

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/84/04>
УДК 617.55-089-08-031.84:546.214:612.089.6

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАПРАВЛЕННОГО ПОТОКА ГАЗООБРАЗНОГО ОЗОНА В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Ю.С. Винник¹, О.В. Теплякова¹✉, Н.А. Малиновская¹, А.К. Кириченко^{1,2},
С.В. Якимов^{1,2}, А.Д. Ергулеева^{1,2}, Д.Н. Понедельник¹, И.А. Матвеев¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Российская Федерация

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск,
Красноярск, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования: оценить характер патогистологических изменений поджелудочной железы и париетальной брюшины лабораторных животных на фоне местного применения направленного потока газообразного озона.

Материал и методы. Проведено проспективное экспериментальное исследование на 54 крысах-самцах линии Wistar. В группах 1 и 2 (по 24 особи) после лапаротомии производили, соответственно, обработку левой панкреатической доли и участка париетальной брюшины направленным потоком газообразного озона в концентрации 40 мг/л со скоростью 2 л/мин в течение 1,5 мин. По 6 особей каждой из групп выводили из эксперимента в сроки через 1, 3, 30 и 120 сут с забором проб для гистологического исследования. В контрольной группе (6 ложнооперированных животных) пробы тканей забирали через 120 сут после лапаротомии.

Результаты. Через 1 сут после обработки газообразным озоном препараты поджелудочной железы животных 1-й группы отличались от контрольной умеренной и слабо выраженной периваскулярной полиморфно-клеточной инфильтрацией и отеком. В период от 3-х до 120-е сут после воздействия препараты поджелудочной железы крыс 1-й и контрольной групп статистически значимо не отличались. Препараты животных 2-й группы в первые 3 сут отличались от таковых контрольной группы степенью выраженности отека и полиморфно-клеточной инфильтрации, уровнем пролиферации фибробластоподобных клеток и фиброза – через 120 сут после обработки париетальной брюшины направленным потоком газообразного озона.

Заключение. Местное применение направленного потока газообразного озона в концентрации 40 мг/л со скоростью 2 л/мин приводит к однотипным патоморфологическим изменениям со стороны поджелудочной железы и париетальной брюшины в виде слабого и умеренного отека, периваскулярной полиморфно-клеточной инфильтрации в ранние сроки (первые 3 сут) после воздействия. Реакция париетальной брюшины в поздние сроки (умеренные явления пролиферации фибробластоподобных клеток и фиброза) требует дополнительных исследований безопасности интраабдоминального применения озono-кислородной смеси.

Ключевые слова: газообразный озон, озono-кислородная смесь, поджелудочная железа, париетальная брюшина, отек, фиброз

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Винник Ю.С., Теплякова О.В., Малиновская Н.А., Кириченко А.К., Якимов С.В., Ергулеева А.Д., Понедельник Д.Н., Матвеев И.А. Доклиническая оценка безопасности локального использования направленного потока газообразного озона в абдоминальной хирургии. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2023. Т. 26, № 1. С. 45–55. doi 10.52581/1814-1471/84/04

EXPERIMENTAL SURGERY

PRECLINICAL SAFETY STUDY OF LOCAL USE
OF THE DIRECTED OZONE GAS FLOW IN ABDOMINAL
SURGERYYu.S. Vinnik¹, O.V. Teplyakova^{1✉}, N.A. Malinovskaya¹, A.K. Kirichenko^{1,2},
S.V. Yakimov^{1,2}, A.D. Erguleeva^{1,2}, D.N. Ponedelnik¹, I.A. Matveev¹¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,
Krasnoyarsk, Russian Federation² Clinical hospital «RZD-Medicine» city of Krasnoyarsk,
Krasnoyarsk, Russian Federation**Abstract****Purpose of the study:** to assess the patho-histological changes in the intact pancreas and parietal peritoneum against the background of the directed ozone gas flow.**Material and methods.** The prospective study was conducted in 54 adult male Wistar rats. In 1st and 2nd groups (n = 24, each) the left pancreatic lobe and parietal peritoneum, respectively, was treated with a 40 mg/L ozone gas stream at a rate of 2 L/min for 1.5 minutes. 1, 3, 30 and 120 days after the first operation 6 animals of each groups were sacrificed and tissue specimens were collected for histological analysis. In the control group (6 sham operated animals), tissue samples were collected 120 days after laparotomy.**Results.** A day after treatment with ozone gas stream, the pancreatic specimens of 1st group differed from the control in moderate and mild perivascular infiltration and edema. In the period from 3 to 120 days after exposure, the pancreatic specimens of 1st group and control did not differ significantly. Specimens of 2nd group differed from the control degree of edema and infiltration in the first 3 days, the level of proliferation of fibroblast-like cells and fibrosis in 120 days after treatment of the parietal peritoneum with a directed ozone gas stream.**Conclusion.** Local use of the directed ozone gas flow at a concentration of 40 mg/L at a rate of 2 L/min is accompanied by the same type of patho-histological changes from the intact pancreas and parietal peritoneum in the form of mild to moderate edema, perivascular polymorphic cell infiltration in the early period after exposure. Late parietal peritoneum reaction (moderate events fibroblast-like cell proliferation and fibrosis) requires additional safety studies of intraabdominal use of ozone-oxygen mixture.**Keywords:** ozone gas, ozone-oxygen mixture, pancreas, parietal peritoneum, safety edema, fibrosis**Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.**For citation:** Vinnik Yu.S., Teplyakova O.V., Malinovskaya N.A., Kirichenko A.K., Yakimov S.V., Erguleeva A.D., Ponedelnik D.N., Matveev I.A. Preclinical safety study of local use of the directed ozone gas flow in abdominal surgery. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2023;26(1):45–55. doi 10.52581/1814-1471/84/04

ВВЕДЕНИЕ

Медицинский озон широко применяется в современной хирургии, в основном, благодаря мощному антимикробному потенциалу, связанному с окислением полиненасыщенных жирных кислот, а также сульфгидрильных групп и аминокислот прокариотических клеток [1, 2]. По результатам недавно проведенного систематического обзора и мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований, местное применение озона способствует существенному уменьшению частоты ампутаций конеч-

ностей при синдроме диабетической стопы, обеспечивает лучшую динамику репарации трофических язв на фоне атеросклероза и нарушений венозного кровотока [3].

