

## ПРИНЦИПЫ ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА В РЕАБИЛИТАЦИИ МЕДИЦИНСКИМИ ГАЗАМИ

Е. И. Назаров<sup>1\*</sup>, Мами Нода<sup>2</sup>, И. А. Хлусов<sup>3</sup>, С. А. Панов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>НПП «Эконика», Всеукраинская ассоциация озонотерапевтов и производителей медицинского оборудования для озонотерапии, Украина, Одесса

<sup>2</sup> Университет Кюсю, Институт митохондриальной биологии и медицины Школы естественных наук и технологий Сианьского университета Цзяотун, Китай, Сиань

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Томск

<sup>4</sup> Военный клинический госпиталь Министерства обороны Республики Казахстан, Казахстан, Алматы

*\*Корреспондирующий автор*

### Аннотация

**Цель.** В настоящем обзоре рассмотрена сравнительная фармакологическая активность трех газов (ксенона, озона и водорода), одновременно являющихся представителями трех классов веществ – инертных, типичных окислителей и типичных восстановителей.

**Материал и методы.** Основным методом является систематический обзор литературы по теме. Поиск источников производился в электронных библиотеках PubMed и elibrary, по ключевым словам: «medicalgases», «ozone», «molecularhydrogen», «xenon», «hormones», «homeostasis», «Pavlovianconditionedreflex»; историческая глубина поиска не ограничивалась.

**Результаты.** В обзоре приводится большой массив данных, прямо указывающих на то, что нейроэндокринная система весьма чувствительна к действию медицинских газов.

**Ключевые слова:** озон, водород, благородные газы, гомеостаз, условный рефлекс.

### Введение

На сегодняшний день одним из сложных вопросов внедрения в медицинскую практику медицинских газов это непонимание уполномоченных органов что входит в это понятие. К медицинским газам относят: кислород, озон, водород, окись и двуокись углерода, сероводород, сероуглерод, закись азота, окись азота, гелий, аргон, криптон, ксенон, радон. Некоторые из перечисленных газов уже давно традиционно используются в практической медицине (кислород, озон, двуокись углерода, закись азота, окись азота, ксенон, гелий, радон). Однако, например, на территории Казахстана нет регламентирующих документов на их применение и требований к качеству для применения в медицине (кроме

кислорода). Что сильно замедляет внедрение и распространение методик. Аргон и водород, являются газами, участвующими в научных исследованиях в области физиотерапии, бальнеологии, биохимии, срочной медицинской помощи [1]. С химической точки зрения медицинских газов (далее – МГ) могут быть окислителями (озон, кислород, закись азота), восстановителями (водород, сероводород) или инертными веществами (благородные газы). В настоящем обзоре рассматриваются терапевтические свойства озона (далее – ОЗ), водорода (далее – Н<sub>2</sub>) и ксенона (далее – Хе), как представителей типичных окислителей, восстановителей и инертных газов, соответственно. В высоких дозировках данные газы обладают токсическими эффектами: озон - в дозе

более 200 мкг / кг, водород - при ректальной инфузии 500 мл и более или аппликации на значительные поверхности кожи, ксенон – при длительном вдыхании кислородно-ксеноновой смеси с процентным содержанием ксенона более 30-50 %. Эти же газы в низких дозах оказывают замечательный терапевтический эффект: озон – парентеральное введение

при дозировке 10-20 мкг/кг, водород – питье водородной воды или ингаляции 2-4 % воздушно-водородной смеси, ксенон – вдыхание ксеноно-кислородной смеси с концентрацией ксенона в пределах 5-15 %. Представление о фармакологическом профиле перечисленных газов можно получить из Таблицы 1, составленной на основе публикаций [2; 3; 4].

**Таблица 1.** Физиологическая активность водорода, озона и ксенона

| Свойства газов        | H <sub>2</sub> | O <sub>3</sub> | Xe |
|-----------------------|----------------|----------------|----|
| Антистрессовые        | ●              | ●              | ●  |
| Анаболические         | ?              | ?              | ●  |
| Анальгетические       | ●              | ●              | ●  |
| Антигипоксические     | ●              | ●              | ●  |
| Вазоплегические       | ●              | ●              | ●  |
| Иммуностимулирующие   | ●              | ●              | ●  |
| Кардиотонические      | ●              | ?              | ●  |
| Нейрогуморальные      | ●              | ●              | ●  |
| Нейропротективные     | ●              | ●              | ●  |
| Противовоспалительные | ●              | ●              | ●  |
| Спазмолитические      | ?              | ●              | ●  |

*Примечание: Знак «?» означает, что данное свойство соответствующего газа еще не изучалось или еще не описано в научной литературе.*

*Источник: составлено авторами*

Совпадение фармакологического профиля столь различных веществ как озон, водород и ксенон находится в резком противоречии с основными принципами фармакологии, построенными на существовании причинно-следственных связей между химической структурой и химическими свойствами веществ, с одной стороны, и их физиологической активностью, с другой. Для преодоления этого противоречия выдвинуто предположение об антиоксидантных свойствах МГ, как основе их терапевтического действия. Однако, все ли особенности физиологического действия МГ можно объяснить с помощью антиоксидантной активности? Сомнения в этом вызывают следующие, никак не вытекающие из антиоксидантного действия, проявления терапевтической активности МГ: 1) длительная ремиссия заболеваний после курса лечения (как минимум, для озона), 2) уже упомянутая в таблице 1 беспримерная широта спектра фармакологической активности, 3) нормотропный характер фармакологических эффектов [5; 6].

Первая особенность свидетельствует о том, что МГ способны активировать какую-то

интегральную систему организма, способную обеспечить преемственность их эффектов. Вторая особенность указывает на то, что работа такой системы не зависит от патогенеза заболевания. Третья особенность, подтверждает вывод о системном действии МГ и акцентирует наше внимание на поиске механизма, способного реализовать это нормотропное действие. Идентификация такой системы очевидна из того, что дихотомия «болезнь-здоровье», в сущности, сводится к дихотомии «норма - отклонение от нормы». Роль такого механизма в организме выполняет система гомеостаза, главным регуляторным компонентом которой является нейроэндокринная система (далее – НЭС). Важнейшую роль в работе нейроэндокринного механизма саморегуляции, лежащего в основе неспецифических адаптационных реакций организма, играют гипоталамо-гипофизарно-адреналовая, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная и гипоталамо-гипофизарно-гонадная системы [7].

#### **Материалы и методы**

Основным методом является систематический обзор литературы по теме. Поиск источ-

ников производился в электронных библиотеках PubMed и eLibrary, по ключевым словам: «medicalgases», «ozone», «molecularhydrogen», «xenon», «hormones», «homeostasis», «Pavlovianconditionedreflex»; историческая глубина поиска не ограничивалась. По данным запросам найдено 320 публикаций. Для анализа были отобраны 67 публикаций независимо от типа, стадии и базы проведения. Источники, не относящиеся к теме обзора, были исключены. Данная работа является логичным продолжением наших предыдущих обзоров по данной тематике [8].

### Результаты и обсуждение

В обзоре приводится большой массив данных, прямо указывающих на то, что НЭС весьма чувствительна действию МГ. Перечислим важнейшие из них:

1) Курс интоксикации организма низкими дозами озона вызывает резкую колебательную динамику уровня кортизола в организме пациентов;

2) Интоксикация высокими дозами озона вызывает в организме крыс многократное повышение уровня кортикостерона, который играет в организме грызунов роль кортизола, причем это повышение не наблюдается у адреналэктомизированных крыс. Это повышение концентрации кортикостерона, как и озон-индуцированная смертность животных, может быть многократно снижена метирапоном (блокатором синтеза кортикостероидов). Токсические эффекты озона и экзогенного кортикостерона во многом совпадают [9];

3) Исследование влияния ксенона и криптона на гормональный статус организма на животных, показало, что длительное пребывание крыс в воздушно-криптоновой или воздушно-ксеноновой атмосфере вызывает многократное повышение концентрации кортизола в крови крыс. Ксенон также оказывает выраженное влияние на эндокринную систему пациентов в целом и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатoadреналовую систему в частности, причем изменения в работе этих систем направлены на переход адаптационной системы испытуемых в состояние тренировки [10].

4) Озоновая и ксеноновая терапия обладает нормотропным действием на уровни гормонов щитовидной железы. Озонотерапия с одинако-

вым успехом может применяться как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе [11].

5) Озонотерапия широко применяется в России в качестве средства коррекции нарушения гормонопродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса и системы гемостаза различной этиологии. Курсы внутривенной инфузии озонированного физиологического раствора (далее – ОФР) в разы уменьшает частоту задержки внутриутробного развития плода и развития анемии беременных. Ксеноновая терапия двукратно повышает уровень эстрадиола у женщин, снижает уровень прогестерона и тестостерона. Эти данные свидетельствуют о том, что процедуры озоновой и ксеноновой терапии оказывают выраженное и специфическое воздействие на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему [12; 13].

6) Употребление *per os* воды, насыщенной водородом, достоверно увеличивает концентрацию гормона грелина в плазме крови. Названный гормон стимулирует структуры головного мозга, имеющие специфический рецептор (рецептор 1A, секретирующий гормон роста; GHSR-1A). Предполагается, что стимуляция роста дофаминэргических нейронов в Substantia Nigra и Striatum ответственна за антипаркинсоническое действие водородной воды и ингаляций водородом [14; 15].

Приведенные выше данные показывают, что МГ в терапевтических концентрациях оказывают корректирующее влияние на нейроиммунно-эндокринную систему, которая определяет работу системы гомеостаза организма [16]. Корректировка гомеостаза с помощью МГ объясняет их фармакологическую широту, но не преобладание их терапевтического действия во времени.

