

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-767-770>

УДК 612.014.464: 616-006

© Коллектив авторов, 2020

Жукова Е.С.¹, Кашина А.Ю.², Иркаева А.М.¹**Современные аспекты лечения профессиональной онкопатологии: перспективы применения медицинского озона для коррекции свободнорадикального гомеостаза**¹«Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, ул. Семашко, 20, Нижний Новгород, Россия, 603005;²Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Россия, 603005

Введение. Известные особенности онкогенеза дают возможность предположить перспективность медицинского озона в составе комплексной здоровьесберегающей терапии профессиональных онкопатологий. В связи с риском стимулирования пролиферации опухолевых клеток актуальны исследования по поиску оптимальных режимов воздействия озона. **Цель исследования** — оценка возможности использования озонированного физиологического раствора (ОФР) в составе комплексной противоопухолевой терапии в эксперименте.

Материалы и методы. На половозрелых крысах в норме и с трансплантированной холангиоцеллюлярной карциномой исследовали влияние ОФР с различными концентрациями озона в озono-кислородной смеси на содержание гемоглобина, активные продукты тиобарбитуровой кислоты (ТБК) перекисного окисления липидов (ПОЛ), степени окислительной модификации белков и активность супероксиддисмутазы и каталазы крови, тканей печени, селезенки и опухоли. **Результаты.** Курсовое воздействие ОФР не оказало статистически значимых изменений исследуемых биохимических параметров в условиях физиологической нормы в эксперименте. Воздействие ОФР при онкогенезе привело к снижению содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ в печени на более чем 30%.

Заключение. Курсовое воздействие ОФР с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 400 мкг/л может быть перспективным для коррекции свободнорадикального гомеостаза в составе комплексной противоопухолевой терапии, в том числе при онкогенезе, обусловленном профессиональными факторами.

Ключевые слова: экспериментальная онкология; холангиоцеллюлярный рак; медицинский озон; супероксиддисмутазы; каталаза; ТБК-активные продукты ПОЛ; окислительная модификация белков

Для цитирования: Жукова Е.С., Кашина А.Ю., Иркаева А.М. Современные аспекты лечения профессиональной онкопатологии: перспективы применения медицинского озона для коррекции свободнорадикального гомеостаза. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(11): 767–770. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-767-770>

Для корреспонденции: Жукова Евгения Сергеевна, мл. науч. сотр. ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора. E-mail: medprof_otd@nniigp.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-02-00667).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 28.08.2020 / **Дата принятия к печати:** 19.10.2020 / **Дата публикации:** 03.12.2020

Evgeniya S. Zhukova¹, Anna Yu. Kashina², Anastasiya M. Irkaeva¹**Modern aspects of professional cancer treatment: prospects for the use of medical ozone in the correction of free radical homeostasis**¹Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology, 20, Semashko Street, Nizhny Novgorod, Russia, 603005;²Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minina and Pozharskogo Square, Nizhny Novgorod, Russia, 603005

Introduction. The well-known features of oncogenesis make it possible to assume the prospects of medical ozone as part of a comprehensive health-saving therapy for professional oncopathologies. Due to the risk of stimulating the proliferation of tumor cells, research on the search for optimal modes of ozone exposure is relevant.

The aim of the study was to evaluate the possibility of using ozonated saline solution (OSS) as part of complex antitumor therapy in an experiment.

Materials and methods. The effect of OSS with different concentrations of ozone in the ozone-oxygen mixture on the content of hemoglobin, active products of thiobarbituric acid (TBA) of lipid peroxidation (LP), the degree of oxidative modification of proteins, and the activity of superoxide dismutase and catalase in blood, liver, spleen, and tumor tissues was studied in Mature rats with normal and transplanted cholangiocellular carcinoma.

Results. The course effect of the OSS did not have statistically significant changes in the studied biochemical parameters under the conditions of the physiological norm in the experiment. Exposure to OSS during oncogenesis led to a decrease in the content of TBA-active LP products in the liver by more than 30%.