Озон применяется в местном лечении патологических процессов не только наружной локализации. В клинической практике известен способ санации брюшной полости озонированным изотоническим раствором натрия хлорида с концентрацией озона 2–8 мг/л [4, 5]. Вместе с тем, концентрации озона, создаваемые путем барботирования жидкостей, с учетом низкой растворимости и крайней нестабильности озона в рас-

творе, нередко даже *in vitro* оказываются недостаточными для эрадикации этиологически значимых возбудителей интраабдоминальных инфекций, в том числе находящихся в составе микробных биопленок [6]. Более того, дискутируется сама идея применения больших объемов жидких антисептиков для санации брюшной полости при перитоните в связи с недостаточной эффективностью, риском формирования внутрибрюшинных абсцессов и непрогнозируемой резорбцией антисептиков в системный кровоток [7, 8].

По результатам экспериментальных исследований, концентрации озона, оказывающие эффективное бактерицидное и противовоспалительное действие при местном применении, составляют 20–60 мг/л, при этом действующее вещество находится в составе газовой озонкислородной смеси [9, 10]. Нами было разработано оригинальное оборудование, позволяющее локально использовать направленный поток газообразного озона при санациях гнойных ран и трофических язв без риска превышения его предельно-допустимой концентрации в воздухе рабочего пространства [11].

В доступной литературе имеются сообщения о преимуществах газообразного озона при лечении интраабдоминальных хирургических инфекций в экспериментальных условиях [12–15]. Трансляция этих данных в клиническую практику затруднена в связи с отсутствием сведений о влиянии направленной обработки газообразным озоном на состояние интактных тканей и органов брюшной полости.

Цель исследования: оценить характер патологических изменений поджелудочной железы и париетальной брюшины лабораторных животных на фоне местного применения направленного потока газообразного озона (НПГО).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное экспериментальное исследование на 54 крысах-самцах линии Wistar в условиях вивария ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск) с соблюдением Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии № 81 от 03.11.2016. План исследования был одобрен биоэтической комиссией при локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Животные в возрасте от 3 до 5 мес с массой тела от 200 до 300 г включались в эксперимент после этапа карантинирования. Животные группами

по 4–5 особей содержались в изолированных клетках в условиях постоянной внешней температуры (21–22° С), влажности (65–70%), уровня дневного освещения (до 25 люксов) и свободного доступа к корму и воде (ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами»).

Премедикация предусматривала подкожное введение растворов ксилазина в дозе 4 мг/кг массы тела животного и атропина сульфата в дозе 0,1 мг/кг массы тела за 20–30 мин до индукции в наркоз. Общая анестезия обеспечивалась внутрибрюшинным инъекционным введением раствора натрия тиопентала в дозе 20 мг/кг массы тела и внутримышечной инъекцией раствора ксилазина в дозе 10 мг/кг массы тела. Животные были разделены на две исследуемые группы (по 24 крысы) и одну контрольную (6 ложнооперированных крыс). В 1-й группе после выполнения срединной лапаротомии в операционную рану выводили левую долю поджелудочной железы животного и производили ее обработку НПГО (рис. 1) в концентрации 40 мг/л со скоростью 2 л/мин. Продолжительность воздействия у всех крыс 1-й группы составляла 1,5 мин.

В зависимости от запланированных сроков наблюдения (1, 3, 30 и 120 сут после воздействия НПГО) в 1-й и 2-й группах были выделены по 4 подгруппы, каждая из которых включала 6 особей. После окончания запланированного срока, под наркозом выполняли релапаротомию, забор биоптата левой доли поджелудочной железы или маркированного участка париетальной брюшины, после чего осуществляли диафрагмотомию слева с забором артериальной крови из полости левого желудочка и последующим выведением крыс из эксперимента путем внутрисердечной передозировки натрия тиопентала. У животных контрольной группы панкреатические и перитонеальные биоптаты, а также пробы крови забирали через 120 сут после лапаротомии.

Лабораторно у всех животных рутинными методами оценивали содержание лейкоцитов и глюкозы. Активность α -амилазы определяли путем фотометрической детекции хлорнитрофенола с помощью набора реактивов производства Beijing Leadman Biochemistry Co Ltd. (КНР).

Биоптаты тканей фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах восходящих концентраций, помещали в ксилол с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 4 мкм готовили с помощью микротомы Leica SM 2000R (Германия), окрашивали гематоксилином и эозином, визуализировали с помощью микроскопа Olympus BX-41, видеоадаптера Olympus U-CMAD3 (Япония) и программы Lumenera Infinity Analyze Release 4.6.0 (Канада).

