

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОГО УДАЛЕНИЯ ПОЛИПОВ ГОЛОСОВЫХ СКЛАДОК

¹Ковалев М.А., ²Давыдова Е.В., ³Зурочка А.В.

¹Филиал № 3 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого» Министерства обороны Российской Федерации, Одинцово;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, e-mail: davidova-ev.med@yandex.ru;

³ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург

Экссудативные доброкачественные опухолеподобные новообразования пространства Рейнке составляют 50–75 % случаев среди невоспалительной продуктивной патологии гортани. Основную группу исследования составили 14 пациентов, среднего возраста $41,2 \pm 2,4$ года с полипами голосовых складок. Диагноз выставлялся согласно МКБ-10 (J38.1 Полип голосовой складки и гортани). Иссечение ткани полипов выполнялось по методу Hirano. Локальная озонотерапия проводилась ежедневно, однократно в течение 7 дней в виде эндоларингеальных вливаний в область голосовых складок озонированного оливкового масла ОТРИ®6000. Материал для исследования – слизистое отделяемое голосовых складок. Продукты ПОЛ определяли экстракционно-спектрофотометрическим методом. Содержание продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей регистрацией на спектрофотометре. Статистическая обработка проводилась с применением пакета программ «Statistica 10.0 for Windows». Применение локальной озонотерапии в комплексном послеоперационном лечении пациентов с полипами голосовых складок приводит к снижению уровня продуктов окислительной модификации липидов и белков за счет мультимодальных эффектов озона, что способствует ограничению зоны вторичной альтерации, а следовательно, уменьшению выраженности воспалительных изменений, активации репаративных процессов в ране.

Ключевые слова: полипы голосовых складок, показатели окислительной модификации липидов и белков, озонотерапия

INFLUENCE OF LOCAL OZONE THERAPY ON INDICATORS OF OXIDATIVE MODIFICATION OF LIPIDS AND PROTEINS AFTER LASER REMOVAL OF VOICE CORD POLYPS

¹Kovalev M.A., ²Davydova E.V., ³Zurochka A.V.

¹3 Central Military Clinical Hospital named after. A.A. Vishnevskiy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Odintsovo;

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, e-mail: davidova-ev.med@yandex.ru;

³Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

Exudative benign tumor-like neoplasms of Reinke's space account for 50-75% of cases among non-inflammatory productive pathologies of the larynx. The main study group consisted of 14 patients, mean age 41.2 ± 2.4 years, with vocal fold polyps. The diagnosis was made according to ICD-10 (J38.1 Polyp of the vocal fold and larynx). Polyp tissue excision was performed according to the Hirano method. Local ozone therapy was carried out daily, once for 7 days in the form of endolaryngeal infusions of ozonated olive oil OTRI®6000 into the region of the vocal folds. The material for the study is the mucous discharge of the vocal folds. LPO products were determined by the extraction-spectrophotometric method. The content of products of protein oxidative modification (PMP) by the reaction of carbonyl derivatives of proteins with 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by registration on a spectrophotometer. Statistical processing was carried out using the Statistica 10.0 for Windows software package. The use of local ozone therapy in the complex postoperative treatment of patients with vocal cord polyps leads to a decrease in the level of products of oxidative modification of lipids and proteins, due to the multimodal effects of ozone, which helps to limit the zone of secondary alteration, and therefore reduce the severity of inflammatory changes, activation of reparative processes in the wound.

Keywords: polyps of the vocal folds, indicators of oxidative modification of lipids and proteins, ozone therapy

Экссудативные доброкачественные опухолеподобные новообразования пространства Рейнке составляют 50–75 % случаев среди невоспалительной продуктивной патологии гортани [1, 2]. Среди всех экссудативных поражений пространства Рейнке (ЭППР) полипы голосовых складок, по данным различных авторов, встречаются чаще всего – в 40–70 %, отек Рейнке в 5–7 %, узелки голосовые в 12–23 % случаев [2, 3].

Полипозные изменения голосовых складок чаще наблюдаются у лиц мужского пола, преимущественно среднего возраста и располагаются на желудочковых поверхностях обеих голосовых складок [3–5]. Узелки голосовых складок (син.: певческие, ларингеальные узелки) формируются, как правило, симметрично, на медиальной поверхности передней или средней трети обеих истинных голосовых складок, чаще встречаются у молодых женщин, имеющих длительные и интенсивные голосовые нагрузки [2]. Отек Рейнке является разновидностью ЭППР и характеризуется двусторонним диффузным полиповидным набуханием мембранозной части голосовых складок. К основным причинам развития ЭППР относят хроническую фонотравму, воздействие агрессивных ингаляционных ирритантов, включая аллоантигены, токсичные компоненты табачного дыма [6, 7].

