая численность пожилого населения мира превысит 2 млрд чел. к 2050 г. (Развитие в условиях старения..., 2008). В России, по данным Age Watch, население старше 60 лет увеличится с 28,7 млн. чел. с 2015 г. до 33,2 млн. в 2030 г. (Павлова и др., 2015). Более 3 млн. чел. составляют долгожители и их численность продолжает неуклонно возрастать, что сопряжено с прогнозируемым ростом заболеваемости и экономических затрат государства в секторе гериатрического здравоохранения (Доброхлеб, 2008; Алиджанова и др., 2010). Спектр проблем, очерченный мировым феноменом демографического постарения, выделил стратегические задачи исследований, направленные на борьбу с заболеваемостью, смертностью, инвалидизацией пожилых людей и повышение качества их жизни (Анисимов, 2008; Сафарова, 2009; Павлова и др., 2015). Многомерность и мультинаправленность процесса старения определяет сложность разработки подходов к его коррекции (Крутько, Донцов, 2008; Голубев, 2009; Крутько и др., 2012; Михальский, 2014). Концептуальные положения базовых теорий старения (свободнорадикальная (Harman, 1956), нейроэндокринологическая или элевационная (Dilman, 1994), теломерная (Оловников, 2003), клеточного старения (Hayflick, 1961) и расходуемой сомы

(Kirkwood, 1977)) базируются на объяснении взаимосвязи процессов старения с генерацией АФК (Oxidative stress and aging..., 2010). Вместе с тем, подтверждена роль АФК не только в патофизиологии старения (Harman, 1992; Protocols to detect senescence..., 2009; Haigis, Yankner, 2010) и возникновении патологии (Halliwell, Gutteridge, 2007; Forman et al., 2008), но и специфической регуляции адаптационных систем клеток посредством редокс-сигналикации (Журавлев, Зубкова, 2008; Afanas'ev, 2010; Finkel, 2011). АФК опосредуют свое действие через модификацию генетических факторов транскрипции: NF- κ B (ядерный фактор κ b), активирующего белка 1 и белка теплового шока, играющих роль в развитии возрастзависимых заболеваний (Activation of innate immunity..., 2008; Ma, 2010; Chandel, 2010; NF- κ B pathway activators..., 2013). В этой связи, разрабатываются новые теории геронтогенеза, основанные на сигнальных функциях АФК (Ristow, Zarse, 2010; Ristow, Schmeisser, 2011; Lagouge, Larsson, 2013; Liochev, 2013), а основные положения свободнорадикальной и митохондриальной теорий старения пересматриваются (Голубев, 2009; Harman, 1956, 1992; Gruber et al., 2008; Walker, 2011; Liochev, 2013; The free radical theory of..., 2013). Дальнейшее изучение биохимической индивидуальности стареющего организма позволит открыть новые перспективы в реализации задач здорового старения (Haigis, Yankner, 2010).

Главным источником образования свободных радикалов в организме является кислород: наряду с четырехэлектронным, происходит одно- и двухэлектронное восстановление его молекулы с образованием АФК или активных кислородных метаболитов: супероксидного анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$), гидропероксидного радикала (HO_2^{\cdot}), гидроксильного радикала ($\cdot OH$), оксида азота (NO^{\cdot}), свободных радикалов липидов (ROO^{\cdot}); а так же кислородсодержащих молекул и ионов: синглетного кислорода (1O_2), озона (O_3), пероксинитрита ($ONOO^-$), гипохлорита ($HOCl$), перекиси водорода (H_2O_2), гидроорганических перекисей ($ROOH$), органических перекисей ($ROOR$) (Окислительный стресс..., 2008; Halliwell, Gutteridge, 2007; Forman et al., 2008; Chandel, 2010). Если первичные АФК ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , NO^{\cdot}) выполняют сигнальные

и регуляторные функции, то вторичные ($\cdot\text{OH}$) – инициируют процессы окислительной модификации белков, которые являются триггерным механизмом деструкции других биомолекул: липидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (Муравлева и др., 2010; Хавинсон и др., 2014; Oxygendependent autooscillations of..., 2011; Kirkham, 2012; Holloway, Donnelly, 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013; Kirkham, Barnes, 2013). К инициированию ПОЛ способны $\cdot\text{OH}$, HO_2 , RO и RO_2 (Алиментарная дислипидемия..., 2011; Ristow, Zarse, 2010; Ristow, Schmeisser, 2011; Melis et al., 2013). Окислению подвержены липопротеины низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) (Packard, Libby, 2008; Koh et al., 2009), при этом достоверно установлена онтогенетическая изменчивость и гендерные различия липидного спектра клеточных мембран (Зуева, 2009; Алиджанова и др., 2010; Буков, Бурбанова, 2012; Oxidative stress and atherogenesis..., 2010). Выявлено, что при старении отмечается как повышение, так и снижение продукции АФК (Федорова, Денисова, 2013; Хавинсон и др., 2014; Haigis, Yankner, 2010; Oxidative stress and aging..., 2010; Markers of oxidant stress..., 2013; Oxidative stress response..., 2013). Уменьшение образования АФК может быть обусловлено замедлением интенсивности окислительного метаболизма с возрастом (Кольтовер, 2012), рост АФК – увеличением генерации оксидантов в результате накопления неметаболизируемого жира при старении (Терешина, 2013), окислительным повреждением митохондриальных мембран в условиях возрастобусловленной гипоксии (Gruber et al., 2008; Regulatory role of mitochondria..., 2010; Walker, 2011), изменением функционирования ферментативного звена системы АОЗ (Арутюнян, Козина, 2009; Kregel, Zhang, 2007) за счет ослабления генетического контроля синтеза данных ферментов и накоплением повреждений в генах, их кодирующих (Москалёв, 2008). На сегодняшний день нет единого мнения об особенностях функционирования системы АОЗ при старении. В доступной литературе представлены данные о снижении функции данной системы с возрастом (Арутюнян, Козина, 2009), ее повышении (Нгуен Тхи Чанг, 2011) и об отсутствии развития изменений

(Терешина, 2013). Показано, что активность системы АОЗ снижается в органах и тканях без возрастной патологии и повышается при ее наличии (Кольтовер, 2012). Старение мышц сопровождается как повышением АОА крови (Эммануэль, 1982), так и ее снижением (Козак, 2010). Противоречивая информация о возрастных особенностях течения процессов ПОЛ и АОЗ определяет актуальность проведения ряда дополнительных исследований (Ястребов, Мещанинов, 2007; Федорова, Денисова, 2013; Kregel, Zhang, 2007).

АФК способны инициировать процессы окислительного повреждения ДНК, ассоциированные с канцерогенезом, старением и возрастобусловленными заболеваниями (Яшин А., Яшин Я., 2011; Schumacher, 2009; Kass, Jasin, 2010; Tzortzaki et al., 2012; Maslov et al., 2013; Nuclear DNA damage..., 2016), оказывая прямое и опосредованное действие на геном (Ohnishi et al., 2009; A role for reactive oxygen..., 2014; DNA methylation age..., 2015; Lenart, Kregci, 2016). Возрастзависимое увеличение уровня окислительного повреждения ДНК в органах и тканях может быть обусловлено альтерацией ферментативного звена системы АОЗ, уменьшением скорости репарации данных модифицированных оснований или большей подверженности репаративных систем ДНК ошибкам, индуцирующим мутации (Moskalev, Shaposhnikov, 2011; Lagouge, Larsson, 2013; Vijg, Sun, 2013; Vermeij, 2016; Lowe et al., 2016). Дефекты репарационных механизмов приводят к накоплению мутаций и развитию бласттрансформации (Melis et al., 2013; Li et al., 2016; Zarico, Ubelaker, 2016). В связи с отсутствием ряда белков и менее эффективной ферментной системой репарации, митохондриальная ДНК (мтДНК) более уязвима к окислительным повреждениям, чем ядерная (Возможная роль мутаций..., 2013; Regulatory role of mitochondria..., 2010; Kass, Jasin, 2010; Ristow, Zarse, 2010; The role of DNA damage..., 2013; Melis et al., 2013). Большинство повреждений ДНК устраняется эксцизионной репарацией оснований при участии ДНК–гликозилаз (Li et al., 2016). 8–оксогуанин–ДНК гликозилаза (OGG1) проводит репарацию 8–оксогуанина (8–ОНГ; 8–OHG) (Кузнецов, 2011; Жарков, 2013; Vijg, Sun, 2013), образующегося в ДНК при действии синглетного кислорода и гидроксильных

радикалов и составляющего 5 % окисленных оснований (Цитогенетические маркеры и..., 2013). 8-оксогуанин и его дезоксирибонуклеозид – 8-гидрокси-дезоксигуанозин (8-OHdG) признаны маркерами окислительного повреждения ДНК. Повышенный уровень 8-OHdG обнаружен при старении людей, животных, стационарном старении клеточных культур (Marmiy, Esipov, 2015; DNA methylation age..., 2015; Nuclear DNA damage..., 2016), воздействии тепла, видимого света, лазерных излучений на раствор ДНК *in vitro* (Гуськов, 2009; Смирнова и др., 2011; Oxygendependent autooscillations of..., 2011), после длительной антибиотикотерапии, травм, хирургических вмешательств, при онкологических, воспалительных, нейродегенеративных заболеваниях (Bactericidal antibiotics induce..., 2013; Evaluation of DNA damage in..., 2013). В литературе последних лет пристальное внимание обращено не только на мутагенную и репарационную активность 8-OHdG, но и на сигнальную и регуляторную роль, заключающуюся в регуляции экспрессии генов, активности воспалительных и окислительно-восстановительных процессов (8-Оксо-2'-дезоксигуанозин – биомаркер..., 2016; Marmiy, Esipov, 2015). Изучается роль активации промоторов протоонкогенов посредством образования 8-OHdG (Stebbeds et al., 2012) и участие последнего в метилировании ДНК (Triclosan reduces the..., 2013). Ряд исследований демонстрирует повышение уровня 8-OHdG в ответ стрессирующее воздействие и его последующую нормализацию при условии продолжающегося влияния прооксидантного стимула, что сопровождается повышением активности ферментов АОЗ и указывает на антиоксидантный механизм действия данного маркера (Burlaka et al., 2013). Подтверждена способность экзогенного 8-OHdG подавлять выработку АФК макрофагами и нейтрофилами (снижение активности НАДФН-оксидазы, выработки IL-1, IL-6, фактора адгезии макрофагов, ингибирование Rac 1) (8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine prevents..., 2012). Противовоспалительный механизм действия 8-OHdG продемонстрирован при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (8-Hydroxydeoxyguanosine: not..., 2012), энцефаломиелите и диабете второго типа (Anti-CD 40..., 2013; 8-Oxo-2'-deoxyguanosine..., 2014).

У мышей применение экзогенного 8-ОНдГ снижает гиперреактивность дыхательных путей (8-Охо-2'-deoxyguanosine..., 2011). Таким образом, при доказанном промутагенном действии 8-ОНдГ появляются убедительные данные о его биорегуляторной и сигнальной роли, включая возможность применения в качестве геропротектора (Interpretation of data..., 2016). Дальнейшее исследование механизмов образования и репарации 8-ОНдГ необходимо для понимания роли окислительного стресса в патофизиологии старения и возрастзависимых заболеваний. Продолжительность жизни и скорость развития возрастной патологии определяются не только состоянием редокс-окислительного гомеостаза (Арутюнян, Козина, 2009; Кольтовер, 2012), но и нейроиммунноэндокринной системы (Нейроиммуноэндокринные механизмы старения..., 2009; Khavinson, 2008; Mehr, Melamed, 2011; Wang et al., 2013; Intracellular signalling pathways..., 2017). Показано, что инволюция иммунной системы заключается в снижении гуморального и клеточного иммунного ответа и уменьшении способности к иммунологической толерантности (Левашова, 2008; Донцов и др., 2010; Кветной и др., 2011; Донцов, 2011; Bostock et al., 2009; Chaudhary et al., 2010; Lee et al., 2012). Ряд авторов рассматривает старость как сбалансированный Т-иммунодефицит, характеризующийся снижением или повышением уровня CD₈⁺ клеток при уменьшении CD₄⁺ лимфоцитов (Парахонский, 2008; An association between..., 2010; Alonso-Fernández, De la Fuente, 2011). Описана взаимосвязь процесса иммуностарения с увеличением экспрессии CD₂₅⁺, CD₁₆⁺ клеток (Возрастная динамика дифференцировки..., 2011; Navarrete-Reyes, Montaca Alvarez, 2009; An association between..., 2010; Salvoli et al., 2013). Существуют данные о снижении численности CD₁₆⁺ клеток при старении (Сергеева, Леванюк, 2017). Исследования ряда научных коллективов показали, что возрастобусловленное развитие дисиммуноглобулинемии способствует нарушению механизмов элиминации антигена и снижению противомикробной защиты у лиц старших групп (B-cell diversity decreases..., 2009; Mehr, Melamed, 2011; Castelo-Branco, Soveral, 2014). Старение сопровождается снижением первичного гуморального

ответа (Ig M) при повышении Ig A и Ig G, что указывает на наличие инфекционного процесса при старении. В связи с возрастобусловленным нарушением иммунологической реактивности процесс старения рассматривают с позиций системного воспаления (Finch, Crimmins, 2004; Inflammatory networks in ageing..., 2007; Molecular inflammation: underpinnings..., 2009; The molecular inflammatory..., 2009; Jylhävä, Hurme, 2010; Salvoli et al., 2013). Показано, что иммуностарение «immunosenescent» характеризуется развитием дисбаланса между системами, иницирующими и блокирующими процесс воспаления, что приводит к развитию «воспалительного» или «антивоспалительного» старения (Inflammaging and anti-inflammaging..., 2007; Lien et al., 2010; Oxidative stress response..., 2013; Immunosenescence: Implications for..., 2016). «Воспалительное» старение способствует развитию хронического провоспалительного состояния (Bostock et al., 2009), «антивоспалительное» – развитию слабой воспалительной реакции, обеспечивающей долголетие (Взаимосвязь хронических воспалительных..., 2013). Исследования последних лет подтвердили, что возрастобусловленная иммуносупрессия в значительной мере обусловлена персистенцией в крови вирусной инфекции, вызывающей субклиническое инфицирование (Cytomegalovirus and human..., 2009; Ma, 2010; Jylhävä, Hurme, 2010). Установлена роль вирусных антигенов в увеличении популяций CD₁₆⁺ и CD₈⁺ клеток, секретирующих провоспалительные цитокины (IL–6, IL–8, IL–15) (Inflammatory networks in ageing..., 2007; Hotamisligil, 2009). На современном этапе внимание исследователей обращено в сторону изучения дополнительных и детализации установленных механизмов, ответственных за развитие системного воспаления с возрастом. Многочисленные научные данные нуждаются в систематизации и детализации, например, до конца не раскрыта роль возрастобусловленного окислительного стресса, иммуностарения в индукции повреждений биомолекул (в частности ДНК) и инициации и прогрессировании хронического воспаления (De la Fuente, Miquel, 2009; Oxidative stress, inflamm–aging..., 2011; Geroscience: Linking Aging..., 2014; Bauer, Fuente, 2016; Intracellular signalling pathways..., 2017).

1.1.2. Окислительный стресс и иммунные механизмы хронического воспаления в патогенезе ХОБЛ

Масштабы распространенности хронических неспецифических воспалительных заболеваний (ХНВЗ) в условиях их сопряженности с мировой тенденцией к демографическому старению ставят перед обществом ряд серьезных социально-экономических и медицинских проблем (Донцов и др., 2010; Preventing chronic disease..., 2008; Ageing populations: the..., 2009; Time trends of incidence..., 2013). К социально-значимой патологии лиц старших возрастных групп относят хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) (Федеральные клинические рекомендации..., 2013; Хроническая обструктивная болезнь..., 2014; Chronic obstructive pulmonary disease..., 2010; Direct medical costs..., 2012; Vijayan, 2013). В России ХОБЛ страдают около 1 млн. чел., однако по эпидемиологическим данным, их количество в 16 раз больше (Чучалин, 2008). Распространенность ХОБЛ среди взрослого населения мира варьирует от 5 до 20 %; от 10 % у лиц старше 40 лет до наибольшей встречаемости в возрасте старше 60 лет (Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Direct medical costs..., 2012). Считается, что ожидаемый дальнейший рост заболеваемости ХОБЛ обусловлен увеличением длительности воздействия факторов риска развития данной патологии на жителей планеты в условиях прогрессирующего старения населения (Веремчук, Гвозденко, 2013; Колосов, 2013; Prevalence and etiological..., 2017). К 2020 г. ХОБЛ будет занимать лидирующую позицию среди болезней органов дыхания, а к 2030 г. – станет седьмой причиной потерь DALYs (Disability Adjusted Life Year – «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью») (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). По результатам прогнозной оценки «Исследования глобального ущерба от заболеваний», ХОБЛ к 2020 г. выйдет на третье, а к 2030 г. на четвертое место среди причин смерти от хронических заболеваний. Ежегодно в мире от ХОБЛ умирает 2,7 млн. чел. (Всемирная организация здравоохранения..., 2011). По данным Национального института

здоровья США, показатель смертности от ХОБЛ в старших группах занимает четвертое место среди основных причин смерти (Direct medical costs..., 2012). В России за последние два десятилетия смертность от ХОБЛ выросла в 3 раза среди мужчин старше 75 лет и в 15 раз – среди женщин старше 55 лет (Заболеваемость населения старше..., 2014), что указывает на важность разработки методов лечения и профилактики прогрессирования данного заболевания у лиц старшего возраста уже на ранних стадиях его развития (Nattori, Kida, 2016). Таким образом, на сегодняшний день ХОБЛ является одним из самых распространенных хронических воспалительных возрастассоциированных заболеваний в мире, характеризующимся неуклонным снижением качества жизни при прогрессирующем увеличении частоты смертности (Заболеваемость органов дыхания..., 2013; Agusti, Vestbo, 2011; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Long-term natural..., 2012; Can we delay the..., 2013; The pharmacological approach..., 2013). Несмотря на то, что в последнее десятилетие ХОБЛ выделена в отдельную нозологию (Федеральные клинические рекомендации..., 2013), сформирована концепция ее фенотипической гетерогенности и изучены иммунобиологические механизмы патогенеза (Clinical COPD phenotypes..., 2010), детализирован обратимый и необратимый компоненты бронхообструкции, стандартизированы подходы к методам диагностики, профилактики и лечения (Иванов и др., 2010; Зайцев, Безлепко, 2015; Перспективы фармакотерапии хронической..., 2016; A new perspective..., 2011; Tantucci, 2012; Ngkelo, 2013), предотвратить прогрессирование дыхательной недостаточности у больных по-прежнему не удается, что определяет актуальность поиска новых механизмов хронического воспаления (Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Chronic obstructive pulmonary disease..., 2010; A new perspective..., 2011; Vijayan, 2013), в частности, у больных старших возрастных групп на ранних стадиях заболевания. Подчеркиваются сложности диагностики заболевания, обусловленные инволютивными изменениями бронхолегочного аппарата (Малыхин, Батурин, 2016), нечеткостью респираторной симптоматики и трудностями

интерпритации данных спирометрии при высокой вероятности гипердиагностики (Respiratory health and..., 2016; Nattori, Kida, 2016; Predictive Value of..., 2017). Продемонстрировано значимое ($p < 0,05$) снижение ОФВ₁ и ЖЕЛ у больных ХОБЛ (GOLD 1–3) старше 75 лет в сравнении с более молодыми, при отсутствии различий при GOLD 4 (Determinants of chronic..., 2016). Сложность лечения пожилых больных обусловлена и полиморбидностью, полипрагмазией, наличием старческих иммунопатий, сниженной комплаентностью (Managing comorbidity in..., 2013; Treating COPD in Older..., 2015; Barnes, 2017). ХОБЛ является заболеванием преимущественно пожилых лиц, однако продемонстрировано развитие данной патологии уже с 25-летнего возраста (у 44 % больных – легкая степень ограничения воздушного потока), что диктует необходимость выявления триггерного механизма хронического воспаления у больных разных возрастных групп (Prevalence and outcomes of..., 2008). Системное воспаление, как типовой общепатологический процесс (Острое и хроническое системное..., 2013; Черешнев, 2014) лежит в основе функциональных и морфологических проявлений ХОБЛ, реализуясь в генетически предрасположенном организме (Чучалин, 2008; Fischer et al., 2011; MacNee et al., 2014). Поэтому современная концепция ХОБЛ рассматривает данную патологию как мультифакторное, гетерогенное заболевание с системными проявлениями, в развитии которого участвуют генетическая, фенотипическая и социально–экономическая составляющие (Глобальная стратегия диагностики..., 2014; COPD: a multifactorial systemic..., 2011). По данным исследований последних лет, множественная сопутствующая патология при ХОБЛ трактуется как результат системного воспаления (Prevalence of comorbidities..., 2010; Comorbidity systemic inflammation..., 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013) и поражение бронхолегочной системы признается одним из компонентов. Высказано предположение, что на ранних стадиях развития ХОБЛ уже происходит формирование хронического воспаления (Кубышева, Постникова, 2007; COPD: a multifactorial systemic..., 2011), однако механизмы его хронизации и прогрессирования полностью не

раскрыты, а значит и не разработана тактика лечения ранних стадий ХОБЛ. Иницирующими механизмами хронизации любого патологического процесса являются дисбаланс в системе ПОЛ–АОЗ, нарушения иммунологической резистентности и патогенный потенциал инфекционных возбудителей (Новиков, 2009; Кнышова и др., 2013; Protocols to detect senescence..., 2009; The molecular inflammatory..., 2009; Fischer et al., 2011; Lee et al., 2012; Markers of oxidant stress..., 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013; Holloway, Donnelly, 2013). Несмотря на то, что окислительный стресс является неспецифическим процессом и рассматривается в качестве общего механизма повреждения тканей организма и процесса физиологического старения (Ястребов, Мещанинов, 2007; Oxidative stress and aging..., 2010), динамика процессов ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ с учетом возраста требует изучения. Окислительному стрессу отводится ведущая роль в патогенезе ХОБЛ (Чучалин, 2008; Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Визель и др., 2015; Fischer et al., 2011; Kirkham, Barnes, 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013) за счет регуляции сигнальной трансдукции и модификации гистонов, опосредующих развитие хронического неспецифического воспалительного процесса (Prevalence of comorbidities..., 2010; Inflammatory biomarkers and..., 2013; MacNee et al., 2014; McGuinness, Sapey..., 2017). При этом, данные об уровне процессов ПОЛ и активности системы АОЗ при ХОБЛ довольно противоречивы (Иванов и др., 2001, 2010; Correlation of Plasma Protein..., 2009). Рядом авторов при ХОБЛ установлено повышение уровня ПОЛ при изменении активности системы АОЗ, в то время как у курильщиков без ХОБЛ – повышение только уровня ПОЛ (Кубышева, Постникова, 2007). При легкой степени тяжести ХОБЛ отмечено увеличение активности АОЗ и повышение уровня ПОЛ (Подопригорова, Нанкевич, 2010), для среднетяжелого течения характерна недостаточность ферментативного звена системы АОЗ при повышении уровня ПОЛ (Подопригорова, Нанкевич, 2010; Fischer et al., 2011). Не подлежит сомнению тот факт, что неспецифическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей, вызванное табачным дымом, является основным

условием колонизации слизистой бронхов микроорганизмами и активации системы иммунитета их организмами (The role of the bacterial..., 2013; Immune mechanisms and..., 2013; Host–microbe interactions..., 2015). Показано, что бронхиальная слизистая больных ХОБЛ в 100 % случаев колонизирована *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* (Туев, Мишланов, 2008; Букреева и др., 2011). Микробная инвазия является промотором иммуновоспаления, опосредованного активацией процессов ПОЛ и накоплением метаболитов, обладающих иммуносупрессивным действием (Лебедев, 2012). Характерными для всех видов воспаления изменениями являются снижение содержания в крови Т–лимфоцитов, повышение В–лимфоцитов, CD₂₅⁺, HLA–DR⁺ (Маянский, 2008; Порядин, 2008). Подчеркивается значимость провоспалительных, противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы в развитии системных клинических проявлений при ХОБЛ (Туев, 2008; Association between chronic..., 2014). Хронизация воспаления при ХОБЛ может быть обусловлена слабым адаптивным ответом вследствие иммуносупрессии при длительно персистирующей инфекции, либо сильным врожденным ответом вследствие гиперактивации Т–клеток иммунной системы (Субпопуляционный состав Т–лимфоцитов..., 2007; Букреева и др., 2011; Рекалова, 2012; Lee et al., 2012; Holloway, Donnelly, 2013). Повышение уровня CD₈⁺ лимфоцитов позволяет рассматривать ХОБЛ с позиций лимфоцит–управляемой воспалительной реакции по типу CD₈⁺ ответа. Данные о состоянии клеточного иммунитета у больных ХОБЛ переменны (Анализ активационного профиля..., 2012). У курящих и некурящих больных повышается число CD₄⁺, CD₈⁺ лимфоцитов, у курильщиков без ХОБЛ – снижается уровень CD₄⁺ при повышении CD₈⁺ клеток (Miller, 2005), либо отсутствуют изменения в их содержании или изменяются только значения CD₄⁺/CD₈⁺ (Кубышева, Постникова, 2007). Снижение CD₄⁺/CD₈⁺ у курильщиков рассматривается в качестве критерия высокого риска развития ХОБЛ, при этом подобные изменения сочетаются с нормальным уровнем CD₄⁺, CD₈⁺ клеток и высоким содержанием CD₁₆⁺, CD₂₅⁺, HLA–DR⁺ (Участие

растворимых молекул..., 2010). У больных старше 60 лет при обострении тяжелой ХОБЛ установлено снижение числа CD_4^+ , CD_8^+ лимфоцитов и индекса CD_4^+/CD_8^+ ; легкой ХОБЛ – только CD_4^+/CD_8^+ . (Кубышева, Постникова, 2007). Обострение GOLD 1–2 характеризуется повышением уровня CD_{16}^+ и CD_{25}^+ лимфоцитов, обострение тяжелой ХОБЛ – только снижением CD_{16}^+ (Кубышева, Постникова, 2007). В ряде других работ продемонстрировано, что при легком течении ХОБЛ повышается уровень CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{16}^+ лимфоцитов; при тяжелом – уровень CD_3^+ , CD_8^+ , HLA–DR+ (Косарев, Бабанов, 2010). Нарушение баланса в системе ПОЛ–АОЗ и угнетение иммунологической резистентности организма сохраняется в ремиссию ХОБЛ (Иванов, 2001). Несмотря на многочисленные научные данные, ощущается недостаток исследований роли иммунной и ПОЛ–АОЗ систем в хронизации бронхолегочного воспаления у больных старших групп (Holloway, Donnelly, 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013; The pharmacological approach..., 2013). Подтверждено, что изменения ряда гомеостатических систем при старении во многом аналогичны изменениям при ХОБЛ (Bostock et al., 2009; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Can we delay..., 2013; Navarro, Driscoll, 2017), что позволяет рассматривать развитие ХОБЛ с позиций нового патогенетического механизма (MacNee, 2009; Barnes, 2017; Brandenberger, Mühlfeld, 2017). Для ХОБЛ и старения характерно развитие дисбаланса окислительно–восстановительных процессов (Тодоров И.Н., Тодоров Г.И., 2003; Ястребов, Мещанинов, 2007; Федорова, Денисова, 2013; Kregel, Zhang, 2007; Holloway, Donnelly, 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013), инициирующего ускоренное старение легких (MacNee, 2009). Увеличение активности бета–галактозидазы, уровня липофусцина, укорочение клеточных теломер и увеличение апоптоза характерно для легочных фибробластов больных эмфиземой и для стареющих альвеолярных клеток (Ito et al., 2012; Is Socioeconomic Status..., 2013). Показано, что ХОБЛ и старение характеризуются снижением общего пула Т–лимфоцитов и повышением уровня цитотоксических Т–лимфоцитов (Phenotypic characterisation of..., 2008; Sharma et al., 2009); ассоциированы с вирусной инфекцией (Куницына, Шмелев, 2003;

Cytomegalovirus and human..., 2009). Таким образом, в развитии системного воспаления при ХОБЛ и старении важная роль отводится нарушениям функционирования иммунной и ПОЛ–АОЗ систем, но точно не установлено, почему воспаление становится хроническим и носит неуклонно прогрессирующий характер, что позволяет предполагать наличие не изученных патогенетических механизмов (Inflammatory networks in ageing..., 2007; Halliwell, Gutteridge, 2007; Afanas'ev, 2010; The danger signal..., 2013). В последние годы пристальное внимание отводится геномным повреждениям при ХОБЛ, опосредованным окислительным стрессом (Unbalanced oxidant – induced..., 2011; DNA damage due to..., 2012; DNA damage as..., 2012; Tzortzaki et al., 2012; DNA damage and..., 2013). Установлена роль окислительного повреждения ДНК в формировании бронхообструктивного синдрома (Pathophysiology of bronchoconstriction..., 2016), хронических заболеваний пожилых (ишемической болезни сердца, болезни Паркинсона, Альцгеймера и др.) (Возможная роль мутаций..., 2013; Evaluation of DNA damage..., 2013; 8–Hydroxy–2–Deoxyguanosine Levels and..., 2016; Altered plasma marker..., 2016). Окислительные повреждения при старении и ХОБЛ затрагивают митохондриальную, ядерную ДНК и теломеры (DNA damage response..., 2015), что может быть взаимосвязано с увеличением частоты развития ХОБЛ с возрастом. Подтверждена роль митохондриальной дисфункции, повреждения митохондрий в патогенезе ХОБЛ (Мембранный потенциал митохондрий..., 2014; Mitophagy–dependent necroptosis..., 2014; Oxidative stress-induced..., 2015). Однако большинство научных работ посвящено изучению уровня геномных повреждений при GOLD 3–4, что не объясняет механизм хронизации и прогрессирования воспаления в бронхолегочной системе на ранних стадиях заболевания (DNA damage and..., 2013). Практически не оценивается вклад повреждений ДНК клетки, увеличивающихся по мере старения организма (Gruber et al., 2008; Chandel, 2010; Regulatory role of mitochondria..., 2010; Walker, 2011), в развитие ХОБЛ у больных старших возрастных групп, что определяет необходимость проведения ряда дополнительных исследований.

1.1.3. Адаптационная реорганизация систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ при старении и ХОБЛ

Известно, что организм, являясь иерархически организованной структурой, отвечает на действие стрессирующих воздействий экзогенного и эндогенного характера включением скоординированного механизма из управляющих и регуляторных систем (Анохин, 1978; Горизонтов и др., 1983; Бузунов, 2010; Крыжановский, 2011), нацеленного на формирование новой или сохранение стабильности уже существующей функциональной системы (Ухтомский, 1996; Салтыков, 2008). Показано, что физиологическая и патологическая системы ориентированы на достижение адаптивного результата (Саркисов и др., 1982; Винер, 1983; Судаков, 2009; Крыжановский, 2002; Ashby, 1957; Bertalanffi, 1962) и зависимости от особенностей метаболизма возможно формирование систем с адаптивным, амбивалентным или дизадаптивным значением (Салтыков, 2008). Здоровье, предболезнь и болезнь человека обусловлены состоянием резистентности организма к воздействию различных повреждающих факторов (Иванов, 2001; Лебедев, 2012; Веремчук, Гвозденко, 2013) посредством взаимодействия различных органов и систем, формирующих стресс–ответ, направленный на поддержание гомеостаза (Аршавский, 1982; Селье, 1992). Данные состояния тесно взаимосвязаны с типом, характером неспецифических адаптационных реакций (АР) и системой ареактивности (Гаркави и др., 1998). На действие различных по силе раздражителей развиваются различные типы АР. Так, на действие сильных раздражителей развивается реакция стресса (Селье, 1992), слабых – неспецифическая реакция тренировки, на раздражители средней силы – реакция активации (Гаркави и др., 1998). Показатели, характеризующие неспецифическую резистентность, являются важными признаками неспецифических адаптационных механизмов (Адо, 1951; Меерсон, 1981; Судаков, 2009). Адекватность ответной реакции организма на интенсивность и продолжительность стрессирующего воздействия определяется ее функциональными возможностями, которые могут

быть расширены за счет активации работы других систем гомеостаза. Важность анализа механизмов развития адаптационных реакций с позиций системного подхода отражена в ряде научно–исследовательских работ (Судаков, 2009; Оценка нарушений межсистемной..., 2008). На молекулярном уровне в реализации процессов адаптации задействована система репарации ДНК и антиокислительная система, на клеточном – механизмы утилизации поврежденных и погибших клеток, на системном уровне – иммунные реакции (Inflammaging and anti–inflammaging..., 2007). Подтверждено, что именно межсистемные взаимодействия в условиях целостного организма обеспечивают постоянство внутренней среды (Куликов, Сафронов, 1994; Иванов и др., 2007). В этой связи, изучение механизмов развития адаптационных реакций возможно на основе оценки характера внутрисистемных и межсистемных интеграций различных гомеостатических систем организма (Крутько, Донцов, 2008; Донцов и др., 2010; Донцов, 2011; Крутько и др., 2012), что является одним из актуальных направлений современных исследований (Адо, 1951; Меерсон, 1981; Виру, Кырге, 1983). Важная роль в процессах адаптации к стрессирующему воздействию отведена системе ПОЛ–АОЗ и иммунной системе (Воробьева, 2009; Videla, 2010). Любое изменение состояния гомеостаза в среде сопровождается ответной генерацией АФК (Журавлев, Зубкова, 2008; Бузунов, 2010; Halliwell, Gutteridge, 2007; Afanas'ev, 2010; Oxidative stress and Atherogenesis..., 2010; Videla, 2010). При адекватности компенсаторно–приспособительных механизмов величине действия стрессирующего фактора окислительный гомеостаз исключает накопление высокорекреационных кислородных метаболитов, в противном случае – развиваются дизадаптивные реакции, инициирующие развитие окислительного стресса и иммунологической недостаточности (Окислительный стресс..., 2008). В этой связи, система ПОЛ–АОЗ, являющаяся триггерным механизмом модификации мембран и иммунная система, контролирующая возникающие преобразования, считаются главными в оценке иммунорезистентности организма (Новгородцева и др., 2003; Videla, 2010). В последние годы активно

изучаются особенности и характер взаимосвязей между данными системами как у здоровых лиц, так и при развитии заболеваний и патологических состояний (Иванов и др., 2007; Калинина и др., 2007; Виткина, 2008; Иммуный ответ при..., 2010; Алиментарная дислипидемия..., 2011; Патюков и др., 2012; Notamisligil, 2009; Metabolic Shifts in..., 2010). Однако характер взаимоотношений данных систем у больных ХОБЛ с учетом возрастного аспекта и при физиологическом старении в настоящее время не изучен.

Старение является болезнью регуляции, так как его основным патофизиологическим механизмом является неуклонно прогрессирующее ограничение адаптационных возможностей организма и осуществления регуляции гомеостаза (Адо, 1951; Фролькис, 1970; Донцов, 2011; Крутько и др., 2012; Донцов, Крутько, 2017; Le Couteur, Simpson, 2011). С точки зрения дезинтеграции организма, как системы, процесс старения описывает системная теория старения (Иммунная теория старения..., 2013). Чувствительность стареющего организма к крайне незначительным по силе и продолжительности стресс-воздействиям связана с формированием избыточной реакции адаптационной системы на стресс – гиперадаптозом или возрастным стресс-синдромом (Дильман, 1987). С другой стороны, старение представляет собой процесс витаукта, который направлен на мобилизацию адаптационных реакций организма и стабилизацию его жизнедеятельности (Фролькис, 1970). Именно динамическое равновесие между процессами старения «aging» и антистарения «antiaging» обеспечивает гомеостаз организма лиц старших возрастных групп (Le Bourg, Rattan, 2010). Существует точка зрения, что процесс старения представляет собой новый уровень приспособления к среде за счет развития компенсации неблагоприятных изменений, обусловленных возрастзависимыми изменениями гомеостаза (Фролькис, 1970). Феномен долгожительства рассматривается как адаптивное течение последнего этапа жизни «antagonistic pleiotropy or adaptive senectitude», характеризующееся развитием долговременных адаптационных реакций, способствующих поддержанию гомеостаза (Le Couteur, Simpson, 2011). Несмотря на факт возрастзависимого

увеличения отклонений гомеостаза на молекулярном, субклеточном, клеточно-тканевом и системном уровнях организма (Москалёв, 2008; Новосельцев, Новосельцева, 2011), вопросы взаимоотношений между гомеостатическими системами организма при физиологическом старении практически не освещены в доступной литературе (Крутько, Донцов, 2008; Крутько и др., 2012). В немногочисленных работах показано наличие взаимосвязей между системами иммунитета и ПОЛ-АОЗ, липидного метаболизма и окислительно-восстановительного гомеостаза, сопровождающих процесс физиологического старения (Ястребов, Мещанинов, 2007; Терешина, 2013; Oxidative stress and Atherogenesis..., 2010), что обуславливает научно-исследовательский интерес к участию данных систем в адаптационной регуляции функций организма в патологических условиях, в частности при наличии хронического воспаления у лиц пожилого и старческого возраста. Продемонстрировано, что липидтранспортная система вносит существенный вклад в физико-химическое состояние клеточных мембран, в частности, клеток, участвующих в иммунных реакциях (Алиментарная дислипидемия..., 2011; Packard, Libby, 2008; Metabolic Shifts in..., 2010). Показано увеличение относительного содержания нейтрофильных лейкоцитов крови и сдвиг баланса Th₁/Th₂ с преобладанием хелперов первого типа в условиях экспериментальной дислипидопротеинемии (Иммунный ответ при..., 2010). Подтверждена значимость взаимосвязей липидного и иммунного гомеостаза в механизме хронического течения инфекционного процесса (Лобанова, Караман, 2011; Кнышова и др., 2013). При хроническом воспалении в ткани печени и артериальных сосудов накапливаются нейтральные липиды, холестерин и оксистеролы, снижающие провоспалительный ответ мононуклеарных фагоцитов (Kominsky et al., 2010). Роль нарушений липидного обмена в генерализации инфекционного процесса обусловлена легким проникновением возбудителя в клетки иммунокомпетентных органов и развитием вторичной иммунной недостаточности (Парахонский, 2008). Несмотря на значимость нарушений липидного и иммунного гомеостаза в патогенезе ХОБЛ (Holloway, Donnelly,

2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013; The pharmacological approach..., 2013), вопросы детализации данных взаимосвязей с целью поиска триггерного механизма и, соответственно, патофизиологических мишеней для обоснованной терапии больных старших возрастных групп, остаются открытыми (Оценка нарушений межсистемной..., 2008). Учет межсистемных взаимосвязей ведущих гомеостатических систем стареющего организма позволит оказывать стабилизирующие геропротекторные влияния не только на организменном, но и на клеточном уровне (Крутько, Донцов, 2008; Донцов и др., 2010; Донцов, 2011; Крутько и др., 2012), так как изменение способности к адаптации может быть тесно взаимосвязано с возрастзависимым нарушением сигнальной функции АФК в процессе физиологического старения за счет потери 70 % мембранных рецепторов и снижении активности мембраносвязанных ферментов на 25 % по данным исследований С.W. Cotman (1989). В этой связи, геропротекторные и терапевтические мероприятия должны быть направлены на регуляторные воздействия, обеспечивающие тесное взаимодействие между гомеостатическими системами организма, уменьшающиеся в процессе физиологического старения (Крутько, Донцов, 2008; Крутько и др., 2012). Ограничить последствия стресс-повреждений можно посредством поддержания оптимального функционального уровня адаптационных систем, прогрессивно снижающегося с возрастом (Оценка нарушений межсистемной..., 2008; Новосельцев, Новосельцева, 2011; Ristow, Zarse, 2010). Необходимо изучение участия АФК в нарушении барьерных свойств клеточных мембран, детализация их возможного генотоксического действия. Изучение механизмов сигналинга, регулирующих адаптационные реакции, позволит оказывать направленное влияние на процессы физиологического старения и течение хронических возрастзависимых заболеваний. Особый интерес представляет изучение каскадного развития свободнорадикальных реакций на применение высоких и низких доз различных повреждающих агентов, выяснение роли свободных радикалов в механизме действия физиотерапевтических факторов, в частности озонотерапии.

1.2. БИООКИСЛИТЕЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

1.2.1. Современные представления о подходах к коррекции нарушений регуляторных систем гомеостаза у лиц старших возрастных групп

В условиях прогрессирующего постарения населения особенно остро стоит проблема повышения качества дополнительных лет жизни посредством разработки методов лечения и профилактики наиболее распространенной патологии пожилого возраста, в частности хронических заболеваний органов дыхания, с преимущественным использованием физиотерапевтических методов (Горшунова, 2004; Ярыгин и др., 2007; Пономаренко, Улащик, 2013; Vostock et al., 2009; Walker, 2011), что обусловлено множественными биологическим эффектами, меньшим спектром противопоказаний и побочных эффектов, в сравнении с лекарственными методами (Малявин и др., 2010; Бородина, 2011; Мещерякова и др. 2014; Ефименко и др., 2014; Визель и др., 2015; Орлов, 2015; A new perspective..., 2011). На сегодняшний день показана эффективность применения диетотерапии, ингаляционной аэрозольтерапии, квантовой, квантопелоидной, галоингаляционной терапии, галотерапии, электротерапевтических технологий, АУФОК–терапии в реабилитации больных бронхолегочной патологией (Иванов, 2001; Зубкова, 2003; Поддубная, 2003; Стручков, 2005; Яковлева, 2010; Юсупалиева, 2011; Антонюк, Гвозденко, 2016). Однако, применение физиотерапии в старших возрастных группах больных нуждается в детальном патофизиологическом обосновании (Быков, 2009; Сравнительный анализ разных..., 2016). Поиск общей патофизиологической мишени процесса старения и хронического воспаления с одной стороны и адекватный выбор соответствующего ей метода лечения – с другой, позволит получить оптимальный терапевтический эффект в гериатрии (Хавинсон и др., 2014; Kregel, Zhang, 2007; Protocols to detect senescence..., 2009; Naigis, Yankner, 2010; Oxidative stress response..., 2013). Несомненную значимость представляет разработка новых программ реабилитации,

направленных на улучшение качества жизни больных ХОБЛ, предотвращение обострения и прогрессирования заболевания (Бородина, 2011; Юсупалиева, 2011; Орлов, 2015; The COPD assessment..., 2011; Agusti, Vestbo, 2011; Tantucci, Modina, 2012). Сложность полноценной реализации и оценки эффективности терапевтических и профилактических программ у больных ХОБЛ старшего возраста обусловлена не только гетерогенностью и системностью заболевания в целом (Nattori, Kida, 2016), но и различной степенью выраженности влияния стадий заболевания на качество жизни больных разных возрастных групп, формированием полиморбидности и полипрагмазии у стареющего пациента, эволюционно обусловленным патоморфозом заболеваний (Белялов, 2009; Лазебник, 2008, 2010; Прощаев и др., 2011; Кику и др., 2013). В старшем возрасте больные ХОБЛ демонстрируют вариабельность сопутствующих заболеваний с преобладанием у пациентов старше 75 лет сердечно-сосудистой патологии, аневризмы аорты, гиперплазии предстательной железы, анемии, остеопороза, катаракты, депрессии, ЯБЖ (Determinants of chronic..., 2016). Особенностью гериатрической фармакотерапии является необходимость назначения значительного числа препаратов в условиях снижения скорости их биотрансформации и экскреции (Комиссаренко, Брискин, 2009; Донцов и др., 2010). Риск развития побочных реакций и госпитализация по поводу осложнений после лекарственной терапии двукратно возрастают после 60-летнего возраста, при максимальной смертности в группе лиц старше 80 лет (Ярыгин и др., 2007).

Необходимость нефармакологического лечения, направленного на уменьшение симптомов и улучшение качества жизни пациентов, особенно оправдана на ранних стадиях ХОБЛ, так как доказательств эффективности фармакотерапии у пациентов с $ОФВ_1 > 80\%$ от должного и противовоспалительной терапии среди пациентов с $ОФВ_1 > 60\%$ от должного до настоящего времени не представлено (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). Не проводилось стратифицированных по уровню симптоматики ХОБЛ исследований и практически нет данных о бессимптомном течении ХОБЛ (Глобальная стратегия диагностики..., 2014), наиболее часто сопровождающим ранние

стадии заболевания и встречающимся у лиц старческого возраста (Determinants of chronic..., 2016). В связи с неуклонно прогрессирующим характером ХОБЛ особенно пристальное значение придается изучению качества жизни больных при данной патологии (Ермаков, 2010; Качество жизни больных..., 2010; Фролова, Яушев, 2013; Factors associated with..., 2013). Данный параметр позволяет не только оценить физическое, психоэмоциональное и социальное функционирование пациента при полиморбидности и полипрагмазии (Лазебник и др., 2010; Клиническая патология полиморбидности..., 2011; Коморбидные и мультиморбидные..., 2011), но и провести выбор оптимальных схем лечения и реабилитации, учитывающих возрастные особенности стареющего организма (Шарман, 2011; Новик, Ионова, 2012). Современная терапия ХОБЛ достигла значительных успехов в улучшении качества жизни больных (Золотарев, Бурлачук, 2010; Глобальная стратегия диагностики..., 2014), однако, оценке данного параметра с учетом возрастного аспекта посвящены единичные исследования, хотя в ряде работ отчетливо продемонстрировано, что возраст оказывает негативное влияние на ряд параметров качества жизни по данным общего опросника MOS SF-36 (физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, общее здоровье) (Колосов и др., 2011; Determinants of chronic..., 2016). В то же время, показан более высокий уровень качества жизни по данным опросника MOS SF-36 у больных старше 75 лет при GOLD 4, в сравнении с более молодыми лицами (Determinants of chronic..., 2016). Продемонстрировано увеличение суммарного балла опросника госпиталя Святого Георгия (Saint George Respiratory Questionnaire hospital – SGRQ), ассоциированное с более низким уровнем качества жизни, в группе больных 51–64 года (GOLD 1–4), в сравнении с больными 65–80 лет, при тесной корреляции возрастного периода 51–64 лет с большей тяжестью одышки ($p < 0,001$) по данным mMRC (Age-Related Differences..., 2016). Продемонстрировано, что степень выраженности влияния ХОБЛ на качество жизни больных по результатам применения опросника САТ прямо зависит от степени тяжести заболевания в зрелом возрасте ($p < 0,0001$) и не имеет значимых

различий ($p=0,15$) у больных старше 75 лет (Determinants of chronic..., 2016). В то же время, не выявлено значимых различий между значениями САТ, параметрами шкал опросников SGRQ и SF-36 у больных GOLD 1 старше 75 лет и более молодых пациентов (Determinants of chronic..., 2016). В этом же исследовании подчеркивается, что повышение значений опросника САТ в старческом возрасте больных может быть обусловлено отягчающим влиянием сопутствующей патологии, в частности, депрессии. Разноплановые литературные данные определяют актуальность изучения симптоматики и параметров качества жизни больных старших групп с ранними стадиями ХОБЛ при нефармакологическом лечении стабильного течения заболевания.

Расширяющийся диапазон показаний к применению лечебных физических факторов обусловлен вариабельностью их терапевтических эффектов при различных патологических процессах (Пономаренко, Улащик, 2012). Предполагают, что универсальность их действия обусловлена индукцией выработки АФК, проявляющих регуляторное или токсическое действие в зависимости от применяемой концентрации (Журавлев, 1973; Улащик, 2013). Особую актуальность представляет возможность таргетного применения сигнальной функции АФК в геронтологии и гериатрии. Так как действие физических факторов на организм человека реализуется через активацию свободнорадикальных и адаптивных реакций, направленных на приспособление к действующему раздражителю, концепция медицинской реабилитации взаимосвязана с учением об адаптационных реакциях (Гаркави и др., 1998). В связи с возрастобусловленным ограничением адаптационных возможностей стареющего организма (Адо, 1951; Фролькис, 1970; Le Bourg, Rattan, 2010; Le Couteur, Simpson, 2011), применение физиотерапевтических методов лечения в гериатрии должно основываться преимущественно на воздействии малых раздражителей (Абрамович, 2008). Феномен высокой чувствительности организма человека к воздействию лечебных физических факторов малой интенсивности в настоящее время активно изучается в геронтологии и гериатрии (Calabrese, 2013; Le Bourg, Rattan, 2010). В диапазоне

воздействия малых доз различают формирование нескольких типов биологических реакций: гормезис, адаптивный ответ и генетическую нестабильность. Гормезис («*hórmēsis*» – быстрое движение, стремление) – это зависимость доза–эффект при стимулирующей реакции в малых дозах и задерживающей – в больших (инвертированная реакция дозы – U-shaped) (Martinez–Sanchez et al., 2011). Посредством гормезиса осуществляется влияние внешних факторов на процессы здоровья и старения, регуляция адаптивных механизмов (Khrapko et al., 2006; Kahn, Olsen, 2009; Heat stress and hormetin..., 2009; Hoffmann, 2009; Rattan, 2010; Kouda, Iki, 2010; Afanas'ev, 2010; Rattan, 2010; Martins et al., 2011; Martins, 2011; Calabrese, 2013). В ряде научно–исследовательских работ показано, что гормезис опосредован регуляторным эффектом АФК, оказывающих стрессирующее воздействие на метаболические процессы организма (Le Bourg, Rattan, 2010; Kouda, Iki, 2010; Afanas'ev, 2010). В частности, малые дозы радиации вызывают усиление иммунной компетенции и «гиперпродукцию» адаптивных энзимов, необходимых для репарации ДНК клетки (Петин, Пронкевич, 2012; Ефименко и др., 2014; A role for reactive oxygen..., 2014). В настоящее время к горметинам относят не только ионизирующую и ультрафиолетовую радиацию, но и высокую температуру, алкоголь, физическую нагрузку, калорийно ограниченную диету (Ефименко и др., 2014; Le Bourg, Rattan, 2010; Kouda, Iki, 2010). Рассматривается возможность применения медицинского озона в качестве горметина (Vocci et al., 2011; Calabrese, 2013). Модулируя биохимические процессы посредством выравнивания баланса между сигнальными механизмами АФК и повреждающим действием продуктов ПОЛ, озонотерапия может проявлять терапевтическую эффективность при различной патологии пожилых, выступая в качестве универсального биорегулятора нарушенных клеточных функций (Комплексное использование озонотерапии..., 2013; Назаров, 2013; Martinez–Sanchez, 2011; Vocci et al., 2015). Вместе с тем, особенности применения различных режимов дозирования озона, учитывающих онтогенетические аспекты больных, требуют детального патофизиологического обоснования.

1.2.2. Общетеоретические аспекты биоокислительной терапии

Известно, что во всех процессах, сопровождающихся появлением атомарного кислорода, образуется озон (O_3) (Разумовский, Заиков, 1974; Сыровая, 2013). В озоновом смоге находится значительное количество окислов азота и других примесей, в то время как медицинская озono-кислородная газовая смесь (ОКС) их лишена (Озон и озонотерапия..., 2013). Применение медицинского озона в лечебно-профилактических целях (концентрация в диапазоне 0,1–100 мг/л (100–100.000 мкг/л)) составляет основу озонотерапии – высокоэффективной медицинской технологии (Озонированное искусственное кровообращение..., 1999; Алехина, Щербатюк, 2003; Madrid Declaration on..., 2010; Martinez –Sanchez, 2011; Re, Martinez –Sanchez, 2012; Individualization of Infusion..., 2012). Мировыми школами озонотерапии обоснованы возможности использования медицинского озона в лечебно-профилактических целях (Madrid Declaration on..., 2010), описано его иммуномодулирующее, метаболизм-модифицирующее, противогипоксическое, дезинтоксикационное, противовоспалительное, вируцидное, фунгицидное, бактерицидное и анальгезирующее действие (Бояринов, Соколов, 1999; Алехина, Щербатюк, 2003; Куликов, 2012; Масленников и др., 2013; Vossi, 2011). Данные механизмы биологического действия медицинского озона позволили доказать эффективность, безопасность и целесообразность использования озонотерапии в различных областях медицины, в частности, в гинекологии (Применение медицинского озона..., 2010), онкологии (Щербатюк, 2010), стоматологии (Безрукова, Петрухина, 2008), пульмонологии (Зубкова, 2003; Поддубная, 2003; Иванов и др., 2008; Шмелев, Белянин, 2010; Яковлева, 2010; Комплексное использование озонотерапии..., 2013), кардиологии (Масленников и др., 2013), неврологии (Густов и др., 2012), эндокринологии (Озонотерапия в коррекции..., 2011). В известных методических рекомендациях и пособиях для врачей по клиническому применению озонотерапии обобщены данные о механизмах

биологического действия медицинского озона, наличии показаний, противопоказаний, принципах дозирования, методах и методиках озонотерапии (Тондий, Ганичев, 2001; Демлов, Юнгманн, 2005; Применение медицинского озона..., 2010; Масленников и др., 2012; Комплексное использование озонотерапии..., 2013). Озонотерапия зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения новых медицинских технологий МЗ РФ. В зависимости от метода введения и взаимодействия озона с организмом действие его может быть системным ((малая (МАГТ) и большая (БАГТ) аутогемотерапия, внутримышечные инъекции, внутривенное введение озонированного физиологического раствора (ОФР), подкожное, лимфотропное капельное введение ОКС, ректальные инфузии)) и местным (внутрисуставные, параартикулярные инъекции озона, проточное орошение озоном в пластиковой камере, региональное лимфотропное введение ОКС, бальнеоозонотерапия, вагинальные инфузии, озонорефлексотерапия) (Масленников и др., 2012; Shallenberger, 2011). Сформированы показания к применению биоокислительной терапии: 1) заболевания, протекающие с нарушениями артериального кровообращения, гериатрические патологии; 2) воспалительные заболевания различного генеза с наибольшей этиологической значимостью дефектов клеточного звена иммунной системы; 3) вирусные и прочие инфекционные заболевания: острый и хронический вирусный гепатит, опоясывающий лишай, урогенитальные и папилломавирусные инфекции, грибковые инфекции, инфекции, передающиеся половым путем, синдром хронической усталости, туберкулез (Vocci et al., 2011). Противопоказаниями к применению озонотерапии являются: ранний период после различных, в т.ч. внутренних кровотечений; болезни сердечно-сосудистой системы: острый инфаркт миокарда; болезни эндокринной системы: гипертиреоз; хронические заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации; острые отравления любой этиологии; гипогликемия любой этиологии; выраженные вегетативно-сосудистые дисфункции; индивидуальная непереносимость озона; судороги в анамнезе; недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Vocci et al.,

2011). С одной стороны, озонотерапия является эффективной лечебной технологией, с другой – озон обладает высоким окислительным потенциалом, что может лежать в основе развития потенциального генотоксического эффекта, определяя необходимость обоснования безопасности применения рекомендуемых к применению концентраций озона (Evaluation of 8-oxodeoxyguanosine..., 1999; Genotoxic effect of ozone..., 2002; Diaz-Llera, 2011; Viebahn, 2012; Lagouge, Larsson, 2013). Озон является дыхательным ядом в случае длительного контакта с ним, либо длительным нахождением человека в зоне с повышенной концентрацией озона (Масленников и др., 2008; Long-term ozone..., 2009). В то же время, анализ частоты хромосомных аббераций в клетках костного мозга животных после ингаляционного воздействия озона показал отсутствие цитогенетической активности как концентраций, близких к атмосферным ($0,15 \text{ мг/м}^3$), так и токсических ($5,6 \text{ мг/м}^3$) (Diaz-Llera, 2011). Согласно зарубежным данным, при разложении озона в физиологическом растворе образуется ряд побочных продуктов, ограничивающих терапевтическое применение ОФР (Восси, 2011). Исследования российских ученых свидетельствуют об отсутствии образования токсичных веществ при воздействии озона в терапевтической концентрации на физиологический раствор, за исключением H_2O_2 (Молекулярные продукты разложения..., 2010; Razumovskii et al., 2010). Инфузия ОФР при концентрации озона, обладающей терапевтическим потенциалом в связи со стимуляцией H_2O_2 по данным V. Восси, приводит к повреждению эндотелия (Восси, 2011). По результатам российских исследователей, риск возникновения флебитов возрастает только при проведении многократных, часто повторяющихся инфузий озонированного физиологического раствора (Масленников и др., 2012). Хочется подчеркнуть, что российские технологии системной озонотерапии с применением внутривенных инфузий ОФР включены в Международную декларацию по озонотерапии, принятую в Мадриде в 2010 г. (Madrid Declaration on..., 2010). Выбор парентерального пути введения ОФР позволяет расширить диапазон использования мощных каталитических и окислительных свойств озона,

достигая положительных лечебных эффектов при применении значительно меньших, по сравнению с принятыми в Европе, доз медицинского озона. Литературные данные свидетельствуют о возможности появления негативных ответов организма, связанных с проведением озонотерапии (общие неблагоприятные проявления, аритмия, угнетение/активация кровообращения, одышка, легкий кашель, аллергические/гипокальциемические реакции, кожные реакции/местное тканевое раздражение при системных методиках; появление эритемы и зуда на коже и слизистых оболочках при местном применении озонированных растворов и масел) (Демлов, Юнгманн, 2005; Масленников и др., 2012). Подтверждено, что возможные побочные реакции обусловлены индивидуальной реакцией пациента на процедуру или связаны с неверной техникой ее проведения и ошибками в определении дозы озона (Кудрявцев, Галкин, 2007; Razumovskii et al., 2010; Vocci, 2011; Shallenberger, 2011). Подчеркивается, что процент побочных эффектов в результате применения озонотерапии намного ниже, чем в результате медикаментозного лечения (7 случаев на млн. пролеченных) (Демлов, Юнгманн, 2005; Vocci et al., 2011; Martinez–Sanchez, 2011; Sagai, Vocci, 2011; Shallenberger, 2011), что позволяет считать ее безопасным методом лечения при обязательном учете показаний и противопоказаний к проведению процедур и контроле за ответными реакциями организма в ходе их проведения (Madrid Declaration on..., 2010). Для минимизации побочных эффектов при проведении озонотерапии важно при локальном воздействии ОКС избегать применения других медикаментов в том же самом месте; озонировать только дистиллированную воду, раствор хлорида натрия и глюкозы, фурацилина, фурагина, рафинированных растительных масел; вспомогательное оборудование производить из стекла, полихлорвинила или пластмассы; в озонатор подавать только чистый (медицинский) кислород; начинать курс лечения с пробной процедуры; избегать попадания озона в воздух рабочего помещения (Алехина, Щербатюк, 2003; Кудрявцев, Галкин, 2007). Озонотерапия сочетается с приемом любых фармацевтических препаратов, кроме антикоагулянтов, и с проведением любых физиопроцедур (Масленников

и др., 2012). Сегодня дано научное обоснование основных механизмов биологического действия озона, разработаны медицинские технологии и налажено их аппаратное обеспечение, разрабатываются протоколы сочетанного применения с антиоксидантами (Hernández et al., 2011; The effects of..., 2011), формируется концепция применения озонотерапии в геронтологии и гериатрии, основанная на эффекте гормезиса (Oxygen–ozone therapy..., 2001; Bocci et al., 2011; Calabrese, 2013). В единичных работах озонотерапия с положительным эффектом применялась для снижения параметров биологического возраста (Влияние озонотерапии на..., 2013; Оценка эффективности и..., 2011). Однако, окончательно не решена целесообразность применения ряда методик, режимов дозирования, не установлены фактические соотношения экспозиция–ответ и профиль безопасности озона для больных разного возраста (Фадеева и др., 2011; Oxygen–ozone therapy..., 2001; Bocci et al., 2010; Razumovskii et al., 2010; Martinez–Sanchez, 2011; Individualization of Infusion..., 2012). Важным положением при назначении озонотерапии является соответствие используемой дозы адаптационным резервам системы АОЗ, так как только в этом случае медицинский озон будет выступать в качестве окислительного регулятора генерации эндогенных антиоксидантов без развития генотоксических эффектов (Evaluation of 8–oxodeoxyguanosine..., 1999; Diaz–Llera, 2011). Поэтому, в качестве маркеров, позволяющих контролировать уровень окислительного повреждения биологических молекул, необходимо использовать не только уровень продуктов ПОЛ (Окислительный стресс..., 2008; Муравлева и др., 2010; Ohnishi et al., 2009; Markers of oxidant stress..., 2013), но и показатель свободнорадикальной модификации ДНК клетки (8–OHdG) (Tzortzaki et al., 2012; Evaluation of DNA damage in..., 2013; Melis et al., 2013; The role of DNA damage..., 2013). Неоднозначность существующих на сегодняшний день мнений по вопросам клинического использования озонотерапии диктует необходимость всестороннего анализа накопленных научных данных: от механизмов биологического действия медицинского озона до вопросов эффективности и безопасности его применения.

1.2.3. Биологические эффекты биоокислительной терапии в регуляции иммунометаболических процессов у больных ХОБЛ

Наиболее полно изучены биологические эффекты озонотерапии. При контакте молекулы озона с кровью (*in vivo*) запускается каскад физико-химических процессов, обусловленный его высоким окислительно-восстановительным потенциалом (Озонированное искусственное кровообращение..., 1999; Конторщикова, Перетягин, 2006; Перетягин и др., 2012; Sagai, Voci, 2011). Большая часть дозы введенного озона взаимодействует с плазмой крови и нейтрализуется антиоксидантами, оставшая часть вступает в реакции с ненасыщенными жирными кислотами с образованием АФК (преимущественно H_2O_2), свободных радикалов липидов, гидропероксидов и конечных, низкомолекулярных продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид (МДА), 4-гидроксиноненаль (4-HNE), транс-4-гидроксиноненаль (4-HNE), акролеин и алкенали) (Awasthi et al., 2005; Poli et al., 2008; Mechanisms of action..., 2009; Mechanisms of 4-hydroxy-2-nonenal..., 2010; Long et al., 2010). Показано, что при одновременном образовании АФК и продуктов ПОЛ, именно посредством последних реализуются отдаленные биологические эффекты озона, так как время жизни АФК минимально и они индуцируют ранние эффекты через влияние на редокс-зависимый транскрипционный конвейер клетки (Nrf2, NF- κ B, NFAT и др.) (Forman et al., 2008; Mechanisms of action..., 2009; Viebahn, 2012; Ozone: A Multifaceted Molecule..., 2016). Повреждение ДНК может возникать в результате атаки $\cdot OH$, $O_2^{\cdot -}$ и $NO\cdot$, при этом участие H_2O_2 в повреждении ДНК рядом авторов опровергается (Gruber et al., 2008; Voci, 2015). Наиболее чувствительным к окислению азотистым основанием является гуанин, при модификации которого образуется 8-оксогуанин (8-OHG) (Москалёв, 2008; The role of DNA damage..., 2013). В ряде исследований показано, что при превышении терапевтической дозы озон может повреждать ДНК клетки (Genotoxic effect of ozone..., 2002; Schumacher, 2009; Voci, 2011). Продемонстрировано индуцируемое озонотерапией обратимое

однонитевое повреждение ДНК в лейкоцитах человека в условиях *in vitro* (Díaz-Llera, 2011). Повышение уровня маркера окислительного повреждения ДНК – 8-ОНдГ было обнаружено у больных атеросклерозом после курса внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора (Evaluation of 8-oxodeoxyguanosine..., 1999). При использовании высоких доз озона инициируется реакция между $\text{NO}\cdot$ и $\text{O}_2^{\cdot-}$ с образованием цитотоксичного ONOO^- (Bocsi, 2011), способствующего повреждению ДНК (разрывы цепей, повреждения оснований, образование 8-нитро-деоксигуанозина) и ингибированию фермента репарации ДНК – OGG1, удаляющего 8-ОНдГ (The role of DNA damage..., 2013). Возможно, генотоксический эффект является этапом формирования адаптивной реакции на окислительный стресс (Гуськов, 2009; Schumacher, 2009). В литературе последних лет появляются данные о сигнальной и биорегуляторной роли 8-ОНдГ (Marmiy, Esipov, 2015). Дальнейшие исследования необходимы для оценки развития потенциальных генотоксических и генопротекторных эффектов медицинского озона.