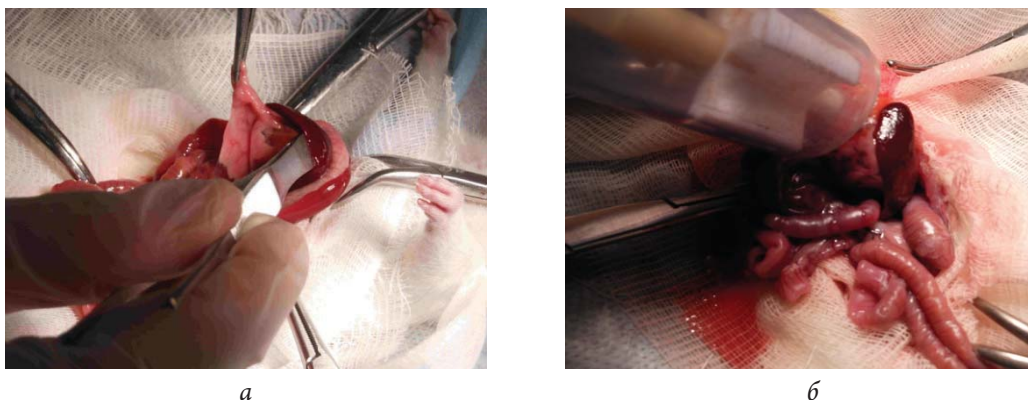


Рис. 1. Этапы вмешательства у животных 1-й группы: а – в операционную рану выведена левая доля поджелудочной железы; б – локальная бесконтактная обработка поджелудочной железы направленным потоком газообразного озона при помощи оригинального устройства (патент РФ на полезную модель № 151779 от 24.03.2015)

Fig. 1. Intervention stages in rats of the 1st group: а – left pancreatic lobe was taken into the operating space; б – local contactless treatment of the rat pancreas with a directed ozone gas flow using the original device (Russian Patent for utility model No. 151779 dated 24.03.2015)

Полуколичественную оценку патоморфологических изменений в поджелудочной железе и париетальной брюшине осуществляли по критериям балльных систем J. Schmidt [16] и N. Braun [17], соответственно.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли в программе IBM SPSS Statistics 22.0 (США). Абсолютные значения анализируемых признаков представлены в виде Me ($Q1$; $Q3$), где Me – медиана, ($Q1$; $Q3$) – межквартильный диапазон. После множественного сравнения данных независимых групп с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса подвергали парному сравнению U-тестом Манна–Уитни. Различия данных считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интраоперационно, непосредственно после завершения обработки НПГО, макроскопических изменений со стороны поджелудочной железы и брюшины лабораторных животных отмечено не было. Летальных исходов до окончания запланированных сроков наблюдения в группах также не зафиксировано. Содержание глюкозы и лейкоцитов, активность α -амилазы в сыворотке крови крыс в период от 1 до 120 сут после обработки поджелудочной железы и брюшины НПГО существенно не отличались от значений этих показателей в контрольной группе.

Макроскопически при выполнении повторных вмешательств в сроки от 1 до 120 сут после первичной лапаротомии в контрольной и исследуемых группах скоплений экссудата, фибрина, спаечного процесса в брюшной полости крыс выявлено не было. Левая доля поджелудочной железы животных 1-й группы макроскопически не отличалась от правой, имела дольчатое строе-

ние без отека, геморрагических проявлений или очагов стеатонекроза. Париетальная брюшина животных 2-й группы на обработанном участке сохраняла блеск и бледно-розовую окраску.

Согласно результатам гистологического исследования, в препаратах поджелудочной железы животных 1-й группы через 1 сут после локального воздействия НПГО определялась умеренная инфильтрация висцеральной брюшины макрофагами, плазматическими клетками, сегментоядерными нейтрофилами; наблюдался очаговый межацинарный и диффузный междольковый отек (рис. 2).

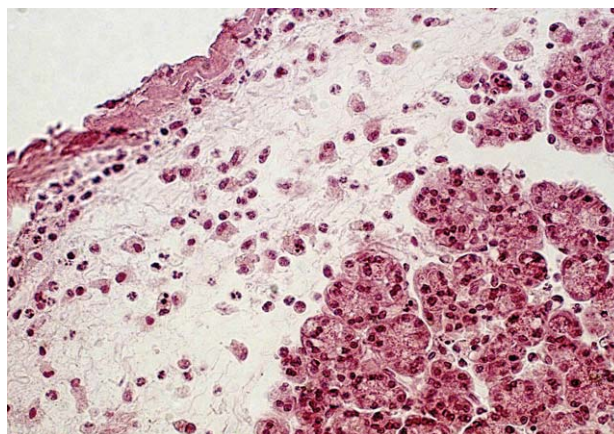


Рис. 2. Микропрепарат поджелудочной железы крысы 1-й группы через 1 сут после воздействия направленного потока газообразного озона: определяются диффузное расширение междольковых и очаговое – межацинарных пространств, полиморфно-клеточная инфильтрация висцеральной брюшины. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Fig. 2. Micropreparation of the pancreas of a rat of the 1st group a day after the exposure to the directed ozone gas flow: diffuse edema of the interlobular and focal – interacinar spaces, perivascular infiltration of the visceral peritoneum. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 400$

У трех из шести животных 1-й группы, выведенных из эксперимента через 3 сут после воздействия НПГО, в препаратах поджелудочной железы определялись участки отека висцеральной брюшины с депонированием фибрина, полнокровием сосудов, периваскулярной инфильтрацией сегментоядерными нейтрофилами и мононуклеарами. Инфильтрация ограничивалась интерстициальной частью железы и не распространялась на паренхиму.

В препаратах двух из шести крыс, выведенных из эксперимента через 30 сут после операции, были отмечены явления пролиферации клеток соединительной ткани панкреатической висцеральной брюшины, у одного животного – в сочетании со слабой полиморфно-клеточной инфильтрацией паренхимы и диффузным междольковым отеком.