Ключевую роль в патогенезе ЭППР играет практически полное отсутствие лимфатического дренажа в пространстве Рейнке, локальное накопление жидкости с последующим ремоделированием тканей голосовых складок. Постоянные микротравмы слизистой голосовых складок и воздействие токсических факторов способствуют развитию и хронизации воспалительных изменений в тканях голосовых складок, формированию опухолеподобных новообразований за счет нарушения оттока тканевой жидкости пространства Рейнке, с последующим ремоделированием и дегенерацией. При развитии воспаления голосовых складок ключевую роль в процессах вторичной альтерации могут играть активные формы кислорода (АФК), избыточно образующиеся в митохондриях активированных иммунокомпетентных клеток и являющиеся основным триггером внутриклеточного окислительного стресса. В то же время имеются данные, постулирующие сигнальную роль АФК, способных принимать и транслировать внутриклеточные транскрипционные сигналы [8]. При лечении данной патологии, наряду с хирургическими методами, применяются различные терапевтические подходы к лечению как самой патологии, так и коррекции воспалительных изменений, вызванных оперативным вмешательством. В данном контексте представляет интерес локальная фармакологическая регуляция образования АФК, которая может быть реализована как прямым антирадикальным действием, так и путем повышения активности ферментов антиоксидантной защиты. В качестве одного из перспективных модуляторов редокс-статуса клетки может выступать медицинский озон – за счет способности последнего к мобилизации эндогенной антиоксидантной системы клеток.

Цель исследования – оценить значимость локальной озонотерапии после хирургического удаления полипов голосовых складок на основании оценки показателей окислительной модификации липидов и белков

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на клинической базе оториноларингологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (г. Челябинск) и Филиала № 3 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны РФ (г. Одинцово).

Основную группу исследования (2) составили 42 пациента, среднего возраста $41,2 \pm 2,4$ года с полипами голосовых складок, которые поступали для оперативного лечения. Диагноз выставлялся согласно МКБ-10 (J38.1 Полип голосовой складки и гортани). Большинство пациентов предъявляли жалобы на длительную осиплость голоса, явления дисфонии, ощущение «инородного тела», «кома» в горле, сухость и першение. Средняя длительность заболевания составляла $3,6 \pm 1,2$ года. Материалом для исследования служило слизистое отделяемое, взятое во время не прямой ларингоскопии, с поверхности полипнозно-измененных голосовых складок с помощью микроаспиратора. При визуальном осмотре зоны полипнозно-измененных тканей голосовых складок пациентов основной группы до оперативного лечения клинических признаков активного воспалительного процесса отмечено не было (рис. 1). После оперативного удаления полипов пациенты основной группы (2) методом простой рандомизации были разделены на две равновеликие группы по 21 чел.: в группу 3 вошли пациенты, которым на следующий день после полипэктомии проводилась ингаляционная терапия с 0,9 % раствором натрия хлорида с помощью ультразвукового ингалятора Альбедро ИН-7, однократно, ежедневно, в течение 7 дней, целью которой являлось увлажнение и очищение поверхности голосовых складок; 4 группу составили пациенты, которым дополнительно через 1 ч после ингаляций 0,9 % раствора натрия хлорида проводилась локальная озонотерапия. Контрольную группу (1) составили условно здоровые лица, слизистое отделяемое области голосовых складок которых было отобрано при диагностической не прямой ларингоскопии ($n = 10$).

Хирургическое удаление полипов осуществлялось с помощью фибробронхоскопа Olympus TYPE 150 (Германия) под эндотрахеальным наркозом под контролем операционного микроскопа Haag-Streit Surgical Möller Wedel MV-500 (Германия) с применением интегрированного CO₂ лазера Lumenis Acu Pulse (Израиль) с визуализацией на широкоформатном мониторе. Иссечение ткани полипов выполнялось по классической методике [9]. Раневая поверхность голосовых складок гортани закрывалась слизистым лоскутом с фиксацией фибриновым клеем.