Каков механизм поддержания нового состояния гомеостаза после окончания действия курса МГ-терапии? Мы полагаем, что ответ на этот вопрос следует искать в эпигенетическом потенциале условных рефлексов на лекарственные препараты.

Условные рефлексы и гомеостатическая реакция на лекарственные препараты.

Еще прямые ученики И.П. Павлова показали, что в качестве безусловных стимулов для образования условного рефлекса (далее – УР) может использоваться рефлекс поддер-

жания отдельных биологических констант организма в качественно – количественных границах, заданных эволюцией. Иначе говоря, рефлекс поддержания гомеостаза является таким же актуальным безусловным рефлексом как пищевой, оборонительный или половой. Например, описаны эксперименты по выработке УР на введение адреналина собакам. Ответом было повышение артериального давления и частоты пульса с последующим «вагус-эффектом» - понижением давления и снижением частоты пульса. После многократного сочетания этих факторов одно только введение раствора Рингера вызывало вагус-реакцию в качестве превентивной меры перед ожидаемым ростом артериального давления.

Второй пример адаптивной гомеостатической реакции описан в опыте с выработкой условно-рефлекторного регулирования водно-солевого баланса животного. Для этой цели собакам с выведенными мочеточниками и установленными фистулами желудка проводилась серия экспериментов по вливанию в желудок воды в количестве 70 мл/кг массы тела. Вливание большого объема воды вызывает понижение осмотического давления крови и рефлекторное угнетение выработки гипоталамусом антидиуретического гормона (вазопрессина). Серия таких экспериментов, где введение воды в желудок является условным раздражителем, а безусловной реакцией является выделение вазопрессина, приводит к образованию УР увеличения экскреции мочи. Последующее имитация введения воды в желудок вызывает условно-рефлекторное повышение экскреции мочи. Таким образом, что условно-рефлекторная защитная реакция против гипергидратации возникает прежде, чем она возникнет в действительности [17]. Если условный сигнал (звонок) включается через полчаса после инъекции безусловного раздражителя инсулина (20 ед) в период выраженной гипогликемии, то после 10 комбинаций раздражителей предъявление звонка без инъекции инсулина вызывает повышение уровня глюкозы. Таким образом, авторы заключили, что условный сигнал «связывает процессы возбуждения в коре головного мозга, которые обуславливают становление компенсаторных механизмов, приводящих к выравниванию уровня сахара в крови».

Гомеостатический УР наблюдается также на уровне иммунной системы. Это показано в исследовании по выработке УР, в котором в качестве нейтрального условного раздражителя использовалось царапание или нагревание кожи животного, а в качестве безусловного рефлекса – хорошо известная реакция повышения уровня полиморфно-ядерных лейкоцитов в брюшном экссудате после внутрибрюшинного введения инородного материала. После некоторого числа сочетаний этих стимулов, одно только царапание или нагревание кожи животного вызывало условно-рефлекторную реакцию появления лейкоцитов в брюшном экссудате [18]. Подобные результаты были опубликованы в 50-годах французскими учеными [19; 20].

Имеется также много более поздних работ, которые в явной или неявной форме подтверждают эту возможность. Например, показано, что УР реакция организма на имитацию введения инсулина состоит в парадоксальном гипергликемическом ответе против нормального гипогликемического ответа, который наблюдался во время формирования УР [16]. И наоборот, если гипергликемия многократно индуцируется внутрижелудочным или инъекционным введением глюкозы, то имитация ее назначения приводит к гипогликемическому ответу.

УР, выработанный на имитацию введения хлорпромазина, проявляет себя как усиление спонтанной двигательной активности лабораторных крыс, в то время как при выработке рефлекса этот транквилизатор снижал ее. Эти и многие другие исследования УР реакций животных на медицинские препараты получили продолжение в клинической практике. Формирование УР на фармакотерапевтическое воздействие настолько очевидно, что может успешно использоваться для снижения дозировок лекарственных препаратов или частоты применения препарата и заменой лекарства на плацебо [16; 17].

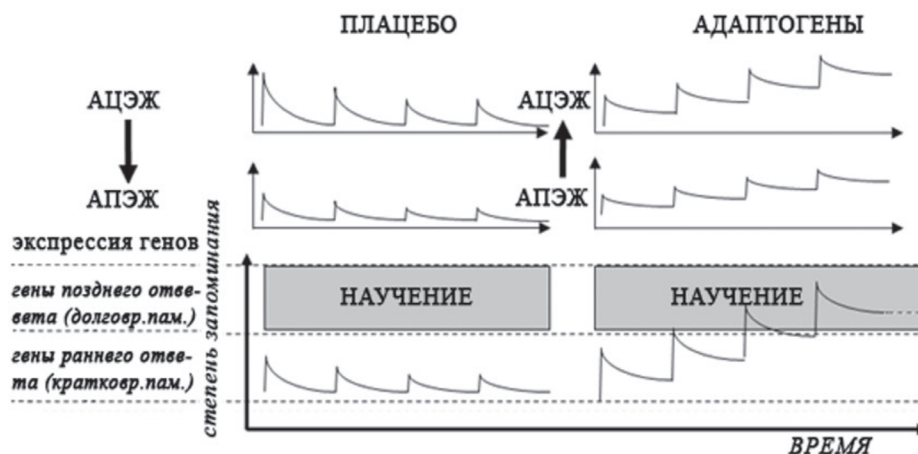
Приведенные выше примеры указывают на важнейшую особенность условного рефлекса - приспособительную или адаптационную. Это проявляется в опережающем реагировании на условный стимул, например, гипергликемическая реакция как подготовка к возможному

введению инсулина или гипогликемическая реакция, как подготовка к возможному введению глюкозы. Таким образом, любой адаптационный процесс в организме включает в себя элементы формирования УР; любой фактор, вызывающий адаптационную реакцию, является условным стимулом для формирования этого рефлекса. Оформление адаптационной реакции на такой стимул в УР может быть успешным или нет. Это зависит от периодичности, неизменности и длительности характера его предъявления.

Как можно использовать эти наблюдения в медицинских целях? Для начала мы должны принять во внимание, что гомеостатические системы лабораторных животных до начала опытов находятся в норме, а описанные эксперименты состоят в намеренном нарушении симпато-адреналового, глюкозного и осмотического гомеостаза. В случае работы с пациентами, страдающими теми или иными болезнями, мы уже имеем ситуацию отклонения в работе тех или иных гомеостатических систем пациентов. Поэтому терапевтическое воздействие в этой ситуации должно состоять в активации системы гомеостаза. На наш взгляд, есть два ре-

жима активации системы гомеостаза в рамках Павловской парадигмы: 1) режим активации, возникающий в условиях, если действие активирующего фактора на гипоталамо-гипофизарный комплекс ограничено влиянием высших отделов нервной системы; 2) режим активации, возникающий в условиях нейро-соматического происхождения активирующего фактора, вызывающего полноценный ответ НЭС.

Первый тип активации начинается в гипоталамо-гипофизарном комплексе как результат влияния корковых процессов ожидания улучшения состояния. Второй тип активации возникает в структурах центральных и периферических эндокринных желез, в результате прямого воздействия физиологически активного вещества. Первый режим (режим плацебо) имеет транзиторный характер и заканчивается вскоре после завершения воздействия (рисунок 1, верхняя часть слева). Причина того, что эффекты плацебо не имеют долговременного характера состоят в том, что экспрессия генов, ответственных за формирование устойчивого УР, недостаточна для консолидации долговременной памяти о событии (рисунок 1, нижняя часть слева).



**Рисунок 1.** Схема, поясняющая различия в характере проявления Павловского обусловливания при курсе процедур с применением нейтрального вещества на фоне ожиданий пациента (эффект плацебо, слева) и вещества реально влияющего на гомеостаз пациента (вещества адаптогена, справа)

Примечание: АЦЭЖ – гормональная активность центральных эндокринных желез (гипоталамуса, гипофиза, эпифиза), АПЭЖ – гормональная активность периферических желез (щитовидной, паращитовидной, поджелудочной, надпочечников, половых. Стрелками показано направление причинно-следственной связи активности эндокринных желез. (АЦЭЖ > АПЭЖ) от центральных к периферическим – стрелка, направленная вниз, и (АПЭЖ > АЦЭЖ) от периферических к центральным стрелкам, направленная вверх)

Источник: составлено авторами

Напротив, одновременное включение центральных и периферических желез эндокринной системы при реакции на вещественный, а не мнимый адаптогенный фактор (см. рисунок 1, справа вверху) создает метаболические предпосылки для экспрессии генов мишеней транскрипционных белков *fos/jun* на уровне, достаточном для консолидации долговременной памяти о курсе процедур [21]. Схематически такой вариант показан на рисунке 1 (справа внизу). Павловское обусловливание первого типа, в более или менее явной форме, проявляется при любом лекарственном воздействии [22], однако, этот эффект преходящий и слишком зависит от установки пациента на излечение, личности лечащего врача и ряда других неконтролируемых факторов. Очевидно, что второй тип включения Павловского обусловливания в реализацию терапевтического действия веществ является более привлекательным. Такой тип имеет место при системной озонотерапии.

Роль условных рефлексов в физиологической активности медицинских газов. Роль УР в озонотерапии

Как указывалось выше, важнейшая осо-

бенность условного гомеостатического рефлекса состоит в опережающем и антагонистическом, по отношению к условному стимулу, реагировании. Таким образом, формирование УР на процедуры озонотерапии должны сопровождаться развитием реакций, обратных физиологическому действию озона. Это в самом деле имеет место. Например, в работе [23] показано, что обработка крови озоном увеличивает вязкость цельной крови и вязкость плазмы, агрегацию эритроцитов, гематокрит, скорость оседания эритроцитов, осмотическую резистентность и снижает деформируемость клеток. Для токсических эффектов озона характерны также воспалительный эффект и сужение сосудов, рост уровней глюкозы и кортизола, увеличение концентрации адреналина в крови и снижение иммунного статуса. Как видно из таблицы 2, терапевтические эффекты озонотерапии диаметрально противоположны перечисленным токсическим эффектам озона, что находится в полном соответствии с положением об опережающем и антагонистичном реагировании организма на условный стимул, каковым является появление в крови ОЗ молекул.