В препаратах единичных особей очаги междолькового отека, явления слабой и незначительной периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрации сохранялись спустя 120 сут после воздействия НПГО. При этом, как и в препаратах ложноперитонизированных животных контрольной группы, грубых нарушений гисто- и цитоархитектоники поджелудочной железы не выявлялось. Ацинарные клетки и их ядра характеризовались единообразием формы, размеров и окраски. Геморрагических явлений, участков некроза стромы или паренхимы органа не наблюдалось.

В соответствии с критериальной балльной системой J. Schmidt [17], степень вышеописанных патоморфологических изменений поджелудочной железы характеризовалась как умеренная или слабая, отличаясь от показателей группы контроля в ранние сроки после воздействия НПГО выраженностью периваскулярной полиморфно-клеточной инфильтрации и отека

(табл. 1). Через 3 сут и более с момента местной обработки газообразным озоном препараты поджелудочной железы 1-й и контрольной групп статистически значимо не отличались.

Через 24 ч после обработки париетальной брюшины НПГО в препаратах животных 2-й группы отмечались полнокровие сосудов, слабо-выраженный или умеренный отек, инфильтрация полиморфно-ядерными гранулоцитами (рис. 3). На этом фоне в микропрепаратах двух животных были выявлены очаги денудации мезотелиального слоя. Через 3 сут после направленного воздействия газообразного озона в препаратах брюшины сохранялись явления субмезотелиального отека с полнокровием сосудов и умеренной инфильтрацией полиморфноядерными и мононуклеарными лейкоцитами.

В гистопрепаратах трех из шести животных 2-й группы, выведенных из эксперимента через 30 сут после местной обработки париетальной брюшины газообразным озоном, на фоне явления незначительного отека, мононуклеарной инфильтрации и капиллярной пролиферации, субмезотелиально определялись волокнистые структуры. В более позднем сроке в микропрепаратах пяти крыс наблюдалась пролиферация фибробластоподобных клеток с утолщением брюшины, наличием большого количества волокнистых структур, капилляров, мононуклеаров и полиморфноядерных гранулоцитов (рис. 4).

Согласно критериям балльной системы N. Braun, степень выраженности отека и полиморфно-клеточной инфильтрации, уровень пролиферации фибробластоподобных клеток и фиброза – через 120 сут после обработки париетальной брюшины НПГО препаратов животных 2-й группы в первые 3 сут статистически значимо отличались от значений этих показателей в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 1. Сравнительная характеристика патоморфологических изменений поджелудочной железы в соответствии с критериями балльной шкалы J. Schmidt в эксперименте, *Me (Q1; Q3)*

Table 1. The comparative results of pancreas pathomorphological changes evaluation according to the criteria of J. Schmidt scale in the experiment, *Me (Q1; Q3)*

Группа, срок наблюдения	Критерий, баллы		
	Отек	Периваскулярная воспалительная инфильтрация	Воспалительная инфильтрация паренхимы
1-я группа, 1-е сут	2,0 (1,5; 2,5)*	1,5 (1,0; 2,0)**	0,5 (0; 1,0)
1-я группа, 3-и сут	0,25 (0; 0,75)	0,5 (0; 1,0)	0 (0; 0,5)
1-я группа, 30-е сут	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0 (0; 0,5)
1-я группа, 120-е сут	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,75)	0 (0; 0)
Контрольная, 120-е сут	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,25)	0 (0; 0)

Примечание. * $p = 0,001$; ** – $p = 0,003$ при сравнении с показателем контрольной группы, согласно критерию Манна–Уитни.

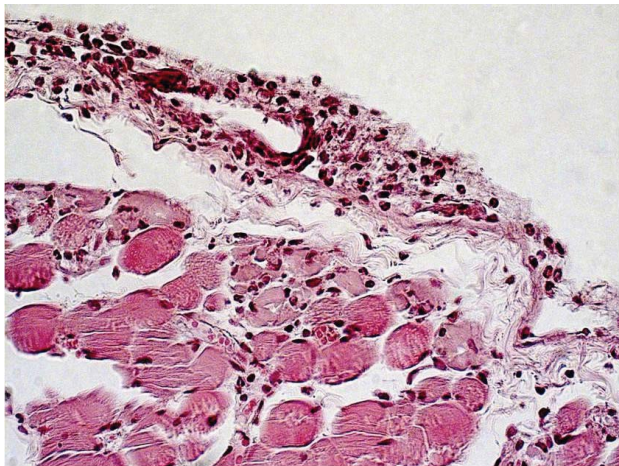


Рис. 3. Микропрепарат париетальной брюшины крысы 2-й группы через 24 ч после воздействия направленным потоком газообразного озона: слабый отек, скопления полиморфноядерных лейкоцитов, проникающие в подлежащий мышечный слой брюшной стенки, полнокровные сосуды. Мезотелиальный слой отсутствует. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Fig. 3. Micropreparation of the parietal peritoneum of a rat of 2nd group a day after exposure to the directed ozone gas flow: mild swelling, accumulation of polymorphonuclear white blood cells penetrating the underlying muscular layer of the abdominal wall, full blood vessels. No visible mesothelium. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 400$