Оптимизация про- и антиоксидантной систем организма является одним из основных эффектов озонотерапии (Effects of ozone blood..., 2010; Viebahn, 2012), реализуемых за счет мобилизации эндогенных антиоксидантов и адаптационной перестройки саморегулирующейся системы ПОЛ. Показано, что при использовании терапевтических концентраций озона общая АОА снижалась от 46 % до 63 % (*in vitro*) и на 11 % – 33 % в условиях (*in vivo*) в течение первых мин., возвращаясь к исходному уровню через 20 мин. (Bocsi, 2011). Подтверждено, что в основе окислительных свойств озона, реализуемых посредством генерации АФК, лежит регуляция иммунных функций организма (Bocsi, 2011). Многочисленными исследованиями показано, что низкие концентрации оказывают иммунокорректирующее действие, способствуя накоплению на мембранах фагоцитирующих клеток озонидов, стимулирующих в них синтез цитокинов и активацию звеньев иммунной системы; высокие концентрации угнетают активность иммунных реакций, усиливают процессы ПОЛ клеточной мембраны фагоцитирующих клеток, а накопление конечных

продуктов ПОЛ ингибирует синтез цитокинов и активацию CD₄⁺ лимфоцитов (Масленников и др., 2012; How much ozone..., 2009). Производные озона (H₂O₂ и гидропероксиды жирных кислот) при диффундировании через мембрану вызывают активацию цитоплазматического ген-регуляционного NF-κB фактора, индуцирующего синтез белков острой фазы и цитокинов (IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8) (Восси, 2011). По данным ряда зарубежных исследователей, иммунномодулирующий эффект озона опосредован и через влияние умеренной силы окислительного стресса на ядерные факторы транскрипции NFAT и AP-1 (Sagai, Восси, 2011). Показано, что количество фагоцитирующих нейтрофилов увеличивается с 14 % до 24 % через 10 мин. после внутривенных инфузий ОФР (Алехина, Щербатюк, 2003). Влияние озона на тромбоциты результируется в выработке тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), эпидермального фактора роста (EGF) (Восси, 2011). Продемонстрировано, что высокие дозы озона оказывают прокоагуляционный, низкие – гипокоагуляционный эффект (Перетягин и др., 2012; Mechanisms of action..., 2009). Противогипоксический эффект озонотерапии реализуется за счет индукции аллостерического регулятора 2,3-дифосфоглицерата, упрощающего отщепление кислорода от эритроцитов и за счет выделения эндотелиоцитами оксида азота в результате активации NO-синтазы (Mechanisms of action..., 2009). Показано, что парциальное давление кислорода в венозной крови после курса озонотерапии снижается с 40 до 20 мм. рт. ст. (Масленников и др., 2012; Куликов, 2012). При увеличении кислородного обеспечения тканей происходит усиление метаболизма и элиминации продуктов, активирующих болевые рецепторы и окисление аллоген-медиаторов, образующихся в воспалительном очаге и участвующих в передаче ноцицептивного сигнала в центральной нервной системе (Mechanisms of action..., 2009). Высвобождение кислорода в ткани приводит к изменению катион-анионного соотношения в клеточной мембране, что позволяет считать озон анальгетиком, действующим электрофизиологически. Возможно, анальгезирующая способность озона реализуется и через ингибирование

катаболических ферментов (Масленников и др., 2012). Противовоспалительный эффект обусловлен способностью газа окислять арахидоновую кислоту и синтезируемые из нее простагландины (Re, Martinez–Sanchez, 2011). Дезинтоксикационный эффект заключается в оптимизации микросомальной системы гепатоцитов и усилении почечной фильтрации (Озонированное искусственное кровообращение..., 1999; Детоксицирующее действие озона..., 2007). Бактерицидный эффект реализуется через нарушение целостности оболочки бактерий в результате образования пероксидов из фосфолипидов и липопротеинов клеточной мембраны, приводящих к ее разрыву (Алехина, Щербатюк, 2003). Антивирусный механизм озона объясняется разрушением оболочки вируса, ингибированием процесса транскрипции и трансляции вирусных белков (Катюхин, 2011; Озон и озонотерапия..., 2013; Individualization of Infusion..., 2012). Множественные биологические эффекты озонотерапии свидетельствуют о патогенетической обоснованности ее применения в пульмонологии как дополнение базовой терапии или в комбинации с другими методами физиотерапии (Шмелев, Белянин, 2010; Масленников и др., 2012; Ozone: A Multifaceted Molecule..., 2016). Применение озонотерапии позволяет корригировать дисбаланс в системе ПОЛ–АОЗ, купировать бронхоспазм (Назаров, Глухенькая, 2010; Масленников и др., 2012), стимулировать иммунорезистентность организма (Calabrese, 2010; Demirovic, Rattan, 2012; Calabrese, 2013; Vocci et al., 2015). Сформированы показания к применению озонотерапии при заболеваниях органов дыхания: ХОБЛ, как во время стабильного течения, так и при обострении заболевания, на фоне базисной терапии; острый бронхит; хронический необструктивный бронхит в фазе обострения и ремиссии; бронхиальная астма в виде комплексного лечения; пневмония на фоне стандартизированного антибактериального лечения; эмпиема плевры в виде комплексного лечения; туберкулез легких на фоне антимикобактериального лечения. Продемонстрирована эффективность различных методик озонотерапии в лечении заболеваний органов дыхания (в/в вливание ОФР, МАГТ, БАГТ, ректальные инсуффляции ОКС, ингаляции с

озонированной дистиллированной водой, подкожные инъекции озона и введение ОКС в биологически активные точки) (Демлов, Юнгманн, 2005; Стручков, 2005). Так, при лечении ХОБЛ рекомендовано ежедневное введение ОФР; ректальные инсуффляции ОКС, 3–4 процедуры через день, затем 1 раз в 2–3 дня, курсом 7–12 процедур; ингаляции с озонированной водой 1–2 раза в день, ежедневно, 10–15 дней (Масленников и др., 2012). При ХОБЛ средней степени тяжести в фазе обострения применяют инфузии 200,0 мл ОФР с концентрацией озона 1–3 мг/л, 6–8 процедур, 2–3 раза в неделю (Стручков, 2005). При хроническом бронхите показана МАГТ с 100–200 мкг озона, 2–3 раза в неделю, 6–8 процедур с подключением внутривенных инфузий 200,0 мл ОФР с концентрацией озона на выходе 1200 мкг/л и чередовании их с МАГТ, 4–5 процедур (Алехина, Щербатюк, 2003). При комплексном лечении ХОБЛ в стадии обострения проводятся инфузии 200,0 мл ОФР с концентрацией озона в растворе 1–3 мг/л, 6–8 процедур, 3 раза в неделю, с последующим урежением до 2 раз в неделю; у больных ХОБЛ в стадии ремиссии проводятся инфузии 200,0 мл ОФР с концентрацией озона в растворе 1–2 мг/л, 1–2 раза в неделю, 5–7 процедур (Зубкова, 2003). При лечении хронического бронхита в стадии ремиссии проводят 6 процедур внутривенного введения ОФР с концентрацией озона 600 мкг/л, через день; затем через неделю проводят 2 процедуры АУФОК–терапии с интервалом в 7 дней (Комплексное использование озонотерапии..., 2013). В комплексном лечении больных ХОБЛ в сочетании с хроническим гастритом рекомендовано 7 процедур внутривенных инфузий ОФР с концентрацией озона в растворе 1,5 мг/л, через день (Гаврилова, 2007). Для лечения заболеваний бронхолегочной системы рекомендованы инфузии 200,0 мл ОФР с концентрацией газа 2–4 мкг/л, 2–3 раза в неделю, 4 недели (Стручков, 2005). В комплексное лечение бронхиальной астмы рекомендовано включение инфузионной озонотерапии с концентрацией озона 1,5 мг/л, 10 процедур, через день (Броницина, 2005). При бронхиальной астме средней и тяжелой степени рекомендовано 5–6 процедур внутривенного введения ОФР с концентрацией озона 2–4 мг/л в сочетании с акупунктурной терапией ОКС с

концентрацией 2,5 мг/л, через день, 10 процедур (Джеландинова, Мустафина, 2009). В комплексном лечении пневмонии используют внутривенные инфузии 200,0 мл ОФР с концентрацией озона 1500 мкг/л, через день, 5 процедур. При затяжном течении рекомендовано их чередование с внутримышечными инъекциями озона в количестве 100–200 мкг (объем газа 10,0 мл при концентрации озона на выходе 10–20 мг/л) (Алехина, Щербатюк, 2003). Больным с сохраняющимися клинико–рентгенологическими признаками пневмонии проводят внутривенные инфузии 400,0 мл ОФР, содержащего 1,6 мкг/мл озона, 2 раза в неделю, 21 день (Шмелев, Белянин, 2010). При туберкулезе легких – внутривенное введение 200,0–400,0 мл ОФР с концентрацией озона 1–4 мкг/мл, от 2 до 7 месяцев или 18 процедур эндovasкулярного введения 200,0 мл ОФР с концентрацией озона 8–12 мг/л, первые 5–6 процедур ежедневно, с постепенным увеличением содержания озона в растворе на 2 мг/л до нужной концентрации и последующим проведением процедур через день (Комплексное влияние химио– и озонотерапии..., 2008). Для лечения распространённых форм туберкулёза рекомендовано сочетание химиотерапии и введения 200,0 мл ОФР с концентрацией озона 2–12 мг/л курсом 20–30 процедур (Билозир, 2013).

Несмотря на активное применение методик озонотерапии в пульмонологии, выбор оптимальной для пациента концентрации озона в известных методических рекомендациях оценивается только по первичному ответу системы ПОЛ–АОЗ. Не подтверждена безопасность рекомендованных концентраций и длительности курса лечения по степени выраженности окислительного повреждения генома. Отсутствуют научно–исследовательские работы, посвященные изучению генотоксического и генопротекторного эффекта различных режимов дозирования медицинского озона, не обоснованы подходы к применению озонотерапии в гериатрической пульмонологии, не разработаны безопасные, оптимальные терапевтические дозировки, частота процедур и длительность курса лечения у больных ХОБЛ старших групп, что определяет необходимость проведения новых исследований.

1.2.4. Патогенетические принципы коррекции нарушений регуляторных систем гомеостаза при хроническом воспалении у лиц старших возрастных групп с применением биоокислительной терапии

Рядом научно–исследовательских работ подтверждена способность клетки в осуществлению внутриклеточной редокс–сигнализации, так как помимо активации медиаторами специфических рецепторов задействуется огромное количество молекул, реагирующих на уровень АФК (Afanas'ev, 2010; Videla, 2010; Finkel, 2011; Lagouge, Larsson, 2013; Liochev, 2013; Inhibition of redox/Fyn/c–Cbl..., 2013). При старении или развитии патологических состояний наблюдается дефицит рецепторов, отвечающих на воздействие биорегуляторных сигналов при снижении синтеза и секреции сигнальных молекул (The free radical theory of..., 2013; Redox regulation of..., 2013), поэтому редокс–окислительный потенциал является показателем функционального состояния стареющего организма (Kregel, Zhang, 2007; Protocols to detect senescence..., 2009; Markers of oxidant stress..., 2013). Учитывая, что реакция ПОЛ является основным показателем устойчивости стационарного режима и превращений в организме, обсуждается возможность управления интенсивностью свободнорадикальных окислительных процессов в условиях патологии (Ястребов, Мещанинов, 2007; Окислительный стресс..., 2008; Федорова, Денисова, 2013; Inflammatory networks in ageing..., 2007; Gruber et al., 2008; Oxidative stress and Atherogenesis..., 2010; Ristow, Zarse, 2010; Videla, 2010; Martinez–Sanchez, 2011). Очевидно, что назначение прооксидантной или антиоксидантной терапии, в частности у лиц старших возрастных групп, как и возможность прогнозирования ответной реакции больного на проводимое лечение, должно основываться на точном анализе функционирования системы ПОЛ–АОЗ для восстановления ее баланса (Individualization of Infusion..., 2012). Известные варианты взаимоотношений между показателем интенсивности ПОЛ и активностью системы АОЗ позволяют реализовать индивидуальный подход в назначении лечебного комплекса для пациентов различных возрастных групп

(Иванов, 2001). Вместе с тем, существуют данные о побочных эффектах гиперантиоксидантной терапии и увеличении вероятности развития ряда ассоциированных со старением заболеваний, риска канцерогенеза (Журавлев, Зубкова, 2008; Кольтовер, 2012; Johnson..., 2010; Oxidative Stress: Diagnostic..., 2011; The effects of..., 2011). Показано, что кратковременное применение антиоксидантов позволяет сохранить собственную эндогенную систему АОЗ, длительное – сопровождается угнетением синтеза репаративных белков с защитной функцией (Ristow, Zarse, 2010). В свете имеющихся противоречий в выборе корригирующей терапии представляет интерес стимуляция активности системы АОЗ через дозированное, кратковременное повышение активности процессов ПОЛ. Данный механизм составляет основу действия озонотерапии (Масленников и др., 2013; Individualization of Infusion..., 2012; Viebahn, 2012).

Многочисленные данные подтверждают участие медицинского озона в свободнорадикальном окислении мембранных структур клетки, адаптационных процессах и иммунных реакциях (Конторщикова, Перетягин, 2006; Effects of ozone blood..., 2010; Martinez–Sanchez, 2011; Sagai, Bocci, 2011; Viebahn, 2012). Показано, что нарушение динамического равновесия в системе ПОЛ–АОЗ происходит при воздействии высоких концентраций озона, вызывающих окислительный стресс, тогда как воздействие низких концентраций не приводит к перенасыщению свободными радикалами (Конторщикова, Перетягин, 2006; Bocci et al., 2011). Ответная реакция системы ПОЛ–АОЗ на стресс–воздействие зависит от его интенсивности и исходного уровня процессов ПОЛ, определяющегося уровнем реактивности организма, изменяющимся с возрастом (Абрамович, 2003; Федорова, Денисова, 2013). Известно, что на действие сильных раздражителей развивается острый адаптационный синдром (реакция стресса), в то время как слабые воздействия могут работать в качестве сигнальных воздействий, активируя резервы организма и увеличивая его устойчивость к последующим воздействиям стрессирующего характера (Селье, 1992; Hoffmann, 2009; Heat stress and..., 2009; Hoffmann, 2009; Calabrese, 2013; Kouda, Iki, 2010; Martins et al., 2011;

Demirovic, Rattan, 2012). Благоприятная биологическая реакция организма на низкие дозы стресс-фактора, в основе которой лежит адаптивная стресс-реакция, позволяет ряду исследователей рассматривать действие низких доз озонотерапии с позиций развития гормезиса (Vocci et al., 2011; Martinez-Sanchez, 2011; Viebahn, 2012; Calabrese, 2013) при условии длительных, повторяющихся курсов лечения (Vocci et al., 2011). Подтверждено, что незначительные, повторяющиеся стрессирующие воздействия повышают адаптационный потенциал клетки и стимулируют иммунорезистентность организма (Rattan, 2008; Vocci, 2011; Martins et al., 2011). С процессами адаптации связывают механизмы действия не только озонотерапии (Поддубная, 2003; Конторщикова, Перетягин, 2006; Назаров, 2013), но и гипербарической оксигенации, гипобарической терапии (Руководство по гипербарической..., 2008). Подчеркивается, что соответствие выбранной дозы адаптационным резервам антиоксидантных систем организма является основным условием для реализации регуляторных функций медицинского озона без развития генотоксических эффектов окислительного стресса (Evaluation of 8-oxodeoxyguanosine..., 1999; Diaz-Llera, 2011). Поэтому эффективность озонотерапии будет зависеть от особенностей иммунобиологического статуса и возраста пациента, правильно подобранной дозы и ее дальнейшей коррекции в зависимости от реакции больного на первую процедуру, установления оптимальной частоты процедур и длительности курса лечения (Individualization of Infusion..., 2012; Viebahn, 2012). Озонотерапия как монофармакотерапия с полифармакодинамикой (Катюхин В.Н., Катюхин Л.Н., 2015), может являться альтернативой полифармакотерапии у гериатрических больных (Лазебник и др., 2010; Клиническая патология полиморбидности..., 2011; Коморбидные и мультиморбидные..., 2011), что требует ряда дополнительных исследований.

Изменения окислительно-восстановительного баланса стареющего организма приводят к нарушению функционирования иммунной и нейроэндокринной систем (Нейроиммуноэндокринные механизмы старения..., 2009; Redox regulation of..., 2013). Замедление процесса старения и риска

возникновения возрастзависимых заболеваний возможно при блокировании NF- κ B-индуцируемого воспаления (Moskalev, Shaposhnikov, 2011; NF- κ B pathway activators..., 2013), так как фактор транскрипции NF- κ B является ведущим интегрирующим белком процесса внутриклеточной сигнализации иммунновоспалительного ответа при старении и заболеваниях, ассоциируемых с ним (Москалёв, 2008; Activation of innate immunity..., 2008; Ma, 2010; Moskalev, Shaposhnikov, 2011; NF- κ B pathway activators..., 2013; The role of DNA damage..., 2013). Показано, что окислительный стресс, индуцируемый высокими дозами озона и превышающий резервные возможности системы АОЗ, активирует NF- κ B, а стресс, не вызывающий разрушительных последствий, активирует ядерный фактор транскрипции Nrf2, стимулирующий производство антиоксидантных ферментов (Activation of innate immunity..., 2008; Ma, 2010; Redox regulation of..., 2013). Старение характеризуется развитием синдрома эндогенной интоксикации (Cytomegalovirus and human..., 2009; Ma, 2010), а дезинтоксикационный эффект медицинского озона обосновывает его применение в гериатрии (Масленников и др., 2013). Системное воспаление при старении (Finch, Crimmins, 2004; Inflammatory networks in ageing..., 2007; Jylhävä, Hurme, 2010; Salvoli et al., 2013; Geroscience: Linking Aging..., 2014) характеризуется увеличением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов и носительством вирусной инфекции, вызывающих субклиническое инфицирование и супрессию иммунной системы (Inflammatory networks in ageing..., 2007; Bostock et al., 2009; Cytomegalovirus and human..., 2009; Navarrete-Reyes, Montaca-Alvarez, 2009; Swain, Nikolich-Zugic, 2009; Hotamisligil, 2009; Lien et al., 2010). Антивирусный механизм медицинского озона демонстрирует возможность применения озонотерапии в геронтологии и гериатрии (How much ozone..., 2009). Аналитическая оценка современных представлений об основных биологических эффектах озона, анализ их взаимосвязи с процессами старения открывает новые перспективы в разработке патогенетически ориентированных методов лечения в гериатрии и диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Заключение

Распространенность ХОБЛ в условиях глобального старения населения представляет собой серьезную медико–социальную проблему, решение которой направлено на разработку методов эффективного восстановительного лечения гериатрических больных и улучшения качества их жизни. В настоящее время ХОБЛ и старение рассматривают с позиций системного воспаления, в развитии которого важная роль отводится нарушениям функционирования иммунной системы и системы ПОЛ-АОЗ. До настоящего времени не получено убедительных данных, почему воспаление становится хроническим и носит прогрессирующий характер, что позволяет предполагать наличие еще не изученных патогенетических механизмов. В последние годы в патогенезе ХОБЛ и старения пристальное внимание отводится окислительным повреждениям ДНК, которые могут играть не только важную роль в хронизации и прогрессировании воспаления, но и являться мишенью для его биоокислительной регуляции посредством применения медицинского озона. Озонотерапия опосредует свое действие через развитие свободнорадикальных процессов, что может сопровождаться окислительной модификацией биологических молекул, в частности липидов и ДНК. Адекватная дозированность свободнорадикального сигнала позволит активизировать защитные системы клетки без истощения клеточных ресурсов и необратимого повреждения геномного аппарата. Однако, оценка генотоксического и генопротекторного эффекта различных доз медицинского озона, как и обоснование условий биоокислительной регуляции нарушений иммунорезистентности у больных ХОБЛ старшего возраста не проводились. Перспективен дальнейший поиск патофизиологических закономерностей хронического воспаления у лиц старших возрастных групп для разработки научно обоснованных подходов их направленной биоокислительной регуляции.

ГЛАВА I. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМОГО КОНТИНГЕНТА

Диссертационная работа является самостоятельным фрагментом плановой научно–исследовательской работы Владивостокского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ (№ госрегистрации 01201352123). Исследование проспективное, сравнительное, контролируемое, рандомизированное, соответствует основным методологическим принципам (комплексность, целостность, объективность и достоверность). Проведение исследования одобрено локальным Этическим Комитетом Владивостокского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ. План соответствовал положениям Хельсинской Декларации всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000) и протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г.

Запланированная исследовательская работа характеризовалась двухкомпонентным дизайном. I этап исследования (клинический) включал изучение патофизиологических закономерностей хронического воспаления у лиц старших возрастных групп. II этап (экспериментальный) посвящен научному обоснованию безопасности и эффективности применения биоокислительной терапии для коррекции нарушений иммунорезистентности при ремиссии ХОБЛ у больных старших возрастных групп.

Объектом клинических исследований явились 232 обследованных. Основную группу составили 112 больных с ХОБЛ в стабильной фазе (вне обострения); контрольную группу – 120 условно здоровых лиц. Все обследованные методом стратификационной рандомизации были распределены на группы зрелого и старшего возраста, сопоставимые по клинико–функциональным показателям. Возрастные группы были сформированы с учетом периодизации онтогенеза А.В. Нагорного (Нагорный, 1963). К группе зрелого возраста относили лиц зрелого возраста I–го периода (22–35 лет

(мужчины), 21–35 лет (женщины)) и зрелого возраста II–го периода (36–60 лет (мужчины), 36–55 лет (женщины)). К группе старшего возраста относили лиц пожилого (61–74 года (мужчины), 56–74 (женщины)) и старческого возраста (75–90 лет (мужчины и женщины)). Характеристика обследуемого контингента по возрастно–половому составу представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследуемого контингента по возрастно–половому составу

возрастные группы	условно здоровые (n=120)						больные ХОБЛ (n=112)						всего	
	муж.		жен.		итого		муж.		жен.		итого			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
зрелый	33	55	29	48,4	62	51,7	37	49,4	16	43,3	53	47,4	115	49,5
старший	27	45	31	51,6	58	48,3	38	50,6	21	56,7	59	52,6	117	50,4
всего	60	50	60	50	120	100	75	66,9	37	33,1	112	100	232	100

Примечание: n – число обследованных лиц в каждой группе.

Средний возраст больных зрелого возраста – $49,95 \pm 1,98$ лет; старшего возраста – $66,67 \pm 2,06$ лет. Средний возраст условно здоровых лиц зрелого возраста – $49,41 \pm 1,20$ лет; старшего возраста – $67,32 \pm 4,73$ лет.

Отбор лиц для участия в исследовании проводили согласно их соответствия выбранным критериям включения/исключения.

Критерии включения в основную группу: верифицированный диагноз ХОБЛ (GOLD 1) с низким риском обострений и редкими (клиническая группа А) или выраженными симптомами (группа В) в стабильной фазе (вне обострения) и с отсутствием анамнеза обострения более двух месяцев; активные или бывшие курильщики с индексом курения 10 пачка/лет и более; отсутствие обострения хронических, острых воспалительных процессов в течение месяца до включения в исследование; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из основной группы: критерии, противоречащие критериям включения в клиническую группу; бронхиальная астма и другие заболевания, ассоциированные с плохо обратимой бронхиальной обструкцией (муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, облитерирующий бронхолит), легочный туберкулез, острые и декомпенсированные формы общесоматической

патологии, онкопатология; беременность и лактация для женщин; невыполнение рекомендаций или нежелание пациента продолжать лечение.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании клинических, анамнестических и функциональных методов исследования (критерии GOLD, 2014). Сопутствующий диагноз выставлялся по МКБ–10. Сопутствующая патология характеризовалась стабильным течением и отсутствием заболеваний, противоречащих выбранным критериям включения/исключения.

Выбор ХОБЛ в качестве модели хронического воспаления у лиц старшего возраста обусловлен распространенностью, социальной значимостью ХОБЛ (Федеральные клинические рекомендации..., 2013; Заболеваемость населения старше..., 2014; Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Long-term natural..., 2012; The pharmacological approach..., 2013; Direct medical costs..., 2012) и возможным наличием патогенетических параллелей при ХОБЛ и старении, обусловленных развитием хронического вялотекущего воспаления (Bostock et al., 2009; Sharma et al., 2009; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Can we delay..., 2013; MacNee et al., 2014; Barnes, 2017).

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие в анамнезе курения, профессиональных вредностей, хронической бронхолегочной патологии и аллергических заболеваний, острых воспалительных процессов и обострения хронических заболеваний менее, чем за месяц до момента обследования; нормальная функция внешнего дыхания. Результаты иммунолабораторных методов исследования считались контрольными величинами при условии их нахождения в пределах общепринятых нормативных показателей.

Критерии исключения из контрольной группы: критерии, противоречащие критериям включения в контрольную группу; все критерии включения/исключения из основной группы.

Объектом экспериментальных исследований (*in vitro*) были 70 обследованных лиц. Основную группу составили больные ХОБЛ старшего возраста ($n=20$; средний возраст – $66,70 \pm 1,30$ лет), группу сравнения – больные

ХОБЛ зрелого возраста ($n=20$; средний возраст – $40,30 \pm 2,01$ лет). Условно здоровые лица составили группу контроля лиц зрелого ($n=15$; средний возраст – $49,35 \pm 1,61$ лет) и старшего возраста ($n=15$; средний возраст – $64,92 \pm 1,73$ лет).

Объектом экспериментальных исследований (*in vivo*) были 146 обследованных. Курс озонотерапии получали 86 больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста. Больные зрелого возраста составили группу сравнения ($n=44$; $46,90 \pm 0,72$ лет); больные старшего возраста – основную группу ($n=42$; средний возраст $64,71 \pm 0,92$ лет). Каждая из возрастных групп больных, в зависимости от применяемого режима дозирования медицинского озона, была рандомизирована на три подгруппы: I–я подгруппа (низкая концентрация), II–я подгруппа (средняя концентрация), III–я подгруппа (высокая концентрация). Распределение больных ХОБЛ, получающих курс лечения с применением различных режимов дозирования медицинского озона, отражено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных ХОБЛ, получающих курс лечения с применением различных режимов дозирования медицинского озона

режим дозирования ОКС	больные ХОБЛ ($n=86$)				всего	
	зрелый возраст ($n=44$)		старший возраст ($n=42$)			
	n	%	n	%	n	%
I – низкая концентрация	16	36,4	16	38,1	32	37,2
II – средняя концентрация	14	31,8	12	28,6	26	30,2
III – высокая концентрация	14	31,8	14	33,3	28	32,6
итого	44	100	42	100	86	100

Примечание: n – число обследованных лиц в каждой группе.

Сформированы контрольные группы условно здоровых лиц зрелого ($n=15$; средний возраст – $49,35 \pm 1,61$ лет) и старшего возраста ($n=15$; средний возраст – $64,92 \pm 1,73$ лет) и группы больных ХОБЛ зрелого ($n=15$; средний возраст – $44,15 \pm 0,16$ лет) и старшего возраста ($n=15$; средний возраст – $65,12 \pm 0,87$ лет), не получающие озонотерапию. Для основной группы в I–й подгруппе ($n=16$) средний возраст больных составил $61,73 \pm 1,14$ лет; во II–й подгруппе ($n=12$) – $63,27 \pm 1,18$ лет; в III–й подгруппе ($n=14$) – $69,53 \pm 1,53$ лет. Для группы сравнения средний возраст в I–й подгруппе ($n=16$) составил $45,50 \pm 1,09$ лет; во II–й ($n=14$) – $45,30 \pm 1,60$ лет; в III–й ($n=14$) – $50,30 \pm 0,70$ лет.

2.2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использовались индивидуальные «Медицинские карты тематического больного», включающие анамнез заболевания и жизни пациента. В крови больных изучались клинические, иммунобиохимические показатели.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Оценивали характер развития симптомов, продолжительность заболевания и получаемую больным базисную терапию; частоту обострений и ассоциированных с ними госпитализаций; воздействие факторов риска; наличие в анамнезе аллергопатологии, бронхиальной астмы и других заболеваний органов дыхания; семейный анамнез хронических заболеваний органов дыхания; сопутствующую патологию и проводимую по ее поводу терапию; влияние заболевания на качество жизни пациента. Расчетным методом определяли стаж курения в годах, индекс курящего человека (ИКЧ) = количество выкуренных сигарет в день \times 12; индекс пачка–лет (ИПЛ) = (количество сигарет, выкуриваемых в день \times стаж курения) / 20; индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле = масса тела (кг) / [рост (м)]², где ИМТ = 25–27,9 – избыточный вес; 28–30,9 – ожирение I ст.; 31–35,9 – ожирение II ст.; 36–40,9 – ожирение III ст.; > 41 – ожирение IV ст.; 18,5–15 – умеренное похудание; снижение нормального веса на 20–30 % – истощение и > 30 % – кахексия.

Выраженность респираторных симптомов (кашель и количество отделяемой мокроты) оценивали по шкале (Куницина, Шмелев, 2003) (табл. 3).

Таблица 3

Оценка выраженности респираторных симптомов в баллах по шкале Ю.Л. Куницной и Е.И. Шмелева (2003)

СИМПТОМ	количество баллов			
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
кашель	только по утрам	редкие эпизоды в течение дня (2–3 раза)	частые эпизоды в течение дня (более 3 раз)	–
количество мокроты	скудное; непостоянный симптом	скудное; постоянный симптом	умеренное в течение дня (до 50 мл)	более 50 мл в течение дня

Выраженность одышки при повседневной активности больных ХОБЛ оценивали с помощью модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (modified British Medical Research Council Dyspnea questionnaire – mMRC) (табл. 4).

Таблица 4

Количественная оценка одышки по шкале mMRC

количество баллов	оценка одышки
0 баллов	одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1 балл	одышка беспокоит при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение
2 балла	одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в обычном темпе по ровной поверхности
3 балла	одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 метров или через несколько минут по ровной поверхности
4 балла	одышка делает невозможным выход из дома или появляется при одевании и раздевании

Влияние симптоматических проявлений заболевания на жизнь пациента оценивали по тесту оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT–тест) и опроснику контроля ХОБЛ (Clinical Chronic obstructive pulmonary disease Questionnaire (CCQ) (Глобальная стратегия диагностики..., 2014).

CAT–тест – опросник из 8 пунктов, ответы на которые формируют числовое значение, отражающее влияние ХОБЛ на жизнь пациента (табл. 5).

Таблица 5

Оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT–тест))

Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких нет мокроты	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь на один лестничный пролет, возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, выходя из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, выходя из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за заболевания я сплю плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

Ответы на вопросы САТ–теста входят в диапазон от 0 до 40 баллов (≥ 10 – высокая выраженность симптомов) (The COPD assessment..., 2011) (табл. 6).

Таблица 6

Оценка влияния заболевания на качество жизни пациента по оценочному тесту ХОБЛ

количество баллов	оценка влияния заболевания на качество жизни пациента
0–10 баллов	незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента
11–20 баллов	умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента
21–30 баллов	сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента
31–40 баллов	чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

Опросник ССQ позволяет определить степень влияния симптомов ХОБЛ на физическое и эмоциональное самочувствие пациента за последние 7 дней. На каждый из 10 вопросов опросника существует 4 варианта ответов, оцениваемых в диапазоне от «0» до «6» баллов. Ответы позволяют вычислить «общий показатель» или «итоговый балл» (сумма баллов, полученных при ответе на все вопросы, разделенная на 10); «симптомы» (сумма баллов, полученная при ответе на вопросы под номерами 1, 2, 5, 6 и разделенная на 4); «функциональный статус» (сумма баллов, полученная при ответе на вопросы под номерами 7, 8, 9, 10 и разделенная на 4); «психический статус» (сумма баллов, полученная при ответе на вопросы под номерами 3, 4 и разделенная на 2). По «итоговому баллу» оценивается выраженность симптомов (< 1 – симптомы оцениваются как невыраженные; ≥ 1 – симптомы оцениваются как выраженные), повышение остальных показателей («симптомы», «функциональный статус», «психический статус») указывает на ухудшение здоровья (Глобальная стратегия диагностики..., 2014).

Оценка риска обострений проводилась по спирометрической классификации GOLD (низкая степень риска при ограничении скорости воздушного потока легкой или средней степени тяжести (GOLD 1–2); высокая степень риска – при ограничении скорости воздушного потока тяжелой или крайне тяжелой степени тяжести (GOLD 3–4)), индивидуальной частоте обострений в год (≤ 1 обострения в год – низкая степень риска, ≥ 2 обострений – высокая) или данных о госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в

предшествующий год (Глобальная стратегия диагностики..., 2014) (табл. 7).

Таблица 7

Классификация ХОБЛ (критерии GOLD, 2014 г.)

группа больных	характеристика	спирометрическая классификация	число обострений в год	mMRC шкала	CAT тест
A	низкий риск /мало симптомов	GOLD 1–2	≤1	0–1	<10
B	низкий риск/много симптомов	GOLD 1–2	≤1	≥2	≥10
C	высокий риск/мало симптомов	GOLD 3–4	≥2	0–1	<10
D	высокий риск/много симптомов	GOLD 3–4	≥2	≥2	≥10

Качество жизни больных ХОБЛ оценивали по результатам применения общего опросника MOS SF–36 (The Medical Outcomes Study Short Form 36 Items Health Survey) и респираторной анкеты госпиталя Святого Георгия (Saint George Respiratory Questionnaire hospital – SGRQ) (табл. 8, 9).

Таблица 8

Оценка качества жизни по общему опроснику MOS SF–36

шкала опросника	характеристика шкалы
Физическая активность, ФА (PF – Physical Functioning).	Субъективная оценка респондентом объема повседневной физической нагрузки, не ограниченной состоянием здоровья в настоящее время. Чем выше показатель, тем большую нагрузку респондент может выполнить.
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, РФ (RP – Role Physical).	Оценка респондентом степени ограничения жизнедеятельности, обусловленной проблемами со здоровьем, за последние 4 недели. Чем выше показатель, тем меньше проблемы со здоровьем ограничивают его повседневную деятельность.
Боль, Б (BP – Bodily Pain).	Субъективная оценка боли в ограничении повседневной деятельности респондента за последние 4 недели. Чем выше показатель, тем меньше влияние болевых ощущений.
Общее здоровье, ОЗ (GH – General Health).	Оценка респондентом общего состояния здоровья. Чем выше показатель, тем лучше респондент воспринимает здоровье.
Жизнеспособность, ЖС (VT – Vitality).	Субъективная оценка респондентом своего жизненного тонуса за последние 4 недели. Чем выше показатель, тем выше жизненный тонус.
Социальная активность, СА (SF – Social Functioning)	Субъективная оценка респондентом уровня взаимоотношений с окружающими за последние 4 недели. Чем выше показатель, тем выше уровень социальной активности.
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, РЭ (RE – Role Emotional).	Субъективная оценка респондентом степени ограничения жизнедеятельности, обусловленной эмоциональными проблемами, за последние 4 недели. Чем выше показатель, тем меньшее влияние эмоционального состояния.
Психическое здоровье, ПЗ (MH – Mental Health).	Субъективная оценка респондентом настроения за последние 4 недели. Чем выше показатель, тем лучше настроение респондента.

Оценка качества жизни больных ХОБЛ по респираторной анкете SGRQ

шкала опросника	характеристика шкалы
Симптомы (Symptoms)	оценка респондентом симптомов обструкции дыхательных путей, продолжительности, числа и тяжести обострений болезни.
Активность (Activity)	оценка респондентом видов повседневной деятельности, ограничиваемых основными симптомами заболевания.
Влияние (Impact)	психосоциальные последствия болезни.
Суммарный балл (Total)	суммирующее влияние заболевания на общее состояние здоровья по оценке респондента.

Опросник SF–36 является общим, независимым от характера имеющейся патологии, методом оценки качества жизни (SF–36 health survey..., 1993). Опросник состоит из 36 вопросов, ответы на которые позволяют проанализировать качество жизни по 8 шкалам, характеризующим физический (первые четыре шкалы: ФА, РФ, Б, ОЗ) и психосоциальный статус больного (последующие четыре шкалы: ЖС, СА, РЭ, ПЗ). Результаты применения опросника оценивали по 100–балльной шкале. Показатели шкал ФА, ОЗ, ЖС, СА и ПЗ оценивались как «прямые» критерии (чем выше оценка, тем лучше качество жизни), а РФ, Б, РЭ – как «обратные» критерии (чем выше оценка, тем ниже качество жизни). Показатели каждой шкалы варьируют в диапазоне от 0 до 100 баллов. Максимальное значение данного диапазона соответствует наилучшему состоянию качества жизни, а минимальное – наихудшему состоянию. Полученные результаты оценивались в соответствии с градацией показателя качества жизни: низкий показатель – 0–20 баллов; пониженный – 21–40; средний – 41–60; повышенный – 61–80; высокий – 81–100 (Новик, Ионова, 2012). Опросник SGRQ является специализированным опросником для оценки качества жизни у больных респираторными заболеваниями и состоит из 76 вопросов. Оцениваются параметры качества жизни, сгруппированные в 4 шкалы: «Симптомы», «Активность», «Влияние» и «Суммарный балл». Результаты применения опросника оцениваются по 100–балльной шкале. Чем выше балл, тем значительнее негативное влияние ХОБЛ на качество жизни респондента. Клинически значимыми считаются изменения шкалы минимум на 4 балла (Jones et al., 1991).

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови выполнялся автоматизированным программно–аппаратным комплексом («Abacus Junior», Франция). Оценивали адаптационные реакции (АР) и уровень реактивности (Гаркави и др., 1998) (табл. 10, 11, 12). Сочетание физиологических АР с высоким и средним уровнем реактивности – хорошее и удовлетворительное состояние адаптации; патологических АР с высоким и средним уровнем – неудовлетворительное сниженное состояние; физиологических и патологических АР с низким и очень низким уровнем – неудовлетворительное значительно сниженное состояние.

Таблица 10

Оценка адаптационных реакций организма человека (Гаркави и др., 1979)

тип АР		форменные элементы периферической крови (%)					
		лейкоц. $10^9/л$	эозиноф.	нейтроф. п/я.	нейтроф. с/я.	лимф.	моноц.
1	РТ	норма	норма	норма	56–65	21–27	норма
	РСА	4,0–8,0	норма	норма	47–55	28–33	норма
	РПА	4,0–6,0	0,5–2	1–8	< 47	34–45	норма
2	ОС	>8,0	0	повышены норма	> 65	< 20	повышены норма
	ХС	повышены снижены норма	повышены снижены норма	повышены норма	> 65	< 20	повышены норма
	ПА	норма	норма	норма	снижены	>43–45	норма

Примечание: 1 – физиологические АР; 2 – патологические АР; РТ – реакция тренировки; РСА – реакция спокойной активации; РПА – реакция повышенной активации; ОС – острый стресс; ХС – хронический стресс; ПА – реакция переактивации.

Таблица 11

Оценка уровней реактивности по выраженности признаков напряженности в лейкоцитарной формуле (Пшеничникова, Мельникова, 1996)

степень напряж.	клеточные элементы					
	моноц.	эозиноф.	базоф.	нейтр.п/я.	доп. сведения	токсиг. зерн.
0	5,0–6,5	1,0–4,5	0–0,5	3,0–5,5	нет	нет
I	7,0–8,5 4,0–4,5	5,0–6,0 0,5	1,0	6,0–7,0 2,0–2,5	нет	нет
II	9,0–11 3,0–3,5	6,5–8,5 0	1,5	7,5–9,0 1,0–1,5	нет	единичные клетки
III	11,5–15,0 2,0–2,5	9,0–15,0 0	2,0–3,0	9,5–15 0,5	1–2 плазм. клетки	во многих клетках
IV	> 15 < 2	> 15	> 3	> 15	> 2 плазм. клеток, незрелые формы	почти во всех клетках

Примечание: в графе «0» – величина показателей в пределах нормы, в графе «I» – небольшие отклонения от нормы, т.е. слабо выраженная напряженность, в графе «II» – большие отклонения от нормы, т.е. умеренная (средняя) напряженность, в графе «III» – значительная напряженность, в графе «IV» – очень большие отклонения, т.е. резкая напряженность.

Оценка уровней реактивности по количеству отклонений в показателях каждой из граф, отражающих степень напряженности

уровни	количество отклонений в показателях каждой из граф					
	0	I	II	III	IV	дополнительные сведения
высокие	норма	1-2	–	–	–	–
средние	–	> 2	не > 2	–	–	сочетания отклонений, перечисленных в I, II графе
низкие	–	–	не > 2 максимальных; 2–3 не максимальных	не > 2 в пределах верхней и > 3 отклонений в пределах нижней половины графы	1	различные сочетания отклонений, перечисленных во II, III, IV графе; 1–2 плазматические клетки в периферической крови
очень низкие	–	–	> 3	> 2 в пределах верхней и > 4 отклонений в пределах нижней половины графы	> 1	различные сочетания отклонений, перечисленных во II, III, IV графе; более 2 плазматических клеток в периферической крови

2.2.3. Функциональные методы исследования

Функция внешнего дыхания у больных ХОБЛ оценивалась методом спирометрии (спирограф «Fukuda», Япония) по стандартной методике (Федеральные клинические рекомендации..., 2013; Глобальная стратегия диагностики..., 2014). Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), максимальную вентиляцию легких (МВЛ), скорость прохождения воздуха по крупным, средним и мелким бронхам (МОС_{25, 50, 75}), индекс Тиффно, пиковую скорость выдоха (ПСВ), резервный объем выдоха и вдоха. Расчет должных значений проводили с использованием референсных величин, предложенных Глобальной инициативой по изучению функции легких (GLI 2012) (ERS Global Lung..., 2012). Суточное изменение максимальной объемной скорости выдоха (л/мин) определяли с помощью пикфлоуметра «Ferraris» (Англия). Показатели оценивались в процентах от должного с учетом пола, возраста, роста больных (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). Проводился бронходилатационный тест на обратимость бронхиальной обструкции с ингаляцией β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол или фенотерол, 400 мкг) с оценкой результатов через 15 мин.: вычисление отношения абсолютного прироста показателя ОФВ₁ к исходному: Δ

$$\text{ОФВ}_1 (\%) = ((\text{ОФВ}_1 \text{ дилат.}, \text{ мл} - \text{ОФВ}_1 \text{ исх.}, \text{ мл}) / \text{ОФВ}_1 \text{ исх.}, \text{ мл}) \times 100 \%$$
 Тест считался положительным при приросте $\text{ОФВ}_1 \geq 12 \%$ от исходного (Чучалин, 2008). Тест с 6-минутной ходьбой (6MWD) проводился по стандартному протоколу (Enright, Sherill, 1998). После инструктажа пациенты ходили по измеренному коридору в привычном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние за 6 мин. Разрешались остановки и отдых при условии возобновления ходьбы при первой возможности и ее прекращении при возникновении тяжелой одышки, боли в груди, ногах, головокружении, снижении SatO_2 до 86%. Расчет нормативов 6MWD (м) для мужчин = $(7,57 \times \text{рост, см}) - (5,02 \times \text{возраст, лет}) - (1,76 \times \text{вес, кг}) - 309$ (м) или $6\text{MWD (м)} = 1140$ (м) – $(5,61 \times \text{ИМТ, кг/м}^2) - (6,94 \times \text{возраст, лет})$, нижний лимит нормы: должный 6MWD = 153 м. Значения теста для женщин (м) = $(2,11 \times \text{рост, см}) - (2,29 \times \text{возраст, лет}) - (5,78 \times \text{вес, кг}) + 667$ (м) или $6\text{MWD (м)} = 1017$ (м) – $(6,24 \times \text{ИМТ, кг/м}^2) - (5,83 \times \text{возраст, лет})$, нижний лимит нормы: должный 6MWD = 139 м. До и после теста оценивали одышку по шкале Борга в диапазоне от 0 (нет одышки) до 10 баллов (максимальная одышка) (Borg, 1982), Sat O_2 , пульс. Пульсоксиметрия (пульсоксиметр «PulseOx» 7500, Израиль) позволяла по параметру насыщения гемоглобина кислородом ($\text{Sat O}_2 \%$) классифицировать дыхательную недостаточность (ДН) по степени тяжести: $\text{Sat O}_2 \% \geq 95 \%$ (норма); 90–94 % (ДН I); 75–89 % (ДН II); < 75 % (ДН III).

Рассчитывался индекс BODE (баллы), (Чучалин, 2008) (табл. 13).

Таблица 13

Оценка интегрального индекса BODE (баллы)

показатель		баллы индекса BODE			
		0	1	2	3
В	индекс массы тела (кг/м^2)	>21	<21		
О	ОФВ_1 (%)	>65	50-64	36-49	<35
Д	шкала одышки mMRC (баллы)	0-1	2	3	4
Е	6-минутный тест ходьбы (м)	>350	250-349	150-249	<149

Электрокардиографическое исследование проводили на электрокардиографе «ЭК 4Т–02», рентгенологическое обследование органов грудной клетки – на аппарате «РУМ–20» (Россия), компьютерном томографе «SOMATOM ARHP Spiral» (Германия).

2.2.4. Биохимические методы исследования

Для оценки уровня МДА использовали реактивы фирмы Northwest Life Science Specialties (USA). Общий антиоксидантный статус (TAS) определяли с помощью набора реактивов для колориметрического количественного определения (RANDOX, Великобритания). Содержание восстановленного глутатиона (ГЛ) в цельной крови определяли по методу Ellman (1959), измеряя уровень тио–2–нитробензойной кислоты; активность глутатионредуктазы (ГР) – по скорости окисления НАДФ–Н в присутствии окисленного глутатиона по W.U. Nabig et al. (1974); активность глутатионпероксидазы (ГП) – по изменению поглощения восстановленного глутатиона после инкубации в присутствии перекиси водорода (Медицинские лабораторные технологии..., 2002; Новгородцева и др., 2003). Каталазу (Кат) определяли по скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси, супероксиддисмутазу (СОД) – по способности подавлять реакцию восстановления нитросинего тетразолия супероксидным анион–радикалом по методу M. Nishikini (1972) (Новгородцева и др., 2003). Оценку содержания Human 8–Hydroxy–desoxyguanosine (8–OHdG) в сыворотке крови проводили с использованием набора «ELISA Kit» (Cusabio, PRC; Catalog N: CSB–E10140h, 96 T).

2.2.5. Иммунологические методы исследования

Фенотипирование клеток иммунной системы производили с использованием моноклональных антител к молекулам CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₁₆⁺, CD₂₂⁺, CD₂₅⁺, HLA–DR⁺ производства Беларусь; концентрацию Ig классов A, M, G в сыворотке крови – реактивами фирмы «Вектор–Бест» методом иммуноферментного анализа. Оценивались показатели фагоцитарно–клеточной защиты: фагоцитарное число (ФЧ), резерв фагоцитарного числа (ФЧР); индекс завершенности фагоцитоза (ЗФ), суммарный процент завершающих стадий фагоцитоза (СП), фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный резерв (ФР) (Маянский, 2008). Кислородзависимые механизмы бактерицидности нейтрофилов (НСТ, ИАН) и их резервные возможности (НСТР, ИАНР) оценивали по методу Park в модификации Е.В.

Шмелева (1988) (Шмелев и др., 1979); содержание циркулирующих иммунных комплексов антиген–антитело (ЦИК) – по методу M. Digeon M., M.H Jover., J. Rizo в модификации П.В. Стручкова (Скрининг–тест для оценки..., 1985). Измерялась оптическая плотность щелочного раствора ЦИК крупных (C_3) и мелких (C_4) размеров, рассчитывалось их соотношение ($K = C_4/C_3$).

2.2.6. Экспериментальные методы исследования

Экспериментальная часть исследования направлена на изучение безопасности и эффективности применения различных концентраций медицинского озона в методе инфузии ОФР для лечения больных ХОБЛ старших возрастных групп. В эксперименте (*in vitro* и *in vivo*) для насыщения физиологического раствора использовали три концентрации медицинского озона: низкая концентрация – 600 мкг/л (I–я подгруппа); средняя концентрация – 2000 мкг/л (II); высокая концентрация – 3000 мкг/л (III). Исследование *in vitro* проводили на крови 40 больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста. Забор 20 мл крови из локтевой вены производился натошак в гепаринизированную пробирку. Каждая проба делилась на четыре равные части (5 мл): первая – интактная, к трем другим приливали по 0,2 мл озонированного физиологического раствора (ОФР) с различной насыщающей концентрацией озона (ОКС). Соотношение 5 мл крови – 0,2 мл ОФР выбрано исходя из условий использования озона в клинике (5 л – средний объем циркулирующей крови у человека, 0,2 л – стандартный объем флакона для внутривенных инфузий). Озонирование осуществляли барботажем 10 мл стерильного 0,9 % раствора хлористого натрия ОКС с заданной концентрацией. Медицинский кислород подавали в озонатор из газового баллона со скоростью 1 л/мин, время обработки составляло 15 с. Для получения ОФР использовали генераторы озона, разрешенные к применению МЗ РФ: «Квазар» (сертификат соответствия № РОСС RU. ME34. B01135); УОТА-60-01, АОТ-Н-01-Арз-01/1, «Медозон». В образцах изучали уровень МДА, показатель АОА и уровень маркера окислительного повреждения ДНК – 8–ОНdG до (фон) и через 60 минут после добавления ОФР.

2.3. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В экспериментальной части исследования (*in vivo*) у всех больных ХОБЛ применяли основные принципы лечения стабильного состояния ХОБЛ: обучение пациентов, исключение факторов риска, медикаментозная терапия для профилактики и контроля симптомов заболевания: группа А – ингаляционные антихолинергические препараты или β_2 -агонисты короткого действия по требованию; группа В – постоянное использование антихолинергических препаратов (тиотропиум бромид 18 мкг 1 раз в день) или β_2 -агонистов (формотерол 12 мкг или сальметерол 50 мкг 2 раза в день) длительного действия (Глобальная стратегия диагностики..., 2014).

Пациенты группы с применением озонотерапии получали курс из 8 процедур в виде внутривенных инфузий 200,0 мл ОФР (скорость 8–10 мл в мин.), длительностью процедуры 20–25 мин., через день; при этом пациенты старшего возраста получали первые четыре процедуры со скоростью инфузии ОФР 5–7 мл/мин и длительностью процедуры 30–40 мин. в течение первых 4 процедур. Начальная скорость введения ОФР и длительность процедуры позволяют снизить вероятность развития неблагоприятных реакций пожилого организма на применение озонотерапии. Озонирование осуществляли барботажем 200,0 мл стерильного 0,9 % раствора хлорида натрия ОКС с заданной концентрацией озона (три режима дозирования в соответствии с протоколом исследования), время насыщения – 15 мин. В качестве среды носителя для озона был выбран 0,9 % раствор хлорида натрия, как наиболее физиологичный инфузат. Парентеральный путь введения озона был предпочтительным по скорости контактного пути реагирующего агента с кровью пациента. Введение ОФР в количестве 200,0 мл является стандартным объемом для проведения процедуры инфузионной озонотерапии. Выбор концентрации, включенных в исследование (низкая, средняя и высокая) был основан на методических рекомендациях и практических руководствах по

применению озонотерапии (Тондий, Ганичев, 2001; Демлов, Юнгманн, 2005; Масленников и др., 2008; Применение медицинского озона..., 2010; Комплексное использование озонотерапии..., 2013); результатах исследования безопасности и эффективности диапазона концентраций озона менее 1000 мкг/л в различных областях медицины (Применение медицинского озона..., 2010; Озонотерапия в коррекции..., 2011); результатах собственных исследований *in vitro*. Кратность внутривенного введения ОФР через день переносится больными лучше, чем ежедневные инфузии, что установлено в собственных исследованиях. Контроль за клиническим состоянием больных в процессе озонотерапии осуществляли на основе значений индекса Хильдебрандта (ЧСС/число дыханий), динамики адаптационного потенциала с учетом методики Л.Х. Гаркави с соавт. (1979). Эффективность лечения оценивали по показателю прироста в процентном отношении к исходным значениям результатов клинико–функциональных и лабораторных исследований, которые переводились в баллы: показатель нормализовался – 4 балла; улучшился более чем на 75 % – 3 балла, улучшился более чем на 25–75 % – 2 балла, улучшился более чем на 10–25 % – 1 балл; не изменился (колебания от исходного ± 10 %) – 0 баллов; ухудшился (более чем на 10 % от исходного) – минус 1 балл. Оценка результата производилась по коэффициенту эффективности лечения = сумма всех баллов/число оцениваемых показателей (Зарипова, 2001): < 1,0 – «ухудшение»; 1,0–1,2 – «без перемен»; 1,3–2,0 – «незначительное улучшение»; 2,1–3,0 – «улучшение»; > 3,0 – «значительное улучшение». При оценке эффективности проводимого лечения учитывали клинико–функциональные (респираторные, неспецифические жалобы, основные показатели ФВД, индекс BODE, САТ–тест, опросник ССQ), биохимические показатели (уровень МДА, показатель АОА, 8-ОНdG) и параметры качества жизни (опросник MOS SF–36, SGRQ). Уровень МДА и показатель АОА (с расчетом МДА/АОА) изучали до проведения первой процедуры и через 60 минут после каждой последующей; уровень 8-ОНdG оценивали до и после проведения первой процедуры, после четвертой (середина лечения) и восьмой (окончание лечения) процедур.

2.4. МЕТОДЫ ИНФОРМАЦИОННО–АНАЛИТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ МАТЕРИАЛА

Статистическую обработку результатов исследования проводили на основе анализа базы данных с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.1». Проверку совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным проводили по критерию согласия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения признаков данные представляли в виде среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (m), стандартного квадратичного отклонения (σ). При наличии параметров с отличным от нормального распределения, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха. Применяли параметрические и непараметрические методы сравнения статистических совокупностей. Оценку различий между выборками проводили с использованием t –критерия Стьюдента (при условии гомогенности дисперсий групп сравнения по критерию Левена). При сравнении несвязанных групп использовали t –критерий Стьюдента для независимых выборок, при сравнении связанных групп – t –критерий Стьюдента для зависимых выборок. Проблема множественных сравнений решалась применением поправки Бонферрони. Если закон распределения исследуемых признаков отличался от нормального, применяли непараметрические критерии: W –критерий Вилкоксона (для зависимых совокупностей), U –критерий Манна–Уитни (для парных независимых совокупностей), критерий Краскелла–Уоллиса (для множественных независимых совокупностей). Взаимосвязь количественных, нормально распределенных признаков изучали с использованием корреляционного критерия Пирсона; данных с распределением, отличным от нормального, изучали с применением корреляционного критерия Спирмена. Максимальные корреляционные связи между двумя группами коррелирующих величин выделяли методом канонических корреляций (обобщение парной корреляции).

Информационную систему структурировали по блокам, включающим в себя показатели иммунитета и системы ПОЛ–АОЗ. Значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи (r) были дифференцированы на внутрисистемные (связи внутри каждого из блоков) и межсистемные (корреляционные пары из показателей разных блоков). Корреляции дифференцировали на прямые $N (+)$, обратные $N (-)$, сильные ($0,70 \leq r \leq 0,90$), средней силы ($0,50 \leq r \leq 0,69$) и слабые связи ($0,30 \leq r \leq 0,49$). С помощью внутрисистемных связей была рассчитана мощность системы – d (среднеарифметическая величина корреляций без учета прямых и обратных связей), с помощью межсистемных связей рассчитывали силу системы – R (среднеарифметическая величина корреляций без учета прямых и обратных связей). Определен канонический вес каждого из изучаемых блоков в установлении межсистемных взаимосвязей. Выявлены корреляционные пары, наиболее значимые в установлении меж– и внутрисистемных взаимосвязей у больных разных возрастных групп. Применение метода корреляционных плеяд Терентьева (1975) основано на выделении группы связанных признаков, построении срезов в корреляционной матрице с заданным пороговым значением коэффициента корреляции, который формирует группы взаимосвязей (плеяды) (Терентьев, Ростова, 1977). Построение плеяды начинали с выбора самой сильной корреляционной взаимосвязи, образующей две вершины графа. Третью вершину формирует следующий наиболее сопряженный признак и т.д. Отбирается максимальное значение связей в строках, принадлежащих выбранным признакам, за исключением уже выбранных. Определяли: G – мощность плеяды (число членов плеяды), G/k – относительная мощность (k – общее число исследуемых признаков), D – крепость плеяды (средняя арифметическая абсолютных величин внутривлеядных коэффициентов корреляции). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 (Гланц, 1999; Реброва, 2003; Сергиенко, Бондарева, 2006; Медик, Токмачев, 2007; Петри, Сэбин, 2015).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМ ИММУНИТЕТА И ПОЛ–АОЗ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

3.1.1. Система ПОЛ–АОЗ

В основу оценки функционального состояния системы ПОЛ–АОЗ положены варианты взаимоотношений между показателем интенсивности ПОЛ (оцениваемому по конечному продукту ПОЛ – МДА) и активностью системы АОЗ (оцениваемой по показателю общей антиокислительной активности – АОА) (Иванов, 2001). Варианты сбалансированных ПОЛ–АОЗ процессов: в пределах референсного диапазона региональной нормы; выше диапазона региональной нормы; ниже диапазона региональной нормы. Варианты дисбаланса ПОЛ–АОЗ процессов при преобладании активности процессов ПОЛ: повышение активности процессов ПОЛ и АОЗ; повышение активности процессов ПОЛ при показателях АОЗ в пределах нормы; повышение активности процессов ПОЛ при угнетении АОЗ; процессы ПОЛ в пределах диапазона региональной нормы при угнетении АОЗ; угнетение процессов ПОЛ и АОЗ при превалировании ПОЛ. Варианты дисбаланса ПОЛ–АОЗ процессов при преобладании активности АОЗ: преобладание АОЗ при повышении активности процессов ПОЛ; повышение активности АОЗ при процессах ПОЛ в пределах диапазона региональной нормы; повышение активности АОЗ, процессы ПОЛ угнетены; нормальные показатели АОЗ при угнетении процессов ПОЛ; угнетение процессов ПОЛ–АОЗ при большем снижении ПОЛ.

Варианты функционального состояния систем ПОЛ–АОЗ у условно здоровых лиц с учетом возраста, представлены на рисунках 1–3. В группе лиц зрелого и старшего возраста процессы ПОЛ–АОЗ были сбалансированы (значения коэффициента пероксидации МДА/АОА – в пределах нижней и верхней границ референсного диапазона ($1,5 - 2,0 \pm 0,01$ у.е.)). В старшем возрасте относительно зрелого установлено повышение уровня МДА/АОА на

25 % ($p < 0,001$), МДА на 11,98 % ($p < 0,001$) и снижение показателя АОА на 12,14 % ($p < 0,001$), что свидетельствовало о напряжении механизмов АОЗ и возможной неконтролируемости процессов ПОЛ при старении.

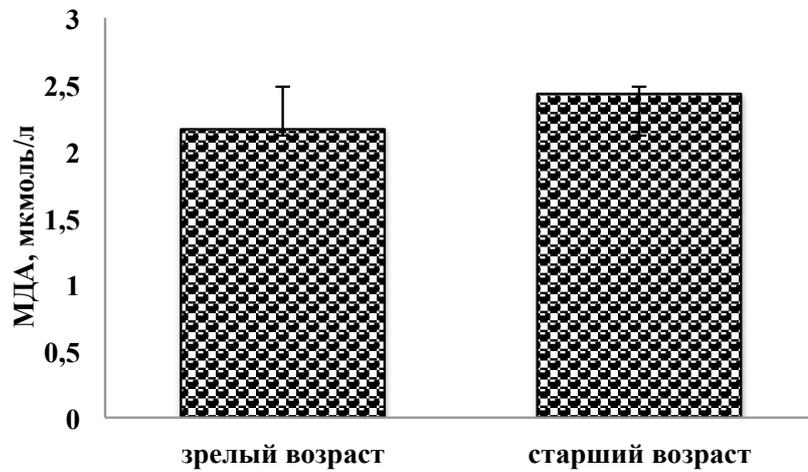


Рис. 1. Динамика уровня МДА у условно здоровых лиц с учетом возраста

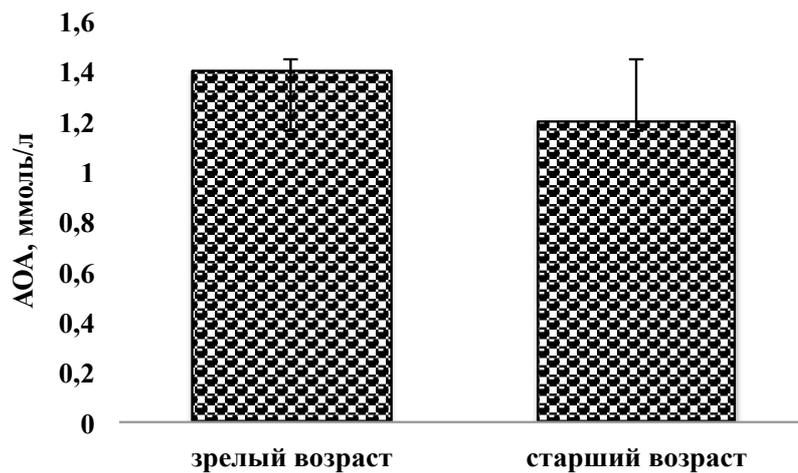


Рис. 2. Динамика показателя АОА у условно здоровых лиц с учетом возраста

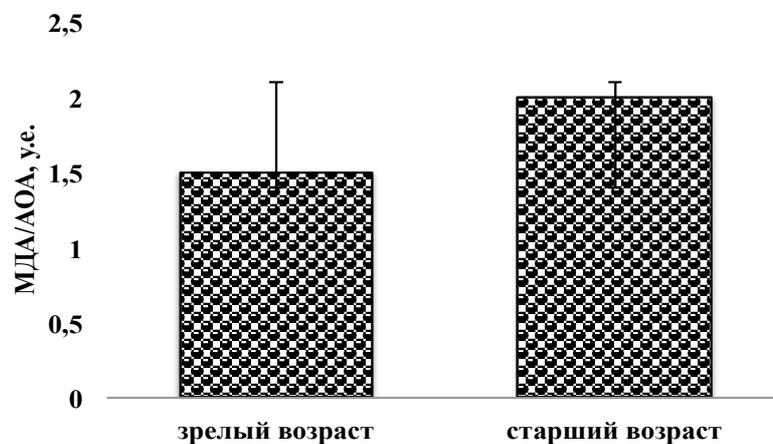


Рис. 3. Динамика МДА/АОА у условно здоровых лиц с учетом возраста

Показатели ферментативного звена системы АОЗ у условно здоровых лиц зрелого и старшего возраста представлены в таблице 14.

Таблица 14

**Показатели ферментативного звена системы АОЗ
у условно здоровых лиц с учетом возраста**

показатель	референсный диапазон	зрелый возраст (n=62)	старший возраст (n=58)
ГР (мкмоль/1гHb)	100-160	157,14±2,37	124,89±2,06•
ГЛ (мкмоль/1гHb)	4-6	5,69±0,94	5,21±0,91
ГП (мкмоль/1гHb)	65-95	76,73±1,70	69,13±1,02•
СОД (y.e./гHb)	12-15	14,55±1,86	13,03±1,76•
Кат (%)	45-75	71,79±1,24	49,18±1,51•

Примечание: статистическая значимость показателей при сравнении между группами: • – $p < 0,001$; n – количество проведенных исследований.

Большинство показателей ферментативного звена системы АОЗ в группе лиц старшего возраста были статистически значимо ниже, чем в группе зрелого возраста. Установлено возрастзависимое нарушение функционирования глутатионового антиоксидантного статуса (снижение каталитической активности ГП на 10 % ($p < 0,001$), ГР – на 20,52 % ($p < 0,001$)) в сочетании со снижением активности Кат – на 31,49 % ($p < 0,001$) и СОД – на 10,44 % ($p < 0,001$). Полученные результаты указывают на угнетение компенсаторных возможностей системы АОЗ в условиях нарушения свободнорадикального гомеостаза с возрастом, что согласуется с другими данными (Арутюнян, Козина, 2009; Козак, 2010; Кольтовер, 2012). Мы не подтвердили данные об отсутствии изменений функционирования системы АОЗ с возрастом (Терешина, 2013) или ее повышении (Нгуен Тхи Чанг, 2011). Наиболее выраженные возрастзависимые изменения, выявленные в нашем исследовании, касались активности каталазы и ГР, что не противоречит другим данным (Иванов, 2002; Гуськов, 2009). Выявленная напряженность процессов ПОЛ–АОЗ при снижении ряда параметров ферментативного звена системы АОЗ указывает на прогрессирующую с возрастом дестабилизацию мембран, что согласуется с общей тенденцией изменений, отраженной в других работах (Арутюнян, Козина, 2009; Кольтовер, 2012; Kregel, Zhang, 2007 Liochev, 2013; Wang et al., 2013; The free radical..., 2013; Markers of oxidant..., 2013).

3.1.2. Система иммунитета и адаптационный потенциал

Результаты иммунологического обследования условно здоровых лиц зрелого и старшего возраста представлены в таблице 15.

Таблица 15

Показатели иммунной системы у условно здоровых лиц с учетом возраста

показатель	референсный диапазон	зрелый возраст (n=62)	старший возраст (n=58)
CD ₃ ⁺ (%)	58-75	65,32±1,72	58,72±1,62•
CD ₄ ⁺ (%)	35-46	40,87±1,06	39,07±1,04
CD ₈ ⁺ (%)	17-28	22,97±1,70	19,74±0,71•
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ (y.e.)	1,6-2	1,77±0,44	1,97±0,27•
HLA-DR ⁺ (%)	10-13	11,90±2,13	13,12±2,46•
CD ₂₅ ⁺ (%)	7-10	8,05±1,60	9,97±1,31•
CD ₁₆ ⁺ (%)	12-18	13,16±1,59	17,22±1,88•
CD ₂₂ ⁺ (%)	14-17	15,85±0,87	15,81±0,75
Ig A (г/л)	2,0-3,1	2,05±0,33	2,29±0,35•
Ig M (г/л)	0,9-1,2	1,21±0,30	1,07±0,20•
Ig G (г/л)	8-11	9,88±1,67	9,68±1,94
ФАН (%)	60-65	65,02±0,42	62,57±0,33
ФР (y.e.)	≥1	1,13±0,26	1,06±0,34
ФЧ (y.e.)	4-6	5,26±0,78	4,55±1,08•
ФЧР (y.e.)	≥1	1,56±0,59	1,39±0,30•
ЗФ (y.e.)	≥1	0,96±0,20	1,00±0,21
СП (%)	≥50	55,52±0,30	53,00±0,95
НСТ (%)	5-15	14,76±1,04	13,24±2,11
НСТР (y.e.)	≥1,5	2,35±0,61	1,9±0,30•
ИАН (%)	0,1-0,15	0,14±0,18	0,13±0,14
ИАНР (y.e.)	≥1,5	2,56±0,48	2,06±0,38•
C ₃ (y.e.)	0,54-0,65	0,57±0,13	0,54±0,11
C ₄ (y.e.)	0,50-0,60	0,60±0,12	0,60±0,11
K (C ₄ /C ₃) (y.e.)	0,8-1,2	1,02±0,18	1,09±0,30

Примечание: статистическая значимость показателей при сравнении между группами лиц зрелого и старшего возраста: • – p<0,001; n – количество проведенных исследований.

Возрастзависимое изменение функционирования иммунной системы от зрелого к старшему возрасту характеризовалось снижением общего числа CD₃⁺ лимфоцитов на 10,10 % (p<0,001) и дисбалансом их основных регуляторных субпопуляций (повышение значений CD₄⁺/CD₈⁺ на 11,29 % (p<0,001) за счет преимущественного снижения числа CD₈⁺ лимфоцитов на 14,06 % (p<0,001)).