Локальная озонотерапия проводилась ежедневно, однократно в течение 7 дней в виде эндоларингеальных аппликаций на раневую поверхность голосовых складок 1 мл озонированного оливкового масла ОТРИ®6000 с фиксированным содержанием озонидов не менее 6000 мг O₂/кг, кислотного числа – не более 50 мг КОН/г (ООО «Медозонс», г. Нижний Новгород, Россия). После проведения процедуры запрещался прием жидкости и пищи в течение 1 ч, а также рекомендовалось соблюдение строгого голосового покоя. Побочных эффектов после проведения озонотерапии не зарегистрировано ни в одном случае.

Оценку содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенизированной слизи голосовых складок определяли экстракционно-спектрофотометрическим методом на спектрофотометре «СФ-56» («ЛОМО-Спектр»; Санкт-Петербург) [10]. В гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта измеряли оптическую плотность при 220 нм (содержание изолированных двойных связей), 232 нм (содержание диеновых конъюгатов – ДК), 278 нм (содержание кетодиенов и сопряженных триенов – КД и СТ), 400 нм (основания Шиффа – ОШ). Относительное содержание продуктов ПОЛ выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E232/E220 (ДК), E278/E220 (КД и СТ) и E400/E220 (ОШ). Содержание продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) в слизистом отделяемом голосовых складок определяли на спектрофотометре по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей регистрацией на спектрофотометре альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части спектра и области видимого света [11]. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности на мг белка (усл. ед./мг).

Оценку уровней ДНФГ в металл-катализируемом режиме *in vitro* производили при взаимодействии двухвалентного железа с перекисью водорода с последующим образованием радикала OH· по реакции Фентона. Расчет резервно-адаптационного потенциала (РАП), интегрально характеризующего активность антиоксидантных систем в клетках изучаемой ткани, проводили, используя значения площадей под кривой спонтанной и индуцируемой по реакции Фентона окислительной модификации белков.

Для статистической обработки материала использовали программу «Statistica 10.0 for Windows». Количественные показатели даны в виде Me (Q₂₅; Q₇₅), где Me – медиана, Q₂₅; Q₇₅ – интерквартильный интервал. Сравнение между группами проводили с помощью блока непараметрической статистики, используя критерий Манна – Уитни и поправку Бонферрони. Значимыми считали различия при $p \leq 0,02$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительная оценка содержания продуктов ПОЛ в слизистом отделяемом голосовых складок у здоровых лиц и пациентов с полипами до оперативного вмешательства показала отсутствие значимых различий как в гептановой, так и в изопропанольной фазе липидного экстракта плазмы (табл. 1). После проведения полипэктомии в зоне оперативного вмешательства во всех случаях клинически наблюдались признаки реактивного воспалительного процесса, обусловленного интраоперационной травматизацией тканей (рис. 2).

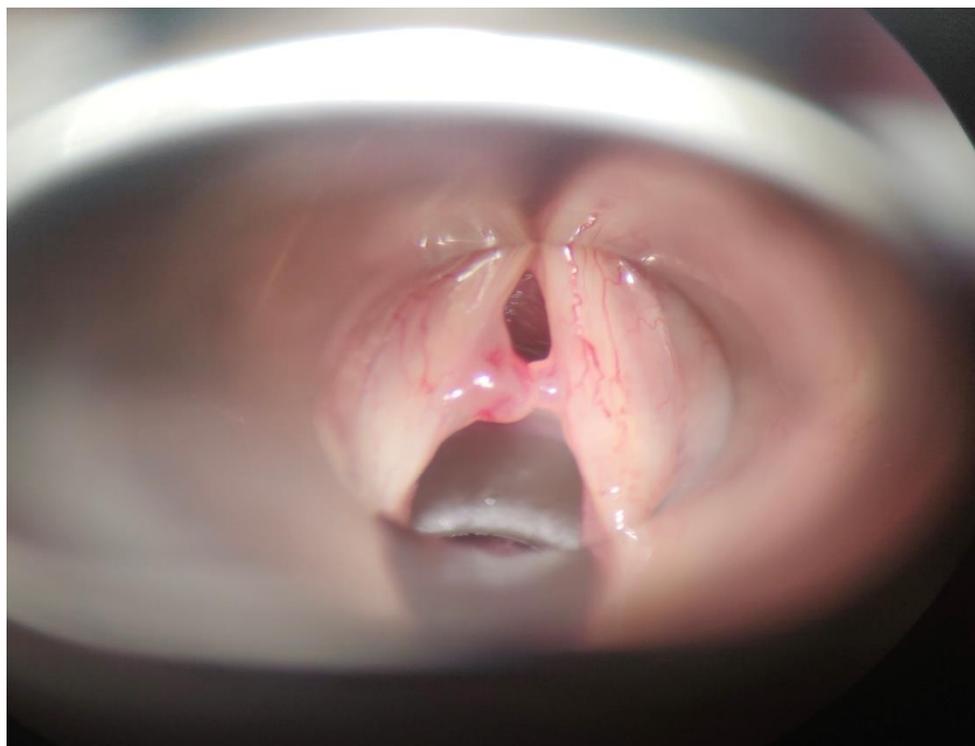


Рис. 1. Полипы голосовых складок до оперативного лечения. Эндоларингоскопия (ув. x2)

