



Кытикова Оксана Юрьевна

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

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Благовещенск – 2018

Работа выполнена во Владивостокском филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения

Научный консультант:

Гвозденко Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Маркелова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии

Сазонова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии

Косарева Полина Владимировна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности биологического факультета

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно–Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 16 мая 2018 г. в 10.00 часов на заседании объединённого совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 999.199.02, на базе ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и на сайте cfpd.amursu.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета, д.м.н.  Приходько А.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 дисрегуляции 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 из 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; Bocci 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, Bocci, 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, включены в лекционный материал для аспирантов, клинических ординаторов Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ.

Методология и методы исследования

Настоящая работа является самостоятельным фрагментом плановой научно-исследовательской работы Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ (№ 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 – НИИМКВЛ.

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). Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Результаты исследования, 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 научных и научно–практических конференциях, конгрессах, съездах, симпозиумах регионального, всероссийского и международного уровней: 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); российской научно–практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека» (Санкт – Петербург, 2009); XVII конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010); III международной научно–практической конференции «Наука и современность – 2010» (Москва, 2010); III международной научно–практической конференции «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); всероссийской научно–практической конференции «Актуальные вопросы долголетия» (Красноярск, 2012); 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); международной научной конференции «Инновационные медицинские технологии» (Франция, 2014); международной научной конференции «Гомеостаз и инфекционный процесс» (Израиль, 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); I международной научно–практической

конференции «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины» (Челябинск, 2015); международных научно–практических конференциях: «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 ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ (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 ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ 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 255 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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование характеризовалось двукомпонентным дизайном.

I–й этап включал изучение патофизиологических закономерностей хронического воспаления у лиц старших возрастных групп (клинический этап исследования); II–й этап посвящен научному обоснованию безопасности и эффективности применения биоокислительной терапии для коррекции нарушений иммунорезистентности при ремиссии ХОБЛ у больных старших возрастных групп (экспериментальный этап исследования *in vitro* и *in vivo*).

Объектом клинических исследований явились 232 человека.

Основную группу составили 112 больных ХОБЛ. Критерии включения: верифицированный диагноз ХОБЛ легкой степени тяжести (GOLD 1) в стабильной фазе (вне обострения); возраст больных 21–90 лет; 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: критерии, противоречащие критериям включения в основную клиническую группу; бронхиальная астма и другие заболевания, ассоциированные с плохо обратимой бронхиальной обструкцией, легочный туберкулез, острые и декомпенсированные формы общесоматической патологии, онкопатология; невыполнение рекомендаций или нежелание пациента продолжать лечение. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании клинических, анамнестических и функциональных методов исследования (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). Выбор ХОБЛ в качестве модели хронического воспаления у лиц старшего возраста обусловлен распространенностью, социальной значимостью заболевания (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).

Группу контроля составили 120 условно здоровых жителей Дальневосточного региона. Критерии включения: 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 (ФВД). Критерии исключения: критерии, противоречащие критериям включения в контрольную группу; критерии включения/исключения из основной группы.

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			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
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.

Все обследованные методом стратификационной рандомизации были распределены на возрастные группы с учетом периодизации онтогенеза А.В. Нагорного (1963). К группе зрелого возраста относили лиц зрелого возраста (I-й период) – 22–35 лет (мужчины), 21–35 лет (женщины) и зрелого возраста (II-й период) – 36–60 лет (мужчины), 36–55 лет (женщины). К группе старшего возраста относили лиц пожилого – 61–74 года (мужчины), 56–74 года (женщины) и старческого возраста – 75–90 лет (мужчины, женщины). Средний возраст больных зрелого возраста составил $49,95 \pm 1,98$ лет; старшего возраста – $66,67 \pm 2,06$ лет. Средний возраст условно здоровых лиц зрелого возраста составил $49,41 \pm 1,20$ лет; старшего возраста – $67,32 \pm 4,73$ лет.

Объектом экспериментальных исследований (*in vitro*) явились 70 человек. Основную группу составили больные старшего возраста (n=20; средний возраст – $66,70 \pm 1,30$ лет), группу сравнения – пациенты зрелого возраста (n=20; $40,30 \pm 2,01$ лет). Здоровые лица составили группу контроля зрелого (n=15; $49,35 \pm 1,61$ лет) и старшего возраста (n=15; $64,92 \pm 1,73$ лет).

Объектом экспериментальных исследований (*in vivo*) явились 146 человек. 86 больных зрелого и старшего возраста с ХОБЛ (GOLD 1) в стабильной фазе (вне обострения) получали курс озонотерапии с применением различных режимов дозирования медицинского озона (низкая концентрация – I-я подгруппа больных; средняя – II-я подгруппа; высокая – III-я подгруппа). Пациенты старшего возраста составили основную группу (n=42; средний возраст $64,71 \pm 0,92$ лет), зрелого возраста – группу сравнения (n=44; $46,90 \pm 0,72$ лет). Для больных основной группы в I-й подгруппе (n=16) средний возраст составил $61,73 \pm 1,14$ лет; во II-й (n=12) – $63,27 \pm 1,18$ лет; в III-й (n=14) – $69,53 \pm 1,53$ лет. Для больных группы сравнения в I-й подгруппе (n=16) – $45,50 \pm 1,09$ лет; во II-й (n=14) – $45,30 \pm 1,60$ лет; в III-й (n=14) – $50,30 \pm 0,70$ лет. Сформированы группы контроля здоровых лиц зрелого (n=15; $49,35 \pm 1,61$ лет) и старшего возраста (n=15; $64,92 \pm 1,73$ лет) и группы контроля больных ХОБЛ зрелого (n=15; $44,15 \pm 0,16$ лет) и старшего возраста (n=15; $65,12 \pm 0,87$ лет), не получающих курс озонотерапии.

Материалом исследования являлись данные индивидуальных карт тематического больного; сыворотка крови, протоколы спирометрии,

рентгенограммы. Забор крови для проведения иммунобиохимических и лабораторных исследований производили натошак из локтевой вены.

Общеклинические и лабораторные методы исследования

Выраженность респираторных симптомов (кашель, количество отделяемой мокроты) оценивали по шкале Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелева (Куница, Шмелев, 2003), одышки – с помощью модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (mMRC) (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). Влияние симптоматических проявлений заболевания на жизнь пациента оценивали по тесту оценки ХОБЛ (САТ–тест) и опроснику контроля ХОБЛ (CCQ) (Глобальная стратегия диагностики..., 2014; The COPD assessment..., 2011), качество жизни (КЖ) – по общему опроснику (MOS SF–36) и респираторной анкете госпиталя Святого Георгия (SGRQ) (Jones et al., 1991; SF–36 health survey..., 1993). Оценка риска обострений проводилась по спирометрической классификации GOLD, индивидуальной частоте обострений в год или данных о госпитализации по поводу обострения в предшествующий год (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). Расчетным методом определяли стаж курения, индекс курящего человека, индекс пачка–лет, индекс массы тела. По данным лейкограммы оценивали адаптационные реакции (АР), уровень реактивности (Гаркави и др., 1998).

Функциональные методы исследования

Функция внешнего дыхания оценивалась методом спирометрии (спирограф «Fukuda», Япония) по стандартной методике (Федеральные клинические рекомендации..., 2013; Глобальная стратегия диагностики..., 2014). Суточное изменение максимальной объемной скорости выдоха определяли с помощью пикфлоуметра «Ferraris» (Англия). Показатели оценивались в процентах от должного с учетом пола, возраста, роста больных (Глобальная стратегия диагностики..., 2014). Пульсоксиметрия проводилась с использованием пульсоксиметра «PulseOx» 7500 (Израиль). Тест с 6–минутной ходьбой (6 MWD) проводился по стандартному протоколу (Enright, Sherill, 1998). Рассчитывался интегральный индекс BODE (Чучалин, 2008). Электрокардиографическое исследование проводили на электрокардиографе «ЭК 4Т–02», рентгенологическое обследование органов грудной клетки – на аппарате «РУМ–20» (Россия), компьютерном томографе «SOMATOM ARHP Spiral» (Германия).

Биохимические методы исследования

Исследовали количество восстановленного глутатиона (ГЛ) (Ellman, 1959), активность глутатионредуктазы (ГР) (Habig et al., 1974), активность глутатионпероксидазы (ГП) (Карпищенко, 1999), активность каталазы (Кат) (Галактионова, 1998), супероксиддисмутаза (СОД) (Nishikini, 1972). Для оценки уровня малонового диальдегида (МДА) использовали реактивы фирмы Northwest Life Science Specialties (USA). Общий антиоксидантный статус (АОА) определяли с помощью набора реактивов для колориметрического количественного определения (RANDOX,

Великобритания); содержание 8-OHdG в образцах крови – с помощью набора «ELISA Kit» (Cusabio, PRC).

Иммунологические методы исследования

Фенотипирование клеток иммунной системы проводили с использованием моноклональных антител к молекулам CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₁₆⁺, CD₂₂⁺, CD₂₅⁺, HLA-DR⁺ (Беларусь). Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (реактивы «Вектор–Бест»). Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный резерв (ФР), фагоцитарное число (ФЧ) и его резерв (ФЧР), индекс завершенности фагоцитоза (ЗФ) и суммарный процент завершающих стадий фагоцитоза (СП) – по методу Маянского с соавт. (1988). Кислородзависимые механизмы бактерицидности нейтрофилов (НСТ, ИАН) и их резервные возможности (НСТР, ИАНР) – по методу Park в модификации Шмелева (1988). Содержание циркулирующих иммунных комплексов антиген–антитело (ЦИК) определяли методом Digeon, Jover, Rizo в модификации Стручкова (Стручков, 1985). Измеряли оптическую плотность щелочного раствора ЦИК крупных (С₃) и мелких (С₄) размеров, рассчитывали соотношение $K = C_4/C_3$.

Экспериментальные методы исследования

В экспериментальной части исследования (*in vitro* и *in vivo*) для насыщения физиологического раствора использовали три концентрации медицинского озона: низкая – 600 мкг/л (I-я подгруппа); средняя – 2000 мкг/л (II-я подгруппа); высокая – 3000 мкг/л (III-я подгруппа).

Для исследования *in vitro* каждая проба крови лиц зрелого и старшего возраста (20 мл) делилась на 4 равные части (5 мл): первая – интактная, к трём другим приливали по 0,2 мл озонированного физиологического раствора (ОФР) с различной насыщающей физиологический раствор концентрацией озона (низкая, средняя, высокая). 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 – объем флакона для внутривенных инфузий). В образцах крови изучалась динамика содержания продуктов ПОЛ, уровня АОА и окислительного повреждения ДНК (8-OHdG) до (фон) и через 60 минут после добавления ОФР (I-я, II-я, III-я подгруппы).

В экспериментальной части исследования *in vivo* у больных применяли основные принципы лечения стабильного состояния ХОБЛ (GOLD, 2014). В зависимости от насыщающей концентрации озона группы больных зрелого и старшего возраста были рандомизированы на три подгруппы (I-я – низкая, II-я – средняя и III-я – высокая концентрации). Пациенты каждой из подгрупп получали курс из 8 процедур озонотерапии в виде внутривенных инфузий 200,0 мл ОФР с заданной концентрацией (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. При оценке эффективности лечения учитывали клинико–функциональные, биохимические показатели, параметры КЖ, динамику АР.