Изменения параметров клеточного иммунитета были сочетаны с увеличением численности CD₁₆⁺ клеток на 30,8 % (p<0,001), CD₂₅⁺ клеток на 23,85 % (p<0,001) и клеток с рецепторами HLA–DR⁺ на 10,25 % (p<0,001); дисбалансом гуморального звена иммунитета (снижение уровня Ig класса M на 11,57 %, p<0,001; повышение уровня Ig класса A на 11,70 %, p<0,001); угнетением функционирования звена неспецифической резистентности (снижение ФЧ на 13,49 %, p<0,001; ФЧР на 10,89 %, p<0,001 при тенденции к снижению ФАН) и ее резервных параметров (НСТР на 19,14 %, p<0,001; ИАНР на 19,53 %, p<0,001). Тенденция к снижению СП подтверждала недостаточность функциональных возможностей и низкий фагоцитарный потенциал нейтрофилов у лиц старшего возраста. Изменения иммунологических показателей в старшей группе являются проявлением иммунодефицитного состояния, развивающегося по мере старения организма и соотносятся с результатами исследований других авторов, рассматривающих старость, как сбалансированный T–иммунодефицит (Парахонский, 2008; An association between..., 2010; Alonso–Fernández, De la Fuente, 2011) и процесс хронического, вялотекущего иммуновоспаления (Finch, Crimmins, 2004; Inflammatory networks in ageing..., 2007; Inflammaging and anti–inflammaging..., 2007; Molecular inflammation: underpinnings..., 2009; The molecular inflammatory..., 2009; Jylhävä, Hurme, 2010; Geroscience: Linking Aging..., 2014; Salvoli et al., 2013). Активация системы иммунитета (повышение числа CD₂₅⁺, HLA–DR⁺) может свидетельствовать о реакции организма на наличие хронических очагов инфекции, количество которых возрастает по мере старения (Взаимосвязь хронических воспалительных..., 2013; An association between..., 2010) и отражать повреждающее действие агрессивных климатогеографических факторов Дальневосточного региона (Веремчук, Гвозденко, 2013; Заболеваемость органов дыхания..., 2013; Кику и др., 2013). Увеличение уровня CD₁₆⁺ клеток при старении согласуется с данными других исследователей (Возрастная динамика дифференцировки..., 2011; Navarrete–Reyes, Montaca–Alvarez, 2009) и может быть обусловлено персистирующей вирусной

инфекцией при старении (Inflammatory networks in ageing..., 2007; Bostock et al., 2009; Cytomegalovirus and human..., 2009; Swain, Nikolich–Zugic, 2009; Hotamisligil, 2009; Immunosenescence: Implications for..., 2016). Развитие дисиммуноглобулинемии с возрастом способствует снижению противомикробной защиты (Бурместер, 2009; B–cell diversity decreases..., 2009; Mehr, Melamed, 2011; Castelo–Branco, Soveral, 2014). В результате проведенных исследований выявлены особенности иммунного гомеостаза лиц старшего возраста (снижение числа CD₃⁺, CD₈⁺ лимфоцитов, дисбаланс CD₄⁺/CD₈⁺; увеличение числа CD₁₆⁺, CD₂₅⁺, HLA–DR⁺, Ig класса A, снижение Ig класса M, ФЧ, ФЧР, НСТР, ИАНР), свидетельствующие о наличии иммуновоспаления.

Выделенные на основе параметров лейкограммы адаптационные реакции (АР) отражали состояние и динамику адаптационно–приспособительных процессов в зависимости от возраста. Число физиологических АР преобладало над патологическими как в зрелом (95,1 %), так и в старшем возрасте обследованных (75,8 %). В то же время, в старшем возрасте физиологические АР в 51,7 % сочетались с низким уровнем реактивности, что свидетельствует о нарушении процессов адаптации с возрастом обследованных лиц (табл. 16).

Таблица 16

**Адаптационные реакции и уровни реактивности
у условно здоровых лиц с учетом возраста**

адаптационные реакции/ уровни реактивности	зрелый возраст (n=62)		старший возраст (n=58)	
	абс.	%	абс.	%
РТ	6	9,6	7	12
РСА	27	43,5	14	24,1
РПА	26	41,9	23	39,6
ОС	–	–	4	6,8
ХС	1	1,6	6	10,3
ПА	2	3,2	4	6,8
I	49	79	20	34,4
II	4	6,4	8	13,7
III	9	14,5	30	51,7

Примечание: I – сочетание физиологических АР с высоким и средним уровнем реактивности; II – сочетание патологических АР с высоким и средним уровнем реактивности; III – сочетание физиологических и патологических АР с низким и очень низким уровнем реактивности; статистическая значимость показателей при сравнении между возрастными группами: •– p<0,001; n – количество проведенных исследований.

3.1.3. Интегративные взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами

Интегративные взаимоотношения между иммунной ПОЛ–АОЗ системами у условно здоровых лиц зрелого возраста и лиц старшего возраста изучены на основе оценки числа, направленности, мощности внутрисистемных и силы межсистемных корреляционных взаимосвязей (табл. 17).

Таблица 17

Характеристика взаимосвязей иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у условно здоровых лиц с учетом возраста

характеристика связей	показатель	зрелый возраст (n=62)	старший возраст (n=58)
связи в системе ПОЛ–АОЗ	N	5	5
	N (+)	4	5
	N (-)	1	0
	d	0,53	0,76
связи в системе иммунитета	N	45	37
	N (+)	21	18
	N (-)	24	19
	d	0,51	0,63
межсистемные связи	N	16	18
	N (+)	8	4
	N (-)	8	14
	R	0,49	0,65
общее число связей	N	66	60
	N (+)	33	27
	N (-)	33	33
	Σ	0,51	0,68

Примечание: N – число связей; N (+) – число прямых связей, N (-) – число обратных связей; d – мощность внутрисистемных связей (среднеарифметическая величина связей без учета их направленности); R – сила межсистемных связей (среднеарифметическая величина связей без учета их направленности); Σ – сила меж- и внутрисистемных связей (среднеарифметическая величина связей без учета их направленности); n – число обследованных в группе.

Число связей в системе ПОЛ–АОЗ не различалось между группами лиц зрелого и старшего возраста, направленность связей была преимущественно прямой, мощность связей увеличивалась на 43,3 % с возрастом обследованных. Число связей в иммунной системе уменьшалось на 17,7 %, а их мощность

возрастала на 23,5 % от зрелого к старшему возрасту; направленность связей в изучаемых возрастных группах была преимущественно обратной.

Число межсистемных взаимосвязей увеличивалось на 12,5 % от зрелого к старшему возрасту. В зрелом возрасте число прямых и обратных связей было равнозначным (50 %), в старшем возрасте – преобладали обратные связи (77,7 %). Сила связей возрастала от зрелого к старшему возрасту на 32,6 %.

Общее число связей (межсистемных и внутрисистемных) снижалось на 9 % от зрелого к старшему возрасту, при увеличении их силы на 32,6 %. В зрелом возрасте число прямых и обратных связей было равнозначным (50 %), в старшем возрасте – преобладали связи обратной направленности (22,2 %).

В старшем возрасте условно здоровых лиц усложнялись структурно-функциональные взаимодействия (увеличение числа, силы межсистемных и мощности внутрисистемных связей), что связано с компенсаторной реакцией стареющего организма на возрастзависимое начало снижения функций данных систем. Ведущая роль в формировании приспособительных реакций в старшем возрасте условно здоровых лиц принадлежала прооксидантно-антиоксидантным процессам (в системе ПОЛ-АОЗ наблюдалось значительное увеличение мощности связей при отсутствии изменений их числа в сравнении с иммунной системой, где число связей снижалось и мощность системы увеличивалась незначительно). При старении сохранялось преобладание прямых связей над обратными в системе ПОЛ-АОЗ при увеличении числа обратных связей в иммунной системе. Доля обратных межсистемных связей с возрастом увеличивалась, что указывало на стремление стареющего организма к стабилизации систем. Посредством канонического анализа установлены прямые, сильные коэффициенты корреляции между ПОЛ-АОЗ и иммунной системой в зрелом ($r = 0,91$, $p = 0,04$) и старшем возрасте ($r = 0,91$, $p = 0,01$), что подтверждает тесное взаимодействие между системами, поддерживающими гомеостаз здорового организма. Для оценки структуры межсистемных взаимодействий были выявлены значимые корреляционные взаимосвязи и применен метод корреляционных плеяд Терентьева (1975) (табл. 18).

Характеристика корреляционных плеяд у условно здоровых лиц с учетом возраста

возрастные группы	число плеяд в группе	характеристика плеяд ($p < 0,05$)			
		мощность (G)	относительная мощность (G/k)	крепость (D)	предиктор
зрелый возраст	1 плеяда	11	0,34	0,50	ГЛ
старший возраст	1 плеяда	11	0,34	0,58	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
	2 плеяда	4	0,12	0,77	ГЛ
	3 плеяда	4	0,12	0,66	ФАН

В группе лиц зрелого возраста была сформирована корреляционная плеяда с предиктором ГЛ, взаимодействующим с коэффициентом патогенности ЦИК (К) ($r = -0,65$), С₃ ($r = 0,49$), CD₄⁺/CD₈⁺ ($r = -0,46$) (рис. 4).

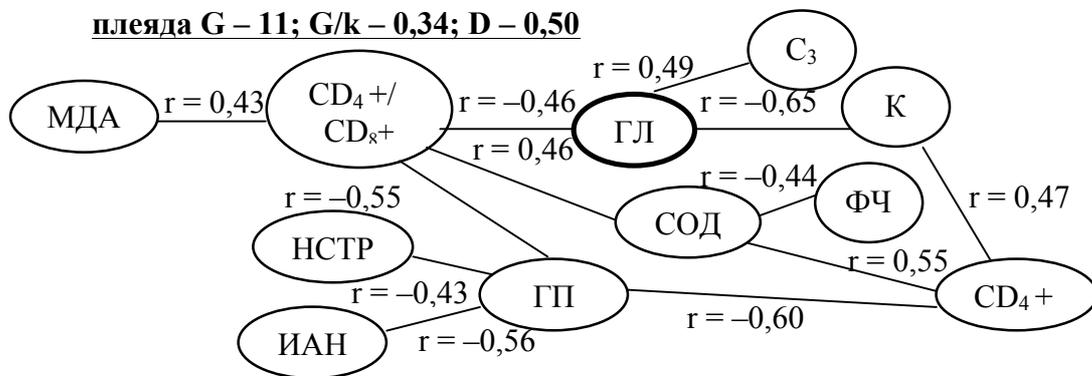


Рис. 4. Корреляционные плеяды иммунометаболических параметров у лиц зрелого возраста

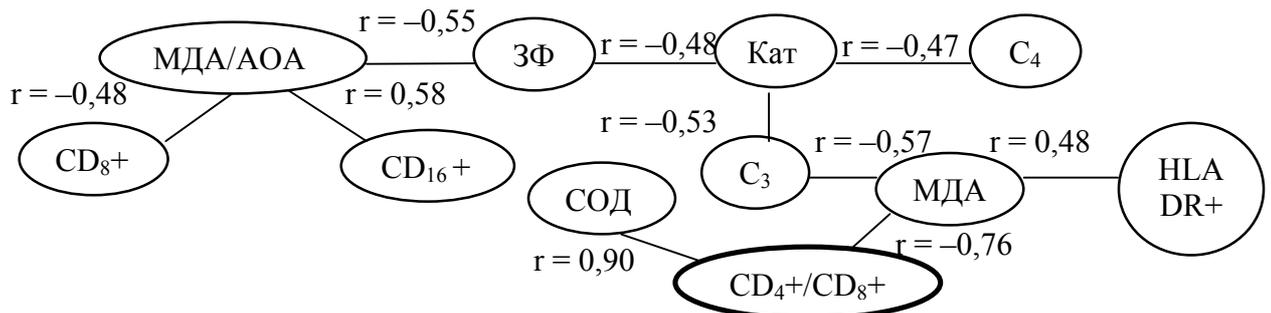
Примечание: кружками обозначены участники плеяд; кружки с границей, выделенной жирным, соответствуют предикторам плеяд; цифрами рядом с линиями обозначены уровни r (коэффициенты корреляции).

ГЛ, как основной внутриклеточный антиоксидант, участвует в реализации ряда важнейших физиологических процессов, в частности детоксикации, антиоксидантной и противоинфекционной защиты, что подтверждалось составом данной плеяды. Параметр CD₄⁺/CD₈⁺ установил взаимосвязи с ГП ($r = -0,55$), СОД ($r = 0,46$) и МДА ($r = 0,43$). Подобные зависимости характеризуют регуляторное влияние системы ПОЛ–АОЗ на сохранение баланса между основными субпопуляциями лимфоцитов.

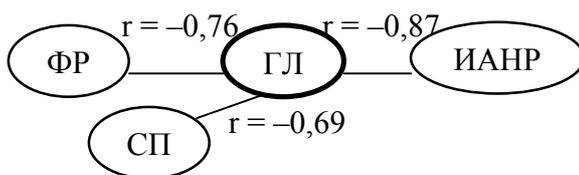
В старшей группе были сформированы три плеяды, представленные на рисунке 5. Первая – с центром CD₄⁺/CD₈⁺, который был связан с СОД ($r = 0,90$) и МДА ($r = -0,76$). Обратная связь между CD₄⁺/CD₈⁺ и МДА определялась изменением функциональной активности иммунцитов в результате

цитотоксического действия продуктов ПОЛ. Связь параметра МДА с показателем, характеризующим позднюю стадию активации клеток иммунной системы ($r = 0,48$) подтверждала взаимосвязь нарушения баланса в системе ПОЛ–АОЗ и развития хронического, вялотекущего воспаления при старении. Продукты ПОЛ оказывают негативное воздействие на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток, усугубляя процесс уничтожения патогена, что подтверждалось обратной связью между МДА и C_3 ($r = -0,57$). Во второй плеяде предиктор ГЛ взаимодействовал с параметрами системы неспецифической резистентности ИАНР ($r = -0,87$), ФР ($r = -0,76$), СП ($r = -0,69$). В третьей плеяде предиктор ФАН был связан с Ig G ($r = -0,60$), ГР ($r = 0,66$) и ГП ($r = -0,73$). Данные плеяды отражали тесную взаимосвязь возрастзависимых нарушений функционирования данных систем.

I плеяда G – 11; G/k – 0,34; D – 0,58



II плеяда G – 4; G/k – 0,12; D – 0,77



III плеяда G – 4; G/k – 0,12; D – 0,66

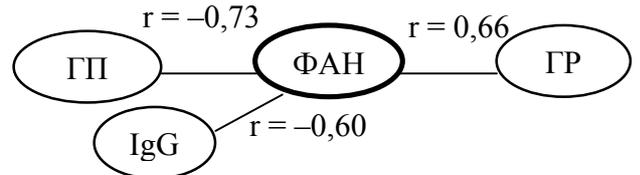


Рис. 5. Корреляционные плеяды иммунометаболических параметров у лиц старшего возраста

Примечание: см. рис. 4.

Предиктор плеяды в группе зрелого возраста свидетельствовал важной роли системы АОЗ в механизме поддержания гомеостаза; в группе старшего возраста – системы АОЗ, клеточного иммунитета и системы неспецифической резистентности. Формирование с возрастом большего числа плеяд высокой крепости и сниженной мощности подтверждало повышение интенсивности взаимодействий между системами при нарушении их функционирования.

Заключение

Функционирование здорового организма происходит в условиях тесной кооперации систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ (значимые коэффициенты канонической корреляции), увеличивающейся с возрастом (увеличение силы межсистемных и мощности внутрисистемных связей), что указывает на возрастзависимое нарушение структуры межсистемных взаимоотношений и согласуется как с системной теорией старения, рассматривающей старение в свете системной дезинтеграции организма (Крутько и др., 2012; Иммунная теория старения..., 2013), так и с существующими взглядами на старение с позиций развития витаукта (Фролькис, 1970; Le Bourg, Rattan, 2010; Le Couteur, Simpson, 2011). Ведущая роль в формировании приспособительных реакций у лиц старшего возраста принадлежит прооксидантно–антиоксидантным процессам (значительное увеличение мощности связей в системе ПОЛ–АОЗ, в сравнении с иммунной системой). С возрастом установлено развитие напряжения функционирования системы ПОЛ–АОЗ, сочетающееся со снижением численности CD_3^+ , CD_8^+ лимфоцитов и дисбалансом CD_4^+/CD_8^+ , увеличением количества CD_{16}^+ клеток, CD_{25}^+ и HLA–DR+, содержания Ig класса А, снижением содержания Ig класса М, угнетением системы неспецифической резистентности и ее резервных параметров (ФЧ, ФЧР, НСТР, ИАНР). Полученные результаты позволили установить патофизиологические закономерности хронического воспаления у лиц старшего возраста: развитие альтерации ферментативного звена системы АОЗ, опосредующей цитотоксическое действие продуктов ПОЛ на функциональную активность иммуноцитов, поддерживающих, в свою очередь, имеющийся дисбаланс в системе АОЗ. Изменения функционирования и кооперации данных систем свидетельствуют о нарушениях регуляторных механизмов компенсаторно-приспособительных реакций при старении, определяя повышенную чувствительность к повреждающим воздействиям.

Публикации

1. Виткина, Т.И. Роль межсистемных интеграций в формировании адаптационных перестроек организма при физиологическом старении / Т.И. Виткина, О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // VII междунар. научн. конф. «Системный анализ в медицине»: сб. материалов. – Благовещенск. – 2013. – С. 22–26.6
2. Гвозденко, Т.А. Оценка физиологического уровня процессов пероксидации у лиц старших возрастных групп / Т.А. Гвозденко, О.Ю. Кытикова, Т.И. Виткина // 3 съезд геронтологов и гериатров России: сб. материалов. – Новосибирск. – 2012. – С. 71–72.
3. Гвозденко, Т.А. Взаимосвязь параметров иммунной и прооксидантно–антиоксидантной систем при физиологическом старении / Т.А. Гвозденко, О.Ю. Кытикова, Л.В. Веремчук, Т.И. Виткина // Клиническая геронтология. – 2014. – № 3. – С. 21–25.
4. Кытикова, О.Ю. Фенотипическая адаптация лиц старших возрастных групп в Дальневосточном регионе / О.Ю. Кытикова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 10. – С. 20–22.
5. Кытикова, О.Ю. Особенности течения процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при старении / О.Ю. Кытикова // III междунар. научн.–практич. конф. «Наука и современность 2010»: сб. материалов. – Новосибирск: Изд–во НГТУ. – 2010. – С. 176–179.
6. Кытикова, О.Ю. Особенности липидного метаболизма в возрастном аспекте / О.Ю. Кытикова // III междунар. научн.–практич. конф. «Наука и современность 2010»: сб. материалов. – Новосибирск: Изд–во НГТУ. – 2010. – С. 179–182.
7. Кытикова, О.Ю. Оценка адаптивных возможностей лиц пожилого и старческого возраста в условиях нормы и патологии / О.Ю. Кытикова //

- междунар. научн.–практич. конф. «Физиологические механизмы адаптации человека»: сб. материалов. – Тюмень: Изд-во «Лаконика. – 2010. – С. 57–60.
8. Кытикова, О.Ю. Особенности взаимосвязей гомеостатических систем как показатели адаптивных перестроек у пожилых / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Л.В. Веремчук // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28. – № 2. – С. 290–293.
 9. Кытикова, О.Ю. Межсистемные взаимодействия в регуляции компенсаторно–приспособительных процессов при старении / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко / В книге: Фундаментальные аспекты компенсаторно–приспособительных процессов молекулярно–клеточные и медико–экологические проблемы компенсации и приспособления. ФГБНУ «Научно–исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины». – Новосибирск. – 2015. – С. 143–145.
 10. Кытикова, О.Ю. Состояние клеточного иммунитета при физиологическом старении / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // междунар. научн.–практич. конф. «Фундаментальные и прикладные научные исследования»: сб. материалов. – Самара, 2017. – С. 206–208.
 11. Кытикова, О.Ю. Адаптационные процессы при физиологическом старении / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // междунар. научн.–практич. конф. «Фундаментальные и прикладные научные исследования»: сб. материалов. – Самара, 2017. – С. 208–209.
 12. Характер адаптационных перестроек иммунометаболических систем при физиологическом старении / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина, Л.В. Веремчук // Шестая всероссийская научн.–практич. конф. с межд. уч. «Фундаментальные аспекты компенсаторно–приспособительных процессов»: сб. материалов. – Новосибирск. – 2013. – С. 85–86.
 13. Description of the Immune System of Residents of the Russian Far East During Physiological Aging / Т.А. Gvozdenko, O.Yu. Kytikova, T.I. Vitkina, P.V. Borshchyov // Advances in Gerontology. – 2012. – Vol. 2, N 4. – P. 319–322 (published in Uspekhi Gerontologii, 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 68–71.

3.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Характеристика больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста с учетом гендерного признака представлена на рисунке 6.

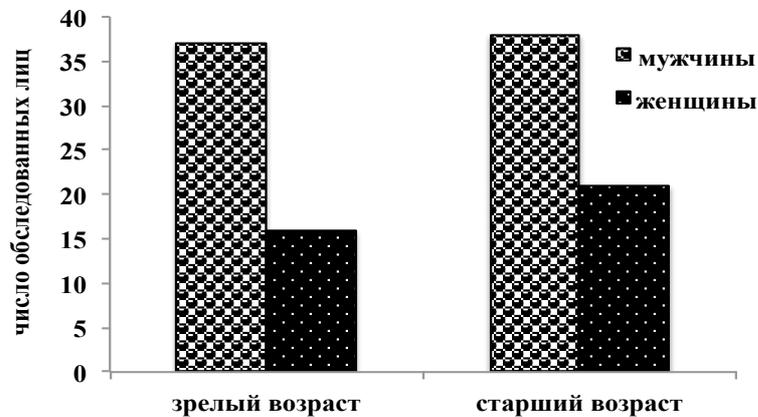


Рис. 6. Характеристика больных ХОБЛ по гендерному признаку

Лица мужского пола преобладали в общем количестве больных (66,96 %) и в каждой из возрастных групп (69,81 % – в группе зрелого возраста; 64,40 % – в группе старшего возраста), что согласуется и с данными других исследователей о гендерных особенностях ХОБЛ (Косарев, Бабанов, 2010). Длительность заболевания более 10 лет выявлена в 28,3 % случаев в группе больных зрелого возраста, 83,05 % – в группе пациентов старшего возраста.

Основные факторы риска развития ХОБЛ отражены на рисунке 7.

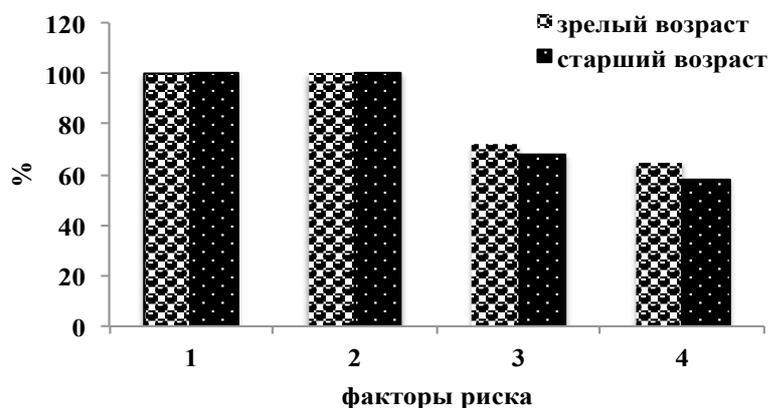


Рис. 7. Факторы риска развития ХОБЛ

Примечание: 1 – возраст старше 40 лет; 2 – табакокурение; 3 – контакт с аэрополлютантами; 4 – наличие в анамнезе работы в неблагоприятных профессиональных условиях и условиях, связанных с переохлаждением.

Этиологически наиболее значимыми факторами риска развития ХОБЛ в группах больных зрелого и старшего возраста явились возраст старше 40 лет, табакокурение, контакт с атмосферными поллютантами, наличие в анамнезе работы в неблагоприятных профессиональных условиях и условиях, связанных с переохлаждением. Полученные в настоящем исследовании данные совпадают с отраженными в доступной литературе общепринятыми взглядами на основные факторы риска, способствующие развитию ХОБЛ (Колосов, 2013; Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Заболеваемость населения старше..., 2014; Смирнова, Антонюк, 2015; Prevalence and outcomes of..., 2008; Direct medical costs..., 2012; Nattori, Kida, 2016; Barnes, 2017; Prevalence and etiological..., 2017). Преобладающая часть пациентов, включенных в исследование (71,6 % больных зрелого и 67,7 % старшего возраста), проживала в Приморском крае более 20 лет, где по данным ряда исследователей, болезни органов дыхания лидируют в структуре общей заболеваемости, что обусловлено климатическими особенностями муссонного климата региона и выбросами от промышленных предприятий и автотранспорта, вызывающих транзитное повышение реактивности бронхов и развитие бронхоконстрикции (Веремчук, Гвозденко, 2013; Заболеваемость органов дыхания..., 2013; Кику и др., 2013). У 66 % больных зрелого и 61 % больных старшего возраста в анамнезе отмечалось наличие работы в неблагоприятных профессиональных условиях и условиях, связанных с переохлаждением. Все обследованные больные ХОБЛ (100 %) относились к категории бывших или активных курильщиков (курящих в настоящее время). Установлено, что число активных курильщиков уменьшалось с возрастом обследованных (75,47 % больных зрелого и 49,15 % больных старшего возраста), что отражено на рисунке 8. Число лиц с индексом ИПЛ ≥ 25 также значительно снижалось с возрастом больных ХОБЛ (67,5 % – в зрелом возрасте и 20,68 % – в старшем возрасте). Полученные результаты совпадают с данными других авторов о наличии тесной взаимосвязи курения и риска развития ХОБЛ (Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Chronic obstructive pulmonary disease..., 2010).

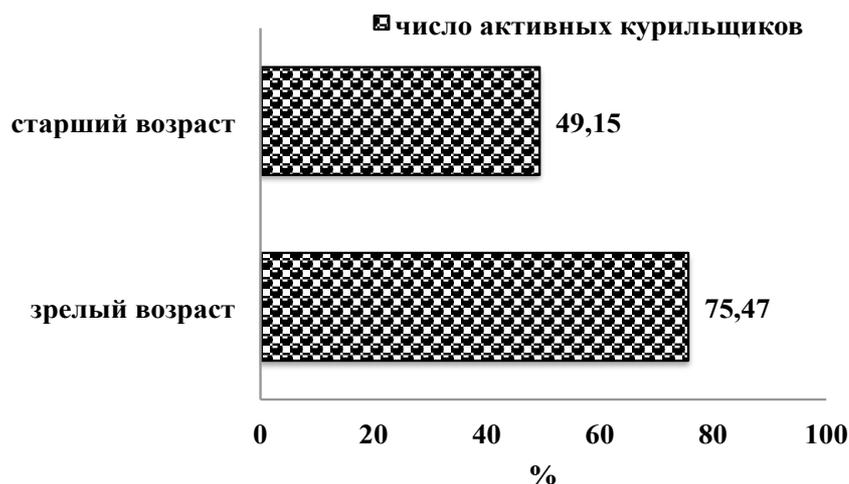


Рис. 8. Число активных курильщиков среди больных ХОБЛ (%)

Согласно спирометрической классификации GOLD, все больные относились к легкой степени тяжести ограничения воздушного потока (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). У большей части пациентов зрелого возраста обострения возникали раз в год и не требовали госпитализации (66 %), остальные больные не имели обострений в анамнезе (34 %). В старшем возрасте 57,6 % больных не имели обострений. Причинами обострений во всех возрастных группах больных являлись респираторно-вирусная инфекция (55,3 %), переохлаждение (10,8 %) либо их сочетание (33,9 %). Наличие 0–1 обострений в год при отсутствии госпитализаций, связанных с ними и соответствие больных спирометрическим критериям GOLD 1 позволило отнести всех обследованных пациентов к низкой степени риска развития обострений заболевания (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). К группе А (мало симптомов) согласно классификации GOLD (2014), было отнесено 30 больных зрелого возраста (56,6 %) и 22 пациента старшего возраста (37,2 %). Данные пациенты имели незначительную выраженность симптомов (<10 баллов по САТ–тесту или 0–1 балл по шкале mMRC; <1 по шкале CCQ). Остальные пациенты относились к группе Б, так как имели значительно больше симптомов (≥ 10 баллов по САТ–тесту или ≥ 2 балла по шкале mMRC; ≥ 1 по шкале CCQ).

У 32 пациентов зрелого возраста (60,37 %) отмечался эпизодический утренний кашель со скудным (до 5 мл в сутки) количеством отделяемой

слизистой мокроты (1 балл (кашель) и 1–2 балла (количество мокроты) по шкале Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелева (2003). Большую половину больных зрелого возраста беспокоили слабость и потливость. У 24 пациентов (45,2 %) установлены признаки перегрузки правых отделов сердца (набухание шейных вен и пульсация в эпигастрии). Признаки эмфиземы легких отмечены у 17 больных (32 %), гипервоздушность легочных полей – у 12 пациентов (22,6 %); деформация легочного рисунка – у 14 больных (26,4 %). После физических нагрузок при аускультации выявлялись сухие хрипы у 34 больных (64,15 %).

Большинство больных старшего возраста (67,7 %) предъявляли жалобы на кашель с отделением скудной слизистой мокроты (1–2 балла (кашель) и 1–2 балла (количество мокроты) по шкале Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелева (2003). Слабость беспокоила 43 пациентов (72,8 %). Признаки эмфиземы легких, гипервоздушность легочных полей были установлены у 28 пациентов старшего возраста (47,4 %), усиление и деформация легочного рисунка, гипертрофия миокарда левого желудочка – у 100 % больных. Сухие хрипы выслушивались у большей половины обследованных пациентов старшего возраста (67,7 %).

У большинства больных ХОБЛ выявлена сопутствующая патология по другим органам и системам, характер которой отражен в таблице 19.

Таблица 19

**Количественная характеристика больных ХОБЛ
в соответствии с характером сопутствующей патологии**

класс болезней	больные ХОБЛ (n = 112)			
	зрелый возраст (n = 53)		старший возраст (n = 59)	
	абс.	%	абс.	%
болезни сердечно–сосудистой системы	19	35,84	59	100
болезни органов дыхания (верхн. дыхательных путей)	10	18,86	13	22,03
болезни пищеварительной системы	19	35,84	23	38,98
болезни нервной системы и органов чувств	0	0	13	22,03
болезни костно–мышечной системы и соед. ткани	8	15	20	33,89
болезни мочеполовой системы	2	3,77	0	0
психические расстройства	2	3,77	28	47,45
болезни эндокринной системы	2	3,77	9	15,25
болезни крови и кроветворных органов	0	0	6	10,16

У больных ХОБЛ зрелого возраста в структуре сопутствующей патологии преобладали сердечно–сосудистые заболевания (ГБ, ИБС и их сочетание – 35,84 %), патология ЖКТ (хронический гастрит, холецистопанкреатит, дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь желудка – 35,84 %), хронические заболевания верхних дыхательных путей (хронический тонзиллит, хронический ринит – 18,86 %). У больных старшего возраста также преобладала патология сердечно–сосудистой системы (ИБС у 76,27 % больных (стабильная стенокардия напряжения 2 ФК у 55,5 %) и ГБ – у 57,7 %) и заболевания пищеварительной системы (38,98 %). Полученные результаты не противоречат другим данным об особенностях структуры сопутствующей патологии и преобладании сердечно–сосудистой патологии (Танченко, Нарышкина, 2016; *Prevalence of comorbidities...*, 2010; *Comorbidity systemic inflammation...*, 2013; *Managing comorbidity in...*, 2013; *Inflammatory biomarkers and...*, 2013). В наших исследованиях установлено, что у значительного числа больных старшего возраста встречаются депрессивные и тревожные состояния (47,45 %), заболевания костно–мышечной системы и соединительной ткани (33,89 %), хронические заболевания верхних дыхательных путей (22,03 %). Полученные результаты согласуются и данными других авторов (Колосов, 2013). По данным ряда исследователей, наличие хронических очагов инфекции в верхних дыхательных путях способствует проникновению инфекции в бронхиальное дерево и нарушению процесса обезвреживания патологических микроорганизмов и атмосферных поллютантов (Косарев, Бабанов, 2010; *The role of the bacterial...*, 2013; *Immune mechanisms and...*, 2013; *Host–microbe interactions...*, 2015). Количество сопутствующих заболеваний увеличивалось с возрастом больных, составляя 62 нозологические формы (1,16 диагноза на больного) в группе зрелого возраста и 171 случай сопутствующих заболеваний (2,89 диагноза на больного) в группе старшего возраста. Увеличение числа сопутствующих заболеваний с возрастом больных ХОБЛ отражено и в исследованиях других авторов (Коморбидные и мультиморбидные..., 2011; *Клиническая патология полиморбидности...*, 2011; Советкина и др., 2011).

Заключение

Результаты клинической характеристики больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста показали преобладание лиц мужского пола в общем количестве обследованных больных и в каждой из возрастных групп. Установлено, что этиологически наиболее значимыми факторами риска развития ХОБЛ в группах больных зрелого и старшего возраста явились возраст старше 40 лет, табакокурение, контакт с атмосферными поллютантами, наличие в анамнезе работы в неблагоприятных профессиональных условиях и условиях, связанных с переохлаждением. В анамнезе большинства обследованных лиц отмечалось наличие работы в неблагоприятных профессиональных условиях и условиях, связанных с переохлаждением. Все обследованные больные ХОБЛ относились к категории бывших или активных курильщиков (курящих в настоящее время). Установлено, что число активных курильщиков значительно уменьшалось с возрастом обследованных. Результаты клинической характеристики больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста показали легкую степень тяжести ограничения воздушного потока и низкую степень риска развития обострений заболевания при увеличении выраженности симптомов и одышки с возрастом. У большинства пациентов, включенных в настоящее исследование, выявлена сопутствующая патология по другим органам и системам при возрастзависимом увеличении числа заболеваний с преобладанием в их структуре сердечно-сосудистой патологии, патологии костно-мышечной системы и соединительной ткани, тревожно-депрессивных расстройств и хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Установлено, что наличие полиморбидности и длительное проживание в условиях муссонного климата Дальневосточного региона большинства обследованных больных ХОБЛ в значительной мере способствовало изменению иммунологической реактивности и формированию хронического течения заболевания, локализованного в бронхолегочной системе.

Публикации

1. Кытикова, О.Ю. Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных разных возрастных групп / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 55. – С. 35–38.
2. Кытикова, О.Ю. Роль качества жизни в формировании здоровья: возрастной аспект проблемы / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Современные тенденции развития науки и технологий: сб. научн. трудов по материалам II междунар. научн.–практич. конф.: в 7 ч. – Белгород, 2015. – Ч. II. – С. 35–38.
3. Кытикова, О.Ю. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 64. – С. 94–100.
4. Кытикова, О.Ю. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Новая наука: проблемы и перспективы. Стерлитамак: АМИ, 2017. – Т. 2. – № 2. – С. 50–52.
5. Кытикова, О.Ю. Гендерные аспекты распространенности и смертности от хронической обструктивной болезни легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Новая наука: проблемы и перспективы. Стерлитамак: АМИ, 2017. – Т. 2. – № 2. – С. 52–54.
6. Кытикова, О.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких и ожирение / О.Ю. Кытикова // Научный альманах, 2017. – № 2–3 (28). – С. 355–356.
7. Кытикова, О.Ю. Нарушения липидного гомеостаза в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // в сб.: Фундаментальные проблемы науки: сб. статей междунар. научно–практич. конф., 2017. – С. 138–140.

3.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМ ИММУНИТЕТА И ПОЛ–АОЗ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

3.3.1. Система ПОЛ–АОЗ

Результаты изучения функционального состояния системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ зрелого возраста представлены в таблице 20.

Таблица 20

Показатели системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ зрелого возраста

показатель	референсный диапазон	контроль (n = 62)	больные ХОБЛ (n = 53)
МДА (мкмоль/л)	2,0-2,5	2,17±0,38	3,36±1,43•••
АОА (ммоль/л)	1,2-1,5	1,40±0,35	1,08±0,36•
МДА/АОА (y.e.)	1,5-2,0	1,61±0,49	3,78±0,59•••
ГР (мкмоль/1гHb)	100-160	157,14±2,37	136,02±1,73
ГЛ (мкмоль/1гHb)	4-6	5,69±0,94	6,84±2,25•
ГП (мкмоль/1гHb)	65-95	76,73±1,70	57,19±1,64•
СОД (y.e./гHb)	12-15	14,55±1,86	11,74±1,05•
Кат (%)	45-75	71,79±1,24	60,30±1,75

Примечание: статистическая значимость показателей при сравнении с контролем: •– $p<0,05$; ••– $p<0,01$; •••– $p<0,001$; n – количество проведенных исследований.

Установлено смещение баланса системы ПОЛ–АОЗ в сторону окислительных процессов (повышение уровня МДА на 54,83 % ($p<0,001$), значений МДА/АОА на 134,78 % ($p<0,001$) при снижении показателя АОА на 22,85 % ($p<0,05$)) за счет угнетения активности ферментативного звена (снижение активности ГП на 25,46 % ($p<0,05$), СОД на 19,31 % ($p<0,05$), Кат на 16 % (при нахождении параметра в референсном диапазоне), повышение ГЛ на 20,21 % ($p<0,05$)). Данные изменения отражали адаптивные процессы, направленные на нивелирование окислительного стресса. При детальном изучении взаимоотношений между параметрами системы ПОЛ–АОЗ установлен различный уровень интенсивности процессов ПОЛ и компенсаторной реакции системы АОЗ по отношению к физиологическим параметрам: повышение активности процессов ПОЛ при угнетении АОЗ;

повышение ПОЛ при показателях АОЗ в пределах нормы; процессы ПОЛ–АОЗ в пределах нормы; процессы ПОЛ в пределах нормы при угнетении системы АОЗ; угнетение процессов ПОЛ при нормальном уровне АОЗ (табл. 21).

Таблица 21

**Взаимоотношения между параметрами системы ПОЛ–АОЗ
у больных ХОБЛ зрелого возраста**

группы	уровень МДА (мкмоль/л)		уровень АОА (ммоль/л)		МДА/АОА (y.e.)
контроль (n = 62)	–	2,17±0,38	1,40±0,35		1,61±0,49
больные ХОБЛ (n = 53)	сниженный (n = 7)	1,60±0,34•	сниженный	–	–
			нормальный (n = 7)	1,44±0,27	1,21±0,34•
			повышенный	–	–
	нормальный (n = 15)	2,15±0,23	сниженный (n = 3)	–	–
			нормальный (n = 12)	1,37±0,09	1,62±0,14
			повышенный	–	–
	повышенный (n = 31)	4,34±1,03•	сниженный (n = 25)	0,79±0,19•••	6,03±1,94•••
			нормальный (n = 6)	1,37±0,09	2,14±1,53•
			повышенный	–	–

Примечание: статистическая значимость показателей при сравнении с контролем: •– $p < 0,05$; ••– $p < 0,01$; •••– $p < 0,001$; n – количество проведенных исследований.

Так, у 13,2 % больных ХОБЛ установлено снижение уровня МДА на 26,26 % ($p < 0,01$) при нормальных значениях показателя АОА, что сопровождалось снижением значений МДА/АОА на 24,84 % ($p < 0,05$). Нормальный уровень МДА был установлен у 28,3 % больных; у 80 % из данных пациентов показатель АОА соответствовал контролю при сбалансированности процессов ПОЛ–АОЗ, у остальных – был снижен. Повышение уровня МДА (на 20 %, $p < 0,05$) установлено у 58,49 % больных; Система АОЗ не компенсировала повышение МДА у 80,64 % из этих пациентов (снижение на 56,42 %, $p < 0,001$), что подтверждалось ростом значений МДА/АОА ($p < 0,001$). У 19,3 % больных показатель АОА соответствовал контролю, однако уровень МДА/АОА превышал его на 32,91 % ($p < 0,05$). Таким образом, состояние клинической ремиссии ХОБЛ характеризовалось смещением баланса системы ПОЛ–АОЗ в сторону окислительных процессов, что согласуется с данными других исследователей (Kirkham, Barnes, 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013; Mc Guinness, Sapey, 2017).

3.3.2. Система иммунитета и адаптационный потенциал

Оценка основных иммунологических показателей у больных ХОБЛ зрелого возраста представлена в таблице 22.

Таблица 22

Показатели иммунной системы у больных ХОБЛ зрелого возраста

показатель	референсный диапазон	контроль (n = 62)	больные ХОБЛ (n = 53)
CD ₃ ⁺ (%)	58-75	65,32±1,72	56,29±1,97•
CD ₄ ⁺ (%)	35-46	40,87±1,06	30,00±0,52•
CD ₈ ⁺ (%)	17-28	22,97±1,70	28,05±0,64
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ (y.e.)	1,6-2	1,77±0,44	1,06±0,28•••
HLA-DR ⁺ (%)	10-13	11,90±2,13	13,79±2,10•
CD ₂₅ ⁺ (%)	7-10	8,05±1,60	11,63±2,86•••
CD ₁₆ ⁺ (%)	12-18	13,16±1,59	13,94±1,03
CD ₂₂ ⁺ (%)	14-17	15,85±0,87	18,00±0,93•
Ig A (г/л)	2,0-3,1	2,05±0,33	2,01±0,58
Ig M (г/л)	0,9-1,2	1,21±0,30	1,42±0,34•
Ig G (г/л)	8-11	9,88±1,67	11,21±0,43
C ₃ (y.e.)	0,54-0,65	0,57±0,13	0,57±0,09
C ₄ (y.e.)	0,50-0,60	0,60±0,12	0,63±0,11
K (C ₄ /C ₃) (y.e.)	0,8-1,2	1,02±0,18	1,12±0,25
ФАН (%)	60-65	65,02±0,42	57,33±0,46•
ФР (y.e.)	≥1	1,13±0,26	1,20±0,42
ФЧ (y.e.)	4-6	5,26±0,78	4,17±1,11
ФЧР (y.e.)	≥1	1,56±0,59	2,07±0,64
ЗФ (y.e.)	≥1	0,96±0,20	0,96±0,37
СП (%)	≥50	55,52±0,30	46,35±0,93•
НСТ (%)	5-15	14,76±1,04	13,25±0,91
НСТР (y.e.)	≥1,5	2,35±0,61	1,16±0,45•••
ИАН (%)	0,1-0,15	0,14±0,18	0,37±0,25•••
ИАНР (y.e.)	≥1,5	2,56±0,48	1,36±0,44••

Примечание: статистическая значимость показателей при сравнении с контролем: •— $p < 0,05$; ••— $p < 0,01$; •••— $p < 0,001$; n – количество проведенных исследований.

Имунопатогенез ХОБЛ характеризовался снижением численности CD₃⁺, CD₄⁺ лимфоцитов (на 13,82 % и на 26,59 % соответственно, $p < 0,05$) в сочетании с повышением CD₈⁺ лимфоцитов (при соответствии параметра референсному диапазону). Дисбаланс основных клеточных субпопуляций привел к снижению значений иммунорегуляторного индекса CD₄⁺/CD₈⁺ на 40,17 % ($p < 0,001$). Увеличение численности лимфоцитов с маркерами активации HLA-DR⁺ (на

15,88 %, $p < 0,05$) и CD_{25}^+ (на 44,47 %, $p < 0,001$) свидетельствовало об активации иммунокомпетентных клеток лимфоидного ряда и отсутствии метаболической ремиссии заболевания. Установлено повышение численности CD_{22}^+ клеток на 13,56 % по отношению к группе контроля ($p < 0,05$), содержания Ig класса M на 17,35 % ($p < 0,05$) и Ig класса G на 13,46 % (при соответствии значений данного показателя референсному диапазону), указывало на затяжной период активности патологического процесса. Соотношение ЦИК (C_3/C_4) характеризовалось тенденцией к повышению патогенных комплексов (C_4), отражающих длительную персистенцию антигенов у больных зрелого возраста.

Снижение значений ФАН на 11,82 % ($p < 0,05$) указывало на супрессию фагоцитарного звена иммунитета. Снижение ФЧ на 20,72 % (при нахождении в референсном диапазоне) и СП на 16,51 % ($p < 0,05$) подтверждало недостаточность поглотительной активности фагоцитирующих клеток, увеличение значений ФЧР на 32,69 % (при нахождении в референсном диапазоне) – на сохранность их функциональных резервов. Снижение НСТ на 10,23 % свидетельствовало о разбалансировке противoinфекционной системы фагоцитов, что в сочетании со сниженным на 50,63 % ($p < 0,001$) НСТР указывало на истощение резервных кислородзависимых механизмов бактерицидности нейтрофильных гранулоцитов. В условиях снижения числа активно фагоцитирующих клеток окислительный метаболизм нейтрофилов возрастал на 164,28 % ($p < 0,001$) при снижении ИАНР на 53,12 % ($p < 0,01$).

Выявленное в настоящем исследовании снижение CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов у больных ХОБЛ стабильного течения согласуется и с данными других авторов (Анализ активационного профиля..., 2012; Роль цитотоксических лимфоцитов..., 2014; К вопросу о системном..., 2016). Этими же авторами установлено, что повышение численности CD_{22}^+ клеток характерно для обострения ХОБЛ, однако в наших исследованиях данные изменения зафиксированы и при стабильном течении заболевания. Высокое содержание CD_{25}^+ , HLA-DR⁺ клеток не противоречит другим данным (Участие растворимых молекул..., 2010; Состав жирных кислот..., 2015).

Изменения функционирования системы неспецифической резистентности, в целом, согласуются с имеющимися в литературе данными (Иванов и др., 2001).

У больных ХОБЛ, как и у здоровых лиц, преобладало число физиологических АР (83 %), при уменьшении числа РСА (20,75 % против 43,5 %), РПА (35,84 % против 41,9 %) и увеличении РТ (26,41 % против 9,6 %). Возросло число патологических АР (16,98 % против 4,83 %) (рис. 9).

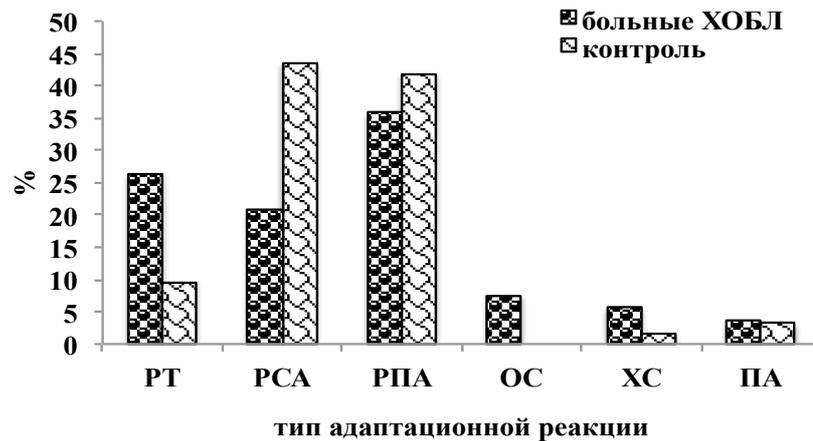


Рис. 9. Показатели АР у больных ХОБЛ зрелого возраста

Среди больных ХОБЛ уменьшилось число лиц с хорошим или удовлетворительным состоянием адаптации (33,96 % против 83,7 %) при увеличении больных с неудовлетворительно сниженным (14,8 % против 6,6 %) и значительно сниженным состоянием адаптации (48 % против 10 %) (рис. 10).



Рис. 10. Состояние процессов адаптации у больных ХОБЛ зрелого возраста

Примечание: I – хорошее и удовлетворительное состояние адаптации; II – неудовлетворительно сниженное состояние адаптации; III – неудовлетворительно значительно сниженное состояние адаптации.

3.3.3. Интегративные взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами

Интегративные взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами у больных ХОБЛ зрелого возраста были изучены на основе сравнительной оценки числа, направленности, уровня силы связей, показателей мощности внутрисистемных и силы межсистемных связей относительно здоровых лиц. Характеристика числа, мощности внутрисистемных и силы межсистемных связей представлена на рисунке 11.

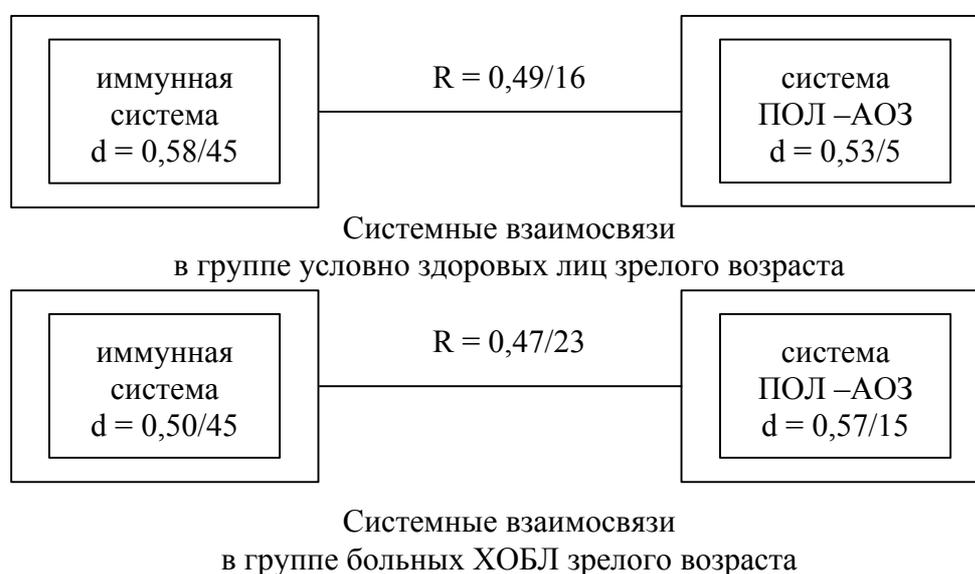


Рис. 11. Характеристика числа, мощности внутрисистемных и силы межсистемных взаимосвязей иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у больных ХОБЛ зрелого возраста

Примечание:

$d = r/n$ – мощность внутрисистемных корреляционных связей (r),

через черточку – число внутрисистемных связей (n);

$R = r/n$ – сила межсистемных корреляционных связей (r),

через черточку – число межсистемных связей (n).

Число межсистемных взаимосвязей в группе больных ХОБЛ увеличилось на 53,3 %, их сила уменьшилась на 4,0 % относительно группы условно здоровых лиц (значения показателя R). В ПОЛ–АОЗ системе существенно возрастало число взаимосвязей (на 300 %) и их мощность (на 7,5 %) (значения показателя d). В иммунной системе больных ХОБЛ, в сравнении с контрольной группой условно здоровых лиц, число взаимосвязей не изменилось, их мощность уменьшилась на 13,79 % (значения показателя d).

Характеристика направленности и уровня силы связей иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у больных ХОБЛ зрелого возраста представлена в таблице 25.

Таблица 25

Характеристика направленности и уровня связей иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у больных ХОБЛ зрелого возраста

вид взаимосвязей	уровень связи	контроль (n = 62)			больные ХОБЛ (n = 53)		
		N	N (+)	N (-)	N	N (+)	N (-)
внутрисистемные взаимосвязи (система ПОЛ–АОЗ)	сильный	1	1	0	1	1	0
	средний	1	1	0	8	4	4
	слабый	3	2	1	6	5	1
	всего	5	4	1	15	10	5
внутрисистемные взаимосвязи (иммунная система)	сильный	2	0	2	4	2	2
	средний	20	11	9	17	6	11
	слабый	23	10	13	24	11	13
	всего	45	21	24	45	19	26
межсистемные взаимосвязи (ПОЛ–АОЗ/иммунная система)	сильный	0	0	0	0	0	0
	средний	6	1	5	9	4	5
	слабый	10	7	3	14	9	5
	всего	16	8	8	23	13	10
общее количество межсистемных и внутрисистемных взаимосвязей	сильный	3	1	2	5	3	2
	средний	27	13	14	34	14	20
	слабый	36	19	17	44	25	19
	всего	66	33	33	83	42	41

Примечание: N – число связей; N (+) – число прямых связей, N (-) – число обратных связей.

Связи в ПОЛ–АОЗ системе у больных ХОБЛ, как и в группе контроля, оставались преимущественно прямыми (66,6 %), однако стали преобладать связи средней силы (53,3 %), в отличие от контроля, где доминировали слабые связи (60 %). В иммунной системе группы больных, как и в группе контроля, преобладали обратные (57,7 %) и слабые связи (53,3 %). Большинство межсистемных взаимосвязей в группе больных ХОБЛ, как и в группе контроля, оставались преимущественно прямыми (56,52 %) и слабыми (60,86 %). Общее число межсистемных и внутрисистемных связей в группе больных ХОБЛ возросло на 25,75 % относительно контроля при сохраняющемся преобладании взаимосвязей слабой силы (53 %) и их прямой направленности (50 %).

Посредством канонического анализа установлены прямая, сильная, статистически значимая каноническая связь между ПОЛ–АОЗ и иммунной системой ($r=0,99$, $p=0,0007$), что указывает на тесное взаимодействие между

системами, поддерживающими гомеостаз организма, как и в группе здоровых. В то же время, при ХОБЛ увеличивается общее число связей, свидетельствующее о стремлении организма к формированию новой структуры взаимоотношений между системами, имеющей компенсаторно–приспособительный характер. Увеличение числа межсистемных связей сопровождается снижением их силы, что снижает пластичность систем и их способность к адаптационной реорганизации в условиях патологии. Повышение числа и мощности связей в ПОЛ–АОЗ системе при снижении мощности связей иммунной системы свидетельствует о важной роли прооксидантных процессов в развитии хронического воспаления при ХОБЛ.

Для оценки структуры межсистемных взаимодействий были применен метод корреляционных плеяд Терентьева (1975) (табл. 23).

Таблица 23

Характеристика корреляционных плеяд у больных ХОБЛ зрелого возраста

лица зрелого возраста	число плеяд	характеристика плеяд ($p < 0,05$)			
		мощность (G)	относительная мощность (G/k)	крепость (D)	предиктор
контроль (n = 62)	1 плеяда	11	0,34	0,50	ГЛ
больные ХОБЛ (n = 53)	1 плеяда	19	0,59	0,54	МДА/АОА

В сравнении с группой контроля, у больных ХОБЛ зрелого возраста сформирована плеяда с новым предиктором (МДА/АОА), повышенной мощности ($G = 19$, $G/k = 0,59$ и $G = 11$, $G/k = 0,34$) и крепости ($D = 0,50$ и $D = 0,54$), графическая интерпретация которой представлена на рисунке 12.

В формировании межсистемных взаимосвязей ведущая роль принадлежала системе ПОЛ–АОЗ, так как предиктором плеяды выступал МДА/АОА, который посредством прямых связей взаимодействовал с СП ($r = 0,66$), HLA–DR+ ($r = 0,44$), CD₃+ ($r = 0,51$), ГР ($r = 0,43$). Подобные зависимости характеризовали значимую роль нарушений процессов липопероксидации, системы неспецифической резистентности и клеточного иммунитета в развитии хронического воспаления при ХОБЛ. ГР через прямые связи взаимодействовала с уровнем CD₈+ ($r = 0,43$) и CD₄+ лимфоцитов ($r = 0,48$), показателем ФАН ($r = 0,47$). ГП посредством обратных связей взаимодействовала с показателями

Заключение

Состояние клинической ремиссии у больных ХОБЛ зрелого возраста характеризовалось измененным функционированием системы ПОЛ–АОЗ, что является патогенетически важным фоном для хронического течения и прогрессирования заболевания. Для больных исследуемой возрастной группы характерно повышение активности процессов ПОЛ в сочетании с дисбалансом ферментативного звена системы АОЗ (снижение активности ГП, СОД при увеличении уровня ГЛ). Изменения врожденного и адаптивного противоинфекционного иммунитета (снижение числа CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов, значений иммунорегуляторного индекса CD_4^+/CD_8^+ при повышении численности CD_{25}^+ и HLA–DR+; повышение числа CD_{22}^+ клеток и дисиммуноглобулинемия; снижение значений ФАН, СП, НСТР, ИАНР и увеличение ИАН) являются патогенетическими признаками вторичной иммунной недостаточности организма, способствующими хронизации воспаления, локализованного в бронхолегочной системе. Хроническое течение заболевания поддерживается не только нарушениями функционирования иммунной и ПОЛ–АОЗ систем, но и дезинтеграцией их взаимоотношений (увеличение числа межсистемных взаимосвязей при снижении их силы) при ведущей роли системы ПОЛ–АОЗ (повышение числа и мощности связей) в формировании адаптационной стратегии организма больных. В результате оценки межсистемных и внутрисистемных интеграций системы иммунитета и системы ПОЛ–АОЗ установлены патофизиологические закономерности хронического воспаления у больных ХОБЛ зрелого возраста: нарушение динамики фагоцитарного процесса в результате токсического действия продуктов ПОЛ. Выявленные изменения при сохранных адаптационных резервах организма (хорошее и удовлетворительное состояние адаптации у значительного числа больных) позволяют рассматривать данный вариант нарушений как гиперреактивный в сочетании с высоким уровнем иммунорезистентности.

Публикации

1. Кытикова, О.Ю. Функциональные взаимоотношения систем гомеостаза в условиях патологии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 5. – С. 211–212.
2. Кытикова, О.Ю. Взаимоотношения иммунной, липопероксидной и антиоксидантной систем при хроническом воспалении / О.Ю. Кытикова // International journal of experimental education. – 2014. – № 8. – С. 64–65.
3. Кытикова, О.Ю. Роль нарушений координации иммунометаболических процессов в патогенезе хронического воспаления / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина // VIII междунар. научн. конф. «Системный анализ в медицине»: сб. материалов. – Благовещенск. – 2014. – Ст. 52. – С. 224–227.
4. Кытикова, О.Ю. Механизм системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / О.Ю. Кытикова // Вестник научных конференций, 2017. – № 2–5 (18). – С. 55–56.
5. Особенности метаболических нарушений при ремиссии хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей кардиальной патологией / О.Ю. Кытикова, Н.Д. Татаркина, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина, И.З. Баткин // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 43. – С. 40–43.
6. Кытикова, О.Ю. Оценка системных взаимодействий при хронической обструктивной болезни легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // в сб.: Фундаментальные проблемы науки: сб. статей междунар. научно–практич. конф., 2017. – С. 136–138.

3.4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМ ИММУНИТЕТА И ПОЛ–АОЗ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

3.4.1. Система ПОЛ–АОЗ

Результаты изучения функционального состояния системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ старшего возраста представлены в таблице 24.

Таблица 24

Показатели системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ старшего возраста

показатель	референсный диапазон	контроль (n = 58)	больные ХОБЛ (n = 59)
МДА (мкмоль/л)	2,0-2,5	2,43±0,37	2,64±0,99
АОА (ммоль/л)	1,2-1,5	1,23±0,35	0,97±0,30•
МДА/АОА (y.e.)	1,5-2,0	2,0±0,80	3,05±1,75•
ГР (мкмоль/1гHb)	100-160	124,89±2,06	134,85±2,53
ГЛ (мкмоль/1гHb)	4-6	5,21±0,91	5,66±0,90
ГП (мкмоль/1гHb)	65-95	69,13±1,02	58,1±1,25•
СОД (y.e./гHb)	12-15	13,03±1,76	11,38±1,45•
Кат (%)	45-75	49,18±1,51	44,29±0,6•

Примечание: статистическая значимость показателей при сравнении с контролем: •– $p<0,05$; ••– $p<0,01$; •••– $p<0,001$; n – количество проведенных исследований.

В результате проведенных исследований установлено, что процессы перекисного метаболизма крови у больных ХОБЛ старшего возраста характеризовались развитием дисбаланса в системе ПОЛ–АОЗ при наличии дисрегуляторных нарушений функционирования ферментативного звена системы АОЗ. Нормальный уровень МДА в сочетании со сниженным показателем АОА на 21,13 % ($p<0,05$) сопровождался закономерным ростом значений коэффициента пероксидации МДА/АОА на 52,5 % ($p<0,001$). Низкий уровень АОА был обусловлен снижением активности ферментов системы АОЗ: ГП на 15,95 % ($p<0,05$), СОД на 12,66 % ($p<0,05$) и Кат на 10 % ($p<0,05$).

При детальном изучении взаимоотношений между параметрами системы ПОЛ–АОЗ у больных старшего возраста была выявлена значительная гетерогенность данных процессов: угнетение процессов ПОЛ при физиологических значениях показателя АОА; соответствие активности

процессов ПОЛ пределам нормы или активация процессов ПОЛ при угнетении значений АОА; сбалансированность процессов ПОЛ–АОЗ (табл. 25).

Таблица 25

**Взаимоотношения между параметрами системы ПОЛ–АОЗ
у больных ХОБЛ старшего возраста**

группы	уровень МДА (мкмоль/л)		уровень АОА (ммоль/л)		МДА/АОА (y.e.)
контроль (n = 58)	–	2,43±0,37	1,23±0,35		2,0±0,80
больные ХОБЛ (n = 59)	сниженный (n = 2)	–	сниженный	–	–
			нормальный (n = 2)	–	–
			повышенный	–	–
	нормальный (n = 44)	2,29±0,34	сниженный (n = 36)	0,89±0,24•	2,76±0,99•
			нормальный (n = 8)	1,49±0,02	1,59±0,27
			повышенный	–	–
	повышенный (n = 13)	4,07±1,12•••	сниженный (n = 12)	0,84±0,26•	5,51±0,58•••
нормальный (n = 1)			–	–	
повышенный			–	–	

Примечание: статистическая значимость показателей при сравнении с контролем: •– $p < 0,05$; ••– $p < 0,01$; •••– $p < 0,001$; n – количество проведенных исследований.

У 74,57 % обследованных пациентов уровень МДА соответствовал контрольным значениям. У 81 % больных с исходно нормальным уровнем МДА установлено снижение показателя АОА на 27,64 %, ($p < 0,05$), что закономерно сопровождалось развитием дисбаланса в системе липопероксидации и подтверждалось ростом значений коэффициента МДА/АОА на 38 % ($p < 0,05$). У остальных пациентов данной группы показатель АОА соответствовал контролю. У 22 % обследованных больных установлено повышение уровня МДА на 67,48 % ($p < 0,001$), при этом у большинства из них (92,3 %) показатель АОА был снижен (на 31,7 %, $p < 0,05$) при повышении значений коэффициента пероксидации МДА/АОА на 175,5 % ($p < 0,001$).

Течение ХОБЛ у больных старшего возраста характеризовалось нарушениями функционирования системы ПОЛ–АОЗ, что свидетельствует о торпидном течении метаболических процессов, определяющих вялотекущий характер воспаления, локализованного в бронхолегочной системе, с недостаточностью защитных реакций и подтверждает стадию нестойкой ремиссии процесса при высокой склонности к обострению и рецидивам.

3.4.2. Система иммунитета и адаптационный потенциал

Результаты оценки показателей иммунной системы у больных ХОБЛ старшего возраста представлены в таблице 26.

Таблица 26

Показатели иммунной системы у больных ХОБЛ старшего возраста

показатель	референсный диапазон	контроль (n = 58)	больные ХОБЛ (n = 59)
CD ₃ ⁺ (%)	58-75	58,72±1,62	50,59±0,76•
CD ₄ ⁺ (%)	35-46	39,07±1,04	28,56±1,98•
CD ₈ ⁺ (%)	17-28	19,74±0,71	21,95±0,65
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ (y.e.)	1,6-2	1,97±0,27	1,34±0,38••
HLA-DR ⁺ (%)	10-13	13,12±2,46	14,49±2,06•
CD ₂₅ ⁺ (%)	7-10	9,97±1,31	12,00±2,57•
CD ₁₆ ⁺ (%)	12-18	17,22±1,88	19,92±0,64•
CD ₂₂ ⁺ (%)	14-17	15,81±0,75	19,14±0,32•
Ig A (г/л)	2,0-3,1	2,29±0,35	2,0±0,49
Ig M (г/л)	0,9-1,2	1,07±0,20	1,24±0,29
Ig G (г/л)	8-11	9,68±1,94	8,54±0,11
C ₃ (y.e.)	0,55-0,65	0,54±0,11	0,50±0,10
C ₄ (y.e.)	0,50-0,60	0,60±0,11	0,61±0,07
K (C ₄ /C ₃)	0,8-1,2	1,09±0,30	1,21±0,31
ФАН (%)	60-65	62,57±0,33	50,02±1,82•
ФР (y.e.)	≥1	1,06±0,34	0,98±0,25
ФЧ (y.e.)	4-6	4,55±1,08	3,96±1,04
ФЧР (y.e.)	≥1	1,39±0,30	1,62±0,42
ЗФ (y.e.)	≥1	1,00±0,21	0,78±0,27•
СП (%)	≥50	53,00±0,95	49,27±1,19
НСТ (%)	5-15	13,24±2,11	14,03±3,58
НСТР (y.e.)	≥1,5	1,9±0,30	1,34±0,40••
ИАН (%)	0,1-0,15	0,13±0,14	0,28±0,26•••
ИАНР (y.e.)	≥1,5	2,06±0,38	1,40±0,39••

Примечание: статистическая значимость показателей при сравнении с контролем: •–p<0,05; ••–p<0,01; •••–p<0,001; n – количество проведенных исследований.

Снижение, по отношению к контрольным параметрам, содержания в периферической крови общего числа функционально активных Т-лимфоцитов на 13,84 % (p<0,05), количества CD₄⁺ лимфоцитов на 26,90 % (p<0,05), индуцирующих размножение и дифференцировку иммунных клеток других типов, в сочетании с повышенным на 11,19 %, но находящимся в пределах

референсного диапазона, уровнем CD_8^+ лимфоцитов, сопровождалось закономерным нарушением соотношения популяций основных иммунорегуляторных клеток (снижение значений иммунорегуляторного индекса CD_4^+/CD_8^+ на 31,97 %, $p<0,01$). Увеличение численности CD_{16}^+ клеток на 15,67 % ($p<0,01$), количества лимфоцитов с маркерами ранней и поздней стадии активации клеток иммунной системы (CD_{25}^+ на 20,36 % ($p<0,05$) и HLA–DR+ на 10,44 % ($p<0,05$)) свидетельствовало о высокой антигенной нагрузке на организм больных ХОБЛ старшего возраста и снижении способности иммунной системы стареющего организма адекватно отвечать на наличие хронического воспалительного процесса, локализованного в бронхолегочной системе. Установлено повышение относительно контроля уровня CD_{22}^+ клеток на 21,06 % ($p<0,05$) при нахождении значений содержания Ig класса А, М, G в референсном диапазоне. В то же время, снижение содержания уровня Ig класса А на 12,66 % относительно контроля, объясняется не только депрессией системы фагоцитоза, но и увеличением количества бактериальных антигенов и токсинов, специфически им связывающихся. Снижение содержания Ig класса G на 13,38 % является патогенетически важным звеном развития воспаления, свидетельствуя об угнетении процесса опсонизации бактерий и реакции связывания комплемента. Гиперпродукция Ig класса М (повышение на 15,88 % относительно контроля) носила компенсаторный характер ответной реакции на снижение Ig класса А, указывая на затяжной период активности патологического процесса. Нарушение элиминации антигена приводило к накоплению ЦИК в крови (увеличение значений коэффициента на 11,0 %).

