



УДК: 612.111.015.3:616.24-002.5:615.849

ДІЯ КОМПЛЕКСНОЇ ОЗОНО- І ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНУ РІВНОВАГУ У КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ІНТЕНСИВНІЙ ФАЗІ ХІМІОТЕРАПІЇ

О. О. Отчич¹, К. Д. Мажак², Д. І. Санагурський¹

¹Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна
e-mail: oksanaotchych@gmail.com

²ДУ "Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України"
вул. Зелена, 12, Львів 79005, Україна

Досліджено вплив комплексної озono- і лазеротерапії та їх комбінацій на рівень ендогенної інтоксикації, процеси перекисного окиснення ліпідів і активність ензимів антиоксидантного захисту у хворих на деструктивний туберкульоз легень в інтенсивній фазі стандартизованої хіміотерапії. Аналіз результатів досліджень, проведений після застосування різних режимів озono- і лазеротерапії, виявив, що застосування комплексного лікування на тлі стандартизованої хіміотерапії має більш позитивно виражений ефект на збалансування прооксидантно-антиоксидантних процесів у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням, порівняно з однією хіміотерапією. Встановлено, що найбільше підвищення активності ензимів антиоксидантної системи і пригнічення рівня процесів перекисного окиснення ліпідів у мембранах еритроцитів відбувалося за умов впливу таких режимів: озонотерапія з наростаючою (крок 2 мг/л) і спадаючою концентрацією озону від 2 до 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ + внутрішньовенне лазерне опромінення крові з частотною модуляцією 100 кГц та застосування внутрішньовенного лазерного опромінення крові з частотною модуляцією 100 кГц + озон від 2 до 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ (крок 2 мг / л), відповідно, на фоні хіміотерапії.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, молекули середньої маси, хіміо-озono-лазеротерапія, туберкульоз легень.

ВСТУП

У патогенезі низки захворювань, у тому числі туберкульозу легень, лежить порушення обміну речовин, ключовим із яких на першому етапі є виникнення дисбалансу між ензимною та неензимною системами генерації активних кисневих метаболітів і системами їхнього знешкодження. Унаслідок окисного стресу активно відбуваються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які супроводжуються деформацією мембранного ліпопротеїнового комплексу, руйнуванням бішару і зростанням

проникності для протонів і води, інгібуванням активності мембранозв'язаних ензимів, що згодом призводить до загибелі клітини. У нормі процеси ПОЛ стримуються системою антиоксидантного захисту [1, 10, 15]. Дослідження систем антиоксидантного захисту в еритроцитах крові є особливо актуальними, оскільки в даних клітинах постійно присутні у великих кількостях активні форми кисню (АФК).

Перебіг туберкульозу легень відбувається на тлі вираженого ендотоксикозу, який зумовлений накопиченням ендотоксинів бактерій, АФК, продуктів ПОЛ тощо. Це, у свою чергу, порушує структуру та цілісність мембран клітин, призводячи до розвитку ускладнень і зростання важкості перебігу захворювання [3, 15–16], що спонукає до пошуку нових способів лікування хворих на туберкульоз легень із використанням фізичних і хімічних засобів різноспрямованої дії.

Озонотерапія та лазеротерапія є потужним немедикаментозним терапевтичним ефективним засобом у лікуванні багатьох захворювань. Метод озонотерапії реалізує свій вплив через терапевтичні ефекти: бактерицидний; дезінтоксикаційний; імуномодельюючий; стимуляцію мікроциркуляції; посилення функціонування системи антиоксидантного захисту (АОЗ); оптимізацію обмінних процесів [4, 13, 18, 20–22]. Одним із провідних біологічних ефектів дії озону (O_3) є оптимізація метаболічних процесів в організмі через нормалізацію балансу про- і антиоксидантної систем, сприяння синтезу арахідонової кислоти і простагландинів, які знижують тканинну гіпоксію та корегують електролітний баланс, що особливо важливо при туберкульозі легень [2, 9, 25]. Застосування лазеротерапії має стимулюючий вплив на структурну організацію клітинних мембран, модулює фактори антиоксидантного захисту в клітинах, що в кінцевому результаті сприяє покращенню репаративних процесів [17, 23–24].

На сьогоднішній день не відпрацьовані ефективні фізіологічні дози та режими застосування озono- і лазеротерапії, тривалість їхнього введення при сучасних методах лікування деструктивних форм туберкульозу легень, що є передумовою вивчення цих проблем.