Уровень МДА и показатель АОА с расчетом МДА/АОА изучали до первой процедуры и через 60 мин. после каждой последующей; 8-ОНдГ – до и после первой, после четвертой (середина лечения) и восьмой (окончание лечения) процедур. Эффективность лечения оценивали по процентным изменениям полученных результатов, переведенных в баллы, с расчетом коэффициента эффективности = сумма всех баллов/число показателей: $< 1,0$ – «ухудшение»; $1,0-1,2$ – «без перемен»; $1,3-2,0$ – «незначительное улучшение»; $2,1-3,0$ – «улучшение»; $> 3,0$ – «значительное улучшение» (Зарипова, 2001).

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 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, связанных – t -критерий Стьюдента для зависимых выборок. Проблема множественных сравнений решалась применением поправки Бонферрони. Если закон распределения исследуемых признаков отличался от нормального, применяли непараметрические критерии. Взаимосвязь количественных, нормально распределенных признаков изучали с использованием корреляционного критерия Пирсона; данных с распределением, отличным от нормального – критерия Спирмена. Максимальные корреляционные связи между двумя группами коррелирующих величин выделяли методом канонических корреляций. Значимые корреляции (r) 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 ($0,30 \leq r \leq 0,49$). С помощью внутрисистемных связей рассчитывали мощность системы (d – среднеарифметическая величина связей без учета прямых и обратных связей), с помощью межсистемных связей – силу системы (R – среднеарифметическая величина связей без учета прямых и обратных связей). При построении корреляционных плеяд Терентьева оценивали G – мощность плеяды (число членов плеяды), G/k – относительную мощность (k – общее число исследуемых признаков), D – крепость (средняя арифметическая абсолютных величин внутривлеядных коэффициентов корреляции) (Терентьев, Ростова, 1977). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 (Реброва, 2003; Петри, Сэбин, 2015).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Функциональное состояние систем иммунитета и ПОЛ-АОЗ у здоровых лиц старших возрастных групп

В результате проведенных исследований установлено развитие нарушений иммунологической реактивности и окислительно-восстановительных систем адаптации при старении (рис. 1, 2).

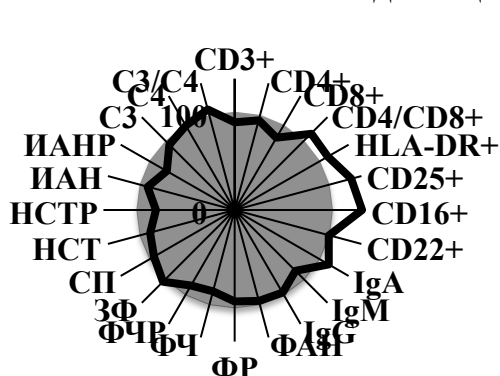


Рис. 1. Функциональное состояние системы иммунитета у здоровых лиц зрелого и старшего возраста

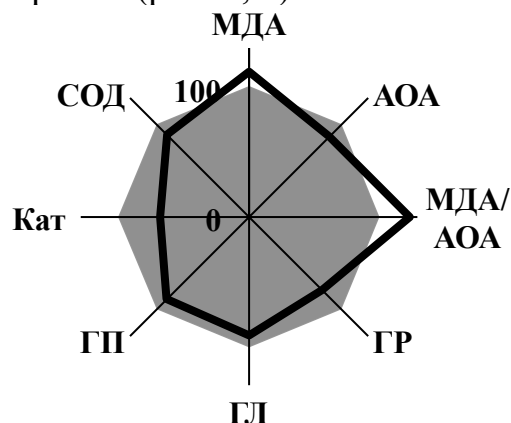


Рис. 2. Функциональное состояние системы ПОЛ-АОЗ у здоровых лиц зрелого и старшего возраста

Примечание к рис. 1, 2: графические обозначения на диаграммах: заливка маркера серого цвета – здоровые лица зрелого возраста; линия маркера черного цвета – здоровые лица старшего возраста. Все значения рассчитывались относительно параметров зрелого возраста, принятых за 100%.

Изменения функционального состояния иммунной системы от зрелого к старшему возрасту здоровых лиц заключались в снижении общего числа CD_3^+ лимфоцитов на 10,10 % ($p < 0,001$) при развитии дисбаланса их основных регуляторных субпопуляций (повышение значений CD_4^+/CD_8^+ на 11,29 % ($p < 0,001$) за счет снижения числа цитотоксических лимфоцитов CD_8^+ на 14,06 % ($p < 0,001$), увеличении численности CD_{16}^+ клеток на 30,8 % ($p < 0,001$), CD_{25}^+ клеток – на 23,85 % ($p < 0,001$) и клеток с рецепторами HLA-DR+ – на 10,25 % ($p < 0,001$). Изменения параметров клеточного иммунитета были сочетаны с дисбалансом гуморального звена (снижение уровня Ig класса М на 11,57 %, $p < 0,001$; повышение уровня Ig класса А на 11,70 %, $p < 0,001$), угнетением функционирования звена неспецифической резистентности и ее резервных параметров (снижение ФЧ на 13,49 %, $p < 0,001$; ФЧР на 10,89 %, $p < 0,001$; НСТР на 19,14 %, $p < 0,001$; ИАНР на 19,53 %, $p < 0,001$). Выявленные изменения свидетельствовали о наличии вялотекущего иммуновоспалительного процесса при старении, что соотносится с результатами других авторов (Inflammaging and anti-inflammaging..., 2007; The molecular inflammatory..., 2009; Jylhävä, Hurme, 2010; Salvoli et al., 2013; Geroscience: Linking Aging..., 2014). Изменения численности CD_3^+ лимфоцитов и их субпопуляций, CD_{25}^+ , CD_{16}^+ , HLA-DR+

клеток при старении согласуются с данными, подтверждающими их взаимосвязь с иммуностарением (Взаимосвязь хронических воспалительных..., 2013; Salvoli et al., 2013; Intracellular signalling pathways, 2017). Активация системы иммунитета (повышение CD₂₅⁺, HLA-DR⁺) может свидетельствовать о реакции организма на наличие хронических очагов инфекции, возрастающих по мере старения (An association between..., 2010) и отражать повреждающее действие агрессивных климатогеографических факторов Дальневосточного региона (Веремчук, Гвозденко, 2013; Заболеваемость органов дыхания..., 2013; Кику и др., 2013). Повышение уровня CD₁₆⁺ клеток 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; Cytomegalovirus and human..., 2009; Hotamisligil, 2009; Immunosenescence: Implications for..., 2016). Развитие дисиммуноглобулинемии и угнетение функционирования звена неспецифической резистентности и ее резервных параметров не противоречит результатам других авторов (B-cell diversity decreases..., 2009; Mehr, Melamed, 2011; Castelo-Branco, Soveral, 2014).

Изменения функционального состояния системы ПОЛ-АОЗ от зрелого к старшему возрасту здоровых лиц заключались в повышении значений коэффициента пероксидации МДА/АОА на 25 % ($p < 0,001$), уровня МДА – на 11,98 % ($p < 0,001$) при снижении показателя АОА на 12,14 % ($p < 0,001$) в сочетании с напряжением функционирования ферментативного звена системы АОЗ (снижение каталитической активности ГП на 10 % ($p < 0,001$), ГР – на 20,52 % ($p < 0,001$), Кат – на 31,49 % ($p < 0,001$) и СОД – на 10,44 % ($p < 0,001$)). Выявленные изменения указывают на возрастзависимое угнетение компенсаторных возможностей системы АОЗ в условиях нарушения свободнорадикального гомеостаза, что согласуется с общей тенденцией изменений, отраженной в работах других исследователей (Арутюнян, Козина, 2009; Кольтовер, 2012; Kregel, Zhang, 2007; Liochev, 2013; Wang et al., 2013; The free radical..., 2013; Markers of oxidant..., 2013).

Выделенные на основе параметров лейкограммы адаптационные реакции (АР) отражали динамику адаптационно-приспособительных процессов в зависимости от возраста. Число физиологических АР преобладало в зрелом (95,1 %) и в старшем возрасте обследованных (75,8 %). Возрастзависимое увеличение сочетания числа физиологических АР с низким и очень низким уровнем реактивности (с 14,5 % до 51,7 %) подтверждало прогрессирующее с возрастом ограничение адаптационных возможностей организма к воздействию факторов внутренней и внешней среды и осуществлению регуляции гомеостаза, что продемонстрировано и в ряде других работ (Адо, 1951; Фролькис, 1970; Le Couteur, Simpson, 2011).

Полученные результаты свидетельствуют о развитии хронического вялотекущего воспаления при старении, обусловленного прогрессирующими возрастзависимыми нарушениями иммунологической реактивности и окислительно-восстановительных систем адаптации.

Особенности интегративных взаимоотношений между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами у здоровых лиц старших возрастных групп

Для изучения взаимоотношений между системами иммунитета и ПОЛ–АОЗ у здоровых лиц применяли метод корреляционного анализа. Учитывали число, направленность и силовые характеристики связей (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика внутрисистемных и межсистемных корреляционных связей между показателями иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у здоровых лиц

характеристика внутрисистемных и межсистемных связей		зрелый возраст (n=62)	старший возраст (n=58)
внутрисистемные связи (система ПОЛ–АОЗ)	число связей	5	5
	число прямых связей	4	5
	число обратных связей	1	0
	мощность связей	0,53	0,76
внутрисистемные связи (система иммунитета)	число связей	45	37
	число прямых связей	21	18
	число обратных связей	24	19
	мощность связей	0,51	0,63
межсистемные связи	число связей	16	18
	число прямых связей	8	4
	число обратных связей	8	14
	сила связей	0,49	0,65
общее число внутрисистемных и межсистемных связей	число связей	66	60
	число прямых связей	33	27
	число обратных связей	33	33
	сила связей	0,51	0,68

Примечание: n – число обследованных в группе.

Усложнение структурно–функциональных взаимодействий систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ в старшем возрасте (увеличение числа (на 12,5 %) и силы (на 32,6 %) межсистемных связей) связано с компенсаторной реакцией на возрастзависимое снижение их функций, обуславливающих ослабление иммунорезистентности. Ведущая роль в формировании приспособительных реакций с возрастом принадлежала прооксидантно–антиоксидантным процессам (в системе ПОЛ–АОЗ наблюдалось значительное увеличение мощности связей (на 43,3 %) при отсутствии изменений их числа в сравнении с иммунной системой, где число связей снижалось на 17,7 % и их мощность увеличивалась на 23,5 %). При старении сохранялось преобладание прямых связей в системе ПОЛ–АОЗ при увеличении числа обратных связей в иммунной системе и доли обратных межсистемных связей, что указывало на стремление стареющего организма к стабилизации систем. Возрастзависимое нарушение структуры внутрисистемных и межсистемных взаимоотношений согласуется как с системной теорией старения, рассматривающей старение в свете системной дезинтеграции организма (Крутько и др., 2012; Иммунная теория старения..., 2013), так и со взглядами на старение с позиций развития витаукта (Фролькис, 1970; Le Bourg, Rattan, 2010; Le Couteur, Simpson, 2011).