При оценке состояния звена неспецифической резистентности был выявлен дефицит параметров фагоцитоза, свидетельствующий о низком фагоцитарном потенциале нейтрофилов: снижение ФАН на 20,05 % ($p<0,05$) и ЗФ на 22 % ($p<0,05$). При анализе функционального потенциала клеток моноцитарно–макрофагального звена отмечено снижение НСТР на 29,47 % ($p<0,01$), что свидетельствовало об истощении резервных возможностей

нейтрофильных гранулоцитов. При этом был установлен высокий окислительный метаболизм нейтрофилов (увеличение ИАН на 115,3 %, $p < 0,001$), который носил компенсаторный характер в условиях снижения значений ИАНР на 32 % ($p < 0,01$). Установленные нарушения иммунологической резистентности организма больных ХОБЛ старшего возраста определяют хроническое течение воспалительного процесса в бронхолегочной системе и высокую склонность к обострению и рецидивам заболевания. Выявленное в наших исследованиях изменение численности CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов, CD_{25}^+ , HLA-DR+ клеток, параметров системы неспецифической резистентности согласуется и с данными других авторов (Участие растворимых молекул..., 2010; Анализ активационного профиля..., 2012; Роль цитотоксических лимфоцитов..., 2014; Состав жирных кислот..., 2015; К вопросу о системном..., 2016). По данным ряда исследований, повышение численности CD_{16}^+ клеток характерно для больных ХОБЛ стабильного течения, независимо от возраста (Участие растворимых молекул..., 2010; Роль цитотоксических лимфоцитов..., 2014; COPD treatment: real..., 2012). В наших исследованиях повышение численности данных клеток было характерно только для больных старшего возраста.

Показатели адаптационных реакций и уровни реактивности у больных ХОБЛ старшего возраста отражены на рисунке 13.

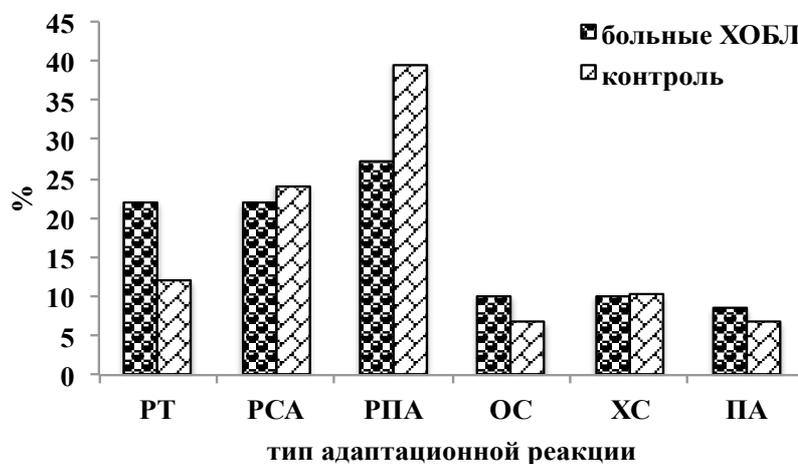


Рис. 13. Показатели АР у больных ХОБЛ старшего возраста

У больных ХОБЛ, как и у условно здоровых лиц число физиологических АР преобладало над количеством патологических (76,27 %). В структуре физиологических АР отмечено уменьшение числа РПА (27,11 % против 39,6 %) при увеличении числа РТ (22 % против 12 %). В группе больных, в сравнении со здоровыми, возрастало число патологических АР (28,79 % против 23,5 %).

Состояние процессов адаптации у больных ХОБЛ старшего возраста отражено на рисунке 14.



Рис. 14. Состояние процессов адаптации у больных ХОБЛ старшего возраста

Примечание: 1 – хорошее и удовлетворительное состояние адаптации; 2 – неудовлетворительное сниженное состояние адаптации; 3 – неудовлетворительное значительно сниженное состояние адаптации.

Относительно группы контроля уменьшилось число больных, у которых физиологические АР сочетались с высоким и средним уровнем реактивности, что свидетельствовало о хорошем и удовлетворительном состоянии процессов адаптации у обследованных (18,64 % против 34,4 %) и увеличилось число больных, у которых физиологические и патологические АР сочетались с низким и очень низким уровнем, что указывало на значительно сниженное состояние адаптационных процессов (67,79 % против 51,7 %).

Преобладание физиологических АР над патологическими АР при низком уровне реактивности свидетельствовало о снижении резистентности организма больных ХОБЛ и высокой вероятности развития обострения и рецидивов заболевания, которое является чрезмерным раздражителем, приводящим к напряжению адаптационного потенциала с развитием недостаточности АР.

3.4.3. Интегративные взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами

Интегративные взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами у больных ХОБЛ старшего возраста были изучены на основе оценки числа, направленности, уровня силы взаимосвязей, показателей мощности внутрисистемных и силы межсистемных взаимосвязей.

Характеристика числа, мощности внутрисистемных и силы межсистемных взаимосвязей изучаемых систем представлена на рисунке 15.

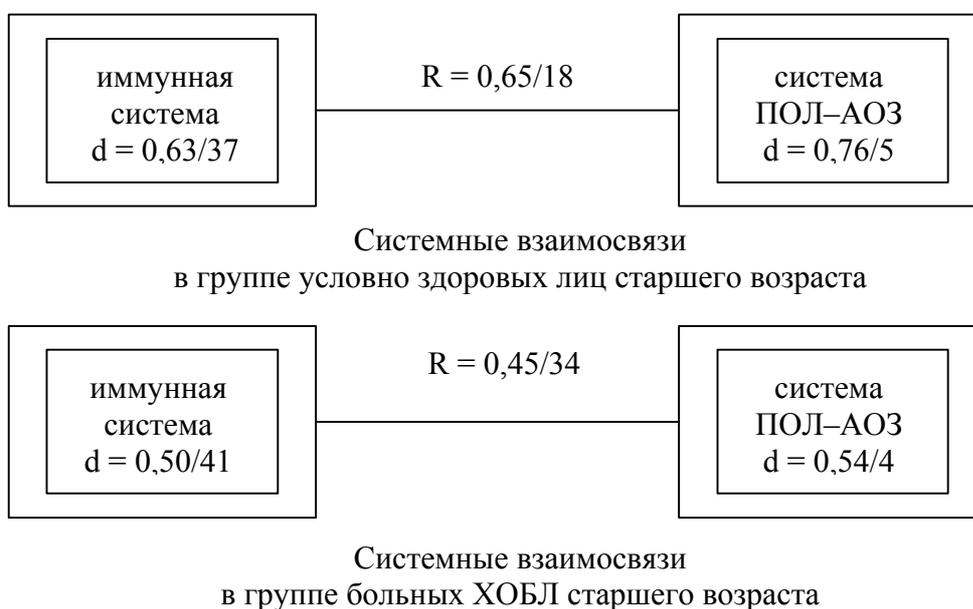


Рис. 15. Характеристика мощности внутрисистемных и силы межсистемных взаимосвязей иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у больных ХОБЛ старшего возраста

Примечание:

$d = r/n$ – мощность внутрисистемных корреляционных связей (r),
через черточку – число внутрисистемных связей (n);
 $R = r/n$ – сила межсистемных корреляционных связей (r),
через черточку – число межсистемных связей (n).

Число межсистемных связей у больных ХОБЛ старшего возраста увеличилось на 88,8 %, их сила уменьшилась на 30,76 % по отношению к показателям группы условно здоровых лиц (значения показателя R). Число связей в системе ПОЛ–АОЗ уменьшилось на 20 %, их мощность – на 28,9 %

(значения показателя d). Число связей в иммунной системе увеличилось на 10,51 % при снижении их мощности на 20,63 % (значения показателя d).

Характеристика направленности и уровня силы взаимосвязей иммунной и ПОЛ–АОЗ систем представлена в таблице 27.

Таблица 27

Характеристика системных взаимосвязей иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у больных ХОБЛ старшего возраста

вид взаимосвязей	уровень связи	контроль (n = 58)			больные ХОБЛ (n = 59)		
		N	N (+)	N (-)	N	N (+)	N (-)
внутрисистемные взаимосвязи (система ПОЛ–АОЗ)	сильный	2	2	0	1	0	1
	средний	3	3	0	1	1	0
	слабый	0	0	0	2	1	1
	всего	5	5	0	4	2	2
внутрисистемные взаимосвязи (иммунная система)	сильный	13	7	6	5	0	5
	средний	19	7	12	14	6	8
	слабый	5	4	1	22	12	10
	всего	37	18	19	41	18	23
межсистемные взаимосвязи (ПОЛ–АОЗ/ иммунная система)	сильный	5	1	4	0	0	0
	средний	8	2	6	8	5	3
	слабый	5	1	4	26	15	11
	всего	18	4	14	34	20	14
общее количество межсистемных и внутрисистемных взаимосвязей	сильный	20	10	10	6	0	3
	средний	30	12	18	23	12	11
	слабый	10	5	5	50	28	22
	всего	60	27	33	79	40	36

Примечание: N – число связей; N (+) – число прямых корреляционных связей, N (-) – число обратных корреляционных связей.

Большинство межсистемных связей в группе больных ХОБЛ были прямыми (58,8 %) в отличие от группы контроля, где преобладали обратные связи (77,7 %). Большинство межсистемных связей стали слабыми (76,47 %), в отличие от группы контроля, где преобладали связи средней силы (44,4 %).

Связи в системе ПОЛ–АОЗ в 50 % случаев имели прямую направленность, 50 % из них стали слабыми, в то время как в группе контроля все связи были прямыми (100 %), большинство имели среднюю силу (60 %).

Направленность связей в иммунной системе у больных ХОБЛ не изменилась (56 % связей – обратные); большинство связей были слабыми (53,6 %), в то время как в группе контроля преобладали связи средней силы (44,4 %).

Общее число межсистемных и внутрисистемных взаимосвязей в группе больных ХОБЛ увеличилось на 31,6 %, стали преобладать прямые (50,6 %) и слабые связи (63,2 %), в то время как в контрольной группе доминировали связи обратной направленности (55 %), средней силы и сильные связи (83,3 %).

Нарушение структурной гармонии внутренней среды организма, обеспечивающейся скоординированным взаимодействием систем, ответственных за поддержание гомеостаза, приводит к срыву адаптационных механизмов и развитию патологических изменений. Течение ХОБЛ сопровождалось ростом общего числа корреляций и числа меж- и внутрисистемных связей систем иммунитета и ПОЛ-АОЗ. Изменения в меж- и внутрисистемных взаимоотношениях изучаемых систем у больных ХОБЛ свидетельствуют о развитии процессов, направленных на стабилизацию функционального равновесия между ними в условиях патологии. Рост общего числа связей и числа межсистемных связей при падении их силы подтверждает дезинтеграцию систем. Мощность внутрисистемных связей у больных ХОБЛ также снижалась, при этом рост числа связей в иммунной системе указывает на увеличение ее значимости в механизме развития хронического воспаления, в сравнении с системой ПОЛ-АОЗ, где количество взаимосвязей снижалось. Посредством применения канонического анализа установлена прямая, сильная взаимосвязь между изучаемыми гомеостатическими системами ($r = 0,99$, $p = 0,009$).

Для оценки структуры межсистемных взаимодействий был применен метод корреляционных плеяд Терентьева (1975) (табл. 28).

Таблица 28

Характеристика корреляционных плеяд у больных ХОБЛ старшего возраста

лица старших возрастных групп	число плеяд	характеристика плеяд ($p < 0,05$)			
		мощность (G)	относительная мощность (G/k)	крепость (D)	предиктор
контроль (n = 58)	1 плеяда	11	0,34	0,58	CD ₄ +/CD ₈ +
	2 плеяда	4	0,12	0,77	ГЛ
	3 плеяда	4	0,12	0,66	ФАН
больные ХОБЛ (n = 59)	1 плеяда	26	0,81	0,45	МДА

В группе больных ХОБЛ старшего возраста была сформирована одна плеяда повышенной мощности ($G = 26$, $G/k = 0,81$) в сравнении с контролем ($G = 11$, $G/k = 0,34$; $G = 4$; $G/k = 0,12$; $G = 4$; $G/k = 0,12$), сниженной крепости ($D = 0,45$ и $D = 0,58$; $D = 0,77$; $D = 0,66$ соответственно) при появлении нового предиктора (МДА), что указывало на перенапряжение механизмов, участвующих в регуляции функционального равновесия между гомеостатическими системами стареющего организма.

Графическая интерпретация плеяды представлена на рисунке 16.

плеяда $G - 26$; $G/k - 0,81$; $D - 0,45$

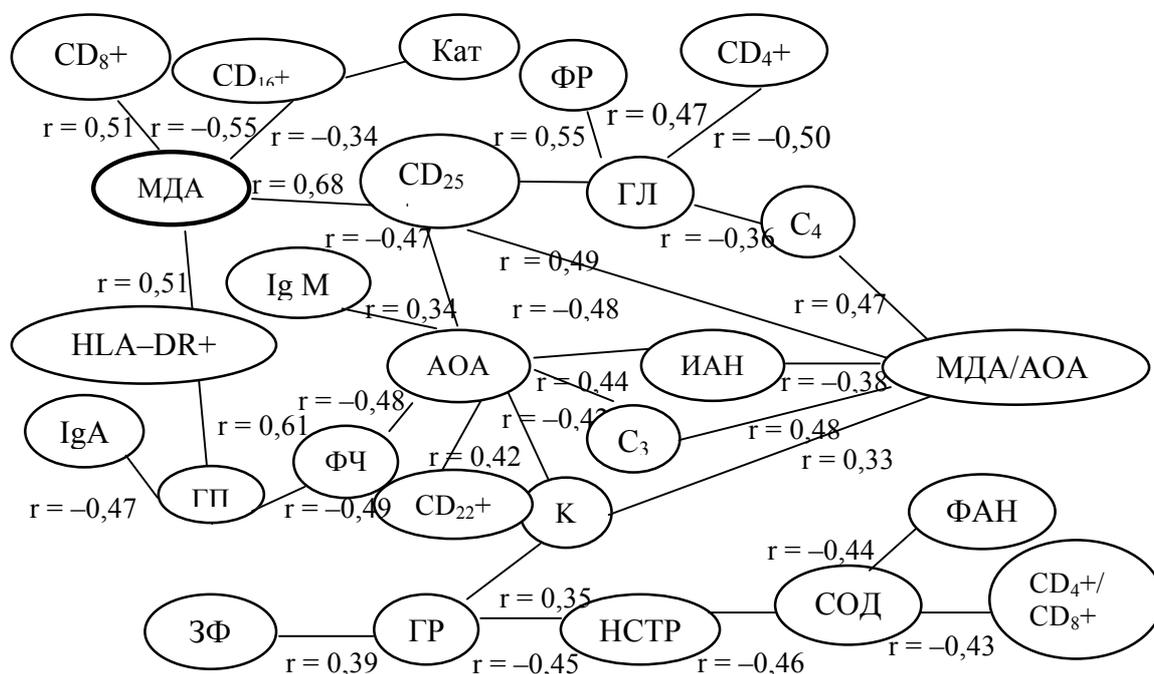


Рис. 16. Корреляционная плеяда иммунометаболических параметров у больных ХОБЛ старшего возраста

Примечание: кружками обозначены участники плеяды, кружки с границей, выделенной жирным, соответствуют предиктору плеяды, цифрами рядом с линиями обозначены уровни r (коэффициенты корреляции).

Предиктором плеяды выступал уровень МДА, который образовал самую высокую связь в плеяде с уровнем клеток с рецепторами к CD_{25}^+ ($r = 0,68$), характеризующих раннюю стадию активации клеток иммунной системы и указывающих на наличие активного воспалительного процесса в бронхолегочной системе, несмотря на клиническую ремиссию заболевания. Взаимосвязи предиктора с маркером поздней стадии активации клеток иммунной системы $HLA-DR^+$ ($r = 0,51$), уровнем CD_8^+ лимфоцитов ($r = 0,51$) и

CD₁₆⁺ клеток ($r = -0,55$) подтверждало взаимосвязь между дисбалансом в системе липопероксидации и высоким содержанием и длительной персистенцией антигенов микроорганизмов. Показатель CD₂₅⁺ взаимодействовал с основными параметрами системы ПОЛ–АОЗ: АОА ($r = -0,47$), МДА/АОА ($r = 0,49$) и ГЛ ($r = 0,55$), что также свидетельствовало о взаимосвязи между высокой антигенной нагрузкой и имеющимся дисбалансом в системе липопероксидации. Наибольшее количество корреляций в плеаде установлено с участием показателя АОА и параметрами системы иммунитета: Ig класса М ($r = 0,34$), CD₂₂⁺ ($r = 0,42$), ФЧ ($r = -0,48$), К ($r = -0,42$), С₃ ($r = 0,44$), ИАНР ($r = -0,48$). Данные взаимосвязи указывали на дисбаланс гуморального звена иммунной системы, угнетение системы неспецифической резистентности и ее резервных параметров, что в условиях нарушения функционирования системы АОЗ обуславливает снижение скорости элиминации длительно персистирующей инфекции и способствует хронизации патологического процесса. СОД – основной компонент ферментативного звена системы АОЗ – коррелировал через обратные связи с иммунорегуляторным индексом, системой неспецифической резистентности и ее резервным параметром: CD₄⁺/CD₈⁺ ($r = -0,43$), ФАН ($r = -0,44$), НСТР ($r = -0,46$). ГЛ взаимодействовал с CD₄⁺ ($r = -0,50$), ФР ($r = 0,47$), С₄ ($r = -0,36$). Угнетение функциональных резервов клеток моноцитарно–макрофагальной системы и дисбаланс основных субпопуляций Т–лимфоцитов в сочетании с дисбалансом ферментативного звена системы АОЗ способствуют хроническому течению воспалительного процесса в бронхолегочной системе больных ХОБЛ старшего возраста.

Результаты проведенных исследований показали, что хронизация воспаления у больных ХОБЛ обусловлена дезинтеграцией взаимоотношений между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами. Патогенетической основой персистенции и хронизации инфекции у больных старшего возраста является высокая антигенная нагрузка, поддерживаемая дисбалансом в системе липопероксидации, который в свою очередь способствует нарушению процесса элиминации длительно персистирующей инфекции в бронхолегочной системе.

Заключение

У больных ХОБЛ старшего возраста баланс системы ПОЛ–АОЗ смещен в сторону окислительных процессов (повышение МДА/АОА) при альтерации ферментативного звена системы АОЗ (снижение активности ГП, СОД и Кат), что подтверждает стадию нестойкой ремиссии при высокой склонности к обострению и рецидивам заболевания. Хроническое течение заболевания ассоциируется с выявленными нарушениями иммунного ответа: снижением численности CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов и значений CD_4^+/CD_8^+ при увеличении численности CD_{16}^+ клеток, маркеров ранней и поздней стадий активации – CD_{25}^+ и HLA–DR+; угнетением значений ФАН, ЗФ, НСТР, ИАНР, ростом ИАН; повышением численности CD_{22}^+ клеток. Установлено, что хронически протекающий воспалительный процесс в бронхолегочной системе является сильным для стареющего организма неспецифическим стрессирующим воздействием, в ответ на которое адаптационные механизмы переходят на иной уровень функционирования. Преобладание физиологических адаптационных реакций над патологическими при низком уровне реактивности свидетельствует о снижении резистентности организма больных старшего возраста. Изменения в меж– и внутрисистемных взаимоотношениях изучаемых систем свидетельствуют о перенапряжении механизмов, участвующих в регуляции функционального равновесия и развитии процессов, направленных его стабилизацию. Полученные результаты позволили дополнить и уточнить патофизиологические механизмы хронического воспаления у больных ХОБЛ старшего возраста: высокая антигенная нагрузка, поддерживаемая дисбалансом в системе липопероксидации, который в свою очередь способствует нарушению процесса элиминации длительно персистирующей инфекции в бронхолегочной системе. Комплекс выявленных изменений позволяет рассматривать данный вариант нарушений как гипореактивный в сочетании с низким уровнем иммунорезистентности.

Публикации

1. Гвозденко, Т.А. Особенности иммунопатологических реакций больных старших возрастных групп при ремиссии хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких / Т.А. Гвозденко, О.Ю. Кытикова, П.В. Борщев // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12. – № 1. – С. 25.
2. Иммунологическая реактивность у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Е.М. Иванов, П.В. Борщев // Вестник НГУЭУ. – 2012. – № 4. – С. 133–138.
3. Кытикова, О.Ю. Особенности иммунного статуса и адаптивных реакций у гериатрических больных хроническим обструктивным бронхитом / О.Ю. Кытикова // Научная жизнь. – 2007. – № 1. – С. 23–26.
4. Кытикова, О.Ю. Возрастные особенности редокс–окислительного потенциала у больных с гнойно–воспалительной патологией / О.Ю. Кытикова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – № 2/1. – С. 265–266.
5. Кытикова, О.Ю. Состояние процессов перекисного окисления липидов у больных хроническим бронхитом пожилого и старческого возраста с сопутствующей кардиальной патологией / О.Ю. Кытикова // Молодой ученый. – 2010. – № 9 (20). – С. 288–289.
6. Кытикова, О.Ю. Липиды крови и процессы пероксидации больных старших возрастных групп при хронических неспецифических заболеваниях легких / О.Ю. Кытикова // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. – 2010. – № 8. – С. 108–110.
7. Кытикова, О.Ю. Характер окислительно–восстановительных процессов у больных старших возрастных групп / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, П.А. Борщев // V Всероссийская научно–практич. конф. «Фундаментальные аспекты компенсаторно–приспособительных процессов»: сб. материалов. – Новосибирск. – 2011. – С. 115–116.

3.5. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

3.5.1. Особенности функционирования систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ старших возрастных групп

Сравнительная оценка числа патологически измененных параметров систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ в группах условно здоровых лиц и больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста, представлена в таблице 29.

Таблица 29

Число патологически измененных параметров иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у здоровых и больных ХОБЛ с учетом возраста (%)

система	параметры системы	лица зрелого возраста (n=115)				лица старшего возраста (n=117)			
		контроль (n = 62)		больные ХОБЛ (n = 53)		контроль (n = 58)		больные ХОБЛ (n = 59)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПОЛ–АОЗ (N=8)	изменены	–	–	7	87,5	7	87,5	5	62,5
	снижены	–	–	5	71,4	6	85,7	4	80
	повышены	–	–	2	28,6	1	14,3	1	20
иммунная (N=24)	изменены	–	–	12	50	12	50	13	54,1
	снижены	–	–	8	66,6	7	58,3	7	53,8
	повышены	–	–	4	33,3	5	41,7	6	46,2
итого (N=32)	изменены	–	–	19	59,3	19	59,3	18	56,2
	снижены	–	–	13	68,4	13	68,4	11	61,1
	повышены	–	–	6	31,5	6	31,6	7	38,9

Примечание: N – число параметров в системе; n – число обследованных в группе.

В группе здоровых лиц старшего возраста, относительно группы лиц зрелого, были изменены 59,3 % параметров (68,4 % снижены): в системе ПОЛ–АОЗ – 87,5 % (85,7 % снижены), в иммунной – 50 % (58,3 % снижены). Иммунобиохимический статус больных зрелого и старшего возраста характеризовался изменением большей половины параметров (59,3 % и 56,2 % соответственно) при снижении большинства из них (68,4 % и 61,6 %). У больных зрелого возраста в системе ПОЛ–АОЗ были изменены 87,5 % параметров (71,4 % снижены), в иммунной – 50 % (66,6 % снижены); у больных старшего возраста в системе ПОЛ–АОЗ были изменены 62,5 % параметров (80

% снижены), в иммунной – 54,1 % (53,8 % снижены). Таким образом установлено, что большая половина параметров иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у больных ХОБЛ была изменена (большинство снижены), что свидетельствовало об отсутствии иммунометаболической ремиссии заболевания. Общее число измененных параметров не изменялось с возрастом больных и было выше в системе ПОЛ–АОЗ, чем в иммунной системе. При старении и в группах больных увеличивалось общее число измененных параметров изучаемых систем, большинство из которых были снижены. Число измененных и количество сниженных параметров в системе иммунитета не имело значимых различий между возрастными группами больных ХОБЛ и здоровыми лицами старшего возраста. Число измененных параметров в системе ПОЛ–АОЗ снижалось с возрастом больных ХОБЛ.

Сравнительная характеристика параметров системы ПОЛ–АОЗ у пациентов зрелого и старшего возраста представлена на рисунке 17.

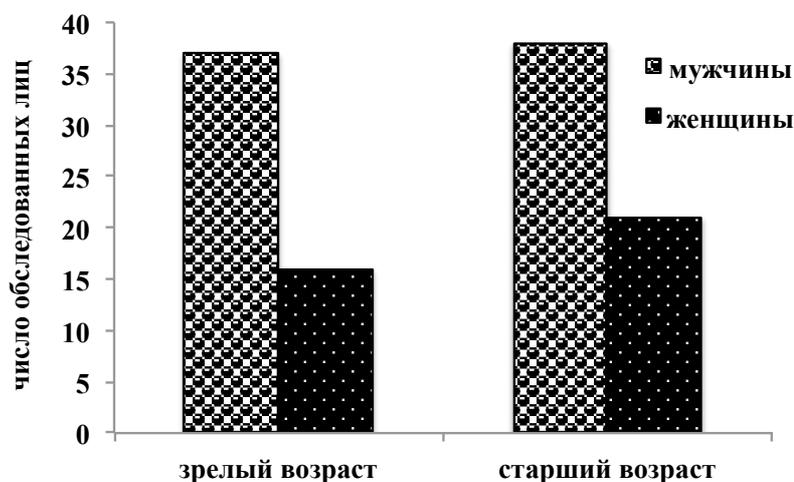


Рис. 17. Характеристика параметров системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста

Примечание: графические обозначения на диаграмме: ломаная линия серого цвета – больные ХОБЛ зрелого возраста; ломаная линия черного цвета – больные ХОБЛ старшего возраста; пунктирная линия черного цвета – контрольная группа. Все значения рассчитывались относительно показателей здоровых лиц (контроль), принятых за 100%.

У больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста выявлено смещение баланса системы липопероксидации в сторону окислительных процессов, что позволило подтвердить современные взгляды на важную роль окислительного стресса в патогенезе ХОБЛ (Кубышева, Постникова, 2007; Чучалин, 2008;

Визель и др., 2015; Kirkham, Barnes, 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013) и его наличии при стабильном течении заболевания (Иванов, 2001). В то же время, в наших исследованиях установлены различия в уровне пероксидации между больными ХОБЛ зрелого и старшего возраста: повышенный уровень пероксидации в зрелом возрасте (повышение МДА и МДА/АОА) и умеренно-повышенный – в старшем (нормальный уровень МДА, повышение МДА/АОА). Уровень МДА у больных зрелого возраста превышал аналогичный показатель у больных старшего возраста на 46,19 % ($p < 0,001$), что отразилось на повышении МДА/АОА на 82,2 % ($p < 0,001$). У больных зрелого и старшего возраста, в сравнении с контролем, выявлено угнетение АОА, снижение активности ГП и СОД. Степень выраженности данных изменений не имела значимых различий между возрастными группами. В наибольшей степени у больных зрелого и старшего возраста изменения затрагивали активность ГП ($p < 0,05$). Функционирование системы АОЗ в зрелом возрасте больных, в сравнении со старшим, характеризовалось более выраженным снижением активности ГР на 21,35 % ($p < 0,05$) при повышении уровня ГЛ на 11,58 % ($p < 0,05$).

Сравнительная характеристика параметров иммунной системы у пациентов зрелого и старшего возраста представлена на рисунке 18.

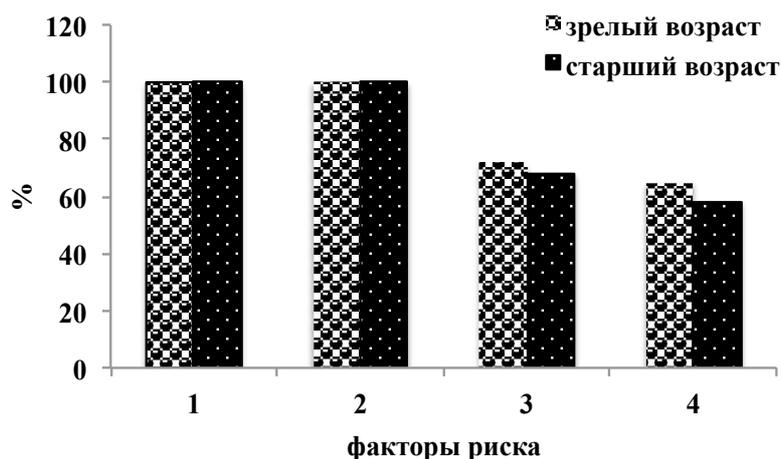


Рис. 18. Характеристика параметров иммунной системы у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста

Примечание: графические обозначения на диаграмме: ломаная линия серого цвета – больные ХОБЛ зрелого возраста; ломаная линия черного цвета – больные ХОБЛ старшего возраста; пунктирная линия черного цвета – контрольная группа. Все значения рассчитывались относительно показателей здоровых лиц (контроль), принятых за 100%.

Во всех возрастных группах больных ХОБЛ установлено снижение численности CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов и значений иммунорегуляторного индекса CD_4^+/CD_8^+ , повышение клеток с маркерами активации CD_{25}^+ и HLA-DR+, уровня CD_{22}^+ клеток, снижение значений ФАН, функционально-метаболических резервов нейтрофилов (НСТР, ИАНР) при увеличении их бактерицидной активности (ИАН). Выявленное в наших исследованиях снижение общего пула Т-лимфоцитов и снижение значений CD_4^+/CD_8^+ при ХОБЛ согласуется с другими данными (Кубышева, Постникова, 2007; Miller, 2005; Phenotypic characterisation of..., 2008; Sharma et al., 2009). Отсутствие изменений численности CD_8^+ лимфоцитов при ранней стадии стабильной ХОБЛ, выявленное в наших исследованиях, согласуется с результатами других авторов (Участие растворимых молекул..., 2010; К вопросу о системном..., 2016). Мы не подтвердили существующие данные об отсутствии изменения уровня CD_4^+ лимфоцитов (Участие растворимых молекул..., 2010) или повышении числа CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов при ХОБЛ (Косарев, Бабанов, 2010; Miller, 2005). Выявленное нами увеличение количества Т-клеток с рецепторами к CD_{25}^+ и HLA-DR+ согласуется с данными других исследователей, свидетельствуя об активации иммунокомпетентных клеток лимфоидного ряда и отсутствии иммунологической ремиссии заболевания (Кубышева, Постникова, 2007; Участие растворимых молекул..., 2010). Установленная в наших исследованиях повышенная активация CD_{22}^+ клеток являлась отражением антигенной стимуляции хронического воспаления. Снижение значений ФАН указывало на важную роль фагоцитарных нарушений в патогенезе ХОБЛ. Неполноценность ответа фагоцитирующих нейтрофилов подтверждалась истощением резервных кислородзависимых механизмов бактерицидности нейтрофильных гранулоцитов при увеличении их бактерицидной активности.

Для больных зрелого возраста, наряду с общими для всех возрастных групп больных ХОБЛ, изменениями функционирования иммунной системы, было характерно дополнительное изменение ряда параметров: снижение значений СП, повышение содержания Ig класса М. Снижение продукции

одного или нескольких классов иммуноглобулинов при ХОБЛ отмечено и в работах других авторов (Косарев, Бабанов, 2010). В старшем возрасте больных, наряду с общими для всех возрастных групп изменениями функционирования иммунной системы, было установлено дополнительное изменение ряда параметров: повышение численности CD_{16}^+ клеток, снижение параметра ЗФ относительно контроля. Выявленное в нашем исследовании увеличение численности CD_{16}^+ клеток только у больных старшего возраста могло быть обусловлено персистирующей вирусной инфекцией при старении. Однако, ряд авторов отмечает увеличение численности CD_{16}^+ клеток, наряду с повышением числа CD_{25}^+ и HLA-DR+ клеток как у больных зрелого, так и старшего возраста (Кубышева, Постникова, 2007; Косарев, Бабанов, 2010; Участие растворимых молекул..., 2010). Дополнительное снижение параметра ЗФ свидетельствовало о незавершенности и неэффективности фагоцитарного процесса.

У больных ХОБЛ старшего возраста, в сравнении с пациентами зрелого возраста, при общих изменениях ряда показателей иммунной системы, нарушения были менее выражены для значений CD_8^+ лимфоцитов (на 11,80 %, $p < 0,05$), CD_{25}^+ клеток (на 24,11 %, $p < 0,05$), параметра НСТР (на 21,16 %, $p < 0,05$), ИАНР (на 14,8 %, $p < 0,05$) и ИАН (на 49 %, $p < 0,01$). Различия в значениях показателей между возрастными группами больных отразились на разнице значений для ФР (на 11,48 %, $p < 0,05$), ЗФ (на 22 %, $p < 0,05$), ФЧР (на 16,2 %, $p < 0,05$), содержания Ig класса G (на 25,24 %, $p < 0,05$) и содержания Ig класса A (на 10,71 %, $p < 0,05$), СП (на 10,05 %, $p < 0,05$), НСТ (на 16,2 %, $p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлены особенности функционирования систем иммунитета и ПОЛ-АОЗ между больными зрелого и старшего возраста.

Результатами современных научных исследований продемонстрировано, что изменения иммунометаболических систем при старении во многом аналогичны изменениям при хронической воспалительной патологии, в частности, ХОБЛ (Bostock et al., 2009; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Can we delay..., 2013; MacNee et al., 2014). В настоящее время с позиций развития хронического

воспаления рассматривают процесс старения (Finch, Crimmins, 2004; Inflammatory networks in ageing..., 2007; Molecular inflammation: underpinnings..., 2009; The molecular inflammatory..., 2009; Jylhävä, Hurme, 2010; Geroscience: Linking Aging..., 2014; Navarrete-Reyes, Montaca-Alvarez, 2009; Salvoli et al., 2013) и ХОБЛ (Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Fischer et al., 2011; COPD: a multifactorial systemic..., 2011). Для детализации общих механизмов патогенеза ХОБЛ и старения в наших исследованиях были изучены параметры системы ПОЛ–АОЗ у больных зрелого и старшего возраста и здоровых лиц старшего возраста в сравнительном аспекте (рис. 19).

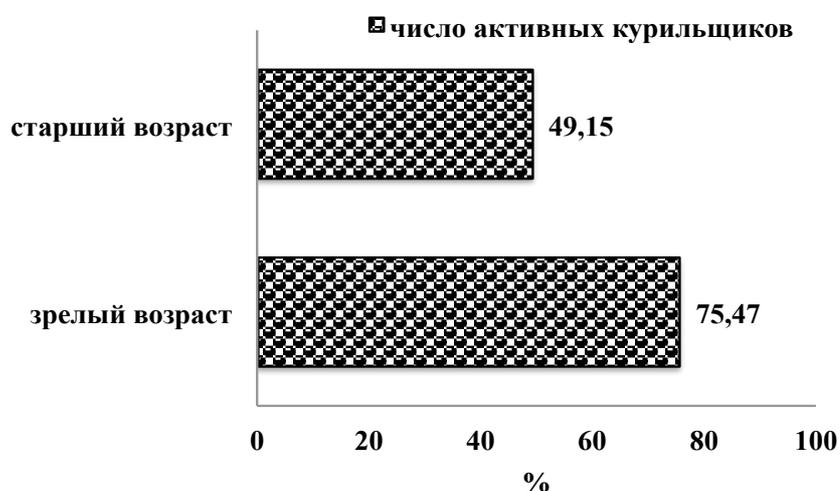


Рис. 19. Характеристика параметров системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ и здоровых лиц старшего возраста

Примечание: графические обозначения на диаграмме: ломаная линия серого цвета – больные ХОБЛ зрелого возраста; ломаная линия черного цвета – больные ХОБЛ старшего возраста; пунктирная линия черного цвета – здоровые лица старшего возраста. Все значения рассчитывались относительно показателей здоровых лиц (контроль), принятых за 100%.

В старшем возрасте здоровых лиц и у больных ХОБЛ зрелого возраста однотипные нарушения функционирования системы ПОЛ–АОЗ затрагивали 62,5 % показателей (МДА, АОА, МДА/АОА, ГП, СОД); в старшем возрасте условно здоровых и больных ХОБЛ однотипные изменения охватывали также 62,5 % показателей (АОА, МДА/АОА, ГП, СОД, Кат).

Для детализации общих механизмов патогенеза ХОБЛ и старения изучены параметры иммунной системы у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста и здоровых лиц старшего возраста в сравнительном аспекте (рис. 20).

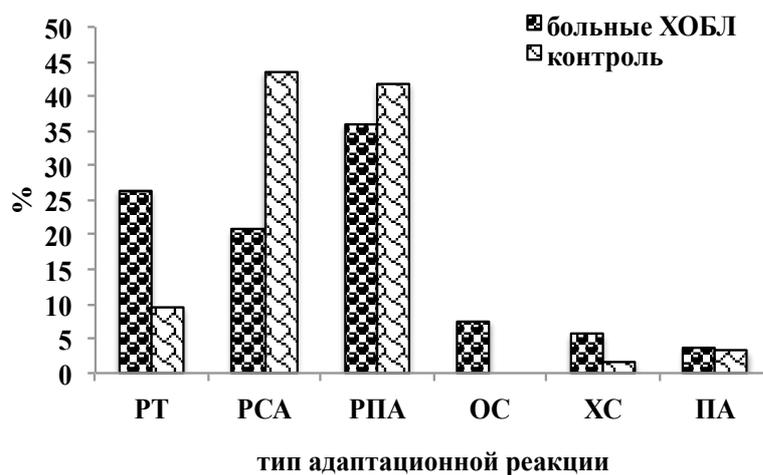


Рис. 20. Характеристика параметров иммунной системы у больных ХОБЛ и здоровых лиц старшего возраста

Примечание: графические обозначения на диаграмме: ломаная линия серого цвета – больные ХОБЛ зрелого возраста; ломаная линия черного цвета – больные ХОБЛ старшего возраста; пунктирная линия черного цвета – здоровые лица старшего возраста. Все значения рассчитывались относительно показателей здоровых лиц (контроль), принятых за 100%.

У больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста установлены общие, с условно здоровыми лицами старшего возраста, нарушения функционирования иммунной системы, касающиеся фагоцитарно-клеточного звена и затрагивающие 50 % измененных параметров (CD_3^+ , CD_{25}^+ , HLA-DR+, НСТР, ИАНР) при увеличении численности клеток CD_{16}^+ с возрастом условно здоровых и больных ХОБЛ (54,5 % измененных параметров). Таким образом установлено, что в старшем возрасте условно здоровых лиц и у больных зрелого и старшего возраста одностипные нарушения функционирования иммунометаболических систем затрагивали значительное число параметров. Сходная направленность выявленных изменений и отсутствие выраженных различий между условно здоровыми лицами старшего возраста и больными с ХОБЛ стабильного течения подтверждают взгляды на общность патогенетических механизмов ХОБЛ и старения (Bostock et al., 2009; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Can we delay..., 2013; MacNee et al., 2014).

Сравнительная характеристика типов адаптационных реакций и уровней реактивности у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста, отражающих состояние адаптационных процессов, отражена в таблице 30.

**Адаптационные реакции и уровни реактивности
у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста**

адаптационные реакции/ уровень реактивности	лица зрелого возраста (n=115)				лица старшего возраста (n=117)			
	контроль (n=62)		больные ХОБЛ (n=53)		контроль (n=58)		больные ХОБЛ (n=59)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РТ	6	9,6	14	26,41	7	12	13	22
РСА	27	43,5	11	20,75	14	24,1	13	22
РПА	26	41,9	19	35,84	23	39,6	16	27,11•
ОС	–	–	4	7,54	4	6,8	6	10,16•
ХС	1	1,6	3	5,66	6	10,3	6	10,16•
ПА	2	3,2	2	3,77	4	6,8	5	8,47•
I	49	79	18	33,96	20	34,4	11	18,64•
II	4	6,4	9	16,98	8	13,7	8	13,55
III	9	14,5	26	49	30	51,7	40	67,79•

Примечание: I – сочетание физиологических АР с высоким и средним уровнем реактивности; II – сочетание патологических АР с высоким и средним уровнем реактивности; III – сочетание физиологических и патологических АР с низким и очень низким уровнем реактивности; статистическая значимость показателей при сравнении между возрастными группами: • – $p < 0,001$; n – количество проведенных исследований.

У больных ХОБЛ физиологические АР преобладали над патологическими при уменьшении их числа с возрастом (83 % против 76,27 %, $\chi^2 = 33,35$, $p < 0,001$). В старшем возрасте больных в структуре физиологических АР уменьшалось число РПА (35,84 % против 27,11 %, $\chi^2 = 41,01$, $p < 0,001$). Увеличивалось число патологических АР: ПА (3,77 % против 8,47 %, $\chi^2 = 19,95$, $p < 0,001$), ОС (7,54 % против 10,16 %, $\chi^2 = 33,89$, $p < 0,001$) и ХС (5,66 % против 10,16 %, $\chi^2 = 20,89$, $p < 0,001$). Увеличение с возрастом больных числа физиологических и патологических АР в сочетании с низким и очень низким уровнем реактивности, свидетельствующих о неудовлетворительном, значительно сниженном состоянии адаптации (49 % против 67,79 %, $\chi^2 = 16,58$, $p < 0,001$) при уменьшении числа физиологических АР в сочетании с высоким и средним уровнем реактивности, свидетельствующих о хорошем и удовлетворительном состоянии адаптации (33,96 % против 18,64 %, $\chi^2 = 26,9$, $p < 0,001$), указывало на снижение резистентности стареющего организма. Аналогичная закономерность прослеживалась и для условно здоровых лиц.

3.5.2. Особенности интегративных взаимоотношений между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами у больных ХОБЛ старших возрастных групп

Характеристика числа, направленности, мощности внутрисистемных и силы межсистемных связей у больных ХОБЛ отражена в таблице 31.

Таблица 31

Характеристика системных взаимосвязей иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста

вид связей	показатель	лица зрелого возраста (n=115)		лица старшего возраста (n=117)	
		контроль (n=62)	больные ХОБЛ (n=53)	контроль (n=58)	больные ХОБЛ (n=59)
внутри- системные связи (система ПОЛ–АОЗ)	N	5	15	5	4
	N (+)	4	10	5	2
	N (-)	1	5	0	2
	N (сильные)	1	1	2	1
	N (средние)	1	8	3	1
	N (слабые)	3	6	0	2
	d	0,53	0,57	0,76	0,54
внутри- системные связи (иммунная система)	N	45	45	37	41
	N (+)	21	19	18	18
	N (-)	24	26	19	23
	N (сильные)	2	4	13	0
	N (средние)	20	17	19	6
	N (слабые)	23	24	5	12
	d	0,58	0,50	0,63	0,50
меж- системные связи	N	16	23	18	34
	N (+)	8	13	4	20
	N (-)	8	10	14	14
	N (сильные)	0	0	5	0
	N (средние)	6	9	8	8
	N (слабые)	10	14	5	26
	R	0,49	0,47	0,65	0,45
общее количество меж- и внутри- системных связей	N	66	83	60	79
	N (+)	33	42	27	40
	N (-)	33	41	33	36
	N (сильные)	3	5	20	6
	N (средние)	27	34	30	23
	N (слабые)	36	44	10	50
	Σ	0,53	0,51	0,68	0,49

Примечание: N – число связей; N (+) – число прямых связей, N (-) – число обратных связей; d – мощность внутрисистемных связей (среднеарифметическая величина без учета N (+) и N (-)); R – сила межсистемных связей (среднеарифметическая величина без учета N (+) и N (-)); Σ – сила меж- и внутрисистемных связей (среднеарифметическая величина без учета N (+) и N (-)).

Число межсистемных связей связей возрастало, а их сила снижалась как у больных ХОБЛ зрелого, так и старшего возраста. Выраженность данных изменений увеличивалась с возрастом больных (88,8 % против 53,3 % для числа связей), (30,76 % против 4,0 % для силы связей). Большинство межсистемных связей у больных зрелого и старшего возраста были прямыми и слабыми; слабых связей было больше в старшем возрасте (76,47 % против 60,86 %).

В ПОЛ–АОЗ системе больных зрелого возраста существенно возрастало число взаимосвязей (на 300 %) и их мощность (на 7,5 %), в то время как у больных старшего возраста число связей и их мощность уменьшались на 20 % и 28,9 % соответственно. Большинство связей в ПОЛ–АОЗ системе у больных зрелого и старшего возраста были прямыми и имели среднюю силу; прямых связей было больше в группе больных зрелого возраста (66,6 % против 50 %).

Между возрастными группами больных значимых различий в изменении числа и степени снижения мощности связей в иммунной системе не установлено; у больных обеих групп преобладали обратные и слабые связи.

Общее число межсистемных и внутрисистемных взаимосвязей возрастало как в группе больных зрелого, так и старшего возраста при количественном преобладании прямых и слабых взаимосвязей. Число слабых взаимосвязей было выше в группе больных старшего возраста (63,2 % против 53 %).

Способность здорового организма к адаптации обусловлена возможностью перестройки его гомеостатических систем за счет достаточного числа степеней свободы между их составляющими (небольшим числом межсистемных связей). Развитие ХОБЛ сопровождалось утратой степеней свободы за счет увеличения числа межсистемных связей при снижении их силы, что в сочетании с уменьшением мощности каждой из систем с возрастом больных указывало на экономичность их функционирования, снижение пластичности и, соответственно, способности к адаптационной реорганизации систем стареющего организма в условиях патологии. Рост числа и мощности связей системы ПОЛ–АОЗ в зрелом возрасте больных указывал на увеличение ее значимости в поддержании гомеостаза организма при ХОБЛ. В результате

проведенных исследований установлено, что изменения числа, направленности и силы межсистемных связей у больных ХОБЛ были однотипны, но их выраженность увеличивалась с возрастом. Изменения числа, направленности и мощности связей в системе иммунитета не имели значимых различий между возрастными группами. В системе ПОЛ–АОЗ у больных зрелого возраста возрастало число и мощность связей, в то время как у больных старшего возраста данные показатели уменьшались; направленность связей системы не имела значимых различий между группами. С возрастом здоровых лиц число связей в иммунной системе снижалось и не изменялось в системе ПОЛ–АОЗ, сила связей в системах увеличивалась. При старении создавались аналогичные предпосылки для развития нарушений функционирования изучаемых систем (увеличение числа межсистемных связей), что указывало на увеличение риска развития хронических воспалительных заболеваний с возрастом.

Интерпретация плеяд Терентьева позволила детализировать ключевые факторы патогенеза хронического воспаления у больных ХОБЛ (табл. 32).

Таблица 32

Характеристика корреляционных плеяд у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста

возрастные группы	число плеяд	характеристика плеяд ($p < 0,05$)				
		G	G/k	D	предиктор	участники плеяды
зрелый возраст контроль (n=62)	1	11	0,34	0,50	ГЛ	CD ₄ ⁺ , CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ , К (C ₃ /C ₄), C ₃ , ФЧ, НСТР, ИАН; ГП, МДА, СОД
зрелый возраст больные ХОБЛ (n=53)	1	19	0,59	0,54	МДА/АОА	CD ₃ ⁺ , CD ₄ ⁺ , CD ₈ ⁺ , CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ , HLA–DR ⁺ , CD ₁₆ ⁺ , К (C ₃ /C ₄), C ₃ , Ig G, СП, ФАН, ФЧ, НСТР; ГР, ГЛ, ГП, Кат, СОД
старший возраст контроль (n=58)	1	11	0,34	0,58	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	CD ₈ ⁺ , CD ₁₆ ⁺ , HLA–DR ⁺ , C ₃ , C ₄ , ЗФ; СОД, МДА, МДА/АОА, Кат
	2	4	0,12	0,77	ГЛ	ИАНР, ФР, СП
	3	4	0,12	0,66	ФАН	ГП, ГР, Ig G
старший возраст больные ХОБЛ (n=59)	1	26	0,81	0,45	МДА	CD ₄ ⁺ , CD ₈ ⁺ , CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ , CD ₁₆ ⁺ , CD ₂₅ ⁺ , HLA–DR ⁺ , CD ₂₂ ⁺ , Ig M, Ig A, К (C ₃ /C ₄), C ₃ , C ₄ , ФАН, ФР, ФЧ, ЗФ, ИАНР, НСТР; МДА/АОА, АОА, Кат, ГЛ, ГП, ГР, СОД

Примечание: G – мощность плеяды; G/k – относительная мощность плеяды; D – крепость плеяды.

У здоровых лиц зрелого и старшего возраста в состав плейд входили параметры иммунной системы (63,7 % и 63,2 %), преимущественно из числа показателей фагоцитарного звена (42,8 % и 45,4 %). Из числа параметров системы ПОЛ–АОЗ, участвующих в формировании плейд (36,3 % и 36,8 % соответственно зрелому и старшему возрасту), преобладали показатели системы АОЗ (75 % и 71,43 %). Данная система играла основную роль в формировании межсистемных взаимодействий (ГЛ – предиктор плейд) при привлечении иммунной системы с возрастом (ФАН, CD₄⁺/CD₈⁺). Самые высокие связи в плейде группы зрелого возраста образованы с участием параметров системы АОЗ и гуморального иммунитета (ГЛ, К (C₃/C₄)), в старшей группе – параметров системы АОЗ и фагоцитарно-клеточного звена (ГЛ, ГП, СОД, CD₄⁺/CD₈⁺, ИАНР, ФАН). У больных ХОБЛ увеличивалась мощность плейд, наиболее значительно – с возрастом. Крепость плейд увеличивалась в зрелом и снижалась в старшем возрасте. В формировании плейд участвовало большее число параметров иммунной системы (68,5 % – в зрелом и 69,3 % – в старшем возрасте) при преимущественном вовлечении показателей клеточного звена в зрелом возрасте (46,15 %) и равнозначном участии трех звеньев иммунной системы – в старшем. Из числа параметров системы ПОЛ–АОЗ, участвующих в формировании плейд (31,5 % и 30,7 % соответственно зрелому и старшему возрасту), преобладали показатели системы АОЗ (83,4 % и 62,5 %). Основную роль в формировании межсистемных взаимодействий в группе зрелого и старшего возраста играла система ПОЛ–АОЗ (предикторы плейд: МДА/АОА и МДА). Самая высокая связь в плейде у больных зрелого возраста образована с участием параметров системы ПОЛ и фагоцитарного звена иммунитета (МДА/АОА, СП), у больных старшего возраста – системы ПОЛ и клеточного иммунитета (МДА, CD₂₅⁺). Ключевым фактором патогенеза хронического воспаления у больных зрелого возраста является нарушение динамики фагоцитарного процесса в результате токсического действия продуктов ПОЛ; старшего возраста – высокая антигенная нагрузка, поддерживаемая дисбалансом системы липопероксидации.

3.5.3. Окислительное повреждение ДНК у лиц старших возрастных групп

В результате проведенных исследований установлено, что общие механизмы патогенеза ХОБЛ и старения обусловлены развитием вялотекущего хронического воспаления в результате нарушения функционирования и дезинтеграции внутри- и межсистемной кооперации иммунной и ПОЛ-АОЗ систем при ведущей роли прооксидантно-антиоксидантных процессов. Коррекция взаимосвязанных нарушений функционирования окислительно-восстановительных систем адаптации и иммунологической реактивности при старении и ХОБЛ возможна через влияние на процессы ПОЛ-АОЗ, в условиях дезинтеграции которых может возрастать уровень окислительного повреждения биомолекул, в частности ДНК, опосредующих развитие заболеваний, ассоциированных с возрастом (Oxidative stress, inflamm-aging..., 2011; Bauer, Fuente, 2016). Результаты изучения уровня окислительного повреждения ДНК (8-ОНдГ) у лиц зрелого и старшего возраста представлены в таблице 33.

Таблица 33

Динамика уровня 8-ОНдГ у лиц зрелого и старшего возраста

показатель	зрелый возраст (n=115)		старший возраст (n=117)	
	контроль (n=62)	больные (n=53)	контроль (n=58)	больные (n=59)
8-ОНдГ (нг/мл)	7,05±1,02	12,26±0,33***	9,16±1,65	16,08±0,29***

Примечание: •-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 – статистическая значимость показателей при сравнении с контролем; n – число обследованных в группе.

Уровень 8-ОНдГ у больных ХОБЛ относительно здоровых лиц сходного возрастного диапазона был выше на 73,9 % в группе пациентов зрелого (p<0,001) и на 75,5 % – старшего возраста (p<0,001). Уровень 8-ОНдГ в старшем возрасте больных был выше, чем в зрелом на 31 % (p<0,05), что может быть обусловлено исходно высоким уровнем накопления продуктов окислительного повреждения биомолекул у лиц старшего возраста, так как уровень 8-ОНдГ увеличивался на 29,9 % (p<0,05) и при старении. Полученные

данные свидетельствуют об увеличении уровня 8–ОНdG при старении и ХОБЛ (что согласуется с результатами Tzortzaki et al., 2012; DNA damage due to..., 2012; The role of DNA damage..., 2013; Lagouge, Larsson, 2013; Vijg, Sun, 2013; Vermeij, 2016; Pathophysiology of bronchoconstriction..., 2016); в наибольшей степени данный эффект проявлялся в группе больных ХОБЛ старшего возраста.

Для оценки структуры взаимодействий между параметрами систем, включенных в исследование, был применен метод плеяд Терентьева (1959).

Оценка взаимоотношений между параметрами системы ПОЛ–АОЗ и маркером 8–ОНdG позволила установить наличие плеяд с предиктором МДА/АОА в группах здоровых и больных зрелого и старшего возраста.

В группе здоровых лиц зрелого возраста прямые связи между маркером 8–ОНdG и параметрами системы ПОЛ–АОЗ указывали на зависимость его уровня от состояния процессов липопероксидации (рис. 21).

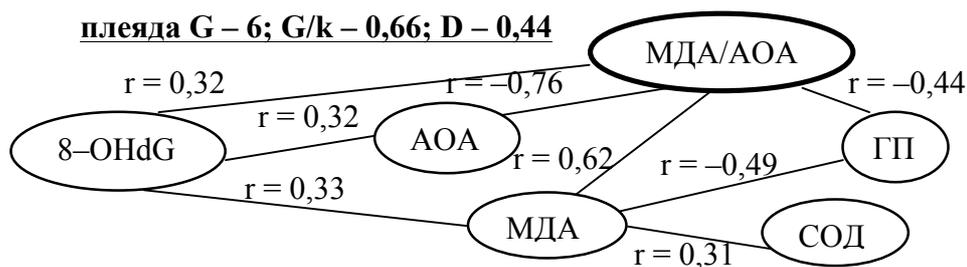


Рис. 21. Корреляционная плеяда у здоровых лиц зрелого возраста

Примечание: кружками обозначены участники плеяд, кружки с границей, выделенной жирным, соответствуют предикторам плеяд, цифрами рядом с линиями обозначены уровни r (коэффициенты корреляции).

В группе больных ХОБЛ зрелого возраста связи сформированной плеяды объясняли повышение уровня окислительного повреждения ДНК в условиях активации процессов ПОЛ и угнетении АОА (рис. 22).

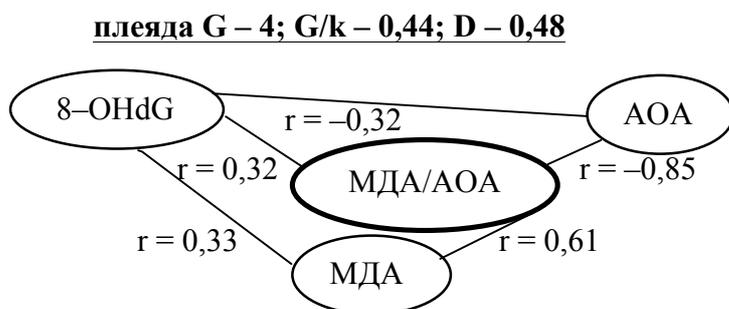


Рис. 22. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста

Примечание: см. рис. 21.

В группе здоровых лиц старшего возраста связи плеяды характеризовали повышение уровня окислительного повреждения ДНК в условиях дисбаланса процессов липопероксидации (рис. 23).

плеяда G – 3; G/k – 0,33; D – 0,50



Рис. 23. Корреляционная плеяда у здоровых лиц старшего возраста

Примечание: см. рис. 21.

В группе больных старшего возраста связи плеяды объясняли повышение уровня окислительного повреждения ДНК при угнетении АОА (рис. 24).

плеяда G – 4; G/k – 0,44; D – 0,55

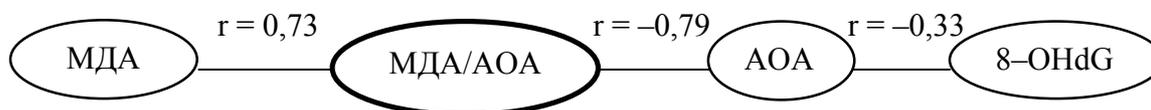


Рис. 24. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста

Примечание: см. рис. 21.

С возрастом здоровых лиц и у больных зрелого возраста уменьшалась мощность сформированных плеяд (на 50 % и 33,3 % соответственно), у больных старшего возраста – увеличивалась (на 33,3 %). Показатель внутривидовой крепости возрастал с возрастом здоровых (на 13,6 %) и больных (на 14,5 %). Оценка характера связей плеяд показала, что увеличение уровня окислительного повреждения ДНК у больных ХОБЛ обусловлено развитием дисбаланса в системе липопероксидации: в старшем возрасте преимущественно за счет нарушений функционирования системы АОА; в зрелом – в результате токсического действия продуктов ПОЛ. Нестабильность генома при старении и ХОБЛ отражает ранее не изученные закономерности патогенеза хронического воспаления, развиваясь на фоне нарушений функционирования и взаимоотношений систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ. У больных ХОБЛ повреждение ДНК имеет различную степень выраженности и опосредовано нарушением баланса системы ПОЛ–АОЗ, что может быть положено в основу разработки условий его биоокислительной регуляции (*in vitro* и *in vivo*) для уменьшения выраженности цитогенетических нарушений.

Заключение

В проведенных исследованиях установлены нарушения функционирования иммунной и ПОЛ–АОЗ систем при физиологическом старении и развитии ХОБЛ, свидетельствующие о наличии вялотекущего воспаления и адаптационной стратегии организма к сохранению гомеостатического равновесия посредством активного привлечения ПОЛ–АОЗ системы в формирование межсистемных интеграций. На фоне выявленных изменений у больных и здоровых лиц старшего возраста установлено увеличение уровня окислительного повреждения ДНК, наиболее выраженного у больных ХОБЛ старшего возраста. Увеличение уровня окислительного повреждения ДНК у больных ХОБЛ старшего возраста обусловлено дисбалансом системы липопероксидации при выраженной альтерации системы АОА, как главной генопротекторной системы организма; в зрелом возрасте – токсическим действием продуктов ПОЛ. Учитывая, что повреждения геномного аппарата клетки ассоциированы с хронизацией патологических процессов, предотвращение или снижение степени выраженности повреждений ДНК можно считать важной терапевтической мишенью большинства социально–значимых заболеваний лиц старшего возраста, в частности, ХОБЛ (Ito et al., 2012). Выявленные в настоящем исследовании особенности иммунометаболической резистентности и различный уровень окислительного повреждения генома у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста, обосновывают необходимость разработки дифференцированных подходов к дозированию и длительности курса биоокислительной терапии. Для контроля безопасности и эффективности применения озонотерапии в гериатрии необходима оценка потенциального генотоксического эффекта окислительного стресса, опосредованного использованием различных режимов дозирования медицинского озона, в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo*.

Публикации

1. Гвозденко, Т.А. Патогенетическое обоснование подходов к восстановительному лечению хронической обструктивной болезни легких / Т.А. Гвозденко, О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев // В сборнике: Труды института медицинской климатологии и восстановительного лечения. Владивосток. – 2014. – С. 272–288.
2. Генотоксический эффект окислительного стресса у больных ХОБЛ пожилого возраста / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина, А.Д. Новгородцев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 56. – С. 46–49.
3. Кытикова, О.Ю. Концепция гормезиса в разработке подходов к регуляции адаптивных процессов при старении / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко / В книге: Фундаментальные аспекты компенсаторно–приспособительных процессов молекулярно–клеточные и медико–экологические проблемы компенсации и приспособления. ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины». – Новосибирск. – 2015. – С. 145–146.
4. Кытикова, О.Ю. Окислительное повреждение ДНК в патогенезе хронической обструктивной болезни легких у больных старшего возраста / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29. – № 5. – С. 784–788.
5. Кытикова, О.Ю. Окислительное повреждение ДНК при старении и хронических воспалительных заболеваниях у пожилых / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // междунар. научн.–практич. конф. «Научная мысль XXI века: Конвергенция знаний»: сб. материалов. – Самара, 2016. – С. 167–168.
6. Системная оценка иммунометаболических нарушений и подходы к их коррекции у больных ХОБЛ старших возрастных групп / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Л.В. Веремчук, Т.И. Виткина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 51. – С. 28–33.

3.6. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИООКИСЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

3.6.1. Дозозависимое действие медицинского озона на уровень маркеров окислительного повреждения липидов сыворотки крови и ДНК в условиях *in vitro*

3.6.1.1. Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных зрелого возраста

Для обоснования безопасности включенных в настоящее исследование концентраций медицинского озона проведены исследования (*in vitro*) на крови 40 больных ХОБЛ стабильного течения двух групп (зрелого и старшего возраста), каждая из которых включала три подгруппы: (I–я подгруппа – низкая концентрация; II–я – средняя; III–я – высокая). Во всех подгруппах до (фон) и через 60 минут после добавления ОФР к пробам крови изучали показатель АОА, уровень МДА, 8–ОНдГ. Рассчитывали коэффициент МДА/АОА.

Динамика основных показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня 8–ОНдГ у больных ХОБЛ зрелого возраста представлена в таблице 34.

Таблица 34
Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня 8–ОНдГ у больных ХОБЛ зрелого возраста при различных режимах дозирования медицинского озона (*in vitro*)

показатель	контроль (n=15)	фон (n=20)	режим дозирования ОКС		
			I	II	III
МДА (мкмоль/л)	2,46±0,13	4,11±0,26***	4,54±0,37 ****	4,64±0,44 ****	5,00±0,33 ***#
АОА (ммоль/л)	1,33±0,10	0,99±0,05**	1,58±0,17 ***	1,43±0,12 ***	1,38±0,09 **#
МДА/АОА (y.e.)	1,98±0,18	4,49±0,44***	3,31±0,34 *****	3,89±0,51 ***#	3,91±0,37 ***#
8–ОНдГ (нг/мл)	7,07±0,37	13,95±0,66***	18,79±1,17 *****	32,53±1,66 *****###	45,58±1,37 *****###

Примечание: режим дозирования ОКС: I – низкая; II – средняя; III – высокая концентрация озона; •–p<0,05; **–p<0,01; ***–p<0,001 – статистическая значимость показателей при сравнении с контролем; *–p<0,05; **–p<0,01; ***–p<0,001 – статистическая значимость показателей при сравнении с фоном; #–p<0,05; ##–p<0,01; ###–p<0,001 – статистическая значимость показателей при сравнении II–й, III–й подгрупп с I–й подгруппой; n – количество проведенных исследований.

Исходно (фон) установлено повышение уровня МДА на 67,07 % ($p < 0,001$), снижение показателя АОА на 25,56 % ($p < 0,01$) при росте МДА/АОА на 126,76 % ($p < 0,001$) относительно контроля. Добавление к пробам крови ОФР сопровождалось снижением МДА/АОА относительно фона в I-й подгруппе – на 26,28 % ($p < 0,01$); во II-й – на 13,36 % ($p < 0,05$); в III-й – на 12,91 % ($p < 0,05$). В I-й подгруппе снижение МДА/АОА было более выраженным ($p < 0,05$). Повышение уровня МДА прямо зависело от применяемой концентрации: в I-й подгруппе – на 10,46 % ($p < 0,05$), во II-й – на 12,8 % ($p < 0,05$), в III-й – на 21,65 % ($p < 0,05$); повышение АОА характеризовалось обратной зависимостью: в I-й подгруппе – на 59,6 % ($p < 0,001$), во II-й – на 44,44 % ($p < 0,001$), в III-й – на 39,4 % ($p < 0,01$). Выраженное повышение показателя АОА в I-й подгруппе ($p < 0,05$) сопровождалось его ростом по отношению к контролю на 18,79 % ($p < 0,05$).

Уровень 8-ОНдГ исходно превышал контроль на 97,31 % ($p < 0,001$). Добавление к пробам крови ОФР сопровождалось ростом 8-ОНдГ во всех подгруппах по отношению к фоновым и контрольным значениям, прямо зависящим от применяемой концентрации озона: в I-й подгруппе на 34,69 % ($p < 0,01$) и на 165,77 % ($p < 0,001$) соответственно; во II-й – на 133,18 % ($p < 0,001$) и на 360,11 % ($p < 0,001$); в III-й – на 226,73 % ($p < 0,001$) и на 544,69 % ($p < 0,001$).

Оценка взаимоотношений между параметрами системы ПОЛ-АОЗ и маркером 8-ОНдГ позволила установить наличие плеяды с предиктором МДА/АОА в контрольной группе лиц зрелого возраста (рис. 25).

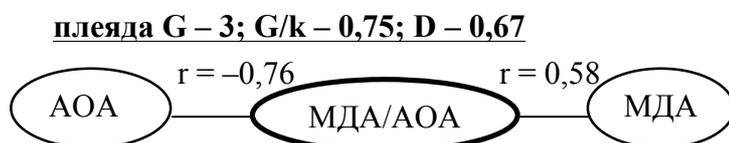


Рис. 25. Корреляционная плеяда у условно здоровых лиц зрелого возраста

Примечание: кружками обозначены участники плеяд, кружки с границей, выделенной жирным, соответствуют предикторам плеяд, цифрами рядом с линиями обозначены уровни r (коэффициенты корреляции).

В группе больных ХОБЛ (фон) сформировалась плеяда с участием 8-ОНдГ, что указывает на важную роль участия процессов липопероксидации в механизме окислительного повреждения ДНК (рис. 26).

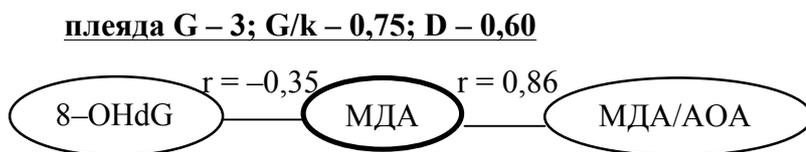


Рис. 26. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста

Примечание: см. рис. 25.

В I–й подгруппе новых корреляционных связей не обнаружено.

Во II–й подгруппе сформирована корреляционная плеяда с предиктором МДА/АОА (рис. 27).