Метою роботи було дослідити особливості комплексної дії різних комбінацій методів, озono- і лазеротерапії на інтенсивність процесів ПОЛ, активність ензимів АОЗ, вміст молекул середньої маси (МСМ) та перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) під час стандартизованої хіміотерапії у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз (ВДДТБ) легень з бактеріовиділенням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення дії методів озono- і лазеротерапії проведено у 72 хворих на ВДДТБ легень (інфільтративний та дисемінований) із бактеріовиділенням в інтенсивній фазі стандартизованої хіміотерапії, віком від 18 до 55 років. Референтну групу становили 20 хворих на ВДДТБ легень із бактеріовиділенням віком від 18 до 50 років. Усі хворі отримували стандартну протитуберкульозну хіміотерапію (ХТ) інтенсивної фази лікування, відповідно до адаптованої в Україні ДОТС-стратегії (стратегія короткострокового лікування під безпосереднім наглядом), з урахуванням медикаментозної стійкості збудника й індивідуальної сумісності препаратів. Показники норми встановлено при дослідженні крові 30 здорових осіб (донорів). У всіх обстежених групах переважали чоловіки, міжгрупової відмінності за статтю і віком не було.

Метод озонотерапії полягав у внутрішньовенному введенні фізіологічного розчину (0,9 %) натрію хлориду (NaCl), насиченого озono-кисневою сумішшю. Для отримання озонованого розчину використовували апарат "Озон УМ-80", тиск

у системі – 0,2 атм., швидкість потоку – 1 л/хв, час барботажу – 10 хв, концентрація O_3 від 2 до 12 мг/л (крок – 2 мг/л), об'ємом 200,0 мл, кількість процедур 18. Швидкість внутрішньовенного введення озонованого розчину становила 80–100 крапель на хв. Всі інфузії проводили на тлі ХТ. Внутрішньовенне лазерне опромінення крові проводили за допомогою гелій-неонового лазера (λ – 632,8 нм), потужність на кінці світловоду – 4,5–5 мВт, частотні модуляції 5,0 та 100,0 кГц, при густині світлового потоку 17,0 мВт/см. Одноразова доза – 0,036 Дж. Тривалість процедури – 30 хв, кількість процедур – 9, періодичність – дві процедури на тиждень. Комплексна озono- і лазеротерапія проводилася під час інтенсивної фази стандартизованої антимікобактеріальної терапії. Залежно від режимів застосування еферентних методів хворі були розділені на 5 груп: № 1 – концентрація O_3 наростаючо-спадаюча ($\uparrow\downarrow$) з кроком 2 мг/л від 2 мг/л до 12 мг/л, 18 процедур + внутрішньовенне опромінення крові (ВЛОК) з частотними модуляціями (ЧМ) 5 кГц, 9 процедур ($n = 20$); № 2 – концентрація O_3 від 2 мг/л до наростаючої концентрації 12 мг/л \uparrow , 18 процедур + ВЛОК з ЧМ 5 кГц, 9 процедур ($n = 18$); № 3 – концентрація O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$, 18 процедур + ВЛОК з ЧМ 100 кГц, 9 процедур ($n = 13$); № 4 – концентрація O_3 12 мг/л \uparrow , 18 процедур + ВЛОК з ЧМ 100 кГц, 9 процедур ($n = 9$); № 5 – ВЛОК з ЧМ 100 кГц, 9 процедур + концентрація O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$, 18 процедур ($n = 12$).

Усі хворі були обстежені до лікування і після завершення інтенсивної фази ХТ.

Для проведення біохімічних досліджень використані еритроцити, плазма і сироватка крові. Кров брали з ліктьової вени. Еритроцити відділяли від плазми центрифугуванням при 3000 об./хв і далі тричі відмивали ізотонічним розчином хлористого натрію (NaCl) на льоду.

Усі дослідження проведено з урахуванням Міжнародних стандартів і вимог до проведення лабораторних досліджень і клініко-лабораторних експериментів (Хельсінкі, 2000); з інформованої згоди пацієнта і вимог комісії з біоетики ДУ “Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України”.

Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) [19], ТБК-позитивних продуктів за інтенсивністю забарвлення кінцевих продуктів ПОЛ з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-ПП) [11], перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) [7]. Загальну оксидантну активність (ЗОА) плазми крові визначали за накопиченням у реакційній суміші кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів малонового діальдегіду (МДА) [7]. Для вивчення антирадикального захисту досліджували активність супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1) за кількістю утвореного нітроформазану, яку визначали за величиною відновлення нітротетразолію синього супероксидними радикалами [10], каталазну активність (К, КФ 1.11.1.6) – за швидкістю розкладу перекису водню [12], церулоплазміну (ЦП) – модифікованим методом W. Revin [8]. Ступінь вираженості ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул середньої та малої маси (МСМ; речовини з молекулярною масою від 300 до 5 000 Дальтон) у сироватці крові [6].

