

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОТЕНЗИВНОГО
ВЛИЯНИЯ ИНФУЗИОННОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ

Сергей Владиленич Куприянов

Чувашский государственный университет,
428015, Чебоксары, ул. Московский пр., 15, e-mail: perrymeysen@rambler.ru

Реферат. Показано, что характер действия озона связан с его концентрацией в организме и в зависимости от дозы может оказывать лечебное или токсическое действие. При этом кардиореспираторные рефлексы, носящие в норме приспособительный характер, способны переходить в свое новое патологическое качество. Действие озона носит как местный гуморальный характер, хорошо описанный в литературе, так и общий рефлекторный, продемонстрированный настоящей работой и оказывающий опосредованное влияние через сосудистые рефлексогенные зоны и ЦНС.

Ключевые слова: сосудистая рефлексогенная зона, позвоночная артерия, кардиореспираторная система, озон, озонотерапия.

ИНФУЗИОН ОЗОНОТЕРАПИЯ ВАКЫТЫНДАГЫ
ГИПОТЕНЗИВ ЙОГЫНТЫНЫ ТӨП МЕХАНИЗМАРЫ

Сергей Владиленич Куприянов

Чуваш дӱлт университеты,
428015, Чабаксар шӱре, Москӱ проспекты,
15нче йорт, e-mail: perrymeysen@rambler.ru

Озон тӱэсирене характеры аны организмдагы концентрациясен бӱйлӱнгӱн булуы һӱм дозасына бӱйле рӱвешт дӱвалау яки токсинлы тӱэсир ясарга мӱмкин икӱнлеге кӱрсӱтелгӱн. Шуны белӱн бергӱ, аялашу характерындагы кардиореспиратор рефлекслар ӱзлӱрене яа патологик сыйфатына кӱчӱргӱ сӱлтле. Озон йогынтысы дӱбиятта инде шактыӱ йӱбт яктыртылган ӱрле гумораль характерда да, шулай ук кан тамырлы рефлексоген зоналар һӱм ӱзк нерв системасы аша арадаш йогынты ясаучы һӱм чын мӱгӱнсендӱ эш кӱрсӱтӱче гомуми рефлектор характерында да була.

Тӱп тӱшенчӱлр: кан тамырлы рефлексоген зонасы, умыртка артериясе, кардиореспиратор системасы, озон, озонотерапия.

CENTRAL MECHANISMS OF HYPOTENSIVE
INFLUENCE OF INFUSIVE OZONETHERAPY

Sergei V. Kupriyanov

Chuvash State University, 420032, Moskovsky Prospect, 15,
e-mail: perrymeysen@rambler.ru

It was shown that the character of ozone activity is connected with its concentration in the organism. Cardiorespiratory reflexes, being in norm adaptive, can transfer in a new, pathological state. The ozone activity has both local humoral character, well described in literature, and general reflex mechanisms, showed in the given work and exerting mediate influence through vascular reflexogenic zones and its corresponding CNS centers.

Key words: vascular reflexogenic zone, vertebral artery, cardiorespiratory system, ozone, ozonotherapy.

Широкое использование в практической медицине инфузий озон-кислородных смесей определяет целесообразность более детального изучения механизмов влияния озона на организм человека. В клинике используются такие его свойства, как дезинтоксикационное, обезболивающее, активирующее кислородзависимые процессы, бактерицидное (фунгицидное и вируцидное), оптимизирующее про- и антиоксидантные системы, гемостатическое и антикоагулянтное, иммуномодулирующее. Однако механизмы, посредством которых реализуются эти эффекты, изучены на настоящий момент недостаточно и объясняются исключительно его прямым действием на ткани или чужеродные агенты [10, 12, 15, 17—19]. В доступной литературе не удалось обнаружить сведений о влиянии озона на центральные механизмы регуляции гомеостаза и, в частности, на активность таких жизненно важных систем, как сердечно-сосудистая и дыхательная.

