

Перетягин Петр Владимирович

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОЗОНОМ В НОРМЕ И
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖОГОВОМ ШОКЕ**

1.5.5 – физиология человека и животных

*Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук*

Нижний Новгород
2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

**Научный
руководитель:**

Соловьева Анна Геннадьевна

доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии и биотехнологии Института биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского

**Официальные
оппоненты:**

Гайнутдинов Халил Латыпович, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Нейромодуляция» Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Власова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

**Ведущая
организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»

Защита состоится “26” декабря 2024г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 24.2.340.06 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» по адресу: 603950, г.Нижний Новгород, пр.Гагарина, д.23, корп.2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке ННГУ им. Н.И. Лобачевского и на сайте: <https://diss.unn.ru/files/2024/1495/diss-Peretyagin-1495.pdf>

Автореферат разослан “__” _____ 2024г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Черкасова Елена Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Актуализация исследований, посвящённых изучению роли и значения активных форм кислорода (АФК) в свободнорадикальных процессах, открывающимся возможностям целенаправленного использования их экзогенных форм для коррекции различных патологических состояний, свидетельствует о новых появляющихся перспективах в разработке технологий адаптации к гипоксии (Масленников и др., 2012; Пожилова и др., 2015; Zhang et al., 2020; Epelle et al., 2023).

Гипоксические и ишемические нарушения при различных заболеваниях играют важную роль. При этом дисбаланс окислительно-восстановительных систем, сопутствующий гипоксии, проявляется, прежде всего, в виде окислительного стресса (ОС), основным выражением которого является избыточное накопление в организме прооксидантов и снижение возможностей антиоксидантных резервов (Тюзиков, Калинин, 2017; Pisoschi, Pop, 2015).

Одним из патологических процессов, при котором показано участие АФК, является ожоговая болезнь, в клинической картине которой наряду с травматическим повреждением огромное значение играют проявления воспалительно-иммунных нарушений, сдвиги метаболизма, сепсис, гипоксические нарушения, последствия ишемии и реперфузии тканей, нарушения со стороны жизненно-важных органов и систем организма (Гольдзон, Долгих, 2011).

В связи с ведущей ролью нервной системы в жизнедеятельности организма, изучение её состояния при ожоговой травме является актуальным (Хушкадамов, Девонаев, 2009). Кроме того, из-за широкой распространенности ожогового травматизма, высокой инвалидизации и смертности больных представляется важным изучение вопросов оперативной оценки состояния вегетативной нервной системы, значительная часть структур которой находятся в зоне кровоснабжения вертебрально-базилярного сосудистого бассейна. К числу наиболее перспективных подходов в решении данной задачи следует отнести изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР), содержащей сведения об автоматии сердца как о локальном свойстве конкретных возбудимых структур и отражающей характер процессов, происходящих в системе управления синусового узла (Баевский и др., 1984; Бабунц и др., 2011; Субботина и др., 2015).

В качестве экзогенного источника АФК может выступать кислородно-озоновая смесь, получаемая с помощью озонаторов, поскольку озон относится к радикалообразующим молекулам (Zhang et al., 2020; Epelle et al., 2023). Подтверждением этому являются исследования, показавшие, что при разложении озона в озонированном физиологическом растворе образуется только перекись водорода очень низкой концентрации (порядка 0,0004%) (Перетягин, 1991) и отсутствует возникновение токсичных гипохлоритов или хлоратов.

Основой для широкого применения озона является его способность вызывать окисление биомолекул непосредственно и посредством свободнорадикальных реакций (Diracoglu, 2016; Pinto-Almazan et al., 2018; Tricarico, Travagli, 2021). Озон и его производные имеют множество лечебных применений, каждое из которых характеризуется специфическими биологическими и молекулярными аспектами. Однако, молекулярные механизмы действия и молекулярные мишени озонированного физиологического раствора до конца не изучены.

Цель исследования: изучить функционально-метаболические особенности организма в условиях воздействия озоном в норме и при экспериментальном ожоговом шоке.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности функционирования микроциркуляторного русла, вариабельности сердечного ритма, окислительного и энергетического метаболизма в условиях длительного применения озонированного физиологического раствора в эксперименте.

2. Исследовать системные реакции организма экспериментальных животных, выраженность оксидативного стресса в крови и сердце в раннем периоде ожоговой болезни.

3. Оценить показатели микроциркуляции, вариабельности сердечного ритма, параметры оксидативного статуса и энергетического метаболизма крови и миокарда при ожоговом шоке под влиянием инфузий озонированного физиологического раствора в эксперименте.

Научная новизна. Впервые показан дозозависимый эффект воздействия озона на функционально-метаболические параметры организма при длительном его применении. Впервые в условиях хронического эксперимента установлено, что низкая концентрация озона (0,6 мг/л O_3) в озонированном физиологическом растворе обладала антиоксидантным действием, высокие концентрации O_3 в нем (2мг/л O_3 и 8мг/л O_3) имели прооксидантные свойства, вызывали вегетативное расстройство, приводили к снижению активности парасимпатического отдела ВНС, лактатацидозу и гипергликемии, нарушению метаболизма и микрогемоциркуляции.

Впервые проведено комплексное изучение микроциркуляции, ВСР, окислительного и энергетического метаболизма и выявлена взаимосвязь их параметров на модели комбинированной термической травмы (КТТ). Впервые изучены функционально-биохимические механизмы развития ожогового шока, заключающиеся в угнетении микроциркуляции, развитии гиперсимпатикотонии и окислительного стресса, возникновении эндотоксемии, ацидоза, гипергликемии, гипоксии тканей при КТТ на 1, 3 сутки после ее получения.

Впервые выявлены эффекты воздействия озонированного физиологического раствора при КТТ на показатели микроциркуляции, ВСР, окислительного и энергетического метаболизма: стресс-лимитирующий, гомеостатический, вазомоторный, энергостимулирующий, антигипоксический, гипогликемический, антиоксидантный и детоксикационный.

Теоретическая и практическая значимость работы. Диссертационное исследование носит фундаментально-прикладной характер с перспективным практическим выходом. Полученные данные углубляют представления о функционально-метаболических особенностях организма в период ожогового шока и возможности использования АФК для коррекции нарушений состояния микроциркуляции, вегетативных расстройств и ОС в ранний период после КТТ. Полученные в ходе работы результаты практически значимы в плане разработки инновационных лечебных технологий, включающих терапию АФК и используемых при многих патологических состояниях, сопровождающихся нарушением микроциркуляции, развитием ОС и энергодефицита.

По результатам исследования внедрены способы лечения остаточных длительно существующих ожоговых ран (патент на изобретение № 2790779), оценки уровня окислительного стресса у пациентов с ожогами (патент на изобретение № 2798309). Разработанные устройства для обеспечения регенерации повреждений кожных покровов в эксперименте (патент на полезную модель № 167633), для насыщения крови газами (патент на полезную модель № 167710) и для экспериментального моделирования термической травмы кожи (патент на полезную модель № 179126) нашли применение в экспериментальной биологии и медицине.

Впервые получен комплекс функционально-биохимических данных, характеризующих состояние микроциркуляции, ВСР, окислительный и энергетический метаболизм при ожоговом шоке в 1, 3 сутки: угнетение микроциркуляции, гиперсимпатикотония, окислительный стресс, эндотоксемия, ацидоз, гипергликемия, гипоксия тканей. Установлена статистически значимая ($p < 0,05$) взаимосвязь между показателями микроциркуляции, ВСР и параметрами окислительного и энергетического метаболизма, необходимыми для мониторинга эффективного лечения КТТ и определена вероятность их участия в формировании сердечной недостаточности. Материалы диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую работу и учебный процесс кафедр ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Положения, выносимые на защиту:

1. Состояние системы микроциркуляции, ВСР, окислительного и энергетического метаболизма и взаимосвязи их параметров определяют развитие модельной комбинированной термической травмы в ранний период.
2. Выраженность изменений микроциркуляции, вариабельности сердечного ритма, окислительного и энергетического метаболизма организма зависит от дозы активных форм кислорода.
3. Применение озонированного физиологического раствора в ранний период комбинированной термической травмы имеет выраженные функционально-метаболические закономерности и позволяет повысить адаптационные возможности организма путем восстановления периферического кровообращения, нормализации ряда показателей микроциркуляции, нивелирования вегетативных расстройств, увеличения энергетического потенциала на клеточном уровне, снижения концентрации лактата и глюкозы, ликвидации окислительного стресса за счет повышения активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, альдегиддегидрогеназы (АлДГ) и уменьшения свободнорадикального окисления (СРО) и концентрации малонового диальдегида (МДА).

Апробация работы. Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на V Азиатско-Европейской и VI Украинско-Русской научно-практической конференции с международным участием «Озон в биологии и медицине» (Одесса, 2012), IX, X, XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Озон, активные формы кислорода, оксид азота и высокоинтенсивные физические факторы в биологии и медицине» (Н.Новгород, 2013, 2016, 2018), XV Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь

и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2014), III Всероссийской научно-практической конференции «Реабилитация и профилактика – 2015 (в медицине и психологии)» (Москва, 2015), VI Азиатско-Европейской научно-практической конференции «Озон и другие медицинские газы в биологии и терапии» (Крым, 2016), VI Всероссийской с международным участием школы-конференции «Физиология кровообращения» (Москва, 2016), VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE» (Нижний Новгород, 2020), XXVII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021» (Санкт-Петербург, 2021), XVII международной научной конференции «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2022» (Севастополь, 2022), 76-й Всероссийской школе-конференции молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление» (Н. Новгород, 2023).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из которых 11 статей – в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Получено 2 патента на изобретение и 3 патента на полезную модель.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 161 странице машинописного текста; состоит из введения, 3 глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения; заключения, выводов, и списка литературы. Текст диссертации содержит 16 таблиц и 49 рисунков. Библиографический указатель включает 257 источника, из которых 139 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Настоящая научная работа является экспериментальным, рандомизированным и контролируемым исследованием. Протоколы опытов с участием животных одобрены и утверждены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №6 от 11.09.2012).

Работа проведена на 110 белых крысах – самцах линии Wistar массой 180-250 г., полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (г. Москва). Содержание животных осуществлялось согласно «Методическим рекомендациям по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» (РД-АПК 3.10.07.02-09). Условия работы с животными соответствовали правилам Европейской Конвенции ET/S 129, 1986 и директивам 86/609 ES, Приказу Минздрава России № 199н от 01.04.16 «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Перед экспериментом крыс выдерживали в карантине 14 суток на стандартном пищевом и водном рационах при естественном освещении и температуре воздуха 18-22°C. Ко времени проведения исследования все животные были здоровыми, без изменений аппетита, поведения, режима сна и бодрствования.