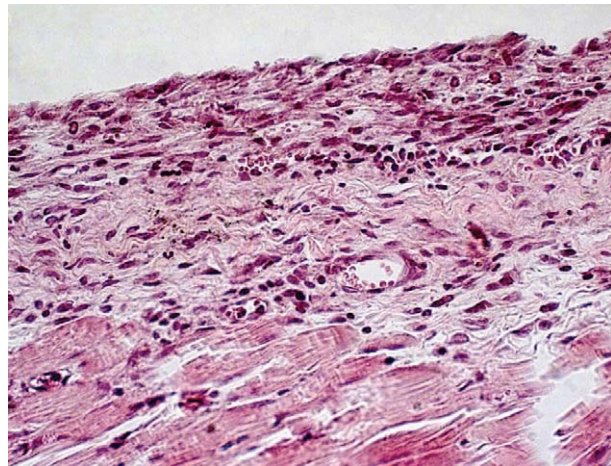


Рис. 4. Микропрепарат париетальной брюшины крысы 2-й группы через 120 сут после воздействия направленным потоком газообразного озона: пролиферация фибробластоподобных клеток, наличие большого количества волокнистых структур. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Fig. 4. Micropreparation of the parietal peritoneum of a rat of 2nd group 120 days after exposure to the directed ozone gas flow: proliferation of fibroblast-like cells, the presence of a large number of fibrous structures. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 400$

Таблица 2. Сравнительная характеристика патоморфологических изменений брюшины в соответствии с критериями балльной шкалы N. Braun, Me (Q1; Q3)

Table 2. The comparative results of peritoneum pathohistological changes evaluation according to the criteria of N. Braun scale, Me (Q1; Q3), баллы

Критерий	Группа и срок наблюдения				
	2-я группа, 1-е сут	2-я группа, 3-и сут	2-я группа, 30-е сут	2-я группа, 120-е сут	Контрольная, 120-е сут
Отек	1,5 (1,0; 2,0)*	1,0 (1,0; 1,5)	0,5 (0; 1,0)	1,0 (0,5; 1,0)	0 (0; 1)
Фиброз	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1 (0; 2)	2 (1,5; 2,5)*	0 (0; 0)
Пролиферация ФПК	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1 (0; 2)	2,5 (1,5; 3)*	0 (0; 0,5)
Васкуляризация	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1,5 (1; 2)	1,5 (1; 2)	1 (1; 1)
Кровоизлияние	0 (0; 0)	0 (0; 0,5)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Инфильтрация ПЯЛ	2 (2; 3)*	2 (1; 2)*	0,5 (0; 1)	0,5 (0; 1)	0,5 (0; 1)
Инфильтрация МНЛ	1 (0; 1)	1 (0,75; 1)	0,5 (0; 1)	0,5 (0; 1)	0 (0; 1)
Повреждение мезотелия	0 (0; 1)	0 (0; 0,5)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

Примечание. ФПК – фибробластоподобные клетки, ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты, МНЛ – мононуклеарные лейкоциты. * – $p < 0,01$ при сравнении с показателем контрольной группы, согласно критерию Манна–Уитни.

Таким образом, местное применение НПГО в концентрации 40 мг/л со скоростью 2 л/мин сопровождалось однотипными патоморфологическими изменениями со стороны поджелудочной железы и париетальной брюшины лабораторных животных в виде слабого и умеренного отека, периваскулярной полиморфно-клеточной инфильтрации в периоде до 3 сут после воздей-

ствия. В более поздние сроки структурных патологических изменений, нарушений внешней (системной активности α -амилазы) или внутренней секреции поджелудочной железы (содержания глюкозы) в сравнении с группой ложнооперированных особей не выявлено. Реакция париетальной брюшины через 120 сут после направленного воздействия газообразным озном

проявлялась умеренными явлениями пролиферации фибробластоподобных клеток и фиброза.

ОБСУЖДЕНИЕ

В. Uysal и соавт. (2010) впервые представили преимущества интраперитонеального применения газообразного озона перед гипербарической оксигенацией в уменьшении тяжести экспериментального острого панкреатита, сокращении летальности и частоты инфекционных осложнений у лабораторных животных [10]. В последующем Y. Oztas и соавт. (2011) подтвердили эффективность внутрибрюшного введения газообразного озона в качестве монотерапии экспериментального панкреонекроза, предупреждающего процессы бактериальной транслокации и уменьшающего степень повреждения железы, в отличие от варианта комбинированного лечения [18]. Согласно результатам, полученным D. Siniscalco и соавт (2018), применение озono-кислородной газовой смеси способствовало увеличению экспрессии ядерного фактора-2, связанного с эритроидом-2 (Nrf2), повышения активности эндогенной глутатион-S-трансферазы с последующим снижением уровней продукции 4-гидроксиналена и поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 (PARP-1) [13].

Нами впервые была изучена динамика морфологического состояния поджелудочной железы и париетальной брюшины лабораторных животных в сроки от 1 до 120 сут после местной обработки НПГО в концентрации 40 мг/л. В отличие от поджелудочной железы, воздействие на которую сопровождалось лишь кратковременными (до 72 ч) явлениями слабого и умеренного отека, периваскулярной полиморфно-клеточной инфильтрации, реакция париетальной брюшины проявлялась пролонгированной пролиферацией фибробластоподобных клеток и фиброза. По результатам исследования В. Uysal и соавт. (2012), интраперитонеальное введение озono-кислородной смеси непосредственно после стандартизированного повреждения брюшины у крыс сопровождалось местным увеличением активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, снижением тканевых концентраций малонового диальдегида и TNF- α , а также макроскопических проявлений спаечного процесса через 7 сут после моделирования [19]. Несмотря на то, что на протяжении всего периода наблюдения (120 сут) в нашем исследовании выявленные патогистологические отклонения не сопровождались развитием у животных макроскопической картины адгезиогенеза, реакцию париетальной брюшины на введение газообразного озона необходимо более детально исследовать.