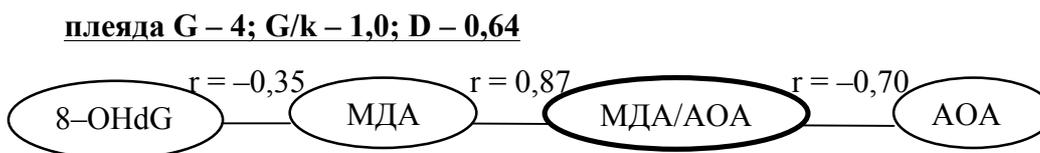


Рис. 27. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста при применении средней концентрации медицинского озона (II–я подгруппа) (in vitro)

Примечание: см. рис. 25.

В III–й подгруппе образована плеяда с предиктором МДА/АОА (рис. 24).

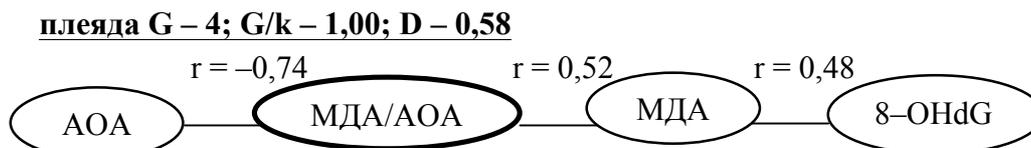


Рис. 28. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста при применении высокой концентрации медицинского озона (III–я подгруппа) (in vitro)

Примечание: см. рис. 25.

Применение включенных в исследование концентраций озона сопровождалось адекватной уровню стрессирующего воздействия ответной реакцией со стороны системы ПОЛ–АОЗ (повышение МДА и АОА при уменьшении дисбаланса в системе ПОЛ–АОЗ, наиболее существенно – при применении низкой концентрации). Степень повышения уровня 8–ОНdG прямо зависела от применяемой концентрации; минимальное повышение маркера в I–й подгруппе обусловлено более выраженным повышением уровня АОА в сравнении со II–й и III–й подгруппами. Предиктором плеяд во II–й, III–й подгруппах выступал МДА/АОА, что указывает на важность процессов ПОЛ–АОЗ в механизме ответной реакции на действие озона. Повышение концентрации озона сопровождалось появлением в плеядах параметра 8–ОНdG.

3.6.1.2. Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных старших возрастных групп

Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня маркера 8–ОНдГ при различных режимах дозирования медицинского озона *in vitro* в группе больных ХОБЛ старшего возраста представлена в таблице 35.

Таблица 35

Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня 8–ОНдГ у больных ХОБЛ старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона (*in vitro*)

показатель	контроль (n=15)	фон (n=20)	режим дозирования ОКС		
			I	II	III
МДА (мкмоль/л)	2,58±0,14	2,80±0,26	2,65±0,11	3,05±0,12•#	2,88±0,14•
АОА (ммоль/л)	1,45±0,13	1,07±0,08•	1,18±0,09•*	1,01±0,04••#	1,10±0,08•
МДА/АОА (у.е.)	1,93±0,18	2,83±0,28••	2,08±0,13*	3,14±0,23 •••*###	2,26±0,24•*
8–ОНдГ (нг/мл)	9,00±0,36	16,42±0,94•••	27,58±1,04••• ***	36,74±1,52 •••***###	38,95±1,49 ••••***###

Примечание: режим дозирования ОКС: I – низкая; II – средняя; III – высокая концентрация озона; •– $p<0,05$; ••– $p<0,01$; •••– $p<0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с контролем; *– $p<0,05$; **– $p<0,01$; ***– $p<0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с фоном; #– $p<0,05$; ##– $p<0,01$; ###– $p<0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении II–й, III–й подгрупп с I–й подгруппой; n – количество проведенных исследований.

Исходно (фон) у больных старшего возраста установлено отсутствие изменений в уровне МДА при снижении показателя АОА на 26,20 % ($p<0,05$), сопровождаемые повышением значений МДА/АОА на 46,63 % ($p<0,01$).

Добавление ОФР к пробам крови сопровождалось нормализацией МДА/АОА в I–й подгруппе за счет снижения на 26,50 % ($p<0,05$); повышением во II–й относительно фона на 10,95 % ($p<0,05$) и контроля на 62,69 % ($p<0,001$); снижением в III–й на 20,14 % ($p<0,05$), где он оставался выше контроля на 17,09 % ($p<0,05$). Параметр МДА не изменился отношению к фону в I–й подгруппе, повысился во II–й – на 18,21 % ($p<0,05$) и в III–й подгруппе – на 11,62 % по отношению к контролю ($p<0,05$). Показатель АОА увеличился относительно

фона в I-й подгруппе – на 10,28 % ($p < 0,05$), оставаясь ниже контроля на 18,62 % ($p < 0,05$); во II-й и III-й подгруппах – не изменился, оставаясь ниже контроля на 30,34 % ($p < 0,01$) и 24,13 % ($p < 0,05$) соответственно. Различия в показателях между I-й и II-й подгруппами статистически значимы ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Уровень 8-ОНдГ исходно превышал контроль на 82,44 % ($p < 0,001$). После добавления ОФР к пробам крови уровень 8-ОНдГ стал превышать фон на 67,96 %; 123,75 % и 137,21 % соответственно подгруппам ($p < 0,001$) и контроль – на 206,44 %; 308,22 %; 332,77 % ($p < 0,001$). Степень повышения уровня маркера прямо зависела от концентрации озона, что подтверждалось различиями между II-й, III-й подгруппами с I-й подгруппой ($p < 0,01$).

В группе условно здоровых лиц старшего возраста (контроль) была установлена корреляционная плеяда с предиктором МДА/АОА (рис. 29).

плеяда G – 3; G/k – 0,75; D – 0,57



Рис. 29. Корреляционная плеяда у условно здоровых лиц старшего возраста

Примечание: кружками обозначены участники плеяд, кружки с границей, выделенной жирным, соответствуют предикторам плеяд, цифрами рядом с линиями обозначены уровни r (коэффициенты корреляции).

В группе больных ХОБЛ старшего возраста сформировалась корреляционная плеяда с предиктором АОА и дополнительным привлечением в состав плеяды показателя 8-ОНдГ (рис. 30).

плеяда G – 3; G/k – 0,75; D – 0,46



Рис. 30. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста

Примечание: см. рис. 29.

В I-й подгруппе была установлена одна сильная корреляция между АОА и МДА/АОА ($r = -0,80$). Во II-й подгруппе к показателям корреляционной пары группы условно здоровых лиц добавились параметры МДА и 8-ОНдГ. Предиктором сформированной плеяды выступал МДА/АОА (рис. 31).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,64

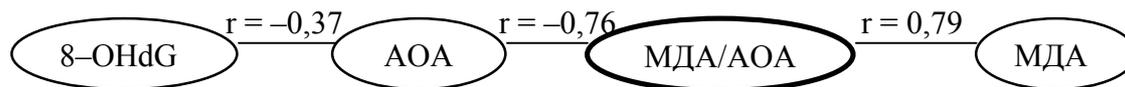


Рис. 31. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста при применении средней концентрации медицинского озона (II подгруппа) (in vitro)
Примечание: см. рис. 29.

В III-й подгруппе образована плеяда с предиктором МДА/АОА и наличием маркера окислительного повреждения ДНК в ее составе (рис. 32).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,62

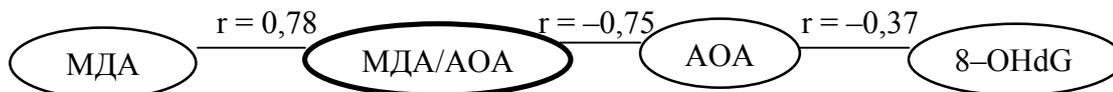


Рис. 32. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста при применении высокой концентрации медицинского озона (III подгруппа) (in vitro)
Примечание: см. рис. 29.

Применение включенных в исследование концентраций медицинского озона сопровождалось адекватной уровню стрессирующего воздействия ответной реакцией со стороны системы ПОЛ–АОЗ только при применении низкой концентрации медицинского озона (отсутствие изменений в уровне МДА при повышении АОА и уменьшении выраженности исходного дисбаланса в системе ПОЛ–АОЗ). Применение средней и высокой концентраций сопровождалось повышением МДА при отсутствии ответной реакции со стороны системы АОЗ, что выражалось в росте индекса пероксидации МДА/АОА при применении средней концентрации и снижении его значений – при применении высокой. Степень повышения уровня 8–ОНdG прямо зависела от применяемой концентрации; минимальное повышение маркера в I-й подгруппе обусловлено более выраженным повышением уровня АОА в сравнении со II-й и III-й подгруппами. Предиктором сформированных плеяд во всех подгруппах выступал коэффициент пероксидации МДА/АОА, что подтверждало реализацию механизма действия озонотерапии через влияние на процессы липопероксидации; только во II-й и III-й подгруппах в состав плеяд вошел показатель выраженности окислительного повреждения ДНК – 8–ОНdG.

Заключение

В результате экспериментальных исследований *in vitro* установлено увеличение уровня 8-ОНdG при старении (на 27,29 %, $p < 0,05$) и развитии ХОБЛ (на 97,31 % в группе зрелого ($p < 0,001$) и на 82,44 % в группе старшего возраста ($p < 0,001$) относительно условно здоровых лиц сходного возрастного диапазона); в наибольшей степени данный эффект проявлялся у больных ХОБЛ старшего возраста (на 14,87 %, $p < 0,05$). У всех больных установлено смещение баланса системы липопероксидации в сторону окислительных процессов. Оценка взаимоотношений между параметрами системы ПОЛ-АОЗ и маркером 8-ОНdG в контрольных группах лиц зрелого и старшего возраста свидетельствует о важной роли процессов липопероксидации в поддержании окислительно-восстановительного равновесия организма (предиктор плеяд – МДА/АОА). Оценка взаимоотношений между параметрами системы ПОЛ-АОЗ и маркером 8-ОНdG у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста позволила установить важную роль дисбаланса системы ПОЛ-АОЗ в инициации окислительного повреждения ДНК. Увеличение уровня 8-ОНdG в старшем возрасте больных обусловлено состоянием системы АОА; в зрелом возрасте – токсическим действием продуктов ПОЛ. Снижение крепости корреляционной плеяды в старшем возрасте больных относительно зрелого и контрольных групп указывает на нарушение функционирования и способности к адаптации окислительно-восстановительной системы стареющего организма.

Биорегуляторный механизм действия озона реализуется через влияние на систему ПОЛ-АОЗ (предиктор плеяд II-й, III-й подгрупп – МДА/АОА; в I-й – парные корреляции с участием МДА/АОА) и сопровождается контролируемым окислительным повреждением ДНК в условиях *in vitro*; при повышении концентрации озона в плеядах появляются связи с участием маркера 8-ОНdG, что указывает на необходимость подбора условий биорегуляции в условиях *in vivo* с учетом возраста больных на следующем этапе исследования.

Публикации

1. Гвозденко, Т.А. Биоокислительные технологии в пульмонологии / Т.А. Гвозденко, О.Ю. Кытикова, Е.М. Иванов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 41. – С. 79–81.
2. Гвозденко, Т.А. Патогенетическое обоснование применения озоновых технологий в гериатрической пульмонологии / Т.А. Гвозденко, О.Ю. Кытикова // Материалы V Съезда врачей–пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. чл.–корр. РАМН В.П. Колосова. Благовещенск. – 2013. – С. 53–56.
3. Гвозденко, Т.А. Озонотерапия – как метод превентивной реабилитации в гериатрии / Т.А. Гвозденко, О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев // Клиническая геронтология. – 2015. – № 3–4. – С. 47–51.
4. Кытикова, О.Ю. Перспективы применения озонотерапии в реабилитации пульмонологических больных старческого возраста / О.Ю. Кытикова // Развитие медицинской реабилитации на Дальнем Востоке: сб. научн. трудов участников Первого регионального съезда реабилитологов Дальнего Востока с международным участием. отв. ред. В.Н. Завгорудько. – Хабаровск. – 2013. – С. 119–123.
5. Кытикова, О.Ю. Медицинский озон как редокс–окислительный горметин в гериатрии / О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев, Т.А. Гвозденко // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – Т. 55. – № 1. – С. 26–30.
6. Кытикова, О.Ю. Возможные негативные реакции организма в ходе проведения озонотерапии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Научный альманах. – 2015. – № 8 (10). – С. 959–961.
7. Кытикова, О.Ю. Генотоксический эффект прооксидантной терапии в условиях *in vitro* / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина, А.Д. Новгородцев / Бюллетень Восточно–Сибирского научного центра

- Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2015. – № 3 (103). – С. 48–51.
8. Кытикова, О.Ю. Феномен множественности терапевтических эффектов озонотерапии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Новая наука: проблемы и перспективы: Международное научное периодическое издание по итогам международной научно–практической конференции. В 2 ч. Стерлитамак: РИЦ АМИ, 2015. – Ч. 2. – С. 62–64.
 9. Кытикова, О.Ю. Некоторые аспекты дискуссии между российской и зарубежной школами озонотерапии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Новая наука: проблемы и перспективы: Международное научное периодическое издание по итогам международной научно–практической конференции. В 2ч. Стерлитамак: РИЦ АМИ, 2015. – Ч. 2. – С. 60–62.
 10. Кытикова, О.Ю. Открытые вопросы сложности дозирования медицинского озона / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Научный альманах. – 2015. – № 8 (10). – С. 962–964.
 11. Кытикова, О.Ю. Уровень оксидативного повреждения ДНК как маркер безопасности озонотерапии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // VIII междунар. научн.–практич. конф. «Теоретические и прикладные аспекты современной науки»: сб. материалов. – Белгород. – 2015. – № 8–1. – С. 118–120.
 12. Кытикова, О.Ю. К вопросу о генетической токсичности биоокислительной терапии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Образование и наука: современное состояние и перспективы развития: сб. научн. трудов по материалам Международной научно–практической конференции. – Тамбов. – 2015. – Ч. 3. – С. 37–39.
 13. Kytikova, O.Y. DNA damage induced by a ozone in peripheral blood lymphocytes of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease / O.Y. Kytikova, T.A. Gvozdenko, T.I. Vitkina // European Journal of Biomedical and Life Sciences. – 2015. – N 2. – P. 66–69.

3.7. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИООКИСЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

3.7.1. Влияние озонотерапии на клинико-функциональные показатели у больных ХОБЛ

В исследование было включено 86 больных ХОБЛ стабильного течения (основная группа – пациенты старшего возраста ($n = 42$), группа сравнения – пациенты зрелого возраста ($n = 44$)), получающих курс из 8 процедур озонотерапии. В каждой из групп были выделены три подгруппы: I-я подгруппа – низкая концентрация озона; II-я – средняя концентрация; III-я – высокая концентрация. Ко всем больным были применены принципы лечения стабильного состояния ХОБЛ. Сформированы группы контроля больных зрелого ($n = 15$) и старшего возраста ($n = 15$), не получающих озонотерапию. Исследование уровня МДА и показателя АОА проводилось до начала лечения (фон) и после каждой процедуры озонотерапии. Уровень 8-ОНдГ определяли до, после первой (начало лечения), четвертой (середина) и восьмой процедуры (окончание лечения). Оценивались клинико-функциональные показатели, риск обострений, влияние симптомов заболевания на жизнь пациента (опросник CCQ, САТ-тест), индекс BODE, качество жизни больных (общий опросник MOS SF-36, анкета SGRQ). Контроль за клиническим состоянием больных осуществляли на основе значений индекса Хильдебрандта, анализа AP и уровней реактивности по Л.Х. Гаркави с соавт. (1979). Оценка результата лечения производилась по коэффициенту его эффективности (Зарипова, 2001).

Соответствие больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста спирометрическим критериям GOLD 1 и наличие 0–1 обострений в год при отсутствии госпитализаций, связанных с ними, позволило отнести всех обследованных к низкой степени риска развития обострений заболевания согласно спирометрической классификации GOLD (2014).

Динамика изучаемых показателей представлена в таблицах 36–37.

**Динамика субъективных клинических симптомов и их влияние на жизнь
больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при применении озонотерапии**

параметр	больные ХОБЛ (n=116)			
	больные зрелого возраста (n=59)		больные старшего возраста (n=57)	
	группа без озонотерапии (n=15)	группа озонотерапии (n=44)	группа без озонотерапии (n=15)	группа озонотерапии (n=42)
кашель	<u>11 (73,3 %)</u>	<u>23 (52,2 %)</u>	<u>10 (66,6 %)</u>	<u>24 (57 %)</u>
	12 (80 %)	12 (27,2 %)•••***	8 (53,3 %)	11 (26 %)•••***
1 балл	<u>9 (81,8 %)</u>	<u>18 (78,2 %)</u>	<u>7 (70 %)</u>	<u>16 (66,6 %)</u>
2 балла	8 (66,6 %)	10 (83,3 %)	7 (87,5 %)	10 (90 %)
	<u>2 (18,1 %)</u>	<u>5 (21,7 %)</u>	<u>3 (30 %) #</u>	<u>8 (33,3 %) ###</u>
	4 (33,3 %)•	2 (16,6 %)•*	1 (12,4%)	1 (10 %)
мокрота	<u>10 (66,6 %)</u>	<u>20 (45,4 %)</u>	<u>10 (66,6 %)</u>	<u>22 (52,3 %)</u>
	8 (53,3 %)	11 (25 %)•••***	8 (80 %)	11 (26 %)•••***
1 балл	<u>10 (66,6 %)</u>	<u>15 (75 %)</u>	<u>6 (60 %)</u>	<u>15 (68 %)</u>
2 балла	8 (53,3 %)	7 (63,6 %)	4 (50 %)	8 (72,7 %)
	– (–)	<u>5 (25 %)</u>	<u>4 (40 %)</u>	<u>7 (31,9 %)</u>
	– (–)	4 (36,3 %)	4 (50 %)	3 (27,2 %)
одышка	<u>8 (53,3 %)</u>	<u>26 (59 %)</u>	<u>11 (73,3 %) #</u>	<u>33 (78,5 %) ###</u>
	9 (60 %)	12 (27,2 %)•••***	10 (66,6 %)	14 (33,3 %)••*
0–1 балл	<u>4 (50 %)</u>	<u>5 (19,2 %)</u>	<u>4 (36,3 %)</u>	<u>7 (21,2 %)</u>
≥2 балла	5 (55,5 %)	2 (16,6 %)•	5 (50 %)	3 (11,4 %)•*
	<u>4 (50 %)</u>	<u>21 (80,7 %)</u>	<u>6 (63,6 %)</u>	<u>26 (78,7 %)</u>
	4 (44,4%)	10 (83,3 %)•	5 (50 %)	11 (78,5 %)
слабость	<u>7 (46,6 %)</u>	<u>33 (75 %)</u>	<u>12 (80 %) #</u>	<u>36 (85,7 %) ###</u>
	5 (33,3 %)	20 (45,4 %)•••*	14 (93,3 %)	27(64,2%)•••*
потли- вость	<u>6 (40 %)</u>	<u>29 (65,9 %)</u>	<u>8 (53,3 %) #</u>	<u>31 (73,8 %) ###</u>
	5 (33,3 %)	15 (34 %)•••***	9 (60 %)	21 (50 %)•••***
наруш. сна	<u>11 (73,3 %)</u>	<u>28 (63,6 %)</u>	<u>9 (60 %)</u>	<u>26 (61,9 %)</u>
	9 (60 %)	17 (38,6 %)•••***	10 (66,6 %)	13 (30,9 %)•••*
головная боль	<u>10 (66,6 %)</u>	<u>28 (63,6 %)</u>	<u>11 (73,3 %)</u>	<u>28 (66,6 %)</u>
	10 (66,6 %)	17 (38,6 %)•••***	12 (80 %)	15 (35,7 %)•••*
САТ-тест	<u>9,00±2,59</u>	<u>8,11±1,54</u>	<u>12,53±2,00 #</u>	<u>11,83±2,32 #</u>
	8,22±1,39	6,00±1,12••	11,00±1,41 #	8,18±2,14•*
ССQ <1 балла	<u>11 (73,3 %)</u>	<u>23 (52,2 %)</u>	<u>8 (53,3 %) ##</u>	<u>16 (38 %) ###</u>
	9 (60 %)	34 (77,2 %)•••	7 (46,6 %)	26 (61,9 %)•••***
ССQ ≥1 балла	<u>4 (26,6 %)</u>	<u>21 (47,7 %)</u>	<u>7 (46,6 %) ##</u>	<u>26 (62 %)</u>
	6 (40 %)	10 (22,7 %)•••*	8 (53,3 %)	16 (38 %)•••

Примечание: в числителе – показатель до; в знаменателе – показатель после лечения; • – p<0,05; •• – p<0,01; ••• – p<0,001 – статистическая значимость показателей до и после лечения в группе; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – статистическая значимость показателей между группами больных одного возраста; # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001 – статистическая значимость показателей между группами больных разного возраста; данные представлены в виде абсолютного числа / % или M ± m.

обычном темпе по ровной поверхности. Слабость отмечали 80 % больных, потливость – 53,3 %, нарушение сна – 60 %, головную боль – 73,3 %. Показатель САТ–теста соответствовал умеренному влиянию заболевания на жизнь пациентов ($12,53 \pm 2,00$). В группе А показатель САТ–теста был равен $11,25 \pm 1,83$; в группе В – $14,00 \pm 0,82$, что подтверждает более выраженное ($p < 0,05$) влияние симптоматики заболевания на жизнь пациентов. По данным опросника ССQ у большинства (53,3 %) пациентов симптомы оценивались как невыраженные. Большинство (66,6 %) не имело обострений в анамнезе, у остальных они возникали один раз в год и не требовали госпитализации. ДН I степени наблюдалась у 93 % пациентов, потребность в бронхолитиках – у 33 %.

В целом, большинство больных старшего возраста (контроль) относились к группе В при более значительном влиянии симптомов заболевания на жизнь пациентов по данным САТ–теста ($p < 0,05$), в сравнении со зрелыми больными. Пациенты старшего возраста чаще предъявляли жалобы на одышку ($\chi^2 = 5,09$, $p = 0,02$), слабость ($\chi^2 = 3,28$, $p = 0,05$) и редкие эпизоды кашля в течение дня ($\chi^2 = 5,14$, $p = 0,02$) при меньшем количестве обострений в год (33,3 % против 53,3 %; $\chi^2 = 6,56$, $p = 0,01$). Параметры ФВД в группах зрелого и старшего возраста не имели значимых различий. После эксперимента у больных групп контроля изучаемые показатели значимо не изменились, за исключением увеличения интенсивности кашля у 33,3 % больных зрелого возраста ($\chi^2 = 3,46$, $p = 0,05$).

В группах больных ХОБЛ, получающих озонотерапию, к группе А относилось большее число пациентов зрелого, чем старшего возраста (52,2 % против 38 %; $\chi^2 = 21,35$, $p = 0,001$). До 90 % респираторных жалоб предъявляли пациенты группы В, неспецифические жалобы были характерны для больных группы А и В. В I–й подгруппе больных ХОБЛ зрелого возраста к группе А и В относились по 8 человек (50 %) соответственно; во II–й – 9 (64,28 %) и 5 (37,71 %); в III–й – 6 (42,85 %) и 8 (57,14 %) больных. У пациентов старшего возраста в I–й подгруппе к группе А и В относились 6 (37,5 %) и 10 (62,4 %); во II–й – 4 (33,3 %) и 8 (66,6 %); в III–й – 6 (42,85 %) и 8 (57,14 %) больных.

У 52,2 % больных зрелого возраста (группа получающих озонотерапию) до начала лечения были жалобы на утренний кашель (78,2 %) с отделением мокроты (45,4 %) скудного количества и непостоянного характера у 75 % пациентов, одышку (59 %) (≥ 2 балла – у 80,7 %), слабость (75 %), потливость (65,9 %), нарушение сна (63,6 %), головную боль (63,6 %). Показатель САТ–теста соответствовал незначительному влиянию заболевания на жизнь пациентов ($8,11 \pm 1,54$), как и у больных клинической группы А, в группе В – умеренному влиянию ($11,67 \pm 1,58$). У большинства пациентов обострения возникали не чаще раза в течение одного года и не требовали госпитализации (61,3 %). Дыхательная недостаточность (ДН) I степени наблюдалась у 86,3 % пациентов. Потребность в бронхолитиках испытывали 45,4 % больных.

57 % больных старшего возраста (группа получающих озонотерапию) до начала лечения отмечали жалобы на утренний кашель (66,6 %) с отделением мокроты (52,3 %) скудного количества и непостоянного характера (68 %), одышку (78,5 %, при этом у 78,7 % ≥ 2 балла), слабость (85,7 %), потливость (73,8 %), нарушение сна (61,9 %), головную боль (66,6 %). Половина больных не имели обострений в анамнезе, у остальных они были раз в год и не требовали госпитализации. Показатель САТ–теста соответствовал умеренному влиянию заболевания на жизнь пациентов ($11,83 \pm 2,32$), как и в группе В ($13,08 \pm 1,38$); в группе А – незначительное влияние ($9,81 \pm 2,10$). ДН I степени наблюдалась у 88 % пациентов; потребность в бронхолитиках – у 45,2 %.

В целом, большая часть больных старшего возраста до начала озонотерапии относилась к группе В при более значительном влиянии симптомов заболевания на жизнь пациентов по данным САТ–теста ($p < 0,05$), в сравнении с больными зрелого возраста; большей частотой жалоб на одышку ($\chi^2 = 18,61$, $p < 0,001$), редкие эпизоды кашля в течение дня ($\chi^2 = 24,12$, $p < 0,001$), слабость ($\chi^2 = 25,66$ %, $p < 0,001$), потливость ($\chi^2 = 33,24$, $p < 0,001$), при меньшем количестве обострений в год (50 % против 61,3 %; $\chi^2 = 23,49$, $p < 0,001$).

После озонотерапии у больных зрелого возраста уменьшились жалобы на кашель ($\chi^2 = 15,06$, $p < 0,001$), отделение мокроты ($\chi^2 = 17,6$, $p < 0,001$), одышку (χ^2

= 11,42, $p < 0,001$), слабость ($\chi^2 = 12,22$, $p < 0,001$), потливость ($\chi^2 = 11,77$, $p < 0,001$), нарушение сна и головную боль ($\chi^2 = 17,40$, $p < 0,001$). У большинства пациентов симптомы оценивались как невыраженные по результатам применения опросника CCQ (52,2 % против 77,2 %, $\chi^2 = 12,94$, $p < 0,001$) при позитивной динамике параметров ФВД ($p < 0,001$) и уменьшении индекса BODE ($p < 0,001$). Показатель САТ–теста соответствовал незначительному влиянию заболевания на жизнь пациентов, снижаясь с $8,11 \pm 1,54$ до $6,00 \pm 1,12$ ($p = 0,01$), в группе А – с $8,56 \pm 1,59$ до $5,33 \pm 0,87$ ($p = 0,01$), в группе В – с $11,67 \pm 1,58$ до $9,00 \pm 2,18$ ($p = 0,01$). В сравнении с контролем уменьшились жалобы на кашель ($\chi^2 = 15$, $p < 0,001$) и его выраженность ($\chi^2 = 5,83$, $p = 0,01$), одышку ($\chi^2 = 5,62$, $p = 0,01$), отделение мокроты ($\chi^2 = 6,23$, $p = 0,01$), слабость ($\chi^2 = 5,28$, $p = 0,02$), потливость ($\chi^2 = 10,9$, $p < 0,001$), нарушение сна ($\chi^2 = 17,9$, $p < 0,001$), головную боль ($\chi^2 = 19,8$, $p < 0,001$) в сочетании с позитивной динамикой показателей ФВД ($p < 0,001$).

После озонотерапии у больных старшего возраста уменьшилось число жалоб на кашель ($\chi^2 = 11,17$, $p < 0,001$), отделение мокроты ($\chi^2 = 13,54$, $p < 0,001$), одышку ($\chi^2 = 5,72$, $p = 0,01$), слабость ($\chi^2 = 12,6$, $p < 0,001$), потливость ($\chi^2 = 16,8$ %, $p < 0,001$), нарушение сна ($\chi^2 = 11,58$, $p < 0,001$), головную боль ($\chi^2 = 11,66$, $p < 0,001$). У большинства пациентов симптомы оценивались как невыраженные по результатам применения опросника CCQ (38 % против 61,9 %, $\chi^2 = 21,2$, $p < 0,001$) при позитивной динамике параметров ФВД ($p < 0,001$) и индекса BODE ($p < 0,001$). Показатель САТ–теста соответствовал незначительному влиянию заболевания на жизнь пациентов, снижаясь с $11,83 \pm 2,23$ до $8,18 \pm 2,14$ ($p < 0,001$): в группе А – с $9,81 \pm 2,59$ до $6,75 \pm 2,08$; в группе В – с $13,08 \pm 1,58$ до $8,80 \pm 1,71$ ($p < 0,001$). В сравнении с контролем отмечено уменьшение числа жалоб на кашель ($\chi^2 = 4,28$, $p = 0,03$), мокроту ($\chi^2 = 6,23$, $p = 0,01$), одышку ($\chi^2 = 3,81$, $p = 0,05$) и ее выраженность ($\chi^2 = 4,28$, $p = 0,03$ (1 балл)), слабость ($\chi^2 = 3,28$, $p = 0,05$), потливость ($\chi^2 = 11,45$, $p < 0,001$), головную боль ($\chi^2 = 3,2$, $p = 0,05$), нарушение сна ($\chi^2 = 4,6$, $p = 0,03$), повышение параметров ФВД ($p < 0,001$),

индекса BODE ($p = 0,02$), САТ–теста ($p < 0,05$) при увеличении числа больных с невыраженными симптомами по результатам ССQ ($\chi^2 = 5,71$, $p = 0,01$).

Динамика АР при применении озонотерапии отражена в таблице 38.

Таблица 38

Динамика АР и уровней реактивности у больных ХОБЛ при применении озонотерапии

АР/ УР	больные ХОБЛ (n=116)			
	больные зрелого возраста (n=59)		больные старшего возраста (n=57)	
	группа без озонотерапии (n=15)	группа озонотерапии (n=44)	группа без озонотерапии (n=15)	группа озонотерапии (n=42)
РТ	<u>5 (33,3 %)</u> 2 (13,3 %)	<u>17 (38,6 %)</u> 4 (9 %)	<u>5 (33,3 %)</u> 2 (13,3 %)	<u>13 (30,9 %)</u> 8 (19 %)•#
РСА	<u>4 (26,6 %)</u> 2 (13,3 %)	<u>8 (18 %)</u> 10 (22,7 %)	<u>4 (26,6 %)</u> 1 (6,6 %)	<u>12 (28,5 %)</u> 13 (30,9 %)#
РПА	<u>3 (20 %)</u> 4 (26,6 %)	<u>11 (25 %)</u> 22 (50 %)•	<u>2 (13,3 %)</u> 2 (13,3 %)	<u>6 (14,2 %)</u> 12 (28,5 %)•###
ОС	<u>1 (6,6 %)</u> 3 (20 %)	<u>2 (4,5 %)</u> 1 (2,2 %)*	<u>2 (13,3 %)</u> 5 (33,3 %)	<u>3 (7,1 %)</u> 1 (2,3 %)
ХС	<u>1 (6,6 %)</u> 1 (6,6 %)	<u>1 (2,2 %)</u> 1 (2,2 %)	<u>1 (6,6 %)</u> 3 (20 %)	<u>1 (2,3 %)</u> 1 (2,3 %)*
ПА	<u>1 (6,6 %)</u> 3 (20 %)	<u>5 (11,3 %)</u> 6 (13,6 %)	<u>1 (6,6 %)</u> 2 (13,3 %)	<u>7 (16,6 %)</u> 6 (14,2 %)
I	<u>5 (33,3 %)</u> 4 (26,6 %)	<u>16 (36,3 %)</u> 36 (81,8 %)•*	<u>4 (26,6 %)</u> 2 (13,3 %)	<u>12 (28,5 %)</u> 32 (76,1 %)•*
II	<u>1 (6,6 %)</u> 4 (26,6 %)	<u>6 (13,6 %)</u> 7 (38,6 %)***	<u>2 (13,3 %)</u> 3 (20 %)	<u>2 (4,7 %)</u> 7 (16,6 %)•*
III	<u>9 (60 %)</u> 7 (46,6 %)	<u>24 (54,5 %)</u> 1 (2,2 %)	<u>9 (60 %)</u> 10 (66,6 %)	<u>28 (66,6 %)</u> 3 (7,14 %)

Примечание: I – сочетание физиологических АР с высоким и средним уровнем реактивности; II – сочетание патологических АР с высоким и средним уровнем реактивности; III – сочетание физиологических и патологических АР с низким и очень низким уровнем реактивности; в числителе – показатель до; в знаменателе – показатель после лечения; • – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей до и после лечения в группе; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей между группами больных одного возраста; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей между группами больных разного возраста; данные представлены в виде абсолютного числа / %.

Исходно у большинства больных зрелого (53,3 % группы контроля и 54,5 % получающих озонотерапию) и старшего возраста (60 % и 66,6 % соответственно) АР сочетались с низким и очень низким уровнем реактивности; после озонотерапии данные АР наблюдались у единичных больных при повышении числа антистрессорных АР, сочетающихся с высоким и средним уровнем реактивности у больных зрелого ($\chi^2 = 3,88$, $p = 0,04$) и

старшего ($\chi^2 = 5,22$, $p = 0,02$) возраста, свидетельствующих о хорошем или удовлетворительном состоянии адаптации. Возросло число РПА, особенно у зрелых больных ($\chi^2 = 15,23$, $p < 0,001$). Относительно групп контроля возросло число РПА, уменьшилось число реакций ОС в зрелом и ХС – в старшем возрасте ($\chi^2 = 4,28$, $p = 0,03$) при повышении числа физиологических АР высокого и среднего уровней реактивности, уменьшении числа АР низких и очень низких уровней реактивности и переходе ряда патологических АР с низкого и очень низкого на средний и высокий уровни реактивности в зрелом ($\chi^2 = 5,6$, $p = 0,01$) и старшем ($\chi^2 = 3,81$, $p = 0,02$) возрасте. Высокий клинический эффект от применения озонотерапии подтверждался преобладанием интегральных оценок «значительное улучшение» и «улучшение» как у больных зрелого (84 %), так и старшего возраста (71,3 %) (табл. 39).

Таблица 39

Эффективность озонотерапии у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста

параметр	больные ХОБЛ (n = 116)			
	больные зрелого возраста (n = 59)		больные старшего возраста (n = 57)	
	группа без озонотерапии (n = 15)	группа озонотерапии (n = 44)	группа без озонотерапии (n = 15)	группа озонотерапии (n = 42)
знач. улучш.	– (–)	15 (34,1 %)	– (–)	12 (28,5 %)
улучшение	3 (20 %)	22 (50 %)*	2 (13,3 %)	18 (42,8 %)*
незн. улучш.	3 (20 %)	5 (11,3 %)*	3 (20 %)	7 (16,6 %)*
без перемен	8 (53,3 %)	2 (4,5 %)*	9 (60 %)	5 (11,9 %)*
ухудшение	1 (6,6 %)	– (–)	1 (6,6 %)	– (–)

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей между группами больных одного возраста; данные представлены в виде абсолютного числа / %.

Применение озонотерапии сопровождалось позитивной динамикой клиничко–функциональных параметров заболевания, уменьшением влияния симптоматики ХОБЛ на жизнь пациентов при повышении неспецифической резистентности организма. Озонотерапия хорошо переносилась пациентами и не вызывала рассогласования в работе дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Полученные результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и целесообразности проведения озонотерапии у больных ХОБЛ стабильного течения как зрелого, так и старшего возраста.

3.7.1.1. Влияние различных режимов дозирования медицинского озона на клинико–функциональные показатели у больных ХОБЛ

Динамика субъективных клинических симптомов у больных ХОБЛ при применении различных концентраций озона представлена в таблице 40.

Таблица 40

Динамика субъективных клинических симптомов у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона

параметр	больные ХОБЛ (n = 86)					
	I–я подгруппа (n = 32)		II–я подгруппа (n = 26)		III–я подгруппа (n = 28)	
	зрелый возраст (n=16)	старший возраст (n=16)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=12)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=14)
кашель	8 (50 %)	9 (56,2 %)	8 (57 %)	7 (58,3 %)	7 (50 %)	8 (57,1 %)
	4 (25 %)•	4 (25 %)•	5 (35,7%)••	4 (33,3 %)•	3 (21,4 %)•	3 (21,4 %)•
1 балл	5 (62,5 %)	6 (66,6 %)	6 (75 %)	5 (71,4 %)	7 (100 %)	5 (62,5 %)
	3 (75 %)	4 (100 %)	5 (100 %)	3 (75 %)	2 (66,6 %)	3 (50 %)
2 балла	3 (37,4 %)	3 (33,3 %)	2 (25 %)	2 (28,5 %)	–(–)	3 (37,5 %)
	1 (25 %)	–(–)	–(–)	1 (25 %)	1 (33,3 %)	–(–)
мокрота	7 (43,7 %)	8 (50 %)	6 (42,8 %)	6 (50 %)	7 (50 %)	8 (57,1 %)
	4 (25 %)••	4 (25 %)•	3(21,4 %)••	3 (25 %)•	4(28,5%)••	4 (50%)•
1 балл	6 (85,7 %)	6 (75 %)	4 (66,6 %)	4 (66,6 %)	5 (71,4 %)	5 (62,5 %)
	3 (75 %)	4 (100 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	1 (24 %)	1 (25 %)
2 балла	1 (14,2 %)	2 (25 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	2 (28,5 %)	3 (37,4 %)
	1 (25 %)	–(–)	–(–)	–(–)	3 (75 %)	3 (75 %)
одышка	9 (56,2 %)	11 (68,7 %)	7 (50 %)	9 (75 %)	10 (71,4 %)	13 (92,8 %)
	4 (25 %)•	6 (37,5 %)•	2 (14,2 %)•	5 (41,6 %)•	6 (42,8 %)•	3 (21,4 %)•
0–1 балл	1 (11,2 %)	1 (16,6 %)	2 (28,5 %)	1 (11 %)	2 (20 %)	5 (38,4 %)
	1 (25 %)	1 (16,6 %)	–(–)	–(–)	1 (16,6 %)	2 (66,6 %)
≥2 балла	8 (88,8 %)	10 (83,3 %)	5 (71,4 %)	8 (88 %)	8 (80 %)	8 (78,5 %)
	3 (75 %)•	5 (83,3 %)	2 (100 %)•	5 (100 %)	5 (83,3 %)	1 (33,3 %)
слабость	12 (75 %)	14 (87,5 %)	11 (78,5 %)	10 (83,3 %)	10 (71,4 %)	12 (85,7 %)
	7 (43,7 %)•	10 (62,5%)•	7 (50 %)•	8 (66,6 %)•	6 (42,8 %)•	9 (64,2 %)•
потливость	8 (50 %)	9 (56,2 %)	11 (78,5 %)	10 (83,3 %)	10 (71,4 %)	12 (85,7 %)
	3 (18,7 %)•	5 (31,2%)••	7 (50 %)•	8 (66,6 %)•	5 (35,7 %)•	8 (57,1%)•
нарушение сна	7 (43,7 %)	9 (56,2 %)	12 (85,7 %)	7 (58,3 %)	9 (64,2 %)	10 (71,4 %)
	3 (18,7 %)•	4 (25 %)•	9 (64,2 %)•	2 (16,6 %)	5 (35,7 %)•	7 (50 %)•
головная боль	11 (68,7 %)	11 (68,7 %)	9 (64,2 %)	8 (66,6 %)	8 (57,1 %)	9 (64,2 %)
	6 (37,5 %)•	6 (37,5 %)•	6 (42,8 %)	4 (33,3)	5 (35,7 %)	5 (35,7 %)•

Примечание: в числителе – показатель до; в знаменателе – показатель после лечения; • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей до и после лечения в подгруппе; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей между больными разного возраста в одной подгруппе; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей между подгруппами больных одного возраста; данные представлены в виде абсолютного числа / % или $M \pm m$.

После озонотерапии у больных зрелого возраста в I-й подгруппе уменьшились жалобы на кашель ($\chi^2 = 5,33$, $p = 0,02$), мокроту ($\chi^2 = 6,23$, $p = 0,01$), одышку ($\chi^2 = 4,14$, $p = 0,04$) и ее выраженность ($\chi^2 = 3,69$, $p = 0,05$), слабость ($\chi^2 = 4,14$, $p = 0,04$), потливость ($\chi^2 = 3,69$, $p = 0,05$), нарушение сна ($\chi^2 = 4,74$, $p = 0,02$), головную боль ($\chi^2 = 4,36$, $p = 0,03$); во II-й – на кашель ($\chi^2 = 5,83$, $p=0,01$), мокроту ($\chi^2 = 5,09$, $p = 0,02$), одышку ($\chi^2 = 5,6$, $p = 0,01$) и ее выраженность ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$), слабость ($\chi^2 = 3,81$, $p = 0,05$), потливость ($\chi^2 = 5,09$, $p = 0,02$), нарушение сна ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$); в III-й – на кашель ($\chi^2 = 3,81$, $p = 0,05$), одышку ($\chi^2 = 4,95$, $p = 0,02$), мокроту ($\chi^2 = 5,6$, $p = 0,01$), слабость ($\chi^2 = 4,95$, $p = 0,02$), потливость ($\chi^2 = 4,32$, $p = 0,03$), нарушение сна ($\chi^2 = 4,32$, $p = 0,03$). В I-й подгруппе старшего возраста уменьшились жалобы на кашель ($\chi^2 = 4,14$, $p=0,04$), мокроту ($\chi^2 = 5,33$, $p = 0,02$), одышку ($\chi^2 = 4,36$, $p = 0,03$), слабость ($\chi^2 = 3,81$, $p = 0,05$), потливость ($\chi^2 = 5,65$, $p = 0,01$), нарушение сна ($\chi^2 = 4,14$, $p = 0,04$), головную боль ($\chi^2 = 4,36$, $p = 0,03$); во II-й – на кашель ($\chi^2 = 4,28$, $p = 0,03$), мокроту ($\chi^2 = 4$, $p = 0,04$), одышку ($\chi^2 = 4,32$, $p = 0,03$), слабость и потливость ($\chi^2 = 4,8$, $p = 0,02$); в III-й – на кашель, мокроту ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$), одышку ($\chi^2 = 3,81$, $p = 0,05$), слабость ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$), потливость ($\chi^2 = 5,8$, $p = 0,01$), головную боль ($\chi^2 = 4,32$, $p = 0,03$), нарушение сна ($\chi^2 = 5,6$, $p = 0,02$).

Динамика индекса Тиффно и индекса BODE у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона представлена в таблице 41.

Таблица 41

Динамика индекса Тиффно и индекса BODE у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона

параметр	больные ХОБЛ (n = 86)					
	I-я подгруппа (n = 32)		II-я подгруппа (n = 26)		III-я подгруппа (n = 28)	
	зрелый возраст (n=16)	старший возраст (n=16)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=12)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=14)
Индекс Тиффно	$63,44 \pm 1,86$ $67,94 \pm 2,38$ •••	$63,13 \pm 2,50$ $68,63 \pm 3,90$ •••	$63,07 \pm 2,16$ $65,43 \pm 2,77$ •	$64,58 \pm 2,54$ $67,75 \pm 4,09$ ••	$63,50 \pm 2,38$ $65,86 \pm 3,78$ •	$63,86 \pm 2,11$ $66,64 \pm 4,20$ ••
индекс BODE	$1,81 \pm 0,83$ $1,06 \pm 0,44$ ••	$1,75 \pm 0,93$ $0,88 \pm 0,72$ •	$1,57 \pm 0,51$ $0,93 \pm 0,62$ •	$1,83 \pm 0,83$ $0,83 \pm 0,58$ •	$1,50 \pm 0,76$ $0,64 \pm 0,63$ ••	$1,64 \pm 0,93$ $1,00 \pm 0,68$ •

Примечание: см. табл. 40.

После проведения курса озонотерапии отмечена позитивная динамика значений индекса Тиффно как у больных зрелого в I-й ($p < 0,001$), II-й ($p = 0,02$), III-й ($p = 0,05$) подгруппах, так и старшего возраста в I-й ($p < 0,001$), II-й ($p = 0,04$), III-й ($p = 0,02$) подгруппах. Улучшение клинической симптоматики и функционального состояния дыхательной системы сопровождалось уменьшением значений суммарного балла индекса BODE как у больных зрелого в I-й ($p = 0,01$), II-й ($p = 0,04$), III-й ($p = 0,01$) подгруппах, так и старшего возраста в I-й ($p = 0,01$), II-й ($p = 0,02$) и III-й ($p = 0,05$) подгруппах.

Влияние симптоматики заболевания на жизнь больных ХОБЛ при различных режимах дозирования медицинского озона отражено в таблице 42.

Таблица 42

Влияние симптоматики заболевания на жизнь больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона

параметр (баллы)	больные ХОБЛ (n = 86)					
	I-я подгруппа (n = 32)		II-я подгруппа (n = 26)		III-я подгруппа (n = 28)	
	зрелый возраст (n=16)	старший возраст (n=16)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=12)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=14)
САТ- тест	$8,6 \pm 1,6$ $5,67 \pm 1,22$	$11,75 \pm 2,05$ $7,60 \pm 2,0 \bullet \bullet \bullet$	$8,33 \pm 2,29$ $6,89 \pm 2,67 \bullet$	$12,0 \pm 2,56$ $8,17 \pm 2,48 \bullet \bullet \bullet$	$9,11 \pm 2,89$ $6,22 \pm 1,39$	$11,79 \pm 2,55$ $8,29 \pm 1,86 \bullet \bullet \bullet$
ССQ <1 балла	$8 (50 \%)$ $13 (81,2 \%) \bullet$	$6 (37,5 \%)$ $10 (62,5 \%) \bullet \bullet \bullet$	$9 (64,2 \%)$ $12 (85,7 \%) \bullet$	$4 (33,3 \%)$ $7 (58,3 \%) \bullet$	$6 (42,8 \%)$ $9 (64,2 \%) \bullet$	$6 (42,8 \%)$ $9 (64,2 \%) \bullet$
ССQ ≥ 1 балла	$8 (50 \%)$ $3 (18,7 \%) \bullet$	$10 (62,4 \%)$ $6 (37,5 \%) \bullet \bullet \bullet$	$5 (35,7 \%)$ $2 (14,2 \%) \bullet$	$8 (66,9 \%)$ $5 (41,6 \%) \bullet$	$8 (57,1 \%)$ $5 (35,7 \%) \bullet$	$8 (57,1 \%)$ $5 (35,7 \%) \bullet$

Примечание: см. табл. 40.

У больных зрелого возраста установлена позитивная динамика значений САТ-теста во всех подгруппах (во II-й – изменения были статистически значимы, $p = 0,02$); в группе А результаты САТ-теста уменьшились с $8,38 \pm 1,60$ до $5,38 \pm 0,92$ баллов в I-й подгруппе ($p = 0,02$); с во II-й – с $8,33 \pm 2,29$ до $6,89 \pm 2,67$ баллов ($p = 0,02$); в III-й – с $8,00 \pm 2,83$ до $5,83 \pm 1,47$ баллов ($p = 0,04$); в группе В – с $11,88 \pm 1,55$ до $9,50 \pm 1,69$ баллов в I-й подгруппе ($p = 0,01$); во II-й – с $11,20 \pm 2,17$ до $10,80 \pm 1,10$ баллов ($p = 0,7$); в III-й – с $11,80 \pm 1,36$ до $8,63 \pm 1,92$ баллов ($p = 0,01$). У большинства симптомы оценивались как невыраженные по результатам применения опросника ССQ (в I-й подгруппе – $\chi^2 = 3,69$, $p = 0,05$; во II-й – $\chi^2 = 42$, $p = 0,04$; в III-й – $\chi^2 = 5,83$, $p = 0,01$). В старшем возрасте

установлена позитивная динамика значений САТ–теста в I–й – $p < 0,001$; во II–й – $p < 0,001$; в III–й – $p < 0,001$ подгруппах: в группе А результаты теста уменьшились с $10,38 \pm 1,77$ до $6,67 \pm 1,75$ баллов в I–й подгруппе ($p = 0,04$); с во II–й – с $10,00 \pm 1,79$ до $5,25 \pm 0,96$ баллов ($p = 0,10$); в III–й – с $10,33 \pm 3,14$ до $7,83 \pm 2,48$ баллов ($p = 0,02$); группы В – с $13,13 \pm 1,25$ до $8,22 \pm 2,11$ баллов в I–й ($p = 0,01$); во II–й – с $14,00 \pm 1,26$ до $9,63 \pm 1,41$ баллов ($p = 0,04$); в III–й – с $12,88 \pm 1,36$ до $8,6 \pm 1,30$ баллов ($p = 0,01$). По результатам опросника ССQ у большинства пациентов симптомы оценивались как невыраженные: в I–й – $\chi^2 = 5,76$, $p = 0,01$; во II–й – $\chi^2 = 4,28$, $p = 0,03$; в III–й – $\chi^2 = 5,83$, $p = 0,01$.

Динамика АР и уровней реактивности у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона отражена в таблице 43.

Таблица 43

Динамика АР и уровней реактивности у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона

АР/ УР	больные ХОБЛ (n = 86)					
	I–я подгруппа (n = 32)		II–я подгруппа (n = 26)		III–я подгруппа (n = 28)	
	зрелый возраст (n=16)	старший возраст (n=16)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=12)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=14)
РТ	<u>6 (37,5 %)</u> 1 (6,2 %)	<u>5 (31,2 %)</u> 4 (25 %)	<u>5 (35,7 %)</u> 2 (14,2 %)	<u>4 (33,3 %)</u> 2 (16,6 %)	<u>6 (42,8 %)</u> 1 (7,14 %)	<u>4 (28,5 %)</u> 2 (14,2 %)
РСА	<u>3 (18,7 %)</u> 6 (37,5 %)	<u>4 (25 %)</u> 6 (37,5 %)	<u>3 (21,4 %)</u> 3 (21,4 %)	<u>3 (25%)</u> 3 (25 %)	<u>2 (14,2 %)</u> 1 (7,14 %)	<u>5 (35,7 %)</u> 4 (28,5 %)
РПА	<u>4 (25 %)</u> 8 (50 %)•	<u>2 (12,5 %)</u> 6 (37,5 %)•	<u>3 (21,4 %)</u> 7 (50 %)•	<u>2 (16,6 %)</u> 3 (25%)	<u>4 (28,5 %)</u> 7 (50 %)••	<u>2 (14,2 %)</u> 3 (21,4 %)
ОС	<u>1 (6,2 %)</u> – (–)	<u>1 (6,2 %)</u> – (–)	<u>1 (7,14 %)</u> 1 (7,14 %)	<u>1 (8,3 %)</u> 1 (8,3 %)	– (–) – (–)	<u>1 (7,14 %)</u> 1 (7,14 %)
ХС	– (–) – (–)	<u>1 (6,2 %)</u> – (–)	– (–) – (–)	– (–) 1 (8,3 %)	<u>1 (7,14 %)</u> 1 (7,14 %)	– (–) – (–)
ПА	<u>2 (12,5 %)</u> 1 (6,2 %)	<u>3 (18,7 %)</u> – (–)	<u>2 (14,2 %)</u> 1 (7,14 %)	<u>2 (16,6 %)</u> 2 (16,6 %)	<u>1 (7,14 %)</u> 4 (28,5 %)	<u>2 (14,2 %)</u> 4 (28,5 %)•
I	<u>7 (43,7 %)</u> 15 (93,7 %)•	<u>5 (31,2 %)</u> 15 (93,7 %)•#	<u>4 (28,5 %)</u> 12 (85,7 %)•	<u>3 (25 %)</u> 8 (66,6 %)•	<u>5 (35,7 %)</u> 9 (64,2 %)•	<u>4 (28,5 %)</u> 9 (64,2 %)•#
II	<u>2 (12,5 %)</u> 1 (6,2 %)	<u>2 (12,5 %)</u> 1 (6,2 %)	<u>2 (14,2 %)</u> 1 (7,14 %)	– (–) 2 (16,3 %)	<u>2 (14,2 %)</u> 5 (35,7 %)	– (–) 4 (28,5 %)
III	<u>7 (50 %)</u> – (–)	<u>9 (56,2 %)</u> – (–)	<u>8 (57 %)</u> 1 (7,14)	<u>9 (75 %)</u> 2 (16,6)	<u>7 (50 %)</u> – (–)	<u>10 (71,4 %)</u> 1 (7,14 %)

Примечание: см. табл. 38.

Число преобладающих до начала лечения физиологических АР увеличилось после лечения у больных зрелого возраста в I-й (с 81,2 % до 93,7 %) и во II-й (с 78,5 % до 85,7%) подгруппах, в III-й – уменьшилось с 85,7 % до 64,2 %; у больных старшего возраста увеличилось в I-й (с 68,7 % до 81,2 %), не изменилось во II-й и уменьшилось в III-й – с 78,5 % до 64,2 %. В I-й подгруппе старшего ($\chi^2 = 3,81$, $p = 0,05$) и всех подгруппах зрелого возраста ($\chi^2 = 5,3$, $p = 0,02$; $\chi^2 = 3,81$, $p = 0,05$; $\chi^2 = 5,6$, $p = 0,01$ соответственно) увеличилось число РПА. Число патологических АР в группе зрелого возраста уменьшилось в I-й подгруппе – с 18,7 % до 6,2 %, во II-й – с 21,4 % до 14,2 %, в III-й – возросло с 14,2 % до 35,7 %. В I-й подгруппе старшего возраста патологических АР не выявлено, в во II-й их число не изменилось (33,3 %), в III-й – увеличилось на 14,28 %. Увеличение числа реакций ПА в III-й подгруппе больных старшего возраста ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$) свидетельствует о стремлении организма сохранить активацию в ответ на действие факторов, превышающих пороговую величину. Сочетание физиологических и патологических АР с низким и очень низким уровнем реактивности было характерно для большинства больных до начала озонотерапии, после лечения АР значительно сниженной адаптации отмечены у единичных больных; увеличилось число физиологических АР сочетающихся с высоким и средним уровнем реактивности (на 50 %, 57,2 %, 28,5 % в I-й, II-й, III-й подгруппах зрелого возраста) и (62,5 %, 41,6 %, 35,7 % в подгруппах старшего возраста), свидетельствующих о хорошем и удовлетворительном состоянии адаптации. Озонотерапия хорошо переносилась пациентами. Индекс Хильденбрандта не превышал 4,5, что исключало рассогласованность работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Полученные результаты свидетельствуют о терапевтической эффективности медицинского озона у больных зрелого и старшего возраста, заключающейся в позитивной динамике клинико-функциональных параметров заболевания и развитии прогностически благоприятных АР с уменьшением напряженности лейкоцитарной формулы, свидетельствующих о стимуляции общей неспецифической резистентности организма, наиболее выраженной при применении низкой концентрации озона.

3.7.2. Влияние озонотерапии на качество жизни больных ХОБЛ

До начала озонотерапии, у больных старшего возраста (основная группа), в сравнении с группой больных зрелого возраста (группа сравнения), показатели качества жизни были снижены по большинству шкал общего опросника MOS SF-36, характеризующих физический и психосоциальный статус пациентов (ФА – на 19,85 % ($p < 0,05$), Б – на 15,63 % ($p < 0,05$), ОЗ – на 24,91 % ($p < 0,05$), РФ – на 20,15 % ($p < 0,05$), СА – на 20,88 % ($p < 0,05$) и РЭ – на 20,71 % ($p < 0,05$)). Аналогичная закономерность прослеживалась для пациентов с ХОБЛ зрелого и старшего возраста, не получающих озонотерапию (табл. 44).

Таблица 44

Показатели качества жизни больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при применении озонотерапии (MOS SF-36)

шкалы MOS SF-36	больные ХОБЛ (n = 116)			
	больные зрелого возраста (n = 59)		больные старшего возраста (n = 57)	
	группа без озонотерапии (n = 15)	группа озонотерапии (n = 44)	группа без озонотерапии (n = 15)	группа озонотерапии (n = 42)
ФА (PF)	$62,0 \pm 5,28$ $56,67 \pm 2,44$	$64,06 \pm 2,24$ $72,55 \pm 2,19 \bullet \bullet \bullet$	$54,0 \pm 2,07 \#$ $52,33 \pm 2,58$	$51,34 \pm 1,75 \#$ $62,07 \pm 2,41 \bullet \bullet$
РФ (RP)	$62,67 \pm 2,08$ $56,67 \pm 1,44$	$63,37 \pm 1,92$ $68,11 \pm 1,74 \bullet$	$51,67 \pm 6,45 \#$ $58,33 \pm 2,20$	$50,60 \pm 3,54 \#$ $54,26 \pm 3,37$
РЭ (RE)	$68,83 \pm 8,62$ $66,73 \pm 8,06$	$75,92 \pm 2,31$ $80,58 \pm 2,54 \bullet$	$55,60 \pm 6,10 \#$ $51,20 \pm 7,04$	$60,19 \pm 2,88 \#$ $69,14 \pm 3,91 \bullet \bullet$
СА (SF)	$71,67 \pm 8,58$ $65,0 \pm 2,68$	$66,27 \pm 2,58$ $69,04 \pm 2,05$	$60,0 \pm 2,68 \#$ $54,67 \pm 8,55$	$52,43 \pm 3,33 \#$ $62,19 \pm 2,74 \bullet$
Б (BP)	$74,80 \pm 5,74$ $69,47 \pm 3,03$	$78,74 \pm 3,06$ $84,23 \pm 2,71 \bullet$	$62,67 \pm 5,61 \#$ $63,73 \pm 1,36$	$66,43 \pm 2,78 \#$ $69,75 \pm 2,59$
ПЗ (MH)	$53,07 \pm 6,52$ $60,53 \pm 12,82$	$55,90 \pm 2,36$ $63,53 \pm 1,39 \bullet$	$50,93 \pm 6,52$ $55,20 \pm 6,23$	$48,97 \pm 2,53$ $60,00 \pm 2,15 \bullet$
ЖС (VT)	$56,60 \pm 6,15$ $56,0 \pm 7,46$	$55,53 \pm 4,52$ $65,37 \pm 4,53 \bullet \bullet$	$53,20 \pm 4,23$ $57,47 \pm 6,55$	$55,24 \pm 5,19$ $66,82 \pm 5,41 \bullet \bullet$
ОЗ (GH)	$60,07 \pm 1,98$ $58,40 \pm 7,04$	$58,69 \pm 1,82$ $67,65 \pm 1,14 \bullet \bullet \bullet$	$50 \pm 7,75 \#$ $46,0 \pm 6,87$	$44,07 \pm 1,85 \#$ $55,61 \pm 1,42 \bullet \bullet$

Примечание: в числителе – показатель до; в знаменателе – показатель после лечения; \bullet – $p < 0,05$; $\bullet \bullet$ – $p < 0,01$; $\bullet \bullet \bullet$ – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей до и после лечения в группе; \ast – $p < 0,05$; $\ast \ast$ – $p < 0,01$; $\ast \ast \ast$ – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей между группами больных одного возраста; $\#$ – $p < 0,05$; $\#\#$ – $p < 0,01$; $\#\#\#$ – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей между группами больных разного возраста; данные представлены в виде абсолютного числа / % или $M \pm m$.

Большинство доменов общего опросника в основной группе находились в диапазоне от 41 до 60 баллов ($53,99 \pm 2,81$ %), соответствующем среднему уровню качества жизни, в группе сравнения – в диапазоне от 61 до 80 баллов ($64,92 \pm 3,53$ %), соответствующему уровню качества жизни выше среднего уровня. Данные различия могли быть обусловлены большей длительностью заболевания и возрастзависимым формированием полиморбидности.

После окончания курса озонотерапии уровень качества жизни выше среднего был установлен как в основной ($62,54 \pm 2,37$ %), так и в группе сравнения ($71,21 \pm 2,99$ %), $p < 0,05$. Улучшилась оценка больными ОЗ на 26,18 % в основной ($p < 0,05$) и на 15,26 % в группе сравнения ($p < 0,05$), параметров ФА – на 20,89 % ($p < 0,05$) и 13,25 % ($p < 0,05$) соответственно, ЖС – на 20,96 % ($p < 0,05$) и 17,72 % ($p < 0,05$), ПЗ – на 22,52 % ($p < 0,05$) и 13,64 % ($p < 0,05$). Уменьшение проблем в сфере эмоционального функционирования на 14,86 % ($p < 0,05$) и повышение уровня СА на 18,61 % ($p < 0,05$) было характерно только для больных основной группы. В целом, в обеих исследуемых группах изменились показатели, связанные с физической и эмоциональной сферой жизнедеятельности (ФА, ОЗ, ПЗ, ЖС), в старшей возрастной группе повысились показатели психосоциального статуса (РЭ, СА). В группах больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста не получающих озонотерапию, статистически значимых изменений в изучаемых показателях не отмечено. В сравнении с группами больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста, не получающих озонотерапию, в группах больных с применением озонотерапии, изменились значения шкал ФА в группе сравнения ($p < 0,001$) и основной группе ($p < 0,001$); РЭ ($p < 0,05$) и ($p < 0,05$) соответственно; ЖС ($p < 0,05$) и ($p < 0,05$) соответственно; ОЗ ($p < 0,001$) и ($p < 0,05$) соответственно изучаемым группам.

При анализе показателей специфического качества жизни по результатам применения опросника SGRQ, до начала проведения озонотерапии установлено его более выраженное снижение у больных старшего возраста, в сравнении с пациентами зрелого возраста (на 4 балла и более): выше шкала «Симптомы» – на 28,07 % ($p < 0,05$), «Активность» – на 51,32 % ($p < 0,001$) и «Суммарный балл»

– на 28,44 % ($p < 0,01$). Аналогичная закономерность была характерна для группы больных ХОБЛ, не получающих озонотерапию (табл. 45).

Таблица 45

Показатели качества жизни больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при применении озонотерапии (SGRQ)

шкалы вопросника SGRQ	больные ХОБЛ (n = 116)			
	больные зрелого возраста (n = 59)		больные старшего возраста (n = 57)	
	группа без озонотерапии (n = 15)	группа озонотерапии (n = 44)	группа без озонотерапии (n = 15)	группа озонотерапии (n = 42)
Симптомы (Symptoms)	$34,70 \pm 2,2$ $36,34 \pm 1,17$	$34,55 \pm 2,99$ $26,45 \pm 2,32^{**}$	$43,51 \pm 2,18\#$ $46,82 \pm 1,85$	$44,25 \pm 3,11\#$ $35,26 \pm 2,16^{**}$
Влияние (Impact)	$33,24 \pm 5,37$ $31,78 \pm 5,41$	$30,88 \pm 0,76$ $27,52 \pm 0,74^*$	$36,44 \pm 6,02$ $35,65 \pm 5,19$	$34,02 \pm 1,31$ $30,60 \pm 1,21^{**}$
Активность (Activity)	$35,40 \pm 1,13$ $33,74 \pm 1,57$	$32,17 \pm 1,38$ $23,63 \pm 1,81^{**}$	$50,51 \pm 1,17\#\#\#$ $48,95 \pm 1,59$	$48,68 \pm 2,78\#\#\#$ $39,90 \pm 3,08^{**}$
Суммарный балл (Total)	$34,08 \pm 5,71$ $34,38 \pm 1,01$	$33,22 \pm 0,80$ $26,91 \pm 0,91^{**}$	$43,62 \pm 6,36\#$ $41,56 \pm 7,57$	$42,67 \pm 1,39\#$ $35,09 \pm 1,37^{**}$

Примечание: см. табл. 44.

После озонотерапии все больные отмечали уменьшение симптоматики заболевания (снижение показателя шкалы «Симптомы» на 25,49 % ($p < 0,05$) в основной группе и на 30,62 % ($p < 0,01$) – в группе сравнения). Уменьшилось значение шкалы «Активность» – на 22 % ($p < 0,05$) в основной и на 36,14 % ($p < 0,01$) – в группе сравнения). Уменьшение степени влияния заболевания на общее состояние здоровья больных подтверждалось снижением «Суммарного балла» на 21,6 % ($p < 0,05$) в основной группе и на 23,44 % в группе сравнения ($p < 0,05$). Снижение параметра шкалы «Влияние» у больных старшего возраста на 11,17 % ($p < 0,05$) указывает на уменьшение психосоциальных последствий болезни. В группах больных ХОБЛ не получающих озонотерапию, значимых изменений в изучаемых показателях не отмечено. В сравнении с данными группами, установлено выраженное влияние озонотерапии на значения всех шкал опросника в группах больных зрелого и старшего возраста ($p < 0,05$).

Таким образом, применение озонотерапии у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста оказывает существенное влияние на различные аспекты патогенеза этого заболевания, включая улучшение качества жизни пациентов.

3.7.2.1. Влияние различных режимов дозирования медицинского озона на качество жизни больных ХОБЛ

Показатели качества жизни больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при использовании различных режимов дозирования медицинского озона по данным общего и специализированного опросников представлены в таблице 46. В группе сравнения до и после лечения большинство шкал общего опросника соответствовали качеству жизни выше среднего: в I-й подгруппе до лечения – 76,94±6,44 %, после – 71,37±2,74 %; во II-й – 66,89±3,56 % и 72,03±3,36 %; в III-й – 64,36±4,12 % и 72,17±3,91 % ($p<0,05$). В основной группе до лечения уровень качества жизни был средним (56,46±3,88 %, 54,37±4,40 %, 51,65±3,40 % соответственно подгруппам), после – не изменился в III-й и повысился в I-й и II-й подгруппах ($p<0,05$). После озонотерапии (I, II, III) у больных зрелого и старшего возраста отмечено улучшение шкал ФА и ОЗ ($p<0,05$). Позитивные изменения параметров СА и ПЗ установлены в основной (I, II, III) и группе сравнения (I, III). В I-й и III-й подгруппах основной и группы сравнения изменился показатель ЖС ($p<0,05$) (64,00±9,03 % и 71,36±10 %; 68,0 ±8 % и 67,69±8,63 % соответственно). В основной группе отмечено увеличение РЭ ($p<0,05$) в I-й (до 77,78±6,21 %) и III-й подгруппах (до 64,18±7,93 %). В I-й подгруппе изменилось большее число шкал психосоциального статуса больных основной (РЭ, СА, ПЗ, ЖС) и группы сравнения (СА, ПЗ, ЖС) в отличие от II-й (СА, ПЗ, ЖС и ЖС) и III-й (РЭ, СА, ПЗ и СА, ПЗ). Положительная динамика параметров опросника SGRQ указывала на снижение степени выраженности субъективной реакции на болезнь и влияния ХОБЛ на состояние здоровья больных (снижение «Суммарного балла» в группах). Установлена позитивная динамика ($p<0,05$) значений шкал «Симптомы» и «Активность» в обеих группах, «Влияние» – в I-й подгруппе сравнения и II-й, III-й подгруппах основной группы (снижение на 20,07 %, 12,03 % и 13,53 %).