Ранее нами было показано, что перфузия гемодинамически изолированной (при сохранении с организмом только нервных связей) зоны позвоночных артерий растворами молочной кислоты в физиологических концентрациях, щелочными и буферными растворами, ангиопротекторами в лечебных дозах вызывает рефлекторное изменение тонуса артериальных сосудов, сердечной деятельности и уровня системного АД. Продемонстрированы центральные механизмы формирования прессорных и депрессорных реакций с рефлексогенных зон позвоночных и сонных артерий [5, 6, 8, 9]. В настоящей работе решались следующие вопросы: влияет ли активация хеморецепторов зоны позвоночных артерий физиологическим раствором, содержащим малые концентрации озона, на уровень системного АД и внешнее дыхание? Способны ли используемые в клинике инъекции озонированных растворов

оказывать не только прямое действие на ткани (как это хорошо известно, по данным литературы), но и вызывать сочетанные (одновременные) рефлекторные реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем и, если способны, то какова направленность этих центральных ответов?

Опыты проводились на взрослых кошках обоего пола массой от 2 до 3,6 кг под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела животного) при исходном АД от 110 до 130 мм Hg в условиях естественного дыхания. Гемодинамическая (гуморальная) изоляция рефлексогенной зоны позвоночных артерий осуществлялась по методике, описанной в предыдущих публикациях [4, 7]. Для перфузии исследуемой изолированной сосудистой зоны в позвоночную артерию (чаще правую) ввязывалась приводящая канюля, через которую из сосуда Мариотта поступал озонированный раствор Рингера—Локка (t 37—38°C) под постоянным давлением 100 ± 15 мм Hg. Для оттока перфузата на экстракраниальном уровне (II шейный позвонок) позвоночную артерию надрезали, а ее дистальный конец перевязывали. Таким образом, перфузия рефлексогенной зоны не сопровождалась изменением давления в ней и не приводила к активации барорецепторов. Контролем в данном случае являлись введение в зону позвоночных артерий чистого физиологического раствора, а также орошение озонированным раствором раневых областей. При этом в участке оттока перфузата проводилась новокаиновая блокада прилежащих тканей. Основным методом контроля являлось введение раствора озона в позвоночную артерию после новокаиновой блокады ее хеморецепторов.

Барботирование физиологического раствора осуществлялось по общепринятой методике [11, 15, 19] с использованием аппаратов марки «Озон-3» производства МП «Озон» (Москва) или «Медозонс-БМ» (Н. Новгород). Определение концентрации озона в 200—400 мл физиологического раствора проводилось по времени барботирования. В этих условиях 10-минутная экспозиция создает концентрацию озона в растворе от 400 до 1600 мкг/л. В условиях клиники такой раствор используется для внутривенных введений [1, 11]. Для получения растворов с малой концентрацией время озонирования сокращалось до 5 минут.

Стимуляция хеморецепторов зоны позвоночных артерий раствором с указанным содержанием озона-кислородной смеси проводилась до момента развития максимальной выраженности

реакций системного АД и внешнего дыхания, после этого вмешательство прекращалось. При этом продолжительность вмешательств колебалась от 55 до 100 с (в некоторых случаях долее). Системное АД регистрировалось общепринятым окклюзионным методом в бедренной артерии. Одновременно осуществлялась запись внешнего дыхания способом трахеостомической пневмографии. С помощью электронных головок электроманометров марки МЭП-И-01 (Россия) производился линейный ввод данных посредством оригинального компьютерного обеспечения. Кардиореспираторные реакции оценивали по изменениям уровня системного АД (в мм Hg) и амплитуды внешнего дыхания (в % к его исходному, до вмешательства уровню).

