



DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-4-466-487

EDN GYDTZJ


ОБЗОР
REVIEW

Озонотерапия злокачественных новообразований

П.Ю. Андреев^{1,2} , И.П. Мошуров^{1,2} , Н.В. Коротких^{1,2} ,
В.В. Шишкина² , Т.В. Самойленко² , Е.С. Горюшкина^{1,2} , Л.Н. Антакова²  

¹ Воронежский областной клинический онкологический диспансер, г. Воронеж, Российская Федерация

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация

 tsvn@bk.ru

Аннотация. *Актуальность.* Развитие эффективных терапевтических подходов для лечения злокачественных новообразований является одной из приоритетных задач современных биомедицинских исследований. Неутешительные данные эпидемиологических показателей и статистических выкладок заболеваемости диктуют необходимость разработки и внедрения все более эффективных методов лечения, а также его модуляции. В экспериментальных работах на клеточных линиях, животных моделях и в ходе клинических исследований отмечаются положительные биологические эффекты озонотерапии, заключающиеся в способности озона оказывать антинеопластическое влияние на опухоли и сенсibiliзировать их к химиолучевому лечению. Терапия злокачественных опухолей является ключевым объектом современных биомедицинских исследований. *Цель:* обобщение экспериментальных и клинических данных о месте озонотерапии в лечении злокачественных новообразований. Литература, включенная в настоящий систематический обзор, была получена в результате независимого поиска литературы, проведенного в следующих базах данных: Elibrary.ru, КиберЛенинка, Центральная научная медицинская библиотека, Google Scholar, Semantic Scholar, PubMed и Cochrane. Обнаружено, что эффекты озона основаны на его реакциях с органическими соединениями: водорастворимыми и липофильными антиоксидантами, а также ненасыщенными жирными кислотами, в результате чего генерируются реактивные формы кислорода и липоперекиси, которые обладают свойствами мессенджеров, взаимодействуя с различными клеточными и тканевыми структурами. Считается, что ранние биологические эффекты реализуются за счёт активных форм кислорода, а поздние за счет липоперекисей. *Выводы.* В ряде исследовательских работ, которые были проведены на многочисленных культурах опухолевых клеток, животных моделях и в условиях клинического применения, установлены положительные биологические эффекты озонотерапии, связанные с возможностью озона оказывать цитотоксическое и цитостатическое влияние на опухоли различного гистогенеза и локализаций, а также сенсibiliзировать бластотрансформированные клетки к ионизирующему излучению и химиотерапевтическим агентам.

Ключевые слова: озон, озонотерапия, химиотерапия, радиотерапия, рак

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

© Андреев П.Ю., Мошуров И.П., Коротких Н.В., Шишкина В.В., Самойленко Т.В., Горюшкина Е.С., Антакова Л.Н., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Вклад авторов. Андреев П.Ю. — написание текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ данных; Мошуров И.П. — научное консультирование, окончательное утверждение для публикации рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Коротких Н.В. — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка к публикации; Шишкина В.В. — проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ данных, редактирование текста статьи; Горюшкина Е.С. — сбор и обработка материала; Самойленко Т.В. — сбор и обработка материала, написание текста; Антакова Л.Н. — сбор и обработка материала, написание текста. Все авторы внесли значительный вклад в разработку концепции, исследования и подготовку рукописи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 19.03.2024. Принята 10.04.2024.

Для цитирования: Андреев П.Ю., Мошуров И.П., Коротких Н.В., Шишкина В.В., Самойленко Т.В., Горюшкина Е.С., Антакова Л.Н. Озонотерапия злокачественных новообразований // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 4. С. 466–487. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-4-466-487. EDN: GYDTZJ

Malignant neoplasms ozone therapy

Pavel Yu. Andreev^{1,2} , Ivan P. Moshurov^{1,2} , Nataliya V. Korotkih^{1,2} , Viktoria V. Shishkina² ,
Tatiana V. Samoilenko² , Elena S. Goryushkina^{1,2} , Lyubov N. Antakova²  