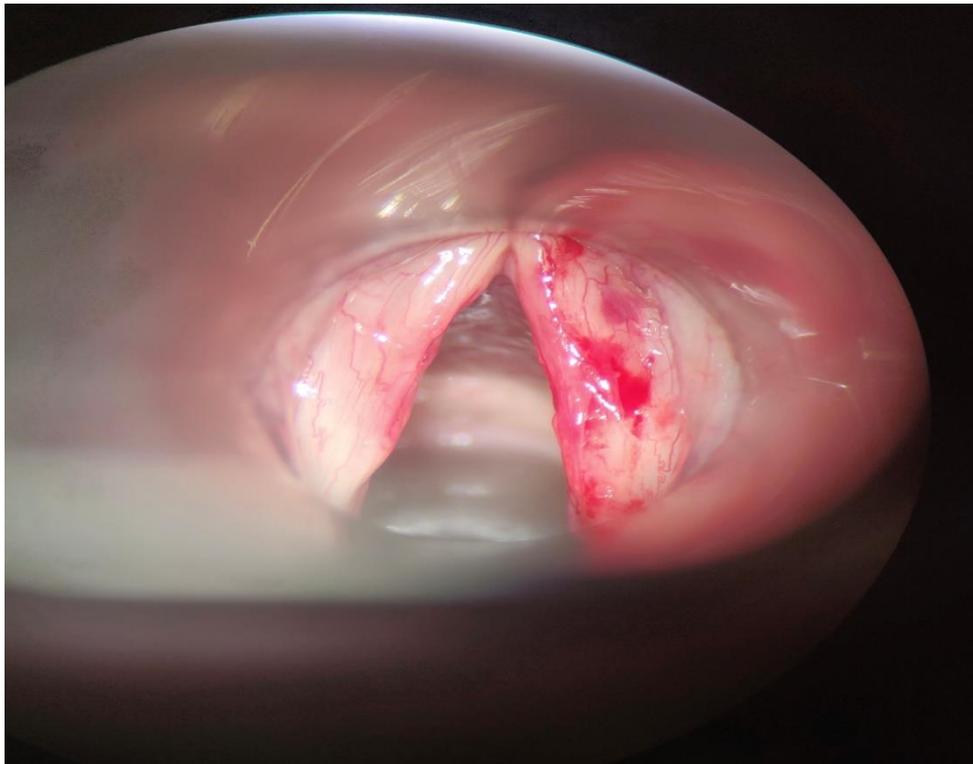


Рис. 2. Состояние голосовых складок непосредственно после полипэктомии и пластики тканей. Эндоларингоскопия (ув. x2)

Исследование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в слизистом отделяемом, взятом с голосовых складок на 7-е сутки после оперативного удаления полипов у пациентов группы 3, получающей только ингаляции 0,9 % раствора натрия хлорида, показало значимое увеличение первичных продуктов окислительной модификации липидов – диеновых конъюгатов (ДК), вторичных продуктов – кетодиенов и сопряженных триенов (КДиСТ) и конечных продуктов в виде оснований Шиффа (ШО), регистрируемых как в гептановой фазе, содержащей преимущественно триглицериды, так и в изопропанольной, аккумулирующей фосфолипиды клеточных мембран. После проведения курса локальной озонотерапии на 7-е сутки исследование продуктов ПОЛ в слизистом отделяемом показало значимое снижение первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах в сравнении с показателями группы 3 и отсутствие различий с аналогичными показателями до лечения и в группе здоровых лиц. Содержание конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе значимо снизилось в сравнении с группой 3, однако имело различия с контрольной группой. В изопропанольной фазе содержание оснований Шиффа также снизилось относительно значений группы 3, но не достигало уровней, полученных до оперативного вмешательства и у здоровых лиц.