Динамика показателей качества жизни больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона (MOS SF-36, SGRQ)

шкалы опросников	режим дозир. ОКС	больные зрелого возраста (группа сравнения) (n = 44)		больные старшего возраста (основная группа) (n = 42)		
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
MOS SF-36	ФА (PF)	низкая	66,33±3,56	78,33±2,95•	55,66±4,13	64,33±4,57•
		средняя	66,53±3,59	74,61±3,81•	51,81±1,93	61,36±3,69•
		высокая	60,38±4,98	71,15±4,42•	46,54±1,18	58,08±4,47•
	РФ (RP)	низкая	60,00±3,27	65,27±3,33	65,00±4,75	68,33±2,95
		средняя	63,66±3,59	67,31±3,33	38,64±5,18	45,45±7,39
		высокая	65,38±3,51	71,20±2,60	40,38±6,03	44,23±5,76
	РЭ (RE)	низкая	75,50±3,94	76,14±6,15	66,68±5,61	77,78±6,21•
		средняя	76,88±4,45	79,45±4,69	60,60±4,02	63,64±5,39
		высокая	77,73± 4,04	84,54±4,80	53,91±4,63	64,18±7,93•
	СА (SF)	низкая	71,66±5,38	83,33±3,15•	53,33±5,78	65,00±3,27•
		средняя	67,30±3,33	71,15±2,60	65,90±6,76	77,27±6,26•
		высокая	57,70±4,14	67,30±3,33•	43,30±3,04	51,9±3,12•
	Б (BP)	низкая	72,66±6,13	75,60±5,74	68,00±4,68	69,86±3,99
		средняя	82,00±3,46	88,00±3,74	63,63±6,13	68,54±6,12
		высокая	81,23±6,19	88,86±5,23	64,31±4,49	69,23±4,60
	ПЗ (MH)	низкая	50,93±4,26	62,67±2,83•	50,67±4,34	63,73±2,90•
		средняя	62,77±3,30	61,23±3,15	53,45±5,03	61,45±3,81•
		высокая	55,69±4,49	66,46±0,56•	45,54±4,33	53,23±4,60•
ЖС (VT)	низкая	56,66±8,18	68,00±8,00•	51,00±8,07	64,00±9,03•	
	средняя	55,00±8,66	67,69±8,63•	60,45±9,54	71,36±10,00•	
	высокая	57,92±8,13	62,69±8,52	60,76±10,54	66,92±10,35	
ОЗ (GH)	низкая	59,46±3,38	68,6±1,81•	40,60±3,32	52,00±1,89•	
	средняя	60,84±3,23	69,38±1,77•	37,90±2,41	51,54±2,28•	
	высокая	54,92±3,14	64,15±2,44•	53,38±1,95	61,84±2,32•	
SGRQ	Симптомы (Symptoms)	низкая	35,83±5,84	27,00±3,95•	43,37±5,60	33,49±4,5•
		средняя	38,06±5,30	26,38±4,13•	41,65±5,28	36,08±3,33•
		высокая	29,87±5,11	25,27±4,92•	47,57±6,02	35,22±3,47••
	Влияние (Impact)	низкая	31,76±1,02	26,45±1,38•	34,22±1,61	30,10±1,39•
		средняя	32,34±1,28	29,15±1,24	31,54±1,92	27,78±1,78•
		высокая	30,07±1,36	28,91±1,13	34,14±2,77	32,07±2,84
	Активность (Activity)	низкая	28,04±2,75	19,99±3,21•	57,45±4,70	44,47±5,43•
		средняя	33,37±2,11	21,09± 3,55•	38,81±3,36	34,49±3,21•
		высокая	35,28±2,19	30,66±2,41•	46,10±5,28	40,69±6,85•
	Суммарный балл (Total)	низкая	32,17±1,72	24,74±1,99•	43,59±1,36	34,39±1,96•
		средняя	34,89±1,20	27,37±0,80•	37,51±2,03	31,93±1,44•
		высокая	33,19±1,21	29,49±1,48•	44,30±3,28	38,01±3,3•

Примечание: • – p<0,05; •• – p<0,01; ••• – p<0,001 – статистическая значимость показателей до и после лечения в группе; n – количество проведенных исследований.

3.7.3. Дозозависимое действие медицинского озона на уровень маркеров окислительного повреждения липидов сыворотки крови и ДНК в условиях *in vivo*

3.7.3.1. Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных зрелого возраста

Результаты изучения дозозависимого действия медицинского озона на уровень МДА, показатель АОА и уровень 8–ОНдG у больных ХОБЛ зрелого возраста при проведении озонотерапии представлены в таблице 47.

В I–й подгруппе больных до начала озонотерапии установлено повышение уровня МДА на 64,63 % ($p < 0,001$) и снижение показателя АОА на 36,09 % ($p < 0,01$) при росте значений МДА/АОА на 162 % ($p < 0,001$) по отношению к контролю. В ответ на проведение первой процедуры установлено закономерное повышение уровня МДА на 12,09 % ($p < 0,05$) и показателя АОА на 28,23 % ($p < 0,05$) при снижении МДА/АОА на 18 % ($p < 0,05$). Продолжение лечения сопровождалось нормализацией МДА с шестой по восьмую процедуру, показатель АОА увеличился только после проведения восьмой процедуры (на 41,17 %, $p < 0,01$). Значения МДА/АОА снижались в течение курса, соответствуя контролю после третьей, четвертой, пятой и восьмой процедур.

Во II–й подгруппе исходно повышенный на 79,26 % ($p < 0,001$) уровень МДА вырос после проведения первой (на 14,73 %, $p < 0,05$), четвертой и пятой процедур, нормализуясь после второй, третьей, седьмой и снижаясь на 45,80 % ($p < 0,01$) относительно фона после восьмой процедуры. Исходно сниженный на 42,10 % ($p < 0,01$) показатель АОА увеличился после третьей процедуры на 50,64 % ($p < 0,001$), оставаясь ниже контроля в течение курса. Исходно повышенный на 207 % ($p < 0,001$) МДА/АОА, несмотря на снижение после каждой процедуры, превышал контроль, нормализуясь лишь после третьей процедуры.

В III–й подгруппе исходно повышенный на 76,82 % ($p < 0,001$) уровень МДА увеличился на 21,83 % ($p < 0,05$) после проведения первой процедуры и

достиг контроля после второй при последующем снижении в течение курса лечения. Исходно сниженный на 28,57 % ($p < 0,05$) показатель АОА повышался после первой (на 18,80 %, $p < 0,05$) второй (на 17,39 %, $p < 0,05$), третьей (на 23,38 %, $p < 0,05$) и пятой (на 12,84 %, $p < 0,05$) процедур, но не достиг контрольных значений. Исходно повышенный на 143,4 % ($p < 0,001$) коэффициент пероксидации нормализовался после второй, третьей, пятой процедур, повышаясь до фоновых значений после шестой, седьмой и восьмой процедур.

Фоновый уровень 8–ОНдG превышал контроль в 1,99 раз ($p < 0,001$) в I–й подгруппе, в 1,95 раз во II–й подгруппе ($p < 0,001$) и в 1,92 раза в III–й подгруппе ($p < 0,001$). В I–й подгруппе, несмотря на рост уровня 8–ОНдG после первой процедуры на 45,48 % относительно фона ($p < 0,01$) и на 189,53 % относительно контроля ($p < 0,001$), отмечено его снижение после четвертой процедуры и приближение к контролю после восьмой процедуры. Во II–й подгруппе уровень 8–ОНдG после первой процедуры возрастал в 3,11 раза ($p < 0,001$) относительно фона и в 6,09 раза относительно контроля ($p < 0,001$), после четвертой – превышал фон (на 25,57 %, $p < 0,05$) и контроль (на 145,82 %, $p < 0,001$), после восьмой – снижался относительно фона на 26,73 % ($p < 0,05$), оставаясь на 54,45 % ($p < 0,001$) выше контроля. В III–й подгруппе уровень 8–ОНдG повышался в 3,44 раза ($p < 0,001$) относительно фона и в 6,62 раз ($p < 0,001$) относительно контроля после первой процедуры. Несмотря на последующее снижение, уровень 8–ОНдG превышал фон и контроль после четвертой процедуры и только контроль на 79,49 % ($p < 0,001$) – после восьмой процедуры.

Нормализация баланса системы ПОЛ–АОЗ наблюдалась после трех (II–я подгруппа) или трех–пяти процедур (I–я, III–я подгруппы). Продолжение лечения сопровождалось формированием адаптации организма к озонотерапии в I–й подгруппе при дезадаптирующем действии длительного курса во II–й и III–й подгруппах. При озонотерапии установлено повышение уровня 8–ОНдG после первой процедуры и его снижение после четвертой и восьмой. Степень повышения маркера и динамика его снижения зависела от концентрации озона.

Динамика показателей системы ПОД-АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных ХОБЛ зрелого возраста при различных режимах дозирования меллипинского озона

показатель	Дозы ОКС	фон (n=44)	порядковый номер процедуры								контроль (n=15)
			1	2	3	4	5	6	7	8	
МДА, МКМОЛЬ/л	I	4,05±0,35 ••••	4,54±0,37 ••••*	2,22±0,11 ***	1,74±0,10 ••••*	2,16±0,17 ••••*	1,57±0,14 ••••*	2,27±0,11 ***	2,26±0,13 ***	2,42±0,12 ***	2,46±0,13
	II	4,41±0,41 ••••	5,06±0,54 ••••#	2,63±0,34 ***#	2,28±0,10 ***##	4,83±0,24 ••••###	4,92±0,25 ••••###	2,97±0,24 ••••###	2,48±0,14 **	2,02±0,13 ••••#	2,46±0,13
	III	4,35±0,27 ••••	5,30±0,28 ••••#	2,28±0,12 ***	2,07±0,13 ••••#	2,08±0,11 ••••*	2,13±0,13 ••••###	3,67±0,51 ••••###	4,22±0,41 ••••###	3,73±0,41 ••••###	2,46±0,13
АОА, ММОЛЬ/л	I	0,85±0,06 •	1,09±0,05 **	0,84±0,06 ••••	0,91±0,08 ••	0,88±0,05 ••••	0,77±0,05 ••••	0,78±0,04 ••••	0,92±0,05 ••	1,20±0,09 **	1,33±0,10
	II	0,77±0,07 ••	0,85±0,05 ••••#	0,95±0,08 ••••#	1,16±0,13 ••••#	1,05±0,08 ••#	0,93±0,06 ••••#	0,88±0,09 ••*	1,08±0,08 ••#	0,86±0,07 ••••#	1,33±0,10
	III	0,95±0,05 ••	1,17±0,09 ••*	1,15±0,11 ••••#	1,24±0,13 ••••###	0,91±0,06 •••	1,09±0,08 ••••###	0,80±0,06 ••••	0,94±0,05 •••	0,92±0,07 ••#	1,33±0,10
МДА/АОА, у.е.	I	5,19±0,49 ••••	4,24±0,37 ••••*	2,89±0,30 ••••*	1,98±0,11 ***	2,04±0,27 ***	2,11±0,22 ***	3,06±0,26 ••••*	2,60±0,24 ••••*	2,16±0,16 ***	1,98±0,18
	II	6,08±0,69 ••••	4,44±0,69 ••••*	2,87±0,30 ••••*	2,12±0,15 ***	4,84±0,34 •••••###	5,49±0,40 •••••###	3,87±0,56 •••••#	2,36±0,15 ••••*	2,48±0,23 ••••#	1,98±0,18
	III	4,89±0,55 ••••	4,82±0,39 ••••#	2,10±0,13 ***#	1,91±0,22 ***	2,44±0,24 ••••#	2,03±0,15 ***	4,99±0,77 ••••###	4,56±0,45 ••••###	4,49±0,69 ••••###	1,98±0,18
8-ОНдГ, нг/мл	I	14,07±0,92 ••••	20,47±0,96 ••••*	–	–	11,20±0,59 ••••*	–	–	–	8,00±0,54 ***	7,07±0,37
	II	13,84±0,91 ••••	43,07±2,37 •••••###	–	–	17,38±1,01 •••••#	–	–	–	10,92±0,92 ••••#	7,07±0,37
	III	13,61±0,62 ••••	46,84±1,53 •••••###	–	–	17,76±1,07 •••••###	–	–	–	12,69±0,71 ••••#	7,07±0,37

Примечание: I – низкая; II – средняя; III – высокая концентрация.

• – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с контролем; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с фоном; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с I-й подгруппой; n – количество проведенных исследований.

До начала проведения озонотерапии в подгруппе больных ХОБЛ зрелого возраста с применением низкой концентрации озона (I-я подгруппа) была сформирована плеяда с предиктором МДА/АОА, связи которого указывали на смещение баланса системы ПОЛ–АОЗ в сторону окислительных процессов, в условиях которого повышался уровень маркера 8–ОНдГ (рис. 33).

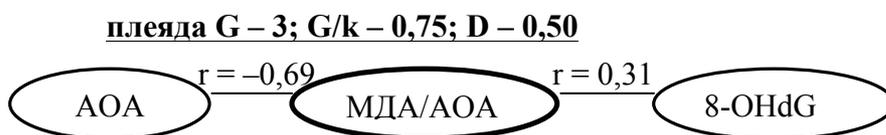


Рис. 33. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста до начала восстановительного лечения с применением озонотерапии (I-я подгруппа)

Примечание: кружками обозначены участники плеяд, кружки с границей, выделенной жирным, соответствуют предикторам плеяд, цифрами рядом с линиями обозначены уровни r (коэффициенты корреляции).

После первой процедуры озонотерапии установлена связь между уровнем МДА и АОА ($r = 0,43$). После четвертой процедуры сформирована плеяда с предиктором МДА, прямые связи которого указывали на важную роль снижения активности процессов ПОЛ в уменьшении выраженности дисбаланса системы липопероксидации и уровня повреждения ДНК (рис. 34).

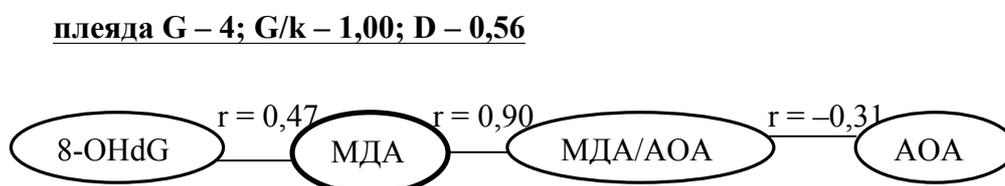


Рис. 34. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста после четвертой процедуры озонотерапии (I-я подгруппа)

Примечание: рис. 33.

После проведения восьмой процедуры сформирована плеяда с предиктором МДА/АОА, который установил прямую связь с МДА и обратную – с АОА, демонстрирующие нормализацию процессов липопероксидации за счет выраженного повышения АОА по окончании курса (рис. 35).

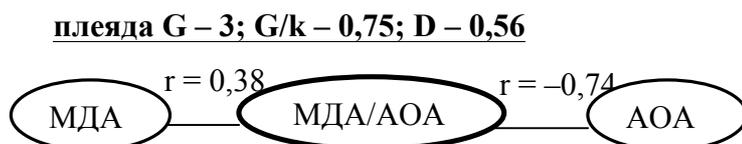


Рис. 35. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста после восьмой процедуры озонотерапии (I-я подгруппа)

Примечание: рис. 33.

До начала проведения озонотерапии в подгруппе больных ХОБЛ зрелого возраста с применением средней концентрации озона (II-я подгруппа) была сформирована плеяда из четырех показателей, свидетельствующая о тесной взаимосвязи процессов окислительного повреждения ДНК и дисбаланса системы липопероксидации у больных ХОБЛ (рис. 36).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,43

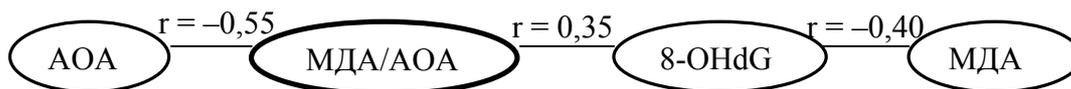


Рис. 36. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста до начала восстановительного лечения с применением озонотерапии (II-я подгруппа)
Примечание: рис. 33.

После проведения первой процедуры озонотерапии установлена прямая корреляционная связь между показателями МДА и МДА/АОА ($R = 0,46$).

После четвертой процедуры новых корреляций было не обнаружено.

После восьмой процедуры была сформирована плеяда с предиктором МДА, 8–OHdG и коэффициентом пероксидации, свидетельствующая о наличии тесной взаимосвязи данных показателей при формировании ответной реакции организма на окислительный стресс, индуцированный применением средней концентрации озона и наличии зависимости между динамикой снижения уровня МДА с одной стороны, и 8–OHdG и МДА/АОА – с другой (рис. 37).

плеяда G – 3; G/k – 0,75; D – 0,50

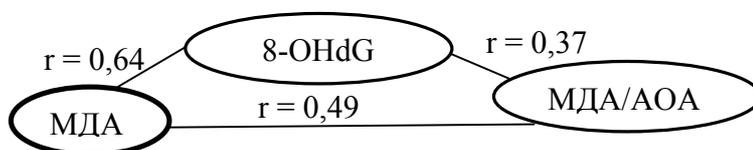


Рис. 37. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста после восьмой процедуры озонотерапии (II-я подгруппа)
Примечание: рис. 33.

До начала проведения озонотерапии в подгруппе больных ХОБЛ зрелого возраста с применением высокой концентрации озона (III-я подгруппа) была сформирована плеяда из трех показателей, аналогичная по составу участников плеяды II-й подгруппе, но с новым предиктором – МДА (рис. 38).

плеяда G – 3; G/k – 0,75; D – 0,66



Рис. 38. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста до начала применения озонотерапии (III-я подгруппа)

Примечание: рис. 33.

После проведения первой процедуры озонотерапии была установлена одна прямая корреляционная взаимосвязь между МДА и 8–ОНдG ($r = 0,51$).

После четвертой и восьмой процедур сформированы аналогичные по составу и предикторам плеяды. Отсутствие в плеядах связей между параметрами системы липопероксидации и маркера окислительного повреждения ДНК указывает на снижение уровня 8–ОНдG в течение курса с применением высокой концентрации медицинского озона (рис. 39, 40).

плеяда G – 3; G/k – 0,75; D – 0,65



Рис. 39. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста после четвертой процедуры озонотерапии (III-я подгруппа)

Примечание: рис. 33.

плеяда G – 3; G/k – 0,75; D – 0,67



Рис. 40. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ зрелого возраста после восьмой процедуры озонотерапии (III-я подгруппа)

Примечание: рис. 33.

Анализ взаимоотношений между параметрами системы ПОЛ–АОЗ и маркером 8–ОНдG показал наличие их тесной взаимосвязи при формировании ответной реакции организма на применение озонотерапии. Важность участия процессов липопероксидации в механизме ответной реакции (предикторы плеяд МДА; МДА/АОА) указывает на необходимость динамического контроля за параметрами системы ПОЛ–АОЗ в течение длительного курса лечения.

3.7.3.2. Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных старших возрастных групп

Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ (МДА, АОА, МДА/АОА) и уровня 8–ОНдG при применении различных режимов дозирования медицинского озона у больных старшего возраста отражена в таблице 48.

В I–й подгруппе фоновый уровень МДА, соответствующий контролю, снижался после проведения первой процедуры (на 15,09 %, $p<0,05$), повышался после четвертой (на 83,01 %, $p<0,001$), пятой (на 22,26 %, $p<0,05$) и возвращался к исходному уровню с шестой по восьмую процедуру включительно. Исходно сниженный показатель АОА (на 34,48 %, $p<0,01$) достиг контрольных цифр только после проведения седьмой и восьмой процедур. Исходно повышенный на 53,88 % ($p<0,001$) коэффициент пероксидации МДА/АОА снижался после проведения первых трех процедур озонотерапии, увеличивался – после четвертой (на 66,32 %, $p<0,001$) и пятой (на 38,04 %, $p<0,01$), нормализуясь после седьмой и восьмой процедур.

Во II–й подгруппе фоновый уровень МДА, соответствующий контролю, со второй по седьмую процедуры снижался, увеличиваясь после четвертой относительно фона (на 26,52 %, $p<0,05$) и контроля (на 36,82 %, $p<0,05$) и достигая фона после восьмой процедуры. Сниженный до начала лечения показатель АОА (на 30,34 %, $p<0,01$) не изменялся в процессе лечения, оставаясь ниже контроля по его окончании. Исходно повышенный на 82,9 % ($p<0,001$) МДА/АОА снижался в течение курса, нормализуясь после третьей, возрастая после четвертой (на 18,6 %, $p<0,05$) и достигая фона – после восьмой.

В III–й подгруппе фоновый уровень МДА, соответствующий контролю, со второй по восьмую процедуры снижался относительно фона и контроля, увеличиваясь после четвертой по отношению к фону (на 23,10 %, $p<0,05$) и контролю (на 25,96 %, $p<0,05$). Сниженный до начала лечения показатель АОА

(на 28,96 %, $p < 0,01$) не изменялся в процессе лечения, оставаясь ниже контроля после окончания курса. Исходно повышенный на 41,96 % ($p < 0,001$) МДА/АОА снижался в течение курса, достигая контроля после второй, третьей процедур и возрастая по отношению к фону после четвертой (на 20 %, $p < 0,05$).

Фоновый уровень маркера окислительного повреждения ДНК (8–ОНdG) у больных ХОБЛ старшего возраста превышал контрольный уровень на 81,44% ($p < 0,001$) в I–й подгруппе пациентов, на 77,77 % ($p < 0,001$) – во II–й подгруппе и на 83,66 % ($p < 0,001$) – в III–й подгруппе больных.

В I–й подгруппе больных уровень маркера 8–ОНdG после проведения первой процедуры повышался относительно фона (на 38,82 %, $p < 0,001$) и контроля (на 151,88 %, $p < 0,001$), после четвертой – превышал контроль на 74 % ($p < 0,001$) и достиг его после заключительной, восьмой процедуры.

Во II–й подгруппе уровень 8–ОНdG возрастал относительно фона (на 95,43 %, $p < 0,001$) и контроля (на 247,44 %, $p < 0,001$) после первой процедуры, и несмотря на снижение после четвертой и восьмой, не достигал контроля.

В III–й подгруппе уровень 8–ОНdG повышался после проведения первой процедуры относительно фона (на 110,82 %, $p < 0,001$) и контроля (на 287,22 %, $p < 0,001$), сохранялся высоким после четвертой и снижался на 30,24 % ($p < 0,01$) относительно фона после восьмой, превышая контроль на 28,11 % ($p < 0,01$).

Применение медицинского озона сопровождалось статистически значимым повышением уровня маркера 8–ОНdG после проведения первой процедуры озонотерапии и его снижением после четвертой и восьмой процедур. Степень выраженности данных изменений определялась применяемой в настоящем исследовании концентрацией медицинского озона.

Результаты демонстрируют, что у больных старшего возраста только длительный курс (восемь процедур) с применением низкой концентрации медицинского озона сопровождался формированием устойчивой адаптации организма к биоокислительной терапии (нормализация уровня 8–ОНdG и процессов ПОЛ–АОЗ при максимальной выраженности реакций системы АОЗ).

Динамика показателей системы ПОД-АОЗ и уровня маркера окислительного повреждения ДНК у больных ХОБЛ старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона

показатель	Дозы ОКС	фон (n=42)	порядковый номер процедуры								контроль (n=15)
			1	2	3	4	5	6	7	8	
МДА, мкмоль/л	I	2,65±0,31	2,25±0,22	2,73±0,32	2,52±0,23	4,85±0,24	3,24±0,39	2,51±0,31	2,62±0,14	2,45±0,29	2,58±0,14
	II	2,79±0,40	2,77±0,39	2,43±0,20	1,95±0,14	3,53±0,47	1,67±0,15	1,94±0,11	1,60±0,13	2,38±0,15	2,58±0,14
	III	2,64±0,23	2,27±0,14	1,85±0,16	2,12±0,16	3,25±0,32	2,03±0,14	2,17±0,10	1,82±0,15	2,18±0,10	2,58±0,14
АОА, ммоль/л	I	0,95±0,06	0,96±0,04	1,12±0,08	1,07±0,06	1,18±0,14	0,99±0,09	1,09±0,08	1,34±0,10	1,29±0,09	1,45±0,13
	II	1,01±0,12	0,92±0,06	0,90±0,05	0,99±0,08	0,88±0,05	0,79±0,05	0,80±0,08	0,70±0,04	0,82±0,06	1,45±0,13
	III	1,03±0,07	0,83±0,05	0,96±0,06	1,18±0,12	1,08±0,10	0,97±0,07	0,94±0,08	0,81±0,05	1,01±0,08	1,45±0,13
МДА/АОА, у.е.	I	2,97±0,35	2,43±0,24	2,81±0,55	2,59±0,40	4,94±0,58	4,10±0,84	2,42±0,27	2,04±0,10	2,00±0,16	1,93±0,18
	II	3,53±0,92	3,22±0,57	2,91±0,45	4,19±0,63	2,22±0,24	2,59±0,24	2,37±0,27	3,29±0,59	1,93±0,18	1,93±0,18
	III	2,74±0,37	2,93±0,32	2,05±0,27	3,29±0,46	2,20±0,19	2,45±0,22	2,28±0,18	2,26±0,15	1,93±0,18	1,93±0,18
8-ОНдГ, нг/мл	I	16,33±0,83	22,67±1,21	--	--	15,66±0,63	--	--	--	9,53±0,62	9,0±0,36
	II	16,00±0,60	31,27±3,11	--	--	20,09±0,65	--	--	--	10,04±0,66	9,0±0,36
	III	16,53±0,93	34,85±1,56	--	--	32,53±2,79	--	--	--	11,53±0,99	9,0±0,36

Примечание: I – низкая; II – средняя; III – высокая концентрация.

• – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с контролем; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с фоном; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с I-й подгруппой; n – количество проведенных исследований.

До начала проведения озонотерапии с применением низкой концентрации озона (I-я подгруппа) в группе больных ХОБЛ старшего возраста была сформирована плеяда с предиктором МДА (рис. 41).

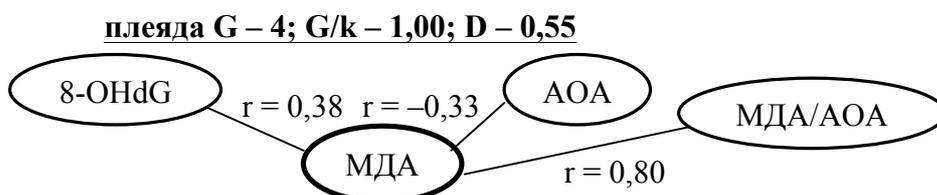


Рис. 41. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста до начала применения озонотерапии (I-я подгруппа)

Примечание: кружками обозначены участники плеяд, кружки с границей, выделенной жирным, соответствуют предикторам плеяд, цифрами рядом с линиями обозначены уровни r (коэффициенты корреляции).

После первой процедуры состав плеяды сохранялся, при смене предиктора и появлении новой связи между АОА и МДА/АОА ($r = -0,57$), что свидетельствовало о важной роли процессов ПОЛ–АОЗ в формировании ответной реакции организма на применение озонотерапии (рис. 42).

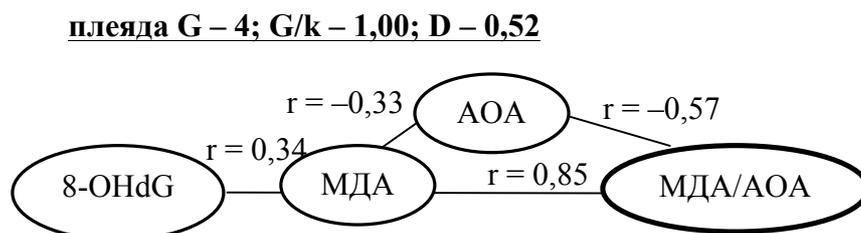


Рис. 42. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста после первой процедуры озонотерапии (I-я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

После четвертой процедуры сформирована плеяда с сохраняющимся предиктором МДА/АОА и меньшим числом участников (рис. 43).

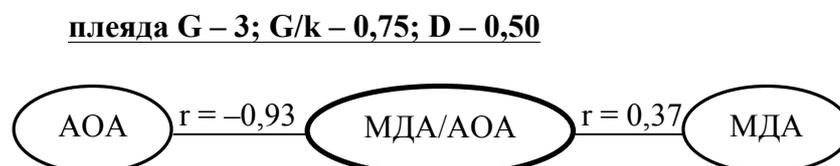


Рис. 43. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста после четвертой процедуры озонотерапии (I-я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

После проведения восьмой процедуры состав плеяды вновь пополнился показателем 8–ОНdG, коррелирующим с предиктором МДА/АОА. Установленные в плеяде взаимосвязи указывают на снижение выраженности

окислительного повреждения ДНК, опосредованное нормализацией процессов ПОЛ–АОЗ в результате применения низкой концентрации озона (рис. 44).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,48

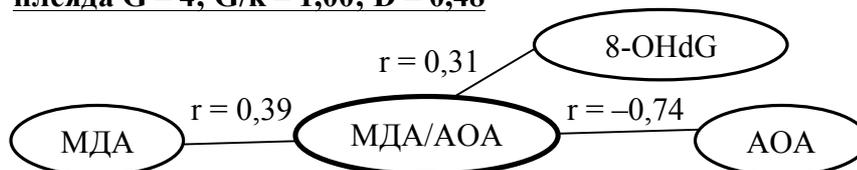


Рис. 44. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста после восьмой процедуры озонотерапии (I–я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

До начала проведения озонотерапии в подгруппе больных ХОБЛ старшего возраста с применением средней концентрации озона (II–я подгруппа) была сформирована плеяда с предиктором МДА/АОА (рис. 45).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,65

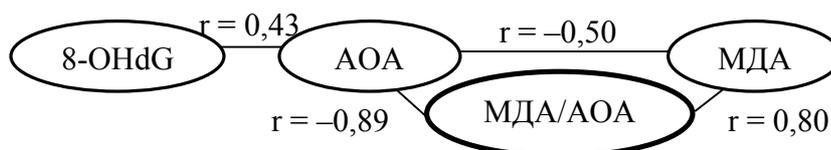


Рис. 45. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста до начала применения озонотерапии (II–я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

После первой процедуры озонотерапии состав плеяды в целом сохранялся, при смене предиктора на показатель АОА. Появление обратной связи между 8–ОНdG и АОА ($r = -0,65$) указывает на повышение уровня окислительного повреждения генома при снижении показателя АОА (рис. 46).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,60

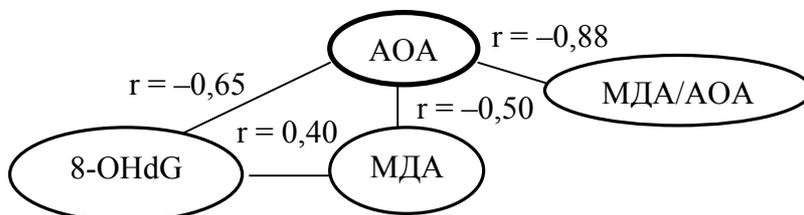


Рис. 46. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста после первой процедуры озонотерапии (II–я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

После четвертой процедуры озонотерапии плеяда приобрела линейный характер при смене предиктора на МДА, что указывает на неустойчивость связей между параметрами в условиях активации процессов ПОЛ (рис. 47).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,61

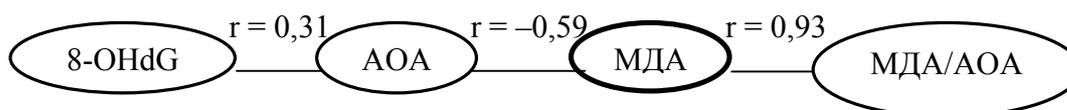


Рис. 47. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста после четвертой процедуры озонотерапии (II-я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

После проведения восьмой процедуры озонотерапии корреляционная плеяда приобрела сложную дендровидную структуру при формировании связей между всеми ее участниками и смене предиктора на МДА/АОА, что указывает на развитие дисбаланса в системе липопероксидации (рис. 48).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,59

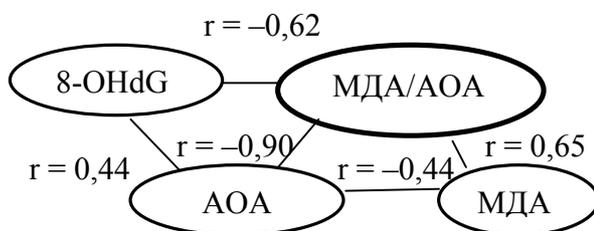


Рис. 48. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста после восьмой процедуры озонотерапии (II-я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

До начала проведения озонотерапии в подгруппе больных ХОБЛ старшего возраста с применением высокой концентрации озона (III-я подгруппа) была установлена плеяда с предиктором МДА (рис. 49).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,49

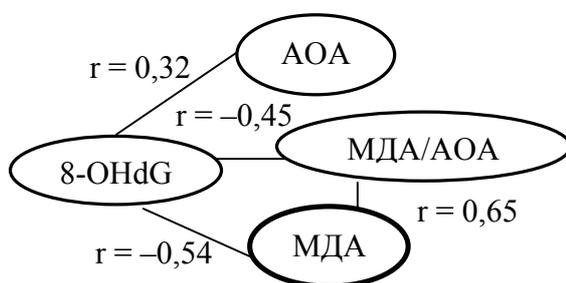


Рис. 49. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста до начала применения озонотерапии (III-я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

После проведения первой процедуры озонотерапии состав корреляционной плеяды в целом сохранялся при появлении нового предиктора

– АОА, что указывает на угнетение антиокислительной активности при применении высокой концентрации медицинского озона (рис. 50).

плеяда G – 4; G/k – 1,00; D – 0,60

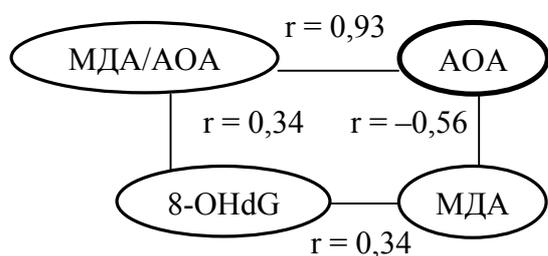


Рис. 50. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста после первой процедуры озонотерапии (III-я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

После проведения четвертой процедуры озонотерапии предиктор АОА сохранялся, что подтверждало сохраняющийся низкий уровень АОА при применении высокой концентрации медицинского озона (рис. 51).

плеяда G – 4; G/k – 0,75; D – 0,48

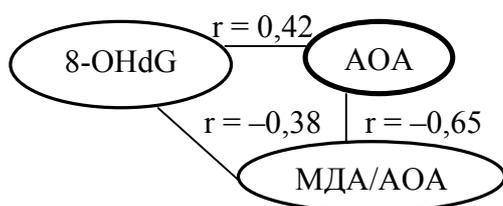


Рис. 51. Корреляционная плеяда у больных ХОБЛ старшего возраста после четвертой процедуры озонотерапии (III-я подгруппа)

Примечание: см. рис. 41.

После восьмой процедуры установлена пара МДА и МДА/АОА ($r = 0,38$).

Предикторами плеяд во всех подгруппах выступали параметры системы липопероксидации, что подтверждало реализацию механизма действия озонотерапии через влияние на процессы ПОЛ. Повышение уровня окислительного повреждения генома после первой процедуры подтверждалось появлением в плеядах связей с участием маркера 8-ОНдГ независимо от концентрации. Адекватная адаптационным резервам стареющего организма дозированность медицинского озона, опосредующего свое действие через активацию процессов ПОЛ, позволит активизировать защитные системы клетки без истощения ее ресурсов и необратимого повреждения геномного аппарата.

3.7.4. Обоснование выбора режима дозирования и длительности курса озонотерапии у больных ХОБЛ старших возрастных групп

Применение озонотерапии у ХОБЛ зрелого и старшего возраста, независимо от режимов дозирования медицинского озона, включенных в настоящее исследование, оказывало позитивное влияние на различные аспекты патогенеза заболевания, включая клинико–функциональные параметры и качество жизни больных. Наиболее выраженные изменения установлены в подгруппах с применением низкой концентрации медицинского озона.

При оценке эффективности применения озонотерапии выявлено, что у больных зрелого и старшего возраста преобладала оценка «значительное улучшение» и «улучшение» состояния, при этом эффективность лечения в I–й подгруппе превышала таковую во II–й и III–й подгруппах ($p < 0,05$). Во II–й и III–й подгруппах у ряда больных эффективность лечения оценивалась «без перемен». Ухудшения состояния больных не выявлено (табл. 49).

Таблица 49

Интегральная оценка эффективности применения различных режимов дозирования медицинского озона у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста

параметр	больные ХОБЛ (n = 86)					
	I–я подгруппа (n = 32)		II–я подгруппа (n = 26)		III–я подгруппа (n = 28)	
	зрелый возраст (n=16)	старший возраст (n=16)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=12)	зрелый возраст (n=14)	старший возраст (n=14)
знач. улучш.	8 (50 %)*	5 (31,2 %)	4 (28,5 %)*	3 (25 %)	3 (21,4 %)*	4 (28,5 %)
улучшение	7 (43,7 %)	10(62,5 %)*	8 (57,1 %)	4 (33,3 %)*	7 (50 %)	4 (28,5 %)*
незн. улучш.	1 (6,2 %)	1 (6,2 %)	2 (14,2 %)	3 (25 %)	2 (14,2 %)	3 (21,4 %)
без перемен	– (–)	– (–)	– (–)	2 (16,6 %)	2 (14,2 %)	3 (21,4 %)
ухудшение	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость показателей между группами больных одного возраста; данные представлены в виде абсолютного числа / %.

В то же время, установлены различия в ответной реакции организма больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста на применение медицинского озона, оцениваемой по динамике показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровню 8–ОНдG в условиях *in vitro*, что отражено на рисунках 52, 53, 54, 55.

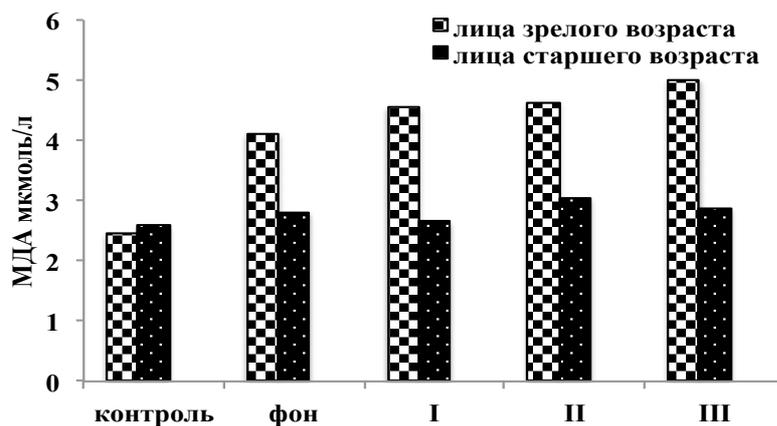


Рис. 52. Динамика уровня МДА у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона в условиях *in vitro*
 Примечание: I – низкая; II – средняя; III – высокая концентрация озона.

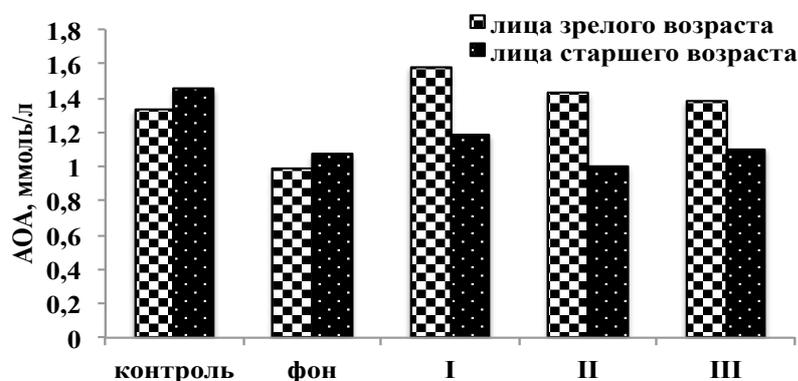


Рис. 53. Динамика показателя АОА у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона в условиях *in vitro*
 Примечание: см. рис. 52.

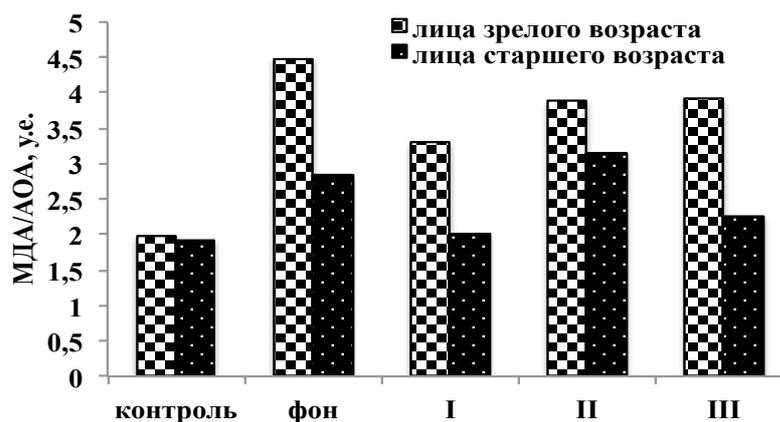


Рис. 54. Динамика коэффициента МДА/АОА у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона в условиях *in vitro*
 Примечание: см. рис. 52.

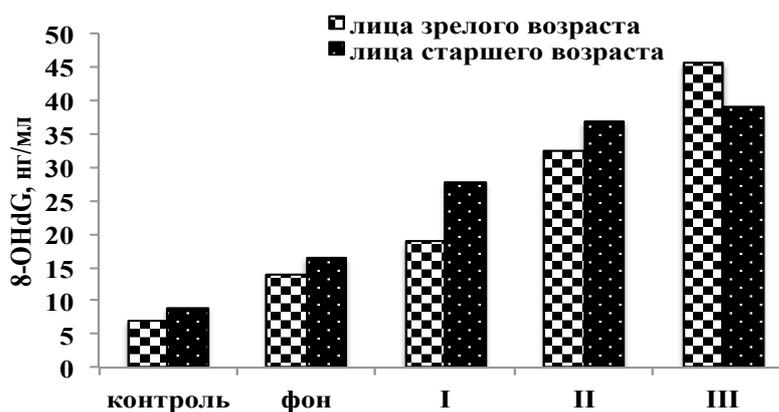


Рис. 55. Динамика 8–ОНdG у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона в условиях *in vitro*
Примечание: см. рис. 52.

У больных зрелого возраста применение всех концентраций медицинского озона в условиях *in vitro* сопровождалось адекватной ответной реакцией со стороны системы ПОЛ–АОЗ (повышение уровня МДА, показателя АОА при уменьшении МДА/АОА); у больных старшего возраста – только применение низкой концентрации (повышение показателя АОА, снижение МДА/АОА), в то время как применение других концентраций сопровождалось ростом уровня МДА при отсутствии ответной реакции со стороны системы АОЗ. В обеих возрастных группах при применении низкой концентрации максимальное повышение показателя АОА сопровождалось минимальным ростом 8–ОНdG, однако у больных старшего возраста уровень маркера был выше относительно фона (на 33,2 %, $p < 0,001$) и контроля (на 40,7 %, $p < 0,001$), что характеризует особенности ответной реакции стареющего организма на действие низкоинтенсивных стрессирующих факторов. У больных зрелого возраста повышение маркера было более выраженным относительно фона (на 9,4 %) и контроля (на 51,8 %, $p < 0,001$) при применении средней концентрации озона и на 89,5 % ($p < 0,001$) и 211,9 % ($p < 0,001$) – при применении высокой.

Биорегуляторный механизм действия озона реализуется через влияние на систему ПОЛ–АОЗ у больных зрелого и старшего возраста (предиктор плеяд II–й, III–й подгрупп – МДА/АОА; в I–й – парные корреляции с его участием). При повышении концентрации озона (II–я, III–я подгруппы) в плеядах

появлялись связи с участием 8-OHdG, что указывало на необходимость подбора условий биорегуляции в условиях *in vivo* с учетом возраста больных.

Установлены различия в ответной реакции организма больных зрелого и старшего возраста на применение озонотерапии, оцениваемой по динамике показателей системы ПОЛ-АОЗ и в условиях *in vivo* (рис. 56, 57, 58).

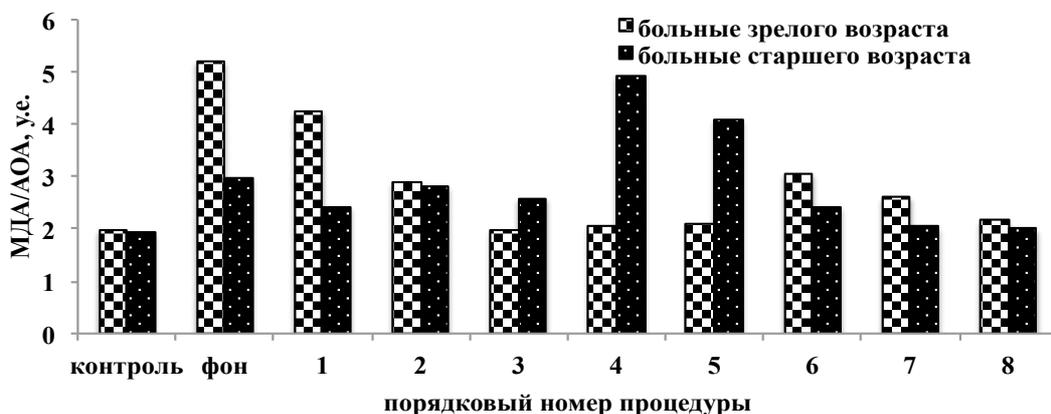


Рис. 56. Динамика МДА/АОА у больных ХОБЛ при озонотерапии (I-я подгруппа)

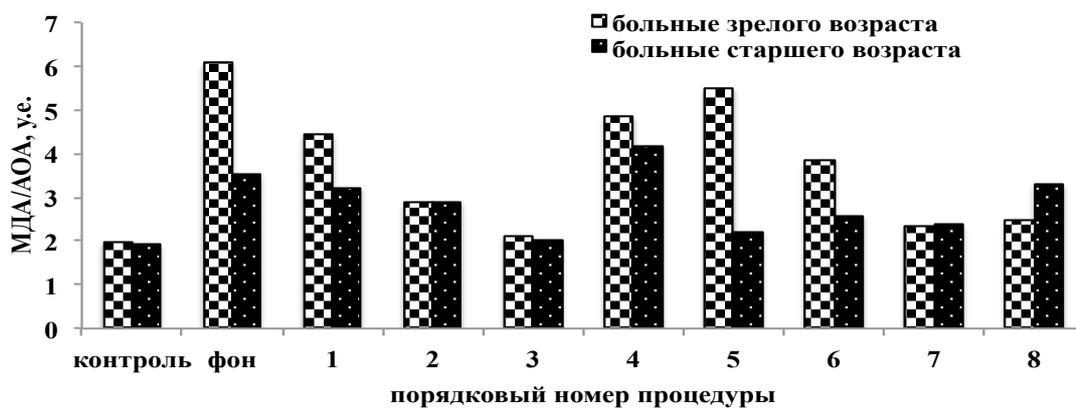


Рис. 57. Динамика МДА/АОА у больных ХОБЛ при озонотерапии (II-я подгруппа)

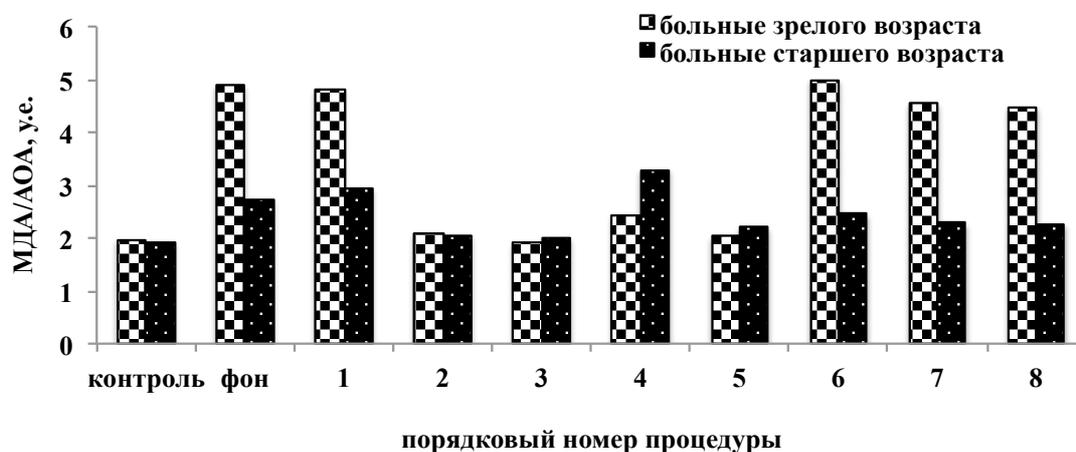


Рис. 58. Динамика МДА/АОА у больных ХОБЛ при озонотерапии (III-я подгруппа)

Применение низкой концентрации озона (I-я подгруппа) у больных зрелого и старшего возраста сопровождалось снижением значений исходно повышенного МДА/АОА до контроля к концу курса, при более выраженном снижении у зрелых больных (на 25,73 %, $p < 0,001$). В группе старшего возраста наблюдалось повышение значений МДА/АОА после четвертой и пятой процедур, что привело к различиям показателя между группами ($p < 0,001$).

Применение средней концентрации медицинского озона (II-я подгруппа) у больных зрелого и старшего возраста сопровождалось снижением МДА/АОА относительно фона в течение курса, при повышении после четвертой процедуры. После проведения восьмой процедуры МДА/АОА достиг фона только в группе старшего возраста (разница между группами 52,42 %, $p < 0,001$).

Применение высокой концентрации медицинского озона (III-я подгруппа) сопровождалось снижением значений МДА/АОА к концу лечения в группе больных ХОБЛ старшего возраста (при повышении значений коэффициента пероксидации после проведения четвертой процедуры) и его повышением – в группе больных зрелого возраста ($p < 0,001$ между группами).

Развитие окислительного стресса, как ответной реакции организма больных на применение биоокислительной терапии, характеризовалось фазностью развития. В группе зрелого возраста (I-я подгруппа) повышение значений МДА/АОА установлено после шестой процедуры, после восьмой – нормализация процессов ПОЛ при максимальной выраженности реакций АОЗ. Во II-й подгруппе повышение МДА/АОА наблюдалось после проведения четвертой и пятой процедур; окислительный стресс стал носить компенсированный характер после шестой–восьмой процедур (активация АОА без роста МДА). В III-й подгруппе повышение значений МДА/АОА наблюдалось после шестой процедуры и разбалансировка процессов ПОЛ–АОЗ сохранялась до конца лечения (повышение МДА при снижении АОА), что свидетельствовало о дезадаптирующем действии длительного курса.

В группе больных старшего возраста повышение значений МДА/АОА наблюдалось после четвертой процедуры (I-я, II-я, III-я подгруппы). При

продолжении терапии к седьмой и восьмой процедуре в I-й подгруппе отмечена нормализация процессов ПОЛ–АОЗ при максимальной выраженности реакций АОЗ. Во II-й и III-й подгруппах установлено отсутствие активации АОО при низком уровне МДА, несмотря на снижение МДА/АОА относительно фона. Ингибирование системы АОЗ характеризует снижение резистентности к прооксидантному воздействию. При озонотерапии больных старшего возраста предпочтение необходимо отдать низкой концентрации с достаточной длительностью курса (семь–восемь процедур). При применении средних и высоких концентраций после трех процедур необходим контроль уровня МДА и параметра АОО для решения вопроса об антиоксидантной терапии или коррекции режима дозирования в случае продолжения лечения.

Динамика уровня 8–ОНдГ у больных ХОБЛ при проведении озонотерапии (I-я, II-я, III-я подгруппы) отражена на рисунках 59, 60, 61.

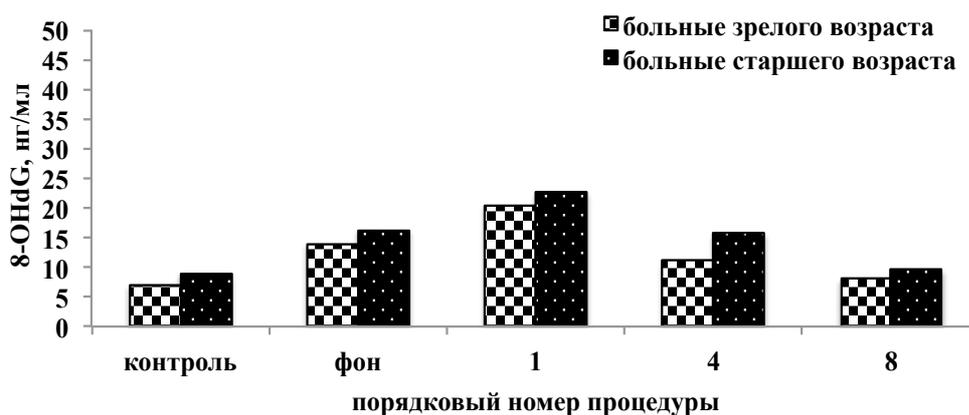


Рис. 59. Динамика 8–ОНдГ у больных ХОБЛ при озонотерапии (I-я подгруппа)

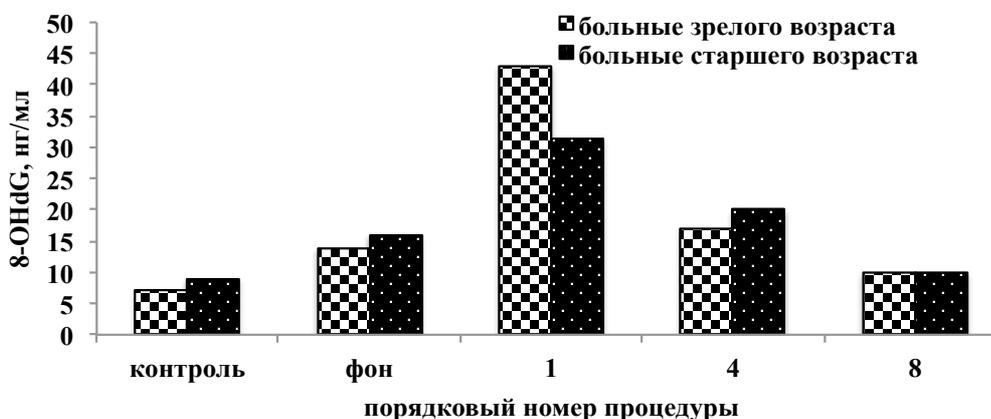


Рис. 60. Динамика 8–ОНдГ у больных ХОБЛ при озонотерапии (II-я подгруппа)

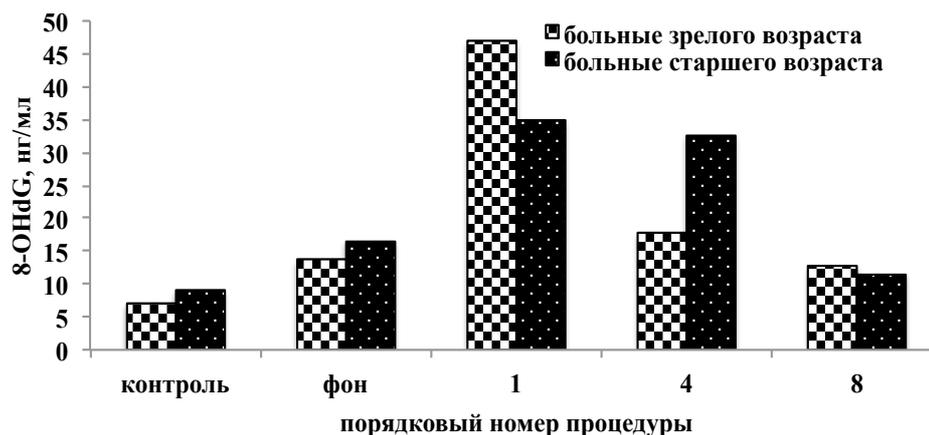


Рис. 61. Динамика 8–ОНдG у больных ХОБЛ при озонотерапии (III–я подгруппа)

До озонотерапии у больных ХОБЛ отмечалось повышение уровня 8–ОНдG (I–я, II–я, III–я подгруппы) при его снижении в середине и по окончании лечения; степень выраженности цитогенетических нарушений определялась концентрацией озона и возрастом больных. Повышение 8–ОНдG после первой процедуры не различалось в I–й подгруппе у больных зрелого и старшего возраста, во II–й и III–й подгруппах – уровень был выше у зрелых больных (на 115,76 % ($p < 0,001$) и 133,33 % ($p < 0,001$)). В середине лечения, в I–й подгруппе уровень 8–ОНдG больше снижался в старшем возрасте (на 14,36 %, $p < 0,05$), во II–й (на 23,89% ($p < 0,05$) и III–й (на 55,43 % ($p < 0,001$) – в зрелом. Выраженность снижения маркера относительно первичного подъема к концу лечения не различалась между группами (I–я, II–я, III–я подгруппы).

При применении озонотерапии (I–я, II–я, III–я подгруппы) нормализация баланса системы ПОЛ–АОЗ наблюдалась после трех (больные старшего возраста) или трех–пяти процедур (больные зрелого возраста) при тенденции к снижению уровня 8–ОНдG; продолжение лечения сопровождалось нормализацией МДА/АОА и уровня 8–ОНдG к восьмой процедуре в I–й подгруппе, при уменьшении исходной выраженности окислительного стресса и дестабилизации клеточного генома во II–й и III–й подгруппах (значения МДА/АОА и 8–ОНдG превышали контроль, но снижались относительно фона). Динамика снижения уровня 8–ОНдG в процессе озонотерапии замедлялась с возрастом больных; в группе старшего возраста только применение низкой

концентрации озона в сочетании с пролонгированным курсом позволяло эффективно управлять генотоксическим эффектом окислительного стресса.

Пациентам с ХОБЛ с целью повышения иммунорезистентности рекомендовано проведение 8 процедур с интервалом в 1 день при концентрации озона 600 мкг/л в виде внутривенных инфузий 200,0 мл ОФР (скорость 8–10 мл/мин), длительность – 20–25 мин., через день; при этом пациентам старшего возраста первые четыре процедуры рекомендовано проводить со скоростью инфузии ОФР 5–7 мл/мин и длительностью процедуры 30–40 мин. в течение первых 4 процедур. Низкодозный режим воздействия выбран на основе минимальной выраженности окислительного и генотоксического повреждения. Благодаря мягкой активации защитных систем организма посредством низкодозных, кратковременных окислительных повреждений адаптивного характера, соответствующих компенсаторным возможностям стареющего организма, снижается вероятность развития неблагоприятных реакций на проведение озонотерапии. Постоянство заданной концентрации поддерживается проведением озонотерапии на фоне постоянного барботажа, что позволяет предотвратить быстрый распад озона в приготовленном ОФР, не сокращая скорость его введения у больных старшего возраста и снижая риск возникновения неблагоприятных реакций. Снижение скорости и повышение длительности введения ОФР в течение первых четырех процедур учитывает особенности функционирования системы ПОЛ–АОЗ и уровня адаптационного потенциала, обуславливающих первичный активационный ответ на стресс–воздействие. Необходимость фиксированного курса из 8 процедур подтверждена динамикой процессов ПОЛ–АОЗ и маркера 8–ОНдG *in vivo*. Кратность введения ОФР через день переносится больными старших групп лучше, чем ежедневные введения, что установлено в собственных исследованиях опытным путем. Благодаря применению низкой концентрации медицинского озона, снижению скорости введения ОФР и увеличению длительности процедур первой половины курса лечения обеспечивается повышение безопасности и эффективности лечения больных старшего возраста.

Заключение

Результаты проведенных исследований демонстрируют терапевтическую эффективность применения озонотерапии у больных зрелого и старшего возраста, заключающуюся в позитивной динамике клинико-функциональных параметров заболевания, уменьшении влияния симптоматики ХОБЛ на жизнь пациентов и улучшении качества их жизни, наиболее значимо при применении низкой концентрации медицинского озона. Озонотерапия сопровождается развитием прогностически благоприятных АР с уменьшением напряженности лейкоцитарной формулы, свидетельствующих о стимуляции неспецифической резистентности организма, наиболее выраженной при применении низкой концентрации озона. У зрелых больных процессы адаптации к озонотерапии развивались после проведения трех-пяти процедур; продолжение лечения сопровождалось формированием устойчивой адаптации организма только в I-й подгруппе. У больных старшего возраста только длительный курс (8 процедур) с применением низкой концентрации озона сопровождался формированием устойчивой адаптации организма (нормализация уровня 8-ОНдГ и процессов ПОЛ-АОЗ при максимальной выраженности реакций системы АОЗ).

При оценке эффективности применения озонотерапии выявлено, что у больных зрелого и старшего возраста преобладают оценки «значительное улучшение» и «улучшение» состояния, при этом эффективность лечения в подгруппе с применением низкой концентрации озона превышала таковую в других подгруппах. Озонотерапия хорошо переносится и не вызывает рассогласования в работе дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Полученные результаты свидетельствуют о терапевтической эффективности и целесообразности проведения озонотерапии у больных ХОБЛ стабильного течения как зрелого, так и старшего возраста при наибольшей эффективности и безопасности применения низкой концентрации медицинского озона в группе больных старшего возраста.

Публикации

1. Гвозденко, Т.А. Озонотерапия как метод восстановительного лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких / Т.А. Гвозденко, О.Ю. Кытикова // Курортная медицина. – 2013. – № 4. – С. 89–93.
2. Кытикова, О.Ю. Влияние симптоматических проявлений хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных старшего возраста / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // междунар. научн.–практич. конф. «Инновации, технология, наука»: сб. материалов. – Уфа, 2016. – С. 161–164.
3. Дифференцированное применение озонотерапии в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинская технология / Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк, Т.И. Виткина, О.Ю. Кытикова, А.В. Юренко – Владивосток. – 2016. – 16 с.
4. Иванов, Е.М. Озонотерапия в гериатрии / Е.М. Иванов, О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев. – Владивосток: Изд-во ДВГУ, 2006. – 256 с.
5. Кытикова, О.Ю. Геропротекторные эффекты медицинского озона – возможность или необходимость применения в клинической практике / О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев // ВИНТИ. – 2004. – № 1321–В 2004. – 17 с.
6. Кытикова, О.Ю. Энерготропные технологии в реабилитации больных хроническим обструктивным бронхитом пожилого и старческого возраста / О.Ю. Кытикова // Научная жизнь. – 2008. – № 4. – С. 6–7.
7. Кытикова, О.Ю. Озонотерапия – как метод окислительной регуляции процессов липопероксидации у больных хронической обструктивной болезнью легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина, А.Д. Новгородцев / Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 133. – № 2. – С. 38–41.

8. Кытикова, О.Ю. Оценка качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких – критерий эффективности озонотерапии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Современные тенденции развития науки и технологий: сб. научн. трудов по материалам II междунар. научн.–практич. конф.: в 7 ч. – Белгород, 2015. – Ч. II. – С. 32–35.
9. Кытикова, О.Ю. Патофизиологические мишени озонотерапии в геронтологии и гериатрии / О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев, Т.А. Гвозденко. – Владивосток: Изд-во Дальнаука, 2016. – 206 с.
10. Кытикова, О.Ю. Биоокислительная технология как метод коррекции адаптивных систем организма больных хронической обструктивной болезнью легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // междунар. научн.–практич. конф. «Новая наука: теоретический и практический взгляд»: сб. материалов. – Ижевск, 2016. – С. 39–41.
11. Кытикова, О.Ю. Эффективность озонотерапии в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // междунар. научн.–практич. конф. «Инновации, технология, наука»: сб. материалов. – Уфа, 2016. – С. 160–161.
12. Кытикова, О.Ю. Регуляторные функции активных форм кислорода в механизме действия физических факторов / Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А. // Курортная медицина. – 2016. – № 3. – С. 73–79.
13. Кытикова, О.Ю. Озонотерапия в реабилитации больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями и ожирением / О.Ю. Кытикова // Здоровье. Мед экология. Наука, 2017. – № 4 (71). – С. 59–63.
14. Кытикова, О.Ю. Озонотерапия как метод пульмореабилитации / О.Ю. Кытикова // Современные тенденции развития науки и технологий, 2017. – №. 2–4. – С. 63–65.
15. Кытикова, О.Ю. Регуляторный механизм действия озонотерапии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // научное и образовательное пространство: перспективы развития: материалы IV междунар. науч.-практич. конф., 2017. – С. 51–52.