¹Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary, Voronezh, Russian Federation

²N.N. Burdenko Voronezh state medical university, Voronezh, Russian Federation

*tsvn@bk.ru

Abstract. The development of effective therapeutic approaches for the treatment of malignant neoplasms is one of the priorities of modern biomedical research. Disappointing data from epidemiological indicators and statistical calculations of morbidity dictate the need to develop and implement increasingly effective treatment methods, as well as its modulation. In experimental work on cell lines, animal models and in clinical studies, the positive biological effects of ozone therapy are noted, consisting in the ability of ozone to have an antineoplastic effect on tumors and sensitize them to chemoradiotherapy. Therapy of malignant tumors is a key object of modern biomedical studies. *The aim* of this work was to summarize experimental and clinical data on the place of ozone therapy in the treatment of malignant neoplasms. The literature included in the current systematic review was obtained from an independent literature search performed in the following databases: Elibrary, Cyberleninka, Central Scientific Medical Library, Google Scholar, Semantic Scholar, PubMed and Cochrane. It was found that the biological effects of ozone are based on its reactions with organic compounds: water-soluble and lipophilic antioxidants, as well as unsaturated fatty acids, resulting in the generation of reactive oxygen species and lipid peroxides, which have messenger properties, interacting with various cellular and tissue structures. It is believed that early biological effects are realized due to reactive oxygen species, and late ones due to lipoperoxides. *Conclusion.* In a number of research works, which were carried out on many cultures of tumor

cells, animal models and in clinical use, the positive biological effects of ozone therapy were established, associated with the fact that ozone has a cytotoxic and cytostatic effect on cyclic histogenesis and localization, and also sensitizes blastotransformed cells to ionizing agents and chemotherapeutic agents.

Key words: ozone, ozone therapy, chemotherapy, radiotherapy, cancer

Funding. The authors state that there was no external funding.

Author contributions. Andreev P. Yu. — text writing, critical intellectual content review, data analysis; Moshurov I.P. — scientific advice, final approval for publication of the manuscript, review of critical intellectual content; Korotkikh N.V. — collecting and processing material, writing text, preparing for publication; Shishkina V.V. — review of critical intellectual content, data analysis, editing the text of the article; Goryushkina E.S. — collecting and processing material; Samoilenko T.V. — collecting and processing material; Antakova L.N. — collecting and processing material, writing text. All authors have made significant contributions to the development concepts, research, and manuscript writing, read and approved final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.
Received 19.03.2024. Accepted 10.04.2024.

For citation: Andreev P.Yu, Moshurov IP, Korotkikh NV, Shishkina VV, Samoilenko TV, Goryushkina ES, Antakova LN. Malignant neoplasms ozone therapy. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(4):466–487. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-4-466-487. EDN: GYDTZJ

Введение

Озон представляет собой аллотропную модификацию молекулярного кислорода с трехатомарной структурой — O_3 [1]. В стационарной точке, соответствующей термодинамическому равновесию, длина каждой из связей между атомами кислорода в соединении составляет $\approx 1,2792 \text{ \AA}$, причём одна из них носит характер двойной. Пространственная конфигурация молекулы образует треугольную структуру, в которой боковые атомы кислорода располагаются под углом $\approx 116,46^\circ$ относительно центрального [2]. Озон является абиогенным нестабильным соединением и в константных условиях в наибольших количествах содержится в составе стратосферных газов. Тем не менее, озон сконцентрирован и в нижних слоях атмосферы, в том числе и в тех, которые представлены в непосредственной близости от земной поверхности, составляя значи-

тельную часть окислителей в воздухе [3]. Несмотря на то, что озон обладает окислительными свойствами, исследовательский интерес к изучению его биологических свойств и эффектов прослеживается с конца XIX столетия, когда в 1896 году Никола Тесла запатентовал озоновый генератор. На сегодняшний день известно более ста нозологических категорий, с целью лечения которых предлагалась озонотерапия [4]. В число этих нозологий входят и злокачественные новообразования различных локализаций.