Для оценки структуры межсистемных взаимодействий был применен метод корреляционных плеяд Терентьева (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика корреляционных плеяд у здоровых лиц

возрастные группы	число плеяд в группе	характеристика плеяд ($p < 0,05$)			
		G	G/k	D	предиктор
зрелый возраст (n=62)	1 плеяда	11	0,34	0,50	ГЛ
старший возраст (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

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

В группе лиц зрелого возраста выявлена одна плеяда с предиктором ГЛ, взаимодействующим с коэффициентом патогенности ЦИК (K) ($r = -0,65$), C₃ ($r = 0,49$), CD₄+/CD₈+ ($r = -0,46$), что указывает на тесную связь системы АОЗ с иммунными механизмами детоксикации. Параметр CD₄+/CD₈+ установил связи 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 группе лиц старшего возраста были сформированы три плеяды. Первая – с центром CD₄+/CD₈+, который был связан с СОД ($r = 0,90$) и МДА ($r = -0,76$). Параметр МДА взаимодействовал с HLA–DR+ ($r = 0,48$) и C₃ ($r = -0,57$). Установленные взаимосвязи подтверждали цитотоксическое воздействие продуктов ПОЛ на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток, что усугубляло процесс уничтожения патогена и способствовало развитию хронического вялотекущего воспаления при старении. Во второй плеяде предиктор ГЛ взаимодействовал с ИАНР ($r = -0,87$), ФР ($r = -0,76$), СП ($r = -0,69$); в третьей – предиктор ФАН был связан с ГР ($r = 0,66$), ГП ($r = -0,73$), Ig G ($r = -0,60$). Данные плеяды отражали тесную взаимосвязь возрастзависимых нарушений функционирования ферментативного звена системы АОЗ, гуморального иммунитета, звена неспецифической резистентности и ее резервных параметров. Формирование с возрастом здоровых лиц большего числа плеяд высокой крепости и сниженной мощности подтверждало повышение интенсивности взаимодействий между системами при нарушении их функционирования.

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 межсистемной и внутрисистемной кооперации систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ свидетельствуют о нарушениях регуляторных механизмов компенсаторно-приспособительных реакций при старении, определяя повышенную чувствительность данного возраста к повреждающим воздействиям.

Особенности иммунного и метаболического звеньев патогенеза ХОБЛ у больных старших возрастных групп

В основу работы положены результаты изучения функционирования систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ (рис. 3–6).

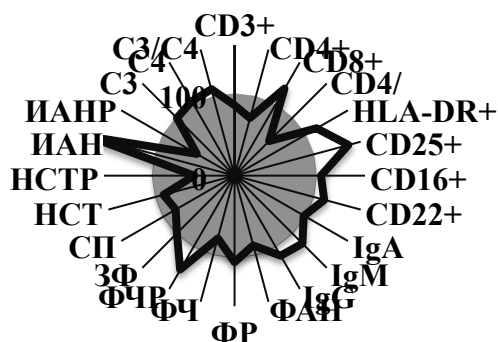


Рис. 3. Функциональное состояние системы иммунитета у больных ХОБЛ зрелого возраста

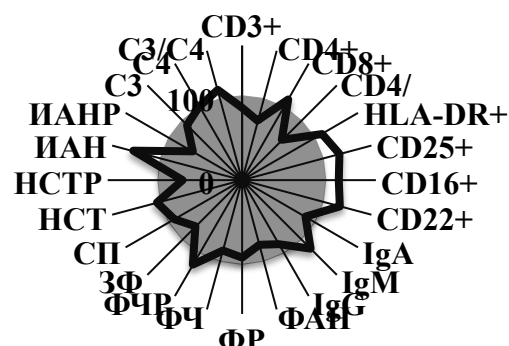


Рис. 4. Функциональное состояние системы иммунитета у больных ХОБЛ старшего возраста

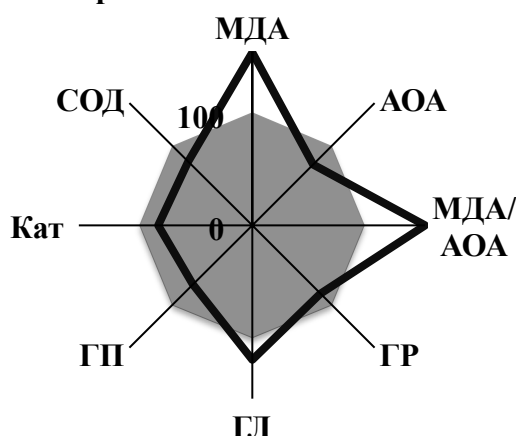


Рис. 5. Функциональное состояние системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ зрелого возраста

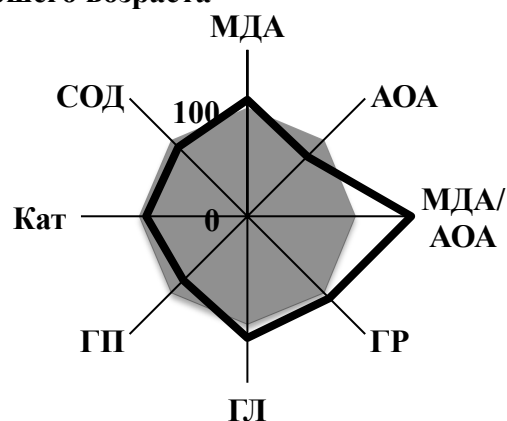


Рис. 6. Функциональное состояние системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ старшего возраста

Примечание к рис. 3–6: графические обозначения на диаграммах: заливка маркера серого цвета – контроль; линия маркера черного цвета – больные ХОБЛ. Все значения рассчитывались относительно параметров здоровых лиц (контроль), принятых за 100%.

Для больных ХОБЛ всех возрастных групп характерно снижение численности CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов, индекса CD_4^+/CD_8^+ , увеличение клеток с маркерами активации CD_{25}^+ и $HLA-DR^+$, CD_{22}^+ клеток, неполноценность ответа фагоцитирующих нейтрофилов и угнетение их функционально–метаболических резервов (ФАН, НСТР, ИАНР) при повышении бактерицидной активности (ИАН). Выявленные изменения функционирования иммунной системы у больных ХОБЛ согласуются с результатами других авторов (Кубышева, Постникова, 2007; Участие растворимых молекул..., 2010; К вопросу о системном..., 2016; Miller, 2005; Phenotypic characterisation of..., 2008; Sharma et al., 2009). Мы не подтвердили данные об отсутствии изменения уровня CD_4^+ лимфоцитов (Участие

растворимых молекул..., 2010) или повышении числа CD_3^+ , CD_4^+ лимфоцитов (Косарев, Бабанов, 2010; Miller, 2005). При общих изменениях ряда показателей иммунной системы, нарушения были менее выражены в группе больных старшего возраста: CD_8^+ лимфоцитов – на 11,80 % ($p<0,05$), CD_{25}^+ клеток – на 24,11 % ($p<0,05$), НСТР – на 21,16 % ($p<0,05$), ИАНР – на 14,8 % ($p<0,05$), ИАН – на 49 % ($p<0,01$). У больных зрелого возраста установлено дополнительное изменение ряда параметров: снижение значений СП на 16,51 % ($p<0,05$), повышение содержания Ig класса М на 17,35 % ($p<0,05$); у больных старшего возраста – повышение численности CD_{16}^+ клеток на 15,67 % ($p<0,01$) и снижение параметра ЗФ на 22 % ($p<0,05$).

Для больных ХОБЛ всех возрастных групп характерна разбалансированность реакций системы ПОЛ–АОЗ, что подтверждает современные взгляды на важную роль окислительного стресса в патогенезе ХОБЛ стабильного течения (Иванов, 2001; Чучалин, 2008; Kirkham, Barnes, 2013; Inflammatory biomarkers and..., 2013). У больных зрелого возраста установлен высокий уровень пероксидации (повышение МДА/АОА на 134,78 % ($p<0,001$), старшего – умеренно–повышенный уровень (рост МДА/АОА на 52,5 % ($p<0,001$)). У больных зрелого возраста выявлено снижение показателя АОА на 22,85 % ($p<0,05$), активности ГП – на 25,46 % ($p<0,05$), СОД – на 19,31 % ($p<0,05$), повышение ГЛ – на 20,21 % ($p<0,05$); у больных старшего возраста – снижение АОА на 21,13 % ($p<0,05$), ГП – на 15,95 % ($p<0,05$), СОД – на 12,66 % ($p<0,05$), Кат – на 10 % ($p<0,05$). Изменения параметров АОА, ГП и СОД не имели различий между группами больных, параметров МДА и МДА/АОА были статистически значимы ($p<0,001$).

Полученные результаты показали особенности функционирования систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ у больных старшего возраста. Общее число и число измененных параметров каждой из систем возрастало как у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста, так и с возрастом здоровых лиц (большинство измененных показателей были снижены) и было выше в системе ПОЛ–АОЗ, в сравнении с иммунной системой (табл. 4).

Таблица 4

Число патологически измененных параметров иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у 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
иммунная (N=24)	изменены	–	–	12	50	12	50	13	54,1
	снижены	–	–	8	66,6	7	58,3	7	53,8
итого (N=32)	изменены	–	–	19	59,3	19	59,3	18	56,2
	снижены	–	–	13	68,4	13	68,4	11	61,1

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

Установлены общие иммунные и биохимические изменения при ХОБЛ и старении, отражающие закономерности и особенности патогенеза хронического воспаления: нарушение функционирования системы ПОЛ–АОЗ (МДА/АОА, АОА, ГП, СОД, Кат) и фагоцитарно-клеточного звена иммунной системы (CD_3^+ , CD_{16}^+ , CD_{25}^+ , HLA–DR+, НСТР, ИАНР), затрагивающие 62,5 % и 50 % измененных параметров каждой из систем. Сходная направленность выявленных изменений подтверждает взгляды на общность патогенетических механизмов ХОБЛ и процесса старения (Bostock et al., 2009; Ito, 2012; Lee et al., 2012; Can we delay..., 2013; MacNee et al., 2014).

Увеличение с возрастом больных ХОБЛ числа 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 сохранности адаптационных механизмов в старшем возрасте. Аналогичная закономерность изменений прослеживалась при старении (табл. 5).

Таблица 5

Адаптационные реакции и уровни реактивности у больных ХОБЛ с учетом 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.

Формирование хронического воспаления происходит уже на ранних стадиях ХОБЛ при системном характере нарушений функционирования иммунной и биохимической систем адаптации, прогрессирующих с возрастом, что указывает на необходимость детализации механизмов ХОБЛ с учетом возрастных аспектов посредством оценки взаимоотношений между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами на следующем этапе исследования.