Conclusions. Course exposure to OSS with an ozone concentration in an ozone-oxygen mixture of 400 micrograms/l may be promising for the correction of free radical homeostasis as part of complex antitumor therapy, including in oncogenesis due to occupational factors.

Keywords: experimental oncology; cholangiocellular cancer; medical ozone; superoxide dismutase; catalase; TBA-active products of LP; oxidative modification of proteins

For citation: Zhukova E.S., Kashina A.Yu., Irkaeva A.M. Modern aspects of treatment of professional oncopathology: prospects for the use of medical ozone for the correction of free radical homeostasis. *Med. труда i prom. ekol.* 2020; 60(11): 767–770. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-767-770>

For correspondence: Evgeniya S. Zhukova, junior researcher of Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology. E-mail: medprof_otd@nniigp.ru

Information about authors: Zhukova E.S. <https://orcid.org/0000-0002-9016-2390>

Kashina A.Yu. <https://orcid.org/0000-0003-4943-0274>

Irkaeva A.M. <https://orcid.org/0000-0002-4509-2151>

Funding. This work was supported by the RFFI (project No. 19-02-00667).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 28.08.2020 / Accepted: 19.10.2020 / Published: 03.12.2020

Введение. Профессиональная онкопатология — одна из сложнейших проблем в области профессиональных заболеваний и самая распространенная причина смерти, связанная с условиями труда (по оценкам Международной организации труда). Поэтому наряду с профилактическими мероприятиями перспективным направлением является разработка более эффективных, экономически рентабельных и щадящих технологий лечения злокачественных новообразований (ЗНО).

Известно, что процесс инициации и развития опухоли связан с состоянием окислительного стресса, а для большинства солидных неоплазий характерна гипоксия. Учитывая это и принимая во внимание, что механизм действия противоопухолевых методов лечения связан с развитием свободнорадикальной реакции, предполагается, что медицинский озон может быть использован в качестве способа коррекции гипоксических состояний опухолевой ткани с целью снижения побочных эффектов и резистентности опухолей к терапии [1].

Однако применение озонотерапии в онкологии связано с риском интенсификации опухолевого роста. «Стимуляция пролиферации опухолевых клеток и опухолетоксическое действие активных форм кислорода определяется, во-первых, концентрацией озона, во-вторых, стадией роста как опухоли, так и организма-опухоленосителя» [2]. Поэтому для разработки безопасного использования озонных технологий в составе комплексной противоопухолевой терапии необходимы исследования по подбору концентраций медицинского озона и режимов воздействия при онкогенезе.

Цель исследования — оценка возможности использования озонированного физиологического раствора (ОФР) в составе комплексной противоопухолевой терапии в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на половозрелых белых крысах. На первом этапе для подбора оптимальных условий озонирования животные были разделены на 3 группы: «интактные» (без воздействия), «ОФР(100)» и «ОФР(400)» (с введением ОФР с концентрацией 100 или 400 мкг/л соответственно). На втором этапе оценивали влияние ОФР на развитие подкожно трансплантированной холангиоцеллюлярной карциномы (штамм РС-1, НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва) на стационарной фазе роста (32–42-е сут. после перевивки) и свободнорадикальный гомеостаз животных-опухоленосителей. Крысы были разделены на группы: «интактные» (без воздействия), «РС-1» (опухоленосители без воздействия) и «РС-1+ОФР» (опухоленосители с введением ОФР).

Барботирование 50 мл изотонического раствора (0,9% NaCl) осуществляли в течение 5 мин со скоростью газотока 1 л/мин с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 100 или 400 мкг/л с помощью медицинского озонатора «ТЕОЗОН» (РФЯЦ — ВНИИЭФ, г. Саров). Внутривентриальное введение ОФР объемом 0,5 мл про-

дили через 5 мин после озонирования курсом 5 процедур через 48 ч.

Лабораторные крысы содержались в стандартных условиях вивария *ad libitum* и выводились из эксперимента декапитацией. Все манипуляции проводились с соблюдением этических принципов и рекомендаций^{1,2}.

Противоопухолевый эффект оценивали по коэффициенту абсолютного прироста опухоли (К).