Процессы опухолевого роста тесно взаимосвязаны с состоянием гипоксии, в которой пребывает микроокружение малигнантного фокуса [5, 6], создавая предпосылки для ангиогенеза [7], изменения в экспрессии генов бластотрансформированными клетками [8, 9], активации специфических сигнальных каскадов [10], инициации эпителиально-

мезенхимального перехода [11—15], реорганизации и ремоделирования компонентов внеклеточного матрикса [16—18], нивелирования иммунной агрессии [19—21] и других адаптивных механизмов, необходимых для существования и роста опухоли, а также ее распространения [22]. Данные морфологических исследований позволяют говорить о вероятном существовании в опухоли порочного гипоксического круга [23, 24]. Его суть сводится к тому, что предшествующая гипоксия индуцирует экспрессию семейства транскрипционных гипоксией индуцированного фактора HIF [23, 24], которые в свою очередь влияют на экспрессию более 100 генов, благодаря чему активируются антиоксидантные системы, регулируется редокс-баланс, инициируется ангиогенез [25]. Тем не менее, морфологические особенности кровеносных сосудов в ходе неоангиогенеза часто сводятся к их структурно-функциональной дефективности, происходит реорганизация компонентов интерстициального матрикса. В ряде случаев васкулярная система опухоли мальформирована; некоторые сосуды заканчиваются слепо, часть из них не имеет оболочек из гладких миоцитов, отсутствует базальная мембрана [26]. Подобная несостоятельная структурная организация сосудистой сети опухоли сопровождается недостаточным уровнем снабжения опухолевых тканей кровью [27], вследствие чего степень гипоксии усиливается, замыкая порочный круг.

Помимо реализации специфических цитофизиологических механизмов и тканевых явлений, способствующих развитию опухоли, состояние гипоксии также препятствует терапевтическому эффекту ионизирующего излучения [28—31] и лекарственной терапии, создавая дополнительные сложности лечебно-диагностического характера [32—37]. Таким образом, парирование гипоксического состояния, а также вмешательство в редокс-статус малигнантного фокуса могут создать предпосылки для снижения его химиорезистентности и сделать более уязвимым к терапевтическим воздействиям. Несмотря на прооксидантные свойства озона и существующий дуализм в вопросах его применения, также

хорошо известны и положительные биологические эффекты, инициируемые этим соединением. Среди них — улучшение микроциркуляции, стимуляция репаративных процессов, увеличение оксигенации тканей [38] и снижение HIF-1 α [39, 40] (Таблица). В ряде экспериментальных работ на клеточных линиях, животных моделях, а также в ходе клинических исследований продемонстрированы антинеопластические свойства озона и способность к снижению химиорезистентности опухолей.

Механизм действия озона и биологические эффекты его применения

Биологические эффекты озона основаны на его реакциях с органическими соединениями: водорастворимыми и липофильными антиоксидантами, а также ненасыщенными жирными кислотами, в результате чего генерируются активные формы кислорода (АФК) и липоперекиси, которые обладают свойствами мессенджеров, взаимодействуя с различными клеточными и тканевыми структурами.

Считается, что ранние биологические эффекты реализуются за счет АФК, а поздние — за счет липоперекисей [41]. В условиях умеренного оксидативного стресса, опосредованного озонной экспозицией, инициируется экспрессия гена ядерного эритроидного фактора (Nuclear Factor Erythroid 2-like 2; NFE2L2), находящегося на длинном плече q второй аутосомы человека, цитогенетический локус 2q31.2. Ген NFE2L2 содержит 5 экзонов, кодируя белковый продукт NRF2 [42]. В результате посттранскрипционных преобразований синтезируются 14 сплайс-вариантов первичного транскрипта, 12 из которых являются белок-кодирующими, а остальные два — сохраняют неэкспонированным один из интронов и не транслируются [43]. В качестве консенсусной последовательности белкового продукта NRF2 была выбрана изоформа из 605 аминокислотных остатков с молекулярной массой ≈ 68 kDa [44]. Структурно-функциональная организация вторичной конформации белка сводится к наличию нескольких функциональных