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

Взаимоотношения между иммунной и ПОЛ–АОЗ системами у больных ХОБЛ были изучены методом корреляционного анализа. Учитывали число, направленность и силовые характеристики связей (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика внутрисистемных и межсистемных корреляционных связей между показателями иммунной и ПОЛ–АОЗ систем у больных ХОБЛ

характеристика внутрисистемных и межсистемных связей		зрелый возраст (n=115)		старший возраст (n=117)	
		контроль (n=62)	больные (n=53)	контроль (n=58)	больные (n=59)
внутри- системные связи (система ПОЛ–АОЗ)	число связей	5	15	5	4
	число прямых связей	4	10	5	2
	число обратных связей	1	5	0	2
	мощность связей	0,53	0,57	0,76	0,54
внутри- системные связи (система иммунитета)	число связей	45	45	37	41
	число прямых связей	21	19	18	18
	число обратных связей	24	26	19	23
	мощность связей	0,58	0,50	0,63	0,50
межсистемные связи	число связей	16	23	18	34
	число прямых связей	8	13	4	20
	число обратных связей	8	10	14	14
	сила связей	0,49	0,47	0,65	0,45
общее число меж- и внутри- системных связей	число связей	66	83	60	79
	число прямых связей	33	42	27	40
	число обратных связей	33	41	33	36
	сила связей	0,53	0,51	0,68	0,49

Примечание: n – число обследованных в группе.

В системе ПОЛ–АОЗ число и мощность связей возрастали у больных зрелого (на 300 % и 7,5 % соответственно) и уменьшались у больных старшего возраста (на 20 % и 28,9 %) при преобладании прямых связей в обеих группах. В иммунной системе число связей не изменялось у больных зрелого и увеличивалось у больных старшего возраста (на 10,51 %); мощность связей уменьшалась (на 13,79 % и 20,63 % соответственно возрастным группам) при преобладании обратных связей (57,7 % и 56 %). Изменения числа, направленности и мощности связей системы не различались между группами. Возрастало число и снижалась сила межсистемных связей при большей выраженности данных изменений с возрастом больных (88,8 % против 53,3 % для числа связей; 30,76 % против 4,0 % для силы связей) и преобладании прямых связей в обеих группах. Общее число связей у больных возрастало при преобладании прямых связей. Увеличение числа и снижение силы межсистемных связей в сочетании с уменьшением мощности систем с возрастом больных указывало на снижение способности к адаптационной реорганизации систем стареющего организма.

Для оценки структуры межсистемных взаимодействий был применен метод корреляционных плеяд Терентьева (табл. 7).

Таблица 7

Характеристика корреляционных плеяд у больных ХОБЛ

возрастные группы		число плеяд в группе	характеристика плеяд ($p < 0,05$)			
			G	G/k	D	предиктор
зрелый возраст (n=115)	контроль (n=62)	1 плеяда	11	0,34	0,50	ГЛ
	больные ХОБЛ (n=53)	1 плеяда	19	0,59	0,54	МДА/АОА
старший возраст (n=117)	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

Примечание: G, G/k – мощность и относительная мощность плеяды; D – крепость плеяды; n – число обследованных в группе.

У больных ХОБЛ зрелого возраста, в сравнении с группой контроля, сформирована плеяда повышенной мощности и крепости с предиктором МДА/АОА, который взаимодействовал с HLA–DR+ ($r = 0,44$), CD₃⁺ ($r = 0,51$), ГР ($r = 0,43$) и через самую высокую связь в плеяде – с СП ($r = 0,66$). Подобные зависимости позволили установить патофизиологические закономерности хронического воспаления: нарушение динамики фагоцитарного процесса в результате токсического действия продуктов ПОЛ.

В группе больных ХОБЛ старшего возраста, в сравнении с группой контроля, была сформирована плеяда повышенной мощности и сниженной крепости с предиктором МДА, который взаимодействовал с CD₈⁺ ($r = 0,51$), HLA–DR+ ($r = 0,51$), CD₁₆⁺ ($r = -0,55$) и через самую высокую связь в плеяде – с CD₂₅⁺ ($r = 0,68$), связанным с АОА ($r = -0,47$), МДА/АОА ($r = 0,49$), ГЛ ($r = 0,55$). Данные зависимости характеризовали связь между дисбалансом в системе ПОЛ–АОЗ и высокой антигенной нагрузкой на организм больных. Связи АОА с Ig класса М ($r = 0,34$), CD₂₂⁺ ($r = 0,42$), К ($r = -0,42$), С₃ ($r = 0,44$), ФЧ ($r = -0,48$), ИАНР ($r = -0,48$) указывали на снижение скорости элиминации персистирующей инфекции в условиях нарушения функционирования системы АОЗ. Установлено, что патогенетической основой персистенции и хронизации инфекции у больных старшего возраста явилась высокая антигенная нагрузка, поддерживаемая дисбалансом в системе липопероксидации, который в свою очередь способствует нарушению процесса элиминации длительно персистирующей инфекции.

Общие закономерности патогенеза ХОБЛ и старения обусловлены развитием хронического иммунного воспаления, поддерживающегося дисбалансом системы ПОЛ–АОЗ. Коррекция взаимосвязанных нарушений функционирования иммунометаболических систем возможна через влияние на процессы ПОЛ–АОЗ, в условиях дезинтеграции которых может возрастать уровень окислительного повреждения ДНК. Изучение данного аспекта позволит выявить новые механизмы прогрессирования хронического воспаления и разработать подходы к применению методов их коррекции.

Окислительное повреждение ДНК у лиц старшего возраста

Уровень 8–ОНдГ у больных ХОБЛ относительно здоровых лиц сходного возрастного диапазона был выше на 73,9 % в группе зрелого ($p<0,001$) и на 75,5 % в группе 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 (рис. 7).

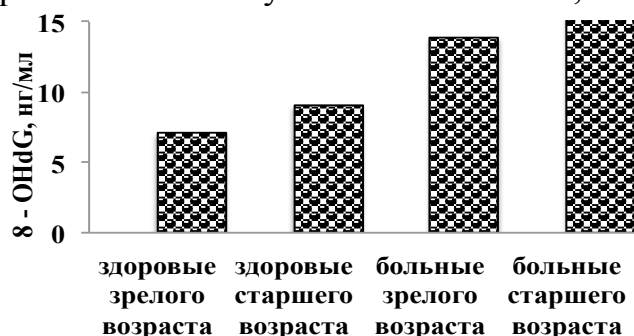


Рис. 7. Содержание 8–ОНдГ в ДНК здоровых лиц и больных ХОБЛ

Полученные результаты свидетельствуют об увеличении уровня 8–ОНдГ при старении и ХОБЛ (что согласуется с результатами Tzortzaki et al., 2012; Lagouge, Larsson, 2013; Vijg, Sun, 2013; Vermeij, 2016); в наибольшей степени данный эффект проявляется у больных ХОБЛ старшего возраста.

При старении и ХОБЛ установлены взаимосвязи между маркером окислительного повреждения ДНК и параметрами системы ПОЛ–АОЗ. Связи сформированных плеяд с предиктором МДА/АОА свидетельствуют об увеличении уровня окислительного повреждения ДНК в условиях дисбаланса системы липопероксидации: МДА/АОА с МДА ($r = 0,73$), АОА ($r = -0,79$), АОА с 8–ОНдГ ($r = -0,33$) – у больных старшего возраста; МДА/АОА с МДА ($r = 0,61$), АОА ($r = -0,85$), 8–ОНдГ ($r = 0,32$) и 8–ОНдГ с МДА ($r = 0,33$), АОА ($r = -0,32$) – у больных зрелого возраста; МДА/АОА с 8–ОНдГ ($r = 0,32$) и АОА ($r = -0,69$) – у здоровых лиц старшего возраста (табл. 8).

Таблица 8

Характеристика корреляционных плеяд здоровых лиц и больных ХОБЛ

возрастные группы		характеристика плеяд ($p<0,05$)			
		G	G/k	D	предиктор
зрелый возраст (n=115)	контроль (n=62)	6	0,66	0,44	МДА/АОА
	больные ХОБЛ (n=53)	4	0,44	0,48	МДА/АОА
старший возраст (n=117)	контроль (n=58)	3	0,33	0,50	МДА/АОА
	больные ХОБЛ (n=59)	4	0,44	0,55	МДА/АОА

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

Повышение уровня окислительного повреждения ДНК отражает ранее неизученные закономерности патогенеза хронического воспаления у лиц старшего возраста, развиваясь на фоне нарушений функционирования и кооперации систем иммунитета и ПОЛ–АОЗ. Повреждение ДНК 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.

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

В экспериментальной части исследования *in vitro* были изучены дозозависимые аспекты безопасности применения медицинского озона по динамике уровня МДА, показателя АОА и уровня 8-ОНдГ в пробах крови больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста до (фон) и после добавления ОФР с различной концентрацией озона: низкой – (I-я подгруппа), средней – (II-я подгруппа), высокой – (III-я подгруппа) (табл. 9, 10).

Таблица 9

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		
			I-я подгруппа	II-я подгруппа	III-я подгруппа
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, у.е.	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: •– $p<0,05$; ••– $p<0,01$; •••– $p<0,001$ – 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 – число обследованных в группе.

Таблица 10

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		
			I-я подгруппа	II-я подгруппа	III-я подгруппа
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: см. табл. 9.

У больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста (фон) баланс систем ПОЛ-АОЗ был смещен в сторону окислительных процессов (повышение МДА/АОА на 126,76 % ($p<0,001$) и 46,63 % ($p<0,01$) соответственно) при повышенном уровне 8-ОНдГ (на 97,31 % ($p<0,001$) и 82,44 % ($p<0,001$)), в

сравнении с контролем. Добавление к пробам крови ОФР сопровождалось снижением значений МДА/АОА относительно фона: на 26,28 % ($p<0,01$), 13,36 % ($p<0,05$), 12,91 % ($p<0,05$) соответственно I-й, II-й, III-й подгруппам зрелого возраста и на 26,50 % ($p<0,05$), 20,14 % ($p<0,05$) соответственно I-й, III-й подгруппам старшего возраста (повышаясь на 10,95 % ($p<0,05$) – во II-й подгруппе). Добавление ОФР сопровождалось ростом уровня 8-ОНдГ, прямо зависящим от концентрации озона: относительно фона на 34,69 %, 133,18 %, 226,73 % и контроля на 167,77 %, 360,11 %, 544,69 % соответственно I-й, II-й, III-й подгруппам зрелого возраста ($p<0,001$); относительно фона на 67,96 %, 123,75 %, 137,21 % и контроля на 206,44 %, 308,22 %, 332,77 % соответственно подгруппам старшего возраста ($p<0,001$).

Применение медицинского озона сопровождалось контролируемым окислительным повреждением генома в условиях *in vitro*; в I-й подгруппе больных зрелого и старшего возраста минимальное повышение уровня 8-ОНдГ сочеталось с наиболее выраженным повышением показателя АОА. Адекватная уровню стрессирующего воздействия ответная реакция со стороны системы ПОЛ-АОЗ развивалась в I-й, II-й, III-й подгруппах больных зрелого возраста и в I-й и III-й подгруппах – старшего возраста.

Для оценки структуры взаимодействий между изучаемыми параметрами был применен метод корреляционных плеяд Терентьева (табл. 11).

