



ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Беляев А.Н., Беляев С.А., Костин С.В., Тюрина Н.А., Бояркин Е.В.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (430005, Саранск, Россия)

ENDOGENOUS INTOXICATION IN MECHANICAL JOUNDICE AND THE POSSIBILITY OF ITS PATHOGENETIC CORRECTION

Belyaev A.N., Belyaev S.A., Kostin S.V., Tyurina N.A., Boyarkin E.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University" (430005, Saransk, Republic of Mordovia, Russia)

Для цитирования: Беляев А.Н., Беляев С.А., Костин С.В., Тюрина Н.А., Бояркин Е.В. Эндогенная интоксикация при механической желтухе и возможности ее патогенетической коррекции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 101–106. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-101-106.

For citation: Belyaev A.N., Belyaev S.A., Kostin S.V., Tyurina N.A., Boyarkin E.V. Endogenous intoxication in mechanical jaundice and the possibility of its pathogenetic correction. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 101–106. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-101-106.

Беляев Александр Назарович — заведующий кафедрой общей хирургии имени Н.И. Атясова

Беляев Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры общей хирургии имени Н.И. Атясова

Костин Сергей Владимирович — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии имени Н.И. Атясова

Тюрина Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии

Бояркин Евгений Викторович — клинический ординатор кафедры общей хирургии имени Н.И. Атясова

Belyaev Alexander Nazarovich — Head of the Department of Department of General Surgery named after prof. N.I. Atyasov

Belyaev Sergey Aleksandrovich — Professor of the Department of General Surgery named after prof. N.I. Atyasov

Kostin Sergey Vladimirovich — Associate Professor of the Department of General Surgery named after prof. N.I. Atyasov

Tyurina Natalya Aleksandrovna — Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

Boyarkin Evgeny Viktorovich — Assistant Professor of the Department of General Surgery named after prof. N.I. Atyasov

Беляев

Александр Назарович

Belyaev Alexander N.

belyaevan@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить выраженность эндогенной интоксикации при механической желтухе и оценить детоксикационное действие озонированного физиологического раствора.

Материалы и методы. Изучены результаты хирургического лечения 76 больных механической желтухой, разделенных на 2 группы. Больным 1 группы (n= 40) проводили общепринятое лечение. 36 больным 2 группы к лечению добавляли введение озонированного физиологического раствора. Определяли: аспартатаминотрансферазу (АсАТ), аланинаминотрансферазу (АлАТ); общий и прямой билирубин, молекулы средней массы (МСМ), малоновый диальдегид (МДА), каталазу, концентрацию креатинина и мочевины в плазме.

Результаты. На 15 сутки послеоперационного периода у больных 1 группы уровни АлАТ, МСМ, МДА, креатинина, мочевины снижались на 33, 36, 38, 30 и 38%, уровень каталазы повысился на 32%. У больных 2 группы уровни АлАТ, МСМ, МДА, креатинина и мочевины снижались на 59, 56, 61, 35, 55% уровень каталазы повысился на 65%.

Заключение. У больных 2 группы уровень эндогенной интоксикации уменьшался в большей степени вследствие более выраженной активации антиоксидантных ферментов, снижения уровня свободнорадикального окисления и деструктивных процессов в печени.

Ключевые слова: Механическая желтуха, эндогенная интоксикация, озон

Summary

Purpose of the study. To assess the severity of endogenous intoxication in mechanical jaundice and to study the detoxification effect of the ozonized saline solution.

Materials and methods. There were studied the results of surgical treatment of 76 patients with mechanical jaundice, divided into 2 groups. Patients in the group 1 (n = 40) underwent conventional treatment. 36 patients of the 2nd group were treated with ozonized saline solution. The following were determined: aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT); common and direct bilirubin, average weight molecules (AMM), malonicdialdehyde (MDA), catalase, creatinine and urea concentration in plasma.

Results. On the 15th day of the postoperative period, the levels of ALAT, AMM, MDA, creatinine, urea were decreased in patients of group 1 by 33, 36, 38, 30 and 38% respectively, the level of catalase increased by 32%. In patients of the 2nd group, the levels of ALAT, AMM, MDA, creatinine and urea decreased by 59, 56, 61, 35, 55%, whereas the catalase level increased by 65%.