**Таблица 2.** Характеристика токсических и терапевтических эффектов озона и ксенона

| Озон                                            |              |                      | Ксенон                              |                                    |                                                             |
|-------------------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Параметр                                        | Тип реакции  |                      | Параметр                            | В течение процедуры ксенонотерапии | В промежутках между процедурами, после курса ксенонотерапии |
|                                                 | Высокая доза | Терапевтическая доза |                                     |                                    |                                                             |
| Вязкость цельной крови и вязкость плазмы        | ↑            | ↓                    | Электроэнцефалограмма               |                                    |                                                             |
| Агрегация красных кровяных телец                | ↑            | ↓                    | Медленный ритм волны                | ↓ ↑                                | ↑                                                           |
| Гематокрит                                      | ↑            | N                    | α-ритм                              | ↑                                  | ↓                                                           |
| Скорость оседания эритроцитов                   | ↑            | ↓                    | Внимание                            | ↓                                  | ↑                                                           |
| Деформация эритроцитов                          | ↓            | ↑                    | Произвольная память                 | ↓                                  | ↑                                                           |
| Провоспалительный /антивоспалительный эффект    | ПРО [40]     | АНТИ                 | Интеллектуальная способность        | ↓                                  | ↑                                                           |
| Сужение/расширение сосудов (сужение/расширение) | Сужение      | Расширение           | Ноотропное и успокаивающее действие | ↓                                  | ↑                                                           |

| Параметр        | Озон         |                      | Ксенон                                          |                                    |                                                             |
|-----------------|--------------|----------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                 | Тип реакции  |                      | Параметр                                        | В течение процедуры ксенонотерапии | В промежутках между процедурами, после курса ксенонотерапии |
|                 | Высокая доза | Терапевтическая доза |                                                 |                                    |                                                             |
| Глюкоза         | ↑            | ↓                    | Сердечно-сосудистая система                     |                                    |                                                             |
| Холестирол      | ↑            | ↓                    | Мозговой кровоток                               | ↑                                  | ↑                                                           |
| Иммунный статус | ↓            | N                    | Частота сердцебиения                            | ↓ ↑                                | ↓                                                           |
| Адреналин       | ↑            | N                    | Гормональная система                            |                                    |                                                             |
|                 |              |                      | Концентрация дофамина и адреналина в плазме     | ↓                                  | ↓                                                           |
|                 |              |                      | Тиреотропный гормон и гормоны щитовидной железы | ↓                                  | ↓                                                           |

Источник: составлено авторами

Описанный нами подход к объяснению механизма длительного улучшения работы системы гомеостаза оставляет нерешенным вопрос о том, что обеспечивает устойчивость условного гомеостатического рефлекса после завершения курса процедур озонотерапии. Известно, что классический вариант поддержания, выработанного УР требует периодического подкрепления, в противном случае, уже выработанный условный рефлекс быстро затухает. Каким же образом курс озонотерапии поддерживает повышенную активность системы гомеостаза длительное время, и почему эта активность резко снижается через несколько месяцев? Мы полагаем, что курс озонотерапии создает рефлекс второго порядка путем временного изменения режима работы механизма гомеостаза. Последовательность формирования рефлексов представляется нам следующей: 1) проведение курса процедур озонотерапии, представляющего последовательность дозированного введения токсиканта озона, который вызывает системную реакцию антагонистической (детоксикационной) направленности; 2) формирование новой нормы качественно-количественных параметров гомеостаза на пике развития названной системной реакции; 3) формирование дуги

УР первого порядка между доминантным центром безусловной гомеостатической реакции и центра возбуждения, образуемого рецепторными полями индифферентного стимула, т.е. зрительными, слуховыми, болевыми, кинестезическими и другими ощущениями, возникающими при проведении процедур; 4) возникновение рефлекса второго порядка, вызванного безусловной гомеостатической реакцией, связанной с новой нормой параметров гомеостаза; 5) самоподдерживающийся УР второго порядка, а значит и вызванное им улучшение качества жизни пациента, продолжается до тех пор, пока рефлекторная дуга остается актуальной. После ее нарушения гомеостатические реакции первого и второго порядка затухают, и пациент возвращается к исходным возрастным нормам гомеостатических реакций.

Как указывалось нами ранее [5], нормализация гормонального гомеостаза, а значит, завершение формирования гомеостатического рефлекса, воспринимается как «омоложение», а его угасание и возврат к возрастной норме воспринимается как «старение». В случае, если омоложение (установление и поддержание новой нормы гомеостаза) происходило на фоне симптомов какого-то заболевания, то адапта-

ционное омоложение эквивалентно ремиссии заболевания, поскольку новый режим работы нейро-эндокринно-иммунной системы гомеостаза оказывает на универсальное saniрующее действие на организм, независимо от патогенеза заболевания. Образно говоря, 60-летний пациент, страдающий от гипертонии и испытывающий 15-летнее адаптационное омоложение при успешном формировании этого рефлекса, испытывает это страдание в интенсивности, соответствующей сорокапятилетнему возрасту.

Затухание гомеостатического рефлекса и возвращение адаптационного возраста пациента к биологическому воспринимается как рецидив заболевания. Наш опыт показывает, что своевременное повторение курса процедур препятствует повышению адаптационного возраста, а значит, продлевает ремиссию заболеваний независимо от их природы. Мы считаем, что уникальный способ оздоровления с помощью системной озонотерапии построен на формировании и поддержании описанного выше условного гомеостатического рефлекса второго порядка.

Роль условных рефлексов в ксенонотерапии и водородотерапии.

В упомянутом выше обзоре [1], который определяет антиоксидантный мейнстрим в изучении физиологической активности МГ, вскользь упомянуто также о том, что все названные газы, за исключением водорода, ядовиты. Эта особенность, с точки зрения развиваемых нами представлений, представляется очень важной, поскольку ядовитые вещества, по определению являются факторами, вызывающими нарушения гомеостаза. С этой точки зрения ксенон безусловно является нервным ядом, поскольку нарушает центральное звено регуляции гомеостаза – нервную систему.

Как указано выше, терапевтические эффекты интоксикации низкими дозами озона являются опережающей компенсаторной реакцией ожидания токсического действия этого окислителя. Есть ли признаки такой опережающей реакции на действие ксенона и водорода? Прямые физиологические эффекты ксенона, которые используются для достижения анестезии, состоят в торможении центральной нервной системы, приводящем к потере сознания, расслаблению скелетных мышц, снижению или

отключению некоторых рефлексов. Ответная гомеостатическая реакция организма, направленная на преодоление описанных токсических эффектов ксенона, должна состоять в возбуждении центральной и периферической нервной системы, повышении тонуса мышц, активизации врожденных рефлексов. Эти реакции действительно отмечены [24], что можно считать признаком опережающей компенсаторной реакции на ксенон. На рис. 3 справа схематически показаны зеркальность терапевтического и защитного эффекта ксенона на примере электроэнцефалограммы. Отличительной чертой фармакологического действия ксенона является то, что, в отличие от озона, ксенон применяется в относительно высоких концентрациях; его терапевтический эффект является смешанным и состоящим из названной рефлекторной реакции и типичного фармакологического действия ксенона (анальгетического, седативного, противовоспалительного, нейропротекторного и т. д.). В тоже время, отсроченные терапевтические эффекты ксенона, имеющие место после элиминации газа из организма, наступают после 3-5 процедур ксенонотерапии [25] и продолжают, уменьшаясь во времени в течении многих месяцев. Это можно расценивать, как образование защитного УР на интоксикацию нервным ядом.

Относительно роли УР в водородотерапии пока практически ничего неизвестно, за исключением того, что отсроченный противовоспалительный эффект водорода [1] может быть связан с его реальным локальным противовоспалительным эффектом [26].

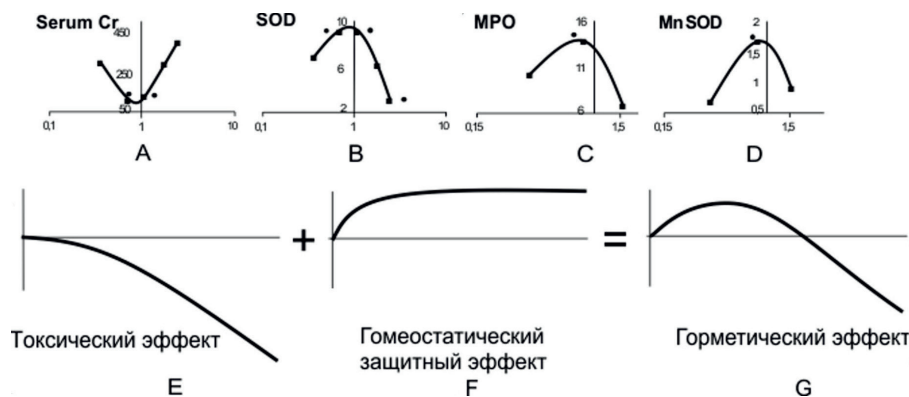
От Hormesis к условно-рефлекторному Normoligosis как метафоре физиологической активности МГ.

Одним из самых необычных качеств озона как фармакологического агента является чрезвычайно широкий диапазон действующих концентраций. Например, дозировка озона при процедурах инфузии ОФР колеблется в пределах 1-10 мкг / кг, а для процедур аутогемотерапии с озоном - в пределах 25-125 мкг / кг. Эффективность этих процедур приблизительно одинакова, что находится в резком противоречии с типичной монотонной S-образной кривой доза-эффект, характерной для конвенциональных лекарственных средств.