Таблица 11

Характеристика корреляционных плеяд у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при различных режимах дозирования медицинского озона *in vitro*

возрастные группы		характеристика корреляционных плеяд ($p<0,05$)			
		G	G/k	D	предиктор
зрелый возраст (n=35)	контроль	3	0,75	0,67	МДА/АОА
	фон	3	0,75	0,60	МДА
	I-я подгруппа	–	–	–	–
	II-я подгруппа	4	1,00	0,64	МДА/АОА
	III-я подгруппа	4	1,00	0,58	МДА/АОА
старший возраст (n=35)	контроль	3	0,75	0,57	МДА/АОА
	фон	3	0,75	0,46	АОА
	I-я подгруппа	–	–	–	–
	II-я подгруппа	4	1,0	0,64	МДА/АОА
	III-я подгруппа	4	1,00	0,62	МДА/АОА

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

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 его участием). При повышении концентрации озона (II-я, III-я подгруппы) в плеядах появлялись связи с участием маркера 8-ОНдГ: зрелый возраст (II-я – 8-ОНдГ и МДА ($r = -0,35$), III-я – 8-ОНдГ и МДА ($r = 0,48$), старший возраст (II-я, III-я – 8-ОНдГ и АОА ($r = -0,37$)), что указывало на необходимость подбора условий биорегуляции в условиях *in vivo* с учетом возраста больных на следующем этапе исследования.

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

В основу экспериментальной части исследования *in vivo* положены результаты изучения дозозависимого действия медицинского озона на уровень МДА, АОА, 8-ОНдГ у больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста (I-я, II-я, III-я подгруппы). Уровень МДА и АОА оценивали до первой (фон) и после каждой следующей процедуры; 8-ОНдГ – до и после первой (начало лечения), после четвертой (середина) и восьмой (окончание лечения).

Динамика показателей системы ПОЛ-АОЗ при озонотерапии с использованием различных режимов дозирования медицинского озона у больных ХОБЛ зрелого возраста отражена на рисунке 8.

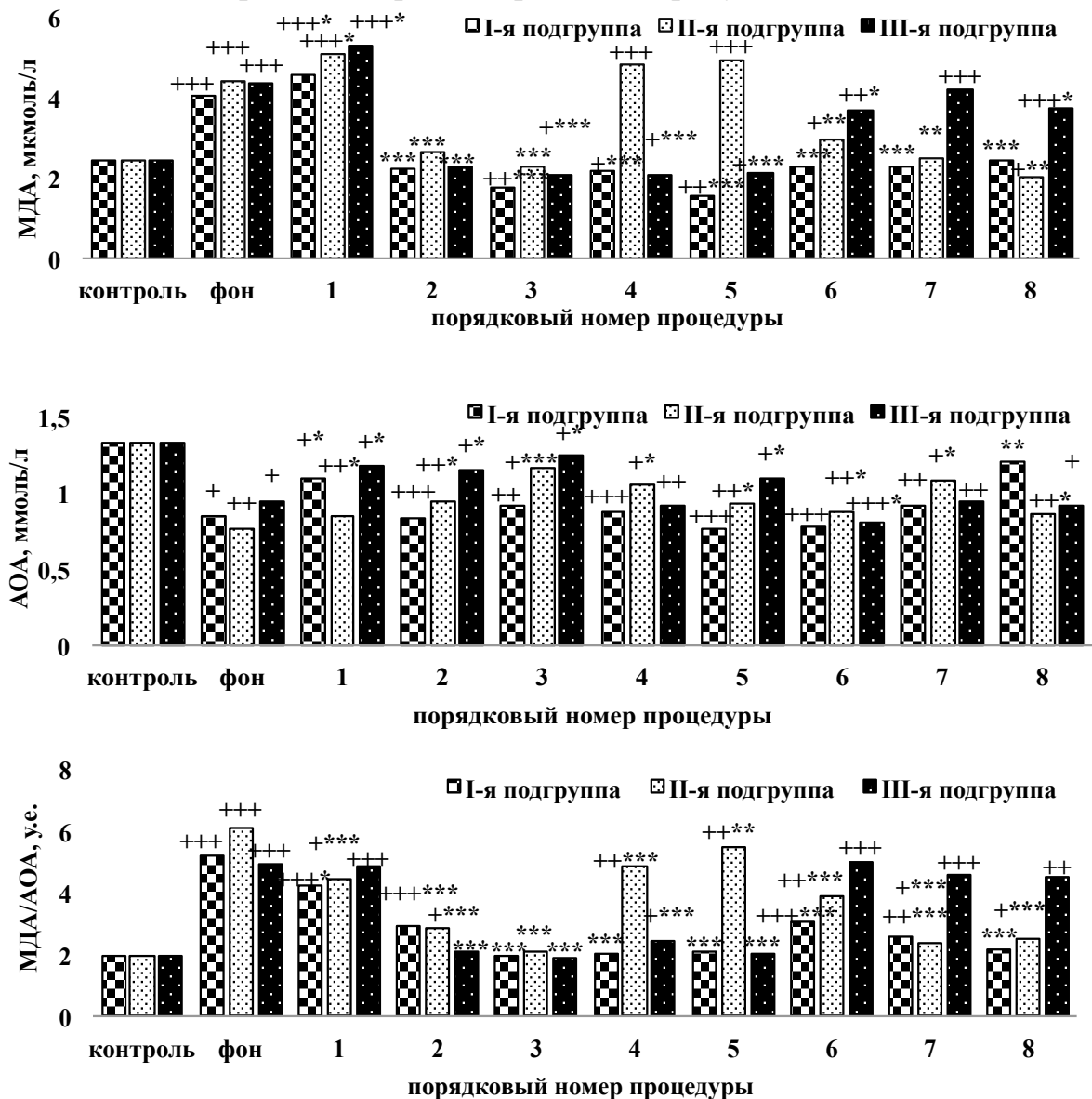


Рис. 8. Динамика показателей системы ПОЛ-АОЗ у больных ХОБЛ зрелого возраста при озонотерапии с использованием различных режимов дозирования медицинского озона

Примечание: +-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.

В I-й подгруппе исходно повышенный на 64,63 % ($p<0,001$) уровень МДА вырос после первой процедуры (на 12,09 %, $p<0,05$), достигая контроля – с шестой по восьмую. Во II-й подгруппе повышенный на 79,26 % ($p<0,001$) уровень МДА вырос после первой, четвертой, пятой процедур, нормализуясь после второй, третьей, седьмой и снижаясь к концу курса на 45,80 % ($p<0,01$). В III-й подгруппе повышенный на 76,82 % ($p<0,001$) уровень МДА вырос на 21,83 % ($p<0,05$) после первой процедуры, снижаясь в течение курса.

В I-й подгруппе исходно сниженный на 36,09 % ($p<0,01$) показатель АОА увеличился после первой (на 28,23 %, $p<0,05$) и восьмой (на 41,17 %, $p<0,01$) процедур. Во II-й подгруппе исходно сниженный на 42,10 % ($p<0,01$) АОА вырос после третьей процедуры на 50,64 % ($p<0,001$), оставаясь ниже контроля в течение курса. В III-й подгруппе исходно сниженный на 28,57 % ($p<0,05$) АОА повышался после первой (на 18,80 %, $p<0,05$) второй (на 17,39 %, $p<0,05$), третьей (на 23,38 %, $p<0,05$), пятой (на 12,84 %, $p<0,05$) процедур.

В I-й подгруппе исходно повышенный на 162 % ($p<0,001$) уровень МДА/АОА достиг контроля после третьей–пятой и восьмой процедур, повышаясь после шестой и седьмой. Во II-й подгруппе повышенный на 207 % ($p<0,001$) МДА/АОА, несмотря на снижение после каждой процедуры, превышал контроль (нормализуясь после третьей). В III-й подгруппе повышенный на 143,4 % ($p<0,001$) уровень МДА/АОА нормализовался после второй–пятой процедур, вновь повышаясь после шестой и восьмой процедур.

Динамика уровня 8-ОНдГ при проведении озонотерапии у больных ХОБЛ зрелого возраста отражена в таблице 12.

Таблица 12

**Динамика уровня 8-ОНдГ у больных ХОБЛ зрелого возраста при озонотерапии
с использованием различных режимов дозирования медицинского озона**

режим дозирования	фон (n=44)	порядковый номер процедуры			контроль (n=15)
		1	4	8	
I-я подгруппа	14,07±0,92 •••	20,47±0,96 •••**	11,20±0,59 •••**	8,00±0,54 ***	7,07±0,37
II-я подгруппа	13,84±0,91 •••	43,07±2,37 •••***###	17,38±1,01 •••*##	10,92±0,92 •••*#	7,07±0,37
III-я подгруппа	13,61±0,62 •••	46,84±1,53 •••***###	17,76±1,07 •••*##	12,69±0,71 •••##	7,07±0,37

Примечание: см. табл. 9.

Фоновый уровень 8-ОНдГ превышал контроль в 1,99 раз ($p<0,001$) в I-й подгруппе; в 1,95 раз – во II-й ($p<0,001$) и в 1,92 раза – в III-й ($p<0,001$).

В I-й подгруппе уровень 8-ОНдГ возрастал после первой процедуры относительно фона (на 45,48 %, $p<0,01$) и контроля (на 189,53 %, $p<0,001$), снижался после четвертой и соответствовал контролю – после восьмой.

Во II-й подгруппе уровень 8-ОНдГ возрастал относительно фона (на 211 %, $p<0,001$) и контроля (на 518 %, $p<0,001$) после первой процедуры; превышал фон (на 25,57 %, $p<0,05$) и контроль (на 145,82 %, $p<0,001$) – после

четвертой; снижался относительно фона (на 26,73 %, $p < 0,05$), оставаясь выше контроля (на 54,45 %, $p < 0,001$) – после восьмой процедуры озонотерапии.

В III–й подгруппе уровень 8–ОНdG возрастал относительно фона (на 244 %, $p < 0,001$) и контроля (на 562 %, $p < 0,001$) после первой процедуры; превышал фон (на 30,4 %, $p < 0,05$) и контроль (на 151,2 %, $p < 0,001$) – после четвертой; превышал контроль (на 79,49 %, $p < 0,001$) – после восьмой.

Оценка взаимоотношений между изучаемыми параметрами при озонотерапии у больных ХОБЛ зрелого возраста представлена в таблице 13.

Таблица 13

Характеристика корреляционных плеяд у больных ХОБЛ зрелого возраста при озонотерапии с использованием различных режимов дозирования медицинского озона

режим дозирования	порядковый номер процедуры	характеристика корреляционных плеяд ($p < 0,05$)			
		G	G/k	D	предиктор
I–я подгруппа	фон	3	0,75	0,50	МДА/АОА
	1 процедура	–	–	–	–
	4 процедура	4	1,00	0,56	МДА
	8 процедура	3	0,75	0,56	МДА/АОА
II–я подгруппа	фон	4	1,00	0,43	МДА/АОА
	1 процедура	–	–	–	–
	4 процедура	–	–	–	–
	8 процедура	3	0,75	0,50	МДА
III–я подгруппа	фон	3	0,75	0,66	МДА
	1 процедура	–	–	–	–
	4 процедура	3	0,75	0,65	МДА/АОА
	8 процедура	3	0,75	0,67	МДА/АОА

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

В I–й подгруппе (фон) связи предиктора указывали на повышение уровня 8–ОНdG ($r = 0,31$) и угнетение АОА ($r = -0,69$) в условиях дисбаланса системы ПОЛ–АОЗ. После первой процедуры установлена пара МДА и АОА ($r = 0,43$); после четвертой – плеяда, указывающая на важную роль снижения активности процессов ПОЛ (предиктор МДА) в уменьшении дисбаланса системы ПОЛ–АОЗ ($r = 0,90$) и уровня 8–ОНdG ($r = 0,47$); после восьмой – плеяда с предиктором МДА/АОА, связи которого подтверждали нормализацию уровня МДА ($r = 0,38$) за счет повышения АОА ($r = -0,74$).