The conclusion. The therapy with ozonized saline solution promotes the decrease of the level of endogenous intoxication due to more pronounced activation of antioxidant system with a decrease of the level of free radical oxidation and of destructive processes in the liver.

Keywords: Mechanical jaundice, endogenous intoxication, ozone

Введение

Несмотря на оптимизацию хирургического лечения обтурационного холестаза высокая летальность обусловлена, в основном, развитием острой печеночной недостаточности [1] вследствие повреждения гепатоцитов как продуктами эндотоксикоза, так и повышенным уровнем свободных радикалов, вызывающих состояние окислительного стресса [2, 3]. Одним из мощных индукторов перекисного окисления липидов является эндогенная интоксикация (ЭИ). Нарушение функции

и разрушение печеночных клеток приводит к накоплению в крови больного широкого спектра токсических метаболитов, блокаде окислительных ферментов [4, 5, 6].

Поэтому важным мероприятием по предупреждению развития острой печеночной недостаточности при механической желтухе является коррекция эндогенной интоксикации путем использования патогенетических методов лечения острого повреждения печени [7, 8].

Цель работы

Изучить выраженность эндогенной интоксикации при механической желтухе и оценить

детоксикационное действие озонированного физиологического раствора.

Материалы и методы исследования

Изучены результаты лечения 76 больных механической желтухой различного генеза, разделенных на 2 группы. Больным 1 группы (n = 40) проводили в предоперационном периоде инфузионную терапию (45 — 50 мл/кг) с применением витаминов В₁, В₆, С, 10% раствора глюкозы, по показаниям — антибактериальную терапию, с последующим оперативным вмешательством.

36 больным 2 группы к лечению добавляли внутривенное введение озонированного физиологического раствора в объеме 400 мл (концентрация озона в озонотоксической смеси 2500 мкг/л) в течение 7 суток (3 дня до — и 4 дня послеоперационного периода).

У больных при поступлении в стационар, а также на 1–3; 5–6; 9–10; 15–16 сутки после операции по общепринятым методикам определяли: активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы; концентрацию общего и прямого

билирубина. О степени эндогенной интоксикации судили по концентрации молекул средней массы (МСМ) при длинах волн 254 и 280 нм, активности каталазы, уровню малонового диальдегида (МДА), концентрации креатинина и мочевины в плазме. Для определения нормальных значений были проведены исследования изучаемых показателей в крови у 10 соматически здоровых людей (добровольцев).

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Фишера-Стьюдента. Для изученных параметров вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности (М), ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий показателей определяли по отношению к показателям при поступлении больных. При этом различия средних величин признавались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Больным при поступлении проводилась интенсивная терапия, направленная на коррекцию токсемии, волевических, метаболических нарушений с целью подготовки к операции — декомпрессии билиарного тракта. Сроки оперативного вмешательства зависели от выраженности холестаза, общего состояния больных, степени нарушения функционального состояния печени и укладывались в период, равный $3,9 \pm 0,8$ суток.

На фоне механической желтухи у больных определялось значительное нарушение функциональной активности печени. Изменение пигментного обмена выражалось в увеличении почти в 35 раз содержания общего билирубина. Активность АсАТ и АлАТ превышали нормальные величины в 3,5 и 10 раз. Кроме этого, определялись значительные сдвиги в антиоксидантной системе организма с преобладанием окислительных реакций и возрастанием уровня эндотоксикоза.

На этом фоне зафиксировано повышение маркеров эндогенной интоксикации: содержания МСМ при $\lambda=254$ нм и $\lambda=280$ нм до $0,28 \pm 0,03$ и $0,53 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно. Кроме того, отмечалось увеличение концентрации креатинина и мочевины до 167 ± 3 и $14,83 \pm 0,62$ ммоль/л, что свидетельствовало о наличии выраженной интоксикации (таблица 1).

У больных 1 группы в течение 2-х недель послеоперационного периода происходило снижение прямого билирубина в 7,6 раза, непрямого — в 3,9 раза, активности внутриклеточных ферментов — АсАТ, АлАТ — в 1,6 и 1,5 раза.

Уровень МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ — уменьшался до 0,18 и 0,23 усл. ед. (1,6 и 2,3 раза). Величины креатинина и мочевины снижались в 1,4 и 1,6 раза (таблица 2).