Статистичну обробку даних здійснювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики з обчисленням середніх величин (M), похибки вибіркового дослідження (m), середньоквадратичного відхилення (s), довірчого коефіцієнта (t) і різниці вірогідності (p) за таблицею Стьюдента [5]. Достовірною вважали різницю при показах рівня значимості $P \geq 0,05$. У роботі використані комп'ютерні пакети стандартних програм MS Excel, методи кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на туберкульоз легень у крові спостерігаються численні порушення обмінних процесів. Як наслідок виникає дисбаланс між проміжними та кінцевими продуктами обміну різних метаболічних процесів і з'являються метаболіти, дія яких є токсичною для організму. Встановлено, що у хворих на деструктивний туберкульоз легень рівень показників ПОЛ значно вищий: ДК – у 1,59 разу ($P_1 < 0,05$), і ТБК-ПП – 1,75 разу ($P_2 < 0,05$), ніж у здорових людей (донорів; табл. 1). Виявлено обернену кореляцію між показниками МСМ та ТБК-ПП у хворих на ВДДТБ легень ($r = -0,14$, $P_1 < 0,05$).

Таблиця 1. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги й ендогенної інтоксикації у крові хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням за впливу хіміотерапії

Table 1. Indices of prooxidant-antioxidant balance and endogenous intoxication in blood of patients with destructive (limited) forms of pulmonary tuberculosis at the application of chemotherapy

Показники	Здорові (донори) n = 30	Хворі на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень (M±m)	
		До лікування n = 20	Після лікування n = 20
ДК, мкмоль/л	14,8±0,4	23,5±0,38*	18,76±0,38*,**
ТБК-ПП, мкмоль/л	6,0±0,30	10,5±0,26*	7,67±0,22*,**
ЗОА, %	0	21,45±1,80*	10,15±1,35*,**
ПГЕ, %	1,4±0,1	6,8±0,6*	3,43±0,41*,**
СОД, ум. од.	62,5±2,50	42,3±1,32*	44,7±0,65*
Каталаза, %	75,2±1,10	39,04±2,21*	64,1±1,22*,**
ЦП, мкмоль/л	1,82±0,16	2,39±0,07*	2,11±0,04*,**
МСМ, ум. од.	0,21±0,01	0,35±0,01*	0,26±0,003*,**

Примітки: * – різниця статистично вірогідна порівняно з нормою ($P < 0,05$); ** – різниця статистично вірогідна до початку лікування ($P < 0,05$).

Comments: * – statistically significant difference compared to the norm ($P < 0,05$); ** – statistically significant difference compared to values before treatment ($P < 0,05$).

Інтенсивність ПГЕ у хворих на туберкульоз легень була в 4,86 разу вищою, ніж у здорових людей ($P < 0,05$). За умов розвитку туберкульозного процесу в легенях спостерігався високий рівень ЗОА, у той час як у здорових людей даний показник відсутній. Рівень ендогенної інтоксикації за вмістом МСМ був вищий в 1,35 разу, ніж у здорових осіб ($P < 0,05$). Активність ензимів антиоксидантного захисту вірогідно знижена: СОД в 1,48 разу, що свідчить про порушення метаболізму, який зумовлений оксидативним стресом при даному захворюванні; каталаза в 1,93 разу. Рівень протеїну ЦП був вірогідно вищим в 1,31 разу, порівняно зі здоровими особами ($P < 0,05$).

Застосування стандартизованих режимів хіміотерапії (табл. 1) зменшує інтенсивність процесів ПОЛ. Так, інтенсивність початкових продуктів ПОЛ – ДК після проведеного курсу хіміотерапії вірогідно знизилася на 20,17 % ($P < 0,05$), проте була на 26,7 % вищою, ніж у здорових осіб; активність ТБК-ПП знизилася на 26,95 % ($P < 0,05$) і, відповідно була вищою на 21,8 % за показники норми. Більш суттєві зміни спостерігалися з боку ЗОА плазми, показники якої знизилися майже удвічі.

Така ж динаміка змін спостерігалася з боку ПГЕ: його величини зменшились в 1,98 разу, проте були вищими в 2,45 разу порівняно зі здоровими особами.