Во II–й подгруппе (фон) связи предиктора указывали на сопряженность процессов ПОЛ–АОЗ с состоянием АОА ($r = -0,55$) и уровнем 8–ОНdG ($r = 0,35$). После первой и четвертой процедур установлены пары между МДА и МДА/АОА; после восьмой – плеяда, указывающая на прямую зависимость между снижением уровня МДА и 8–ОНdG ($r = 0,64$) с МДА/АОА ($r = 0,49$).

В III–й подгруппе (фон) предиктор МДА был связан с МДА/АОА ($r = 0,78$) и 8–ОНdG ($r = -0,55$); после первой процедуры образована пара МДА и 8–ОНdG ($r = 0,51$), четвертой и восьмой – плеяды с предиктором МДА/АОА.

Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ при проведении озонотерапии у больных ХОБЛ старшего возраста отражена на рисунке 9.

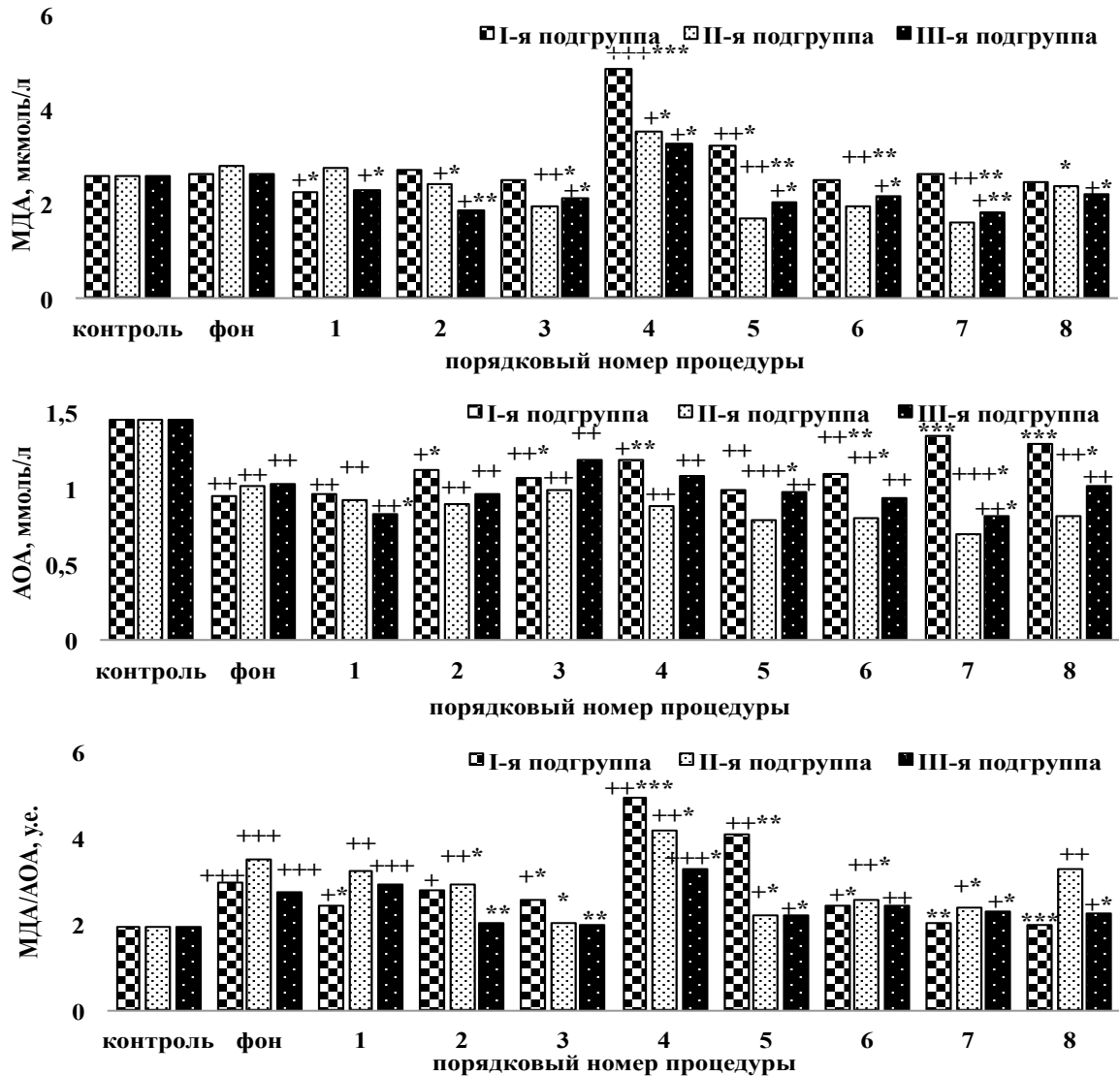


Рис. 9. Динамика показателей системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБЛ старшего возраста при озонотерапии с использованием различных режимов дозирования медицинского озона

Примечание: см. рис. 8.

В I-й подгруппе фоновый уровень МДА, соответствующий контролю, снижался после первой процедуры (на 15,09 %, $p < 0,05$), повышался после четвертой (на 83,01 %, $p < 0,001$) и пятой (на 22,26 %, $p < 0,05$); во II-й и III-й – возрастал после четвертой процедуры относительно фона (на 26,52 %, $p < 0,05$ и 23,10 %, $p < 0,05$ соответственно) и контроля (на 36,82 %, $p < 0,05$ и 25,96 %, $p < 0,05$). Во всех подгруппах к концу курса МДА возвращался к фону.

В I-й подгруппе исходно сниженный на 34,48 % ($p < 0,01$) показатель АОА достиг контроля только после седьмой и восьмой процедур. Исходно сниженный показатель АОА во II-й (на 30,34 %, $p < 0,01$) и в III-й подгруппах (на 28,96 %, $p < 0,01$) оставался ниже контроля в течение всего курса лечения.

В I-й подгруппе исходно повышенный на 53,88 % ($p < 0,001$) МДА/АОА снижался после первых трех процедур, возрастал после четвертой (на 66,32 %, $p < 0,001$), пятой (на 38,04 %, $p < 0,01$), нормализовался после седьмой и восьмой. Исходно повышенный во II-й (на 82,90 %, $p < 0,001$) и в III-й (на

41,96 %, $p < 0,001$) подгруппах коэффициент МДА/АОА, несмотря на снижение в течение курса озонотерапии, превышал контрольные значения (нормализуясь после второй–третьей процедур и возрастая после четвертой).

Динамика уровня 8–ОНдГ при проведении озонотерапии у больных ХОБЛ старшего возраста отражена в таблице 14.

Таблица 14

Динамика уровня 8–ОНдГ у больных ХОБЛ старшего возраста при озонотерапии с использованием различных режимов дозирования медицинского озона

режим дозирования	фон (n=42)	порядковый номер процедуры			контроль (n=15)
		1	4	8	
I–я подгруппа	16,33±0,83 •••	22,67±1,21 •••••	15,66±0,63 •••	9,53±0,62 ***	9,0±0,36
II–я подгруппа	16,00±0,60 •••	31,27±3,11 •••••####	20,09±0,65 •••••#	10,04±0,66 •••	9,0±0,36
III–я подгруппа	16,53±0,93 •••	34,85±1,56 •••••####	32,53±2,79 •••••####	11,53±0,99 •••••#	9,0±0,36

Примечание: см. табл. 9.

Фоновый уровень 8–ОНдГ превышал контроль на 81,44 % ($p < 0,001$) в I–й подгруппе, на 77,77 % ($p < 0,001$) – во II–й; на 83,66 % ($p < 0,001$) – в III–й.

В I–й подгруппе уровень 8–ОНдГ превышал фон (на 38,82 %, $p < 0,001$) и контроль (на 151,88 %, $p < 0,001$) после первой процедуры; контроль (на 74 %, $p < 0,001$) – после четвертой и достиг контроля – после восьмой процедуры.

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

В III–й подгруппе 8–ОНдГ превышал фон (на 110,8 %, $p < 0,001$) и контроль (на 287,2 %, $p < 0,001$) после первой процедуры; сохранялся высоким – после четвертой; снижался по отношению к фону (на 30,24 %, $p < 0,01$), превышая контроль (на 28,11 %, $p < 0,01$) – после восьмой процедуры.

После восьмой процедуры (I–я, II–я, III–я подгруппы) уровень 8–ОНдГ не различался между возрастными группами больных, однако, динамика снижения маркера в середине лечения у больных старшего возраста была более выражена в I–й подгруппе (на 14,36 %, $p < 0,05$) и менее выражена – во II–й (на 23,89 %, $p < 0,05$) и III–й (на 55,43 %, $p < 0,001$) подгруппах.

Анализ взаимоотношений между параметрами системы ПОЛ–АОЗ и маркером 8–ОНдГ у больных ХОБЛ старшего возраста отражен в таблице 15.

В I–й подгруппе (фон) предиктор плеяды МДА был связан с МДА/АОА ($r = 0,80$) и 8–ОНдГ ($r = 0,38$); после первой процедуры состав плеяды сохранялся при смене предиктора на МДА/АОА и появлении связи с АОА ($r = -0,57$); после четвертой – сформирована плеяда с предиктором МДА/АОА, связанным с АОА ($r = -0,93$) и МДА ($r = 0,37$); после восьмой – плеяда с предиктором МДА/АОА, связи которого указывали на снижение 8–ОНдГ ($r = 0,31$) при повышении АОА ($r = -0,74$) и нормализации МДА ($r = 0,39$).

Во II-й подгруппе (фон) установлена плеяда с предиктором МДА/АОА и участниками АОА, МДА, 8-OHdG; после первой процедуры состав плеяды сохранялся при смене предиктора на АОА, связанного с 8-OHdG ($r = -0,65$), что указывало на повышение уровня окислительного повреждения генома при снижении АОА; после четвертой – плеяда приобрела линейный характер при сохранении участников и смене предиктора на МДА; после восьмой – плеяда приобрела дендровидную структуру при сохранении участников и смене предиктора на МДА/АОА, связи которого указывали на снижение 8-OHdG ($r = -0,62$) и АОА ($r = -0,90$) при высоком уровне МДА ($r = 0,65$).

В III-й подгруппе (фон) предиктор МДА был связан с МДА/АОА ($r = 0,65$), 8-OHdG ($r = -0,54$); после первой и четвертой процедур состав плеяды сохранялся при смене предиктора, что указывало на угнетение АОА; после восьмой процедуры была установлена пара МДА/АОА и МДА ($r = 0,38$).