рации, реакция париетальной брюшины проявлялась пролонгированной пролиферацией фибробластоподобных клеток и фиброза. По результатам исследования В. Uysal и соавт. (2012), интраперитонеальное введение озono-кислородной смеси непосредственно после стандартизированного повреждения брюшины у крыс сопровождалось местным увеличением активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, снижением тканевых концентраций малонового диальдегида и TNF- α , а также макроскопических проявлений спаечного процесса через 7 сут после моделирования [19]. Несмотря на то, что на протяжении всего периода наблюдения (120 сут) в нашем исследовании выявленные патогистологические отклонения не сопровождались развитием у животных макроскопической картины адгезиогенеза, реакцию париетальной брюшины на введение газообразного озона необходимо более детально исследовать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Местное применение направленного потока газообразного озона в концентрации 40 мг/л со скоростью 2 л/мин сопровождается однотипными патоморфологическими изменениями со стороны поджелудочной железы и париетальной брюшины в виде слабого и умеренного отека, периваскулярной полиморфно-клеточной инфильтрации в ранние сроки после воздействия. Реакция париетальной брюшины в поздние сроки (умеренные явления пролиферации фибробластоподобных клеток и фиброза) требует дополнительных исследований безопасности интраабдоминального применения озono-кислородной смеси.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rangel K., Cabral F.O., Lechuga G.C., Carvalho J.P.R.S., Villas-Bôas M.H.S. et al. Potent Activity of a High Concentration of Chemical Ozone against Antibiotic-Resistant Bacteria // *Molecules*. 2022 Jun 22. No. 27(13). P. 3998. doi: 10.3390/molecules27133998
2. Rowen R.J. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience // *Med Gas Res*. 2019 Oct-Dec. Vol. 9, No. 4. P. 232–237. doi: 10.4103/2045-9912.273962
3. Wen Q., Liu D., Wang X., Zhang Y., Fang S. et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers // *Int Wound J*. 2022 May. Vol. 19, No. 4. P. 853–870. doi: 10.1111/iwj.13687
4. Винник Ю.С., Перьянова О.В., Якимов С.В., Анишина О.В., Петрушко С.И. Применение озонированного физиологического раствора в комплексном лечении гнойных осложнений острого панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. 2002. Т. 7, № 1. P. 59–62.
5. Васильев И.Т., Мумладзе Р.Б., Якушин В.И., Колесова О.Е., Эминов М.З. и др. Применение озона в комплексном лечении больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости // *Медицинский алфавит*. 2015. Т. 1, № 3. С. 9–20.
6. Винник Ю.С., Теплякова О.В., Перьянова О.В., Тяпкин С.И., Соседова Е.В. Адгезивная активность микроорганизмов в выборе дренажного полимера и местных антисептиков при инфицированном панкреонекрозе // *Анналы хирургической гепатологии*. 2013. Т. 18, № 4. С. 100–108.
7. Григорьев Е.Г., Кривцов Г.А., Плоткин А.Л., Прибыткова О.В., Савцов С.А. Острый перитонит. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017.

- 91 с. URL: <http://xn-9sdbex7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-peritonit.html> (дата обращения: 20.10.2022).
8. Mashbari H., Hemdi M., Chow K.L., Doherty J.C., Merlotti G.J. et al. A Randomized Controlled Trial on Intra-Abdominal Irrigation during Emergency Trauma Laparotomy; Time for Yet Another Paradigm Shift // *Bull Emerg Trauma*. 2018 Apr. Vol. 6, No. 2. P. 100–107. doi: 10.29252/beat-060203
 9. Souza Y.M., Fontes B., Martins J.O., Sannomiya P., Brito G.S. et al. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats // *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Feb. No. 65(2). P. 195–202. doi: 10.1590/S1807-59322010000200012
 10. Uysal B., Yasar M., Ersoz N., Coskun O., Kilic A. et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis // *Pancreas*. 2010 Jan. Vol. 39, No. 1. P. 9–15. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bb5ae3
 11. Винник Ю.С., Плахотникова А.М., Кириченко А.К., Куконов В.А., Теплякова О.В. Использование направленного потока озono-кислородной газовой смеси для санации гнойной раны в эксперименте // *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, № 4. С. 372–378. doi: 10.18484/2305-0047.2015.4.372
 12. Yamanel L., Kaldirim U., Oztas Y., Coskun O., Poyrazoglu Y. et al. Ozone therapy and hyperbaric oxygen treatment in lung injury in septic rats // *Int J Med Sci*. 2011 Jan 3. Vol. 8, No. 1. P. 48–55. doi: 10.7150/ijms.8.48
 13. Siniscalco D., Trotta M.C., Brigida A.L., Maisto R., Luongo M. et al. Intraperitoneal Administration of Oxygen/Ozone to Rats Reduces the Pancreatic Damage Induced by Streptozotocin // *Biology (Basel)*. 2018 Jan 11. No. 7(1). P. 10. doi: 10.3390/biology7010010
 14. Taşdöven İ., Emre A.U., Gültekin F.A., Öner M.Ö., Bakkal B.H. et al. Effects of ozone preconditioning on recovery of rat colon anastomosis after preoperative radiotherapy // *Adv Clin Exp Med*. 2019 Dec. Vol. 28, No. 12. P. 1683–1689. doi: 10.17219/acem/110329
 15. Zhang W., Wu M., Chen P., Zhang J., Ma J. et al. Effect of local ozone treatment on rats with anterior rectal resection and the possible mechanisms // *Biomed Eng Online*. 2021 Aug 6. Vol. 20, No. 1. P. 79. doi: 10.1186/s12938-021-00918-z
 16. Schmidt J., Rattner D.W., Lewandrowski K., Compton C.C., Mandavilli U. et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy // *Ann Surg*. 1992 Jan. No. 215(1). P. 44–56. doi: 10.1097/00000658-199201000-00007
 17. Braun N., Fritz P., Ulmer C., Latus J., Kimmel M. et al. Histological criteria for encapsulating peritoneal sclerosis – a standardized approach // *PLoS One*. 2012. No. 7(11). P. e48647. doi: 10.1371/journal.pone.0048647. Epub 2012 Nov 7
 18. Oztas Y., Uysal B., Kaldirim U., Poyrazoglu Y., Yasar M. et al. Inhibition of iNOS reduces the therapeutic effects of ozone in acute necrotizing pancreatitis: an *in vivo* animal study // *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 Sep. Vol. 71, No. 5. P. 370–377. doi: 10.3109/00365513.2011.572183. Epub 2011 Apr 4
 19. Uysal B., Demirbag S., Poyrazoglu Y., Cayci T., Yesildaglar N. et al. Medical ozone therapy decreases postoperative uterine adhesion formation in rats // *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Nov. No. 286(5). P. 1201–1207. doi: 10.1007/s00404-012-2435-y