16. Кытикова, О.Ю. Озонотерапия в пульмонологии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // научное и образовательное пространство: перспективы развития: материалы IV междунар. науч.-практич. конф., 2017. – С. 49–51.
17. Кытикова, О.Ю. К вопросу о лечении хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболических нарушений / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Традиционная и инновационная наука: история, современное состояние, перспективы: сб. статей международной научно-практической конференции. Стерлитамак, 2017. – С. 38–39.
18. Озонотерапия в реабилитации больных ХОБЛ старших возрастных групп. Медицинская технология / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, А.Д. Новгородцев, Т.И. Виткина – Владивосток. – 2014. – 14 с.
19. Озонотерапия при заболеваниях органов дыхания. Пособие для врачей / О.Ю. Кытикова, Е.Е. Минеева, А.Д. Новгородцев. – Владивосток, 2015. – 29 с.
20. Озонотерапия – технология здоровья и долголетия. Практическое руководство / О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев. – Владивосток. – 2016. – 10 с.
21. Пат. 2569760. Рос. Фед.: Способ реабилитации больных с ХОБЛ старших возрастных групп / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина, А.Д. Новгородцев // заявитель и патентообладатель: ВФ ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ (RU); опубл. 2016.
22. Пат. 2596507. Рос. Фед.: Способ восстановительного лечения больных с ХОБЛ зрелого возраста / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина, М.В. Антонюк, А.Д. Новгородцев // заявитель и патентообладатель: ВФ ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ (RU); опубл. 2016.
23. Kytikova, O.Y. Ozone therapy efficiency on the stage of medical rehabilitation of patients with chronic obstructive lung disease / O.Y. Kytikova, T.A. Gvozdenco // Medicus. – 2015. – N 5 (15). – P. 59–62.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Масштабы распространенности ХНВЗ в условиях их сопряженности с мировой тенденцией к демографическому постарению населения представляют собой глобальную медико–социальную проблему мирового уровня (Анисимов, 2008; Заболеваемость населения старше..., 2014; Preventing chronic disease..., 2008; Ageing populations: the..., 2009; Time trends of incidence..., 2013). ХОБЛ является одним из самых распространенных хронических воспалительных возрастассоциированных заболеваний в мире, характеризующимся неуклонным снижением качества жизни и высокой смертностью (Заболеваемость органов дыхания..., 2013; Agustí, Vestbo, 2011; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Long–term natural..., 2012; Can we delay the..., 2013; The pharmacological approach..., 2013), что определяет актуальность детализации установленных и поиска новых механизмов хронического воспаления при данной патологии, в частности, у лиц старшего возраста (Nattori, Kida, 2016), так как хронический воспалительный статус является одной из важных составляющих процесса старения (Взаимосвязь хронических воспалительных..., 2013; Inflammaging and anti–inflammaging..., 2007; Haigis, Yankner, 2010; Oxidative stress response..., 2013; Immunosenescence: Implications for..., 2016; Bauer, Fuente, 2016). В развитии воспаления при ХОБЛ и старении важная роль отводится нарушениям функционирования иммунной системы и системы ПОЛ–АОЗ. В то же время точно не установлено, почему воспаление становится хроническим и носит неуклонно прогрессирующий характер, что позволяет предполагать наличие еще не изученных патогенетических механизмов. В последние годы пристальное внимание отводится геномным повреждениям при старении и ХОБЛ (DNA damage due to..., 2012; DNA damage as..., 2012; Tzortzaki et al., 2012; The danger signal..., 2013; The role of DNA damage..., 2013; Vijg, Sun, 2013; DNA damage response..., 2015; Zarico, Ubelaker, 2016; Nuclear DNA damage..., 2016; Vermeij, 2016). Однако большинство из данных научно–

исследовательских работ посвящено изучению уровня геномных повреждений при GOLD 3–4, что не объясняет механизм запуска хронизации и неуклонного прогрессирования воспаления в бронхолегочной системе на ранних стадиях развития ХОБЛ. В данных работах не оценивается вклад повреждений генома, увеличивающихся по мере старения организма (Gruber et al., 2008; Chandel, 2010; Regulatory role of mitochondria..., 2010; Walker, 2011), в развитие ХОБЛ у больных старших возрастных групп. Аккумуляция повреждений ДНК в условиях окислительно–восстановительного и иммунного дисбаланса, сопровождающих процессы физиологического старения (Alonso–Fernández, De la Fuente..., 2011; Castelo–Branco, Soveral, 2014) и ХОБЛ (Fischer et al., 2011; Kirkham, Barnes, 2013; Association between chronic..., 2014; Castelo–Branco, Soveral..., 2014), может играть не только важную роль в хронизации и прогрессирования воспаления, но и являться мишенью для его направленной биоокислительной регуляции. На роль универсального иммунометаболического биорегулятора компенсаторно–приспособительных реакций организма при старении и ХОБЛ может претендовать биоокислительная терапия, активно применяемая в различных областях медицины (Масленников и др., 2012; Комплексное использование озонотерапии..., 2013; Bocci et al., 2011; Re, Martinez–Sanchez, 2012; Individualization of Infusion..., 2012; Ozone: A Multifaceted..., 2016). В известных методических рекомендациях и пособиях для врачей по клиническому применению озонотерапии обобщены данные о механизмах биологического действия медицинского озона, наличии показаний, противопоказаний, принципах дозирования, методах и методиках озонотерапии (Тондий, Ганичев, 2001; Демлов, Юнгманн, 2005; Применение медицинского озона..., 2010; Масленников и др., 2012; Комплексное использование озонотерапии..., 2013). Мировыми школами озонотерапии обоснованы возможности использования медицинского озона в лечебно–профилактических целях (Madrid Declaration on..., 2010), подтверждено его иммуномодулирующее, метаболизм–модифицирующее, противогипоксическое, дезинтоксикационное, противовоспалительное, вирицидное, фунгицидное,

бактерицидное и анальгезирующее действие (Бояринов, Соколов, 1999; Алехина, Щербатюк, 2003; Куликов, 2012; Масленников и др., 2013; Воссі, 2011). Регуляторное действие озонотерапии реализуется через влияние на систему ПОЛ–АОЗ и в случае несоответствия выбранной дозы резервам системы АОЗ может приводить к повреждению геномного аппарата клетки. Для контроля безопасности и эффективности ее применения в гериатрии необходима оценка потенциального генотоксического эффекта различных режимов дозирования медицинского озона в условиях *in vitro* и *in vivo* (Evaluation of 8-oxodeoxyguanosine..., 1999; Genotoxic effect of ozone..., 2002; Diaz–Llera, 2011; Lagouge, Larsson, 2013). Оценка генотоксического и генопротекторного эффекта различных доз медицинского озона, как и работы по обоснованию условий биоокислительной регуляции иммунорезистентности у больных ХОБЛ старшего возраста до настоящего времени не проводились. Перспективен дальнейший поиск патофизиологических закономерностей хронического воспаления у лиц старших возрастных групп для разработки научно обоснованных подходов их направленной биоокислительной регуляции.

В связи с актуальностью научной проблемы и необходимости создания новой концепции для ее решения, была сформирована цель настоящего исследования: установить патофизиологические закономерности хронического воспаления у лиц старших возрастных групп для разработки научно обоснованных подходов их направленной биоокислительной регуляции.

Исследование характеризовалось двухкомпонентным дизайном. I этап исследования (клинический) включал изучение патофизиологических закономерностей хронического воспаления у лиц старших возрастных групп. В соответствии с задачами исследования, в рамках клинического раздела были обследованы 112 больных ХОБЛ (группы зрелого и старшего возраста). Диагностический комплекс включал клинико–функциональное, биохимическое и иммунологическое исследование с целью детализации патофизиологических механизмов хронического воспаления у лиц старших возрастных групп. II этап (экспериментальный) посвящен научному обоснованию безопасности и

эффективности применения биоокислительной терапии для коррекции нарушений иммунорезистентности у больных ХОБЛ старшего возраста. В рамках экспериментального раздела (*in vitro*) были обследованы 40 больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста с использованием биохимических методов исследования, направленных на оценку безопасности применения различных концентраций медицинского озона. В рамках экспериментального раздела (*in vivo*) были обследованы 86 больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста, получающих курс озонотерапии с применением низкой, средней и высокой концентраций медицинского озона. Диагностический комплекс состоял из клинико–функциональных и биохимических методов исследования, направленных на обоснование режима дозирования и длительности курса биоокислительной терапии для коррекции нарушений иммунорезистентности у больных старших возрастных групп.

Первая задача настоящего исследования была направлена на оценку функционального состояния систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у условно здоровых лиц старших возрастных групп. Из проведенного обзора литературы установлено, что на современном этапе внимание исследователей обращено в сторону изучения новых и детализации установленных патофизиологических механизмов и закономерностей, ответственных за развитие хронического воспаления с возрастом (Finch, Crimmins, 2004; Inflammatory networks in ageing..., 2007; Molecular inflammation: underpinnings..., 2009; The molecular inflammatory..., 2009; Jylhävä, Hurme, 2010; Salvoli et al., 2013), однако до конца не раскрыта роль возрастобусловленного окислительного стресса, иммуностарения в инициации и прогрессировании хронического воспаления (De la Fuente, Miquel, 2009; Oxidative stress, inflamm–aging..., 2011; Geroscience: Linking Aging..., 2014; Bauer, Fuente, 2016), что определяет необходимость проведения дополнительных исследований. Полученные в настоящем исследовании результаты указывают на истощение системы АОЗ и угнетение ее компенсаторных возможностей (снижение АОА, активности Кат, ГП, ГР, СОД) в условиях нарушения свободнорадикального гомеостаза с возрастом

(повышение МДА, МДА/АОА), что согласуется с общей тенденцией изменений, отраженной в большинстве работ других авторов (Иванов, 2002; Гуськов, 2009; Арутюнян, Козина, 2009; Козак, 2010; Кольтовер, 2012; Kregel, Zhang, 2007). Мы не подтвердили данные ряда исследователей об отсутствии изменений функционирования системы АОЗ с возрастом условно здоровых лиц (Терешина, 2013) или ее повышении (Нгуен Тхи Чанг, 2011). В нашем исследовании были детализированы особенности иммунного гомеостаза у лиц старшего возраста, свидетельствующие о наличии иммуновоспаления: снижение общего числа CD_3^+ лимфоцитов и дисбаланс их основных регуляторных субпопуляций за счет снижения числа CD_8^+ лимфоцитов, увеличение численности CD_{16}^+ , CD_{25}^+ клеток и клеток с рецепторами HLA–DR+, дисбаланс гуморального иммунитета (повышение содержания Ig класса А и снижение Ig класса М), угнетение функционирования звена неспецифической резистентности и ее резервных параметров (ФЧ, ФЧР, НСТР, ИАНР). Данные результаты соотносятся с данными других авторов, рассматривающих старость, как сбалансированный Т–иммунодефицит (Парахонский, 2008; An association between..., 2010; Alonso–Fernández, De la Fuente, 2011) и процесс хронического, вялотекущего иммуновоспаления (Finch, Crimmins, 2004; Inflammatory networks in ageing..., 2007; Inflammaging and anti–inflammaging..., 2007; Molecular inflammation: underpinnings..., 2009; The molecular inflammatory..., 2009; Jylhävä, Hurme, 2010; Geroscience: Linking Aging..., 2014; Salvoli et al., 2013). Отсутствие изменений численности CD_4^+ лимфоцитов, выявленное в нашем исследовании, согласуется и с другими данными (Сергеева, Леванюк, 2017). Эти же авторы отмечают отсутствие изменений численности CD_8^+ лимфоцитов, которое мы не подтвердили в настоящем исследовании. По данным ряда исследователей, активация системы иммунитета (повышение числа CD_{25}^+ и HLA–DR+) может свидетельствовать о реакции организма на наличие хронических очагов инфекции, количество которых возрастает по мере старения (Взаимосвязь хронических воспалительных..., 2013; An association between..., 2010) и отражать повреждающее действие агрессивных

климатогеографических факторов Дальневосточного региона (Веремчук, Гвозденко, 2013; Заболеваемость органов дыхания..., 2013; Кику и др., 2013). Увеличение уровня CD₁₆⁺ клеток, установленное в нашей работе, согласуется с данными других исследователей (Возрастная динамика дифференцировки..., 2011; Navarrete-Reyes, Montaca-Alvarez, 2009) и может быть обусловлено персистирующей вирусной инфекцией при старении (Inflammatory networks in ageing..., 2007; Bostock et al., 2009; Cytomegalovirus and human..., 2009; Swain, Nikolich-Zugic, 2009; Hotamisligil, 2009; Immunosenescence: Implications for..., 2016). Развитие дисиммуноглобулинемии (повышение уровня Ig класса А и снижение уровня Ig класса М) с возрастом, отраженное в настоящем исследовании, не противоречит результатам других авторов (Бурместер, 2009; В-cell diversity decreases..., 2009; Mehr, Melamed, 2011; Castelo-Branco, Soveral, 2014). В то же время, существуют данные о снижении содержания Ig класса А, которое мы не подтвердили в настоящем исследовании (Сергеева, Леванюк, 2017). Нами установлено, что нарушения функционирования систем иммунитета ПОЛ-АОЗ обусловлены прогрессирующим ограничением адаптационных возможностей стареющего организма к воздействию факторов внутренней и внешней среды и осуществлению регуляции гомеостаза (сочетание физиологических и патологических АР с низким и очень низким уровнем реактивности), что также согласуется с данными других исследователей (Арутюнян, Козина, 2009; Кольтовер, 2012; Kregel, Zhang, 2007; Шаболин, Щатохина, 2016). Выявленные особенности функционирования систем иммунитета и ПОЛ-АОЗ у лиц старшего возраста позволили оценить их вклад в этиопатогенез ХОБЛ на следующем этапе настоящего исследования.

При клинической характеристике больных ХОБЛ, включенных в исследование, было установлено преобладание лиц мужского пола в общем количестве больных и в каждой из возрастных групп, что согласуется и с данными других исследователей о гендерных особенностях ХОБЛ (Косарев, Бабанов, 2010). Наиболее значимыми факторами риска развития ХОБЛ в группах больных зрелого и старшего возраста явились возраст старше 40 лет,

табакокурение, контакт с атмосферными поллютантами, наличие в анамнезе работы в неблагоприятных профессиональных условиях и условиях, связанных с переохлаждением. Полученные данные совпадают с отраженными в доступной литературе общепринятыми взглядами на основные факторы риска, способствующие развитию ХОБЛ (Колосов, 2013; Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Заболеваемость населения старше..., 2014; Смирнова, Антонюк, 2015; Prevalence and outcomes of..., 2008; Direct medical costs..., 2012; Nattori, Kida, 2016; Barnes, 2017; Prevalence and etiological..., 2017). Преобладающая часть пациентов, включенных в исследование, проживала в Приморском крае более 20 лет, где по данным ряда исследователей, болезни органов дыхания лидируют в структуре общей заболеваемости, что обусловлено климатическими особенностями муссонного климата региона и выбросами от промышленных предприятий и автотранспорта, вызывающих транзиторное повышение реактивности бронхов и развитие бронхоконстрикции (Веремчук, Гвозденко, 2013; Заболеваемость органов дыхания..., 2013; Кику и др., 2013). У большинства больных старшего возраста в анамнезе отмечалось наличие работы в неблагоприятных профессиональных условиях и условиях, связанных с переохлаждением, что согласуется с другими данными (Пилипенко, 2016). Все больные относились к категории бывших или активных курильщиков (курящих в настоящее время). Установлено, что число активных курильщиков уменьшалось с возрастом обследованных; число лиц с индексом ИПЛ ≥ 25 также снижалось с возрастом больных. Полученные результаты совпадают с данными других авторов о наличии тесной взаимосвязи курения и риска развития ХОБЛ (Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Chronic obstructive pulmonary disease..., 2010). Согласно спирометрической классификации GOLD, все больные относились к легкой степени тяжести ограничения воздушного потока (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). У большей части пациентов обострения возникали раз в год и не требовали госпитализации, остальные больные не имели обострений в анамнезе. Причинами обострений во всех возрастных группах больных являлись

респираторно–вирусная, переохлаждение либо их сочетание. Наличие 0–1 обострений в год при отсутствии госпитализаций, связанных с ними и соответствие больных спирометрическим критериям GOLD 1 позволило отнести всех обследованных пациентов к низкой степени риска развития обострений заболевания (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). У больных зрелого и старшего возраста установлено наличие сопутствующей патологии с преобладанием в ее структуре сердечно–сосудистых заболеваний и патологии ЖКТ. Полученные результаты не противоречат другим данным об особенностях структуры сопутствующей патологии у больных ХОБЛ (Танченко, Нарышкина, 2016; Prevalence of comorbidities..., 2010; Comorbidity systemic inflammation..., 2013; Managing comorbidity in..., 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013). Нами установлено, что у значительного числа больных старшего возраста встречаются депрессивные и тревожные состояния, заболевания костно–мышечной системы и соединительной ткани, хронические заболевания верхних дыхательных путей, что согласуется и данными других авторов (Колосов, 2013). Количество сопутствующих заболеваний увеличивалось с возрастом больных, что отражено и в других исследованиях (Коморбидные и мультиморбидные..., 2011; Клиническая патология полиморбидности..., 2011; Советкина и др., 2011; Скотников и др., 2015).

В рамках второй задачи были изучены особенности иммунного и биохимического звеньев патогенеза хронического воспаления у больных ХОБЛ старшей возрастной группы. Несмотря на активное и всестороннее изучение роли иммунной и ПОЛ–АОЗ систем в патогенезе ХОБЛ по данным проведенного литературного обзора, ощущается недостаток исследований их роли в хронизации воспалительного процесса в бронхолегочной системе у больных старших возрастных групп (Holloway, Donnelly, 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013; The pharmacological approach..., 2013; Chronic obstructive pulmonary..., 2014). В результате проведенных исследований установлено, что большая половина параметров иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у больных ХОБЛ, в сравнении с условно здоровыми здоровыми лицами, была

изменена (большинство снижены), что свидетельствовало об отсутствии иммунометаболической ремиссии заболевания. Общее число измененных параметров не изменялось с возрастом больных; в группе больных зрелого возраста число измененных параметров было выше в системе ПОЛ–АОЗ, в группе больных старшего возраста – в иммунной системе. Изменения функционирования систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста заключались в развитии дисбаланса системы пероксидации (повышение значений коэффициента МДА/АОА при снижении показателя АОА, активности ГП и СОД), формировании Т–клеточной иммунной недостаточности (снижение численности CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов и значений иммунорегуляторного индекса CD_4^+/CD_8^+) при повышении уровня функционально активных лимфоцитов, отражающих незавершенность воспалительного процесса в стадии клинической ремиссии (CD_{25}^+ и HLA–DR+), уровня CD_{22}^+ клеток, неполноценности ответа фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН) и угнетении их функционально–метаболических резервов (НСТР, ИАНР) при увеличении бактерицидной активности (ИАН). Для больных старшего возраста характерно уменьшение степени выраженности изменений численности CD_{25}^+ клеток, параметров НСТР, ИАНР, ИАН, при этом установлен умеренно–повышенный уровень пероксидации при изменении дополнительного числа параметров иммунитета (повышение численности CD_{16}^+ клеток и снижении параметра ЗФ). Выявленное в наших исследованиях снижение CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов у больных ХОБЛ стабильного течения согласуется и с данными других авторов (Анализ активационного профиля..., 2012; Роль цитотоксических лимфоцитов..., 2014; К вопросу о системном..., 2016). Этими же авторами установлено, что повышение численности CD_{22}^+ клеток характерно для обострения ХОБЛ, однако в наших исследованиях данные изменения зафиксированы и при стабильном течении заболевания. Высокое содержание CD_{25}^+ , HLA–DR+ клеток, выявленное в наших исследованиях, не противоречит другим данным (Участие растворимых молекул..., 2010; Состав жирных кислот..., 2015). По данным ряда

исследований, повышение численности CD₁₆⁺ клеток характерно для больных ХОБЛ стабильного течения, независимо от возраста (Участие растворимых молекул..., 2010; Роль цитотоксических лимфоцитов..., 2014; COPD treatment: real..., 2012). В наших исследованиях повышение численности данных клеток было характерно только для больных старшего возраста. У больных зрелого и старшего возраста нами было выявлено смещение баланса системы липопероксидации в сторону окислительных процессов, что согласуется с данными других авторов (Иванов и др., 2001). В то же время, нами установлено, что в зрелом возрасте больных наблюдался повышенный уровень пероксидации, в старшем возрасте – умеренно–повышенный уровень, однако степень выраженности изменений функционирования системы АОЗ (снижение показателя АОА, активности ГП и СОД) не имела значимых различий между возрастными группами. Функционирование системы АОЗ в зрелом возрасте больных, в сравнении со старшим, характеризовалось более выраженным снижением активности ГР при повышении уровня ГЛ. Проведенные нами исследования позволили подтвердить результаты, полученные рядом других авторов и свидетельствующие о важной роли окислительного стресса и нарушений иммунорезистентности в патогенезе ХОБЛ (Чучалин, 2008; Букреева и др., 2011; Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Визель и др., 2015; Sharma et al., 2009; Fischer et al., 2011; Lee et al., 2012; Holloway, Donnelly, 2013; Kirkham, Barnes, 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013; Mc Guinness, Sapey, 2017); на основе изучения возрастобусловленных особенностей функционирования иммунной и ПОЛ–АОЗ систем нами были детализированы патофизиологические закономерности хронического воспаления у больных ХОБЛ стабильного течения в старшем возрасте.

Результатами современных научных исследований продемонстрировано, что изменения иммунометаболических систем при старении во многом аналогичны изменениям при хронической воспалительной патологии, в частности, ХОБЛ (Bostock et al., 2009; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Can we delay..., 2013; MacNee et al., 2014; Barnes, 2017; Brandenberger, Mühlfeld, 2017). В

настоящее время с позиций развития хронического воспаления рассматривают как процесс старения (Finch, Crimmins, 2004; Inflammatory networks in ageing..., 2007; Molecular inflammation: underpinnings..., 2009; The molecular inflammatory..., 2009; Jylhävä, Hurme, 2010; Geroscience: Linking Aging..., 2014; Navarrete-Reyes, Montaca-Alvarez, 2009; Salvoli et al., 2013), так и ХОБЛ (Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Fischer et al., 2011; COPD: a multifactorial systemic..., 2011). В наших исследованиях установлено, что в старшем возрасте здоровых лиц и у больных ХОБЛ зрелого возраста одностипные нарушения функционирования системы ПОЛ–АОЗ затрагивали большую половину показателей (МДА, МДА/АОА, АОА, ГП, СОД); в старшем возрасте здоровых и больных ХОБЛ одностипные изменения охватывали также большую часть параметров (АОА, МДА/АОА, ГП, СОД, Кат). Сходная направленность выявленных изменений и отсутствие выраженных различий между здоровыми лицами старшего возраста и больными с ХОБЛ стабильного течения подтверждают существующие взгляды современных исследователей на общность характера нарушений функционирования ряда гомеостатических систем организма при старении и ХОБЛ (Глобальная стратегия диагностики..., 2014; Bostock et al., 2009; Sharma et al., 2009; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Can we delay..., 2013). В проведенных нами исследованиях было изучено и состояние резистентности организма здоровых лиц и больных ХОБЛ старшего возраста на основе оценки типа неспецифических АР и уровней реактивности (Гаркави и др., 1998). Установлено увеличение с возрастом здоровых и больных ХОБЛ числа физиологических и патологических АР в сочетании с низким и очень низким уровнем реактивности, свидетельствующих о неудовлетворительном, значительно сниженном состоянии адаптации и снижении резистентности стареющего организма. Таким образом, на основе применения системного подхода, в рамках решения второй задачи были выделены особенности нарушений иммунорезистентности, отражающие снижение сохранности адаптационных механизмов с возрастом больных. Установлено, что формирование хронического воспаления происходит уже на ранних стадиях

развития ХОБЛ при системном характере нарушений функционирования иммунной и биохимической систем адаптации в старшем возрасте, что указывает на необходимость детализации механизмов патогенеза ХОБЛ с учетом возрастных аспектов посредством оценки внутри- и межсистемных взаимоотношений данных систем гомеостаза. По результатам проведенного нами аналитического обзора доступных литературных источников, межсистемные взаимодействия обеспечивают постоянство внутренней среды организма посредством совокупности адаптивных и компенсаторных реакций (Куликов, Сафронов, 1994; Иванов и др., 2007), однако характер взаимоотношений систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ с учетом возрастного аспекта до настоящего времени не был изучен.

В рамках решения третьей задачи настоящего исследования были детализированы патофизиологические механизмы хронического воспаления у лиц старшего возраста (условно здоровых лиц и больных ХОБЛ) на основе оценки интегративных взаимоотношений систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ.

Вопросы взаимоотношений между гомеостатическими системами организма при физиологическом старении практически не освещены в доступной литературе (Крутько, Донцов, 2008; Крутько и др., 2012), в том числе отсутствуют работы, посвященные изучению характера взаимоотношений между системами иммунитета и ПОЛ–АОЗ с возрастом условно здоровых лиц. В наших исследованиях установлено, что при физиологическом старении усложнялись структурно–функциональные взаимодействия между системами иммунитета и ПОЛ–АОЗ (увеличение числа и силы межсистемных связей), что в сочетании с увеличением доли взаимосвязей обратной направленности указывало на стремление стареющего организма к стабилизации систем. Мощность связей в системах с возрастом увеличивалась, наиболее значительно – в системе ПОЛ–АОЗ. У условно здоровых лиц преобладали прямые внутрисистемные связи, с возрастом увеличивалось число обратных взаимосвязей в иммунной системе. Для оценки структуры межсистемных взаимодействий были выявлены значимые

корреляционные взаимосвязи и применен метод корреляционных плеяд Терентьева. Формирование с возрастом условно здоровых лиц большего числа плеяд высокой крепости и сниженной мощности подтверждало повышение интенсивности взаимодействий между гомеостатическими системами при нарушении их функционирования. Самые высокие корреляционные взаимосвязи в плеяде группы условно здоровых лиц зрелого возраста были образованы с участием параметров системы АОЗ и гуморального иммунитета (ГЛ, К (C₃/C₄)), в старшей группе – параметров системы АОЗ и фагоцитарно-клеточного иммунитета (ГЛ, ГП, СОД, CD₄⁺/CD₈⁺, ИАНР, ФАН). Основную роль в формировании межсистемных взаимодействий у условно здоровых лиц зрелого и старшего возраста играла система АОЗ (ГЛ – предиктор плеяд), при привлечении иммунной системы с возрастом (предикторы плеяд – ФАН, CD₄⁺/CD₈⁺). На основании оценки взаимоотношений между параметрами систем, формирующими самые высокие корреляционные взаимосвязи в плеядах, были установлены патофизиологические закономерности хронического воспаления у лиц старшего возраста: развитие альтерации ферментативного звена системы АОЗ, опосредующей цитотоксическое действие продуктов ПОЛ на функциональную активность иммуноцитов, поддерживающих, в свою очередь, имеющийся дисбаланс в системе антиоксидантной защиты. Изменение функционирования и кооперации данных гомеостатических систем свидетельствует о нарушениях регуляторных механизмов компенсаторно-приспособительных реакций при физиологическом старении, определяя повышенную чувствительность данного возрастного периода к повреждающим воздействиям. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются как с системной теорией старения, рассматривающей процесс старения в свете системной дезинтеграции организма (Крутько и др., 2012; Иммунная теория старения..., 2013), так и с существующими взглядами ряда исследователей на физиологическое старение с позиций развития процесса витаукта, направленного на мобилизацию адаптационных реакций организма для развития компенсации неблагоприятных изменений, обусловленных

возрастзависимыми изменениями гомеостаза и последующей стабилизации его жизнедеятельности (Фролькис, 1970; Le Bourg, Rattan, 2010; Le Couteur, Simpson, 2011). Адаптационная способность здорового организма обусловлена возможностью перестройки систем гомеостаза за счет наличия степеней свободы между их параметрами (небольшим числом межсистемных связей). Развитие ХОБЛ сопровождалось утратой степеней свободы за счет увеличения числа межсистемных связей при снижении их силы, что в сочетании с уменьшением мощности каждой из систем с возрастом больных указывало на экономичность их функционирования, снижение пластичности и, соответственно, способности к адаптационной реорганизации систем стареющего организма в условиях патологии. Рост числа и мощности связей системы ПОЛ–АОЗ в зрелом возрасте больных указывал на увеличение ее значимости в поддержании гомеостаза организма при ХОБЛ. В результате проведенных исследований установлено, что изменения числа, направленности и силы межсистемных связей у больных ХОБЛ были однотипны, но их выраженность увеличивалась с возрастом. Изменения числа, направленности и мощности связей в системе иммунитета не имели значимых различий между возрастными группами. В системе ПОЛ–АОЗ у больных зрелого возраста возрастало число и мощность связей, в то время как у больных старшего возраста данные показатели уменьшались; направленность связей системы не имела значимых различий между группами. С возрастом здоровых лиц число связей в иммунной системе снижалось и не изменялось в системе ПОЛ–АОЗ, сила связей в системах увеличивалась. При старении создавались аналогичные предпосылки для развития нарушений функционирования изучаемых систем (увеличение числа межсистемных связей), что указывало на увеличение риска развития хронических воспалительных заболеваний с возрастом. Для оценки структуры межсистемных взаимодействий в группах больных ХОБЛ был применен метод корреляционных плеяд Терентьева. Установлено, что в группах больных, относительно здоровых лиц, увеличивалась мощность сформированных плеяд, наиболее значительно – с возрастом. Крепость плеяд

увеличивалась в зрелом и снижалась в старшем возрасте больных. В формировании плеяд участвовало значительно большее число параметров иммунной системы при преимущественном вовлечении показателей клеточного звена в зрелом возрасте больных и равнозначном участии трех звеньев иммунной системы – в старшем. Из числа параметров системы ПОЛ–АОЗ, участвующих в формировании плеяд, преобладали показатели системы АОЗ. Основную роль в формировании межсистемных взаимодействий в группах больных зрелого и старшего возраста играла система ПОЛ–АОЗ (предикторы плеяд – МДА/АОА и МДА соответственно). Самая высокая связь в плеяде у больных зрелого возраста образована с участием параметров системы ПОЛ и фагоцитарного звена иммунитета (МДА/АОА, СП), у больных старшего возраста – системы ПОЛ и клеточного иммунитета (МДА, CD₂₅⁺). На основании оценки взаимоотношений между параметрами систем, формирующими самые высокие корреляционные взаимосвязи в плеядах групп больных зрелого и старшего возраста нами установлено, что ключевым фактором патогенеза хронического воспаления у больных зрелого возраста является нарушение динамики фагоцитарного процесса в результате токсического действия продуктов ПОЛ; у больных старшего возраста – высокая антигенная нагрузка, поддерживаемая дисбалансом системы липопероксидации. Таким образом, при решении третьей задачи настоящего исследования установлено, что общие механизмы патогенеза ХОБЛ и процессов физиологического старения обусловлены развитием вялотекущего хронического воспалительного процесса в результате нарушения функционирования и дезинтеграции внутри– и межсистемной кооперации иммунной и ПОЛ–АОЗ систем при ведущей роли прооксидантно–антиоксидантных процессов. Коррекция взаимосвязанных нарушений функционирования окислительно–восстановительных систем адаптации и иммунологической реактивности при старении и ХОБЛ возможна через влияние на процессы ПОЛ–АОЗ, в условиях дезинтеграции которых может возрастать уровень окислительного повреждения биомолекул, в

частности ДНК, опосредующих развитие заболеваний, ассоциированных с возрастом (Oxidative stress, inflamm–aging..., 2011; Bauer, Fuente, 2016).

Четвертая задача настоящего исследования заключалась в детализации роли окислительного повреждения генома в механизмах хронического воспаления у лиц старших возрастных групп на основе оценки уровня маркера окисленной ДНК. Не противоречит имеющимся литературным данным установленный в настоящем исследовании факт увеличения уровня 8–ОНдГ при старении (Marmiy, Esipov, 2015; Nuclear DNA damage..., 2016; White, Vijg, 2016) и ХОБЛ (Tzortzaki et al., 2012; DNA damage due to..., 2012; The role of DNA damage..., 2013; Lagouge, Larsson, 2013; Vijg, Sun, 2013; Vermeij, 2016; Pathophysiology of bronchoconstriction..., 2016). При этом в результате проведенных нами исследований установлено, что в наибольшей степени данный эффект проявлялся у больных ХОБЛ старшего возраста. Наши результаты свидетельствуют о наличии статистически значимых корреляционных взаимосвязей между маркером окислительного повреждения ДНК и параметрами системы ПОЛ–АОЗ как в группах больных ХОБЛ зрелого, так и старшего возраста. Оценка характера корреляционных связей позволила установить, что увеличение уровня окислительного повреждения ДНК у больных ХОБЛ обусловлено развитием дисбаланса в системе липопероксидации: в старшем возрасте преимущественно за счет нарушений функционирования системы АОА (корреляционная связь между показателем АОА и уровнем 8–ОНдГ); в зрелом возрасте – в результате токсического действия продуктов ПОЛ (корреляционная связь между МДА/АОА и параметром 8–ОНдГ). По имеющимся литературным данным, возрастзависимое увеличение уровня окислительного повреждения ДНК может быть обусловлено, наряду с другими причинами, и альтерацией ферментативного звена системы АОЗ (Moskalev, Shaposhnikov, 2011; Lowe et al., 2016). Изменение крепости сформированной корреляционной плеяды в старшем возрасте больных ХОБЛ относительно пациентов зрелого возраста и относительно контрольных групп указывает на прогрессирование нарушений

функционирования и способности к адаптации окислительно–восстановительной системы стареющего организма в условиях патологии. Нестабильность генома при старении и на ранних стадиях ХОБЛ развивается на фоне изменений функционирования систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ, что подтверждает значимость механизма окислительного повреждения ДНК в патофизиологии хронического воспаления и может быть положено в основу разработки методики озонотерапии для управления интенсивностью свободнорадикальных окислительных процессов с целью снижения исходной выраженности дестабилизации генома при ХОБЛ. Несмотря на активное применение озонотерапии в клинической практике, до настоящего времени не подтверждена безопасность рекомендованных в известных методических рекомендациях и пособиях для врачей концентраций медицинского озона и длительности курса лечения по степени выраженности окислительного повреждения генома (Тондий, Ганичев, 2001). Не решена целесообразность применения ряда методик, режимов дозирования, не установлены фактические соотношения экспозиция–ответ и профиль безопасности медицинского озона для больных разных возрастных групп (Фадеева и др., 2011; Оценка эффективности и ..., 2011; Oxygen–ozone therapy..., 2001; Bocci et al., 2010; Razumovskii et al., 2010; Martinez–Sanchez, 2011; Individualization of Infusion..., 2012). Отсутствуют подходы к применению озонотерапии в гериатрической пульмонологии, не разработаны безопасные, оптимальные терапевтические дозировки, частота процедур и длительность курса лечения у больных ХОБЛ старших возрастных групп, что определяет необходимость проведения ряда новых исследований. Выявленное в настоящей работе увеличение уровня маркера 8–ОНдГ у больных ХОБЛ старшего возраста обосновывает необходимость дифференцированных подходов к условиям применения биоокислительной терапии, реализующей биологическое действие через активацию процессов липопероксидации. В ограниченном количестве зарубежных исследований показано, что при превышении терапевтической дозы медицинский озон может повреждать ДНК клетки (Evaluation of 8–

oxodeoxyguanosine..., 1999; Genotoxic effect of ozone..., 2002; Diaz–Llera, 2011; Lagouge, Larsson, 2013). В то же время, опубликованы результаты исследований, демонстрирующие, что 8–ОНdG обладает не только мутагенной активностью, но и выполняет в организме сигнальную и регуляторную роль (8–Оксо–2'–дезоксигуанозин – биомаркер..., 2016; Marmiy, Esipov, 2015). По последним литературным данным, изучается и возможность применения 8–ОНd–G в качестве геропротектора (Interpretation of data..., 2016). Поэтому для контроля безопасности и эффективности применения метода озонотерапии в гериатрии необходима оценка генотоксического и геномпротекторного эффекта окислительного стресса, опосредованного различными режимами дозирования медицинского озона, что и явилось целью следующего этапа исследований.

Для решения пятой и шестой задач данного исследования была проведена экспериментальная часть исследования в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Для обоснования безопасности включенных в настоящее исследование концентраций медицинского озона проведены исследования (*in vitro*) на крови больных ХОБЛ стабильного течения зрелого и старшего возраста, каждая из которых включала три подгруппы: (I–я подгруппа – низкая концентрация 600 мкг/л; II–я – средняя концентрация 2000 мкг/л; III–я – высокая концентрация 3000 мкг/л). Во всех подгруппах до и после добавления ОФР к пробам крови изучали показатель АОА, уровень МДА и 8–ОНdG. Выбор концентраций медицинского озона, включенных в исследование, был основан на известных методических рекомендациях по применению озонотерапии в клинической практике (терапевтически эффективный и безопасный диапазон концентраций: 1000 – 4000 мкг/л) (Тондий, Ганичев, 2001; Масленников и др., 2012). Учитывались сравнительно новые результаты исследования безопасности и эффективности концентраций озона менее 1000 мкг/л в различных областях медицины (Озонотерапия в коррекции..., 2011; Применение медицинского озона..., 2010; Комплексное использование озонотерапии..., 2013); результаты исследований, показывающих безопасность и физиологичность, но сомнительную эффективность концентрации озона 1000 мкг/л при лечении

больных старшего возраста с полиорганной патологией, оцениваемых по динамике процессов липопероксидации (Оценка эффективности и ..., 2011). В наших исследованиях установлено, что применение медицинского озона у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста в условиях *in vitro* сопровождалось повышением уровня маркера окислительного повреждения ДНК, прямо зависящим от применяемой концентрации, что свидетельствовало о развитии контролируемого окислительного повреждения генома. У больных зрелого возраста применение всех концентраций медицинского озона сопровождалось адекватной ответной реакцией со стороны системы ПОЛ–АОЗ (повышение уровня МДА и показателя АОА при уменьшении значений МДА/АОА); у больных старшего возраста – только применение низкой концентрации (повышение показателя АОА, снижение МДА/АОА), в то время как применение других концентраций сопровождалось ростом уровня МДА при отсутствии ответной реакции со стороны системы АОЗ. При применении низкой концентрации озона в группах больных зрелого и старшего возраста минимальное повреждение генома сопровождалось максимальным повышением АОА сыворотки крови. Наши результаты согласуются с данными других авторов о необходимости учета возраста пациента при назначении прооксидантной терапии в связи с различной ответной реакцией системы липопероксидации больных разных возрастных групп на применение АФК (Ястребов, Мещанинов, 2007). Полученные данные не противоречат исследованиям Burlaka et al., демонстрирующим повышение уровня 8–ОНд–G в ответ стрессирующее воздействие и его последующую нормализацию при условии продолжающегося влияния прооксидантного стимула, что сопровождается повышением активности ферментативного звена системы АОЗ (Burlaka et al., 2013). С помощью применения метода корреляционного анализа в наших исследованиях подтверждено, что биорегуляторный механизм действия медицинского озона реализуется через влияние на систему ПОЛ–АОЗ; при повышении применяемой концентрации озона в сформированных корреляционных плеядах появлялись взаимосвязи с участием маркера 8–ОНдG,

что указывало на необходимость подбора условий биорегуляции *in vivo* с учетом возраста больных ХОБЛ на следующем этапе исследования.

В исследование *in vivo* были включены больные ХОБЛ стабильного течения групп зрелого и старшего возраста, получающие курс из 8 процедур озонотерапии, через день. В каждой из групп больных были выделены три подгруппы (I-я подгруппа – низкая концентрация медицинского озона; II-я – средняя; III-я – высокая). У больных старшего возраста в течение первой половины курса лечения мы снижали скорость и повышали длительность инфузий ОФР для снижения вероятности развития неблагоприятных реакций организма пожилого пациента. Ко всем больным были применены принципы лечения стабильного состояния ХОБЛ. До и после лечения оценивались клиничко-функциональные и биохимические показатели, риск обострений, влияние симптомов заболевания на жизнь пациента, индекс BODE, качество жизни больных (MOS SF-36, SGRQ). Контроль за клиническим состоянием больных осуществляли на основе значений индекса Хильдебрандта, анализа АР и уровней реактивности по Л.Х. Гаркави с соавт. (1979). Оценка результата лечения производилась по коэффициенту его эффективности (Зарипова, 2001).

При оценке биохимических показателей проводили исследование уровня МДА и показателя АОА до начала лечения и после каждой процедуры озонотерапии. Уровень 8-ОНдG определяли до, после первой (начало лечения), четвертой (середина) и восьмой процедур (окончание лечения).

При применении озонотерапии (низкая, средняя, высокая концентрации озона) нормализация баланса системы ПОЛ-АОЗ наблюдалась после курса из трех (больные старшего возраста) или трех-пяти процедур (больные зрелого возраста) при тенденции к снижению уровня 8-ОНдG; продолжение лечения сопровождалось купированием цитогенетических нарушений на фоне нормализации значений МДА/АОА к 8 процедуре в подгруппе с применением низкой концентрации при уменьшении исходной выраженности окислительного стресса и дестабилизации клеточного генома в подгруппах с применением средней и высокой концентраций (значения МДА/АОА и уровня

8-ОНdG превышали контроль, но значительно снижались относительно фона). Динамика снижения уровня 8-ОНdG в процессе озонотерапии замедлялась с возрастом больных; в группе старшего возраста только применение низкой концентрации в сочетании с пролонгированным курсом лечения позволяло эффективно управлять генотоксическим эффектом окислительного стресса.

В результате проведенных исследований было установлено, что у больных ХОБЛ старшего возраста симптомы заболевания оказывали более значительное влияние на жизнь пациентов по данным САТ-теста, в сравнении с больными зрелого возраста; больные группы старшего возраста имели большую частоту жалоб на одышку, слабость, потливость, при редких эпизодах кашля в течение дня и меньшем количестве обострений в год. Установлено, что эффективность применения озонотерапии заключалась в позитивной динамике клинично-функциональных параметров заболевания, уменьшении влияния симптоматики ХОБЛ на жизнь пациентов, наиболее выраженной при применении низкой концентрации озона. Полученные результаты не противоречат данным других исследователей (Колосов и др., 2011).

Современная терапия ХОБЛ достигла успехов в улучшении качества жизни больных (Золотарев, Бурлачук, 2010; Глобальная стратегия диагностики..., 2014), однако, оценке данного параметра с учетом возрастного аспекта посвящены единичные исследования (Колосов и др., 2011; Determinants of chronic..., 2016), что определило актуальность изучения симптоматики и параметров качества жизни больных старших групп с ранними стадиями ХОБЛ стабильного течения при нефармакологическом лечении. У больных старшего возраста, в сравнении со зрелым, показатели качества жизни были снижены по большинству шкал общего опросника MOS SF-36, характеризующих физический и психосоциальный статус (ФА, РФ, ОЗ, Б, СА и РЭ). Полученные результаты не противоречат данным других авторов о негативном влиянии возраста больных ХОБЛ на ряд параметров качества жизни по данным MOS SF-36 (ФА, РФ, ОЗ) (Колосов и др., 2011; Determinants of chronic..., 2016). В наших исследованиях установлено, что после озонотерапии у больных ХОБЛ

изменились показатели, связанные с физической и эмоциональной сферой жизнедеятельности (ФА, ОЗ, ПЗ, ЖС), в старшем возрасте повысились и показатели психосоциального статуса (РЭ, СА). Улучшение данных показателей было более выраженным при применении низкой концентрации озона. При анализе показателей специфического качества жизни по результатам применения опросника SGRQ, установлено его более выраженное снижение у больных старшего возраста, в сравнении со зрелым (выше шкалы «Симптомы», «Активность» и «Суммарный балл»), что согласуется с данными других авторов, демонстрирующих увеличение шкалы «Суммарный балл» при GOLD 1–4, ассоциированное с более низким уровнем качества жизни в группе больных зрелого возраста (51–64 года) в сравнении со старшим (65–80 лет) (Age-Related Differences..., 2016). После озонотерапии отмечено снижение показателей шкал «Симптомы», «Активность», «Суммарный балл». Снижение параметра шкалы «Влияние» у больных старшего возраста указывало на уменьшение психосоциальных последствий болезни.

Исходно у большинства больных зрелого и старшего возраста АР сочетались с низким и очень низким уровнем реактивности; после озонотерапии данные АР наблюдались у единичных больных при повышении числа антистрессорных АР, сочетающихся с высоким и средним уровнем реактивности, свидетельствующих о хорошем или удовлетворительном состоянии адаптации. Возросло число РПА, уменьшилось число реакций ОС в зрелом и ХС – в старшем возрасте (при повышении числа физиологических АР высокого и среднего уровней реактивности, уменьшении числа АР низких и очень низких уровней реактивности и переходе ряда патологических АР с низкого и очень низкого на средний и высокий уровни реактивности в зрелом и старшем возрасте. Эффективность озонотерапии (низкая, средняя и высокая концентрации озона) заключалась в развитии прогностически благоприятных АР с уменьшением напряженности лейкоцитарной формулы, что свидетельствовало о стимуляции общей неспецифической резистентности организма, наиболее выраженной при применении низкой концентрации озона.

Позитивное влияние озонотерапии на тип и характер АР согласуется и с другими данными (Масленников и др., 2015; Назаров, 2013).

Таким образом, в результате данного этапа исследований было установлено, что терапевтическая эффективность озонотерапии заключалась в позитивной динамике клинико–функциональных параметров заболевания, уменьшении влияния симптоматики ХОБЛ на жизнь пациентов, улучшении качества жизни и развитии прогностически благоприятных АР. Данные изменения были наиболее выражены при применении низкой концентрации медицинского озона. Озонотерапия хорошо переносилась пациентами. Индекс Хильденбрандта не превышал 4,5, что исключало рассогласованность работы дыхательной и сердечно–сосудистой систем в процессе лечения. Продемонстрировано, что высокая эффективность озонотерапии была характерна для больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста (преобладание интегральных оценок «значительное улучшение» и «улучшение» результатов лечения в зрелом (84 %) и старшем (71,3 %) возрасте больных).

Седьмая задача, поставленная в настоящем исследовании, заключалась в обосновании рекомендованного режима дозирования и длительности курса биоокислительной терапии для коррекции нарушений иммунорезистентности у больных старшего возраста. Пациентам с ХОБЛ рекомендовано проведение 8 процедур озонотерапии через день, в виде внутривенных инфузий 200,0 мл ОФР (скорость 8–10 мл/мин., длительность 20–25 мин.) при концентрации озона в озоно–кислородной газовой смеси 600 мкг/л; при этом пациентам старшего возраста первые четыре процедуры рекомендовано проводить со скоростью инфузии ОФР 5–7 мл/мин и длительностью 30–40 мин. Выбор концентрации медицинского озона был основан на результатах собственных исследований *in vitro* по выбору безопасного и эффективного диапазона концентраций медицинского озона по степени выраженности генотоксического и окислительного эффектов. Благодаря мягкой активации защитных систем организма посредством низкодозных, кратковременных окислительных повреждений адаптивного характера, соответствующих компенсаторным

возможностям стареющего организма, снижается вероятность развития неблагоприятных реакций. Постоянство заданной концентрации поддерживается проведением озонотерапии на фоне постоянного барботажа, что позволяет предотвратить быстрый распад озона в приготовленном ОФР, не сокращая скорость его внутривенного введения у больных старшего возраста и уменьшая риск возникновения неблагоприятных реакций в процессе лечения. Снижение скорости и повышение длительности внутривенного введения ОФР в течение первых четырех процедур позволяет учитывать особенности функционирования основных физиологических систем стареющего организма, в частности системы липопероксидации и уровня адаптационного потенциала, обуславливающих первичный активационный ответ на стрессирующее воздействие. Необходимость проведения фиксированного курса из 8 процедур подтверждена в наших исследованиях динамикой процессов ПОЛ–АОЗ и уровня маркера 8–ОНдG, оцениваемой в условиях *in vivo* (после каждой процедуры озонотерапии). Кратность введения ОФР через день переносится больными старшего возраста лучше, чем ежедневные внутривенные введения, что установлено в собственных исследованиях опытным путем. Благодаря применению низкой концентрации медицинского озона, снижению скорости введения ОФР и увеличению длительности процедур первой половины курса лечения, обеспечивается повышение безопасности и эффективности восстановительного лечения больных ХОБЛ старшего возраста. Полученные результаты позволили дополнить и объединить известные научные знания посредством новой концепции, которая шире объяснила патофизиологический механизм хронического воспаления у лиц старших возрастных групп и позволила выявить мишени для управляющего биорегуляторного воздействия современной науки. Концептуальная модель биоокислительной регуляции хронического воспаления графически представлена в виде схемы на рисунке 62. Разработан ряд практических рекомендаций для применения методики озонотерапии, направленной на коррекцию иммунорезистентности, повышение эффективности лечения и качества жизни гериатрических больных ХОБЛ.

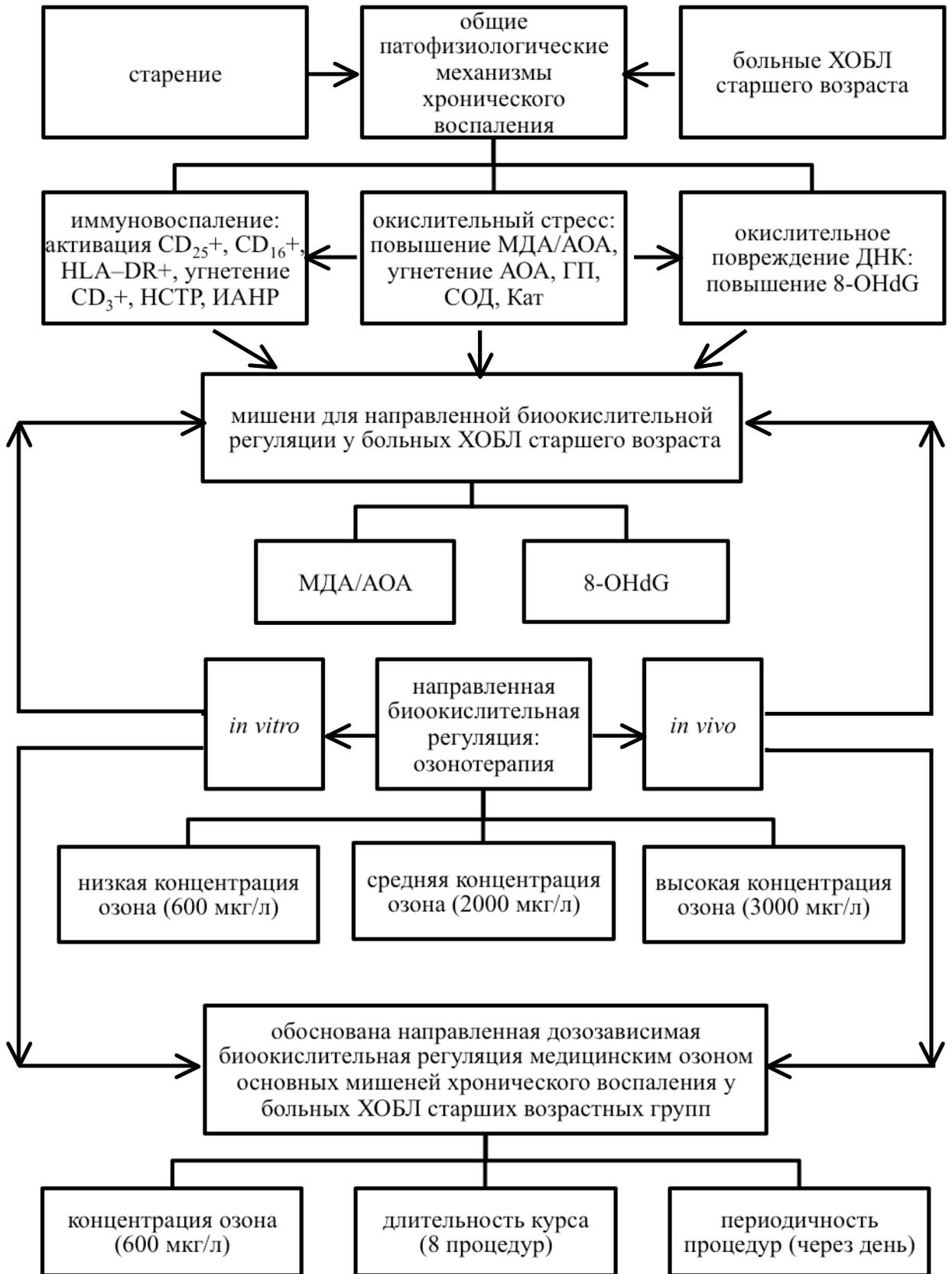


Рис. 62 Концептуальная схема биоокислительной регуляции хронического воспаления

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании установлены особенности нарушений функционирования иммунной и ПОЛ–АОЗ систем при старении и ХОБЛ стабильного течения, свидетельствующие о наличии вялотекущего хронического воспалительного процесса. В условиях дисфункции иммунометаболических систем при старении и ХОБЛ установлено увеличение интенсивности окислительного повреждения генома, наиболее выраженного у больных старшего возраста. Исследование уровня окислительного повреждения ДНК позволило установить патофизиологические закономерности хронического воспаления у лиц старшего возраста и разработать подходы к применению методов коррекции окислительного стресса у больных ХОБЛ с целью минимизации генотоксических эффектов, им опосредованных (Патент РФ № 2596507 RU; Патент РФ № 2569760 RU). Установлено что применение медицинского озона сопровождается контролируемым окислительным повреждением генома *in vitro* и *in vivo*. Динамика снижения уровня маркера окислительного повреждения ДНК замедляется с возрастом больных, получающих озонотерапию, что обуславливает необходимость подбора режима дозирования и длительности курса лечения в соответствии с адаптационными резервами стареющего организма. В результате клинических и экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* была разработана концептуальная модель биоокислительной регуляции хронического воспаления и обоснована методика озонотерапии с учетом длительности курса и режимов дозирования для коррекции иммунорезистентности, повышения эффективности восстановительного лечения и качества жизни гериатрических больных.

ВЫВОДЫ

1. У здоровых лиц старшего возраста возрастзависимые изменения функционирования иммунной и ПОЛ–АОЗ системы характеризуются нарушениями свободнорадикального гомеостаза (повышение МДА, МДА/АОА, снижение АОА, Кат, ГП, ГР, СОД); снижением общего пула зрелых Т–лимфоцитов и дисбалансом их основных субпопуляций за счет снижения числа CD₈⁺ лимфоцитов, увеличением численности CD₁₆⁺, CD₂₅⁺ клеток и клеток с рецепторами HLA–DR⁺; дисбалансом гуморального иммунитета (повышение содержания Ig класса А и снижение Ig класса М), угнетением функционирования звена неспецифической резистентности и ее резервных параметров (ФЧ, ФЧР, НСТР, ИАНР). Выявленные изменения обусловлены прогрессирующим ограничением адаптационных возможностей стареющего организма к воздействию факторов внутренней и внешней среды и развитию нарушений регуляторных механизмов компенсаторно-приспособительных реакций (сочетание АР с низким и очень низким уровнем реактивности).
2. Функционирование здорового организма происходит в условиях кооперации систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ, увеличивающейся с возрастом (увеличение числа и силы межсистемных связей), что указывает на возрастзависимую дезинтеграцию межсистемных взаимоотношений и стремление стареющего организма к стабилизации систем (увеличение доли обратных межсистемных связей). Лидирующее место в кооперации систем, направленной на сохранение гомеостаза, принадлежит системе АОЗ (значительное увеличение мощности внутрисистемных связей). Установлены патофизиологические закономерности хронического воспаления у лиц старшего возраста, заключающиеся в развитии альтерации ферментативного звена системы АОЗ, опосредующей цитотоксическое

действие продуктов ПОЛ на функциональную активность иммуноцитов, поддерживающих, в свою очередь, имеющийся дисбаланс в системе АОЗ.

3. У больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста нарушения функционирования систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ заключаются в развитии дисбаланса системы пероксидации, снижении численности CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов и значений CD_4^+/CD_8^+ , повышении уровня функционально активных лимфоцитов, отражающих незавершенность воспалительного процесса в стадии клинической ремиссии (CD_{25}^+ и HLA–DR+) и численности CD_{22}^+ клеток, неполноценности ответа фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН), угнетении их функционально–метаболических резервов (НСТР, ИАНР) и увеличении бактерицидной активности (ИАН). Для больных старшего возраста характерно уменьшение степени выраженности изменений численности CD_{25}^+ клеток, параметров НСТР, ИАНР, ИАН при увеличении числа АР, свидетельствующих о неудовлетворительном, значительно сниженном состоянии адаптации, при этом установлен умеренно–повышенный уровень пероксидации при изменении дополнительного числа параметров иммунитета (повышение численности CD_{16}^+ клеток и снижение ЗФ).
4. Интегративные взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста изменяются в сторону увеличения числа межсистемных связей при снижении их силы, что в сочетании с увеличением степени выраженности данных изменений и уменьшением мощности внутрисистемных связей с возрастом больных, указывает на снижение способности к адаптационной реорганизации систем стареющего организма в условиях патологии. Лидирующее место в кооперации систем принадлежит системе ПОЛ–АОЗ при повышении роли иммунной системы с возрастом больных. Ключевым фактором патогенеза хронического воспаления у больных зрелого возраста является нарушение динамики фагоцитарного процесса в результате токсического действия

- продуктов ПОЛ; старшего возраста – высокая антигенная нагрузка, поддерживаемая дисбалансом системы липопероксидации.
5. При старении и у больных ХОБЛ установлены общие нарушения иммунологической реактивности и окислительно–восстановительного гомеостаза, отражающие закономерности и особенности патогенеза хронического воспаления: смещение баланса системы липопероксидации в сторону окислительных процессов (повышение значений МДА/АОА, снижение показателя АОА, активности ГП, СОД), снижение числа CD₃⁺ лимфоцитов, увеличение уровня лимфоцитов с маркерами активации CD₂₅⁺ и HLA–DR⁺ и угнетение резервных параметров системы неспецифической резистентности (НСТР, ИАНР). С возрастом условно здоровых и больных ХОБЛ установлено дополнительное изменение ряда параметров (снижение активности Кат и увеличение числа CD₁₆⁺ клеток).
 6. Установлена общность структурно–функциональных взаимодействий между системами иммунитета и ПОЛ–АОЗ при старении и ХОБЛ стабильного течения: усиление кооперации систем при ведущей роли прооксидантно–антиоксидантных процессов в поддержании механизма иммунного воспаления. Установлены взаимосвязи между параметрами ферментативного звена системы АОЗ (ГЛ, ГП, СОД) и фагоцитарно–клеточного звена иммунитета (CD₄⁺/CD₈⁺, ИАНР, ФАН) у здоровых лиц старшего возраста и взаимосвязи между параметрами системы ПОЛ (МДА) и клеточного иммунитета (CD₂₅⁺) у больных старшего возраста.
 7. Уровень маркера окислительного повреждения ДНК увеличивается при старении и ХОБЛ, в наибольшей степени данный эффект проявляется у больных старшего возраста. Повышение уровня окислительного повреждения ДНК отражает ранее не изученные закономерности патогенеза хронического воспаления у лиц старшего возраста, развиваясь на фоне нарушений функционирования и кооперации систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ. При старении и ХОБЛ установлены взаимосвязи между маркером окислительного повреждения ДНК и параметрами системы ПОЛ–АОЗ. С

возрастом здоровых и больных ХОБЛ установлено снижение адаптационных возможностей организма к осуществлению регуляции гомеостаза (сочетание физиологических и патологических АР с низким и очень низким уровнем реактивности), что в сочетании с повышением уровня 8-ОНдГ обосновывает необходимость определения новой стратегии лечения гериатрических больных.

8. Применение медицинского озона у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста в экспериментальных условиях *in vitro* сопровождается повышением уровня маркера окислительного повреждения ДНК, прямо зависящим от применяемой концентрации, что свидетельствует о развитии контролируемого окислительного повреждения генома. Адекватная уровню стрессирующего воздействия ответная реакция со стороны системы ПОЛ–АОЗ развивается при применении всех трех концентраций медицинского озона у больных зрелого возраста и низкой и высокой – у больных старшего возраста. Применение низкой концентрации озона нормализует баланс систем ПОЛ–АОЗ у больных зрелого и старшего возраста, при этом минимальное повреждение генома сопровождается максимальным повышением АОА сыворотки крови.
9. Озонотерапия больных ХОБЛ с применением различных режимов дозирования медицинского озона сопровождается нормализацией баланса системы ПОЛ–АОЗ при тенденции к снижению уровня 8-ОНдГ после курса из трех–пяти процедур; продолжение лечения сопровождается нормализацией значений уровня 8-ОНдГ к восьмой процедуре при применении низкой концентрации озона и уменьшении исходной выраженности дестабилизации клеточного генома при применении средней и высокой концентраций. Динамика снижения уровня 8-ОНдГ в процессе озонотерапии замедляется с возрастом больных и при повышении применяемой концентрации медицинского озона; в группе старшего возраста только применение низкой концентрации озона в сочетании с

продолжительным курсом позволяет эффективно управлять генотоксическим эффектом окислительного стресса.

10. Терапевтическая эффективность озонотерапии заключается в позитивной динамике клинико-функциональных параметров заболевания, уменьшении влияния симптоматики ХОБЛ на жизнь пациентов, улучшении качества жизни и развитии прогностически благоприятных адаптационных реакций с уменьшением напряженности лейкоцитарной формулы, что свидетельствует о стимуляции общей неспецифической резистентности организма, наиболее выраженной при применении низкой концентрации озона. Преобладание интегральных оценок «значительное улучшение» и «улучшение» результатов лечения у больных зрелого (84 %) и старшего (71,3 %) возраста подтверждает эффективность и целесообразность применения озонотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХОБЛ стабильного течения рекомендовано назначение озонотерапии в качестве метода управления интенсивностью свободнорадикальных окислительных процессов, осуществляющих генопротекторную защиту организма.
2. Рекомендовано применение дифференцированных подходов к назначению озонотерапии у больных с ХОБЛ стабильного течения зрелого и старшего возраста.
3. Пациентам старшего возраста с целью повышения иммунорезистентности организма при ХОБЛ проводится озонотерапия в количестве 8 процедур с интервалом в 1 день при концентрации озона в озоно–кислородной газовой смеси 600 мкг/л со скоростью внутривенного введения ОФР 5–7 мл/мин и длительностью процедуры 30–40 мин. в течение первых 4 процедур, с последующим увеличением скорости внутривенного введения ОФР до 8–10 мл/мин и уменьшением длительности процедуры до 20–25 мин.
4. Рекомендовано при оценке эффективности озонотерапии больных ХОБЛ стабильного течения учитывать динамику параметров качества жизни по общему (MOS SF–36) и специализированному (SGRQ) опросникам.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ

Тема настоящего исследования перспективна для дальнейшей разработки по нескольким, важным для современной науки и клинической практики направлениям. Проведенные исследования открывают перспективы дальнейшего изучения установленных особенностей функционирования иммунной и ПОЛ–АОЗ систем стареющего организма в условиях хронического течения болезни для разработки новых лечебно–профилактических программ, направленных на терапию множественной хронической патологии у лиц старшего возраста по единому патогенетическому принципу. Углубленное изучение возможности превентивной коррекции развития генотоксического эффекта окислительного стресса посредством длительного применения биоокислительной терапии позволит эффективно корректировать механизмы хронического воспаления, снижая риск развития канцерогенеза с возрастом. Дальнейшая оценка результатов вмешательства в генетическую стабильность с помощью активных форм кислорода позволит детально изучить проблему повреждений ДНК, оказывающих влияние на процесс старения клеток и развитие возрастзависимой патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абрамович, С.Г. Основы физиотерапии в гериатрии: учеб. пособие / С.Г. Абрамович. – Иркутск, 2008. – 190 с.

Адо, А.Д. Возрастные изменения обмена веществ и реактивность организма / А.Д. Адо. – Киев, 1951. – 74 с.

Алехина, С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк. – Н. Новгород: Литера, 2003. – 240 с.

Алиджанова, Х.Г. Долгожительство: социальные, клинические и некоторые метаболические аспекты / Х.Г. Алиджанова, Б.А. Кауров, О.В. Артемьева // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 4. – С. 611–621.

Алиментарная дислипидемия: экспериментально–морфологические аспекты / Т.П. Новгородцева, Л.М. Сомова, Т.А. Гвозденко [и др.]. – Владивосток: Изд–во Дальневост. федер. ун–та., 2011. – 168 с.

Анализ активационного профиля лимфоцитов у больных ХОБЛ в период ремиссии и обострения / И.Е. Зильбер, Н.А. Распопина, А.Е. Шуганов [и др.] // Земский врач. – 2012. – № 1 (11). – С. 42–45.

Анисимов, В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. – 2–е изд., перераб. и доп. / В.Н. Анисимов. – СПб.: Наука, 2008. – Т. 1. – 481 с.

Анохин, П.К. Философские аспекты теории функциональной системы: Избр. труды / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1978. – 399 с.

Антонюк, М.В. Медицинская реабилитация пульмонологических больных: современный взгляд на проблему и перспективы в условиях Дальнего Востока / М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 59. – С. 87–97.

Арутюнян, А.В. Механизмы свободнорадикального окисления и его роль в старении / А.В. Арутюнян, Л.С. Козина // Успехи геронтологии. – 2009. – № 1. – С. 104–117.

Аршавский, И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / И.А. Аршавский. – М., 1982. – 270 с.

Безрукова, И.В. Озонотерапия в парадонтологической практике / И.В. Безрукова, Н.Б. Петрухина. – М., 2008. – 88 с.

Билозир, Л.И. Опыт применения химиоозонотерапии при туберкулезе лёгких у подростков на этапе интенсивной фазы стационарного лечения / Л.И. Билозир // Туберкулез и болезни легких, 2013. – № 4. – С. 19–24.

Бородина, М.А. Особенности кардиореспираторных взаимоотношений у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и их коррекция при применении сочетанной физиотерапии: автореф. дисс... д. м. н. / М.А. Бородина // М. – 2011. – 23 с.

Броницина, Н.В. Влияние озонотерапии на уровни биоаминов слизистой оболочки бронхов и показатели иммунитета при бронхиальной астме: автореф. дис.... к. м. н. / Н.В. Броницина // М. – 2005. – 35 с.

Бояринов, Г.А. Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения) / Г.А. Бояринов, В.В. Соколов. – Н. Новгород: Покровка, 1999. – 318 с.

Бузунов, А.Ф. Формирование соматических последствий адаптационного синдрома / А.Ф. Бузунов. – М.: Практическая медицина, 2010. – 339 с.

Буков, Ю.О. Возможности коррекции липидного обмена у женщин пожилого возраста / Ю.О. Буков, О.М. Бурбанова // Учен. зап. Таврич. национ. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». – 2012. – Т. 25 (64), № 2. – С. 44–50.

Букреева, Е.Б. Воспаление при ХОБЛ (роль экзогенных и эндогенных факторов) / Е.Б. Букреева, Г.Н. Сеитова, В.П. Пузырев. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2011. – 224 с.

Быков, А.Т. Восстановительная медицина и экология человека: руководство / А.Т. Быков. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 688 с.

Веремчук, Л.В. Экогенный риск распространения болезней органов дыхания в Приморском крае / Л.В. Веремчук, Т.А. Гвозденко // Бюл. физиологии и патологии органов дыхания. – 2013. – № 47. – С. 8–14.

Взаимосвязь хронических воспалительных заболеваний с иммунным воспалением у долгожителей / С.Г. Топорова, И.В. Мирошниченко, В.Н. Столпникова, Т.В. Левашова [и др.] // Проблемы старения и долголетия. Приложение. – 2013. – Т. 22. – С. 81.

Визель, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены, как повод для обсуждения / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 1. – Т.8. – С. 62–69.

Верболович, В.П. Методы и нормативы для оценки окислительной резистентности эритроцитов жителей Среднегорья: метод. рекомендации / В.П. Верболович, Ж.К. Макашев, Е.П. Петренко. – Алма–Ата, 1985. – 25 с.