Для статистической обработки использовали величины регистрируемых показателей систем гемодинамики и дыхания, измеренных в каждом опыте во время максимальной выраженности их реакций. Данные численно оценивали в абсолютных единицах или процентах по отношению к исходному (до момента вмешательства) уровню или по отношению к контрольным вмешательствам, когда их значения принимались за 0. В этой и других сериях экспериментов по изучению рецептивной активности зоны позвоночных артерий полученные данные обрабатывали в среде электронных таблиц «Excel» с использованием пакета «Statistica». Оценку достоверности результатов вычисляли по t -критерию Стьюдента на компьютере IBM PC Pentium III и критерию знаков [3].

Все экспериментальные работы проводились с учетом этических норм общения с животными и отвечали требованиям общества защиты животных.

На 18 животных было проведено 59 наблюдений (см. табл.). Как следует из таблицы, в 80,43% случаев происходило снижение уровня системного АД (на $10,1 \pm 1,12$ мм Hg) с одновременным угнетением внешнего дыхания (на $50,46 \pm 6,98\%$ от его исходной величины). Во всех случаях депрессорная реакция на общее кровяное давление проявлялась в начале опыта. При повторных введениях озона в одну и ту же сосудистую рефлексогенную зону (20 вмешательств) реакции становились нестабильными с преобладанием прессии. Снижение общего кровяного давления не воспроизводилось спустя 20—30 минут после введения в зону позвоночных артерий 0,5 мл 2%-го раствора новокаина — еще 9 контрольных наблюдений (рис. 1).

Рефлекторные влияния на внешнее дыхание и системное АД с хеморецепторов зоны позвоночных артерий при введении в них озонированного физиологического раствора

Характер вмешательства	Направленность реакции	Выраженность реакций (M±m); относительное стандартное отклонение	p	Число наблюдений, n	Критерий знаков (достоверность с вероятностью)	Всего наблюдений, n
Первые введения перфузата (в начале опыта)	*	Амплитуда внешнего дыхания (в % к исходному уровню) — 50,46±6,98; v=0,062	≤0,05	31	99,0—99,5%	68
		Уровень САД — 10,1±1,12 мм Hg, v=0,054	<0,05			
Последующие введения	**	—	—	8	—	
	*	—	—	2	—	
	**	—	—	18	—	
Новокаиновая блокада хеморецепторов						
Перфузия озон-кислородной смесью	Отсутствие изменений кардиореспираторной деятельности		—	9	100%	

Примечания: * сочетанное угнетение внешнего дыхания и снижение уровня системного АД, ** одновременные ответы внешнего дыхания и системного АД других направленностей.

