

Т.Г. Щербатюк

## Применения озона в медицине: проблема и перспективы

*В статье обобщены данные экспериментальных и клинических исследований по изучению биологических эффектов озонотерапии. Описаны современные методы и способы, известные показания и противопоказания данного метода окислительной терапии. Проанализированы проблемы озонотерапии и высказаны предложения по перспективам развития озонных технологий в биомедицине.*

Озонотерапия (ОТ) – активно развивающийся раздел как клинической медицины, определяющий возможности применения озono-кислородной смеси при лечении различных заболеваний, так и профилактической медицины. Она относится к группе методов окислительной терапии, в которую входят как давно и достаточно широко используемые методы: гипербарическая оксигенация (ГБО), ультрафиолетовое облучение крови, лазерное излучение низкой интенсивности, так и методы, активно развивающиеся в последнее десятилетие: фотодинамическая терапия (ФДТ), использование доноров оксида азота (NO) для усиления терапевтической эффективности антибиотиков антрациклинового ряда – доксорубицина и ФДТ, синглетно-кислородная терапия (СКТ – фотохимической сенсбилизации воздуха и воды с созданием в активационной камере аппарата СКТ VALKION синглетного кислорода – высоко-реактивного вещества с очень коротким (от 2 до 10 мкс) периодом полураспада) [1].

История озонотерапии с момента открытия озона немецким химиком Кристианом Фридрихом Шёнбейном до создания международных специализированных озонотерапевтических клиник (как, например, на Кубе и в США) знает времена бурного рас-

цвета и временного, но стойкого неприятия. Второй период истории ОТ, ознаменовавший ее возрождение на новом теоретически и экспериментально обоснованном уровне, что привело к широкому и активному распространению, связан, прежде всего, с работами врачей и исследователей Нижегородской медицинской академии.

В итоге более чем 25-летних комплексных клинико- экспериментальных исследований обоснованы, разработаны и внедрены в практическую медицину различные методы ОТ, которые успешно применяются более чем в 20 странах мира [12, 15].

Медицинский озон – озono-кислородная смесь, получаемая из медицинского кислорода путем его разложения в электрическом разряде и состоящая из 5 %  $O_3$  и 95 %  $O_2$ .

В зависимости от решаемой задачи в ОТ используют озono-кислородные смеси с концентрацией озона от 0,1 до 100 мг/л (100–100000 мкг/л) при скоростях выходных потоков смесей в диапазоне 0,1–1 л/мин [6, 7].

Озono-кислородные смеси производят с помощью специальных аппаратов – медицинских озонаторов. Для того, чтобы свести к минимуму токсическое влияние озона на организм и повысить его терапевтическую эффективность при использовании озono-кислородной смеси необходимо

© Т.Г. Щербатюк

знать точную концентрацию озона, общую дозу и время воздействия. Особенно важна используемая концентрация данной смеси, получение которой возможно с помощью генераторов озона, обладающих обязательными характеристиками: отсутствие вредных примесей в выходной озono-кислородной смеси, высокая точность и стабильность синтеза во всем диапазоне выходных концентраций озона и скоростей потоков.

Отвечает предъявляемым требованиям и превосходит известные образцы соответствующего медицинского оборудования озонатор АОТ-НСК-01- «С (А-16)», разработанный в Российском федеральном ядерном центре – Всероссийском НИИ экспериментальной физики (г. Саров) совместно с Федеральным управлением медико-биологических и экстремальных проблем Минздрава РФ и Ассоциацией российских озонотерапевтов [6].

Биологическая активность озона, а отсюда и основные принципы его применения в медицине, – результат изменения свободнорадикального статуса организма в ответ на внешний источник активных кислородных и озоновых метаболитов (рис. 1).

Активные формы кислорода (АФК), имеющие неспаренный электрон, в зависимости от концентрации дают прямо противоположные биологические эффекты: при нормальной концентрации – регуляторный, при избыточной – токсический [4, 8].

Действительно, низкие концентрации озона не проявляют токсического действия, т.к. свободные радикалы нейтрализуются антиоксидантной системой защиты организма, тогда как высокие концентрации вызывают чрезмерное насыщение свободными радикалами - окислительный стресс, приводящий к токсическому эффекту (см. рис.1).