Серед показників антиоксидантного захисту радикальних змін зазнала тільки активність каталази, яка зросла в 1,64 разу, порівняно зі станом до лікування; в той час як активність ключового ензиму антиоксидантного потенціалу мала лише тенденцію до підвищення після ХТ ($P > 0,05$). Рівень церулоплазміну, початково підвищений до проведення ХТ на 31,32 %, вірогідно знизився на 11,72 % ($P < 0,05$), що вказує на зменшення активності специфічного процесу в легенях. Відповідно до динаміки виявлених змін, знизилась ендогенна інтоксикація за показниками вмісту МСМ на 25,72 %, проте вона була на 23,8 % вищою, ніж у здорових осіб.

Глибокі порушення функціонального стану еритроцитів, змін антиоксидантної системи крові, розбалансованість гомеостазу відіграють у багатьох випадках вирішальну роль в отриманні низьких результатів ефективності лікування туберкульозу легень. Виявлено, що застосування стандартизованих режимів ХТ не дає змоги досягти "нормалізації" більшості досліджуваних процесів протягом інтенсивної фази лікування, лише сприяє певній тенденції до зниження активності процесів ліпопероксидації та до підвищення активності ензимів антиоксидантної системи (табл. 1).

Застосування різних режимів комплексного поєднання озono- і лазеротерапії у хворих на ВДДТБ легень викликало неоднозначну реакцію в системі ПОЛ-АОЗ у всіх дослідних групах. Встановлено тенденцію до підвищення вмісту СОД і каталази у гемолізаті еритроцитів. Таке підвищення зафіксовано на тлі зниження інтенсивності процесів ПОЛ. Рівень первинних продуктів – ДК та ТБК-ПП знизився у 1-ї та 2-ї групи хворих за впливу режимів ХТ + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ + ВЛОК з ЧМ 5 кГц – у 1,51 і 1,85 разу ($P \leq 0,05$) та ХТ + O_3 12 мг/л \uparrow + ВЛОК з ЧМ 5кГц – 1,44 і 1,66 разу ($P \leq 0,05$) відповідно (табл. 2). Показники ЗОА плазми знизились у 3-ї та 5-ї групи хворих за дії ХТ + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц – у 7,01 разу ($P \leq 0,05$) та режиму ХТ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ – 6,43 разу ($P \leq 0,05$). ПГЕ, за умов застосування режиму ХТ + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц, зменшився у 2,55 разу ($P \leq 0,05$) та ХТ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ – у 3,14 разу ($P \leq 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2. Зміни показників прооксидантної системи у крові хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням за впливу різних режимів хіміо-озono-лазеротерапії

Table 2. Indices of prooxidant system in blood of patients with destructive (limited) forms of pulmonary tuberculosis at application of different regimes chemo-ozono-laserotherapy

Групи обстежених	К-ть осіб, n	Досліджувані показники (M±m)			
		ДК, мкмоль/л	ТБК-ПП, мкмоль/л	ЗОА, %	ПГЕ, %
Здорові (донори)	30	14,8±0,4	6,0±0,30	0	1,4±0,1
Групи хворих		До лікування			
№ 1	20	23,9±0,65	12,2±0,45	22,2±1,87	5,98±0,65
№ 2	18	23,32±0,58	11,02±0,4	22,54±2,82	4,69±0,67
№ 3	13	22,01±0,45	11,81±0,41	26,86±1,41	17,1±0,42
№ 4	9	22,18±0,58	11,64±0,45	24,78±1,73	17,33±0,5
№ 5	12	21,04±0,63	9,92±0,46	25,08±1,4	17,83±0,4

Закінчення табл. 2

Після лікування					
№ 1 ХТ + О ₃ 12 мг/л ↑↓ + ВЛОК з ЧМ 5 кГц	20	15,78±0,23 ^{***}	6,58±0,17 [•]	3,5±0,57 ^{***}	3,53±0,55 ^{•*}
№ 2 ХТ + О ₃ 12 мг/л ↑ + ВЛОК з ЧМ 5 кГц	18	16,16±0,28 ^{***}	6,63±0,19 ^{•*}	3,97±1,0 ^{***}	2,85±0,5 ^{•*}
№ 3 ХТ + О ₃ 12 мг/л ↑↓ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц	13	17,76±0,50 ^{***}	7,42±0,35 ^{•*}	3,83±0,94 ^{***}	6,7±0,8 ^{•*}
№ 4 ХТ + О ₃ 12 мг/л ↑ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц	9	16,49±0,47 ^{***}	7,02±0,24 ^{•*}	6,0±1,05 ^{***}	7,44±0,88 ^{•*}
№ 5 ХТ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц + О ₃ 12 мг/л ↑↓	12	15,33±0,77 [•]	6,0±0,35 [•]	3,9±1,03 ^{***}	5,67±0,43 ^{***}

Примітки: [•] - P ≤ 0,05, ^{**} - P ≤ 0,01 – різниця статистично вірогідна порівняно з нормою ; * - P ≤ 0,05, ** - P ≤ 0,01 – різниця статистично вірогідна порівняно до та після лікування; [•] - P ≤ 0,05, ^{***} - P ≤ 0,01 – різниця статистично вірогідна порівняно з даними після лікування одними хіміопрепаратами (табл. 1).