доменов: NH₂-концевой гидрофильный домен, обладающий ДНК-связывающими свойствами; центральный домен с CNC-гомологией, консервативный у белков семейства NFE2; основной ДНК-связывающий домен и COOH-концевой домен с характерной вторичной укладкой по типу лейциновой молнии, состоящий из заряженных аминокислотных остатков и выполняющий функцию димеризации. Посредством ДНК-связывающих доменов NRF2 взаимодействует с регуляторными элементами генов, влияя на их экспрессию и реализацию генетической информации, а за счёт димеризирующего домена — образует молекулярные комплексы с некоторыми другими белками [45, 46]. В условиях клеточного стресса NRF2 перемещается в ядро, где накапливается, а затем формирует гетеродимерные комплексы с мелкими белками Maf (musculo aponeurotic fibrosarcoma proteins) [47]. Комплекс Maf-NRF2, выступая в роли транскрипционного фактора, связывается с промотрными областями цитопротективных генов. Нуклеотидные последовательности, известные как ARE (Antioxidant Response Element), являются сайтом связывания NRF2, за счет чего регулируется экспрессия более 200 генов [48, 49]. Молекулярное взаимодействие PMF1 (Polyamine-Modulated Factor-1) в области лейциновой молнии NRF2 приводит к формированию трансдействующего комплекса и его связыванию с цисрегуляторным элементом PRE (Polyamine Responsive Element) гена SSAT. Инициация транскрипции комплексом NRF2-PMF1 индуцирует гиперэкспрессию гена SSAT, ассоциированную с антинеопластической активностью полиаминов [50]. Взаимодействуя с альтернативным сплайс-вариантом δ -субъединицы эукариотического элонгирующего фактора трансляции 1 (eEF1B δ), NRF2 связывается с регуляторными элементами теплового шока (HSE — Heat Shock Element) в генах белков теплового шока и индуцирует их транскрипцию [51]. Таким образом, умеренный окислительный стресс, опосредованный озоновой экспозицией тканей, может создавать условия для цитопротективных реакций и нормализации редокс-статуса клеток, активируя

экспрессию супероксиддисмутазы, глутатион пероксидазы, глутатион S-трансферазы, каталазы, гемоксигеназы-1, НАДФН-хинон-оксидредуктазы, ферментов II фазы лекарственного метаболизма и других белков, влияющих на гомеостаз клетки, оксигенацию тканей, кинетику энзиматических реакций и процессы, связанные со злокачественной трансформацией [52, 53].

Экспериментальные модели озоновой экспозиции *in vitro*

Пионерские исследования 60-х годов, посвященные биологическим эффектам воздействия озона на культуры клеток с малигнантной трансформацией, пролили свет на цитотоксический характер его влияния, сопровождавшийся структурными нарушениями хромосомного аппарата. В 1962 году Fetner R.H. одним из первых исследовал влияние озона на бластотрансформированные клетки. Клеточная сублиния KB, которая представляет собой кератин-образующие клетки HeLa, инкубировалась в стандартных лабораторных условиях, а затем подвергалась обработке газовой смесью O₂/O₃ с содержанием озона 8 ppm (parts per million) на единицу объема кислорода в течение 5—10 минут [54]. Затем колонии реинкубировались в колхицин-содержащей среде в течение 24 часов и обрабатывались гипотоническим раствором и пропионовой кислотой. Благодаря проделанным манипуляциям клетки находились в метафазном состоянии перед изготовлением микропрепаратов [54]. В результате микрофотографирования препаратов были установлены хромосомные aberrации в виде хроматидных разрывов, которые отчетливо прослеживаются на микрофотографиях субметацентрической и метацентрической хромосом, представленных в публикации [54]. Повреждения генетического аппарата клеток представляли собой экспоненциальную функцию от озоновой экспозиции, согласуясь с концептуальными представлениями исследовательского коллектива, в соответствии с которыми альтернативные явления в хромосомах

зависят от концентрации свободных радикалов и их проникновения в ядро клетки [54]. Строго говоря, наблюдаемые эффекты воздействия озона носили дозозависимый характер [54]. Ранее Fetner R.H. показал бактерицидное действие озона на колонии *Escherichia coli* [55] и хромосомные aberrации в клетках корневой меристемы бобового растения *Vicia faba* [56]. В этих работах была также отмечена дозозависимая степень выраженности бактерицидного и мутагенного действия озона.