Таблица 1

Содержание ПОЛ в слизистом отделяемом голосовых складок после полипэктомии
в условиях озонотерапии (Ме (Q₂₅; Q₇₅))

Группы Показатель	Группа 1 Здоровые лица (n = 10)	Полипы голосовых складок		
		Группа 2 До хирургического удаления (n = 42)	Группа 3 После удаления на 7 сутки (n = 21)	Группа 4 После удаления на 7 сутки + O ₃ (n = 21)
ДК (г), е.и.о.	0,45 (0,40; 0,64)	0,55 (0,50; 0,67)	0,79 (0,68; 0,84)*,**	0,62 (0,4; 0,77) #
КДиСТ (г), е.и.о.	0,22 (0,18; 0,25)	0,26 (0,21; 0,28)	0,33 (0,30; 0,35)*,**	0,28 (0,24; 0,30) #
ШО (г), е.и.о.	0,01 (0,01; 0,02)	0,02 (0,01; 0,04)	0,2 (0,09; 0,23)*,**	0,06 (0,05; 0,08)* #
ДК (и), е.и.о.	0,33 (0,24; 0,36)	0,31 (0,29; 0,33)	0,53 (0,48; 0,56)*,**	0,32 (0,29; 0,34) #
КДиСТ (и), е.и.о.	0,25 (0,26; 0,29)	0,28 (0,26; 0,33)	0,54 (0,37; 0,60)*,**	0,32 (0,30; 0,37) #
ШО (и), е.и.о.	0,02 (0,01; 0,04)	0,02 (0,01; 0,03)	0,09 (0,05; 0,13)*,**	0,06 (0,04; 0,1)*,** #

Примечание. * – значимые, согласно критерию Манна – Уитни ($p \leq 0,02$) различия с группой 1; ** – с группой 2; # – с группой 3; O₃ – озон, е.и.о. – единицы индексов окисления, (г) – гептановая фаза, (и) – изопропанольная фаза, ДК – диеновые конъюгаты, КДиСТ – кетодиены и сопряженные триены, ШО – Шиффовы основания.

Показатели окислительной модификации белков, регистрируемые в спонтанном режиме в области видимого и ультрафиолетового спектра, не имели значимых различий между основной группой (2) и условно здоровыми лицами (табл. 2).

На 7 сутки в группе 3 на фоне только ингаляционного лечения зарегистрировано накопление как ранних (АДФНГ), так и поздних (КДФНГ) продуктов окислительной модификации белков, свидетельствующее об изменении нативной конформации белка и наличии окислительного клеточного стресса в зоне оперативного вмешательства. Поздние продукты динитрофенилгидразонов, являются карбонильными дериватами белков и носят необратимый характер.

Применение локальной озонотерапии на 7 сутки лечения показало значимое снижение продуктов ОМБ в сравнении с показателями группы 3 и отсутствие различий с показателями здоровых лиц, что отражает наличие ограничивающего окислительную модификацию белков эффекта озона.

Таблица 2

Показатели ОМБ в спонтанном режиме в слизистом отделяемом голосовых складок
после полипэктомии в условиях озонотерапии (Ме (Q₂₅; Q₇₅))

Группы	Группа 1 Здоровые лица (n = 10)	Полипы голосовых складок		
		Группа 2 До хирургического удаления (n = 42)	Группа 3 После удаления на 7 сутки (n = 21)	Группа 4 После удаления на 7 сутки + O ₃ (n = 21)
S АДНФГ uv, у.е./мг белка	224,6 (187,9; 262,3)	253,8 (121,9; 284,6)	438,7 (368,1; 455,1)*,**	261,0 (183,1; 298,1) #
S АДНФГ vs, у.е./мг белка	11,4 (8,1; 16,3)	12,3 (6,3; 15,3)	33,2 (24,5; 41,6)*,**	16,5 (10,6; 20,3) #
S КДНФГ uv, у.е./мг белка	42,1 (28,2; 65,7)	40,6 (24,4; 55,7)	75,9 (62,7; 95,5)*,**	44,6 (28,6; 61,0) #
S КДНФГ vs, у.е./мг белка	2,8 (1,2; 4,1)	3,0 (0,89; 3,8)	6,2 (4,8; 9,7)*,**	4,3 (1,3; 5,1) #
S ОМБ спонт., у.е./мг белка	286,2 (227,1; 358,3)	312,0 (192,0; 433,7)	562,1 (446,7; 648,2)*,**	328,8 (284,2; 430,1) #
S АДНФГ, у.е./мг белка	238,7 (198,3; 278,1)	265,9 (159,3; 346,6)	481,4 (375,4; 522,8)*,**	278,3 (189,1; 356,9) #
S КДНФГ, у.е./мг белка	45,2 (29,4; 70,8)	44,9 (32,1; 73,8)	82,3 (74,09; 109,4)*,**	49,6 (18,8; 83,7) #
S ДНФГ uv, у.е./мг белка	266,4 (215,1; 328,3)	289,8 (210,0; 323,3)	518,5 (428,5; 556,3)*,**	306,1 (216,3; 358,2) #
S ДНФГ vs, у.е./мг белка	14,7 (9,4; 21,2)	16,5 (9,8; 23,5)	40,3 (28,5; 51,2)*,**	21,3 (11,2; 25,4) #