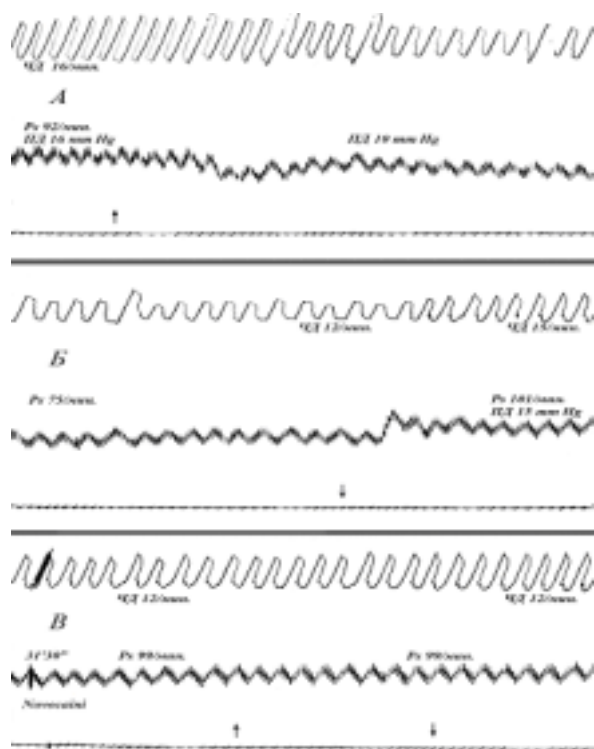


Рис. 1. Активность дыхательной и сердечно-сосудистой систем при введении озонированного физиологического раствора в зону позвоночных артерий (до и после ее новокаиновой блокады). А, Б и В — последовательные части одной кимограммы (получены на одном животном): А — исходное состояние животного и начало реакции на введение озонированного раствора (момент начала перфузии отмечен стрелкой вверх); Б — продолжение той же реакции и выход из нее (прекращение перфузии — стрелка вниз); В — то же вмешательство после новокаинизации зоны позвоночных артерий. Сверху вниз (в А, Б и В): пневмограмма; уровень САД (с указанием ЧСС и пульсового давления, в части В указана продолжительность остановки записи — 31 мин 30 с); начало и конец вмешательств обозначены стрелками; отметка времени (цена деления — 2 с).

В физиологии исчезновение реакций на фоне фармакологической блокады рецептивного поля новокаином является одним из основных способов доказательства их рефлекторной природы. Кроме того, описанные рефлексы не воспроизводились при перфузии зоны позвоночных артерий «чистым» (не содержащим озона) физиологическим раствором, следовательно, эти реакции не являются результатом активации барорецепторов исследуемых зон.

Очевидно, что полученные данные следует подразделить на две группы: первая — рефлекторные изменения активности кардиореспираторной функциональной системы в ответ на первые (в начале эксперимента) введения озонированного физиологического раствора в сосудистую рефлексогенную зону; вторая — изменения внешнего дыхания и системного АД при последующих (повторных) активациях хеморецепторов исследуемой зоны озоном. Первичная перфузия (одно, два, иногда до четырех введений озонированного раствора) сопровождалась ($p < 0,05$) одновременным сочетанным угнетением внешнего дыхания и снижением уровня системного АД, т.е. рефлексы дыхательной и сердечно-сосудистой систем были однонаправлены. При многократном повторении вмешательства на одной и той же зоне реакции внешнего дыхания и системного АД становились разнонаправленными или двухфазными (рис. 2). При этом повторные перфузии чаще сопровождалась прессорной реакцией общего кровяного давления и стимуляцией внешнего дыхания.

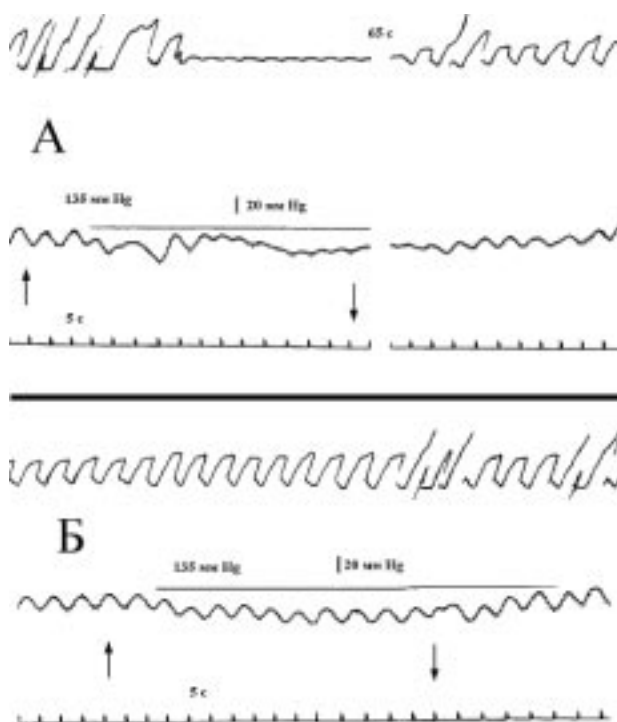


Рис. 2. Возникновение разнонаправленных реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем при многократной перфузии озонированным раствором Локка сосудистой рефлексогенной зоны одного животного: А — первое введение (убран отрезок регистрации наблюдений продолжительностью 65 с), Б — повторная перфузия (то же животное). Сверху вниз (на А и Б): пневмограмма; САД (с изолинией, уровнем давления и калибровкой выраженности изменения), моменты начала и конца вмешательства (стрелки), отметка времени (5 с).