Дооперационная озонотерапия в течение 3 суток приводила к значительному снижению интоксикационного синдрома. Концентрация цитозольных ферментов в плазме крови снижалась на 35 — 40%, что, по сравнению с данными при традиционном лечении, было на 13 и 21% ниже (рисунок 1). Уровни креатинина и мочевины достоверно снижались на 19 и 17%, токсических молекул — МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ — на 21,5 и 39,7% (таблица 2).

На этом фоне содержание МДА падало на 24,9% а активность каталазы повышалась на 10% (на 35% больше, чем при традиционном лечении).

Инфузионная терапия с применением ОФР способствовала нормализации нарушенных функций печеночных клеток в течение 9–11 дней после оперативного пособия. К 15 суткам послеоперационного периода уровни МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ снижались на 25%. Концентрации креатинина и мочевины уменьшались на 35 и 46% (таблица 2).

Показатели, ед. изм.	Лечение	Норма	При поступлении	До операции	После операции		
					5–6 сут.	9–10 сут.	15–16 сут.
АсАТ, ммоль•ч/л	Традиционное	$0,2 \pm 0,03$	$1,18 \pm 0,33$	$0,98 \pm 0,10^{**}$	$0,87 \pm 0,21^{**}$	$0,74 \pm 0,1^*$	$0,76 \pm 0,18^{***}$
	Традиц.+ озон			$0,82 \pm 0,09^{**}$	$0,78 \pm 0,21^{**}$	$0,59 \pm 0,1^{**}$	$0,56 \pm 0,18^{***}$
АлАТ, ммоль•ч /л	Традиционное	$0,29 \pm 0,07$	$1,88 \pm 0,31$	$1,54 \pm 0,32^{*****}$	$1,31 \pm 0,25^{*****}$	$1,35 \pm 0,29^{*****}$	$1,27 \pm 0,11^{**}$
	Традиц.+ озон			$1,12 \pm 0,07^{**}$	$0,94 \pm 0,25^{****}$	$0,80 \pm 0,09^*$	$0,77 \pm 0,1^*$
Прямой Билирубин, мкмоль/л	Традиционное	$7,5 \pm 0,4$	$263,30 \pm 18,1$	$181,71 \pm 21,95^{***}$	$141,2 \pm 28,31^{**}$	$63,17 \pm 7,19^*$	$34,57 \pm 5,34^*$
	Традиц.+ озон			$198,1 \pm 17,50^*$	$94,68 \pm 16,10^{**}$	$26,45 \pm 5,9^*$	$12,40 \pm 2,30^*$
Непрямой билирубин, мкмоль/л	Традиционное	$3,11 \pm 0,5$	$109,22 \pm 15,4$	$77,17 \pm 4,82^{***}$	$87,60 \pm 4,80^{**}$	$31,67 \pm 4,40^*$	$26,57 \pm 4,95^*$
	Традиц.+ озон			$65,7 \pm 4,22^*$	$42,77 \pm 13,3^*$	$22,7 \pm 2,10^*$	$15,22 \pm 1,50^*$

Таблица 1.

Показатели функционального состояния печени у больных в до- и послеоперационном периоде на фоне традиционной терапии и внутривенной озонотерапии ($M \pm m$).

Примечание:

р — достоверность отличий по отношению к величинам при поступлении (* — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$; **** — $p > 0,05$).

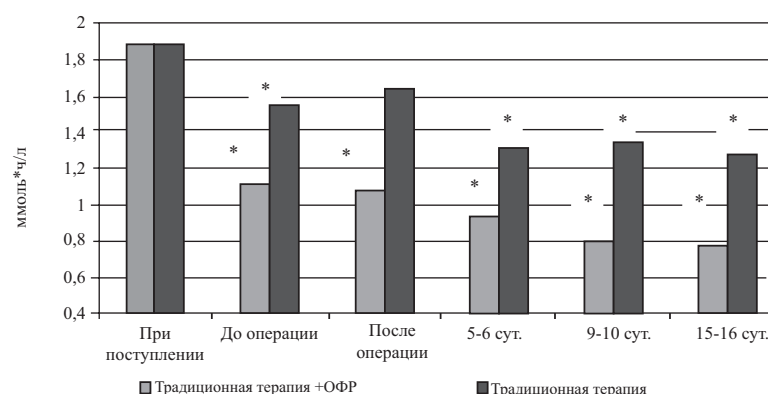


Рисунок 1.