Примечание. * – значимые, согласно критерию Манна – Уитни ($p \leq 0,02$) различия с группой 1; ** – с группой 2; # – с группой 3; O₃ – озон, vs – видимый спектр, uv – ультрафиолетовый спектр, S – количество, ДНФГ – динитрофенилгидразоны, АДНФГ – альдегиддинитрофенилгидразоны, КДНФГ – кетондинитрофенилгидразоны.

Изучение содержания продуктов ОМБ в металл-катализируемом режиме позволяет оценить прирост образования под действием реактива Фентона карбонильных производных с подсчетом отношения результатов измерения продуктов спонтанного окисления к индуцированному. При сравнении показателей ОМБ, регистрируемых в индуцированном режиме в области видимого и ультрафиолетового спектра, значимых различий между показателями основной группы (2) и условно здоровыми лицами не зафиксировано (табл. 3).

В группе 3, получающей только ингаляционную терапию 0,9 % раствором натрия хлорида, показатели суммарного содержания продуктов ОМБ в области видимого и ультрафиолетового спектра в металл-индуцированном режиме оказались значимо повышенными на 7 сутки лечения в сравнении с показателями группы 2 и здоровых лиц и по

своей направленности соответствовали изменениям показателей ОМБ в спонтанном режиме. Напротив, в группе 4, получающей дополнительно озонотерапию, на 7 сутки зафиксировано значимое снижение в сравнении с группой 3, ранних продуктов ОМБ – АДНФГ, регистрируемых в области основного и нейтрального спектра и отвечающих за агрегационные изменения белковых молекул и поздних продуктов ОМБ – КДНФГ, регистрируемых в указанном выше спектральном диапазоне и являющихся маркерами деструкции белковых молекул. Все определяемые показатели ОМБ в индуцированном режиме на 7 сутки озонотерапии, за исключением КДНФГ vs, не имели различий с показателями здоровых лиц.

При оценке общего резервно-адаптационного потенциала (РАП) в 3 группе зафиксировано снижение показателя на правах тенденции, не достигающей уровня значимости ($p \leq 0,02$) в сравнении с другими изучаемыми группами. В группе 4 уровень РАП не имел различий с аналогичным показателем группы здоровых лиц.

Таблица 3

Показатели ОМБ в металл-катализируемом режиме в слизистом отделяемом голосовых складок после полипэктомии в условиях озонотерапии (Me (Q₂₅; Q₇₅))

Группы	Группа 1 Здоровые лица (n = 10)	Полипы голосовых складок		
		Группа 2 До хирургического удаления (n = 42)	Группа 3 После удаления на 7 сутки (n = 21)	Группа 4 После удаления на 7 сутки + O ₃ (n = 21)
S АДНФГ uv, у.е./мг белка	261,1 (219,8; 354,1)	253,2 (211,2; 367,7)	455,3 (313,11; 686,8) *,**	340,6 (217,1; 372,1) #
S АДНФГ vs, у.е./мг белка	37,4 (26,7; 48,6)	30,5 (22,2; 46,8)	71,8 (66,8; 90,3) *,**	39,5 (27,1; 47,7) #
S КДНФГ uv, у.е./мг белка	50,7 (34,3; 68,4)	46,2 (31,5; 63,2)	80,2 (70,4; 92,6) *,**	47,8 (38,5; 63,6) #
S КДНФГ vs, у.е./мг белка	1,9 (1,6; 2,9)	2,6 (1,18; 3,6)	8,2 (6,1; 10,8) *,**	4,4 (4,2; 6,0) *#
S ОМБ инд., у.е./мг белка	328,1 (319,4; 387,7)	335,2 (313,3; 437,5)	688,5 (472,4; 786,9) *,**	379,0 (293,2; 437,1) #
S АДНФГ, у.е./мг белка	282,5 (276,4; 311,7)	289,6 (286,6; 320,2)	525,7 (386,7; 697,1) *,**	323,7 (205,3; 421,4) #
S КДНФГ, у.е./мг белка	42,8 (38,2; 69,7)	48,7 (31,2; 57,8)	88,2 (74,5; 109,5) *,**	52,7 (43,1; 69,6)#
S ДНФГ uv, у.е./мг белка	311,8 (251,0; 429,3)	299,8 (241,0; 433,3)	534,5 (378,5; 776,3)	374,1 (259,3; 432,2) #