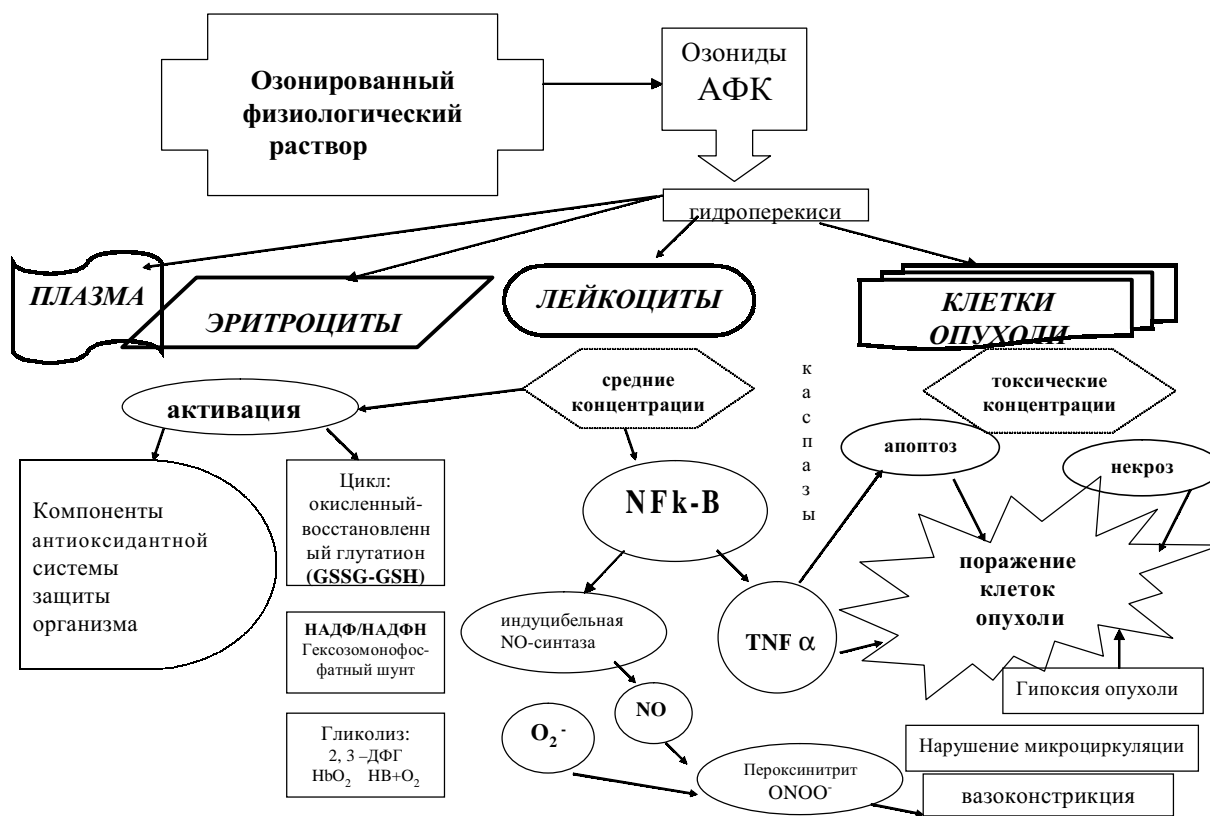


Рис. 1. Биологические эффекты озонотерапии

Применение озона в медицине основывается на двух принципиальных подходах, обусловленных его свойствами:

1) прямое действие: при наружном применении в виде дезинфекционной активности (бактерицидные, фунгицидные, вируцидные свойства используются для очищения ран, усиления антимикробной защиты организма и активации местного иммунитета);

2) системный эффект – вследствие индуцируемых озоном низких концентраций перекисей (активация эритроцитарного обмена, улучшение реологических свойств крови, активации энергетического обмена, модуляция окислительно-восстановительного гомеостаза, иммуномодуляция)

Таким образом, биологическая активность озона – это результат динамического равновесия, которое поддерживается проокислительными свойствами его производ-

ных, с одной стороны, и компонентами антиоксидантной системы защиты – с другой.