Исследование включало три этапа (табл. 1). На I этапе: 1) осуществляли выбор безопасной и эффективной дозы озона для дальнейшей терапии ожога, 2) исследовали дозозависимый эффект вводимого O₃ в физиологическом растворе при хроническом его применении. Продолжительность I этапа составила 30 су-

ток, в течение которых ежедневно животным 1-ой опытной группы внутрибрюшинно вводили 1 мл раствора 0,9% NaCl, с насыщающей концентрацией O₃ в нем 3000 мкг/л от озонатора «Медозонс-Систем». Для животных 2-ой опытной группы насыщающая концентрация O₃ составляла 10000 мкг/л; 3-ей группы – 40000 мкг/л. В растворах NaCl растворяется только 1/5 часть O₃, содержавшегося в газовой фазе, поэтому коэффициент растворимости O₃ для данных растворов составляет 0,2 (Зимин Ю.С., 2006). Следовательно, при принятых условиях эксперимента применение насыщающей концентрации озона 3000 мкг/л в озонированном физиологическом растворе соответствует 0,6 мг/л, а 10000 мкг/л и 40000 мкг/л – 2 и 8 мг/л, соответственно. В контроле 1 вводили раствора 0,9% NaCl, в контроле 2 – физиологический раствор, насыщенный кислородом (pO₂ раствора = 300 мм рт.ст.). Через 30 суток животных выводили из эксперимента путем декапитации под наркозом («Золетил 100» (60 мг/кг) и «Ксила» (6 мг/кг)).

Таблица 1

Объём и дизайн экспериментального исследования

Этапы	Группы	Условия эксперимента	Методы исследования	Объект / Биологический материал	Сутки	Кол-во крыс
I	Контроль	Интактные крысы	Микроциттуляция, ВСП, спектральный анализ ВСП	Организм	1	10
			СРО, ОАА, глюкоза, лактат, МДА, СОД, каталаза, ЛДГ, АлДГ	Кровь (плазма, эритроциты)		
			СРО, ОАА, МДА, СОД, каталаза, ЛДГ, АлДГ	Гомогенат сердца		
	Контроль 1	1 мл NaCl в/бр	Микроциттуляция, ВСП, спектральный анализ ВСП, СРО, ОАА, глюкоза, лактат, МДА, СОД, каталаза, ЛДГ, АлДГ	Организм, кровь (плазма, эритроциты)	30	10
	Контроль 2	1 мл NaCl с O ₂ в/бр				10
	Опыт 1	1 мл NaCl с 0,6 мг/л O ₃ в/бр				10
	Опыт 2	1 мл NaCl с 2 мг/л O ₃ в/бр				10
	Опыт 3	1 мл NaCl с 8 мг/л O ₃ в/бр				10
II	Опыт	КТТ	Микроциттуляция, ВСП, спектральный анализ ВСП, СРО, ОАА, глюкоза, лактат, МДА, СОД, каталаза, ЛДГ, АлДГ	Организм, кровь (плазма, эритроциты), гомогенат сердца	1, 3	10
III	Контроль	КТТ + 1 мл NaCl в/бр	Микроциттуляция, ВСП, спектральный анализ ВСП, СРО, ОАА, глюкоза, лактат, МДА, СОД, каталаза, ЛДГ, АлДГ	Организм, кровь (плазма, эритроциты), гомогенат сердца	1, 3	10
	Опыт	КТТ + 1 мл NaCl с 0,6 мг/л O ₃ в/бр				30

На II этапе исследования проводили моделирование комбинированной термической травмы по методике А.В. Воробьева и др. (2010). Для этого под комбинированным наркозом («Золетил 100» и «Ксила») крысам сначала нанесли контактный термический ожог на площади 20% поверхности тела с помощью специально разработанного устройства (Перетягин и др., 2018). Для нанесения термоингаляционной травмы на дно камеры – изолятора устанавливали чашку Петри с сухим горючим материалом (опилки). После розжига опилок животных выдерживали в камере 15 секунд. Площадь поверхности кожи рассчитывали по формуле, предложенной М. Лее в 1929 г (Кочетыгов, 1964).

На III этапе работы в опытной группе животным с КТТ спустя 1 час после поражения внутрибрюшинно вводили 1 мл NaCl с 0,6 мг/л O₃. В контрольной группе животным с КТТ внутрибрюшинно вводили 1 мл физиологического раствора. Животные выводились из эксперимента на 3 сутки после травмы путем

декапитации под наркозом («Золетил 100» и «Ксила»).

В работе использовали следующие методы: исследование вариабельности сердечной деятельности (Баевский, 1979; Смирнов и др., 1999; Chyzh, 2015); оценка состояния микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (Крупаткин, 2003; Крупаткин, Сидоров, 2005; 2013); биохемилюминесцентный анализ ($\text{tg } 2\alpha$ – общая антиоксидантная активность (ОАА); S – светосумма хемилюминесценции за 30 с., отражающая способность биологического объекта к СРО) (Кузьмина и др., 1983); оценка концентрации МДА (Mihara et al., 1980); определение активности СОД (Сирота, 1999; 2016); каталазы (Сибгатуллина и др., 2011); АлДГ (Кершенгольц, Серкина, 1981); лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с использованием в качестве субстрата молочной и пировиноградной кислоты (Кочетов, 1980); спектрофотометрический двухволновый метод количественного определения белков (Kalb, Bernlohr, 1977); концентрацию глюкозы и лактата определяли на автоматическом анализаторе глюкозы и лактата Super GL Ambulance (Dr. Muller, Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, «Statistica 6.0» (Statsoft Inc., USA), рассчитывалась средняя арифметическая величина показателей и среднее квадратичное отклонение. Для проверки гипотезы о соответствии распределения полученных вариантов нормальному распределению применяли критерий Шапиро-Уилка. Значимость различий между показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента. При расчете t-критерия Стьюдента применяли поправку Бонферрони (Гланц, 1999). Статистически значимыми считались различия между группами при $p < 0,05$. Для анализа сопряженных биохимических показателей рассчитывали коэффициент корреляции (r) Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование длительного применения озонированного физиологического раствора на функционально-метаболические параметры организма

В работе показано, что введение озона в физиологическом растворе в концентрации 0,6 мг/л Оз на протяжении 30 суток сопровождалось ростом микрокровотока на 39% ($p=0,003$) (табл. 2). Большие концентрации Оз вызвали дозозависимое снижение показателя микроциркуляции (ПМ). Эффективность микроциркуляции при концентрациях озона 0,6 мг/л и 2 мг/л поддерживалась снижением шунтирования крови на периферии значимо меньше 1. При воздействии 8 мг/л Оз показатель шунтирования (ПШ) возрос на 26% и стал больше 1. Поскольку кровь циркулирует в сосудистой системе, мишенью действия Оз выступает гликокаликс эндотелия, который чувствителен к окислительному и воспалительному повреждению (Travagli, Iorio, 2023).

В контроле 2 по сравнению с показателями 1 контроля возросли: ИН в 3,3 раза ($p < 0,001$), ИВР в 3,6 раза ($p < 0,001$), амплитуда моды – на 77% ($p < 0,001$), свидетельствуя об усилении симпатической активности вегетативной нервной системы (ВНС), вариационный размах – на 79% ($p=0,011$), RMSSD – на 15% ($p=0,027$), SDNN – на 33% ($p=0,019$). Озон в концентрации 0,6 мг/л вызвал учащение сердцебиений у крыс на 46% ($p=0,012$), снижение Моды на 25% ($p=0,029$) по сравнению с показателями интактных крыс, но по сравнению с параметрами

2 контрольной группы RMSSD был ниже в 8,2 раза ($p<0,001$), вариационный размах уменьшился в 5 раз ($p<0,001$), CV снизился в 3,3 раза ($p<0,001$) (табл. 3).

Таблица 2

Состояние микроциркуляции при длительном воздействии озонированного физиологического раствора

	ПМ, перф.ед.	Э, у.е.	Н, у.е.	М, у.е.	Д, у.е.	С, у.е.	ПШ, перф.ед.
Интактные крысы	9,45±0,85	12,93±1,15	9,15±0,86	8,37±0,81	5,80±0,49	3,33±0,27	1,14±0,08
Контроль 1	9,51±0,87	12,79±1,02	9,07±0,85	8,49±0,73	6,07±0,61	3,42±0,33	1,05±0,09
Контроль 2	7,22±0,59 #*	9,73±0,82 #*	4,81±0,42 #*	5,43±0,45 #*	4,52±0,38 #*	2,53±0,19 #*	0,92±0,08 #
Опыт 1 (0,6мг/л O ₃)	10,89±0,92 Δ	6,41±0,52 #*Δ	6,82±0,58 #*Δ	9,74±0,88 Δ	6,11±0,56 Δ	4,89±0,42 #*Δ	0,63±0,05 #*Δ
Опыт 2 (2 мг/л O ₃)	9,31±0,64 Δ	8,43±0,32 #*Δ&	7,13±0,64 #*Δ	7,13±0,67 Δ&	7,53±0,48 #*Δ&	6,93±0,65 #*Δ&	0,91±0,08 #&
Опыт 3 (8 мг/л O ₃)	5,42±0,39 #*Δ& ω	24,01±2,15 #*Δ&ω	5,35±0,18 #*&ω	3,92±0,35 #*Δ&ω	2,39±0,21 #*Δ&ω	1,51±0,12 #*Δ& ω	1,32±0,11 *Δ&ω

Примечание для таблиц 2-5: # - различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами ($p<0,05$); * - различия статистически значимы по сравнению с контролем 1 ($p<0,05$); Δ - различия статистически значимы по сравнению с контролем 2 ($p<0,05$); & - различия статистически значимы по сравнению с опытом 1 ($p<0,05$); ω - различия статистически значимы по сравнению с опытом 2 ($p<0,05$).

Таблица 3

Временной анализ ВСР при длительном воздействии озонированного физиологического раствора

Показатель ВСР	Интактные крысы	Контроль 1	Контроль 2	Опыт 1 (0,6мг/л O ₃)	Опыт 2 (2 мг/л O ₃)	Опыт 3 (8 мг/л O ₃)
ЧСС, уд./мин	228,31 ±21,55	234,73 ±14,94	235,11 ±21,34	334,42 ±30,11#*Δ	275,35 ±10,23#*Δ&	271,62 ±9,05#*Δ&
Мода, с	0,24 ±0,02	0,24 ±0,02	0,27 ±0,03	0,18 ±0,02#*Δ	0,22 ±0,02Δ	0,23 ±0,02
АМо, %	31,22 ±2,85	32,31 ±4,02	57,11 ±5,23#*	33,55 ±3,01Δ	46,94 ±1,26#*Δ&	39,81 ±1,62#*Δ&ω
Вариационный размах, с	0,15 ±0,01	0,14 ±0,01	0,25 ±0,02#*	0,05 ±0,00#*Δ	0,05 ±0,00#*Δ	0,04 ±0,00#*Δ
ПАПР, у.е.	130,08 ±16,43	134,63 ±17,11	211,52 ±34,89#*	186,39 ±17,38#*	213,36 ±8,22#*	173,09 ±6,14#*ω
RMSSD, мс	35,71 ±1,19	33,49 ±0,41	38,64 ±2,52*	4,69 ±0,43#*Δ	4,33 ±0,39#*Δ	3,37 ±0,31#*Δ&ω
ИН, у.е.	381,82 ±34,63	390,41 ±26,69	1295,01 ±117,22#*	2176,18 ±198,21#*Δ	5470,11 ±497,85#*Δ&	3569,12 ±324,78#*Δ&ω
SDNN, с	26,13 ±2,41	24,83 ±0,44	33,02 ±3,11#*	8,07 ±0,73#*Δ	3,47 ±0,31#*Δ&	3,81 ±0,34#*Δ&
ИБР, у.е.	215,71 ±19,58	231,42 ±12,01	834,13 ±76,48#*	787,18 ±71,51#*	2260,23 ±205,63#*Δ&	1542,09 ±140,22#*Δ&ω
ВПР, у.е.	51,12 ±4,59	53,62 ±16,93	10,61 ±0,96#*	168,14 ±15,28#*Δ	350,95 ±31,87#*Δ&	251,25 ±23,12#*Δ&ω
CV, %	13,71 ±0,24	13,24 ±0,22	14,59 ±1,02*	4,39 ±0,39#*Δ	1,49 ±0,13#*Δ&	1,68 ±0,15#*Δ&
pNN5, мс	17,31 ±1,59	16,93 ±0,45	14,72 ±0,33#*	2,14 ±0,19#*Δ	3,91 ±0,35#*Δ&	6,28 ±0,57#*Δ&ω