Сравнительная динамика аланинаминотрансферазы при обтурационном холестазе в до- и послеоперационном периоде на фоне терапии (Примечание: * — достоверность отличий относительно данных при поступлении)

Таблица 2.

Показатели эндогенной интоксикации у больных обтурационным холестазом в до- и послеоперационном периоде на фоне традиционного лечения и озонотерапии ($M \pm m$, $n=36$).

Примечание:

p — достоверность отличий по отношению к величинам при поступлении (* — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$; **** — $p > 0,05$).

Показатели, ед. изм.	Лечение	Норм	При поступлении	До операции	После операции		
					5–6 сут.	9–10 сут	15–16 сут.
МСМ ₂₅₄ , усл. ед.	Традицион- ное	0,24±0,04	0,28±0,03	0,22±0,03*	0,21±0,02****	0,19±0,03****	0,18±0,03****
	Традиц.+ озон			0,23±0,02*	0,19±0,02***	0,15±0,02***	0,15±0,03***
МСМ ₂₈₀ , усл. ед.	Традицион- ное	0,28±0,07	0,53±0,02	0,32±0,02*	0,27±0,01**	0,25±0,01**	0,23±0,01**
	Традиц.+ озон			0,31±0,03*	0,26±0,02**	0,23±0,06**	0,21±0,03**
МДА, мкмоль/л	Традицион- ное	3,47±0,21	16,32±1,79	12,27±1,66*	13,02±1,21*	12,38±1,94*	10,28±0,55*
	Традиц.+ озон			10,52±0,29*	8,90±0,21*	6,9±0,44*	6,40±0,25**
Каталаза, мккат/л	Традицион- ное	1,88±0,06	2,27±0,11	2,49±0,10****	2,43±0,20***	2,79±0,19***	3,00±0,19****
	Традиц.+ озон			3,29±0,10***	3,35±0,17***	3,73±0,28***	3,76±0,28***
Креатинин, ммоль/л	Традицион- ное	86±2,9	167±3	135±7**	132±11**	124±13****	118±2*
	Традиц.+ озон			121±4**	118±1**	112±4****	109±6*
Мочевина, ммоль/л	Традицион- ное	6,1±0,6	14,83±0,62	12,27±0,76****	12,01±0,69**	10,09±0,22***	9,25±0,34***
	Традиц.+ озон			9,94±0,92*	9,30±0,44**	8,90±0,12*	8,10±0,23*

Обсуждение полученных результатов

При холестатическом поражении печени в кровеносное русло высвобождается целый ряд метаболитов, обладающих токсическими эффектами. Это, прежде всего ионы аммиака, билирубин, свободные жирные кислоты, полипептиды средней молекулярной массы, полиамины, индолы и феноловые производные, мочевины и креатинин [9]. У больных с синдромом МЖ тяжесть эндогенной интоксикации усугубляется в связи со снижением белоксинтезирующей способности печени [4].

Работами многих исследователей доказано, что развитие эндотоксемии при поражениях печени различного генеза во многом обусловлено изменением соотношения продуктов ПОЛ и ферментов, вызывающих их дезактивацию [10, 11]. При этом свободнорадикальное окисление липидов является одним из запускающих патогенетических механизмов в развитии патологических изменений в печени при МЖ [12, 13, 14].

Вышеописанные обстоятельства обуславливают необходимость проведения искусственной регуляции уровня ПОЛ. Перспективным препаратом, обладающим многофакторным лечебным эффектом (антигипоксическим, иммуномодулирующим, спазмолитическим, антимикробным) является медицинский озон, который в небольших концентрациях проявляет антиоксидантные свойства, что позволяет оказывать одновременное воздействие на многие звенья патогенеза при синдроме обструктивной желтухи. [15–18].

Несмотря на постепенную нормализацию исследуемых показателей в послеоперационном периоде на фоне традиционной терапии, они значительно отличались от нормальных величин (концентрация

фракций билирубина была выше нормы на 50 — 70%, а активность АлАТ практически оставалась на уровне данных при поступлении). Это свидетельствовало о глубокой морфологической деструкции печени, которая не восстанавливалась в течение 2-х недель послеоперационного периода даже после ликвидации причины холестаза. На этом фоне сохранялись нарушения в оксидативном статусе организма, подтверждающиеся дисбалансом в соотношении активности про- и антиоксидантной систем (концентрация МДА оставалась в 2 раза выше, а каталазы — на 25% ниже нормальных значений). Кроме этого, сохранялись повышенными и маркеры эндогенной интоксикации (содержание креатинина и мочевины превышали нормальные показатели на 37 и 51%).