В 1980 году в журнале «Science» были опубликованы результаты экспериментальной работы, которые пролили свет на антинеопластические свойства озона [56]. В качестве модельной системы были использованы культуры клеток аденокарциномы легких, аденокарциномы молочной железы, карциносаркомы матки и карциномы эндометрия [56]. Культура легочных диплоидных фибробластов человека выступала в роли контрольной среды. Воздух, содержащий озон в количестве 0,3—0,8 ppm, подавался в камеру с инкубируемыми клетками при температуре 37 °C в течение 8 дней [56]. В результате экспериментальной работы был установлен достоверный ингибирующий дозозависимый эффект озона на рост всех бластотрансформированных целлюлярных культур. При насыщении среды озонированным воздухом 0,3—0,5 ppm наблюдалась 40—60 % редукция культурального роста [56]. Бластотрансформированные культуры, получившие озонную экспозицию уровня 0,8 ppm в нагнетаемом воздухе, демонстрировали тенденцию к уменьшению роста более чем на 90 % [56]. В то же время линия нормальных фибробластов оставалась интактной в условиях экспозиции озонем в дозе 0,3—0,5 ppm с сохранением канонической морфологической структуры клеток и скоростью роста, соответствующей константным условиям [56]. Тем не менее, доза 0,8 ppm оказывала ингибирующее воздействие на рост нормальной культуры фибробластов [56]. После 14 пассажей культивирования колонии нормальных фибробластов при экспозиции в дозе 0,5 ppm было установлено, что клетки претерпевают морфологические изменения в виде вакуолизации,

а также градуальное замедление их митотической активности [3]. Описанные эффекты авторы исследования связали с клеточным старением нормальных фибробластов [3].

В 1987 году в Германии были продемонстрированы радиосенсибилизирующие эффекты озона на 4 клеточных линиях гинекологических опухолей. Исследование проводилось на культурах недифференцированной неклассифицированной овариальной карциномы, двух солидных овариальных аденокарцином и эндометриальной карциномы. В качестве контрольной группы были использованы кожные фибробласты [57]. После инкубирования целлюлярные культуры обрабатывались озонем в концентрациях 0,03 ppm, 0,1 ppm и 0,3 ppm и облучались изотопами ^{226}Ra , ^{192}Ir и ^{60}Co в 100 единицах активности Rd. В результате воздействия комбинации $^{226}\text{Ra} + \text{O}_3$ на контрольную группу из кожных фибробластов или ее отдельного облучения радием не было зарегистрировано цитотоксического эффекта [57]. Напротив, облучение иридием и кобальтом сопровождалось угнетением пролиферативной активности клеток контрольной группы [57]. Предварительная экспозиция озонем культуры эндометриальной карциномы с последующим облучением радием сопровождалась цитостатическим эффектом, а через две недели колония лизировалась [57]. В культурах клеток овариальной карциномы минимальная доза озона 0,03 ppm оказывала цитостатическое воздействие, в то время как в дозах 0,1 и 0,3 ppm озон проявлял цитотоксические свойства [57]. Облучение радием колоний овариальной карциномы демонстрировало цитостатический эффект, в то время как комбинация облучения радием и озона в минимальной дозе 0,03 ppm оказывало цитотоксическое влияние [57]. В результате исследования были установлены радиосенсибилизирующие свойства озона и его цитотоксические свойства при изолированном применении [57].