После длительного воздействия озоном в концентрациях 2 мг/л и 8 мг/л относительно параметров интактных крыс ЧСС была выше на 21% ($p=0,034$) и 19% ($p=0,018$); АМо возросла на 50% ($p=0,004$) и 28% ($p=0,017$), во 2 опытной

группе (2 мг/л O_3) возросли ИН, ИВР, ВПР в 14 раз ($p<0,001$), в 11 раз ($p<0,001$), в 7 раз ($p<0,001$) соответственно (табл. 3).

По сравнению с показателями интактных крыс озон в концентрации 0,6мг/л вызвал снижение ТР в 8 раз ($p<0,001$), LF – на 25% ($p=0,011$), HF – в 7,5 раза ($p<0,001$), VLF – в 6 раз ($p<0,001$) и рост LF/HF в 5,6 раза ($p<0,001$); у животных 2 опытной группы 2мг/л озона вызвало уменьшение ТР в 7,5 раза ($p<0,001$), LF – на 26% ($p=0,030$), HF – в 6 раз ($p<0,001$), VLF – в 17,5 раза ($p<0,001$) и рост LF/HF в 5 раз ($p<0,001$); 8мг/л озона привело к снижению ТР в 6,5 раза ($p<0,001$), LF – на 22% ($p=0,017$), HF – в 6 раз ($p<0,001$), VLF – в 7 раз ($p<0,001$) и повышению LF/HF в 5 раз ($p<0,001$) (табл. 4).

Таблица 4

**Спектральный анализ ВСР при длительном воздействии
озонированного физиологического раствора**

Показатель ВСР	Интактные крысы	Контроль 1	Контроль 2	Опыт 1 (0,6мг/л O_3)	Опыт 2 (2 мг/л O_3)	Опыт 3 (8 мг/л O_3)
ТР, мс ²	25,92±2,31	24,79±0,42	4,94±0,44#*	3,35±0,29#*Δ	3,45±0,31#*Δ	4,01±0,16#*Δ&ω
LF, мс ²	6,21±0,56	5,72±0,11	2,09±0,18#*	4,66±0,02#*Δ	4,62±0,03#*Δ	4,86±0,07#*Δ&ω
HF, мс ²	17,62±1,59	17,24±0,29	2,67±0,24#*	2,35±0,21#*	2,81±0,15#*&	2,85±0,25#*&
VLF, мс ²	2,11±0,19	1,98± 0,03	0,17±0,01#*	0,35±0,03#*Δ	0,12±0,01#*&	0,29±0,03#*Δω
LF/HF, отн.ед.	0,35±0,02	0,33±0,01	0,78±0,07#*	1,98±0,02#*Δ	1,64±0,03#*Δ&	1,71±0,03#*Δ&

По данным биохемилюминесценции показано отсутствие статистически значимых изменений показателя S в плазме крыс 2 контрольной и 1 опытной групп. Длительное применение озона в концентрациях 2 мг/л и 8 мг/л активировало СРО в плазме на 28% ($p=0,034$) и 33% ($p=0,027$) соответственно (рис. 1).

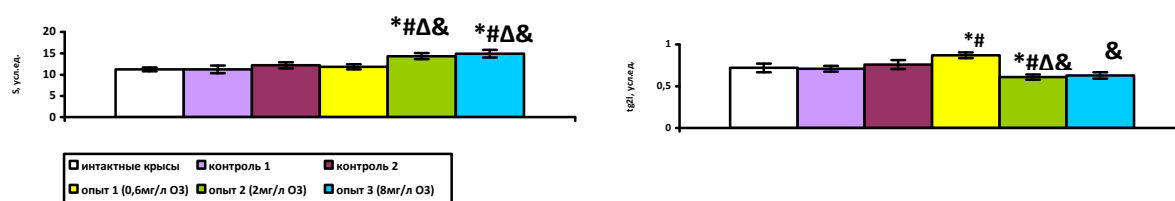


Рис. 1. Показатели биохемилюминограммы (S (усл.ед), tg2α (усл.ед.)) в плазме крови при длительном воздействии озонированного физиологического раствора

Примечание для рисунков 1-5: # - различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами ($p<0,05$); * - различия статистически значимы по сравнению с контролем 1 ($p<0,05$); Δ - различия статистически значимы по сравнению с контролем 2 ($p<0,05$); & - различия статистически значимы по сравнению с опытом 1 ($p<0,05$); ω - различия статистически значимы по сравнению с опытом 2 ($p<0,05$).

Оценка уровня вторичного продукта липопероксидации – МДА показала рост его концентрации в плазме крыс 2 контрольной, 2 и 3 опытных групп на 49% ($p=0,015$), 46% ($p=0,023$) и 82% ($p=0,009$) соответственно по сравнению с показателями контроля 1 (рис. 2), что, вероятно, можно объяснить способностью озона модифицировать окислительные молекулярные мишени, встроенные в фосфолипиды, и окислять циркулирующие микровезикулы – переносчики биологически активных молекул (Simonetti et al., 2019; Travagli, Iorio, 2023).

Показатель tg2α в плазме активировался у крыс 1 опытной группы на 23% ($p=0,011$), но уменьшился у животных 2 и 3 опытных групп на 14% ($p=0,037$) и 11% ($p=0,062$) (рис. 1). По сравнению с показателями крыс 1 контроля в 1 и 2 опытных группах выявлена активация СОД (на 17% ($p=0,032$) и 16% ($p=0,044$))

и каталазы (на 40% ($p=0,013$) и 18% ($p=0,033$)), под влиянием 8мг/л O_3 активность каталазы уменьшилась на 19% ($p=0,031$) (рис. 3).

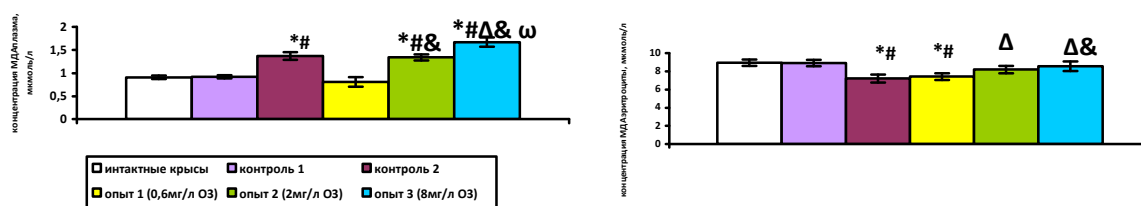


Рис. 2. Концентрация малонового диальдегида (мкмоль/л) в плазме и эритроцитах при длительном воздействии озонированного физиологического раствора

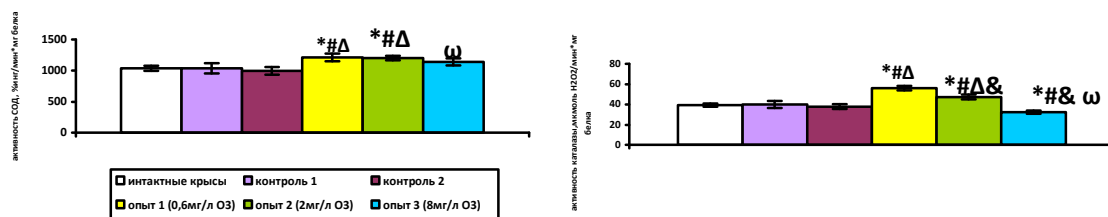


Рис. 3. Активность супероксиддисмутазы (%инг./мин×мг белка) и каталазы (мкмоль H_2O_2 /мин×мг белка) в эритроцитах крови при длительном воздействии озонированного физиологического раствора

Исследование активности фермента биотрансформации АлДГ в условиях длительного применения АФК показало рост фермента в 1 опытной группе по сравнению с показателем интактных крыс (на 30% ($p=0,027$)). Высокие концентрации O_3 ингибировали активность АлДГ (рис. 4).

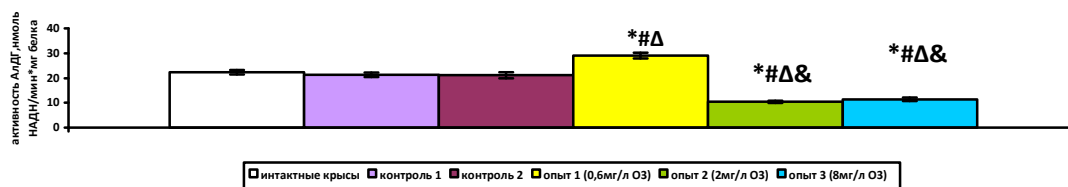


Рис. 4. Активность альдегиддегидрогеназы (нмоль НАДН/мин×мг белка) в эритроцитах крови при длительном воздействии озонированного физиологического раствора

Длительное воздействие 0,6 мг/л и 2 мг/л O_3 активировало ЛДГ, 8,0 мг/л O_3 – ингибировало. Расчет коэффициента баланса энергетических реакций (КБЭР) выявил его снижение у животных в опыте 2 на 11% ($p<0,05$), в опыте 3 – в 7 раз ($p<0,05$) по сравнению с показателем крыс в контроле 1 (табл. 5), говоря о сильном нарушении энергетического метаболизма и росте лактата.

Таблица 5

Коэффициент баланса энергетических реакций в крови крыс при длительном воздействии озонированного физиологического раствора

Условия эксперимента	КБЭР
Интактные крысы	6,04±0,25
Контроль 1	6,04±0,18
Контроль 2	5,36±0,11*#
Опыт 1 (0,6 мг/л O_3)	5,69±0,09Δ
Опыт 2 (2 мг/л O_3)	5,39±0,23*#
Опыт 3 (8 мг/л O_3)	0,86±0,03*#Δ&ω

Длительное применение 0,6 мг/л O_3 вызвало рост лактата в эритроцитах и плазме на 32% ($p<0,05$) и 15% ($p>0,05$), свидетельствуя о неэффективности аэробного окисления и росте в крови уровня глюкозы. Концентрация лактата увеличилась в плазме и эритроцитах под воздействием 2,0 мг/л O_3 на 18% ($p<0,05$) и 35% ($p<0,01$), при 8,0 мг/л O_3 – на 27% ($p<0,05$) и в 3 раза ($p<0,05$) соответственно по сравнению с показателями животных контроля 1 (рис. 5).