Comments: [•] - P ≤ 0,05, ^{**} - P ≤ 0,01 – statistically significant difference compared to the norm; * - P ≤ 0,05, ** - P ≤ 0,01 – statistically significant difference compared to the values to and after the treatment; [•] - P ≤ 0,05, ^{***} - P ≤ 0,01 – statistically significant difference compared to the values after the chemotherapy (Table 1).

У той же час активність СОД найбільше підвищилась у 3-ї та 5-ї групи хворих за впливу ХТ+ О₃ 12 мг/л ↑↓ + ВЛОК з ЧМ 5 кГц – у 1,47 рази (P ≤ 0,05) та ХТ + О₃ 12 мг/л ↑↓ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц – в 1,39 рази і рівень цього показника наближався до значень здорових осіб (P ≤ 0,05). Підвищення активності каталази спостерігалось також за умови впливу цих режимів – у 1,7 рази і 1,83 рази (P ≤ 0,05), відповідно (табл. 3).

Таблиця 3. Зміни показників антиоксидантної системи у крові хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням за впливу хіміо-озоно-лазеротерапії

Table 3. Indices of antioxidant system in blood of patients with destructive (limited) forms of pulmonary tuberculosis at application of different regimes chemo-ozono-laserotherapy

Групи обстежених	К-ть осіб, n	Досліджувані показники (M±m)		
		СОД, ум.од.	К, %	ЦП, мкмоль/л
Здорові (донори)	30	62,5±2,50	75,2±1,10	1,82±0,16
Групи хворих		До лікування		
№ 1	20	41,54±1,7	38,87±1,5	2,34±0,06
№ 2	18	42,3±1,74	39,68±1,57	2,06±0,09
№ 3	13	43,61±1,68	38,34±1,42	2,66±0,06
№ 4	9	44,0±1,9	38,27±1,69	2,52±0,13
№ 5	12	44,67±1,70	38,43±1,72	2,5±0,06
		Після лікування		
№ 1 ХТ + О ₃ 12 мг/л ↑↓ + ВЛОК з ЧМ 5 кГц	20	61,1±1,4 [•]	65,97±1,74 [•]	2,15±0,04 ^{•*}

Закінчення табл. 3

№ 2 ХТ + O ₃ 12 мг/л ↑ + ВЛОК з ЧМ 5 кГц	18	59,67±1,32*.#	69,67±1,85*.#	1,94±0,07*.*#
№ 3 ХТ + O ₃ 12 мг/л ↑↓ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц	13	60,7±1,39*.#	70,03±1,81#	2,39±0,04*.*
№ 4 ХТ + O ₃ 12 мг/л ↑ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц	9	60,0±1,61*.#	69,31±1,28*.#	2,31±0,13*.*#
№ 5 ХТ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц + O ₃ 12 мг/л ↑↓	12	62,0±0,98*.#	68,9±1,84*.#	2,33±0,02*.*#

Примітки: * – P ≤ 0,05, ** – P ≤ 0,01 – різниця статистично вірогідна порівняно з нормою; * – P ≤ 0,05, ** – P ≤ 0,01 – різниця статистично вірогідна порівняно до та після лікування; # – P ≤ 0,05, ## – P ≤ 0,01 – різниця статистично вірогідна порівняно з даними після лікування одними хіміопрепаратами (табл. 1).

Comments: * – P ≤ 0.05, ** – P ≤ 0.01 – statistically significant difference compared to the norm; * – P ≤ 0.05, ** – P ≤ 0.01 – statistically significant difference compared to the values to and after the treatment; # – P ≤ 0.05, ## – P ≤ 0.01 – statistically significant difference compared to the values after the chemotherapy (Table 1).