Влияние озонотерапии на психоэмоциональный статус и когнитивные способности у лиц старше 30 лет / Н.И. Фадеева, Е.А. Турова, Е.И. Балабан, А.В. Головач // Психическое здоровье. – 2013. – № 3 (82). – С. 61–65.

Винер, Н. Кибернетика, или управление и связь в животном и машине: пер. с англ. / Н. Винер. – М.: Наука, 1983. – 340 с.

Виру, А.А. Гормоны и спортивная работоспособность / А.А. Виру, П.К. Кырге. – М.: Физкультура и спорт, 1983. – 159 с.

Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 98 с.

Возможная роль мутаций митохондриального генома при ишемической болезни сердца / Л.А. Егорова, М.В. Ежов, Г.М. Шиганова, А.Ю. Постнов // Клиницист. – 2013. – № 2. – С. 6–13.

Возрастная динамика дифференцировки иммунных клеток тимуса человека / И.М. Кветной, В.Х. Хавинсон, В.О. Полякова [и др.] // Бюллетень

экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – № 5. – С. 569–572.

Воробьева, О.В. Стресс и расстройства адаптации / О.В. Воробьева // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 11. – С. 789–794.

Всемирная организация здравоохранения. Десять ведущих причин смерти. Информационный бюллетень. – 2011. – № 310.

Гаврилова, Э.С. Роль биоаминов при хроническом гастрите в сочетании с хроническим бронхитом и их коррекция озонотерапией: автореф. дис. ... к. м. н. / Э.С. Гаврилова // Н. Новгород, 2007. – 26 с.

Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – М.: ИМЕДИС, 1998. – 330 с.

Гланц, С. Медико–биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 560 с.

Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пер. 2014 г.) Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 92 с.

Голубев, А.Г. Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. Параметаболическая теория старения / А.Г. Голубев // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. – № 2. – С. 205–222.

Гончаренко, М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.М. Латинова // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 60–61.

Горизонтов, П.Д. Стресс и система крови / П.Д. Горизонтов, О.И. Белоусова, М.И. Федотова. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.

Горшунова, Н.К. Комплексная реабилитация в геронтологии и гериатрии / Н.К. Горшунова // Фундаментал. исследования. – 2004. – № 3. – С. 55–58.

Густов, А.В. Озонотерапия в неврологии / А.В. Густов, К.Н. Конторщикова, Ю.П. Потехина. – 3–е изд., доп. и перераб. – Н. Новгород: НижГМА, 2012. – 192 с.

Гуськов, Е.Г. Генетика окислительного стресса / Е.Г. Гуськов. – Ростов н/Д.: Изд–во СКНЦ ВЦ ЮФУ, 2009. – 156 с.

Демлов, Р. Руководство по кислородной и озонотерапии. Практика–клиника–научные основы / Р. Демлов, М–Т. Юнгманн. – М., 2005. – 208 с.

Детоксицирующее действие озона / Г.А. Бояринов, Н.Ю. Векслер, Л.В. Бояринова [и др.] // Озон в биологии и медицине: Матер. 7–й Всеросс. научно–практ. конф. Н. Новгород. – 2007. – С. 261–263.

Джеландинова, Г.Н. Применение озонотерапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой / Г.Н. Джеландинова, Э.З. Мустафина // Revista Ozonoterapia, 2009. – 1 (3). – С. 105–106.

Дильман, В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. – М., Медицина, 1987. – 288 с.

Доброхлеб, В. Г. Ресурсный потенциал пожилого населения России / В.Г. Доброхлеб // Социологические исследования. – 2008. – № 8. – С. 55–61.

Донцов, В.И. Медицина антистарения. Фундаментальные основы / В.И. Донцов, А.И. Труханов, В.Н. Крутько. – М.: URSS (Красанд), 2010. – 680 с.

Донцов, В.И. Экспериментальная геронтология – методы изучения старения / В.И. Донцов. – М.: Альтекс, 2011. – 432 с.

Донцов, В.И. Персонализированная коррекция синдромов старения как новое направление превентивной медицины / В.И. Донцов, В.Н. Крутько // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – № 1 (77). – С. 30–36.

Ермаков, Г.И. Объективные и субъективные показатели качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких и их взаимосвязь / Г.И. Ермаков // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 3. – С. 71–73.

Ефименко, Н.В. Механизмы радиационного гормезиса в курортологии / Н.В. Ефименко, В.И. Мельникова, Г.А. Меркулова // Курортная медицина. – 2014. – № 3. – С. 2–8.

Жарков, Д.О. ДНК–гликозилазы – основные элементы системы репарации ДНК / Д.О. Жарков // Вестн. РАН. – 2013. – Т. 83, № 2. – С. 112–119.

Журавлев, А.И. Свободнорадикальная теория в приложении к действию физических факторов / А.И. Журавлёв // Вопросы экспериментальной и клинической курортологии и физиотерапии. – М., 1973. – С. 20–29.

Журавлев, А.А. Антиоксиданты. Свободно–радикальная патология / А.А. Журавлев, С.М. Зубкова. – М.: МГ АВМ и Б им. К.И. Скрябина, 2008. – 269 с.

Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2013 году [Электронный ресурс] // Статистические материалы. – Москва, 2014. – Ч. VII. (<http://www.gks.ru>).

Заболеваемость органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально–гигиенические аспекты / В.П. Колосов, П.Ф. Кику, Л.Г. Манаков, Е.В. Полянская. – Владивосток: Дальнаука, 2013. – 220 с.

Зайцев, А.А. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких с позиций современных клинических рекомендаций / А.А. Зайцев, А.В. Безлепко // Справочник поликлинического врача. – 2015. – № 2. – С. 17–21.

Зарипова Т.Н. Пелоиды в терапии воспалительных заболеваний легких / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, И.Н. Смирнова / Томск, 2001. – 126 с.

Золотарев, И.Н. Качество жизни больных ХОБЛ / И.Н. Золотарев, В.Т. Бурлачук // Медицина и качество жизни. – 2010. – № 4. – С. 37.

Зубкова, А.В. Внутривенная озонотерапия в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом: автореф. дис. к. м. н. / А. В. Зубкова // М. – 2003. – 35 с.

Зуева, Л.П. Липидный спектр сыворотки крови и полиморфизм генов–кандидатов дислипидемии в пожилом и старческом возрасте: автореф. дис... к. м. н. / Л.П. Зуева // Уфа. – 2009. – 24 с.

Иванов, Е.М. Актуальные вопросы восстановительной медицины / Е.М. Иванов. – Владивосток: Изд–во ДВГАЭУ, 2001. – 204 с.

Иванов, Е.М. Нарушение межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном процессе / Е.М. Иванов, Е.Г. Исаченко, Е.П. Калинина // Мед. иммунология, 2007. – № 6. – С. 581–588.

Иванов, Е.М. Прогнозная оценка течения неспецифических воспалительных заболеваний легких / Е.М. Иванов, Е.П. Калинина, Н.В. Козявина // Бюл. СО РАМН. – 2010. – № 30 (1). – С. 14–18.

Иммунная теория старения: от теории к практике / А.В. Афтеньев, И.В. Архипов, И.Д. Баранова, И.С. Лебедева, А.В. Симонова, Л.Г. Кузьменко // Лечащий врач. – 2013. – № 4. – С. 6–8.

Иммунный ответ при экспериментальной дислипидемии / Н.Н. Вольский, О.М. Перминова, В.О. Ткачев, Е.Д. Гаврилова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2/1. – С. 105–106.

К вопросу о системном воспалении при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения / И.Н. Симонова, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2016. – Т. 67, № 4. – С. 44–54.

Калинина, Е.П. Нарушения межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном ответе / Е.П. Калинина, Е.М. Иванов, Е.Г. Лобанова // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 581–588.

Катюхин, В.Н. Торетические и практические аспекты современной озонотерапии у больных с полиморбидной патологией / В.Н. Катюхин, Л.Н. Катюхин // Новые Санкт–Петербургские врачебные ведомости. – 2015.– № 1. – С. 78–80.

Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких / Г.И. Ермаков, Н.С. Стрелков, Л.Ф. Молчанова, Я.М. Вахрушев. – Ижевск, 2010. – 140 с.

Кику, П.П. Образ жизни, среда обитания и здоровье населения Приморского края / П.П. Кику, М.В. Ярыгина, С.С. Юдин. – Владивосток: Дальнаука, 2013. – 252 с.

Клебанов, Г.И. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин // Лабораторное дело. – 1988. – № 5. С. 59–62.

Клиническая патология полиморбидности в гериатрической практике / К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, Л.И. Постникова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 2. – С. 285–289.

Козак, М.В. Возрастные изменения осмотической резистентности эритроцитов / М.В. Козак // Вестн. Нижегород. ун-та. – 2010. – № 2. – С. 648.

Колосов, В.П. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких / В.П. Колосов, А.Ю. Трофимова, С.В. Нарышкина. – Благовещенск, 2011. – 132 с.

Кольтовер В.К. Свободные радикалы, антиоксиданты и старение: от химии к системной теории надежности / В.К. Кольтовер // Ускоренное старение: механизмы, диагностика, профилактика: тез. междунар. науч.–практ. конф. – Киев, 2012. – С. 26.

Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) / Г.Т. Арьева, Н.В. Советкина, Н.А. Овсянникова, А.Л. Арьев // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 4. – С. 612–620.

Комплексное влияние химио- и озонотерапии на иммунный статус больных деструктивным туберкулезом легких / Г.А. Иванов, И.Л. Платонова, О.В. Павленко [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 2. – С. 20–23.

Комплексное использование озонотерапии и фотомодификации крови в восстановительном лечении пациентов с хроническим бронхитом: Медицинская технология / Е.В. Хмелева, Т.И. Виткина, М.В. Антонюк [и др.]. Владивосток, 2013. – 17 с.

Конторщикова, К.Н. Закономерности формирования адаптационных механизмов организмов млекопитающих при системном воздействии

низкими дозами озона / К.Н. Конторщикова, С.П. Перетягин // Диплом открытия № 309, № А–387 от 9 февраля 2006.

Коркушко, О.В. Гипоксия и старение / О.В. Коркушко, Н.А. Иванов. – Киев: Наук. думка, 1980. – 276 с.

Косарев, В.В. Возрастные и гендерные аспекты распространенности хронической обструктивной болезни легких / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 4. – С. 630–635.

Крутько, В.Н. Системные механизмы и модели старения / В.Н. Крутько, В.И. Донцов. – М., 2008. – 336 с.

Крутько, В.Н. Исследование изменений системной интеграции функций при старении у женщин / В.Н. Крутько, М.А. Гаврилов, В.И. Донцов // Вестн. восстановительной медицины. – 2012. – Т. 4. – С. 65–67.

Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляционная патология / Г.Н. Крыжановский. – М.: Рит–экспресс, 2002. – 96 с.

Кубышева Н.И. Системное воспаление: перспектива исследований, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова // – Клиническая геронтология. – 2007. – № 7. – С. 50–56.

Кудрявцев, В.А. Динамическое спектрофотометрическое исследование процессов, происходящих при озонировании воды и растворов хлорида натрия / В.А. Кудрявцев, А.А. Галкин // Казанский мед. Журнал. – 2007. – Т. 99, № 4. – С. 301–304.

Кузнецов, Н.А. Механизмы ферментативного катализа и узнавания поврежденных участков ДНК 8-оксогуанин–ДНК–гликозилазой человека hOGG1 / Н.А. Кузнецов // Биохимия. – 2011. – Т. 76, № 1. – Р. 142–156.

Куликов, В.И. Межорганные и межсистемные взаимоотношения как показатель адаптивных возможностей организма / В.И. Куликов, И.Д. Сафронов // Концепция сохранения здоровья человека на Крайнем Севере. – Норильск, 1994. – С. 52–54.

Куликов, А.Г. Озонотерапия: микрогемодинамические аспекты / А.Г. Куликов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 3. – С. 3–8.

Куница, Ю. Л. Противовоспалительная терапия при ХОБЛ / Ю.Л. Куница, Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С. 111–116.

Лазебник, Л.Б. Особенности клинической картины и диагностики при полиморбидности / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 6. – С. 3–5.

Лебедев, К.А. Сочетание двух сигналов опасности (микроорганизмы и ксенобиотики) – основная причина активации хронических воспалительных процессов / К.А. Лебедев // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 5. – С. 83–89.

Левашова, Т.В. Минорная субпопуляция гамма/дельта Т-клеток у пациентов старших возрастных групп: автореф. дисс...к. м. н. / Т.В. Левашова // М. – 2008. – 24 с.

Леонов, А.Н. Руководство по гипербарической медицине / А.Н. Леонов [и др.]. – М.: Медицина, 2008. – 560 с.

Лобанова, Е.Г. Взаимосвязь липидных и иммунных нарушений на различных этапах развития экспериментальной дислипидемии / Е.Г. Лобанова, Ю.К. Караман // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13, № 31. – С. 61–66.

Малыхин, Ф.Т. Проблемы диагностики и лечения легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких у лиц пожилого и старческого возраста / Ф.Т. Малыхин, В.А. Батурин // Кардиология. – 2016. – № 3. – С. 87–96.

Малявин, А.Г. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания / А.Г. Малявин, В.А. Елифанов, И.И. Глазкова. – М.: Изд-во «ГЭОТАР Медиа», 2010. – 352 с.

Масленников, О.В. Руководство по озонотерапии / О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова, Б.Е. Шахов. – Н. Новгород: Вектор ТиС, 2012. – 332 с.

Масленников, О.В. Применение озонотерапии при ишемической болезни сердца и бронхиальной астме (клинические результаты и влияние на качество жизни) / О.В. Масленников, И.А. Грибкова, И.Р. Масленникова // Мед. альманах. – 2013. – № 3 (27). – С. 133–135.

Маянский, Д.Н. Лекции по клинической патологии / Д.Н. Маянский. – М.: Гэотар–Мед, 2008. – 464 с.

Медик, В.А. Математическая статистика в медицине: учеб. пособие / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – М.: Финансы и статистика, 2007. – 800 с.

Медицинские лабораторные технологии. Справочник / под редакцией А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – Т. 2. – 600 с.

Медицинские лабораторные технологии: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – Т. 1. – 408 с.

Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. / – М.: Наука, 1981. – 278 с.

Мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.Г. Лобанова, Е.В. Кондратьева, Е.Е. Минеева, Ю.К. Караман // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 6. – С. 13–16.

Мещерякова, Н.Н. Основные принципы реабилитации для больных с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский, А.В. Черняк // Медицинский совет. – 2014. – № 16. – С. 61–64.

Михальский, Л.И. Перспективы применения методов анализа данных в геронтологии и гериатрии / Л.И. Михальский // Успехи геронтологии. – 2014. – № 2. – С. 321–327.

Молекулярные продукты разложения озона в водных растворах / Л.М. Обухова, К.Н. Конторщикова [и др.] // Материалы V Украинско–русской науч.–практ. конф. и IV Азиатско–европейской науч.–практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – Одесса, 2010. – С. 15–19.

Москалев, А.А. Старение и гены / А.А. Москалёв. – СПб.: Наука, 2008. – 359 с.

Муравлева, Л.Е. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов–Лучанский, Д.А. Ключев // *Фундамент. исслед.* – 2010. – № 1. – С. 74–78.

Назаров, Е.И. Относительное влияние большой аутогемотерапии, инфузии физиологического раствора, вагинальных инсуффляций ОКС на перекисное окисление липидов крови и скорость капиллярного кровотока / Е.И. Назаров, Т.А. Глухенькая // *Материалы V Укр.–рус. науч.–практ. конф. – IV Азиат.–европ. науч.–практ. конф. «Озон в биологии и медицине».* – Одесса, 2010. – С. 12–15.

Назаров, Е.И. Адаптационная гипотеза системной озонотерапии или почему озон всегда смещает биохимические параметры организма к уровню нормы? / Е.И. Назаров // *Медиаль.* – 2013. – № 2. – С. 10–11.

Нагорный, А.В. Проблема старения и долголетия / А.В. Нагорный, В.Н. Никитин, И.Н. Буланкин. – М.: Медгиз, 1963. – 756 с.

Нгуен Тхи Чанг. Особенности развития окислительного стресса и генетические маркеры предрасположенности к ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста Ростовской области: автореф. дис. ... канд. биол. н. / Нгуен Тхи Чанг. – Ростов–на/Д., 2011. – 25 с.

Нейроиммуноэндокринные механизмы старения / И.М. Кветной, М.А. Пальцев, Т.В. Кветная [и др.] // *Успехи геронтологии.* – 2009. – № 1. – С. 24–36.

Нейроиммуноэндокринные механизмы протективных эффектов медицинской реабилитации у пожилых больных / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Н.И. Жернакова // *Успехи геронтологии.* – 2010. – Т. 23, № 2. – С. 204–207.

Немедикаментозная коррекция дислипидемий у больных хроническими заболеваниями бронхолегочной системы / В.В. Кнышова, М.В. Антонюк, Т.П. Новгородцева, А.Ю. Горькавая // *Материалы V Съезда врачей–пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. чл. – корр. РАМН В.П. Колосова.* Благовещенск. – 2013. – С. 46–48.

Новгородцева, Т.П. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита» в биологических жидкостях / Т.П. Новгородцева, Э.А. Эндакова, В.И. Янькова. – Владивосток, 2003. – 80 с.

Новосельцев, В.Н. Здоровье, гомеостаз и долголетие / В.Н. Новосельцев, Ж.А. Новосельцева // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 553–562.

Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3–е издание, переработанное и дополненное) / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М.: Издательство РАЕН, 2012. – 528 с.

Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – М.: МедЛит, 2009. – 466 с.

Озон и озонотерапия / И.С. Чекман, А.О. Сыровая, В.А. Макаров, В.В. Макаров [и др.]. – Киев, 2013. – 144 с.

Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения) / Г.А. Бояринов, В.В. Соколов // Н. Новгород, 1999. – 318 с.

Озонотерапия в коррекции нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме / Конторщикова К.Н., Ведунова М.В., Ефременко Ю.Р., Королева Е.Ф. // Физиотерапия Бальнеология Реабилитация. – 2011. – № 2. – С. 35–37.

Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск: Изд–во «Арта», 2008. – 284 с.

Оловников, А.М. Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии / А.М. Оловников // Биохимия. – 2003. – Т. 68. – С. 7–41.

Орлов, М.А. Роль реабилитации в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких / М.А. Орлов // Русский медицинский журнал. Болезни дыхательных путей. – 2015. – № 18. – С. 1080–1083.

Острое и хроническое системное воспаление: сравнительный анализ / Е.Ю. Гусев, Ю.А. Журавлёва, Н.В. Зотова [и др.] // Вестник Уральской академической науки. – 2013. – № 2. – С. 98–103.

Оценка нарушений межсистемной кооперации при экспериментальной дислипидемии и способы их коррекции / Т.И. Виткина, Ю.К. Караман, С.П. Касьянов [и др.] // Вест. новых мед. технологий. – 2008. – Т. XV, № 1. – С. 11–13.

Оценка эффективности и безопасности озонотерапии в геропротекции у пациентов / Е.Н. Герасименко, Ю.Е. Кытырева, В.Н. Мещанинов [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4 (37). – С. 38–41.

Павлова, И.А. Международные индексы оценки благополучия пожилого населения / И.А. Павлова, Е.А. Монастырский, И.В. Гуменников // В сб. «От науки к бизнесу Трансфер технологий – новое измерение» – 2015. – С. 132–135.

Парахонский, А.П. Принципы формирования нормативных значений иммунологических показателей / А.П. Парахонский // Успехи соврем. естествознания. – 2008. – № 7. – С. 63–64.

Патюков, А.Г. Взаимосвязь иммунной реактивности организма и липидтранспортной системы при впервые выявленном гипотиреозе / А.Г. Патюков, Ю.И. Малахова, В.Т. Долгих // Соврем. проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 8.

Перетягин, С.П. Оценка эффекта различных доз озона на процессы липопероксидации и кислородообеспечения крови *in vitro* / С.П. Перетягин, К.Н. Конторщикова, А.А. Мартусевич // Мед. альманах. – 2012. – № 2. – С. 101–104.

Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов /

С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // Пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 65–72.

Петин, В.Г. Радиационный гормезис при действии малых доз ионизирующего излучения: учеб. пособие по курсу «Экологическая биофизика» / В.Г. Петин, М.Д. Пронкевич. – Обнинск: ИАТЭ НИЯУ МИФИ, 2012. – 73 с.

Петри, А. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие. 3-е издание / А. Петри, К. Сэбин. – 2015. – 216 с.

Пилипенко, Н.О. Клинико-диагностические особенности хронических обструктивных заболеваний легких профессионального генеза / Н.О. Пилипенко // ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2016. – Т. 16. – № 1 (53). – С. 332–337.

Поддубная, Р.Ю. Озонотерапия как фактор стимуляции адаптивных систем при бронхолегочной патологии: материалы науч.–практ. конф. «Озон в биологии и медицине» / Р.Ю. Поддубная. – Одесса, 2003. – С. 13–14.

Подопригорова, В.Г. Оценка биорадикальных параметров у больных ХОБЛ в зависимости от тяжести течения заболевания / В.Г. Подопригорова, И.Н. Нанкевич // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2010. – № 1. – С. 112–115.

Порядин, Г.В. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии. Актовая речь / Г.В. Порядин. – М., 2008. – 48 с.

Пономаренко, Г.Н. Инновационные технологии физиотерапии / Г.Н. Пономаренко, В.С. Улащик. – СПб., 2012. – 256 с.

Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Медицинская технология / В.Н. Серов, Е.А. Чернуха, Т.Н. Федорова [и др.] // Физиотерапия Бальнеология Реабилитация. – 2010. – № 3. – С. 47–55.

Развитие в условиях старения населения мира. Обзор мирового экономического и социального положения – 2007 год / Нью-Йорк: Организация Объединенных Наций, 2008. – 265 с.

Разумовский, С.Д., Озон и его реакции с органическими соединениями / С.Д. Разумовский, Г.Е. Зайков. – М., 1974. – 322 с.

Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.

Рекалова, Е.М. Иммунопатогенез хронического обструктивного заболевания легких / Е.М. Рекалова // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 35–37.

Роль цитотоксических лимфоцитов в воспалении у больных ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии / Н.А. Распопина, А.Е. Шуганов, Ф.Н. Палеев [и др.] // Медицинский альянс. – 2014. – № 1. – С. 37–41.

Ростова, Н.С. Корреляции: структура и изменчивость / Н.С. Ростова. – СПб.: Изд-во С-Пб. ун-та., 2002. – 308 с.

Руководство по гипербарической медицине / А.Н. Леонов [и др.]– М.: «Издательство «Медицина», 2008. – 560 с.

Салтыков, А.Б. Теория функциональных систем и клиническая медицина / А.Б. Салтыков // Клинич. медицина. – 2008. – № 1. – С. 4–9.

Саркисов, Д.С. Приспособительные и компенсаторные процессы // Общая патология человека: руководство / Д.С. Саркисов, Л.И. Аруин, В.П. Туманов. – М.: Медицина, 1982. – С. 443–532.

Сафарова, Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований / Г.Л. Сафарова // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 49–60.

Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – Рига: Виеда, 1992. – 109 с.

Сергеева, Е.В. Иммунологическая реактивность людей пожилого и старческого возраста на севере / Е.В. Сергеева, А.И. Леванюк // Экологическая физиология. – 2017. – № 1. – С. 34–40.

Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях. – 2-е., перераб. и доп. / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.

Скотников, А.С. Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности / А.С. Скотников, О.М. Дохова, Е.С. Шульгина // Леч. врач. – 2015. – № 10. – С. 17–20.

Скрининг–тест для оценки патогенных свойств циркулирующих иммунных комплексов // П.В. Стручков, Н.А. Константинова, В.В. Лаврентьев, А.Г. Чучалин // Лаб. дело. – 1985. – № 7. – С. 410–412.

Смирнова, В.С. 8–оксогуанин и продукты его окисления. Образование в ДНК *in vitro* под действием тепла, ионов уранила и гамма-излучения / В.С. Смирнова, С.В. Гудков, В.И. Брусков. – Saarbrücken. Lambert Academic Publishing, 2011. – 152 с.

Смирнова, И.Н. Роль техногенного загрязнения воздушной среды в развитии бронхолегочной патологии / И.Н. Смирнова, М.В. Антонюк // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – № 1 (59). – С. 14–20.

Советкина, Н.В. Характеристика соматической патологии у людей пожилого и старческого возраста (обзор) / Н.В. Советкина, Г.Т. Арьева, Н.А. Овсянникова, А.Л. Арьев // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 438–443.

Состав жирных кислот клеток крови в условии системного воспаления при хронических заболеваниях органов дыхания / Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева, Е.Г. Лобанова, Е.П. Калинина // Национальная ассоциация ученых. – 2015. – №. 5–4 (10). – С. 22–29.

Сравнительный анализ разных методов геропротекции / Мякотных В.С., Торгашов М. Н., Егорин К. В. [и др.] // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, № 4. – С. 594–601.

Стручков, П.В. Физические факторы в коррекции гипоксических нарушений у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой: автореф. дисс... д. м. н. / П.В. Стручков. – М., 2005. – 35 с.

Субпопуляционный состав Т–лимфоцитов крови у пожилых пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких / Н.И. Кубышева,

Л.Б. Постникова, А.В. Жогота [и др.] // – Клиническая геронтология. – 2007. – № 7. – С. 17–21.

Судаков, К.В. Адаптивный результат в функциональных системах организма / К.В. Судаков // Успехи современ. биологии. – 2009. – Т. 129, № 1. – С. 3–9.

Сыровая, А.О. Кислород – основа жизни / А.О. Сыровая. – Харьков, 2013. – 232 с.

Танченко, О.А. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности (обзор литературы) / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 59. – С. 109–118.

Терентьев, П.В. Практикум по биометрии / П.В. Терентьев, Н.С. Ростова. Л.: ЛГУ. – 1977. – 152 с.

Терешина, Е.Б. Дислипидемии в старших возрастных группах: гендерные различия / Е.Б. Терешина, О.П. Плетнева, Н.Е. Осокина // Атеросклероз. – 2013. – Т. 9 (1). – С. 22–30.

Тодоров, И.Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И.Н. Тодоров, Г.И. Тодоров. – М.: Наука, 2003. – 479 с.

Тондий, Л.Д. Методические рекомендации – Методики озонотерапии / Л.Д. Тондий, В.В. Ганичев. – Харьков, 2001. – 68 с.

Туев, А.В. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно–сосудистая система / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов. – М., 2008. – 227 с.

Улащик, В.С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действия лечебных физических факторов / В.С. Улащик // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – № 1. – С. 60–69.

Ухтомский, А.А. Доминанта / А.А. Ухтомский. – М.: Наука, 1966. – 273 с.

Участие растворимых молекул HLA I класса, CD₈ и их комплексов в развитии хронической обструктивной болезни легких / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, И.В. Евсегнеева [и др.] // – Иммунология. – 2010. – № 2. – С. 97–100.

Фадеева, Н.И. Влияние озонотерапии на показатели биологического возраста / Н.И. Фадеева, Е.И. Балабан, Е.А. Турова // Эксперим. и клинич. дерматокосметология. – 2011. – № 5. – С. 10–13.

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. [и др.]. – М., 2013. – 38 с.

Федорова, В.И. Стресс и старение / В.И. Федорова, И.Н. Денисова // Клинич. геронтология. – 2013. – № 3–4. – С. 49–53.

Фролова, Э.Б. Изучение качества жизни больных ХОБЛ в сочетании с ХСН на основании использования опросника SF-36 / Э.Б. Фролова, М.Ф. Яушев // Вестн. соврем. клинич. медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 4. – С. 21–25.

Фролькис, В.В. Регулирование, приспособление и старение / В.В. Фролькис. – Л.: Наука, 1970. – 431 с.

Хавинсон, В.Х. Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма / В.Х. Хавинсон, Б.И. Кузник, Г.А. Рыжак. – СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2014. – 271 с.

Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / А.В. Будневский [и др.]. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2014. – 182 с.

Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии оценки хромосомных нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида) / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Б. Алексеев, С.Г. Щербина. Пермь: Книжный формат, 2013. – 222 с.

Черешнев, В.А. Системное воспаление – миф или реальность? / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко Л.Н. // Вестник Российской академии наук. – 2014. – Т. 74, № 3. – С. 219–227.

Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Г. Чучалин. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2008. – 568 с.

Шабалин, В.Н. Старение как фундаментальный механизм адаптации и развития живой материи / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 53–61.

Шарман, А. Качество жизни, здоровье и долголетие / А. Шарман. – Астана: Корпорация «Атамура», 2011. – 208 с.

Шмелев, Е.В. Модификация метода Park / Е.В. Шмелев, Г.К. Бумагина, П.П. Митеров // Лаб. дело. – 1979. – № 9. – С. 13–15.

Шмелев, Е.И. Озонотерапия затянувшихся пневмоний / Е.И. Шмелев, И.И. Белянин // Рос. мед. журн. – 2010. – № 1. – С. 6–11.

Щербатюк, Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. Перспективы применения в онкологии / Т.Г. Щербатюк // Мед. альманах. – 2010. – № 1. – С. 99–106.

Эммануэль, Н.М. Физико-химия рака / Н.М. Эммануэль // Природа. – 1982. – № 1. – С. 76–83.

Юсупалиева, М.М. Алгоритм выбора оптимального физиотерапевтического фактора при хроническом обструктивном заболевании легких на курортном этапе медицинской реабилитации / М.М. Юсупалиева // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 65–71.

Яковлева, Л.П. Эффективность озонотерапии и искусственного пневмоперитонеума в лечении больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы туберкулезных возбудителей / Л.П. Яковлева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 11. – С. 43–48.

Ястребов, А.П. Старение, перекисное окисление липидов, биовозраст – принципы коррекции, возможности клеточных технологий (обзор

литературы) / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов // Вестн. Урал. мед. акад. науки. – 2007. – № 1. – С. 83–90.

Ярыгин, В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. Т. 3. Клиническая гериатрия / В.Н. Ярыгин, А.С. Мелентьева, В.Н. Ярыгина./ – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 896 с.

Яшин, А. Высокоэффективная жидкостная хроматография маркеров окислительного стресса / А. Яшин, Я. Яшин // Техносфера. – 2011. – № 1. – С. 34–43.

8–Оксо-2'-дезоксигуанозин – биомаркер клеточного старения и окислительного стресса или потенциальное лекарство против возрастных болезней? / Н.В. Мармий, Г.В. Моргунова, Д.С. Есипов // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22. – № 9 (10). – С. 46–47.

A new perspective on optimal care for patients with COPD / D. Postma, A. Anzueto, P. Calverley [et al.] // Prim. Care Respir. J. – 2011. – Vol. 20 (2). – P. 205–209.

A role for reactive oxygen species in the resolution of persistent genomic instability after exposure to radiation / E. Werner, R. Kandimalla, H. Wang [et al.] // J. Radiat. Res. – 2014. – Vol. 55. – Suppl. 1. – P. 114.

Activation of innate immunity system during aging: NF- κ B signaling is the molecular culprit of inflammaging / A. Salminen, J. Huuskonen, J. Ojala [et al.] // Ageing Res. Rev. – 2008. – Vol. 7 (2). – P. 83–105.

Afanas'ev, I. Signaling and damaging functions of free radicals in aging–free radical theory, hormesis, and TOR / I. Afanas'ev // Aging Dis. – 2010. – N 1. – P. 75–88.

Age-Related Differences in Health-Related Quality of Life in COPD: An Analysis of the COPD Gene and SPIROMICS Cohorts / C.H. Martinez, A.A. Diaz, A.D. Parulecar [et al.] // Chest. – 2016. – Vol. 149 (4). – 927–35.

Ageing populations: the challenges ahead / K. Christensen, G. Doblhammer, R. Rau [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 1196–1208.

Agusti, A. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti, J. Vestbo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – P. 507–513.

Alonso–Fernández, P. Role of the immune system in aging and longevity / P. Alonso–Fernández, M. De la Fuente // *Curr. Aging. Sci.* – 2011. – N 4 (2). – P. 78–100.

Altered plasma marker of oxidative dna damage and total antioxidant capacity in patients with alzheimer's disease / A. Moslemnezhad, S. Mahjoub, M. Moghadasi // *Caspian Journal of internal medicine.* – 2016. – N. 7 (2). – P. 88–92.

An association between immunosenescence and CD₄ (+) CD₂₅ (+) regulatory T cells: a systematic review / L. Wang, Y. Xie, L. Zhu [et al.] // *Biomed. Environ. Sci.* – 2010. – Vol. 23 (4). – P. 327–332.

Anti–CD 40 Ab– or 8–oxo–dG–enhanced Treg cells reduce development of experimental autoimmune encephalomyelitis via down–regulating migration and activation of mast cells / G.U. Hong, N.G. Kim, D. Jeoung, J.Y. Ro // *J. Neuroimmunol.* – 2013. – Vol. 260, N 1. – P. 60–73.

Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta–analysis / W.Q. Gan [et al.] // *Thorax.* – 2014. – N. 59. – P. 574–580.

Ashby, W. An introduction to cybernetics / W. Ashby. – L.: Chapman & Hall, 1957. – 295 p.

Awasthi, Y. Regulation of 4–hydroxynonenal mediated signaling by glutathione S–transferase / Y. Awasthi, G. Ansari, S. Awasthi // *Methods Enzymol.* – 2005. – Vol. 401. – P. 379–407.

Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells / Kalghatgi S., Spina CS., Costello JC. [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 5 (192). – P. 192–85.

Barnes, P.J., Senescence in COPD and Its Comorbidities / P.J. Barnes // *Annu. Rev. Physiol.* – 2017. – Vol. 79. – P. 517–539.

B–cell diversity decreases in old age and iscorrelated with poor health status

/ KL. Gibson, Y-C. Wu, Y. Barnett [et al.] // *Aging Cell*. – 2009. – Vol. 8. – P. 18–25.

Bauer, M.E. The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence / M.E. Bauer, M. Fuente // *Mech. Ageing. Dev.* – 2016.

Bertalanffi, L. General–system theory – a critical review / L. Bertalanffi // *General Systems*. – 1962. – Vol. 7. – P. 1–20.

Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion / G. Borg // *Med. Sci. Sport Exerc.* – 1982. – Vol. 14. – P. 436–447.

Bostock, C. Genetic determinants of ageing processes and diseases in later life / C. Bostock, R. Soiza, L. Whalley // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 62 (3). – P. 225–229.

Bocci, V. Potentiality of oxygen–ozone therapy to improve the health of aging people / V. Bocci, I. Zanardi, V. Travagli // *Curr. Aging Sci.* – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 177–187.

Bocci, V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose–response relationship / V. Bocci, I. Zanardi, V. Travagli // *Journ. Translat. Med.* – 2011. – Vol. 11.

Bocci, V. A new medical drug. – 2nd ed. / V. Bocci // Italy, 2011. – N 21. – 315 p.

Bocci, V. Validity of Oxygen–Ozone Therapy as Integrated Medication Form in Chronic Inflammatory Diseases / V. Bocci, I. Zanardia, G. Valacchi [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets*. – 2015. – N 15 (2). – P. 127–38.

Brandenberger, C., Mechanisms of lung aging / C. Brandenberger, C. Mühlfeld // *Cell Tissue Res*. – 2017. – Vol. 367, N 3. – P. 469–480.

Burlaka, A. Overproduction of free radical species in embryonal cells exposed to low intensity radiofrequency radiation / A. Burlaka, O. Tsybulin, E. Sidorik [et al.] // *Exp. Oncol.* – 2013. – Vol. 35, N 3. – P. 219–225.

Calabrese, E. Hormesis: Toxicological foundations and role in aging research / E. Calabrese // *Exp. Gerontol.* – 2013. – N 48 (1). – P. 99–102.

Can we delay the accelerated lung aging in COPD? Anti-aging molecules and interventions / A.I. Papaioannou, C. Rossios, K. Kostikas, K. Ito // *Curr. Drug Targets.* – 2013. – N 14. – P. 149–157.

Castelo-Branco, C. The immune system and aging: a review / C. Castelo-Branco, I. Soveral // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30 (1). – P. 16–22.

Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses / P. R. Burgel [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 531–539.

Comorbidity systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / J. Miller [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, N 9. – P. 1376–1384.

COPD: a multifactorial systemic disease / A. Huertas [et al.] // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2011. – Vol. 5, N 3. – P. 217–224.

COPD treatment: real life and experimental effects on peripheral NK cells, their receptors expression and their IFN- γ secretion / C. Folli, A. Chiappori, M. Pellegrini [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 25, N 5. – P. 371–378.

Correlation of Plasma Protein Carbonyls and C-Reactive Protein with GOLD Stage Progression in COPD Patients / Y.D. Torres-Ramos, M.L. García-Guillen, I.M. Olivares-Corichi, J.J. Hicks // *Open Respir Med J.* – 2009. – Vol. 3. – P. 61–66.

Chandel, N. Mitochondrial regulation of oxygen sensing / N. Chandel // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 661. – P. 339–354.

Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / M. Han, A. Agusti, P. Calverley [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, N 5. – P. 598–604.

Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology / D.E. Donelli, K. Weeb, J.A. Neder, P. Laveneziana // *Clinics in chest medicine.* – 2014. – Vol. 35, N 1. – P. 51–69.

Cytomegalovirus and human immunosenescence / G. Pawelec, E.

Derhovanesian, A. Larbi [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 19 (1). – P. 47–56.

Demirovic, D. Establishing cellular stress response profiles as biomarkers of homeodynamics, health and hormesis / D. Demirovic, S. Rattan // *Exp Gerontol.* – 2012. – Feb 22.

De la Fuente, M. An update of the oxidation–inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi–inflamm–aging / M. De la Fuente, J. Miquel // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15 (26). – P. 3003–3029.

Determinants of chronic obstructive pulmonary disease severity in the late–elderly differ from those in younger patients / M. Haraguchi, H. Nakamura, M. Sasaki // *BMC Research Notes.* – 2016. – Vol. 9. – P. 7.

Dilman, V.M. Development, aging and disease. A New Rationale for an Intervention Strategy / V.M. Dilman // Chur: Harwood Academic Publ, 1994. – 387 p.

Diaz–Llera, S. Is Therapeutic Ozone Genotoxic? / S. Diaz–Llera // *Revista Española de Ozonoterapia.* – 2011. – Vol. 2, N 1. – 21 p.

Direct medical costs of COPD – an excess cost approach based on two population–based studies / P. Menn, J. Heinrich, R.M. Huber [et al.] // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106 (4). – P. 540–548.

DNA damage and oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.L. Da Silva, H.T. Da Rosa, C.F. Charlier [et al.] // *The Open Biomarkers Journal.* – 2013. – Vol. 6. – P. 1–8.

DNA damage as a molecular link in the pathogenesis of COPD in smokers / K. Aoshiba, F. Zhou, T. Tsuji, A. Nagai // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 39 (6). – P. 1368–76.

DNA damage due to oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / E. Neofytou, E. Tzortzaki, A. Chatziantoniou, M. Nikolaos // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – N 13. – P. 16853–1686.

DNA damage response at telomeres contributes to lung aging and chronic obstructive pulmonary disease / J. Birch, R.K. Anderson, C. Correia–Melo [et al.]

// *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, N. 10. – P. 1124–1137.

DNA methylation age of blood predicts future onset of lung cancer in the women's health initiative / M.E. Levin, S. Horvath, H.D. Hosgood [et al.] // *Aging.* – 2015. – Vol. 7, N. 9. – P. 690–700.

Enright, P.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults / P.L. Enright, D.L. Sherill // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1384–1387.

ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95 –yr age range: the global lung function 2012 equations P.H. Quanjer, S. Stanojevic, T.J. Cole // *Eur. Respir. J.* – 2012. –Vol. 40. – P. 1324–1343.

Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood / V. Travagli, I. Zanardi, P. Bernini [et al.] // *Int. J. Toxicol.* – 2010. – Vol. 29, N 29. – P. 165–174.

Evaluation of DNA damage in the lymphocytes of young, elderly and alzheimer's disease patients treated with b-estradiol in the comet assay / Zivkovik L. [et al.] // *J. Med. Biochem.* – 2013. – N 32 (2). – P. 238–244.

Evaluation of 8-oxodeoxyguanosine, typical oxidative DNA damage, in lymphocytes of ozone-treated arteriosclerotic patients / M. Foksinski, K. Bialkowski, M. Skiba [et al.] // *Mutat Res.* – 1999. – Vol. 438 (1). – P. 23–27.

Factors associated with changes in quality of life of COPD patients: a prospective study in primary care /M. Monteagudo [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, N 10. – P. 1589–1597.

Finch, C. Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans / C. Finch, E. Crimmins // *Sciences.* – 2004. – Vol. 305. – P. 1736–1739.

Finkel, T. Signal transduction by mitochondrial oxidants / T. Finkel // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2011. – Vol. 287. – P. 4434–4440.

Fischer, B.M. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease–antiprotease imbalance, and inflammation / M.B. Fischer, E. Pavlisko, J.A. Voynow // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 413–421.

Forman, H. Hydrogen peroxide: the good, the bad and the ugly, in *Oxidants in Biology* / H. Forman, G. Valacchi, P. Davis. – Dordrecht, The Netherlands: Springer, 2008. – P. 1–17.

Genotoxic effect of ozone in human peripheral blood leukocytes / S. Diaz–Llera, Y. Gonzalez–Hernandez, EA. Prieto–Gonzalez [et al.] // *Mutat Res.* – 2002. – Vol. 517 (1–2). – P. 13–20.

Geroscience: Linking Aging to Chronic Disease / Brian K. Kennedy [et al.] // *Cell.* – 2014. – Vol. 158. – P. 709–713.

Gruber, J. The mitochondrial free radical theory of ageing – where do we stand / J. Gruber, S. Schaffer, B. Halliwell // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 54–79.

Haigis, M.C. The Aging Stress Response / M.C. Haigis, B.A. Yankner // *Mol. Cell.* – 2010. – Vol. 40, N 2. – P. 333–344.

Halliwell, B. *Free Radicals in Biology and Medicine* / B. Halliwell, M. C. Gutteridge. – Oxford: Oxford University Press, 2007. – 888 p.

Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry / D. Harman // *J. Gerontol.* – 1956. – Vol. 11 (3). – P. 298–300.

Harman, D. Free radical theory of aging: History / D. Harman // *Free radicals and aging. I. Emerit, B. Chance.* – Basel: Birkhauser, 1992. – P. 1–10.

Heat stress and hormetin–induced hormesis in human cells: effects on aging, wound healing, angiogenesis, and differentiation / S. Rattan, R. Fernandes, D. Demirovic [et al.] // *Dose Response.* – 2009. – N 7 (1). – P. 90–103.

Hernández, L. Nutritional supplements and Ozone Therapy: A preliminary study / L. Hernández, L. Batilde, B. Rodríguez // *II International Medical Ozone Federation Congress; IMEOF III Mexican Ozonotherapy Association Congress, AMOZON.* – 2011. – Vol. 2. – P. 17–18.

Hayflick, L. The serial cultivation of human diploid cell strains / L. Hayflick, P.S. Moorhead // *Exp. Cell. Res.* – 1961. – Vol. 25. – P. 585–621.

Holloway, R. Immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Holloway, L.E. Donnelly // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2013. – N 19 (2). – P. 95–102.

Host–microbe interactions in distal airways: relevance to chronic airway diseases / C. Martin, P.R. Burgel, P. Lepage [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2015. – Vol. 24, N 135. – P. 78–91.

Hoffmann, G. A perspective on the scientific, philosophical, and policy dimensions of hormesis / G. Hoffmann // *Dose–Response.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1–51.

Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // *Nature.* – 2009. – Vol. 444 (7121). – P. 860–867.

How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? / S. Burgassi, I. Zanardi, V. Travagli [et al.] // *Journ. Appl. Microbiol.* – 2009. – Vol. 106, N 5. – P. 1715–1721.

Immune mechanisms and the impact of the disrupted lung microbiome in chronic bacterial lung infection and bronchiectasis / R.J. Boyton, C.J. Reynolds, K.J. Quigley [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2013. – Vol. 171, N 2. – P. 117–123.

Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people / A. Pera, C. Campos, N. López [et al.] // *Maturitas.* – 2016. – Vol. 82 (1). – P. 50–55.

Individualization of Infusion Therapy with Oxygen Reactive Forms / S. Peretyagin, O. Kostina, A. Martusevich [et al.] // III International Congress of AEPROMO. – 2012. – Vol. 2. – P. 47.

Interpretation of data about the impact of biologically active compounds on viability of cultured cells of various origin from a gerontological point of view / G.V. Morgunova, A.A. Klebanov, A.N. Khokhlov // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* – 2016. – Vol. 71, N 2. – P. 67–70.

Intracellular signalling pathways: targets to reverse immunosenescence / T. Fulop, J.M. Witkowski, A. Le Page // *Clin. Exp. Immunol.* – 2017. – Vol. 187, N 1. – P. 34–43.

Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity / S. Vasto, G. Candore, C.R. Balistreri [et al.] // *Mech. Ageing Dev.* – 2007. – Vol. 128 (1). – P. 83–91.

Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / M. Thomsen, TS. Ingebrigtsen, JL. Marott [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309 (22). – P. 2353–2361.

Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans / C. Franceschi, M. Capri, D. Monti [et al.] // *Mec. Ageing Dev.* – 2007. – Vol. 128. – P. 92–125.

Inhibition of redox/Fyn/c-Cbl pathway function by Cdc42 controls tumour initiation capacity and tamoxifen sensitivity in basal-like breast cancer cells / HY. Chen, YM. Yang, BM. Stevens, M. Noble // *EMBO. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 5 (5). – P. 723–36.

Is Socioeconomic Status Associated With Biological Aging as Measured by Telomere Length? / T. Robertson, G. D. Batty, G. Der [et al.] // *Epidemiol. Rev.* – 2013. – Vol. 35, N 1. – P. 98–111.

Ito, K. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease / K. zh T. Kolley, N. Mercado // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 641–652.

Jones, P.W. The St. George's respiratory questionnaire / P.W. Jones, F.H. Quirk, C.M. Baveystock // *Respir. Med.* – 1991. – Vol. 85. – P. 25–31.

Johnson, E. Age-related macular degeneration and antioxidant vitamins: recent findings / E. Johnson // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2010. – Vol. 13. – P. 28–33.

Jylhävä, J. Gene variants as determinants of longevity: focus on the inflammatory factors / J. Jylhävä, M. Hurme // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459 (2). – P. 239–246.

Kahn, A. Stress to the rescue: is hormesis a «cure» for aging? / A. Kahn, A. Olsen // *Dose Response*. – 2009. – Vol. 7, N 8 (1). – P. 48–52.

Kass, E.M. Collaboration and competition between DNA double-strand break repair pathways / E. M. Kass, M. Jasin // *FEBS Letters*. – 2010. – Vol. 584. – P. 3703–3708.

Kirkham, PA. Oxidative Stress in COPD / PA. Kirkham, PJ. Barnes // *Chest*. – 2013. – Vol. 144 (1). – P. 266–73.

Kirkwood, T.B. Evolution of aging / T.B. Kirkwood // *Nature*. – 1977. – Vol. 270. – P. 301–304.

Khavinson, V. Peptide regulation of ageing / V. Khavinson // SPb.: *Humanística*, 2008. – 36 p.

Kregel, K. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations / K. Kregel, H. Zhang // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 18–36.

Kominsky, D. Metabolic shifts in immunity and inflammation / D. Kominsky, E. Campbell, S. Colgan // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, № 8. – P. 4062–4068.

Koh, K. Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection / K. Koh, P. Oh, M. Quon // *Cardiovasc Res.* – 2009. – N 81 (4). – P. 649–659.

Kouda, K. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health / K. Kouda, M. Iki // *Physiol. Anthropol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 127–132.

Lagouge, M. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing / Lagouge M., Larsson NG. // *J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 273 (6). – P. 529–543.

Le Bourg, E. Mild Stress and Healthy Aging: Applying hormesis in aging research and interventions / E. Le Bourg, S. Rattan. – N.Y., LLC: Springer-Verlag, 2010. – 187 p.

Le Couteur, D. Adaptive senectitude: the prolongevity effects of aging / D. Le Couteur, S. Simpson // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 66. – P. 179–182.

Lee, N. T-cell biology in aging, with a focus on lung disease / N. Lee, MS. Shin, I. Kang // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 67 (3). – P. 254–263.

Lenart, P. Reprint of "DNA, the central molecule of aging" / P. Lenart, L. Kregci // *Mutation research / fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis.* – 2016. – Vol. 778. – P. 25–31.

Li, Z. DNA mismatch repair and the DNA damage response / Z. Li, A.H. Pearlman, P. Hsieh // *DNA Repair.* – 2016. – Vol. 38. – P. 94–101.

Liochev, S.I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging / S.I. Liochev // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 60. – P. 1–4.

Lien, E. Longevity depends on a balance between proinflammatory and anti-inflammatory factors: use of TCMS and natural products / E. Lien, L. Lien, J. Wang // *Curr. Drug Discov. Technol.* – 2010. – Vol. 7 (1). – P. 13–21.

Long, E. Trans-4-hydroxy-2-hexenal, a product of n-3 fatty acid peroxidation: Make some room HNE / E. Long, J. Matthew, Sr. Picklo // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 49 (1). – P. 1–8.

Long-term ozone exposure and mortality / M. Jerrett, R. Burnett, C. Pope et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 1085–1095.

Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality / S. Suissa, S. Dell'aniello, P. Ernst // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – P. 957–963.

Lowe, D. Epigenetic clock analyses of cellular senescence and ageing / D. Lowe, S. Horvath, K. Raj // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7 (8). – P. 8524–31.

Ma, Q. Transcriptional responses to oxidative stress: pathological and toxicological implications / Q. Ma // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 125, N 3. – P. 376–393.

Madrid Declaration on Ozone Therapy, 2010 www.isco3.org

MacNee, W. Ageing and the border between health and disease / W. MacNee, R.A, Rabinovich, G. Ghoshdury // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, N 5. – P. 1332–1384.

Managing comorbidity in COPD: a difficult task / IG. Tsiligianni, E. Kosmas, T. Van der Molen, N. Tzanakis // *Curr. Drug Targets.* – 2013. – N 14 (2). – P. 158–176.

Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age-related disease / K. Jacob, N. Noren Hooten, A. Trzeciak, M. Evans // *Mech. Ageing Dev.* – 2013. – N 134 (3–4). – P. 139–196.

Marmiy, N.V. Biological role of 8-oxo-2'-deoxyguanosine / N.V. Marmiy, Esipov D.S. // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* – 2015. – Vol. 70, N 4. – P. 168–172.

Maslov, A. DNA damage in normally and prematurely aged mice / A. Maslov, S. Ganapathi, M. Westerhof // *Aging Cell.* – 2013. – N 12 (3). – P. 467–477.

Martinez-Sanchez, G. Ozone as U-Shaped Dose Responses Molecules (Hormetins) / G. Martinez-Sanchez, L. Re, A. Giuliani, G. Pérez-Davison // *Dose Response.* – 2011. – N 9. – P. 32–49.

Martinez-Sanchez, G. Ozonotherapy Puzzle, Pieces Fall in Place with Redox Clinical Diagnostic / G. Martinez-Sanchez // *Revista Española de Ozonoterapia.* – 2011. – N 2. – P. 15–16.

Martins, I. Hormesis, cell death and aging / I. Martins, L. Galluzzi1, G. Kroeme // *AGING.* – 2011. – Vol. 3, N 9. – P. 821–828.

Melis, JP. Oxidative DNA damage and nucleotide excision repair / JP. Melis, H. Van Steeg, M. Luijten // *Antioxid Redox Signal.* – 2013. – Vol. 18 (18). – P. 2409–2419.

Metabolic Shifts in Immunity and Inflammation / D.J. Kominsky, E.L. Campbell, S. P. Colgan // *Journ. Immunol.* – 2010. – N 184. – P. 4062–4068.

Mechanisms of action and chemical-biological interactions between ozone and body compartments: a critical appraisal of the different administration routes /

V. Bocci, I. Zanardi, D. Michaeli, V. Travagli // *Curr. Drug. Ther.* – 2009. – Vol. 4 (3). – P. 159–173.

Mechanisms of 4-hydroxy-2-nonenal induced pro- and anti-apoptotic signaling / P. Chaudhary, R. Sharma, A. Sharma, R. Vatsyayan, S. Yadav, S. Singhal, N. Rauniyar, L. Prokai, S. Awasthi, Y. Awasthi // *Biochemistry.* – 2010. – Vol. 49 (29). – P. 6263–6275.

Mehr, R. Reversing B cell aging / R. Mehr, D. Melamed // *Aging (Albany NY).* – 2011. – N 3 (4). – P. 438–443.

Miller, M.R. Standardisation of spirometry / M.R. Miller // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26 (2). – P. 319–347.

Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD / K. Mizumura, S.M. Cloonan, K. Nakahira // *Clin Invest.* – 2014. – Vol. 124 (9). – P. 3987–4003.

Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases / H. Chung, M. Cesari, S. Anton [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2009. – Vol. 8 (1). – P. 18–30.

Moskalev, A. Pharmacological inhibition of NF- κ B prolongs lifespan of *Drosophila melanogaster* / A. Moskalev, M. Shaposhnikov // *AGING.* – 2011. – Vol. 3, N 4. – P. 391–394.

McGuinness, AG. Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms / AG. McGuinness, E. Sapey // *J. Clin. Med.* – 2017. – Vol. 6 (2). – P. 21.

Nattori, K. Management of older adults with COPD / K. Nattori, K. Kida // *Nihon Rinsho.* – 2016. – Vol. 74 (5). – P. 858–63.

Navarrete-Reyes, A. Inflammaging. Aging inflammatory origin / A. Navarrete-Reyes, M. Montaca-Alvarez // *Rev. Invest. Clin.* – 2009. – Vol. 61(4). – P. 327–336.

Navarro, S. Regeneration of the Aging Lung: A Mini-Review / S. Navarro, B. Driscoll // *Gerontology.* – 2017. – N 63. – P. 270–280.

Ngkelo, A. New treatments for COPD / A. Ngkelo, I.M. Adcock // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 13 (3). – P. 362–9.

NF- κ B pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies / CR. Balistreri, G. Candore, G. Accardi [et al.] // *Immun. Ageing.* – 2013. – Vol. 10 (1). – P. 24.

Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing / E.F. Fang, M. Scheibye – Knudsen, K.F. Chua [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2016. – Vol. 17 (5). – P. 308–329.

Ohnishi, T. DNA double-strand breaks: Their production, recognition, and repair in eukaryotes / T. Ohnishi, E. Mori, A. Takahashi // *Mutat. Res.* – 2009. – Vol. 669. – P. 8–12.

Oxidative Stress: Diagnostic and Antioxidant Interventions / J. Ortega, J. Carlos, L. Hernández, L. Batilde // II International Medical Ozone Federation Congress; IMEOF III Mexican Ozonotherapy Association Congress // *AMOZON.* – 2011. – Vol. 2. – P. 82.

Oxidative stress and aging / A. Romano, Serviddio G., de Matthaëis A., Bellanti F., Vendemiale G. // *J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 15. – P. 29–36.

Oxidative stress and Atherogenesis. An FT-IR Spectroscopic Study / I. Mamarelis, K. Pissaridi, V. Dritsa [et al.] // *In Vivo.* – 2010. – Vol. 24 (6). – P. 883–891.

Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence / E.S. Cannizzo, C.C. Clement, R. Sahu [et al.] // *J. Proteomics.* – 2011. – Vol. 74 (11). – P. 2313–2336.

Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: Implication in the pathophysiology of aging / CH. Wang, SB. Wu, YT. Wu, YH. Wei // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2013. – Vol. 238 (5). – P. 450–60.

Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C.H. Wiegman, C. Michaeloudes, G. Haji [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. – 136, N. 3. – P. 769–80.

Oxygendependent autooscillations of water luminescence triggered by the 1264 nm radiation / Gudkov S.V. [et al.] // *J. Phys. Chem. B.* – 2011. – Vol. 115, N 23. – P. 7693–7698.

Oxygen–ozone therapy in the prevention of the oxidative cellular damage: an antiageing hypothesis / L. Re, S. Barocci, L. Rinaldi [et al.] // *International ozone association, 15th world congress. L., 2001.* – P. 324.

Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity / I. Zanardia, E. Borelli, G. Valacchi [et al.] // *Curr. Med. Chem.* 2016. – Vol. 23 (4). – P. 304–328.

Packard, R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R. Packard, P. Libby // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54. – P. 24–38.

Pathophysiology of bronchoconstriction: role of oxidatively damaged DNA repair / A.L. Bacsi, L. Pan, X. Ba, I. Boldogh // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 16 (1). P. 59–67.

Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD₄+CD₂₅⁺ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking / B. Barcelo, J. Pons, J. M. Ferrer [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, N 3. – P. 555–562.

Poli, G. 4-Hydroxynonenal: A membrane lipid oxidation product of medicinal interest / G. Poli, R. Schaur, W. Siems, G. Leonarduzzi // *Med. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 28 (4). – P. 569–631.

Predictive Value of Different Expressions of Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1) for Adverse Outcomes in a Cohort of Adults Aged 80 and Older / E. Hegendorfer, B. Vaes, E. Andreeva [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2017 – Vol. 18 (2). – P. 123-130.

Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD / D. M. Mannino [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 962–969.

Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Cazzola, G. Bettoncelli, E. Sessa [et al.] // *Respiration*. – 2010. – Vol. 80, N 2. – P. 112–121.

Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers / T. Mahmood, K.S. Ravindra, S. Kant [et al.] // *Lung India*. – 2017. – Vol. 34, N 2. – P. 122–126.

Preventing chronic disease: a vital investment. WHO global report. Geneva, World Health Organization, 2005 (http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en, accessed 15 May 2008).

Protocols to detect senescence-associated beta-galactosidase (SA- β gal) activity, a biomarker of senescent cells in culture and *in vivo* / F. Debacq-Chainiaux, J.D. Erusalimsky, J. Campisi [et al.] // *Nat Protoc*. – 2009. – Vol. 4. – P. 1798–806.

Rattan, S. In *Hormesis: A Revolution in Biology, Toxicology and Medicine* / S. Rattan, D. Demirovic. – Humana Press, Springer Science and Business Media, 2010. – P. 153–175.

Razumovskii, S. Mechanism of the first step of ozone decomposition in aqueous solutions of sodium chloride in view of new data on the composition of reaction products / S. Razumovskii, G. Korovina, T. Grinevich // *Dokl. Phys. Chem*. – 2010. – Vol. 434, N 2. – P. 163–165.

Re, L. Clinical Evidences of Ozone Interaction with Pain Mediators / L. Re, G. Martinez-Sanchez // *Saudi Med. J*. – 2011. – Vol. 32 (12). – P. 1363–1367.

Re, L. Emerging therapies: ozone. What the patient should know and how the doctor must act / L. Re, G. Martinez-Sanchez. – 2012. – 120 p.

Redox regulation of SIRT 1 in inflammation and cellular senescence / JW. Hwang, H. Yao, S. Caito, IK. Sundar // *Free Radic. Biol. Med*. – 2013. – Vol. 61. – P. 95–110.

Regulatory role of mitochondria in oxidative stress and atherosclerosis / J. Chang, S. Kou, W. Lin, C. Liu // *World J. Cardiol*. – 2010. – Vol. 2. – P. 150–159.

Respiratory health and disease in a U.K. population-based cohort of 85 year olds: The Newcastle 85+ Study / A.J. Fisher, M.E. Yadegarfar, J. Collerton [et al.] // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, N 3. – P. 255–66.

Ristow, M. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis) / M. Ristow, K. Zarse // *Exp Gerontol*. – 2010. – Vol. 45. – P. 410–418.

Ristow, M. Extending life span by increasing oxidative stress / M. Ristow, S. Schmeisser // *Free Radic. Biol. Med*. – 2011. – Vol. 51, N 2. – P. 327–336.

Sagai, M. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? / M. Sagai, V. Bocci // *Medical. Gas. Research*. – 2011. – Vol. 1. – P. 29.

Salvoli, S. Immune system, cell senescence, aging and longevity–inflamm–aging reappraise / S. Salvoli, D. Monti, C. Lanzarini // *Curr. Pharm. Des*. – 2013. – Vol. 19 (9). – P. 1675–1684.

SF–36 health survey: Manual and Interpretation Guide / J.E. Ware [et al.] // MA: Boston. – 1993. – 143 p.

Shallenberger, F. Principles and applications of ozonotherapy (A practical guideline for physicians) / F. Shallenberger // USA, 2011. – 124 p.

Sharma, G. The Aging Immune System and Its Relationship to the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / G. Sharma, N.A. Hanania, Y.M. Shim // *Proc. Am. Thorac. Soc*. – 2009. – Vol. 6. – P. 573–580.

Schumacher, B. Transcription–blocking DNA damage in aging: a mechanism for hormesis / B. Schumacher // *BioEssays*. – 2009. – Vol. 31 (12). – P. 1269–1372.

Stebbeds, W.J. An in silico study of the differential effect of oxidation on two biologically relevant G–quadruplexes: possible implications in oncogene expression / W.J. Stebbeds, J. Lunec, L.D. Larcombe // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 8. – P. 43735.

Swain, S. Key research opportunities in immune system aging / S. Swain, J. Nikolich-Zugich // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 64 (2). – P. 183–186.

Tantucci, C. Lung function decline in COPD / C. Tantucci, D. Modena // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 95–99.

The danger signal plus DNA damage two-hit hypothesis for chronic inflammation in COPD / K. Aoshiba, T. Tsuji, K. Yamaguchi, M. Itoh, H. Nakamura // *European respiratory journal*, 2013.

The role of the bacterial microbiome in lung disease / R. P. Dickson, J. R. Erb-Downward, G. B. Huffnagle // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 245–257.

The effects of ozone therapy and coenzyme Q (10) combination on oxidative stress markers in healthy subjects / M. Inal., A. Dokumacioglu, E. Ozcelik, O. Ucar // *Irish J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 180, N 3. – P. 703–707.

The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging / J. Vina, C. Borras, K. Mohamed [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2013. – Vol. 19, N 8. – P. 779–787.

The molecular inflammatory process in aging / H. Chung, B. Sung, K. Jung [et al.] // *Antioxid. Redox Yutsis P. Oxygen to the Rescue.* – USA, 2009. – 167 p.

The pharmacological approach to the Elderly COPD Patient / T. Albertson, M. Schivo, A. Zeki, S. Louie, M. Sutter, M. Avdalovic, A. Chan // *Drugs Aging.* – 2013. – N 30 (7). – P. 479–502.

The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria / A.A. Moskalev, M.V. Shaposhnikov, E.N. Plyusnina [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2013. – Vol. 12, N 2. – P. 661–684.

The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study / J.W. Dodd, L. Hogg, J. Nolan [et al.] // *Thorax.* – 2011. – N 66. – P. 425–9.

Time trends of incidence of age-associated diseases in the US elderly population: medicare-based analysis / I. Akushevich, J. Kravchenko, S. Ukraintseva [et al.] // *Age Ageing*. – 2013. – N 42 (4). – P. 494–500.

Treating COPD in Older and Oldest Old Patients / A. Corsonello, S. Scarlata, C. Pedone // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol. 21, N. 13. – P. 1672–89.

Triclosan reduces the levels of global DNA methylation in HepG2 cells / H. Ma, L. Zheng, Y. Li [et al.] // *Chemosphere*. – 2013. – Vol. 90, N 3. – P. 1023–1029.

Tzortzaki, G. Oxidative DNA damage and somatic mutations: a link to the molecular pathogenesis of chronic inflammatory airway diseases / G Tzortzaki, K. Dimakou, E. Neofytou // *Chest*. – 2012. – Vol. 141 (5). – P. 1243–1250.

Videla, L. Cytoprotective and suicidal signaling in oxidative stress / L. Videla // *Biol. Res.* – 2010. – N 43 (3). – P. 363–369.

Unbalanced oxidant – induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer / G. Caramori, I.M. Adcock, P. Casolari [et al.] // *Thorax*. – 2011. – N. 66 (6). – P. 521–527.

Vermeij, W.P. Genome Integrity in Aging: Human Syndromes, Mouse Models, and Therapeutic Options / W.P. Vermeij, J.N. Hoeijmakers, J. Pothof // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2016. – Vol. 56. – P. 427–45.

Viebahn, R. The Low-Dose Ozone Concept: Signal Transduction and Bioregulation Through «Ozone Peroxides» as Second Messenger Molecules / R. Viebahn // *III International Congress of AEPRIMO*. – 2012. – Vol. 2. – P. 51.

Vijayan, VK. Chronic obstructive pulmonary disease / VK. Vijayan // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 137 (2). – P. 251–69.

Vijg, J. Genome instability and aging / J. Vijg, Y. Sun // *Annu. Rev. Physiol.* – 2013. – Vol. 75. – P. 645–68.

Walker, R. Developmental theory of aging revisited: focus on causal and mechanistic links between development and senescence / R. Walker // *Rejuvenation Res.* – 2011. – Vol. 14 (4). – P. 429–436.

Wang, CH. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: Implication in the pathophysiology of aging / CH. Wang, SB. Wu, YT. Wu, YH. Wei // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2013. – Vol. 238 (5). – P. 450–60.

White, R.R. Do DNA double-strand breaks drive aging? / R.R. White, J. Vijg // *Molecular cell.* – 2016. – Vol. 63 (5). – P. 729–738.

Zarico, S.C. Relationship Between Mitochondrial DNA Mutations and Aging. Estimation of Age-at-death / S.C. Zarico, D.H. Ubelaker // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 71 (4). – P. 445–495.

8-Hydroxy-2-deoxyguanosine prevents plaque formation and inhibits vascular smooth muscle cell activation through Rac1 inactivation / J.Y. Huh, D.J. Son, Y. Lee. [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 53, N 1. – P. 109–121.

8-Hydroxydeoxyguanosine: not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stressimplicated gastrointestinal diseases / C.Y. Ock, E.H. Kim, D.J. Choi // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, N 4. – P. 302–308.

8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature / A. Di Minno, L. Turnu, B. Porro [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2016. – Vol. 24 (10). – P. 548–55.

8-Oxo-2'-deoxyguanosine suppresses allergy-induced lung tissue remodeling in mice / J.S. Kim, D.Y. Kim, J.K. Lee [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 651, N. 1–3. – P. 218–226.

8-Oxo-2'-deoxyguanosine ameliorates features of metabolic syndrome in obese mice / S.H. Ko, J.K. Lee, H.J. Lee [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 443, N 2. – P. 610–616.