Оценивали влияние ОФР на содержание гемоглобина в эритроцитах, продуктов ПОЛ в плазме и эритроцитах крови, гомогенатах тканей печени, селезенки и опухоли по тесту с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП); на степень окислительной модификации белков в гомогенатах печени по уровню карбонильных производных; на активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в эритроцитах, гомогенатах тканей печени и опухоли [3].

Статистический анализ данных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия множественного сравнения Стьюдента–Ньюмена–Кейлса при нормальном распределении данных по тесту Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде средних значений и величин стандартных ошибок ($M \pm m$).

Результаты. Воздействие ОФР с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 100 или 400 мкг/л не привело к статистически значимым изменениям оцениваемых параметров свободнорадикального гомеостаза у животных при физиологической норме. Однако у некоторых крыс в опытной группе «ОФР(100)» была выявлена стимуляция развития спонтанной опухоли. Исходя из этого, на втором этапе исследовали действие ОФР только с концентрацией озона 400 мкг/л.

Развитие опухоли РС-1 привело к изменению свободнорадикальных процессов в организме животных. На 43-е сут после перевивки карциномы РС-1, когда масса опухоли достигла 39.1 ± 4.7 г, наблюдалось статистически значимое более чем в 1,7 раза увеличение концентрации ТБК-АП в эритроцитах крови по сравнению с интактными животными ($69,7 \pm 9,6$ и $39,5 \pm 4,3$ соответственно, $p < 0,03$ по критерию Стьюдента–Ньюмена–Кейлса ($n \geq 6$)). При этом в печени было зарегистрировано более чем 2-х кратное угнетение активности каталазы (**рисунок**).

Применение ОФР не повлияло на рост опухоли РС-1, также как и не привело к изменению уровня ПОЛ по ТБК-тесту в эритроцитах крови ($69,7 \pm 9,6$ и $65,6 \pm 7,4$ в группах «РС-1» и «РС-1+ОФР(400)» соответственно, $p > 0,05$ по критерию Стьюдента–Ньюмена–Кейлса ($n \geq 6$)), но снизило окислительную напряженность в печени (содержание ТБК-АП снизилось на более чем 30% по сравнению с интактными крысами) (**рисунок**). При этом активность СОД, каталазы и содержание ТБК-АП в опухолевой ткани не изменилось при действии ОФР с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 400 мкг/л.

Обсуждение. Установлено, что в норме курсовое внутривентриальное введение ОФР с концентрациями озона в озono-кислородной смеси 100 и 400 мкг/л не вызывает

¹ Директива Европейского Парламента и Совета Европейского союза 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых в научных целях.

² Приказ Минздрава России от 01.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