			*,**	
S ДНФГ vs, у.е./мг белка	38,5 (28,9; 51,1)	34,5 (23,8; 48,5)	78,3 (74,5; 102,2) *,**	41,3 (31,2; 53,4) #
РАП, %	90,8 (71,6; 94,1)	92,8 (61,5; 99,1)	81,6 (62,7; 94,3)	98,5 (96,3; 99,7)
Примечание. * – значимые, согласно критерию Манна – Уитни ($p \leq 0,02$) различия с группой 1; ** – с группой 2; # – с группой 3; O ₃ – озон, vs – видимый спектр, uv – ультрафиолетовый спектр, S – количество, ДНФГ – динитрофенилгидразоны, АДНФГ – альдегиддинитрофенилгидразоны, КДНФГ – кетондинитрофенилгидразоны, РАП – резервно-адаптационный потенциал.				

Формирование экссувативных доброкачественных опухолеподобных новообразований пространства Рейнке, в частности полипов голосовых складок, не сопровождается развитием воспаления в зоне патологии, свидетельством тому является отсутствие клинических признаков воспалительного процесса и накопления продуктов ПОЛ и ОМБ в слизистом отделяемом голосовых складок. Оперативное вмешательство приводит к травматизации тканей и развитию реактивного воспалительного процесса в области голосовых складок. Именно поэтому в послеоперационный период важно назначение восстановительной терапии, включающей голосовой покой, очищение, увлажнение, стимуляцию репаративных процессов зоны оперативного лечения для качественного восстановления фонации и возвращения нормальной голосовой функции. Для этой цели используются различные виды ингаляционной терапии, физиотерапевтическое лечение. Однако нами установлено, что на 7 сутки ингаляционной терапии 0,9 % раствором натрия хлорида (группа 3) в слизистом отделяемом голосовых складок наблюдалось повышение первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, ранних и поздних (необратимых) продуктов окислительной деструкции белков, что отражает смещение равновесия концентраций про- и антиоксидантных внутриклеточных систем и развитие оксидативного клеточного стресса. В свою очередь, накопление АФК приводит к расширению зоны альтеративных изменений и способствует хронизации воспалительного процесса. В то же время известно, что компоненты окислительного стресса способны принимать непосредственное участие в редокс-сигнализации в клетке посредством инициации конформационных преобразований глутатиона [8]. Ряд исследований показывает что отдельные формы АФК способны активировать нуклеарные транскрипционные факторы, в частности NF- κ B (nuclearfactor- κ B – ядерный фактор каппа-би), тем самым приводя к активации экспрессии генов цитокинов различной функциональной направленности при иммунном ответе [8, 12]. Выбор нами озонотерапии в качестве дополнительного лечебного воздействия обусловлен способностью озона выступать в качестве одного из регуляторов редокс-статуса клетки [12, 13].

Нами показано, что применение локальной озонотерапии в ранний послеоперационный период на 7 сутки приводит к снижению первичных и вторичных продуктов ПОЛ, ранних и поздних маркеров окислительной модификации белков до показателей здоровых лиц.

Взаимодействие озона с ПНЖК (полиненасыщенными жирными кислотами) клеточных мембран сопровождается усилением образования в клетке неклассических вторичных мессенджеров, в частности 4-HNE (4-гидроксиноненаля), вторично запускающих адаптивный ответ через активацию в клетках ядерного редокс-чувствительного фактора транскрипции Nrf2, усиливающего экспрессию генов антиоксидантов, ферментов детоксикации, регуляторов апоптоза [13, 14]. Цитопротективное действие озона и его дериватов может быть также опосредовано за счет способности озонидов к модуляции митохондриального биогенеза [15, 16]. Реализация противовоспалительных свойств озона обусловлена уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов за счет блокады активации NF-κB-зависимых путей [17].