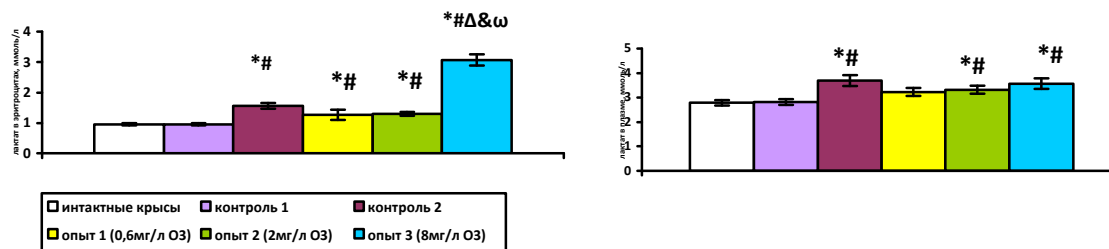


Рис. 5. Концентрация лактата (ммоль/л) в эритроцитах и плазме крови при длительном воздействии озонированного физиологического раствора

В таблице 6 представлено выявленное дозозависимое действие O_3 в условиях хронического воздействия озонированного физиологического раствора.

Таблица 6

Дозозависимое действие O_3 на клетки и ткани в условиях хронического системного воздействия озонированного физиологического раствора

Концентрация O_3	Активация	Ингибирование
0,6 мг/л	- ↑ СОД, каталазы, АлДГ, ОАА - лактатацидоз в эритроцитах - ↑ перекисной резистентности мембран эритроцитов (↓ Sэр, ↓ МДАэр) - ↑С, ЧСС, ИН, ИВР, ВПР, ПАПР, LF/HF	- ↓Э, Н, ПШ - ↓Мода - ↓Вариационный размах - ↓RMSSD, SDNN, CV, pNN5 - ↓TP, LF, HF, VLF
2 мг/л	- лактатацидоз (↑ молочной кислоты в плазме и эритроцитах) - гиперкликемия (↑ глюкозы в плазме и эритроцитах) - ↑ Спл, МДАпл, СОД, каталазы - ↑Д, С - ↑ЧСС, АМо, ИН, ИВР, ВПР, ПАПР; ↑LF/HF	- деэнергизация клетки (↓ КБЭР) - ↓ ОАА, Sэр - ↓ детоксикационной функции (↓ АлДГ) - ↓ПШ, Э, Н - ↓Вариационный размах, RMSSD, SDNN, - ↓ CV, pNN5, TP, LF, HF, VLF
8 мг/л	- лактатацидоз (↑ молочной кислоты в плазме и эритроцитах) - гиперкликемия (↑ глюкозы в плазме и эритроцитах) - ↑ Спл, МДАпл - ↑Э, ПШ - ↑ЧСС, АМо, ИН, ИВР, ВПР, ПАПР - ↑LF/HF	- деэнергизация клетки (↓ КБЭР) - ↓ ОАА, активности каталазы - ↓ Sэр - ↓ АлДГ - ↓ПМ, Н, М, Д, С - ↓Вариационный размах - ↓RMSSD, SDNN, CV, pNN5 - ↓TP, LF, HF, VLF

Особенности развития ожоговой болезни в раннем периоде после нанесения комбинированной термической травмы

Через 1 сутки после КТТ ПМ снизился на 46% ($p=0,026$) (табл. 7). В ответ компенсаторно возросла активность эндотелиальных (на 7% ($p=0,173$)), нейрогенных (на 17% ($p=0,092$)), миогенных влияний (на 39% ($p=0,024$)), а также – дыхательной (на 47% ($p<0,001$)) и пульсовой волны (на 53% ($p=0,007$)) и ПШ был меньше 1,0, отчасти компенсируя дефицит пиального кровотока. К 3 суткам после КТТ ПМ уменьшился в 3 раза ($p<0,001$) несмотря на повышенную активность регуляторных систем по сравнению с показателями интактных крыс: эндотелиальный фактор – на 6% ($p=0,312$), нейрогенный – на 39% ($p=0,016$), мио-

генный – на 64% ($p=0,008$), дыхательная волна – в 2 раза ($p<0,001$), пульсовая волна – на 23% ($p=0,015$) и снижение ПШ на 18% ($p=0,027$)).

Таблица 7

Состояние микроциркуляции при термической травме в условиях применения озонированного физиологического раствора

	ПМ, перф.ед.	Э, у.е.	Н, у.е.	М, у.е.	Д, у.е.	С, у.е.	ПШ, перф.ед.
Интактные крысы	9,45±0,85	12,93±1,15	9,15±0,86	8,37±0,81	5,80±0,49	3,33±0,27	1,14±0,08
КТТ, 1 сутки	5,06±0,42*	13,81±1,26	10,74±0,87	11,63±1,05*	8,51±0,69*	5,11±0,37*	0,91±0,07*
КТТ, 3 сутки	2,75±0,25 *Δ	13,65±1,24	12,73±1,15 *	13,71±0,25 * Δ	13,16±1,07 * Δ	4,08±0,35 * Δ	0,93±0,07 *
Контроль 1 (КТТ+физ.р-р; 1 сутки)	6,33±0,51* Δ	12,63±1,09	14,68±1,34* Δ	14,66±1,34* Δ	9,14±0,32 *	7,66±0,85 *Δ	0,92±0,08*
Контроль 2 (КТТ+физ.р-р; 3 сутки)	5,81±0,26* #	13,89±1,34	13,09±1,19* Δ	11,04±1,01* # ω	11,99±1,08 * Δ ω	6,32±0,78 *#	1,84±0,16* Δ #ω
Опыт 1 (КТТ, О ₃ ; 1 сутки)	7,31±0,39 * Δ ω	12,85±1,07	9,83±0,59 ω	10,72±0,83 * ω	7,93±0,91 *	3,97±0,15 * Δ ω	1,02±0,07
Опыт 2 (КТТ, О ₃ ; 3 сутки)	8,75±0,43# Δ ω μ&	12,06±0,91	8,52±0,55 Δ # ω μ&	9,41±0,68 Δ # ω	7,55±0,35 *# ω μ	3,93±0,08 * Δ ω μ	0,99±0,08μ

Примечание к таблицам 7-9: * - различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами ($p<0,05$); Δ - различия статистически значимы по сравнению с КТТ 1 сутки ($p<0,05$); # - различия статистически значимы по сравнению с КТТ 3 сутки ($p<0,05$); ω - различия статистически значимы по сравнению с контролем 1 ($p<0,05$); μ - различия статистически значимы по сравнению с контролем 2 ($p<0,05$); & - различия статистически значимы по сравнению с опытом 1 ($p<0,05$).

При анализе вариационной пульсометрии на 1 сутки после КТТ отмечено увеличение сердечного ритма, АМо, ИВР, ПАПР, ИН на 67% ($p=0,022$), 40% ($p=0,013$), в 10 раз ($p<0,001$), в 2 раза ($p<0,001$), в 18 раз ($p<0,001$), снижение Моды на 33% ($p=0,015$), вариационного размаха в 5 раз ($p<0,001$), SDNN в 10 раз ($p<0,001$) и RMSSD – в 16 раз ($p=0,001$). К 3 суткам после ожога наблюдалась нормализация ЧСС, Моды, АМо, вариационного размаха и повышение ПАПР, ИН, ИВР, ВПР на 40% ($p=0,012$), в 2 раза ($p<0,001$), на 50% ($p=0,016$), 36% ($p=0,009$) по сравнению с параметрами интактных крыс (табл. 8).

Снижение тонуса парасимпатической нервной системы при ожоговом шоке, возможно, обусловлено изменениями периферической нервной системы и вегетативных центров в виде дистрофии и некроза, возникновением дефибриллизации, вакуолизации, пикноза, липоидоза нервных клеток в различных отделах ЦНС (Хушкадамов, Девонаев, 2009).

Показатель S увеличился на 1 сутки после КТТ в плазме на 13% ($p=0,041$), в эритроцитах – на 69% ($p=0,001$) и на 3 сутки в плазме – на 15% ($p=0,023$), в эритроцитах – на 63% ($p=0,001$) (рис. 6), что может быть обусловлено активацией липолиза, торможением липогенеза, разобщением всех звеньев липидного обмена в период ожогового шока (Соловьева, 2020).

Рост СРО в первые трое суток после КТТ сопровождался ингибированием антиоксидантной защиты крови, что привело к ОС и явилось одним из ключевых звеньев ожоговой болезни: удельная активность СОД уменьшилась на 1 сутки на 30% ($p=0,001$) и на 3 сутки – в 2,2 раза ($p<0,001$), активность каталазы на 1 и 3 сутки после КТТ – на 51% ($p=0,013$) и 50% ($p=0,005$) (рис. 7).

СРО при КТТ взаимосвязано с гипоксией и обменом лактата, который может использоваться для синтеза глюкозы в цикле Кори. При КТТ выявлен рост уровня глюкозы в плазме (на 1 сутки – на 39% ($p=0,022$), на 3 сутки – на 67% ($p=0,001$)) и эритроцитах (на 1 сутки – в 2,2 раза ($p<0,001$), на 3 сутки – в 2,2 раза ($p<0,001$)) (рис. 8), свидетельствуя об интенсификации глюконеогенеза.

Рост лактата при КТТ вызван ингибированием ЛДГ: для ЛДГпр активность уменьшилась на 1 сутки в 2,9 раза ($p<0,001$), на 3 сутки – в 2,6 раза ($p<0,001$), для ЛДГобр – на 1 сутки на 43% ($p=0,012$), на 3 сутки – на 41% ($p=0,003$) (рис. 9).