Для иллюстрации мы приводим кривые

зависимости (рисунок 2) содержания креатинина в сыворотке крови и SOD, MPO и MnSOD в

гомогенатах внутренних органов лабораторных животных [26].



**Рисунок 2.** Дозозависимость уровня А - креатинин сыворотки (далее – Cr), В - супероксиддисмутазы почек (SOD), С - миелопероксидазы легких (далее – MPO), D - супероксид Mn-дисмутазы печени (далее – MnSOD). А, В - Эксперименты выполнены на крысах. По оси абсцисс Log доз О<sub>3</sub> (0,36, 0,72, 1,1, 1,8 и 2,5 мг / кг). С, D - Эксперименты выполнены на кроликах. По оси абсцисс Log доз О<sub>3</sub> (0,36, 0,85 и 1,57 мг / кг).

Источник: [27]

Авторы этой работы объясняют такой характер зависимости эффектом Hormesis (с древне Греческого hormáein – «побуждать, приводить в движение»), выдвинутой С. Зонтманом и Д. Эрлихом в 1943 году [28]. В соответствии с этой концепцией стрессорные факторы в малых дозах оказывают благотворное действие, активируя системы защиты организма (например, радиация в малых дозах активирует мембранные рецепторы, вызывает пролиферацию спленоцитов и стимулирует иммунную систему), но при повышении дозировок стимулирующий эффект сменяется угнетением и повреждающим действием (например, лучевой болезнью). Согласно [29], широкий диапазон дозировок озона вообще, и двухфазный характер «доза-эффект», показанный на рисунке 2, в частности, объясняется тем, что озон действует как фармакологический модулятор, вызывая адаптивный ответ вслед за окислительными реакциями.

Это в целом соответствует развиваемой нами концепции, однако, не раскрывает механизма адаптивной реакции, которая ответственна, например, за стимулирующий эффект озона, показанный на рисунке 2. Как видно из подписи к рисунку 2, экстремум кривых доза-эффект относится к интервалу 0,7-1,1 мг/л независимо от вида животного (крысы или кролики) и от вида органа (кровь, легкие, печень или почки). Из этого следует, что природа этого явления не но-

сит локального тканеспецифичного характера, напротив, определяется некоторой интегральной системой организма, общей для животных отряда грызунов. По нашему мнению, такой системой является неспецифическая адаптационная система организма. В рамках развиваемой нами концепции, двухфазность кривых, указанных на рисунке 2 определяется тем, что на восходящей фазе (графики В, С, D) или нисходящей фазе (график А) работает гомеостатический рефлекс, активность которого усиливается по мере увеличения дозировки; следующий после экстремума участок отражает растущую с дозой озона неспособность этого рефлекса справиться с токсическим эффектом

В нижней части рисунка 2 показана схематическая иллюстрация природы куполообразной кривой доза-эффект для горметиков как результат суперпозиции дозозависимого токсического эффекта и защитного гомеостатического эффекта на действие токсиканта. На наш взгляд такая трактовка приведенных графиков не только хорошо объясняет огромную ширину «терапевтического окна» озона, но и обосновывает предпочтительность использования более низких концентраций озона, при прочих равных условиях. В самом деле, более низкие дозы озона (например, в виде ОФР) более предпочтительны, учитывая, что таким образом мы вызываем гомеостатический рефлекс, не отя-

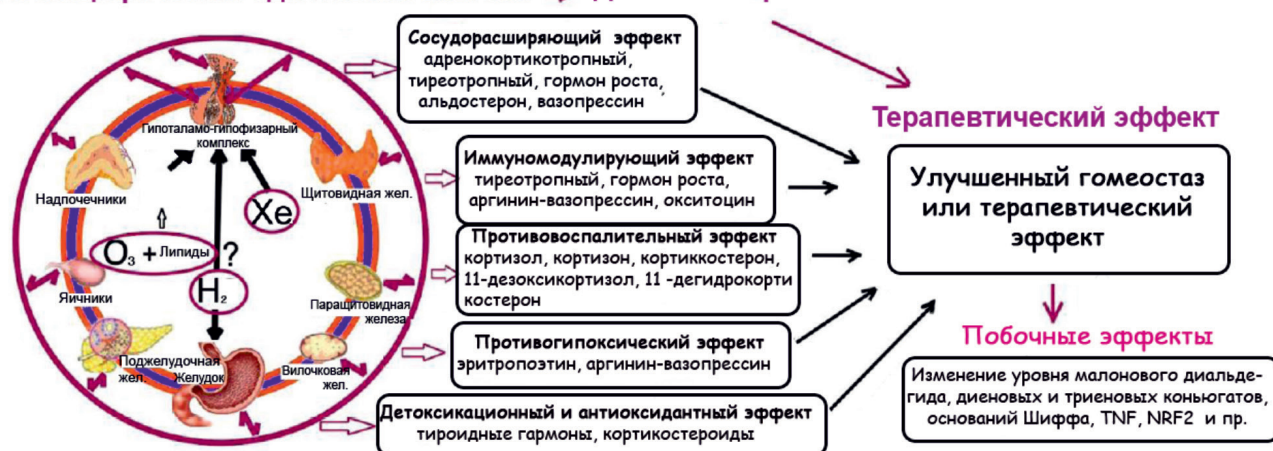
гощенный токсическим действием окислителя. Рисунок 2 E, F, G хорошо иллюстрирует классический афоризм основателя фармакологии Парацельса «Alle Dingesind Gift, und nichtsist ohne Gift; alle in die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift sei» – «все есть яд и нет ничего не ядовитого, лишь только доза позволяет скрыть этот факт». Представляется, это выражение является ключом к пониманию механизма действия МГ.

Удачной характеристикой физиологической активности озона и других МГ является термин Normoligosis. Этот термин был предложен Luckey, T. D. в 1968 [30] для обозначения явления, при котором малые дозы токсикантов могут оказывать активирующее действие на организм. Термин Normoligosis является составным словом, первая часть которого происходит от греческого: hormao – возбуждать, а вторая от oligo – малое количество. Этот термин был выбран нами, так как в нем содержатся два принципиально важных для понимания механизма

действия МГ принципа – гормоно-модулирующее влияние и низкие концентрации, при которых эти вещества оказывают свое действие. Такая трактовка вполне соответствует смыслу, который вкладывал автор термина применительно к фармакологии [31].

Каков предполагаемый механизм реализации Normoligosis? В соответствии с концепцией Павловской обусловленности лекарственных эффектов (см. выше) и учитывая доказанную связь между процессом формирования УР и эндокринной системой мы полагаем, что конкретным механизмом реализации опережающей рефлекторной реакции на МГ является изменение гормонального баланса. В самом деле, в распоряжении эндокринной системы имеется полный набор гормональных инструментов, способных имитировать любые известные фармакологические эффекты рассматриваемых МГ на рисунке 3.

### Неспецифическая адаптивная система → Действие Гормолигоза



Систематические терапевтические эффекты медицинских газов являются эффектами гормонов, которые активируются под действием медицинских газов.

Рисунок 3. Схема реализации нормотропного действия МГ.

Источник: составлено авторами

Например, для развития опережающей гомеостатической реакции на введение озона (см. выше), для купирования нарушения реологии крови адаптационная система может активировать в почках синтез эритропоэтина, норэпинефрина надпочечников, который является вазорегуляторным фактором, и сердечно-го натрийуретического пептида [32]. Соответственно, для купирования провоспалительного и сосудосужающего действия озона могут быть

использованы кортизол надпочечников и альдостерон или вазопрессин.

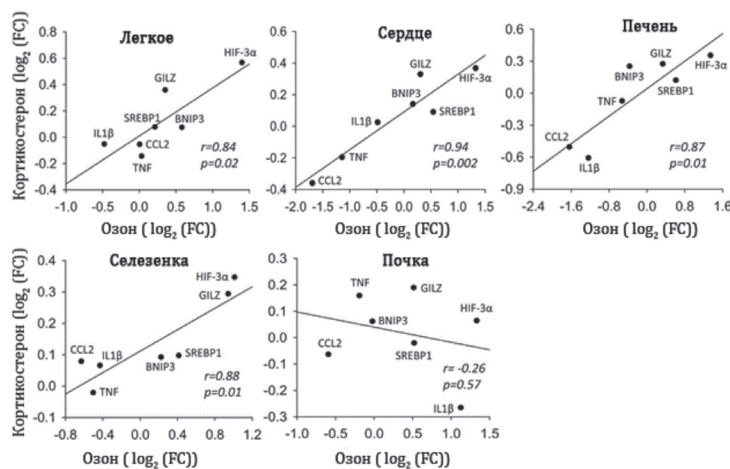
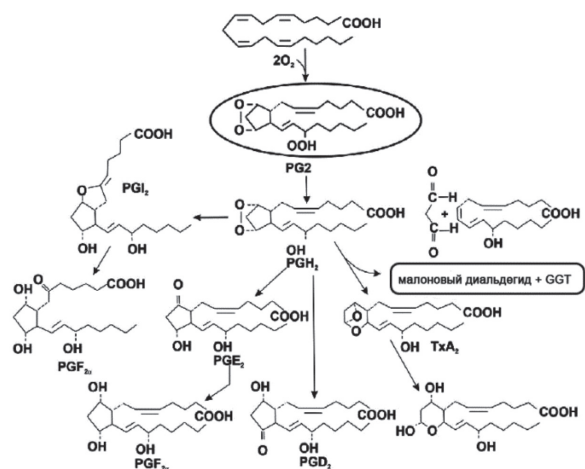
Мы предполагаем, что МГ, действуя на НЭС и, в первую очередь, на НРА-axis, развивают опережающую защитную реакцию, что частично (для водорода и ксенона) или полностью (для озона) является содержанием их физиологической активности. Для озона на схеме указан липидный посредник, который, вероятно, образуется при процедурах системной озонотерапии

и наличие которого в крови служит сигналом системе гомеостаза для развития защитной реакции.