В 1990 году коллектив авторов из Института иммунологии и экспериментальной хирургии в г. Виттене (ФРГ) вырастили клеточные культуры из человеческих опухолей молочной железы,

колоректального рака и глиом, которые были резистентны к 5-фторурацилу [58]. Выращенные линии клеток, а также линия стволовых клеток ADC-612/86 претерпели изолированное воздействие озоном в концентрациях 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ppm, а также его комбинацию с 5-фторурацилом в дозах 26 мкг/мл, 50 мкг/мл и 100 мкг/мл [58]. Таким образом, концепция, которая легла в основу этой серии экспериментов, заключалась в анализе эффектов воздействия озоном на химиорезистентность опухолевых культур [58]. Полученные данные свидетельствовали в пользу снижения резистентности к 5-фторурацилу в культурах рака молочной железы и колоректального рака, однако в случае с линией клеток глиомы подобный эффект не подтвердился [58]. После обработки культуральных сред озоном и 5-фторурацилом наблюдалось дозозависимое ингибирование роста колоний [58]. Зависимая от концентрации применяемых агентов степень ингибирования роста прослеживалась прямопропорциональным образом: чем в больших концентрациях озона и 5-фторурацила осуществлялась обработка сред, тем в большей степени угнеталась пролиферативная активность клеток [58].

В этом же году в Германии исследовалось влияние озона на культуру клеток из резецированной опухолевой ткани яичников [59]. Задача экспериментальной работы состояла в сравнении молекулярных эффектов кислородно-озоновой смеси на культуру опухолевых клеток и целлюлярную линию из нормальных яичников. В результате центрифугирования культуральных клеток были проанализированы биохимические показатели митохондриальной фракции и супернатанта. Установлены существенные изменения при экспозиции смесью O_2/O_3 опухолевых клеток в профилях детекции следующих молекул: снижение концентрации никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и увеличение концентрации 2,3-дифосфоглицерата в митохондриальной фракции; снижение концентрации лизолецитина в супернатанте [59]. Исследовательский коллектив связал снижение концентрации НАД в неопластической линии с так называемым эффектом Пастера. Его сущность

состоит в переключении утилизации глюкозы на аэробный путь в случае достаточной оксигенации клеток [59]. В то же время воздействие газовой смеси на культуру нормальных клеток не сопровождалось биохимическими изменениями. Таким образом, было установлено индуцирующее влияние кислородно-озоновой смеси на аэробный путь гликолиза в клетках с малигнантной трансформацией в связи с интенсификацией окислительного декарбоксилирования с участием НАД [59].

В 2007 году в *Journal of Cellular Physiology* были опубликованы результаты исследования, посвященного влиянию озона на клеточные линии человеческой нейробластомы SK-N-SH и SK-N-DZ [60]. В результате воздействия на клеточные среды оксигенированным и озонированным раствором воды наблюдалось ингибирование клеточного роста. В клетках SK-N-SH имели место нарушения клеточного цикла в постсинтетической (G2) фазе за счет изменения экспрессии циклин-зависимой киназы-1 (CDK1), циклина B1 и препятствий в их молекулярном взаимодействии [60]. В этих двух клеточных линиях отмечалось увеличение уровня белков Wee1 и CHK1. В клеточной линии SK-N-DZ апоптогенное влияние раствора было ассоциировано с активацией каспазы-3 и распадом комплекса Поли (АДФ-рибоза) полимеразы-1 (PARP) при участии проапоптогенного белка Bax. Комбинированное воздействие на линию SK-N-SH цисплатина, этопозиды и гемцитабина в сочетании с O_2/O_3 потенцировало эффект каждого из химиотерапевтических препаратов по сравнению с их изолированным применением [60]. Тем не менее, результаты обработки культур SK-N-DZ комбинацией химиотерапевтический препарат — O_2/O_3 не отличались улучшенными антинеопластическими эффектами от изолированного применения O_2/O_3 [60]. Таким образом, авторы исследования рассчитывают на потенцирование ингибирующего влияния на опухолевый рост за счет комбинирования химиотерапии с O_2/O_3 и их синергетических эффектах в отношении пролиферативной активности бластотрансформированных клеток [60].