Таблица 8

Временной анализ ВСР при термической травме в условиях применения озонированного физиологического раствора

Показатель ВСР	Ин- тактные крысы	КТТ, 1 сутки	КТТ, 3 сутки	Контроль 1 (КТТ+физ. р-р; 1 су- тки)	Контроль 2 (КТТ+физ.р- р; 3 сутки)	Опыт 1 (КТТ, 0,6мг/л О ₃ ; 1 сутки)	Опыт 2 (КТТ, 0,6мг/л О ₃ ; 3 сутки)
ЧСС, уд.мин	228,31 ±21,55	382,16 ±34,75*	245,43 ±22,31Δ	449,34 ±39,27*	471,28 ±31,15*Δ #	303,15 ±27,53*Δω	201,82 ±18,3Δ μ&
Мода, с	0,24 ±0,02	0,16 ±0,01*	0,20 ±0,02Δ	0,18 ±0,01*	0,20 ±0,02Δ	0,20 ±0,02Δ	0,25 ±0,02 Δμω&
АМо, %	31,22 ±2,85	43,55 ±3,78*	36,41 ±2,39Δ	49,71 ±2,08*	42,83 ±3,27*#	40,85 ±1,63*ω	34,26 ±1,31Δω&
Вариаци- онный раз- мах, с	0,15 ±0,01	0,03 ±0,00*	0,18 ±0,01Δ	0,02 ±0,00*	0,20 ±0,01*Δω	0,09 ±0,00*Δω	0,16 ±0,00#Δωμ&
ПАПР, у.е.	130,08 ±16,43	272,19 ±25,68*	182,05 ±9,16*Δ	276,16 ±34,95*	214,15 ±26,78*	204,25 ±18,06*Δω	137,04 ±12,15Δ#ωμ&
RMSSD,мс	35,71 ±3,19	2,21 ±0,19*	9,54 ±0,86*Δ	4,88 ±0,65*Δ	13,42±1,75 *Δ#ω	15,61 ±1,48*Δω	27,22±1,36 *Δ#ω μ&
ИН, у.е.	381,82 ±34,63	7002,09 ±636,27*	863,41 ±78,39*Δ	6598,11 ±75,89*	1015,78 ±62,54*Δ ω	3290,42 ±199,63*Δω	557,45 ±38,64*Δω #μ&
SDNN,с	26,13 ±2,41	2,65 ±0,23*	6,44 ±0,59*Δ	5,33 ±0,49*Δ	9,83±0,67 *Δ#ω	11,97 ±0,53*Δω	19,62 ±0,41*Δ#ωμ&
ИБР, у.е.	215,71 ±19,58	2144,59 ±195,37*	322,47 ±29,35*Δ	1150,27 ±106,88*Δ	624,93 ±41,38*Δ #ω	1005,43 ±67,21*Δω	274,21 ±18,53*Δμ&
ВПР, у.е.	51,12 ±4,59	485,91 ±44,13*	69,69 ±6,35*Δ	458,37 ±42,64*	197,34 ±11,65*Δ#ω	184,25 ±16,33*Δω	58,55 ±6,92Δωμ&
CV, %	13,71 ±1,24	1,67 ±0,14*	36,07 ±3,37*Δ	3,22 ±0,19*Δ	24,41 ±0,35*Δ#ω	7,92 ±0,26*Δω	14,66 ±0,58Δ#ωμ&
pNN5, мс	17,31 ±1,59	1,21 ±0,02*	3,22 ±0,29*Δ	6,05 ±0,23*Δ	8,34 ±0,61*Δ#ω	8,22 ±0,47*Δω	13,44±0,59 *Δω#μ&

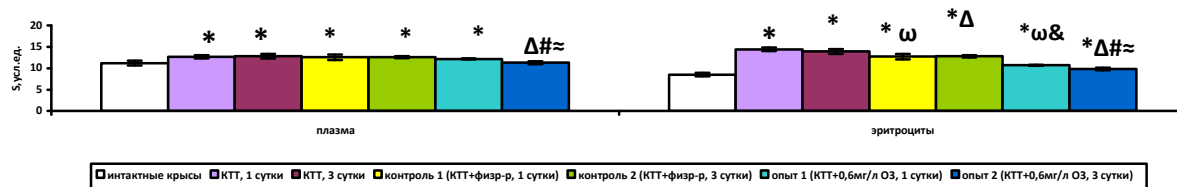


Рис. 6. Показатель S (усл.ед) в крови при термической травме в условиях применения озонированного физиологического раствора

Примечание к рисункам 6-12: * - различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами ($p<0,05$); Δ - различия статистически значимы по сравнению с 3 сутками КТТ ($p<0,05$); # - различия статистически значимы по сравнению с контролем 3 сутки ($p<0,05$), ω – различия статистически значимы по сравнению с 1 сутками КТТ ($p<0,05$); & - различия статистически значимы по сравнению с контролем 1 сутки ($p<0,05$); ≈ - различия статистически значимы по сравнению с опытом 1 ($p<0,05$).

При вычислении интегрального показателя, КБЭР, характеризующего динамику метаболизма, установлено его снижение в эритроцитах на 1 и 3 сутки КТТ в 2,8 ($p<0,001$) и 2,1 ($p<0,001$) раза соответственно (табл. 9).

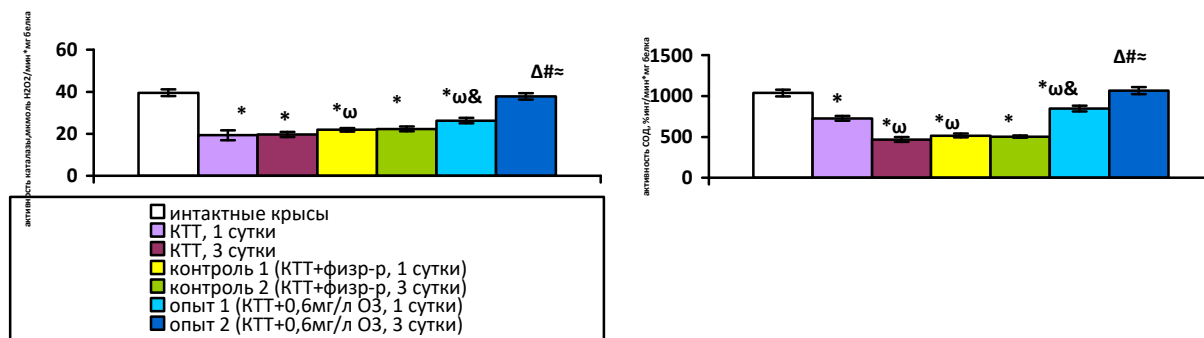


Рис. 7. Активность каталазы ($\text{мкмоль } H_2O_2/\text{мин} \times \text{мг белка}$) и супероксиддисмутаза (%инг./мин*мг белка) в эритроцитах крови при термической травме в условиях применения озонированного физиологического раствора

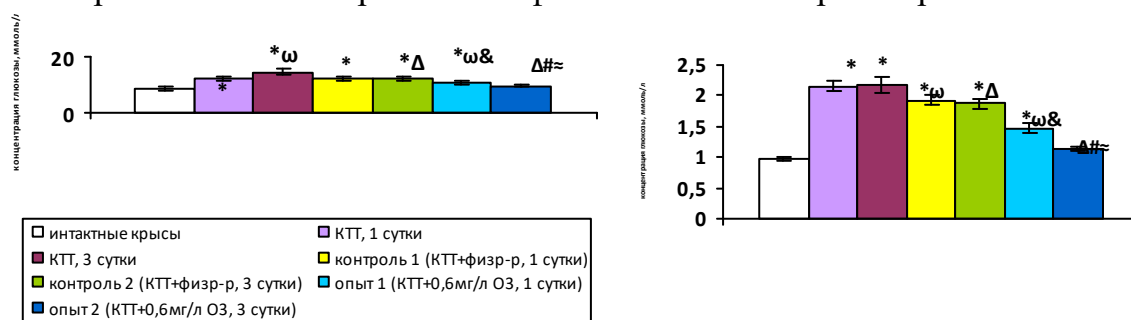


Рис. 8. Концентрация глюкозы (ммоль/л) в плазме и эритроцитах крови при термической травме в условиях применения озонированного физиологического раствора

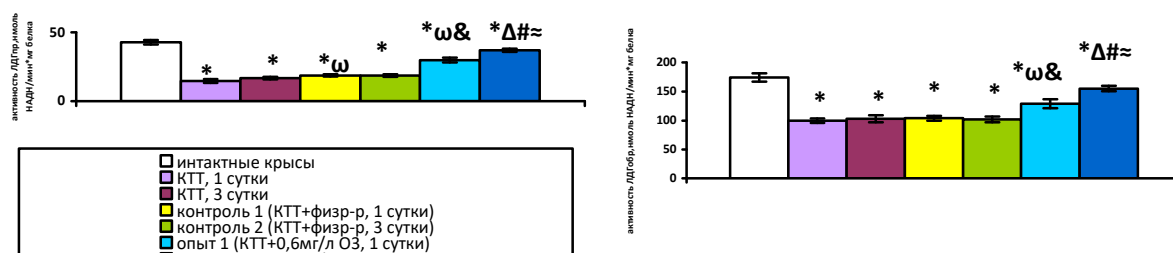


Рис. 9. Активность лактатдегидрогеназы в прямой и обратной реакции (нмоль НАДН/мин*мг белка) в эритроцитах крови при термической травме в условиях применения озонированного физиологического раствора

Исследование воздействия оксидативного стресса на метаболизм сердца при экспериментальной термической травме

В клинике ожогов сердечно-сосудистая недостаточность диагностируется у 40,1% пострадавших и проявляется тахикардией, нестабильной гемодинамикой с тенденцией к гипотонии, нарушениями ритма сердечной деятельности (Соловьева, 2020). В патогенезе изменений сердечной мышцы при ожоге одну из ключевых ролей отводят росту АФК (Свириева, 2008).

В гомогенате сердца на 1 сутки после КТТ показатель S увеличился на 78% ($p=0,012$), концентрация МДА возросла в 2,2 раза ($p<0,001$) (рис. 10). На 3

сутки после травмы отмечен рост показателя S на 72% ($p=0,006$), уровня МДА – в 2,3 раза ($p<0,001$) по сравнению с показателями интактных крыс.

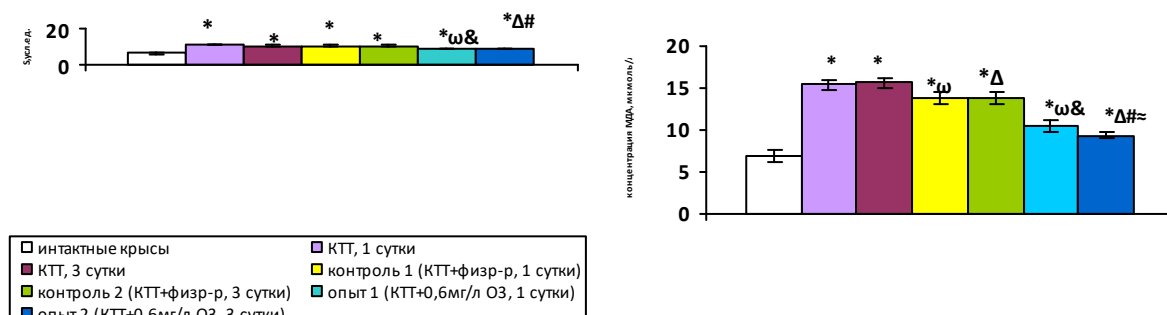


Рис. 10. Показатели СРО (показатель S (усл.ед), концентрация малонового диальдегида (мкмоль/л)) в сердце при термической травме в условиях применения озонированного физиологического раствора

На 1 сутки после КТТ удельная активность каталазы и СОД уменьшилась на 38% ($p=0,007$) и 24% ($p=0,036$), на 3 сутки – на 34% ($p=0,005$) и 27% ($p=0,018$) соответственно (рис. 11).