Водород и ксенон, как стабильные вещества, могут достигать соответствующих эндокринных органов в неизменном виде. На рисунке 3 мы поставили знак вопроса вблизи стрелки, указывающей на названия основных эндокринных желез, и отметили только стенки желудка, которые выделяют гормон грелин, но очевидно, что действие молекулярного водорода не ограничивается только повышением уровня грелина. Это следует из того, что мыши, ге-

нетически неспособные вырабатывать грелин, все еще демонстрируют H2-индуцированную нейропротекцию у мышей с моделью болезни Паркинсона [33]. Если молекулы водорода могут вызвать экспрессию гена, ответственного за синтез одного из гормонов (грелина), то вполне возможно, что со временем будут найдены и другие гормоны, отвечающие за действие водорода.

На рисунке 4 показан также неполный список веществ (MDA, NRF2, TNF), которые традиционно считаются важными показателями реакции организма на озонотерапию.



**Рисунок 4.** Схема синтеза эйкозаноидов из арахидоновой кислоты (А); глюкокортикоидкортикостерон вызывает сходное с озоном (Б) влияние на воспалительные и метаболические факторы регуляции

Источник: [32]

На схеме они обозначены как побочные результаты работы адаптационной системы. Это связано с тем, что согласно концепции Normoligosis, эти вещества, как например MDA и гидроперекиси (рисунок 4 А) являются побочными продуктами синтеза важнейших биорегуляторов (эйкозаноидов, простагландинов, тромбоксана, простаглицлина и т.д. [34], которые мобилизуются НЭС для реализации адаптационного ответа организма. Имеются также данные о том, что глюкокортикоидкортикостерон, уровень которого очень чувствителен к озону, оказывает аналогичное озону влияние на маркеры воспалительных и метаболических путей регуляции на рисунке 4Б, в частности, таких цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа- (TNF $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6) [35]. Понятно, что для адаптационной реакции нужны

эйкозаноиды, цитокины и транскрипционные факторы сигнальных путей, но мы считаем их роль вторичной, сравнительно с ролью эндокринной системы, которая реализует первичную реакцию на МГ в форме гомеостатического рефлекса. Учитывая, что само по себе действие гомеостатического рефлекса ограничено по времени продолжительностью действия МГ, а терапевтическую значимость воздействие МГ приобретает только после формирования УР в ходе курса процедур, мы полагаем, что окончательное прочтение термина Normoligosis звучит как условно-рефлекторный Normoligosis.

### Закключение

Побудительной причиной настоящей работы являлась неудовлетворенность состоянием теоретической и понятийной базы терапии медицинскими газами. Особенно это относится, к

насчитывающей уже более 60 лет, озоновой терапии и стремительно развивающейся водородной терапии. Анализ сотен публикаций на тему водородной и озоновой терапии показывает наличие своеобразного шаблона, согласно которому планирование исследования и само проведение исследования подчинены идее поиска антиоксидантного действия названных газов, по формальным признакам динамики концентрации стандартного набора «маркеров окислительного стресса». Неудивительно, что результаты таких исследований всегда предопределены. Даже если исследователи физиологической активности МГ сталкиваются с очевидным влиянием газа на эндокринную систему, как например в случае применения озонотерапии в акушерстве, они неизбежно рассматривают эту реакцию как вторичные результаты влияния МГ на процессы перекисного окисления липидов. Для ксенона такой подход состоит в преувеличении роли последствий модифицирующего влияния липофильных молекул ксенона на липидный матрикс мембран и рецепторы NMDA.

На наш взгляд, такая практика уже привела к застою в озонотерапии, о чем свидетельствует заметное снижение интереса врачей к участию в научных мероприятиях по теме применения озона в медицине. Весьма вероятно, что такая же негативная тенденция не замедлит проявиться и в водородной терапии. Идея об антиокислительном действии ксенона и других благородных газов, по понятной причине, пока не нашла признания в научной литературе, но такие попытки уже имели место (см. Введение). Как указывалось во введении, исследованные МГ имеют очень близкий фармакологический профиль несмотря на то, что в их химических свойствах нет ничего общего. Исходя из этого, в настоящей работе мы попробовали подойти к проблеме изучения механизма действия озона, водорода и ксенона с точки зрения поиска интегрирующей системы организма, для которой различия в химических свойствах газов не являются принципиально важными. На наш взгляд такой системой является нейроэндокринно-иммунная система гомеостаза, которая служит основанием для функционирования адаптационной системы организма.

Существует несколько теорий адаптации, первой из которых явилась теория стресса Г.

Селье [36]. Оригинальным развитием представлений Г. Селье о стрессе стала теория неспецифических адаптационных реакций организма развитая Л. Х. Гаркави и соавторами, известная как теория НАРО [37]. На основе этой теории разработана программа «ОЗ Навигатор» ([www.ozoneprotocols.org](http://www.ozoneprotocols.org)), позволяющая, не только достаточно точно оценивать адаптационный возраст пациента по его лейкоформуле или параметрам кар-диоинтервалограммы, но и используя этот показатель в качестве индикатора успешности лечения, оптимизировать курсы терапии медицинскими газами [5]. Многолетняя успешная практика использования этой программы для лечения методом озоновой, ксеноновой и водородной терапии подтверждает справедливость адаптационного подхода к терапии озоном и ксеноном, а также концепции условно-рефлекторного Гормолигоса. Однако, природа изменений во внутренней среде организма, вызываемая МГ остается дискуссионной. Ниже, в качестве гипотезы, будет предложен один из вероятных механизмов влияния МГ на гомеостаз. В самом деле, в понятие гомеостаз организма, безусловно входит и гомеостаз газов, растворенных в биологических жидкостях организма. Очевидный факт того, что все биохимические реакции происходят в среде, насыщенной кислородом, азотом, аргоном и углекислым газом, остается вне внимания исследователей. Однако, в последнее время накапливается все больше данных, что растворенные газы в виде микро- и нанопузырьков активно участвуют в многочисленных биохимических процессах [38]. Газовые трансмиттеры (NO, H<sub>2</sub>S, CO) принимают активное участие в разнообразных внутриклеточных и тканевых реакциях, в частности, в регуляции тонуса кровеносных сосудов [39], клеточного цикла, клеточной смерти и синтеза цитокинов [40]. Представление о том, что клетки, их компоненты и отдельные молекулярные образования, находящиеся далеко от границы между состояниями веществ, находятся в равномерной и однофазной среде, состоящей из смеси молекул воды и низкомолекулярных соединений, включая растворенные газы, оказывается неверным. Фактически условия для биохимических реакций в значительной степени сходны с условиями гетерофазных реакций на границе между водой и газом. Уменьшение числа микропузырьков

путем извлечения газов из плазмы крови приводит к уменьшению уровня глюкозы, необычной активации свертывания крови, ускорению агрегации клеток крови, ухудшению эффективности аспирина как ингибитора свертывания тромбоцитов и замедлению действия не прямых антикоагулянтов. Извлечение газов из плазмы значительно изменяет её физико-химические характеристики [41], что приводит к уменьшению уровня глюкозы, необычной активации системы свертывания крови [42], ускорению агрегации форменных элементов и изменению динамики свертывания *in vitro* [43].

Учитывая это, мы вправе предположить, что в результате нарушения газового состава микропузырьков в ходе обработки крови озон-кислородной смесью, питья воды, насыщенной водородом, вдыхания газовых смесей, содержащих ксенон или водород, изменяется скорость биохимических реакций, а, значит, и константы многих жизненно важных параметров. Иначе говоря, одним из важнейших факторов, определяющих влияние МГ на биологические объекты является нарушения этими газами парциального давления азота, кислорода, аргона (нормальная концентрация аргона в атмосфере составляет заметную величину 1 %) и углекислоты растворенных в межклеточном пространстве, а не химические свойства МГ. Нам могут возразить, что используемые в озонотерапии концентрации озона слишком малы для того, чтобы влиять на парциальное давление азота или кислорода. Однако, не следует забывать, что озон применяется в составе озон-кислородной смеси, в которой концентрация кислорода близка к 100 %. Таким образом, при проведении процедур системной озонотерапии, кровь достаточно длительное время обрабатывается в среде, в которой парциальное давление кислорода превышает естественное во много раз.

Адаптационная система отвечает на эти воздействия активацией врожденного безусловного гомеостатического рефлекса (далее – ГБР), основанного на реакциях НЭС и направленного на ликвидацию последствий нарушения гомеостаза растворенных газов. Многократный вызов этого рефлекса в ходе курса терапии приводит к его закреплению по механизму «Павловского обусловливания» и, в силу опережающего характера, создает длительный нормотропный

эффект, что эквивалентно длительной ремиссии широкого спектра заболеваний за счет активации защитно-приспособительных реакций и их преобладания над патологическими процессами в структуре болезни. Таков, по нашему мнению, относительно независимый от химических свойств МГ и широчайший по терапевтическому спектру, механизм действия рассматриваемых газов. Основными аргументами в пользу этой гипотезы являются:

1) литературные данные о наличии у животных ГБР, направленного на противодействие изменениям любой качественно-количественной характеристики гомеостаза;

2) литературные данные о возможности выработки УР на основе ГБР, включая УР на лекарственные воздействия (далее – ЛУР);

3) литературные данные о том, что ЛУР организуется посредством опережающей перестройки гормональной системы так, чтобы вызвать антагонистическую реакцию по отношению к условному стимулу (например, гипогликемическую, если ЛУР вырабатывался на глюкозу и гипергликемическую, если ЛУР вырабатывался на инсулин);

4) собственные данные о колебательной реакции настройки гормонального баланса организма в ходе курса терапии МГ, сопровождающиеся колебательным изменением объективных и субъективных характеристик психосоматического состояния пациентов;

5) литературные и собственные данные о влиянии медицинских газов на гормональную систему человека.