Включение озонированного 0,9% раствора хлорида натрия в комплексную инфузионную терапию уже в течение первых 3-х суток приводило к значительному снижению интоксикационного синдрома. Концентрация креатинина и мочевины достоверно уменьшалась на 28 и 33%, токсических молекул — МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ — на 40 и 18% (таблица 2).

Одновременно снижалась выраженность прооксидантного статуса организма — содержание МДА падало на 36% в дооперационном периоде и достигало верхней границы нормы уже к 10 суткам наблюдения (таблица 2). Активность каталазы на 3 сутки повышалась на 45% и нормализовалась через 2 недели после операции. Увеличение после озонотерапии парциального давления кислорода и улучшение регионарной микроциркуляции за счет повышения деформируемости эритроцитов [18] препятствовали дальнейшему ишемическому повреждению гепатоцитов.

Заключение

При механической желтухе наблюдается существенная активация процессов перекисного окисления липидов, способствующая повышению уровня эндогенной интоксикации. Традиционное лечение (1 группа больных) приводит к снижению уровня АлАТ, МСМ, МДА, креатинина, мочевины на 33, 36, 38, 30 и 38%, повышению уровня каталазы на 32%. До- и послеоперационное применение

озонированного 0,9% раствора хлорида натрия при лечении механической желтухи способствует существенному снижению уровня эндогенной интоксикации, в основном вследствие уменьшения деструктивных процессов в печени (снижение АлАТ на 59%), уровня свободнорадикального окисления (уменьшение МДА на 61%) и активации антиоксидантных ферментов (повышение каталазы на 65%).