REFERENCES

1. Rangel K., Cabral F.O., Lechuga G.C., Carvalho J.P.R.S., Villas-Bôas M.H.S., et al. Potent Activity of a High Concentration of Chemical Ozone against Antibiotic-Resistant Bacteria. *Molecules*. 2022 Jun 22;27(13):3998. doi: 10.3390/molecules27133998
2. Rowen R.J. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Med Gas Res*. 2019 Oct-Dec;9(4):232-237. doi: 10.4103/2045-9912.273962
3. Wen Q., Liu D., Wang X., Zhang Y., Fang S., et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. *Int Wound J*. 2022 May;19(4):853-870. doi: 10.1111/iwj.13687
4. Vinnik Yu.S., Peryanova O.V., Yakimov S.V., Anishina O.V., Petrushko S.I. Primeneniye ozonirovannogo fiziologicheskogo rastvora v kompleksnom lechenii gnoynyh oslozhneniy ostrogo pankreatita [Application of the ozonated sodium solution in complex with antibiotics in management and prophylactic of the acute pancreatitis septic complications]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*. 2002;7(1):59-62 (In Russ.).
5. Vasiliev I.T., Mumladze R.B., Jakushin V.I., Kolesov O.E., Eminov M.Z., et al. Primeneniye ozona v kompleksnom lechenii bol'nyh s ostrymi khirurgicheskimi zabolevaniyami organov bryushnoy polosti [Application of ozone in acute surgical abdominal diseases complex treatment]. *Meditsinskiy alfavit – Medical Alphabet*. 2015; 1(3):9-20 (In Russ.).
6. Vinnik Yu.S., Teplyakova O.V., Peryanova O.V., Tyapkin S.I., Sosodova E.V. Adgezivnaya aktivnost' mikroorganizmov v vybore drenazhnogo polimera i mestnykh antiseptikov pri infitsirovannom pankreonekroze [Microbial adhesion activity on choosing drainage polymer and local antiseptics in patients with pancreonecrosis and

- local antiseptics in patients with pancreonecrosis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2013,18(4):100-108 (in Russ.).
7. Grigor'ev E.G., Krivtsov G.A., Plotkin L.L., Pribytkova O.V., Sovtsov S.A. Ostryy peritonit. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Acute peritonitis. Guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation], Moscow, 2017. 91 p. URL: <http://xn-9sdbdjejx7bdduahu3a5d.xn-p1ai/stranica-pravleniya/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-peritonit.html> (accessed 20.10.2022).
 8. Mashbari H., Hemdi M., Chow K.L., Doherty J.C., Merlotti G.J., et al. A Randomized Controlled Trial on Intra-Abdominal Irrigation during Emergency Trauma Laparotomy; Time for Yet Another Paradigm Shift. *Bull Emerg Trauma*. 2018 Apr;6(2):100-107. doi: 10.29252/beat-060203
 9. Souza Y.M., Fontes B., Martins J.O., Sannomiya P., Brito G.S., et al. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Feb;65(2):195-202. doi: 10.1590/S1807-59322010000200012
 10. Uysal B., Yasar M., Ersoz N., Coskun O., Kilic A., et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2010 Jan;39(1):9-15. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bb5ae3
 11. Vinnik Yu.S., Plakhotnikova A.M., Kirichenko A.K., Kukonkov V.A., Teplyakova O.V. Ispol'zovanie napravlenogo potoka ozono-kislorodnoy gazovoy smesi dlya sanatsii gnoynoy rany v eksperimente [The application of directional flow of the ozone-oxygen gaseous mixture to a sanitation of pyogenic wounds in the experiment]. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(4):372-378. (in Russ.). doi: 10.18484/2305-0047.2015.4.372
 12. Yamanel L., Kaldirim U., Oztas Y., Coskun O., Poyrazoglu Y., et al. Ozone therapy and hyperbaric oxygen treatment in lung injury in septic rats. *Int J Med Sci*. 2011 Jan 3;8(1):48-55. doi: 10.7150/ijms.8.48
 13. Siniscalco D., Trotta M.C., Brigida A.L., Maisto R., Luongo M., et al. Intraperitoneal Administration of Oxygen/Ozone to Rats Reduces the Pancreatic Damage Induced by Streptozotocin. *Biology (Basel)*. 2018 Jan 11;7(1):10. doi: 10.3390/biology7010010
 14. Taşdöven İ., Emre A.U., Gültekin F.A., Öner M.Ö., Bakkal B.H., et al. Effects of ozone preconditioning on recovery of rat colon anastomosis after preoperative radiotherapy. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Dec;28(12):1683-1689. doi: 10.17219/acem/110329
 15. Zhang W., Wu M., Chen P., Zhang J., Ma J., et al. Effect of local ozone treatment on rats with anterior rectal resection and the possible mechanisms. *Biomed Eng Online*. 2021 Aug 6;20(1):79. doi: 10.1186/s12938-021-00918-z
 16. Schmidt J., Rattner D.W., Lewandrowski K., Compton C.C., Mandavilli U., et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg*. 1992 Jan;215(1):44-56. doi: 10.1097/0000658-199201000-00007
 17. Braun N., Fritz P., Ulmer C., Latus J., Kimmel M., et al. Histological criteria for encapsulating peritoneal sclerosis – a standardized approach. *PLoS One*. 2012;7(11):e48647. doi: 10.1371/journal.pone.0048647. Epub 2012 Nov 7
 18. Oztas Y., Uysal B., Kaldirim U., Poyrazoglu Y., Yasar M., et al. Inhibition of iNOS reduces the therapeutic effects of ozone in acute necrotizing pancreatitis: an in vivo animal study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 Sep;71(5):370-377. doi: 10.3109/00365513.2011.572183. Epub 2011 Apr 4
 19. Uysal B., Demirbag S., Poyrazoglu Y., Cayci T., Yesildaglar N., et al. Medical ozone therapy decreases postoperative uterine adhesion formation in rats. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Nov;286(5):1201-1207. doi: 10.1007/s00404-012-2435-y