На основании приведенных в обзоре литературных и собственных данных мы предлагаем считать *Normoligosis* краткой метафорой гормонального механизма физиологической активности МГ, а адаптационный подход (сформулированный для ОЗ и для Хе [8] перспективным направлением для исследований механизма действия других МГ и их клинического использования.

Примечание. В заключение хотим отметить, что предлагаемая нами концепция может раскрывать природу гомеопатического лечения, которое также, в основном, состоит в курсовом назначении ядов в безопасных дозировках. Выбор ядов проводится в соответствии с выражением «*similia similibus curantur*» – «подобное

излечивается подобным», которое послужило эпиграфом к монографии С. Ганемана «Органон врачебного искусства». Проведем мысленный эксперимент по проверке описанной выше концепции условно-рефлекторного Normoligosis. Допустим, нам нужно разработать тактику лечения частотной аритмии сердца лабораторных животных. Для того, чтобы вызвать гомеостатическую условную реакцию, выберем подходящий токсикант, вызывающий аритмию у крыс. Используем известный аритмик растительного происхождения – аконитин, подберем субтоксическую дозу и применим ее ежедневно в течении некоторого времени. Что при этом произойдет? Адаптационная система крысы, методом проб и ошибок, изменит гормональный баланс так, чтобы понизить возбудимость тканей сердца. После закрепления этого УР, крысы должны стать менее чувствительными к любым аритмогенным факторам независимо от этиологии. Конечно, это только предположение, но оно подтверждается реальной практикой – аконитин действительно используется в практике гомеопатического лечения болезней сердечно-сосудистой системы.

#### Список источников

1. Назаров Е. И. «Озоновая, ксеноновая и озоноксеноновая терапия. Обзор» // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – Т. 22. – № 2. – С. 124-167.
2. Karagül S., Kartaloğlu I. F. Retrospective observational study of paravertebral intramuscular ozone/oxygen injection in the treatment of chronic nonspecific low back pain // Journal of Turkish Spinal Surgery. – 2023. – Vol. 34. – № 1. – P. 31-35.
3. Игошина Т. В. Котровская Т. И., Бубеев Ю. А. и др. Применение ингаляции субнаркозных доз ксенона при санаторном лечении посттравматических стрессовых расстройств // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2014. – Т. 48. – № 5. – С. 58-63.
4. Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine // Pharmacology & therapeutics. – 2014. – Vol. 144(1). – P. 1-11. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.006.
5. Назаров Е. И., Якимов С. В. Медицинские газы. Различия и единствотерапевтического действия

озона, ксенона и водорода. – Красноярск: Знак, 2017. – 284 с.

6. Nestler E. J. et al. «Nestler, Hyman & Malenka's molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience» (No Title). – 2020.
7. Papathanasiou A. E. et al. Geoffrey Harris prize lecture 2018: Novel pathways regulating neuroendocrine function, energy homeostasis and metabolism in humans // European journal of endocrinology. – 2019. – Vol. 180(2). – P. 59-71. – DOI:10.1530/eje-18-0847.
8. Nazarov E. I., Khlusov I. A., Noda M. Homeostatic and endocrine responses as the basis for systemic therapy with medical gases: Ozone, xenon and molecular hydrogen // Medical Gas Research. – 2021. – Vol. 11(4). – P. 174-186. – DOI:10.4103/2045-9912.318863.
9. Thomson E. M. et al. Ozone modifies the metabolic and endocrine response to glucose: Reproduction of effects with the stress hormone corticosterone // Toxicology and applied pharmacology. – 2018. – Vol. 342. – P. 31-38. – DOI: 10.1016/j.taap.2018.01.020.
10. Thomson E. M. et al. Ozone inhalation provokes glucocorticoid-dependent and-independent effects on inflammatory and metabolic pathways // Toxicological Sciences. – 2016. – Vol. 152(1). – P. 17-28. – DOI:10.1093/toxsci/kfw061.
11. Nazarov E. Adaptive hypothesis of system ozone therapy or why the ozone shifts always physiological and biochemical parameters of the organism towards the standard level? // Proceedings of The World Conference on Ozone Therapy in Medicine, Dentistry and Veterinary. Ancona (Italy). – 2017. – Vol. 3(4). – P. 47. – DOI:10.7203/jo3t.3.4.2019.15528.
12. Шавкатова А., Шопулотова З., Худоярова Д. «Влияние озонотерапии на фетоплацентарную недостаточность» // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2021. – Vol. 2(3.2). – P. 63-66.
13. Медведев Б. И., Сяндюкова Е. Г., Сашенков С. Л. Возможности профилактики предэклампсии // Современные проблемы здравоохранения / Наука и образование. – 2017. – № 2. – С. 83.
14. Noda M. et al. Circulating messenger for neuroprotection induced by molecular hydrogen // Canadian journal of physiology and pharmacology. – 2019. – Vol. 97(10). – P. 909-915. – DOI:10.1139/cjpp-2019-0098.

15. Noda M. et al. Beneficial effects of hydrogen in the CNS and a new brain-stomach interaction // *European journal of neurodegenerative disease*. – 2014. – Vol. 3(1). – P. 25-34.
16. Шингаров Г. Х. Модель рефлекторно-естественно-научная модель изучения знаков в системе alchez // *Вестник Московской государственной академии делового администрирования*. Серия: Философские, социальные и естественные науки. – 2012. – № 1. – С. 5-18.
17. Pacheco-López M-B., Niemi G., Engler H., Riether C., Doenlen R., Schedlowski M. «6 Neuro-Immune Associative Learning». *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neuroimmunology*. – 2008. – P. 123-150.
18. Kusnecov A. W. Behavioral Conditioning of Immune Responses // *The Wiley Blackwell handbook of operant and classical conditioning*. – 2014. – P. 143-163. – DOI: 10.1002/9781118468135.ch7.
19. Ader R. et al. Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study // *Psychosomatic Medicine*. – 2010. – Vol. 72(2). – P. 192. – DOI:10.1097/psy.0b013e3181cbd38b.
20. Monsey M. S. et al. Chronic corticosterone exposure persistently elevates the expression of memory-related genes in the lateral amygdala and enhances the consolidation of a Pavlovian fear memory // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9(3). – P. 915-930. – DOI: 10.1371/journal.pone.0091530.
21. Brown W. A. The Placebo effect in clinical practice // *New York: Oxford University Press*. – 2013. – 183 p.
22. Bocci, V., «The potential toxicity of ozone: side effects and contraindications of ozonotherapy» // *OZONE: A new medical drug*. – 2011. – P. 75-84.
23. Буров И. Е. Патогенетические основы ксенонтерапии // Третья конференция «Анестезиологов и реаниматологов медицинских учреждений Министерства обороны Российской Федерации». – 2012. – С. 2530.
24. Довгуша В. В. Способ эндотерапии общесоматических заболеваний / В. В. Довгуша // Патент RU 2305565, 10.09.2007.
25. Hirayama M. et al. Inhalation of hydrogen gas elevates urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanine in Parkinson's disease // *Medical Gas Research*. – 2018. – Vol. 8(4). – P. 144. – DOI: 10.4103/2045-9912.248264.
26. Stirling R., Kus S. Characterization of pacific silver fir impregnated with extractives from western redcedar // *Maderas. Ciencia y tecnología*. – 2019. – Vol. 21(3). – P. 285-296. – DOI: 10.4067/S0718-221X2019005000301.
27. Hirayama M., Ito M., Minato T. et al. Inhalation of hydrogen gas elevates urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanine in Parkinson's disease // *Medical Gas Research*. – 2018. – Vol. 8(4). – P. 144.
28. Re L., Malcangi G., Martinez-Sanchez G. Medical ozone is now ready for a scientific challenge: current status and future perspectives // *Journal of experimental and Integrative Medicine*. – 2012. – Vol. 2(3). – P. 193-196. – DOI:10.5455/jeim.070612.ir.012.
29. Cutler G. C. Insects, insecticides and hormesis: evidence and considerations for study // *Dose-response*. – 2013. – Vol. 11(2). – P. 154-177. – DOI: 10.2203/dose-response.12-008.Cutler.
30. Agathokleous E., Calabrese E. J. Hormesis: The dose response for the 21st century: The future has arrived // *Toxicology*. – 2019. – Vol. 425. – Article no. 152249. – DOI: 10.1016/j.tox.2019.152249.
31. Jon H-S., Jo Y-G., Jo G-A. The Experimental Study on the Alterations of Hemodynamics and Mechanical Characteristics of Erythrocyte Membrane after Different Training. // *International Journal of Clinical and Experimental Physiology*. – 2022. – Vol. 9 (1). – P. 33-36. – DOI: 10.5530/ijcep.2022.9.1.6.
32. Yoshii Y. et al. Complexity of stomach-brain interaction induced by molecular hydrogen in Parkinson's Disease model mice // *Neurochemical Research*. – 2017. – Vol. 42. – P. 2658-2665. – DOI:10.1007/s11064-017-2281-1.
33. Казимирко В. К. и др. Перекисное окисление липидов: противодействие и проблемы. // *Украинский ревматологический журнал*. – 2014. – № 3. – С. 13-17.
34. Cantor D., Ramsden E., Robert G. W. Kirk, Jackson M. Stress, shock, and adaptation in the twentieth century. Rochester. – 2014. – DOI: 10.26530/OAPEN\_478052.
35. Гаркави Л. Х. и др. Законы развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма // *Диплом на открытие № 158 Комитета Совета министров СССР по делам изобретений и открытий. Открытия в СССР*. – 1975. – № 3. – С. 56-61.
36. Niu K. et al. Bubble nucleation and migration in a lead-iron hydr (oxide) core-shell nanoparticle //

Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – Vol. 112(42). – P. 12928-12932. – DOI: 10.1073/pnas.1510342112.