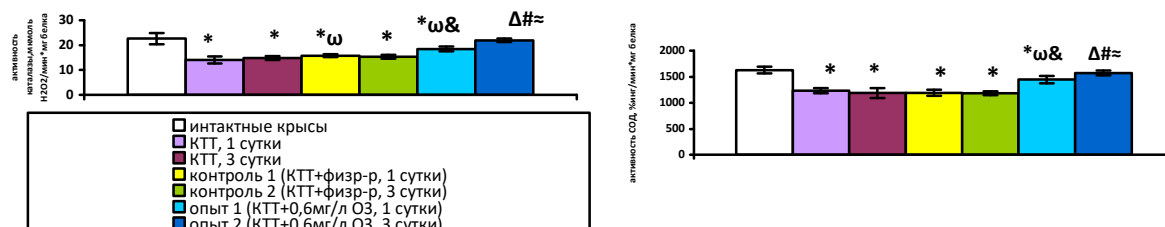


Рис. 11. Активность каталазы (мкмольН₂О₂/минхмг белка) и супероксид-дисмутазы (%инг./минхмг белка) в сердце при термической травме в условиях применения озонированного физиологического раствора

Полученные результаты свидетельствуют о том, что КТТ вызывает рост процессов пероксидации наряду с кровью также в ткани сердца крыс.

В гомогенате сердца по сравнению с показателями интактных крыс КБЭР снизился на 1 и 3 сутки после КТТ на 30% ($p=0,017$) и 29% ($p=0,021$) раза соответственно (табл. 9).

Таблица 9

Коэффициент баланса энергетических реакций в крови и сердце крыс с КТТ в условиях применения озонированного физиологического раствора

Объект исследования	Условия эксперимента	КБЭР
Кровь	Интактные крысы	6,04±0,25
	КТТ, 1 сутки	2,16±0,09*
	КТТ, 3 сутки	2,88±0,11*Δ
	Контроль 1 (КТТ+физ.р-р, 1 сутки)	3,24±0,08*Δ
	Контроль 2 (КТТ+физ.р-р, 3 сутки)	3,32±0,12*#
	Опыт 1 (КТТ+0,6 мг/л О ₃ , 1 сутки)	5,32±0,14*Δ ω
	Опыт 2 (КТТ+0,6 мг/л О ₃ , 3 сутки)	5,67±0,31# μ
Гомогенат сердца	Интактные крысы	63,19±2,03
	КТТ, 1 сутки	43,99±1,23*
	КТТ, 3 сутки	45,02±2,01*
	Контроль 1 (КТТ+физ.р-р, 1 сутки)	40,76±1,11*
	Контроль 2 (КТТ+физ.р-р, 3 сутки)	41,32±1,97*
	Опыт 1 (КТТ+0,6 мг/л О ₃ , 1 сутки)	55,97±1,28*Δ ω
	Опыт 2 (КТТ+0,6 мг/л О ₃ , 3 сутки)	63,74±3,06# μ &

Изучение влияния озонированного физиологического раствора на гемодинамические показатели, окислительный и энергетический метаболизм при комбинированной термической травме

Полученные результаты показали рост ПМ на 1 сутки под влиянием 0,6 мг/л O_3 на 44% ($p=0,028$) за счет снижения миогенного (на 8% ($p=0,931$)), дыхательного (на 7% ($p=1,056$)) и сердечного (на 22% ($p=0,016$)) факторов регуляции по сравнению с показателями крыс с КТТ без лечения. На 1 сутки после воздействия озона при КТТ эндотелиальный и нейрогенный факторы регуляции микрокровоотока, ПШ были в пределах нормы. Введение озонированного физиологического раствора при КТТ на 3 сутки вызвало нормализацию ПМ, ПШ, активных факторов регуляции микрокровоотока (Э, Н и М) (табл. 7).

Временной анализ ВСР при ожоге в условиях применения озонированного физиологического раствора на 1 сутки выявил статистически значимые различия всех исследуемых показателей, кроме Моды, по сравнению с показателями интактных крыс: показатели ЧСС, ПАПР, ИН, ИВР, ВПР, АМо остались выше на 33% ($p=0,017$), на 57% ($p=0,006$), в 8,6 раза ($p<0,001$), в 4,7 раза ($p<0,001$), в 3,6 раза ($p<0,001$), на 31% ($p=0,027$) соответственно, а показатели вариационного размаха, RMSSD, SDNN, CV, pNN5 были ниже на 40% ($p=0,008$), в 2 раза ($p<0,001$), в 2 раза ($p<0,001$), на 42% ($p=0,016$), в 2 раза ($p<0,001$) соответственно, подтверждая наличие умеренной тахикардии и преобладание симпатических влияний. На 3 сутки КТТ O_3 вызвал нормализацию ряда показателей временного анализа ВСР: ЧСС, Мода, АМо, вариационный размах, ПАПР, ВПР, CV (табл. 8).

Под влиянием озонированного физиологического раствора происходило снижение интенсивности СРО в крови крыс с КТТ на 3 сутки после травмы с нормализацией S в плазме крови и концентрации МДА – в эритроцитах (рис. 6).

В гомогенате сердца под влиянием O_3 при КТТ отмечено на 1 сутки снижение S на 19% ($p=0,031$), МДА – на 32% ($p=0,024$), на 3 сутки уменьшение S на 18% ($p=0,024$), МДА – на 40% ($p=0,013$) по сравнению с показателями крыс с КТТ без лечения на соответствующие сутки (рис. 10).

Выявлено нормализующее влияние озонированного физиологического раствора при КТТ (3 сутки) на антиоксидантную систему крови и сердца крыс. По сравнению с показателями крыс с КТТ без лечения под влиянием O_3 на 3 сутки после КТТ отмечен рост активности каталазы и СОД в эритроцитах на 92% ($p<0,001$), в 2,3 раза ($p<0,001$) (рис. 7), в гомогенате сердца – на 48% ($p=0,003$), СОД – на 32% ($p=0,016$) (рис. 11).

Введение озонированного физиологического раствора при КТТ на 3 сутки после травмы нормализовало уровень глюкозы в плазме и эритроцитах крови (рис. 8). Под влиянием 0,6 мг/л O_3 активность ЛДГпр и ЛДГобр в эритроцитах возросла на 1 сутки после ожога в 2 раза ($p<0,001$) и на 29% ($p=0,015$), на 3 сутки – в 2,2 раза ($p<0,001$) и на 51% ($p=0,006$) по сравнению с показателями крыс с КТТ без лечения на соответствующие сутки (рис. 9). КБЭР нормализовался в эритроцитах крови и гомогенате сердца на 3 сутки после КТТ под влиянием O_3 и повысился в эритроцитах крови – в 2 раза ($p<0,001$), в гомогенате сердца – на 42% ($p=0,019$) по сравнению с показателями крыс с КТТ без лечения (табл. 9).

Результаты корреляционного анализа между показателями микроциркуляции, ВСР и биохимическими параметрами при КТТ и в условиях воздействия озонированного физиологического раствора

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязей между исследуемыми функциональными и биохимическими показателями у крыс с КТТ. Установленные взаимосвязи между параметрами ВСР и микроциркуляции на 1 сутки после КТТ зависели от окислительного и энергетического метаболизма органов и тканей, на что указывало наличие корреляции между ПМ и S в плазме ($r=-0,745$, $p=0,005$), ПМ и каталазой эритроцитов ($r=0,803$, $p=0,010$), ПМ и АлДГ эритроцитов ($r=0,667$, $p=0,029$), фактором М и лактатом в плазме ($r=0,732$, $p=0,034$) и эритроцитах ($r=0,814$, $p=0,027$), между показателями ВСР (ИН, ИВР, CV, TP, ЧСС) и показателями окислительного (МДА, S, АлДГ) и энергетического метаболизма (лактат) крови. Наличие взаимосвязи между CV и лактатом ($r=0,832$, $p=0,012$), ЧСС и лактатом ($r=0,772$, $p=0,025$) свидетельствовало о зависимости показателей ВСР от гипоксии, при которой в клетках активируется анаэробный гликолиз, накапливается лактат, вызывая повреждение клеточных мембран с инициацией ПОЛ (Костина и др., 2012).

В сердце на 1 сутки после КТТ обнаружена обратная корреляция фактора С от активности СОД ($r=-0,763$, $p=0,026$) и ЛДГпр ($r=-0,902$, $p=0,003$), то есть взаимосвязь микроциркуляции в сердечной ткани от гипоксии и ОС.

На 3 сутки после ожога также выявлена взаимосвязь между показателями ВСР и микроциркуляции (положительная корреляция между вариационным размахом и ПМ ($r=0,918$, $p=0,004$), LF и ПШ ($r=0,753$, $p=0,031$), ВПР и М ($r=0,920$, $p=0,003$), ИН и С ($r=0,836$, $p=0,010$), ИВР и Д ($r=0,825$, $p=0,017$), но отрицательная корреляция между TP и М ($r=-0,774$, $p=0,018$)), зависящая от нарушений окислительного и энергетического метаболизма в крови и сердце крыс.

При воздействии озонированного физиологического раствора на 1 сутки после КТТ выявлено наличие прямой корреляции между ПМ и вариационным размахом ($r=0,936$, $p=0,002$), фактором Д и ИВР ($r=0,972$, $p=0,004$), между показателями микроциркуляции (ПМ, фактором С), ВСР (ПАПР, ИН, ИВР) и показателями окислительного (МДА, S, АлДГ) и энергетического метаболизма (ЛДГпр) крови и сердца, а также обратной корреляции между ПМ и ИН ($r=-0,845$, $p=0,013$), фактором М и SDNN ($r=-0,891$, $p=0,008$), ПМ и S плазмы ($r=-0,807$, $p=0,005$), ПМ и лактатом в эритроцитах ($r=-0,953$, $p=0,001$), ВПР и СОД в эритроцитах ($r=-0,926$, $p=0,001$), TP и АлДГ в эритроцитах ($r=-0,776$, $p=0,005$).

Корреляционный анализ в условиях воздействия O_3 на 3 сутки после КТТ выявил положительную связь между ИН и фактором С ($r=0,865$, $p=0,013$), ИВР и фактором Д ($r=0,976$, $p=0,002$), ИН и S эритроцитов ($r=0,748$, $p=0,018$), ИВР и МДА плазмы ($r=0,868$, $p=0,019$), RMSSD и АлДГ эритроцитов ($r=0,835$, $p=0,011$), ИН и лактатом эритроцитов ($r=0,855$, $p=0,014$), фактором С и МДА сердца ($r=0,996$, $p<0,001$), а также отрицательную корреляцию между ИН и АлДГ эритроцитов ($r=-0,947$, $p=0,001$), VLF и ЛДГпр в эритроцитах ($r=-0,798$, $p=0,017$), фактором С и АлДГ сердца ($r=-0,863$, $p=0,009$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение особенностей функционирования микроциркуляторного русла и ВСР, а также окислительного и энергетического метаболизма

в условиях длительного применения озонированного физиологического раствора в эксперименте показало наличие его дозозависимого эффекта. Под влиянием 0,6 мг/л O_3 это выразилось в ингибировании эндотелиального и нейрогенного факторов регуляции, снижении ПШ на фоне активации сердечного фактора, что свидетельствовало об отсутствии ишемии тканей. Применение O_3 в концентрации 2 мг/л привело к венозной гиперемии, росту амплитуды дыхательного ритма, снижению активных факторов (эндотелиального и нейрогенного) на фоне активации пассивных факторов регуляции микроциркуляции. Под влиянием 8 мг/л O_3 отмечено ингибирование пассивных и активных (нейрогенного и миогенного) факторов, выявлена гипоперфузия и ишемия тканей, сброс крови по артериоло-веноулярным анастомозам вследствие шунтирования крови.