Как можно объяснить такую смену ответов? Какова возможная физиологическая целесообразность выявленных рефлексов на системное АД и внешнее дыхание при активации хеморецепторов зон позвоночных артерий озоном?

Известно, что молекула O_3 в растворе диссоциирует на свободный (молекулярный) и атомарный кислород. Свободный кислород воздействует на хеморецепторы сосудистых рефлексогенных зон, вызывая рефлекторное снижение системного АД, реакцию, противоположную действию на них CO_2 . Депрессорное влияние кислорода на системное АД с хеморецепторов классических сосудистых рефлексогенных зон общеизвестно. Целесообразность такой депрессии связана с исходным увеличением поступления O_2 в ткани [2]. Избыточное повышение напряжения кислорода в клетках отрицательно влияет на обмен веществ [16] и способно приводить к развитию выраженного окислительного стресса, сопряженного со структурным поражением сосудов [20, 21]. Описанный нами депрессорный рефлекс вызывает снижение поступления излишнего ко-

личества кислорода в ткани организма вследствие уменьшения объема крови, притекающей к ним. Кроме того, компенсация гипероксии достигается одновременным угнетением внешнего дыхания. Таким образом, введение озона в экспериментах моделирует развитие гипероксического состояния в целостном организме. При этом дыхательная и сердечно-сосудистая системы объединяются в единую кардиореспираторную функциональную систему, общим конечным полезным результатом деятельности которой является уменьшение поступления кислорода к тканям. Это рефлекторное влияние озона оказывается однонаправленным с его описанным в литературе прямым альфа-адреноблолирующим действием на гладкомышечные клетки [15]. Очевидно, что оба этих действия потенцируют друг друга, вызывая расширение магистральных артерий и гипотонический эффект. Выявленные рефлексы депрессии АД и угнетения внешнего дыхания носят компенсаторно-приспособительный характер.

Нарастающее при длительном использовании озона увеличение концентрации освобожденного атомарного кислорода должно оказывать альтернативное, а точнее, альтернативное влияние на хеморецепторы. Кроме того, недиссоциированный озон не является естественным стимулом для хеморецепторов организма. Вероятно, он лишен специфической точки приложения. Повышенная концентрация атомарного кислорода и недиссоциировавшего озона ведет к проявлению их агрессивных токсических свойств, которые нарушают целостность мембраны клеток организма, в первую очередь, исследуемых нами хеморецепторов вследствие повышенного окисления их фосфолипидов и липопротеидов, повреждения полипептидных цепей и протеидов [1]. Кроме того, озон в больших концентрациях и при длительной его экспозиции оказывает токсическое действие как в целостном организме [13], так и *in vitro* на реологические и некоторые биохимические показатели крови, активируя, например, перекисное окисление липидов мембраны эритроцитов [14]. Реакция организма на фактически болевой раздражитель всегда проявляется однотипно, в частности повышением уровня системного АД и стимуляцией дыхания.

Таким образом, характер действия озона (как и любого лекарственного вещества, применяемого с лечебной целью) связан с его концентрацией в