Таблица 15

Характеристика корреляционных плеяд у больных ХОБЛ старшего возраста при озонотерапии с использованием различных режимов дозирования медицинского озона

режим дозирования	порядковый номер процедуры	характеристика корреляционных плеяд ($p < 0,05$)			
		G	G/k	D	предиктор
I-я подгруппа	фон	4	1,00	0,55	МДА
	1 процедура	4	1,00	0,52	МДА/АОА
	4 процедура	3	0,75	0,50	МДА/АОА
	8 процедура	4	1,00	0,48	МДА/АОА
II-я подгруппа	фон	4	1,00	0,65	МДА/АОА
	1 процедура	4	1,00	0,60	АОА
	4 процедура	4	1,00	0,61	МДА
	8 процедура	4	1,00	0,59	МДА/АОА
III-я подгруппа	фон	4	1,00	0,49	МДА
	1 процедура	4	1,00	0,60	АОА
	4 процедура	4	0,75	0,48	АОА
	8 процедура	–	–	–	–

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

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-OHdG; продолжение лечения сопровождалось нормализацией значений коэффициента МДА/АОА и уровня 8-OHdG 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 уровень 8-OHdG превышали контроль, но снижались относительно фона). Динамика снижения уровня 8-OHdG 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.

Влияние различных режимов дозирования медицинского озона на клинико-функциональные показатели и качество жизни больных ХОБЛ

У больных ХОБЛ старшего возраста, в сравнении со зрелым, симптомы оказывали более значительное влияние на жизнь по данным САТ-теста ($p < 0,05$) при большей частоте жалоб на одышку ($\chi^2 = 18,61$, $p < 0,001$), кашель ($\chi^2 = 24,12$, $p < 0,001$), слабость ($\chi^2 = 25,66$ %, $p < 0,001$), потливость ($\chi^2 = 33,24$, $p < 0,001$), при меньшем количестве обострений в год ($\chi^2 = 23,49$, $p < 0,001$). Применение озонотерапии (низкая, средняя и высокая концентрации озона) сопровождалось улучшением основных клинико-функциональных параметров заболевания у больных зрелого и старшего возраста; у больных групп контроля изучаемые показатели значимо не изменились, за исключением увеличения интенсивности кашля у 33,3 % больных зрелого возраста ($\chi^2 = 3,46$, $p = 0,05$). Терапевтическая эффективность озонотерапии сопровождалась улучшением параметров качества жизни (КЖ). Влияние различных режимов дозирования медицинского озона на КЖ больных по данным опросников MOS SF-36 и SGRQ отражено в таблице 16.

До начала озонотерапии у больных старшего возраста, в сравнении со зрелым, показатели КЖ были снижены по большинству шкал опросника MOS SF-36 (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 %, $p < 0,05$; РЭ – на 20,71 %, $p < 0,05$) при более выраженном снижении показателей КЖ опросника SGRQ (выше шкала «Симптомы» – на 28,07 %, $p < 0,05$; «Активность» – на 51,32 %, $p < 0,001$; «Суммарный балл» – на 28,44 %, $p < 0,01$). Возраст является значимым фактором, определяющим клинико-функциональные особенности течения ХОБЛ в период ремиссии и выраженность снижения КЖ больных.

После озонотерапии (I-я, II-я, III-я подгруппы) у больных ХОБЛ отмечено значимое улучшение показателей КЖ по большинству шкал общего опросника MOS SF-36, характеризующих физический и психосоциальный статус: у больных зрелого возраста – ФА, ОЗ, СА, ПЗ, ЖС (I-я подгруппа); ФА, ОЗ, ЖС (II-я подгруппа); ФА, ОЗ, СА, ПЗ (III-я подгруппа); у больных старшего возраста – ФА, ОЗ, РЭ, СА, ПЗ, ЖС (I-я); ФА, ОЗ, СА, ПЗ, ЖС (II-я подгруппа); ФА, ОЗ, РЭ, СА, ПЗ (III-я подгруппа). В I-й подгруппе изменилось большее число шкал, характеризующих психосоциальный статус больных старшего (РЭ, СА, ПЗ, ЖС) и зрелого возраста (СА, ПЗ, ЖС) в отличие от II-й и III-й подгрупп ($p < 0,05$).

Положительная динамика параметров респираторной анкеты госпиталя Святого Георгия SGRQ после проведения озонотерапии (I-я, II-я, III-я подгруппы) указывала на снижение степени выраженности субъективной реакции на болезнь и ее влияния на состояние здоровья (снижение «Суммарного балла») при позитивной динамике шкал «Симптомы» и «Активность» в группах больных зрелого и старшего возраста; шкалы «Влияние» – в I-й подгруппе больных зрелого возраста и во II-й, III-й подгруппах больных старшего возраста ($p < 0,05$).

КЖ больных ХОБЛ зрелого и старшего возраста при озонотерапии с использованием различных режимов дозирования медицинского озона

опросник		реж. доз.	зрелый возраст (n=44)		старший возраст (n=42)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Шкалы опросника MOS SF-36	ФА	I	66,33±3,56	78,33±2,95*	55,66±4,13	64,33±4,57*
		II	66,53±3,59	74,61±3,81*	51,81±1,93	61,36±3,69*
		III	60,38±4,98	71,15±4,42*	46,54±1,18	58,08±4,47*
	РФ	I	60,00±3,27	65,27±3,33	65,00±4,75	68,33±2,95
		II	63,66±3,59	67,31±3,33	38,64±5,18	45,45±7,39
		III	65,38±3,51	71,20±2,60	40,38±6,03	44,23±5,76
	РЭ	I	75,50±3,94	76,14±6,15	66,68±5,61	77,78±6,21*
		II	76,88±4,45	79,45±4,69	60,60±4,02	63,64±5,39
		III	77,73±4,04	84,54±4,80	53,91±4,63	64,18±7,93*
	СА	I	71,66±5,38	83,33±3,15*	53,33±5,78	65,00±3,27*
		II	67,30±3,33	71,15±2,60	65,90±6,76	77,27±6,26*
		III	57,70±4,14	67,30±3,33*	43,30±3,04	51,9±3,12*
	Б	I	72,66±6,13	75,60±5,74	68,00±4,68	69,86±3,99
		II	82,00±3,46	88,00±3,74	63,63±6,13	68,54±6,12
		III	81,23±6,19	88,86±5,23	64,31±4,49	69,23±4,60
	ПЗ	I	50,93±4,26	62,67±2,83*	50,67±4,34	63,73±2,90*
		II	62,77±3,30	61,23±3,15	53,45±5,03	61,45±3,81*
		III	55,69±4,49	66,46±0,56*	45,54±4,33	53,23±4,60*
	ЖС	I	56,66±8,18	68,00±8,00*	51,00±8,07	64,00±9,03*
		II	55,00±8,66	67,69±8,63*	60,45±9,54	71,36±10,00*
		III	57,92±8,13	62,69±8,52	60,76±10,54	66,92±10,35
	ОЗ	I	59,46±3,38	68,6±1,81*	40,60±3,32	52,00±1,89*
		II	60,84±3,23	69,38±1,77*	37,90±2,41	51,54±2,28*
		III	54,92±3,14	64,15±2,44*	53,38±1,95	61,84±2,32*
Шкалы опросника SGRQ	Симптомы	I	35,83±5,84	27,00±3,95*	43,37±5,60	33,49±4,50*
		II	38,06±5,30	26,38±4,13*	41,65±5,28	36,08±3,33*
		III	29,87±5,11	25,27±4,92*	47,57±6,02	35,22±3,47**
	Влияние	I	31,76±1,02	26,45±1,38*	34,22±1,61	30,10±1,39*
		II	32,34±1,28	29,15±1,24	31,54±1,92	27,78±1,78*
		III	30,07±1,36	28,91±1,13	34,14±2,77	32,07±2,84
	Активность	I	28,04±2,75	19,99±3,21*	57,45±4,70	44,47±5,43*
		II	33,37±2,11	21,09±3,55*	38,81±3,36	34,49±3,21*
		III	35,28±2,19	30,66±2,41*	46,10±5,28	40,69±6,85*
	Суммарный балл	I	32,17±1,72	24,74±1,99*	43,59±1,36	34,39±1,96*
		II	34,89±1,20	27,37±0,80*	37,51±2,03	31,93±1,44*
		III	33,19±1,21	29,49±1,48*	44,30±3,28	38,01±3,30*

Примечание: ФА – физическая активность; РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; СА – социальная активность; Б – объем субъективных болевых ощущений; ПЗ – психическое здоровье; ЖС – жизнеспособность; ОЗ – общее здоровье; * – $p < 0,05$ – статистическая значимость показателей до и после лечения в группе; n – число обследованных в группе.

Число физиологических АР у больных зрелого возраста увеличилось после озонотерапии 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 %); старшего возраста – возросло в I-й (с 68,7 % до 81,2 %), не изменилось – во II-й, уменьшилось – в III-й подгруппе (с 78,5 % до 64,2 %). Из физиологических АР возросло число РПА в I-й подгруппе старшего ($\chi^2=3,81$, $p=0,05$) и в I-й ($\chi^2=5,3$, $p=0,02$), II-й ($\chi^2=3,81$, $p=0,05$), III-й ($\chi^2=5,6$, $p=0,01$) подгруппах зрелого возраста. Число патологических АР у зрелых больных уменьшилось в I-й (с 18,7 % до 6,2 %) и во II-й подгруппах (с 21,4 % до 14,2 %), в III-й – возросло (с 14,2 % до 35,7 %); у больных старшего возраста в I-й подгруппе – патологических АР не выявлено, во II-й – не изменилось (33,3 %), в III-й – возросло (на 14,28 %) при увеличении числа реакций ПА ($\chi^2=4,2$, $p=0,04$). Неудовлетворительное значительно сниженное состояние процессов адаптации было характерно для большинства больных до проведения озонотерапии, после – для единичных лиц при увеличении числа физиологических АР, сочетающихся с высоким и средним уровнем реактивности в I-й, II-й, III-й подгруппах зрелого (на 50 %, 57,2 %, 28,5 %) и старшего возраста (62,5 %, 41,6 %, 35,7 %), свидетельствующих о хорошем и удовлетворительном состоянии адаптации.

Высокая эффективность озонотерапии (I-я, II-я, III-я подгруппы) подтверждалась преобладанием оценок «значительное улучшение» и «улучшение» результатов лечения в зрелом (84 %) и старшем (71,3 %) возрасте больных; эффективность лечения была выше в I-й подгруппе ($p<0,05$). Ухудшения состояния больных не выявлено (табл. 17).

Таблица 17

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)
значит. 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)*
незнач. 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: *– $p<0,05$ – статистическая значимость показателей между группами; данные представлены в виде абс. числа / (%); n – число обследованных в группе.

Терапевтическая эффективность озонотерапии заключалась в улучшении клинико-функциональных параметров заболевания и уменьшении влияния симптоматики ХОБЛ на жизнь пациентов, повышении КЖ, развитии прогностически благоприятных АР с уменьшением напряженности лейкоцитарной формулы, что свидетельствовало о стимуляции общей неспецифической резистентности организма, наиболее выраженной при применении низкой концентрации медицинского озона.