Установлено, что при длительном воздействии озонированного физиологического раствора вследствие гемодинамических нарушений развился сдвиг вегетативной регуляции со смещением активности в сторону симпатического отдела на фоне недостаточной активности парасимпатического звена. Наиболее выражены данные изменения под воздействием высоких концентраций озона (2 мг/л и 8 мг/л O_3), что обусловлено ростом АМо на фоне возрастания ЧСС, ИН, ИВР, ПАПР, ВПР, а также коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF).

Спектральный анализ ВСР крыс в условиях хронического воздействия разных доз озона (0,6 мг/л, 2 мг/л и 8 мг/л) выявил снижение TP, LF, HF, VLF, указывая на понижение адаптационных возможностей ССС и низкую стрессовую устойчивость организма, на ингибирование центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма.

При длительном влиянии озонированного физиологического раствора отмечены сдвиги показателей энергетического и окислительного метаболизма: под воздействием 0,6 мг/л O_3 – активация антиоксидантной системы, рост перекисной резистентности мембран эритроцитов, гипергликемия и лактатацидоз; при 2 мг/л O_3 – лактатацидоз, гипергликемия, рост СРО, компенсаторная активация СОД и каталазы; при применении 8 мг/л O_3 – лактатацидоз, гипергликемия, интенсификация СРО. Эффект хронического воздействия больших концентраций O_3 можно связать с токсикогенными свойствами АФК, образующимися при взаимодействии озона с органическими субстратами (Zhou et al., 2008).

В условиях моделирования хронического воздействия АФК наиболее оптимальным оказалось применение низких концентраций озона в физиологическом растворе (0,6 мг/л), которые, поддерживая прооксидантный статус в условиях физиологической нормы, активировали как ферментативное звено антиоксидантной защиты, так, и в целом, ОАА крови. Теория ОС может дать ключ к пониманию действия O_3 . Так, в терапевтических дозах O_3 активирует сигнальный путь ОС – Nrf2/ARE. Неконтролируемое воздействие O_3 вызывает дисфункцию окислительно-восстановительной системы, приводя к окислительному дистрессу (Nitti et al., 2022). Среди внутриклеточных потенциальных мишеней O_3 являются антиоксидантные ферменты и антиоксиданты, которые могут выступать маркерами воздействия озона (Travagli, Iorio, 2023).

Функционально-биохимические механизмы развития ожогового шока и эффекты воздействия O_3 можно представить в виде схемы (рис. 13). При КТТ вследствие повреждения тканей на клеточном, органном и системном уровнях

наблюдался дисбаланс между функционально-биохимическими показателями, проявляющийся в развитии стресс-реакции, снижении объема циркулирующей крови, возникновении тканевой гипоксии, ОС и метаболических нарушений, следствием чего явилась, в частности, сердечная недостаточность. Подтверждением этому послужил проведенный корреляционный анализ у крыс с КТТ, который установил различия во взаимосвязях между параметрами микроциркуляции, ВСР, ОС и энергетического метаболизма в крови и сердце, свидетельствуя о влиянии АФК, повышающихся при ожоге, на ССС. АФК участвуют в регуляции гемодинамики и тонуса кровеносных сосудов, регулируют процессы ангиогенеза, формирования сосудистой системы (Швецова и др., 2023).

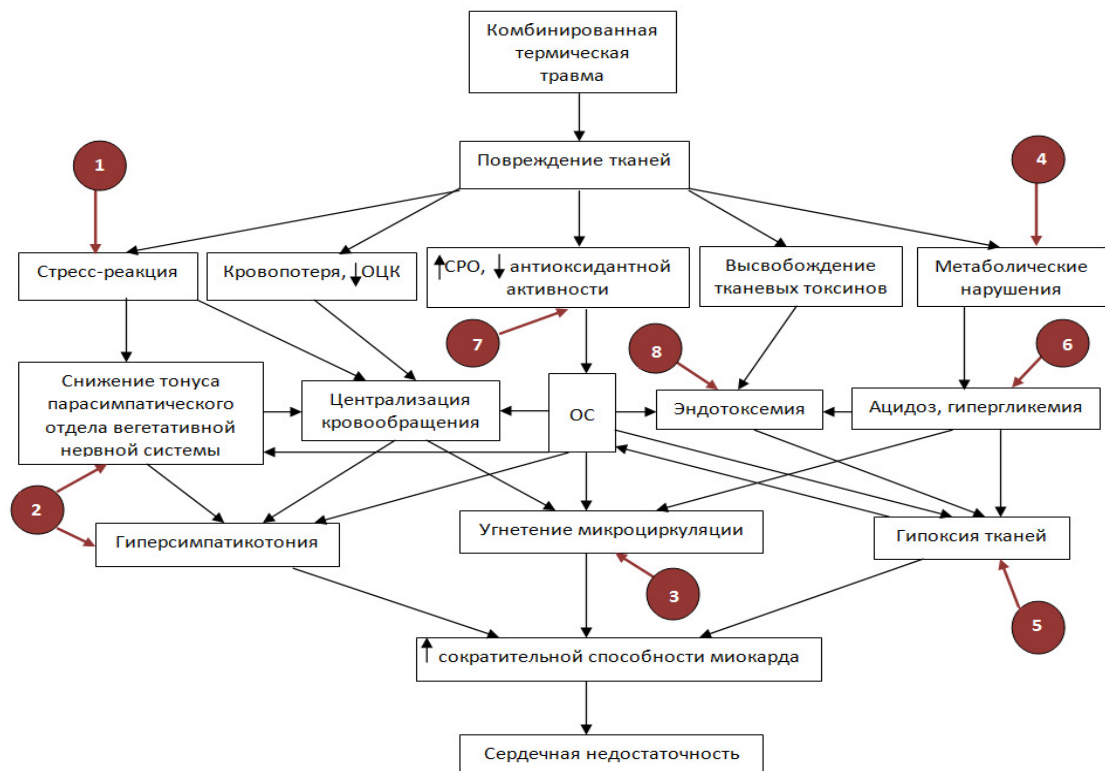


Рис. 13. Функционально-биохимические механизмы развития ожоговой болезни в ранний период (1-3 сутки) и эффекты воздействия озонированного физиологического раствора (1 – стресс-лимитирующий, 2 – гомеостатический (нивелирующий вегетативное расстройство), 3 – вазомоторный (улучшающий микроциркуляцию), 4 – энергостимулирующий (повышение КБЭР), 5 – антигипоксический (снижение концентрации лактата), 6 – гипогликемический (снижение концентрации глюкозы), 7 – антиоксидантный (повышение активности СОД, каталазы, снижение СРО), 8 – детоксикационный).

Анализ вариационной пульсометрии выявил перенапряжение системы вегетативной регуляции сердечного ритма у крыс на 1 сутки после КТТ, о чем свидетельствовал статистически значимый рост ЧСС, АМо, ПАПР, ИН, ИВР, ВПР и снижение Моды, вариационного размаха, RMSSD, SDNN, CV, pNN5, что вызвало активирование симпатического отдела ВНС и снижение адаптационных возможностей ССС. На 3 сутки после ожога часть показателей нормализовалась (ЧСС, Моды, АМо, вариационный размах), однако все еще преобладало смеще-

ние вегетативного баланса в сторону симпатического отдела. Спектральный анализ ВСР установил статистически значимое уменьшение всех исследуемых показателей на 1 сутки после КТТ, свидетельствуя о низкой стрессовой устойчивости организма. В общем спектре уменьшения мощностей колебаний кардиоритма на 3 сутки после КТТ на относительно большем уровне регистрировались низкочастотные колебания (рост VLF) и повышение LF/HF, говоря о преимущественном симпатическом регуляторном влиянии на сердечный ритм.

В работе установлены следующие эффекты озонированного физиологического раствора при его применении в ранний период ожоговой болезни: стресс-лимитирующий, гомеостатический, вазомоторный (улучшающий микроциркуляцию), энергостимулирующий (рост КБЭР), антигипоксический (снижение лактата), гипогликемический (снижение глюкозы), антиоксидантный (повышение СОД, каталазы и снижение СРО), детоксикационный (снижение МДА, рост АлДГ). Действие озона при КТТ опосредовано его влиянием на про-антиоксидантный баланс организма, на что указывает наличие взаимосвязи между параметрами микроциркуляции и ВСР с показателями ОС (ОАА, S, МДА, СОД, каталаза, АлДГ) и энергетического метаболизма (глюкоза, лактат, ЛДГ).

Проведенное исследование показало, что раннее применение АФК в виде озонированного физиологического раствора в период ожогового шока способствовало повышению адаптационных возможностей организма, проявляющемуся в восстановлении периферического кровообращения, возрастании микрокровотока, нормализации ряда показателей микроциркуляции, ВСР, окислительно-го и энергетического метаболизма уже к 3 суткам после КТТ за счёт оптимизации физиологических потребностей тканей, увеличения энергетического потенциала на клеточном уровне, обеспечивая более физиологический путь компенсации патологических процессов.

ВЫВОДЫ

1. Выявлен дозозависимый эффект действия озона на функционально-биохимический профиль на системном (организм), тканевом (кровь) и клеточном (эритроциты) уровнях в условиях длительного применения озонированного физиологического раствора.

2. В условиях хронического эксперимента установлена оптимальная для физиологического функционирования организма концентрация озона в озонированном физиологическом растворе – 0,6 мг/л O_3 , обладающая выраженным антиоксидантным действием (активация СОД (на 17% ($p=0,032$)), каталазы (на 40% ($p=0,013$)), ОАА (на 23% ($p=0,011$)), АлДГ (на 30% ($p=0,027$)), перекисной резистентности мембран эритроцитов).

3. При длительном применении озонированного физиологического раствора высокие концентрации O_3 в нем (2мг/л O_3 и 8мг/л O_3) приводили к снижению активности парасимпатического отдела ВНС, лактатацидозу и гипергликемии в плазме и эритроцитах крови, деэнергизации эритроцитов (снижение КБЭР), снижению ОАА и удельной активности АлДГ, росту свободнорадикального окисления в плазме крови, снижению ПМ под влиянием 8 мг/л O_3 .

4. Впервые получен комплекс функционально-биохимических данных, характеризующих состояние микроциркуляции, ВСР, окислительный и энергетический метаболизм при ожоговом шоке: угнетение микроциркуляции, гипер-

симпатикотония, окислительный стресс, эндотоксемия, ацидоз, гипергликемия, гипоксия тканей на 1, 3 сутки после КТТ.

5. Установлена статистически значимая ($p < 0,05$) взаимосвязь между показателями микроциркуляции, ВСР и параметрами окислительного и энергетического метаболизма, необходимыми для мониторинга эффективного лечения КТТ и определена вероятность их участия в формировании сердечной недостаточности.