37. Иванова А. С. и др. Концентрация газовых передатчиков при катехоламиновом повреждении миокарда крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165. – № 6. – С. 681-683.

38. Старикова Е.Г. и др. Участие редокс-сигнализации в опосредованной оксидом азота, монооксидом углерода и сульфидом водорода регуляции апоптоза и клеточного цикла // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 1. – № 1. – С. 49-54.

39. Шаталов В. М., Филиппов А. Е., Нога И. В. Пузырьковая природа флуктуаций некоторых свойств водных растворов // Биофизика. – 2012. – Т. 57. – № 4. – С. 565-572.

40. Зинченко А. А., Шаталов В. М. Влияние центрифугирования плазмы крови на функциональную активность тромбоцитов in vitro // Физика живого. – 2012. – Т. 1. – № 12. – С. 281-287.

41. Зинченко А. А., Шаталов В. М. Влияние растворенного в крови воздуха на динамику свертывания в лабораторных условиях // Физика живого. – 2010. – Т. 18. – № 1. – С. 37-43.

42. Назаров Е.И. и др. Озоно и ксеноновая коррекция стресса // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. – Т. 3. – № 29. – С. 129-134.

43. Ullman R., Reichenberg-Ullman J. Healing hearts with homeopathy // Townsend Letter for Doctors and Patients. – 2004. – Vol. 253-254. – P. 48-50.

## References

1. Nazarov, E. I. (2016). Ozonovaya, ksenonovaya i ozono-ksenonovaya terapiya. Obzor. Bulletin of physiotherapy and balneology, 22(2), 124-167 (In Russian).

2. Karagül, S. and Kartaloğlu, I. F. (2023). Retrospective observational study of paravertebral intramuscular ozone/oxygen injection in the treatment of chronic nonspecific low back pain. Journal of Turkish Spinal Surgery, 34(1), 31-35.

3. Igoshina, T. V. et al. (2014). Primenenie ingaljacii subnarkoticheskikh doz ksenona pri sanatornom lechenii posttravmaticheskikh stressovyh rasstrojstv. Aerospace and Environmental Medicine, 48, 5, 58-63 (In Russian).

4. Ohta, S. (2014). Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. Pharmacology & therapeutics, 144(1), 1-11, DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.006.

5. Nazarov, E. I. and Jakimov, S. V. (2017). Medicinskie gazy. Razlichija i edinstvo terapevticheskogo dejstvija ozona, ksenona i vodoroda: monografija. Krasnoyarsk: Sign, 284 p. (In Russian).

6. Nestler, E. J. et al. (2020). «Nestler, Hyman & Malenka's molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience» (No Title).

7. Papathanasiou, A. E. et al. (2019). Geoffrey Harris prize lecture 2018: Novel pathways regulating neuroendocrine function, energy homeostasis and metabolism in humans. European journal of endocrinology, 180(2), 59-71, DOI:10.1530/eje-18-0847.

8. Nazarov, E. I., Khlusov, I. A. and Noda, M. (2021). Homeostatic and endocrine responses as the basis for systemic therapy with medical gases: Ozone, xenon and molecular hydrogen. Medical Gas Research, 11(4), 174-186, DOI:10.4103/2045-9912.318863.

9. Thomson, E. M. et al. (2018). Ozone modifies the metabolic and endocrine response to glucose: Reproduction of effects with the stress hormone corticosterone. Toxicology and applied pharmacology, 342, 31-38, DOI: 10.1016/j.taap.2018.01.020.

10. Thomson, E. M. et al. (2016). Ozone inhalation provokes glucocorticoid-dependent and-independent effects on inflammatory and metabolic pathways. Toxicological Sciences, 152(1), 17-28, DOI:10.1093/toxsci/kfw061.

11. Nazarov, E. (2017). Adaptive hypothesis of system ozone therapy or why the ozone shifts always physiological and biochemical parameters of the organism towards the standard level? Proceedings of The World Conference on Ozone Therapy in Medicine, Dentistry and Veterinary. Ancona (Italy), 3(4), 47, DOI:10.7203/jo3t.3.4.2019.15528.

12. Shavkatova, A., Shopulotova, Z. and Khudoyarova, D. (2021). Vliyanie ozonoterapii na fetoplacentalnuyu nedostatochnost'. Journal of Hepato-Gastroenterological Research, 2(3.2), 63-66 (In Russian).

13. Medvedev, B. I., Sjundjukova, E. G. and Sashenkov, S. L. (2017). Vozmozhnosti profilaktiki prejeklampsii. Sovremennye problemy zdorvoohraneniya. Science and education, 2, 83 (In Russian).

14. Noda, M. et al. (2019). Circulating messenger for neuroprotection induced by molecular hydrogen. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 97(10), 909-915, DOI:10.1139/cjpp-2019-0098.
15. Noda, M. et al. (2014). Beneficial effects of hydrogen in the CNS and a new brain-stomach interaction. *Eur J Neurodegener Dis*, 3(1), 25-34.
16. Shingarov, G. H. (2012). Uslovnij refleks-es-testvenno-nauchnaja model' izuchenija znakovyh system. *Bulletin of the Moscow State Academy of Business Administration. Series: Philosophical, social and natural sciences*, 1, 5-18 (In Russian).
17. Pacheco-López, M-B., Niemi, G., Engler, H., Riether, C., Doenlen, R. and Schedlowski, M. (2008). «6 Neuro-Immune Associative Learning». *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neuroimmunology*, 123-150.
18. Kusnecov, A. W. (2014). Behavioral Conditioning of Immune Responses. *The Wiley Blackwell handbook of operant and classical conditioning*, 143-163, DOI: 10.1002/9781118468135.ch7.
19. Ader, R. et al. (2010). Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. *Psychosomatic Medicine*, 72(2), 192, DOI:10.1097/psy.0b013e3181cbd38b.
20. Monsey, M. S. et al. (2014). Chronic corticosterone exposure persistently elevates the expression of memory-related genes in the lateral amygdala and enhances the consolidation of a Pavlovian fear memory. *PloS one*, 9(3), 915-930, DOI: 10.1371/journal.pone.0091530.
21. Brown, W. A. (2013). *The Placebo effect in clinical practice*. New York: Oxford University Press, 183 p.
22. Bocci, V. (2011). The potential toxicity of ozone: side effects and contraindications of ozone-therapy. *OZONE: A new medical drug*, 75-84.
23. Burov, I. E. (2012). Patogeneticheskie osnovy ksenonoterapii. Third conference «Anesthesiologists and resuscitators of medical institutions of the Ministry of Defense of the Russian Federation», 2530 (In Russian).
24. Dovgusha, V. V. (2007). Sposob jendoterapii obshhesomaticheskikh zabolevanij [General somatic disease xenotherapy method]. Patent RU № 2305565, 10.09.2007 (In Russian).
25. Hirayama, M. et al. (2018). Inhalation of hydrogen gas elevates urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanine in Parkinson's disease. *Medical Gas Research*, 8(4), 144, DOI:10.4103/2045-9912.248264.
26. Stirling, R., Kus, S. (2019). Characterization of pacific silver fir impregnated with extractives from western redcedar. *Maderas. Ciencia y tecnología*, 21(3), 285-296, DOI: 10.4067/S0718-221X2019005000301.
27. Hirayama, M., Ito, M., Minato, T. et al. (2018). Inhalation of hydrogen gas elevates urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanine in Parkinson's disease. *Medical Gas Research*, 8(4), 144.
28. Re, L., Malcangi, G., Martinez-Sanchez, G. (2012). Medical ozone is now ready for a scientific challenge: current status and future perspectives. *Journal of experimental and Integrative Medicine*, 2(3), 193-196, DOI:10.5455/jeim.070612.ir.012.
29. Cutler, G. C. (2013). Insects, insecticides and hormesis: evidence and considerations for study. *Dose-response*, 11(2), 154-177, DOI: 10.2203/dose-response.12-008.Cutler.
30. Agathokleous, E. and Calabrese, E. J. (2019). Hormesis: The dose response for the 21st century: The future has arrived. *Toxicology*, 425, 152249, DOI: 10.1016/j.tox.2019.152249.
31. Jon, H-S., Jo, Y-G., and Jo, G.-A. (2022). The Experimental Study on the Alterations of Hemodynamics and Mechanical Characteristics of Erythrocyte Membrane after Different Training. *International Journal of Clinical and Experimental Physiology*, 9(1), 33-36, DOI: 10.5530/ijcep.2022.9.1.6.
32. Yoshii, Y. et al. (2017). Complexity of stomach-brain interaction induced by molecular hydrogen in Parkinson's Disease model mice. *Neurochemical Research*, 42, 2658-2665, DOI:10.1007/s11064-017-2281-1.
33. Kazimirko, V. K. et al. (2014). Perekisnoe okislenie lipidov: protivorechija i problemy. // *Ukrainian Rheumatological Journal*, 3, 13-17 (In Russian).
34. Cantor, D. and Ramsden, E. (ed.). (2014). *Stress, shock, and adaptation in the twentieth century*. Rochester, 28, DOI: 10.26530/OAPEN\_478052.
35. Garkavi, L. H., et al. (1975). Zakonomernost' razvitija kachestvenno otlichajushhihsja obshhih nespecificheskikh adaptacionnyh reakcij organizma. Diploma for discovery No. 158 of the Committee of the Council of Ministers of the USSR for Inventions and Discoveries. *Discoveries in the USSR*, 3, 56-61 (In Russian).
36. Niu, K. et al. (2015). Bubble nucleation and migration in a lead-iron hydr (oxide) core-shell

nanoparticle. Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(42), 12928-12932, DOI: 10.1073/pnas.1510342112.