Литература | Reference

1. Starosek V.N., Khil'ko S.S., Vlachov A.K. et al. Modern tendencies in surgical treatment of patients with obturation jaundice complicated by hepatic insufficiency // *Klinicheskaya Khirurgiya*. — 2009. — Vol. 4. — P. 15–18.
2. Assimakopoulos S.F., Scopa C.D., Zervoudakis G. et al. Bombesin and neurotensin reduce endotoxemia, intestinal oxidative stress, and apoptosis in experimental obstructive jaundice // *Ann Surg.* — 2005. — Vol. 241(1). — P. 159–167.
3. Grintzalis K., Papapostolou I., Assimakopoulos S.F. et al. Time-related alterations of superoxide radical levels in diverse organs of bile ductligated rats // *Free Radical Research*. — 2009. — Vol. 43(9). — P. 803–808.
4. Porta F., Bracht H., Weikert C. et al. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function // *Crit Care*. — 2006. — Vol. 10(4). — P. 118.
5. Howard T.J., Yu J., Greene R.B. et al. Influence of bactibilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications // *J Gastrointest Surg.* — 2006. — Vol. 10(4). — P. 523–531.
6. Laschke M.W., Menger M.D., Wang Y. et al. Sepsis-associated cholestasis is critically dependent on P-selectin-dependent leukocyte recruitment in mice // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. — 2007. — Vol. 292(5). — P. G1396–G1402.
7. Assimakopoulos S.F., Scopa C.D., Vagianos C.T. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13(48). — P. 6458–6464.
8. Беляев А.Н., Беляев С.А., Костин С.В. и соавт. Патогенетическая коррекция нарушений гемостаза при обтурационном холестазе / А.Н. Беляев, С.А. Беляев, С.В. Костин, Д.В. Мельникова, С.И. Хвостунов, М.А. Бухаркин, С.С. Церковнов // *Медицинский альманах*. — 2010. — № 1. — С. 136–140.
Belyaev A.N., Belyaev S.A., Kostin S.V. et al. Pathogenetic correction of the hemostasis disorders at the acute obstructive cholestasis. *Medicinskij al'manah*. 2010, no. 1, pp. 136–140.
9. Ogetman Z., Dirlik M., Caglikulekci M. et al. The effect of aminoguanidine on blood and tissue lipid peroxidation in jaundiced rats with endotoxemia induced with LPS // *J Invest Surg.* — 2006. — Vol. 19(1). — P. 19–30.
10. Assimakopoulos S.F., Vagianos C.E., Patsoukis N. et al. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats // *Acta Physiol Scand.* — 2004. — Vol. 180(2). — P. 177–185.
11. Comert M., Karaelmas Z., Tekin I.O. et al. Obstructive jaundice leads to accumulation of oxidized low density lipoprotein in human liver tissue // *World J Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12(31). — P. 5094–5095.
12. Matuschak G.M., Lechner A.J., Chen Z. et al. Hypoxic suppression of E. coli-induced NF-kappa B and AP-1 transactivation by oxyradical signaling // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. — 2004. — Vol. 287(2). — P. 437–445.
13. Захватов А.Н., Кузнецов С.И., Сафонов В.Ю. и соавт. Исследование хемилюминесценции продуктов перекисного окисления липидов при посттравматическом артрите в эксперименте / А.Н. Захватов, С.И. Кузнецов, В.Ю. Сафонов, И.И. Дудоров, Н.А. Аткина // *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2014. — Т. 16. — № 10. — С. 5–7.
Zakhvatov A.N., Kuznetsov S.I., Safonov V. Yu. et al. Issledovanie khemilyuminesentsii produktov perekisnogo okisleniya lipidov pri posttravmaticheskom artrite v eksperimente. *HEALTH & EDUCATION MILLEMMIUM*. 2014, vol. 16, no. 10, pp. 5–7.
14. Minaeva O.V., Brodovskaya E.P., Pyataev M.A. et al. Comparative study of cytotoxicity of ferromagnetic nanoparticles and magnetite containing polyelectrolyte microcapsules / O.V. Minaeva, E.P. Brodovskaya, M.A. Pyataev, M.V. Gerasimov, M.N. Zharkov, I.A. Yurlov, O.A. Kulikov, L.A. Balykova, N.A. Pyataev, A.A. Kotlyarov, A.V. Kokorev, A.V. Zaborovskiy., G.B. Sukhorukov // *Journal of Physics: Conference Series*. — 2017. — Vol. 784. — № 1. — P. 012038.
15. Конопельцев И.Г., Троегубов Д.А., Платонов В.А. Антимикробные свойства новой озонированной эмульсии // *Нижегородский медицинский журнал. Приложение. Озонотерапия*. — 2005. — С. 238–239.
Konopeltsev I.G., Troegubov D.A., Platonov V.A. Antimikrobnnye svoystva novoy ozonirovannoy emulsii [Antimicrobial properties of new ozonated emulsion]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal — Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2005, pp. 238–239.
16. Янченко О.С., Конторищикова Е.Ю., Крыжанова М.А. и соавт. Изменения иммунологического статуса у онкогинекологических больных под влиянием озонированного физиологического раствора // *Нижегородский медицинский журнал. Приложение. Озонотерапия*. — 2005. — С. 115–116.
Yanchenko O.S., Kontorshchikova Ye.Yu., Kryzhanova M.A. et al. Izmeneniya immunologicheskogo statusa u onkoginekologicheskikh bolnykh pod vliyaniem ozonirovannogo fiziologicheskogo rastvora [Changes in the immunological status of oncologic patients under the influence of ozonized saline]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal — Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2005, pp. 115–116.
17. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Симутис И.С. и соавт. Содержание АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах при консервации и воздействии озона // *Биомедицина*. — 2014. — № 2. — С.37–42.
Krylov V.N., Deryugina A.V., Simutis I.S. et al. Contents of ATP and 2,3-DPG in erythrocytes for preservation and ozone exposure *Biomedicine*. 2014, no. 2, pp. 37–42.

18. Симулис И.С., Бояринов Г.А., Мухин А.С. и соавт. Эффективность озонирования эритроцитарной массы в трансфузионной терапии геморрагического шока // Биорадикалы и антиоксиданты. — 2017. — Том 4. — № 3. — С. 21–26.

Simutis I.S., Boyarinov G.A., Mukhin A.S. et al. Effektivnost ozonirovaniya eritrotsitarnoy massy v transfuzionnoy terapii gemorragicheskogo shoka [Efficiency of erythrocyte mass ozonization in transfusion therapy of hemorrhagic shock]. Bioradicals and Antioxidants. 2017, Vol. 4, no. 3, pp. 21–26.