6. У животных в ранний период экспериментальной комбинированной термической травмы выявлена роль экзогенного озона в регуляции физиологических процессов в организме, которая проявлялась в следующих эффектах воздействия озонированного физиологического раствора при ожоговом шоке: стресс-лимитирующий, гомеостатический (оказывающий влияние на вегетативное расстройство), вазомоторный (улучшающий микроциркуляцию), энергостимулирующий (повышение КБЭР), антигипоксический (снижение концентрации лактата), гипогликемический (снижение концентрации глюкозы), антиоксидантный (повышение активности СОД, каталазы и снижение СРО), детоксикационный (снижение концентрации МДА, рост активности АлДГ).

**Список работ Перетягина П.В., опубликованных по теме диссертации
Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и зарубежных
журналах**

1. Перетягин, С.П. Энзимологическая оценка гепатотропного действия озона в субхроническом эксперименте / С.П. Перетягин, А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, Ю.В. Зимин, П.В. Перетягин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 12. – С. 758-760.
2. Воловик, М.Г. Влияние многократной локальной ишемии на температурный режим и микроциркуляцию кожи кисти у человека / М.Г. Воловик, Д.В. Киселев, С.А. Полевая, Н.М. Александров, П.В. Перетягин, М.И. Хомякова, А.В. Ковальчук // Физиология человека. – 2015. – Т. 41, № 4. – С. 100-109.
3. Перетягин, П.В. Изменение показателей окислительного метаболизма крови при хроническом воздействии различных доз активных форм кислорода в эксперименте / Перетягин П.В., Соловьева А.Г. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №2. – С. 164-170.
4. Мартусевич, А.К. Влияние ингаляций активных форм кислорода на состояние системной и локальной гемодинамики крыс / А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин, А.А. Мартусевич, П.В. Перетягин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 5. – С. 572-575.
5. Мартусевич, А.К. Ближнепольное резонансное СВЧ-зондирование как метод исследования глубинной структуры ожоговой раны в эксперименте / А.К. Мартусевич, С.Ю. Краснова, А.Г. Галка, П.В. Перетягин, А.В. Костров // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 125-129.
6. Grechkanyova, O. The usage of laser Doppler flowmetry for evaluation of the efficiency of ozone-containing drugs for external use / O. Grechkanyova, O. Bitkina, S. Peretyagin, P. Peretyagin, I. Gabasov, P. Razheva // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 3238-3241.
7. Перетягин, П.В. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микроциркуляции в условиях хронического системного воздействия

озонированного физиологического раствора / П.В. Перетягин, А.Г. Соловьева, С.П. Перетягин, А.К. Мартусевич // Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23, № S3. – С. 78-79.

8. Мартусевич, А.К. Влияние гипербарической оксигенации на состояние микроциркуляции у больных с последствиями ожогов / А.К. Мартусевич, Н.Л. Короткова, П.В. Перетягин, В.И. Загреков // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, №11-12. – С. 40-43.

9. Перетягин, П.В. Регенерация кожных покровов после ожоговых травм под воздействием гипербарической оксигенации / П.В. Перетягин, А.Г. Соловьева, Н.Л. Короткова, Н.В. Диденко, К.Л. Беляева // Гены и клетки. – 2022. – Т. 17, № 3. – С 176-177.

10. Turchin, I. Multimodal optical monitoring of auto- and allografts of skin on a burn wound / I. Turchin, V. Beschastnov, P. Peretyagin, V. Perekatova, A. Kostyuk, A. Orlova, N. Koloshein, A. Khilov, E. Sergeeva, M. Kirillin, M. Ryabkov // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 351-353.

11. Карпова, И.Ю. Изучение морфологической трансформации и особенностей сосудистого кровотока стенки тонкой и толстой кишки при моделировании ишемии в эксперименте / И.Ю. Карпова, П.В. Перетягин, Н.Ю. Орлинская, Н.Ю. Широкова, Е.Д. Пятова, С.С. Птушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 120-129.

Статьи в других изданиях и материалы конференций

12. Коноплева, Н.А. К характеристике метаболического статуса организма в раннем периоде ожоговой болезни / Н.А. Коноплева, П.В. Перетягин // Молодежь и медицинская наука в XXI веке: сборник трудов XV-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Киров. – Киров, 2014. – С. 501-502.

13. Мартусевич, А.К. Некоторые особенности ответа организма на локальное введение активных форм кислорода / А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин, Л.К. Ковалева, П.В. Перетягин, Е.В. Лучникова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 4. – С. 33.

14. Перетягин, П.В. Исследование дозозависимости ответа микроциркуляции на продолжительный курс введения озонированного физиологического раствора / П.В. Перетягин, А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 16.

15. Перетягин, С.П. Оценка состояния про- и антиоксидантных систем крови и миокарда при субхроническом введении озонированного физиологического раствора / С.П. Перетягин, А.Г. Соловьева, А.К. Мартусевич, П.В. Перетягин, Н.В. Диденко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – Т.22, № 2. – С.14-15.

16. Перетягин, П.В. Состояние микроциркуляции при длительном применении озонированного физиологического раствора в хроническом эксперименте / П.В. Перетягин, А.К. Мартусевич, В.Н. Крылов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 77-79.

17. Мартусевич, А.К. Экспериментальная оценка состояния микроциркуляции при ингаляциях озона и синглетного кислорода / А.К. Мартусевич, П.В. Перетягин, А.А. Мартусевич // Физиология кровообращения: VI Всероссийская с меж-

дународным участием школа-конференция, Москва, 2-5 февраля 2016. – М.: МАКС Пресс, 2016. – С. 98-99.

18. Соловьева, А.Г. Состояние системы липопероксидации крови крыс при длительном воздействии озона / А.Г. Соловьева, П.В. Перетягин, С.П. Перетягин, А.К. Мартусевич // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2017. – Т.4, №1. – С. 31-37.

19. Перетягин, П.В. Лазерная доплеровская флоуметрия и электрокардиография при длительном применении инфузий озонированного физиологического раствора / П.В. Перетягин, А.Г. Соловьева, Г.А. Бояринов // VOLGAMEDSCIENCE: сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Н.Новгород. – Н.Новгород, 2020. – С. 66-68.

20. Перетягин, П.В. Особенности функционального состояния про- и антиоксидантного баланса, энзиматической активности и субстратного обеспечения энергетики при лечении ожогового шока озонированным физиологическим раствором, мексидолом и микрогидрином в эксперименте / П.В. Перетягин, А.Г. Соловьева, Г.А. Бояринов, И.А. Мартынов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 218-227.

21. Перетягин, П.В. Оценка процессов липопероксидации крови при продолженном курсе озонотерапии в эксперименте / П.В. Перетягин, А.Г. Соловьева, С.П. Перетягин // Актуальные проблемы биомедицины – 2021: материалы XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 222-223.

22. Соловьева, А.Г. Особенности метаболизма глюкозы и лактата крови крыс при длительном дозозависимом влиянии озона / А.Г.Соловьева, С.П.Перетягин, П.В. Перетягин // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2021. – Т.8,№1. – С. 40-44.

23. Перетягин, П.В. Влияние активных форм кислорода на параметры вариабельности сердечного ритма при длительном применении в эксперименте / П.В. Перетягин, А.Г. Соловьева // Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2022: материалы XVII международной научной конференции, Севастополь, 19-23 сентября 2022. – Севастополь, 2022. – С. 157-158.

24. Перетягин, П.В. Вариабельность сердечного ритма при термической травме и ее коррекции озоном в эксперименте /П.В.Перетягин, А.Г.Соловьева, С.П. Перетягин // Тезисы докладов 76-й Всероссийской школе-конференции молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление», Н.Новгород, 11-14 апреля 2023. – Н.Новгород, 2023. – С. 247.

Патенты

25. Патент на полезную модель RU 167633 U1. Устройство для обеспечения регенерации повреждений кожных покровов в эксперименте / Н.Н. Карякин, П.В. Перетягин, А.Г. Соловьева, А.С. Лузан (РФ). – №2016106224; Заявлено 24.02.2016; Оpubл. 10.01.2017, Бюл. №1.

26. Патент на полезную модель RU 167710 U1. Устройство для насыщения крови газами / С.П. Перетягин, П.В. Перетягин, А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, А.П. Фролов, А.А. Стручков (РФ). – №2015151571; Заявлено 01.12.2015; Оpubл. 10.01.2017, Бюл. №1.

27. Патент на полезную модель RU 179126 U1. Устройство для экспериментального моделирования термической травмы кожи / П.В. Перетягин, А.Г. Соловье-

ва, А.С. Лузан, Е.В. Воробьев, Н.В. Диденко (РФ). – №2017123921; Заявлено 05.07.2017; Оpubл. 26.04.2018, Бюл. №12.

28. Патент на изобретение RU 2790779 C1. Способ лечения остаточных длительно существующих ожоговых ран / И.А. Касьянова, О.В. Ковалишена, В.В. Бесчастнов, И.Ю. Широкова, Д.В. Квашнина, Э.Ф. Бадиков, П.В. Перетягин, В.В. Антошина, Н.Ю. Орлинская, К.В. Андрюхин (РФ). – №2022105447; Заявлено 01.03.2022; Оpubл. 28.02.2023, Бюл. №7.

29. Патент на изобретение RU 2798309 C1. Способ оценки уровня окислительного стресса у пациентов с ожогами / А.Г. Соловьева, В.И. Загреков, К.Л. Беляева, А.С. Пушкин, Д.А. Семин, П.В. Перетягин (РФ). – №2022135299; Заявлено 29.12.2022; Оpubл. 21.06.2023, Бюл. №18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС – антиоксидантная система

АлДГ – альдегиддегидрогеназа

АМо – амплитуда моды

АФК – активные формы кислорода

ВНС – вегетативная нервная система

ВСР – вариабельность сердечного ритма

Д – дыхательные колебания

ИВР – индекс вегетативного равновесия

ИН – индекс напряжения регуляторных систем

КБЭР – коэффициент баланса энергетических реакций

КТТ – комбинированная термическая травма

ЛДГ_{обр} – лактатдегидрогеназа в обратной реакции

ЛДГ_{пр} – лактатдегидрогеназа в прямой реакции

М – миогенные колебания

М_о – мода

МДА – малоновый диальдегид

Н – нейрогенные колебания

ОАА – общая антиоксидантная активность

ОБ – ожоговая болезнь

ОС – окислительный стресс

ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции

ПМ – показатель микроциркуляции

ПШ – показатель шунтирования

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

СРО – свободнорадикальное окисление

С – сердечные колебания

ССС – сердечно-сосудистая система

ЧСС – частота сердечных сокращений

Э – эндотелиальные колебания

CV – коэффициент вариации

rNN5 – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 5 мс

RMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных R–R интервалов

SDNN – стандартное отклонение всех R–R интервалов

TP – общая мощность спектра при анализе ВСР

LF – мощность волн низкой частоты в диапазоне от 0,32 до 0,9 Гц

HF – мощность волн высокой частоты в диапазоне от 0,9 до 3,5 Гц

VLF – мощность волн очень низкой частоты в диапазоне от 0,18 до 0,32 Гц