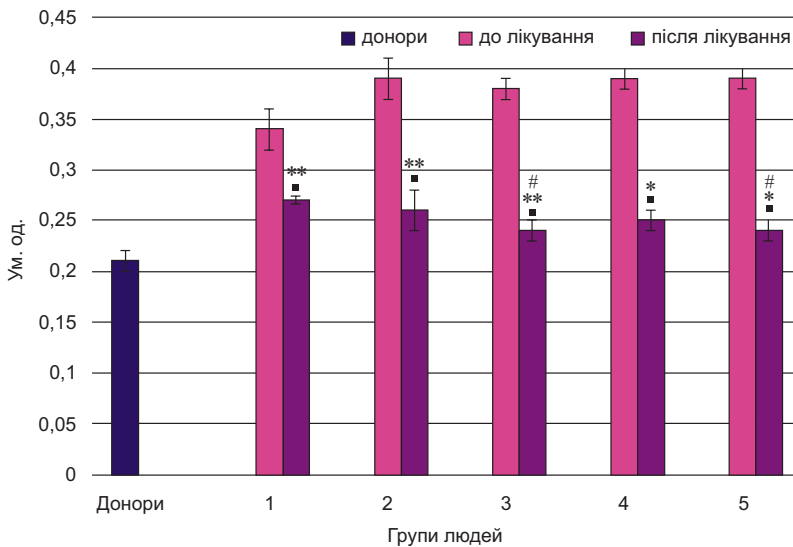


Рис. 1. Зміни вмісту молекул середньої маси у сироватці крові хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень за впливу хіміо-озоно-лазеротерапії:

1 – № 1: ХТ + O₃ 12 мг/л ↑↓ + ВЛОК з ЧМ 5 кГц (n = 20); 2 – № 2: ХТ + O₃ 12 мг/л ↑ + ВЛОК з ЧМ 5 кГц (n = 18); 3 – № 3: ХТ + O₃ 12 мг/л ↑↓ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц (n = 13); 4 – № 4: ХТ + O₃ 12 мг/л ↑ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц (n = 9); 5 – № 5: ХТ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц + O₃ 12 мг/л ↑↓ (n = 12).

Примітки: * – P ≤ 0,05, ** – P ≤ 0,01 – різниця статистично вірогідна порівняно з нормою ; * – P ≤ 0,05, ** – P ≤ 0,01 – різниця статистично вірогідна порівняно до та після лікування; # – P ≤ 0,05, ## – P ≤ 0,01 – різниця статистично вірогідна порівняно з даними після лікування одними хіміопрепаратами (табл. 1).

Fig.1. Indices of molecule middle mass in blood serum of patients with destructive (limited) forms of pulmonary tuberculosis at application of chemo-ozono-laserotherapy:

1 – N 1: CT + O₃ 12 mg/l ↑↓ + He-Ne laser with FM 5 kHz (n = 20); 2 – N 2: CT + O₃ 12 mg/l ↑ + He-Ne laser with FM 5 kHz (n = 18); 3 – N 3: CT + O₃ 12 mg/l ↑↓ + He-Ne laser with FM 100 kHz (n = 13); 4 – N 4: CT + O₃ 12 mg/l ↑ + He-Ne laser with FM 100 kHz (n = 9); 5 – N 5: CT + He-Ne laser with FM 100 kHz + O₃ 12 mg/l ↑↓ (n = 12)

Comments: * – $P \leq 0,05$, ** – $P \leq 0,01$ – significantly different from the norm values; * – $P \leq 0,05$, ** – $P \leq 0,01$ – significantly different compared to the values to and after the treatment; # – $P \leq 0,05$, ## – $P \leq 0,01$ – significantly different compared to the values after the chemotherapy (Table 1).

Аналіз динаміки змін мідьвмісного протеїну церулоплазміну, який належить до реактантів гострої фази запалення, виявив, що застосування режиму ХТ + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц призводить до найбільшого зниження даного глікопротеїну – в 1,11 разу ($P \leq 0,01$).

У результаті проведених досліджень встановлено, що за впливу різних режимів комплексного застосування озono-лазеротерапії рівень ендогенної інтоксикації вірогідно знизився при всіх застосованих режимах лікування (групи хворих № 1–№ 5), але найнижчий вміст МСМ спостерігався за дії режимів ХТ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ – в 1,62 разу ($P \leq 0,05$) та ХТ + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц – 1,58 разу ($P \leq 0,05$) (рис. 1).

Ці перетворення сприяли зниженню рівня ендогенної інтоксикації та створювали умови для кращої реалізації дії антимікобактеріальної терапії.