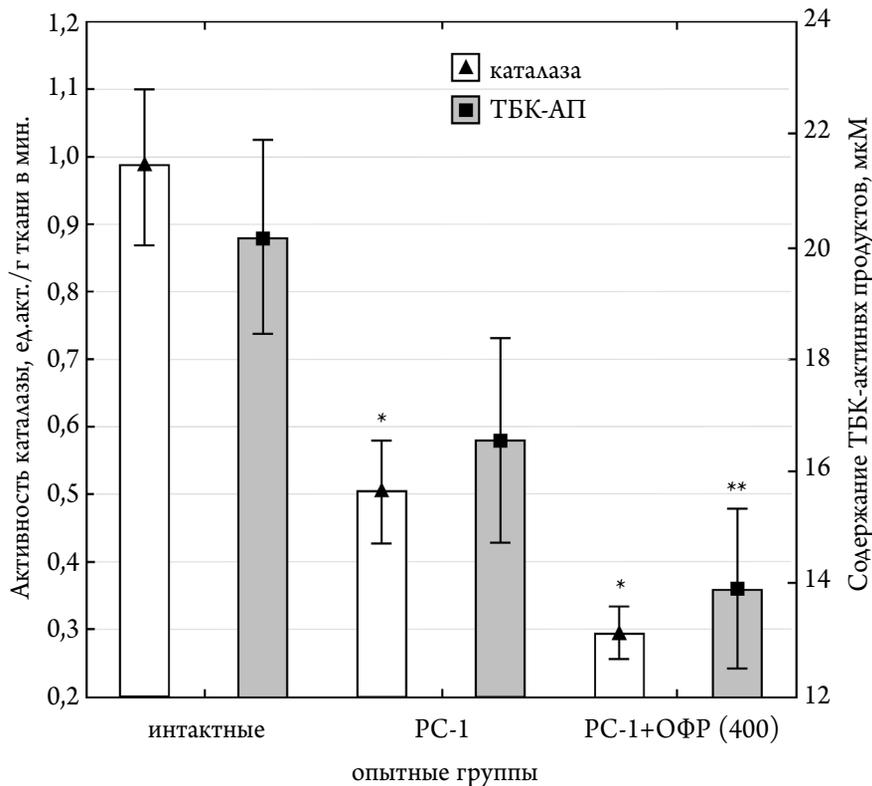


Рисунок. Активность каталазы и содержание ТБК-активных продуктов в тканях печени интактных животных и крыс-опухоленосителей без воздействия и после курсового введения ОФР с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 400 мкг/л
Figure. Catalase activity and the content of TBK-active products in the liver tissues of intact animals and tumor-bearing rats without exposure and after a course of administration of OSS with an ozone concentration in an ozone-oxygen mixture of 400 mkg/l

Примечание: * $p < 0.001$ и ** $p < 0.05$ — достоверные отличия по сравнению с интактными крысами по критерию Стьюдента–Ньюмена–Кейлса ($n \geq 6$).

Note: * $p < 0.001$ and ** $p < 0.05$ are significant differences compared to intact rats according to the Student–Newman–Keils test ($n \geq 6$).

окислительных повреждений в крови, печени и селезенке половозрелых крыс. Воздействие озона может стимулировать рост опухоли, что подтверждается прогрессией спонтанной неоплазии у одной особи во время курса ОФР с концентрацией озона 100 мкг/л.

Действие ОФР с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 400 мкг/л не стимулирует интенсификацию пролиферации опухолевых клеток и не усиливает дисбаланс про- и антиоксидантной систем защиты на стационарной фазе роста опухоли. При этом в печени снижается концентрация продуктов ПОЛ, что вероятно происходит за счет активации защитного адаптивного механизма про-

тив развития окислительного стресса, не связанного с активностью СОД, но, возможно, направленного на инактивацию перекиси водорода в клетках, о чем можно косвенно судить по снижению активности каталазы (рисунок). Наиболее вероятным кандидатом на ключевую роль в этом механизме является глутатионпероксидаза [4].

Заключение. Курсовое воздействие ОФР с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 400 мкг/л может быть перспективным для коррекции свободнорадикального гомеостаза в составе комплексной противопухолевой терапии, в том числе при онкогенезе, обусловленном профессиональными факторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gapeyev A.B., Shcherbatyuk T.G. Modification of hypoxic states in photodynamic therapy. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2020; 14(3): 84–193. <https://doi.org/10.1134/S1990747820020051>
- Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. Перспективы применения в онкологии. *Современные технологии в медицине*. 2010; 1–1: 99–106.
- Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах*. 2013; (6 (30)): 167–70.
- Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах. *Успехи современного естествознания*. 2006; (7): 29–36.

REFERENCES

1. Gapeyev A.B., Shcherbatyuk T.G. Modification of hypoxic states in photodynamic therapy. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2020; 14(3): 84–193. <https://doi.org/10.1134/S1990747820020051>
 2. Shcherbatyuk T.G. Modern state of ozonotherapy in medicine. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2010; (1–1): 99–106 (in Russian).
 3. Zanozina O.V., Sorokina Yu.A., Borovkov N.N., Shcherbatyuk T.G. «Vicious circle» of the correlation of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins of patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditinskiy al'manakh*. 2013; (6(30)): 167–70 (in Russian).
 4. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. Molecular-cellular mechanisms of free radical inactivation in biological systems. *Usp ekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2006; (7): 29–36 (in Russian).
-