Заключение

Таким образом, применение локальной озонотерапии в комплексном послеоперационном лечении пациентов с полипами голосовых складок приводит к снижению уровня продуктов окислительной модификации липидов и белков, за счет мультимодальных эффектов озона, что способствует ограничению зоны вторичной альтерации, а следовательно, уменьшению выраженности воспалительных изменений, активации репаративных процессов в ране и доказывает целесообразность применения топической озонотерапии в послеоперационном лечении экссудативных доброкачественных опухолеподобных образований пространства Рейнке.

Список литературы

1. Дайхес Н.А., Быкова В.П., Пономарев А.Б., Давудов Х.Ш. Клиническая патология гортани. Руководство-атлас. Медицинское информационное агентство. М., 2009. 156 с.
2. Кунельская Н.Л., Романенко С.Г., Павлихин О.Г., Лесогорова Е.В., Лучшева Ю.В. Этиологические факторы нарушения голосовой функции у вокалистов музыкального театра // Российская оториноларингология. 2020. № 2. С. 51–56. DOI: 10.18692/1810-4800-2020-2-51-56.
3. Bohlender J. Diagnostic and therapeutic pitfalls in benign vocal fold diseases // Laryngorhinootologie. 2013. Vol. 92 (1). P. 239–257. DOI: 10.1055 / s-0032-1333304.
4. Быкова В.П., Кочесокова Э.А., Иванченко Г.Ф., Ротова И.Д. Морфология полипов и слизистой оболочки голосовых складок при болезни Рейнке // Архив патологии. 2015. № 77 (1). С. 30–37.

5. Vasconcelos D., Gomes A., Araújo C. Vocal Fold Polyps: Literature Review // *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019. Vol. 23 (1). P. 116–124. DOI: 10.1055/s-0038-1675391.
6. Campagnolo A.G., Benninger M.S. Allergic laryngitis: chronic laryngitis and allergic sensitization // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2019. Vol. 85 (3). P. 263–266. DOI: 10.1016/j.bjorl.2019.02.001.
7. Pestana P.M., Vaz-Freitas S., Manso M.C. Prevalence of voice disorders in singers: systematic review and metaanalysis // *Journal of Voice.* 2017. Vol. 31 (6). P. 722–727. DOI: 10.1016/j.jvoice.2017.02.010.
8. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободно-радикальное окисление: взгляд патофизиолога // *Бюллетень сибирской медицины.* 2017. № 4. С. 16–29.
9. Вавин В.В., Нажмудинов И.И., Давудов Х.Ш., Гаращенко Т.И., Давудова Б.Х., Магомедова К.М., Хоранова М.Ю. Особенности применения CO₂-лазера при хирургическом лечении хронических рубцовых стенозов гортани // *Медицинский Совет.* 2020. № 6. С. 108–113.
10. Конторщикова К.Н., Тихомирова Ю.Р., Овчинников А.Н., Колегова Т.И., Чуркина Н.Н., Кузнецова С.Ю., Крылов В.Н. Использование показателей свободнорадикального окисления в ротовой жидкости в качестве маркеров функционального состояния спортсменов // *Соврем. технол. мед.* 2017. № 3. С. 82–86.
11. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. РИО РязГМУ. Рязань, 2014. 60 с.
12. Adali Y., Eroğlu H.A., Makav M., Guvendi G.F. Efficacy of Ozone and Selenium Therapy for Alcoholic Liver Injury: An Experimental Model // *In Vivo.* 2019. Vol. 33 (3). P. 763–769.
13. Bocci V., Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments // *Frontiers in chemistry.* 2015. № 3. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2015.00004/full> (дата обращения: 06.04.2023).
14. Galiè M., Covi V., Tabaracci G., Malatesta M. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure // *International Journal of Molecular Sciences.* 2019. Vol. 20. P. 16.
15. D’Aquila P., Bellizzi D., Passarino G. Mitochondria in health, aging and diseases: the epigenetic perspective // *Biogerontology.* 2015. Vol. 16 (5). P. 569–585. DOI: 10.1007/s10522–015–9562–3.
16. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Шейко Е.А. Митохондрии трансформированной клетки как мишень противоопухолевого воздействия // *Исследования и практика в медицине.* 2020. № 7 (2). С. 92–108.

17. Зинчук В.В., Билецкая Е.С. Кислородзависимые механизмы физиологического действия озона // Журнал медико-биологических исследований. 2019. № 7 (2). С. 216–227.