Сведения об авторах

Винник Юрий Семёнович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии им. профессора М. И. Гульмана ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

<http://orcid.org/0000-0002-8995-2862>

e-mail: yuvinnik@ya.ru

Теплякова Ольга Валериевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии им. профессора М.И. Гульмана ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

<http://orcid.org/0000-0003-0005-3316>

e-mail: teplyakova-olga@ya.ru

Малиновская Наталия Александровна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

<http://orcid.org/0000-0002-0033-3804>
e-mail: malinovskaya-na@mail.ru

Кириченко Андрей Константинович – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии им. профессора П.Г. Подзолкова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); зав. патологоанатомическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» города Красноярск (Россия, 660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47).

<http://orcid.org/0000-0001-5416-7904>
e-mail: krasak.07@mail.ru

Якимов Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии им. профессора М.И. Гульмана ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); врач-хирург 1-го хирургического отделения ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» города Красноярск (Россия, 660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47).

e-mail: ozon6969@mail.ru

Ергулеева Анна Дмитриевна – аспирант кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); врач-хирург операционного блока ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» города Красноярск (Россия, 660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47).

<http://orcid.org/0000-0002-7000-4467>
e-mail: anytaerguleewa@gmail.com

Понедельник Дарья Николаевна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

<http://orcid.org/0000-0003-4095-9147>
e-mail: ponedela.dasha12@mail.ru

Матвеев Игорь Александрович – студент 5-го курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

e-mail: imatweew4@gmail.com

Information about authors

Yury S. Vinnik, Dr. Med. sci., Professor, head of the General Surgery Department named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (1, Partizan Zheleznyak st., Krasnoyarsk, 660022, Russia).

<http://orcid.org/0000-0002-8995-2862>
e-mail: yuvinnik@ya.ru

Olga V. Teplyakova , Dr. Med. sci., Associate Professor, the General Surgery Department named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (1, Partizan Zheleznyak st., Krasnoyarsk, 660022, Russia).

<http://orcid.org/0000-0003-0005-3316>
e-mail: teplyakova-olga@ya.ru

Andrey K. Kirichenko, Dr. Med. sci., Professor, the Pathological Anatomy Department named after Professor P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (1, Partizan Zheleznyak st., Krasnoyarsk, 660022, Russia); head of the Pathological Anatomy Department, Clinical hospital “RZD-Medicine” city of Krasnoyarsk (47, Lomonosov st., Krasnoyarsk, 660058, Russia).

<http://orcid.org/0000-0001-5416-7904>
e-mail: krasak.07@mail.ru

Sergey V. Yakimov, Dr. Med. sci., Professor, the General Surgery Department named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (1, Partizan Zheleznyak st., Krasnoyarsk, 660022, Russia); surgeon, the First Surgical Unit, Clinical hospital "RZD-Medicine" city of Krasnoyarsk (47, Lomonosov st., Krasnoyarsk, 660058, Russia).
e-mail: ozon6969@mail.ru

Anna D. Erguleeva, postgraduate student, the General Surgery Department named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (1, Partizan Zheleznyak st., Krasnoyarsk, 660022, Russia); surgeon, the Operational Unit, Clinical hospital "RZD-Medicine" city Krasnoyarsk (47, Lomonosov st., Krasnoyarsk, 660058, Russia).
<http://orcid.org/0000-0002-7000-4467>
e-mail: anytaerguleewa@gmail.com

Darya N. Ponedelnik, 6th year student, the Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (1, Partizan Zheleznyak st., Krasnoyarsk, 660022, Russia).
<http://orcid.org/0000-0003-4095-9147>
e-mail: ponedela.dasha12@mail.ru

Igor A. Matveev – 5th year student, the Faculty of Dentistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (1, Partizan Zheleznyak st., Krasnoyarsk, 660022, Russia).
e-mail: imatweew4@gmail.com

Поступила в редакцию 01.12.2022; одобрена после рецензирования 11.02.2023; принята к публикации 20.02.2023
The paper was submitted 01.12.2022; approved after reviewing 11.02.2023; accepted for publication 20.02.2023