Аналіз результатів досліджень після застосування різних режимів озono- і лазеротерапії на тлі стандартизованої ХТ виявив, що різні режими озono- і лазеротерапії мають більш позитивно виражений ефект на збалансування прооксидантно-антиоксидантних процесів у хворих на ВДДТБ легень, ніж одна хіміотерапія.

Таким чином, результати досліджень, отримані за впливу різних режимів комплексної озono- і лазеротерапії виявили найбільший ефект впливу на прооксидантні й антиоксидантні процеси, за дії комплексного застосування O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц та ВЛОК з ЧМ 100 кГц + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ на тлі хіміотерапії.

ВИСНОВКИ

Одержані результати свідчать про позитивний вплив застосування озono-, лазеротерапії, в комплексній хіміотерапії ВДДТБ легень з бактеріовиділенням на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу та рівень МСМ, порівняно, з однією хіміотерапією. Виявлено найбільш позитивний вплив на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз за дії озono- і лазеротерапії з режимом ХТ + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц та ХТ + ВЛОК з ЧМ 100 кГц + O_3 12 мг/л $\uparrow\downarrow$.

1. *Afonina G.B., Kuyun L.A. Lipids, free radicals, and the immune response.* K.: NMU, 2000. 287 p. (In Russian).
2. *Alekhina S.P., Shcherbatyuk T.G. Ozone Therapy: Clinical and Experimental Aspects.* Saratov, 2004. 278 p. (In Russian).
3. *Belyanin I.I., Shmelev E.I., Martynov L.P.* Use of dissolved ozone in the treatment of experimental tuberculosis in mice. **Problems Tuberculosis and Diseases of Lung**, 2004; 10: 36–39. (In Russian).
4. *Bocci V.* Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. **Archives of Medical Research**, 2006; 37: 425–435.
5. *Derkach M.P., Gumetskiy R.Y., Chaban M.E. The course of variational statistics.* K.: High School, 1977. 208 p. (In Ukrainian).
6. *Gabrieljan N.I., Lipatov V.I.* Experience of an indicator of middle molecules in the blood for the diagnosis of diseases in children nephrology. **Laboratory Business**, 1984; 3: 138–140. (In Russian).
7. *Goryachkovskiy A.M. Clinical biochemistry in laboratory diagnosis.* Odessa: Ecology, 2005: 275, 381–382. (In Russian).

8. Kolb V.G., Kamyshnikova V.S. Determination of ceruloplasmin in blood serum a modified method of Revin. **Clinical Chemistry: A Handbook**. Minsk: Belarus, 1971: 36–37. (In Russian).
9. Kontorshchikova K.N., Efremenko Yu. R., Okrut I.E. et al. Biological mechanisms of effectiveness of ozone therapy. *Kazan Medical Journal: "Ozone in biology and medicine"*, 2007; LXXXVIII: 3–4. (In Russian).
10. Kontorshchikova K.N. **Lipid peroxidation in norm and pathology**. – Nizhni Novgorod, 2000. 24 p. (In Russian).
11. Korobeinikova Z.N. Modification determination of lipid peroxidation products in the reaction with thiobarbituric acid. **Laboratory Business**, 1989; 7: 8–10. (In Russian).
12. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. Method for determination of catalase activity. **Laboratory Business**, 1991; 1: 17–19. (In Russian).
13. Lamberto R., Mohamed N., Menúndez S. et al. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential. **Arch. Medical Research**, 2007; 3 (2): 231–243.
14. Lapach S.N., Gubenko A.V., Babych P.N. **Statistical methods in medical and biological investigations using Excel**. K.: Morion, 2000. – 186 p. (In Ukrainian).
15. Mazhak K.D. Application of efferent methods in treatment of patients with bacterial forms of destructive pulmonary tuberculosis. **Ozone in biology and medicine**. Odesa, 2010: 184–192. (In Ukrainian).
16. Mazhak K.D., Ivanov H.A., Tkach O.A. Effect of ozone therapy on biochemical processes in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with concomitant liver pathology. **Ozone in biology and medicine**. Odesa, 2010: 181–183. (In Ukrainian).
17. Otchych O.O., Mazhak K.D., Ivanov H.A. et al. Membrane dependent processes in erythrocytes of blood patients with pulmonary tuberculosis under the influence of helium-neon laser radiation. **Studia Biologica**, 2013; 7(2): 65–74. (In Ukrainian).
18. Schwartz A., Martínez-Sánchez G. Ozone therapy and its scientific foundations. **Revista Espacola de Ozonoterapia**. 2012; 2(1): 199–232.
19. Stalnaya I.D. Method for determination of DK of unsaturated fatty acids. **Modern methods in biochemistry**. M.: Medicine, 1977: 63–64. (In Russian).
20. Travagli V., Zanardi I., Silviotti A. et al. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. **International Journal of Biological Macromolecul**, 2007; 41 (5): 504–511.
21. Travagli V., Zanardim I., Bernini P. et al. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. **International Journal of Toxicology**, 2010; 29 (2): 165–174.
22. Valacchi G., Pagnin E., Corbacho FM. et al. *In vivo* ozone exposure induces antioxidant/stress-related responses in murine lungs and skin. **Free Radical Biology and Medicine**, 2004; 36(5): 673–681.
23. Vladimirov Y.A., Klebanov G.I., Borisenko G.G. et al. Molecular and cellular mechanisms of action of low-intensity laser radiation. **Biophysics**, 2004; 49(2): 339–350. (In Russian).
24. Vladimirov Y.A., Osipov A.N., Klebanov G.I. Photobiological Principles of Therapeutic Applications of Laser Radiation. **Biochemistry**, 2004; 69(1): 81–90.
25. Zmyzgova A.V., Maksimov V.A. **Clinical aspects of ozone therapy**. Moscow, 2003. 210 p. (In Russian).