Фундаментальная основа эффектов озонотерапии – свободнорадикальная биология, наука, в развитие которой существенный вклад внесли отечественные ученые после пионерских исследований по теории цепных свободнорадикальных реакций, выполненных основателем Института химической физики РАН лауреатом Нобелевской премии академиком Н.Н. Семеновым и его учениками (1956).

Согласно основным положениям свободнорадикальной биологии свободнорадикальное окисление непрерывно протекает в норме во всех тканях живых организмов и свободнорадикальные реакции при их низкой интенсивности являются одним из типов нормальных метаболических процессов. Однако интенсификация сво-



Рис. 2. Свободнорадикальные патологии (D.Narman, 1984, Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н., 2001)

боднорадикальных процессов в тканях может быть следствием гиперпродукции свободных радикалов и (или) недостаточности антиоксидантной системы. Подобное физиологическое состояние клеток, сопряженное с нарушением нормальной регуляции свободнорадикальных реакций, называют «окислительным стрессом», являющимся универсальным механизмом клеточных повреждений, которые приводят к развитию разнообразных патологических состояний, получивших название «свободнорадикальные патологии» [5, 11, 14] (рис. 2). Известно более 100 болезней человека в патогенезе которых свободные радикалы играют важную и даже решающую роль. Поскольку при всех заболеваниях, тканевые повреждения сопровождаются окислительным стрессом [3], становится очевидным, что поиск эффективных физиологических модуляторов окислительного стресса является необычайно актуальным.

В этом плане озono-кислородная смесь в низких концентрациях имеет колоссальный потенциал, потому что, во-первых, модулирует окислительно-восстановительные реакции, т.к. свободные радикалы нейтрализуются антиоксидантами, и в данном случае умеренные концентрации озона являются стимуляторами антиоксидантной системы защиты организма и стимуляции кислородного метаболизма. Во-вторых, озонные технологии приводят к иммуномодулирующим эффектам, поскольку АФК действуют как мессенджеры при активации ядерного фактора транскрипции (ЯФТ) NF-κB, индуцируют экспрессию генов, в результате чего усиливается синтез белков, среди которых особый интерес представляют цитокины – низкомолекулярные белковые вещества, обладающие широким спектром биологического действия. В частности, фактор некроза опухоли, с одной стороны, является цитотоксичным по отношению к бласто-трансформированным клеткам, а, с другой,

опосредованно, через активацию каспаз, может привести к апоптозу опухолевых клеток.

Второй ключевой момент образования ЯФТ – активация синтеза индуцибельной NO-синтазы и увеличение продукции оксида азота, что при наличии супероксидного анион-радикала приводит к образованию пероксинитрита, вызывающего вазоконстрикцию микрососудов и изменяющего микроциркуляцию (см. рис. 1).

Итак, биологические эффекты озона объясняются биорегуляторной ролью свободных радикалов, решающей в активации иммунологического (через транскрипцию фактора NF-κB) и биохимического (гексозо-монофосфатный шунт) механизмов. Таким образом, озон определяет ориентацию обменных процессов, гормонально-вегетативного и иммунного статуса организма.

Поскольку эффекты ОТ дозозависимы, а показатели свободнорадикального гомеостаза, на который, прежде всего, направлено действие озono-кислородной смеси, индивидуальны и динамичны, то озонотерапевтические методы воздействия на организм необходимо проводить на фоне биохимического контроля состояния про- и антиоксидантной системы организма [2].

В медицине озон используется в виде озono-кислородной смеси в концентрации от 400 до 70000 мкг/л. Основопологающим принципом использования определенной концентрации являются некоторые свойства озона: высокие концентрации медицинского озона от 2 мг/л и выше – очищают раны; низкие концентрации менее 2 мг/л – заживляют раны; высокие – от 4000 до 6000 мкг подавляют иммунные реакции; низкие дозы озона обладают иммуностимулирующим эффектом; высокие дозы – кровоостанавливающим эффектом [19, 20].