организме. Озонированный физиологический раствор с концентрацией озono-кислородной смеси от 400 до 1600 мкг/л в зависимости от времени его экспозиции в организме способен оказывать как лечебное, так и токсическое влияние. Действие озона носит как местный гуморальный характер (обстоятельно описанный в литературе), так и общий рефлекторный, влияя на деятельность кардиореспираторной функциональной системы опосредованно через сосудистую рефлексогенную зону позвоночных артерий и соответствующие ядра ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алехина С.П. и соавт.* Озонотерапия. — Н.Новгород: Вектор-Тис, 1996. — 16 с.
2. *Гайтон А.* Физиология кровообращения: Минутный объем сердца и его регуляция. — М.: Медицина, 1969. — 472 с.
3. *Каминский Л.С.* Медицинская и демографическая статистика. — М.: Статистика, 1974. — 351 с.
4. *Куприянов С.В.* Состояние системного артериального давления у кошек при стимуляции хеморецепторов рефлексогенной зоны позвоночных артерий // *Авиакос. и экол. медицина.* — 1996. — Т. 30, № 1. — С. 60—62.
5. *Куприянов С.В.* Хеморефлексы зоны позвоночных артерий и каротидного синуса при ацидозе и алкалозе в остром эксперименте и клинике // *Казанский мед. ж.* — 2007. — Т. 88, № 1. — С. 20—23.
6. *Куприянов С.В.* Функциональная характеристика интероцептивной зоны позвоночных артерий // *Морфологические ведомости.* — 2007. — № 3—4. — С. 39—43.
7. *Куприянов, С.В.* Рефлексогенная зона позвоночных артерий / С.В. Куприянов, Н.А. Агаджанян. — Чебоксары: Изд-во ЧГУ, 2005. — 136 с.
8. *Куприянов, С.В.* Хеморефлекторная активность зоны позвоночных артерий / С.В. Куприянов, Н.В. Гавришкина // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2004. — Т. 90, № 8. — С. 485—488.
9. *Куприянов, С.В.* Роль рефлексогенных зон позвоночных и сонных артерий в формировании кардиоваскулярно-респираторной функциональной системы / С.В. Куприянов, В.С. Куприянов, Г.Л. Драндров, Н.Г. Водянов // *Вестник восстановительной медицины.* — 2008. — № 1 (23). — С. 78—85.

10. *Лисицын Д.М. и соавт.* Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот // *Бюлл. экпер. биол. и мед.* — 2004. — Т. 138, № 11. — С. 517—519.
11. *Масленников, О.В.* Практическая озонотерапия / О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова. — Н.Новгород: Вектор-Тис, 2003. — 52 с.
12. *Муратов И.Д.* Использование озона для местного лечения гнойно-воспалительных процессов // *Дет. хир.* — 2005. — № 1. — С. 50—53.
13. *Мухина, И.В.* Функциональное состояние головного мозга крыс при парентеральном применении озонированного физиологического раствора / И.В. Мухина, Н.В. Жемарина, О.С. Евдокимова, А.А. Миронов // *Матер. XX съезда физиол. об-ва им. И.П. Павлова.* — М., 2007. — С. 345.
14. *Павлова О.Е.* Влияние озона на реологические свойства крови: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — М., 1998. — 17 с.
15. *Сизова Е.Н. и соавт.* Влияние озона на сократительную активность и хемореактивность продольной мускулатуры рога матки небеременных крыс // *Росс. физиол. журн.* — 2003. — Т. 89, №4. — С. 427—435.
16. *Чандан, К. Сен* Гомеостаз глутатиона: кардиальная физиологическая защита против токсичности кислорода, вызванная физическим упражнением / К. Сен Чандан, Хеннынен Осмо // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 1995. — Т. 81, № 11. — С. 143—150.
17. *Bocci V.* Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today // *J. of Biol. Regulators and Homeostatic Agents.* — 1997. — Vol. 10, № 2/3. — P. 31—53.
18. *Dotan Y. et al.* Ibid. — 2004. — № 43. — P. 1—28.
19. *Dvorak V.* Озон. Использование озона в промышленности и медицине // *Новое в стоматол.* — 2005. — Т. 128, № 4. — С. 84—88.
20. *Minuz, Pietro.* Oxidative stress, antioxidants and vascular damage / Pietro Minuz, Cristiano Fava, Luciano Cominacini // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 61, № 6. — P. 774—777.
21. *Procaccini, E.M.* Effects of hyperbaric oxygen on cutaneous microflow / E.M. Procaccini, G. De Martino, G. Picone, G. D'Alicandro, G.G. Monfrecola // *Ital. Dermatol. e Venereol.* — 2005. — Vol. 140, № 6. — P. 663—667.

Поступила 11.08.08.