EFFECTS OF COMPLEX OF OZONE- AND LASERTHERAPY ON PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN BLOOD OF PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS IN THE INTENSIVE PHASE CHEMOTHERAPY

O. O. Otchych¹, K. D. Mazhak², D. I. Sanahurskyi¹

¹*Ivan Franko National University of Lviv, 4, Hrushevskiyi St., Lviv 79005, Ukraine
e-mail: oksanaotchych@gmail.com*

²*Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene, 12, Zelena St., Lviv 79005, Ukraine*

The influence of complex of ozone- and lazerotherapy the level of endogenous intoxication, lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in patients with destructive

pulmonary tuberculosis in the intensive phase of chemotherapy was investigated. Analysis of the results of study conducted on the use of different modes of ozone- and laserotherapy found that an integrated treatment in combination with chemotherapy has a pronounced positive effect on the balance of prooxidant-antioxidant processes in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, compared with single chemotherapy. It was found that the greatest increase in activity of antioxidant enzymes and the level of inhibition of lipid peroxidation in erythrocyte membranes occurred in the conditions of exposure modes: with increasing ozone (step 2 mg/l) and decreasing ozone concentration of 2 to 12 mg/l $\uparrow\downarrow$ number of procedures + internally laser irradiation of blood with frequency modulation 100 kHz and internal laser irradiation of blood with frequency modulation 100 kHz + ozone 2 to 12 mg/l $\uparrow\downarrow$ (step 2 mg/l), under the background of chemotherapy (CT).

Keywords: lipid peroxidation, antioxidant protection, molecule of middle mass, chemo-ozone-laserotherapy, tuberculosis.

ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЗОНО- И ЛАЗЕРОТЕРАПИИ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЕ РАВНОВЕСИЕ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЕ ХИМИОТЕРАПИИ

О. О. Отчич¹, К. Д. Мажак², Д. І. Санагурський¹

¹Львовский национальный университет имени Ивана Франко
ул. Грушевского, 4, Львов 79005, Украина
e-mail: oksanaotchych@gmail.com

²Львовский научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены МОЗ Украины
ул. Зеленая, 12, Львов 79005, Украина

Исследовано влияние методов комплексной озono- и лазеротерапии и их комбинаций на уровень эндогенной интоксикации, процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты у больных деструктивным туберкулезом легких в интенсивной фазе стандартизированной химиотерапии. Анализ результатов исследований, проведенный после применения различных режимов озono- и лазеротерапии, обнаружил, что применение комплексного лечения на фоне стандартизированной химиотерапии имеет более положительно выраженный эффект на сбалансирование прооксидантно-антиоксидантных процессов у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением, по сравнению с одной химиотерапией. Установлено, что наибольшее повышение активности ферментов антиоксидантной системы и угнетение уровня процессов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов происходило в условиях воздействия следующих режимов: озонотерапия с нарастающей (шаг 2 мг/л) и убывающей концентрацией озона от 2 до 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ + внутривенное лазерное облучение крови с частотной модуляцией 100 кГц и применение внутривенного лазерного облучения крови с частотной модуляцией 100 кГц + озон от 2 до 12 мг/л $\uparrow\downarrow$ (шаг 2 мг/л), соответственно на фоне химиотерапии.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, молекулы средней массы, химио-озono-лазеротерапия, туберкулез легких.

Одержано: 13.05.2014