На основании механизмов действия озона разработаны следующие методы применения озono-кислородной смеси в

медицине: 1) наружные, обеспечивающие прямое действие озона, 2) парентеральные, приводящие к системному действию озона. К наружным методам введения, обеспечивающим прямое действие озона, относятся озоновое орошение в пластиковой камере, бальнеотерапия, различные варианты применения озонированных дистиллированной воды и оливкового масла, внутрисуставные и параартикулярные инъекции озона, регионарное лимфотропное введение озono-кислородной смеси. К парентеральным методам относятся: большая и малая аутогемотерапия с этой смесью аутогемотерапия, внутривенное и лимфотропное капельное введение озона насыщенного физиологического раствора, внутривенное и внутриартериальное введение озono-кислородной смеси, внутримышечные и подкожные инъекции, ректальные инфузии озono-кислородной смеси.

В клинике внутренних болезней ОТ применяется при лечении гепатитов, хронических колитов, хронических гастритов и гастродуоденитов, язвенной болезни желудка, заболеваний органов дыхания (бронхиальной астмы, хронических бронхитов, пневмоний), ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета. Озон в урологии применяется при лечении хронических пиелонефритов и циститов. ОТ в клинике нервных болезней показана при остеохондрозе позвоночника, дисциркулярной энцефалопатии, заболеваниях периферической нервной системы. Этот метод применяется в спортивной медицине и косметологии; в клинике при остром и хроническом гнойных гайморитах, различных формах хронического тонзиллита, хронических средних отитах, сенсоневральной патологии. В стоматологии ОТ применяется при лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области и пародонтопатиях. В дерматологии озono-кислородной смесью лечат грибковые поражения кожи и ногтей, герпетические

инфекции, фурункулез, заболевания, передающиеся половым путем. Применение медицинского озона в практической гинекологии эффективно при воспалительных процессах внутренних половых органов, эндометритах, неспецифических кольпитах и бактериальном вагинозе, эрозивных процессах шейки матки, краурозе вульвы. В хирургической практике ОТ используют в лечении перитонитов, гнойных ран, трофических язв, пролежней, термических травм, гнойно-деструктивных заболеваниях легких и плевры, болезнях суставов и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Противопоказаниями для проведения ОТ считаются: нарушение свертываемости крови, гипертериоз, судороги в анамнезе, индивидуальная непереносимость озона [9, 13].

Предельно допустимая концентрация (ПДК) озона по ГОСТ 12.1.005-76 в воздухе рабочего помещения не должна превышать  $0,1 \text{ мг/м}^3$ . Ощутимый порог запаха озона не более  $0,02 \text{ мкг/л}$ , поэтому наличие его в помещении с концентрацией значительно выше ПДК легко определяется по специфическому резкому запаху, и применение специальных приборов для контроля ПДК не требуется.

Накопленный опыт позволяет сделать вывод, что ОТ имеет методологическую базу, отличается простотой и доступностью применения, хорошей переносимостью пациентами, практически полным отсутствием побочных действий, а также высокой медико-социальной и экономической эффективностью.

Однако, несмотря на столь значительные успехи, в настоящее время некоторые ученые воспринимают ОТ и полученные результаты с недоверием и скептицизмом. Надо признать, что такое отношение объясняется как объективными, так и субъективными причинами. Очевидно, что любое новое направление, содержащее