**Режим дозирования и длительность курса биоокислительной терапии
для коррекции нарушений иммунорезистентности
у больных старшего возраста**

В результате экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* обоснован режим дозирования и длительность курса биоокислительной терапии для коррекции нарушений иммунорезистентности у больных старшего возраста. Пациентам с ХОБЛ рекомендовано проведение 8 процедур озонотерапии с интервалом в 1 день при концентрации озона в озono-кислородной газовой смеси 600 мкг/л в виде внутривенных инфузий 200,0 мл ОФР (скорость 8–10 мл/мин), длительностью процедуры 20–25 мин.; 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. Режим дозирования был выбран на основе минимальной выраженности окислительного и генотоксического повреждающего действия низкой концентрации медицинского озона. Благодаря мягкой активации защитных систем организма посредством низкодозных, кратковременных окислительных повреждений адаптивного характера, соответствующих компенсаторным возможностям стареющего организма, снижается вероятность развития неблагоприятных реакций стареющего организма. 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. 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 динамикой процессов ПОЛ–АОЗ и уровня маркера 8–ОНдГ, оцениваемой в условиях *in vivo*. Кратность введения ОФР через день переносится больными старшего возраста лучше, чем ежедневные внутривенные введения, что установлено в собственных исследованиях опытным путем. Применение озонотерапии сопровождалось позитивной динамикой клинико-функциональных параметров заболевания, уменьшением влияния симптоматики ХОБЛ на жизнь пациентов, улучшении КЖ при повышении неспецифической резистентности организма. Благодаря применению низкой концентрации, снижению скорости введения ОФР и увеличению длительности процедур первой половины курса, обеспечивается повышение безопасности и эффективности лечения больных ХОБЛ старшего возраста. Концептуальная модель биоокислительной регуляции хронического воспаления графически представлена в виде схемы на рисунке 10.

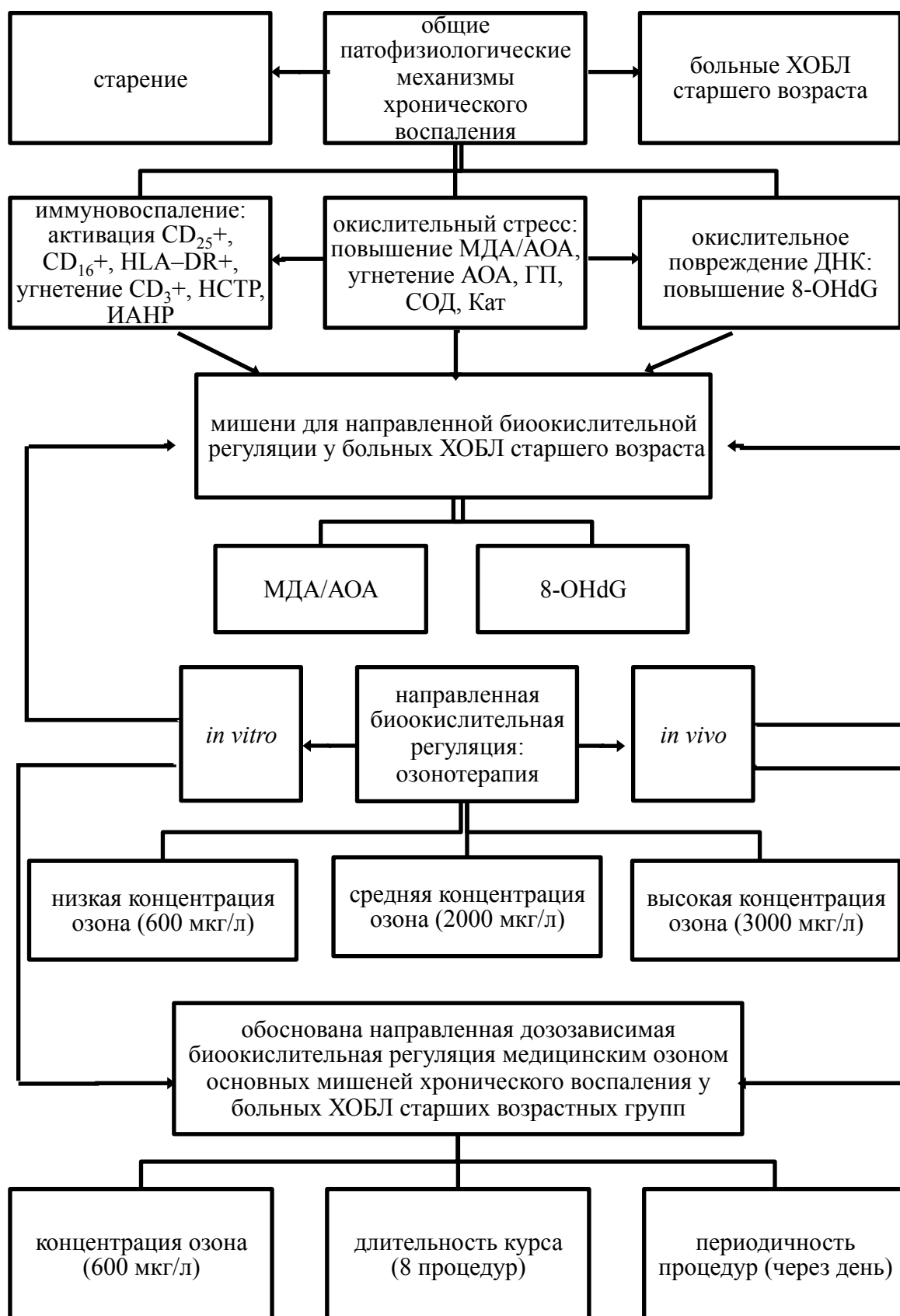


Рис. 10 Концептуальная схема биоокислительной регуляции хронического воспаления

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 CD_3^+ лимфоцитов, увеличение уровня лимфоцитов с маркерами активации CD_{25}^+ и HLA-DR+ и угнетение резервных параметров системы неспецифической резистентности (НСТР, ИАНР). С возрастом условно здоровых и больных ХОБЛ установлено дополнительное изменения ряда параметров (снижение активности Кат и увеличение числа CD_{16}^+ 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 (CD_4^+/CD_8^+ , ИАНР, ФАН) у здоровых лиц старшего возраста и взаимосвязи между параметрами системы ПОЛ (МДА) и клеточного иммунитета (CD_{25}^+) 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 пролонгированным 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 озono–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 ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монографии

1. Иванов, Е.М. Озонотерапия в гериатрии / Е.М. Иванов, О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев. – Владивосток: Изд–во ДВГУ, 2006. – 256 с.
2. 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.

Статьи, опубликованные в научных журналах, рекомендованных ВАК

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. Иммунологическая реактивность у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Е.М. Иванов, П.В. Борщев // Вестник НГУ. – 2012. – № 4. – С. 133–138.
 10. 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.
 11. Кытикова, О.Ю. Функциональные взаимоотношения систем гомеостаза в условиях патологии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 5. – С. 211–212.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. Description of the Immune System of Residents of the Russian Far East During Physiological Aging / T.A. Gvozdenko, O.Yu. Kytikova, T.I. Vitkina, P.V. Borshchyov // *Advances in Gerontology*. – 2012. – Vol. 2, N 4. – pp. 319–322 (published in *Uspekhi Gerontologii*, 2012. – Vol. 25, N 1. – pp. 68–71).
21. Kytikova, O.Yu. Oxidative DNA Damage in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Older Patients / O.Yu. Kytikova, T.A. Gvozdenko, T.I. Vitkina // *Advances in Gerontology*. – 2017. – Vol. 7, N 2. – pp. 163–165 (published in *Uspekhi Gerontologii*, 2016. – Vol. 29, N 5. – pp. 784–787).

Статьи, опубликованные в научных журналах, книгах и сборниках

22. 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.
23. Гвозденко, Т.А. Оценка физиологического уровня процессов перекисидации 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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. – Хабаровск. – 2013. – С. 119–123.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Кытикова, О.Ю. Открытые вопросы сложности дозирования медицинского озона / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // *Научный альманах*. – 2015. – № 8 (10). – С. 962–964.
42. 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. – 2015. – № 8–1. – С. 118–120.
43. 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.
44. 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 «Научно–исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины». – Новосибирск. – 2015. – С. 145–146.
45. 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.
46. 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.
47. 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 междунар. научн.–практич. конф. – Тамбов. – 2015. – Ч. 3. – С. 37–39.

48. 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 междунар. научн.–практич. конф. в 2 ч. Стерлитамак: РИЦ АМИ. – 2015. – Ч. 2. – С. 62–64.
49. 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 междунар. научн.–практич. конф. в 2 ч. Стерлитамак: РИЦ АМИ. – 2015. – Ч. 2. – С. 60–62.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
 59. 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.
 60. Кытикова, О.Ю. Озонотерапия как метод пульмореабилитации / О.Ю. Кытикова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2017. – № 2–4. – С. 63–65.
 61. 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.
 62. Кытикова, О.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких и ожирение / О.Ю. Кытикова // Научный альманах. – 2017. – № 2-3 (28). – С. 355–356.
 63. 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.
 64. 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.
 65. Кытикова, О.Ю. Регуляторный механизм действия озонотерапии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // научное и образовательное пространство: перспективы развития: сб. статей IV междунар. науч.-практич. конф. – 2017. – С. 51–52.
 66. Кытикова, О.Ю. Озонотерапия в пульмонологии / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // научное и образовательное пространство: перспективы развития: сб. статей IV междунар. науч.-практич. конф. – 2017. – С. 49–51.
 67. 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 междунар. науч.-практич. конф. Стерлитамак. – 2017. – С. 38–39.
 68. 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.
 69. Kytikova, O.Y. Ozone therapy efficiency on the stage of medical rehabilitation of patients with chronic obstructive lung disease / O.Y. Kytikova, T.A. Gvozdenko // Medicus. – 2015. – N 5 (15). – P. 59–62.

Пособия, медицинские технологии, патенты, руководства

70. 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.
71. 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.
72. Озонотерапия – технология здоровья и долголетия. Практическое руководство / О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев. – Владивосток. – 2016. – 10 с.
73. Озонотерапия при заболеваниях органов дыхания. Пособие для врачей / О.Ю. Кытикова, Е.Е. Минеева, А.Д. Новгородцев. – Владивосток, 2015. – 29 с.
74. 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 ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ (RU); опубл. 2016.
75. 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 ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ (RU); опубл. 2016.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АР	Адаптационные реакции
АОА	Антиокислительная активность
АОЗ	Антиоксидантная защита
ГЛ	Глутатион восстановленный
ГП	Глутатионпероксидаза
ГР	Глутатионредуктаза
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗФ	Завершенность фагоцитоза
ИАН	Индекс активации нейтрофилов
ИАНР	Резерв индекса активации нейтрофилов
К	Коэффициент патогенности ЦИК
Кат	Каталаза
КЖ	Качество жизни
МДА	Малоновый диальдегид
НСТ	Нитросиний тетразолий
НСТР	Резерв НСТ
ОФР	Озонированный физиологический раствор
ПОЛ	Переокисное окисление липидов
С ₃ /С ₄	ЦИК крупных/мелких размеров
САТ–тест	Оценочный тест ХОБЛ
СОД	Супероксиддисмутаза
ССQ	Опросник контроля ХОБЛ
ФАН	Фагоцитарная активность нейтрофилов

ФР	Фагоцитарный резерв
ФЧ	Фагоцитарное число
ФЧР	Фагоцитарного числа резерв
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХНВЗ	Хронические неспецифические воспалительные заболевания
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
CD	Кластер дифференцировки
Ig	Иммуноглобулин
MOS SF-36	Краткий медицинский опросник
mMRC	Шкала одышки
SGRQ	Респираторный опросник госпиталя Святого Георгия
8-OHdG	8-гидрокси-дезоксигуанозин