37. Ivanova, A. S., et al. (2018). Koncentracija gazovyh transmitterov pri kateholaminovom povrezhdenii miokarda krys. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 165(6), 681-683 (In Russian).

38. Starikova, E. G. et al. (2013). Uchastie redoks-signalizacii v oposredovannoj oksidom azota, monooksidom ugleroda i sul'fidom vodoroda reguljacii apoptoza i kletocnogo cikla. Bulletin of Siberian Medicine, 12(1), 49-54 (In Russian).

39. Shatalov, V. M., Filippov, A. Je. and Noga, I. V. (2012). Puzyr'kovaja priroda fluktuacij nekotoryh svoystv vodnyh rastvorov. Biophysics, 57(4), 565-

572. (In Russian).

40. Zinchenko, A. A. and Shatalov, V. M. (2012). Vlijanie centrifugirovanija plasmy krovi na funktsionalnuyu aktivnost' trombocytov in vitro. Physics of living things, 1(12), 281-287 (In Russian).

41. Zinchenko, A. A. and Shatalov, V. M. (2010). Vlijanie rastvorennogo v krovi vozduha na dinamiku svertyvaniya in vitro. Physics of living things, 18(1), 37-43 (In Russian).

42. Nazarov, E. I. et al. (2012). Ozono i ksenonovaja korrekciya stressa. Current problems of transport medicine, 3(29), 129-134 (In Russian).

43. Ullman, R. and Reichenberg-Ullman, J. (2004). Healing hearts with homeopathy. Townsend Letter for Doctors and Patients, 253-254, 48-50.

## МЕДИЦИНАЛЫҚ ГАЗДАРМЕН ОҒАЛТУДА ПАЦИЕНТТІҢ ГОРМОНАЛДЫ МӘРТЕБЕСІН ӨЗГЕРТУ ПРИНЦИПТЕРІ

**Е. И. Назаров<sup>1\*</sup>, Мами Нода<sup>2</sup>, И. А. Хлусов<sup>3</sup>, С. А. Панов<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> «Эконика» ЖКО, Бүкіл Украиналық озон терапевттері мен озон терапиясының медициналық жабдықтарын өндірушілер қауымдастығы, Украина, Одесса

<sup>2</sup>Кюсю университеті, Сиань Цзяотун университетінің медицина мен технология мектебінің митохондриялық биология мен медицина институты, Қытай, Сиань

<sup>3</sup>Ресей Федерациясының Денсаулық сарайының Министрліктік мамандандырылған жоғары оқу орындарының мемлекеттік жобасы «Сібір мемлекеттік медицина университеті», Ресей, Томск

<sup>4</sup>Қазақстан Республикасы Қорғаныс Министрлігінің Әскери-Клиникалық Госпиталі, Қазақстан, Алматы

*\*Корреспондент автор*

### Аңдатпа

**Мақсаты.** Медициналық газдар ұғымы терапия немесе медициналық диагностика үшін қолданылатын барлық газдарды білдіреді – озон-оттегі қоспасы, сутегі, асыл газдар (ксенон, криптон, аргон, гелий), күкіртсутек, азот оксиді, азот оксиді, көміртегі тотығы және көмірқышқыл газы.

**Материал мен әдістері.** Негізгі әдіс – тақырып бойынша әдебиеттерге жүйелі шолу. Дереккөздерді іздеу PubMed және elibrary электронды кітапханаларында жүргізілді, түйін сөздер: «medicalgases», «ozone», «molecularhydrogen», «xenon», «hormones», «homeostasis», «pavlovianconditionedreflex»; Тарихи іздеу тереңдігі шектелмеген.

**Нәтижелер.** Шолуда біз медициналық газдардың әсеріне өте сезімтал екенімізді көрсететін көптеген мәліметтер келтірілген.

**Түйін сөздер:** озон, сутегі, асыл газдар, гомеостаз, шартты рефлекс.

## PRINCIPLES OF CHANGING THE PATIENT'S HORMONAL STATUS IN REHABILITATION WITH MEDICAL GASES

**E. I. Nazarov<sup>1\*</sup>, Mami Noda<sup>2</sup>, I. A. Khlusov<sup>3</sup>, S. A. Panov<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> The Research and Production Center «Econika», the All-Ukrainian Association of Ozone Therapists and Manufacturers of Medical Equipment for Ozone Therapy, Ukraine, Odessa

<sup>2</sup> Kyushu University, Institute of Mitochondrial Biology and Medicine of Xi'an Jiaotong University School of Life Science and Technology, Xi'an, China

<sup>3</sup> Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, the Department of Morphology and General Pathology, Russia, Tomsk

<sup>4</sup> the Military Clinical Hospital of the Ministry Defense of the Republic of Kazakhstan, Kazakhstan, Almaty

*\*Corresponding author*

### Abstract

*Purpose.* The concept of medical gases includes all gases used for therapy or medical diagnostics - ozone-oxygen mixture, hydrogen, noble gases (xenon, krypton, argon, helium), hydrogen sulfide, nitrous oxide, nitric oxide, carbon monoxide and carbon dioxide.

*Material and methods.* The main method is a systematic review of the literature on the topic. The sources were searched in the PubMed and elibrary electronic libraries, using the keywords: «medicalgases», «ozone», «molecularhy-drogen», «xenon», «hormones», «homeostasis», «Pavlovianconditionedreflex»; the historical depth of the search was not limited. Results and discussion.

*Results.* The review provides a large body of data that directly indicates that WE are very sensitive to the effects of medical gases.

**Keywords:** *ozone, hydrogen, noble gases, homeostasis, conditioned reflex.*

### АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

**Назаров Евгений Иванович** – техникалық ғылымдар докторы, химиялық ғылымдар кандидаты, НИУ «Эконика» директоры, Украина озонотерапиялық дәрігерлер мен озонотерапия медициналық жабдықтар ассоциациясының президенті; e-mail: [ozoneinfo@yahoo.com](mailto:ozoneinfo@yahoo.com); <https://orcid.org/0009-0007-2011-4688>.

**Мами Нода** – философиялық доктор, ассоциирленген профессор, Кюсю Университеті, Сиань Цзяотун университетінің медицина мен технология мектебінің митохондриялық биология мен медицина институты, Сиань, Қытай; e-mail: [maminoda39@gmail.com](mailto:maminoda39@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9674-069X>.

**Хлусов Игорь Альбертович** – медициналық ғылымдар докторы, профессор, Ресей Федерациясы денсаулық сақтау министрлігі «Сібір Ұлттық Денсаулық ғылым университеті», морфология және жалпы патология кафедрасының профессоры; e-mail: [khlusov.ia@ssmu.ru](mailto:khlusov.ia@ssmu.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>.

**Панов Станислав Александрович** – медицина ғылымының кандидаты, философиялық доктор (PhD), Сурандық детоксикация және гемодиализ бөлімінің бас ординаторы, Қазақстан Республикасының қорғалмалы сауыттық орнының әскери клиникасы; e-mail: [panov\\_stanislav@mail.ru](mailto:panov_stanislav@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0596-8777>.

### ОБ АВТОРАХ

**Назаров Евгений Иванович** – доктор технических наук, кандидат химических наук, директор НПП «Эконика», Президент Всеукраинской ассоциации озонотерапевтов и производителей медицинского оборудования для озонотерапии; e-mail: [ozoneinfo@yahoo.com](mailto:ozoneinfo@yahoo.com), <https://orcid.org/0009-0007-2011-4688>.

**Мами Нода** – доктор философии, ассоциированный профессор Университета Кюсю, Институт митохондриальной биологии и медицины, Школы естественных наук и технологий Сианьского университета Цзяотун, Китай, Сиань; e-mail: maminoda39@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9674-069X>.

**Хлусов Игорь Альбертович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры морфологии и общей патологии; e-mail: khlusov.ia@ssmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>.

**Панов Станислав Александрович** – кандидат медицинских наук, доктор философии (PhD) Старший ординатор отделения экстракорпоральной детоксикации и гемодиализа Военного клинического госпиталя Министерства обороны Республики Казахстан; e-mail: panov\_stanislav@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0596-8777>.

#### ABOUT AUTHOR

**Nazarov Evgeny Ivanovich** – Doctor of Technical Sciences, Candidate of Chemical Sciences, Director of the Scientific and Production Enterprise «Ekonomika», President of the All-Ukrainian Association of Ozonotherapists and Manufacturers of Medical Equipment for Ozonotherapy; [ozoneinfo@yahoo.com](mailto:ozoneinfo@yahoo.com); <https://orcid.org/0009-0007-2011-4688>.

**Noda Mami** – Doctor of Philosophy, Associate Professor, Kyushu University, Institute of Mitochondrial Biology and Medicine of Xi'an Jiaotong University School of Life Science and Technology, Xi'an, China; [maminoda39@gmail.com](mailto:maminoda39@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9674-069X>.

**Khlusov Igor Albertovich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Professor of the Department of Morphology and General Pathology; [khlusov.ia@ssmu.ru](mailto:khlusov.ia@ssmu.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>.

**Panov Stanislav Alexandrovich** – PhD, Senior Resident in the Extracorporeal Detoxification and Hemodialysis Department, Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan; [panov\\_stanislav@mail.ru](mailto:panov_stanislav@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0596-8777>.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией данного обзора, о котором необходимо сообщить.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Статья поступила:** 01.07.2023.

**Принята к публикации:** 01.09.2023.