огромный потенциал, становится предметом единоборства конкурирующих сторон, которые прекрасно владеют предметом и последовательно отстаивают свои убеждения и интересы. Между этими полюсами находится достаточно инертная среда дилетантов, которая может определять общественное мнение и, как правило, «болеет за победителя». Любая, экстрагированная из общего представления об озоне, информация служит для манипулирования. Например, хорошо известный факт о повреждающем действии газообразного озона в концентрациях, превышающих ПДК, на органы дыхательной системы стал основным аргументом противников озона, постулирующих: «Озон – яд, его применение в медицине недопустимо». Хотя всем, кто знаком с принципами ОТ, понятно, что таким образом озон в медицине никогда не использовался. Боччи сообщает [18], что было зарегистрировано 4 случая смерти вследствие легочной эмболии, которые имели место при непосредственном внутривенном введении озono-кислородной газовой смеси. И эта информация успешно пополнила пакет контраргументов ОТ, несмотря на то, что с 1983 г. данный метод введения озона был запрещен Европейским обществом ОТ. С другой стороны, необходимо признать, что и среди официальных сторонников применения озона в медицинских целях встречается немало исследователей, которые своими недобросовестным отношением к работе, стремлением во что бы то ни стало захватить пальму первенства, дискредитируют ОТ. Остается лишь сожалеть об узости мышления «критиков» и недостойном поведении «сторонников». Однако существуют и объективные причины осторожного отношения к озону в медицине. Во-первых, по мнению Велио Боччи, ОТ часто проводилась методом проб и ошибок, и практически каждый врач стремился разработать свою собственную

терапевтическую концепцию (Ozone-Handbook, 1997). Таким образом, среди озонотерапевтов, несмотря на организацию ассоциаций разного уровня, до сих пор сохраняется определенная разобщенность. Во-вторых, существование на рынке медицинского оборудования озонаторов различного качества, в том числе таких, которые работают нестабильно, приводит к тому, что нет объективных данных об истинности используемой концентрации озона. Кроме этого, российским и европейским озонотерапевтам пока не удалось прийти к общему мнению в вопросе способа выражения концентрации озона. Все это недопустимо, ведь если озон используется как медикамент, то как для любого другого лекарственного средства необходимо проводить точное измерение и выражение концентрации с целью получения терапевтического эффекта и исключения токсического воздействия. В-третьих, очень мало научно-исследовательских центров, которые последовательно и всесторонне проводят работы по изучению механизмов озона в организме при различных патологических состояниях, в то время, когда практикующие врачи очень широко его применяют во многих областях медицины. В итоге тех фундаментальных знаний, которые накоплены к настоящему времени, зачастую не хватает для того, чтобы понять и объяснить наблюдаемые эффекты ОТ, а значит: закрепить ее успех или исправить ошибки. Безусловно, за этим стоят экономические проблемы: серьезные исследования требуют современного дорогостоящего оборудования, государственная поддержка науки минимальна; многочисленные коммерческие структуры по озонотерапевтическим услугам пока работают по принципу самокупаемости; но чем шире внедряется озон в практическую медицину, тем актуальнее становится потребность в основательной научно-исследовательской базе. Известно, что благодаря идеологии С.П. Пе-

ретьягина, в Нижнем Новгороде разработано целое направление ОТ – использование озонированного физиологического раствора, которое, кстати сказать, игнорировалось длительное время европейскими коллегами, и только в последние годы стало не только признаваться, но и применяться в клинической практике. Однако в России до сих пор не удалось организовать работы по изучению качественного и количественного состава свободных радикалов, образующихся при озонировании физиологического раствора; а главное: нет точного представления о времени свободнорадикальной активности озонированного физиологического раствора. И, наконец, в четвертых, законы фармацевтического бизнеса. Именно жесткая борьба на медикаментозном рынке в свое время нанесла существенный урон ОТ.

Видится, что перспективы применения озона в медицине имеют как общий, так и частный характер. К общему следует отнести следующие позиции:

1) понимание механизмов компенсации повреждений, вызванных окислительным стрессом, способствует правильному выбору стратегии при подготовке организма к действию свободных радикалов;

2) согласно положениям комплексной патогенетической терапии [10] дозы воздействий, характеризующихся потенцирующими связями, могут быть снижены, вследствие чего уменьшается вероятность побочных эффектов этих препаратов.

В связи с этим перспективным для практической медицины является изучение эффектов комбинированного использования озона с другими физико-химическими методами.

Частные вопросы перспектив развития ОТ касаются продолжения исследования эффектов озона при различных заболеваниях, например, злокачественных новообразованиях. Ранее в результате экспериментальных работ, доказано, что озон в

высоких концентрациях при наружном применении обладает противоопухолевым эффектом, а в комплексном использовании при парентеральном введении повышает эффективность противоопухолевых воздействий. Стало очевидным, что стимуляция пролиферации опухолевых клеток и опухолетоксическое действие АФК определяется, во-первых, концентрацией озона, во-вторых, стадией роста (исходным уровнем свободнорадикальной активности) как опухоли, так и организма-опухоленосителя [16, 17]. Продолжение исследований позволит установить возможности и ограничения применения озона в онкологии.

Для фундаментальной медицины важно исследование механизмов озонных технологий, которые, по состоянию на сегодняшний день, можно обобщить как эффекты «озонного гормезиса» – инверсионной реакции организма на малые дозы озона, противоположная той, которая развивается на более высокие дозы. Исследование данной проблемы может привести к пересмотру подходов медикаментозной терапии.

**T. G. Scherbatyuk**

#### **MODERN CONDITION AND PROSPECTS OF APPLICATION OF OZONE IN MEDICINE**

The results of experimental and clinical researches on studying biological effects of ozonotherapy were observed. Modern ozonotherapy methods and ways, indications and contra-indications the use of this method of oxidizing therapy were described. The ozonotherapy problems were analysed and offers on prospects of development ozone technologies in biomedicine were stated.

*The Nizhniy Novgorod state medical academy, Nizhni Novgorod, Russia*

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. – Н.Новгород: Литера, 2003. – 240 с.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Метод. реком. – СПб: Фолиант, 2000. – 104 с.

3. Барабой В.А. Биоантиоксиданты. – К.: Книга плюс, 2006. – 462 с.
4. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. РАМН, 2001. – № 6. – С. 45–53.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Сорос. образоват. журн. – 2000. – 6, № 12. – С. 13–19.
6. Высокоинтенсивные физические факторы в биологии, медицине, сельском хозяйстве и экологии / Под ред. В.Д. Селемира, Г.М. Спирина, В.И. Карелина. – Саров:РФЯЦ-ВНИИЭФ, 2005. – 480 с.
7. Зайцев В.Я. Озоныды олефинов как относительно новый и весьма перспективный класс биологически активных соединений. – В кн.: Озон в биологии и медицине: Материалы 1 Укр.-рус. науч.-практ. конф. (Одесса). – 2003. – С. 9–11.
8. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика. – Новосибирск: РАМН, Сибир. отд.-е. – 1993. – 181 с.
9. Змызгова А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. – М.: НПЦ Озонотерапии, 2003. – 287 с.
10. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2002. – №3. – С.2–19.
11. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: Пособие для врачей. – М.: РКНПК МЗ РФ. – 2001. – 78 с.
12. Масленников О.В., Конторщкова К.Н. Озонотерапия: Внутренние болезни. – Н.Новгород.: НГМА, 1999. – 56 с.
13. Перетягин С.П. Патофизиологическое обоснование озонотерапии постгеморрагического периода: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Казань, 1991.
14. Саприн А.Н. Окислительный стресс как возможный универсальный этиологический фактор развития различных патологических процессов. – В кн.: Нац. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы и болезни человека» (19–22 сент.). – Смоленск, 1999. – С.42–44.
15. Сборник научных работ первой научно – практической конференции “Местное и парентеральное применение озонотерапии в медицине”. – Харьков, 2001 г. – 124 с.
16. Щербатюк Т.Г., Послов Г.А., Илларионов В.Ю. Озонотерапия собак при некоторых злокачественных новообразованиях // Ветеринария. – 1998. – №7. – С. 57–60.
17. Щербатюк Т.Г. Озонотерапия злокачественных новообразований: за и против // Нижегород. мед. журн. – 2003. – №1. – С. 52–56.
18. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today // J. Biolog. Reg. and Homeost. agents. – 1997. – 10, № 2/3. – P. 31–53.
19. Rilling S., Vieban R. The use of ozone in medicine. – New York: Haug, 1987. – 180 p.
20. Rokitansky O. Klinik und biochemie der ozontherapie // Ozontherapie. – 1982. – 3, №52. – P.643–711.

*Нижегород. мед. академия, Россия*  
*E-mail: ozone\_stg@mail.ru*