В 2015 году на клеточной линии HeLa были продемонстрированы проапоптогенные свойства

озона за счет индукции синтеза фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), медиатора, оказывающего антитуморогенное влияние на некоторые опухоли [61, 62]. Широко известная культура клеток цервикальной карциномы HeLa инкубировалась во влажной среде при 37 °C и 5 % CO₂ до получения конфлюэнтного слоя культуры, после чего обрабатывалась трипсином и субкультивировалась [63]. Затем колонии обрабатывались газовой смесью различных концентраций озона, получаемых с помощью медицинского озонатора с возможностью контроля потока. Применяемые дозы озона соответствовали 10; 20; 30 и 40 мкг/мл [63]. После обработки озоном культуры возвращались в инкубатор, а эффекты озоновой экспозиции проверялись через разные интервалы времени: 0; 6; 18; 24; 30; 42 и 48 часов [63]. Методом иммуноферментного анализа было установлено, что после воздействия озона в клетках культур наблюдалось увеличение экспрессии TNF- α , запускавшего сигнальные пути апоптоза [63]. Концентрации TNF- α коррелировали с дозой озоновой экспозиции. Максимальная доза озона (40 мкг/мл) сопровождалась наиболее выраженным проапоптогенным влиянием [63].

В 2017 году появились данные, описывающие биологические эффекты озона на клеточную линию аденокарциномы толстой кишки человека HT29 [64]. Интерес исследовательской группы заключался в изучении возможного цитотоксического влияния озона на культуру аденокарциномы изолированно и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами 5-фторурацилом и цисплатином [64]. После 24-часового инкубирования культуры обрабатывались озоном (10—50 мкг/мл); цисплатином (5—1500 μ M) изолированно или в комбинации с озоном в дозах 10; 20; 30 и 50 мкг/мл; 5-фторурацилом (0,1—100 μ M) изолированно или в комбинации с озоном в дозах 10; 20; 30 и 50 мкг/мл, после чего клетки снова инкубировались в течение 24 часов [64]. В конечном счете были получены данные о цитотоксических свойствах озона в отношении клеток аденокарциномы и их сенсibilизации к 5-фторурацилу и цисплатину [64]. Комбинированное воздействие озоном и хи-

миотерапевтическим препаратом потенцировало цитотоксический эффект на 15—20 %, степень выраженности которого коррелировало с дозой применяемых агентов [64].

В 2020 году исследовательская группа из Италии получила данные о синергизме каннабидиола и смеси O₂/O₃ в отношении цитотоксического эффекта на клеточные линии аденокарциномы протока панкреатической железы PANC-1 и MiaPaCa-2 [65]. Преинкубация культур проводилась в нормоксических условиях в течение 24 часов, после чего чашки помещались в гипоксический инкубатор и обрабатывались смесью O₂/O₃ в течение 30 минут. Затем культуры возвращали в условия нормоксической инкубации (37 °C, 5 % CO₂ и влажностью 95 %) на 6 часов [65]. Цикл повторялся еще один раз для достижения двукратной экспозиции смесью газов, после чего среды инкубировались в стандартных условиях в течение 1—3 дней и в них добавляли каннабидиол, а также химиотерапевтические препараты гемцитабин или паклитаксел в различных дозах [65]. Было установлено, что изолированная обработка сред каннабидиолом или смесью O₂/O₃ значительно снижала жизнеспособность культуральных клеток и угнетала рост культуры [65]. В отношении комбинаций O₂/O₃ + гемцитабин + каннабидиол и O₂/O₃ + паклитаксел + каннабидиол были получены следующие сведения [65]. Как в линии PANC-1, так и в линии MiaPaCa-2 был достигнут значительный циторедуктивный эффект, который в наибольшей степени был выражен в последней [65]. Жизнеспособность клеток MiaPaCa-2 после обработки O₂/O₃ + гемцитабин (100 μ M) + каннабидиол (25 μ M) снизилась на \approx 95 % через 48 часов [65]. Авторы исследования заключили, что каннабидиол в сочетании с O₂/O₃ сенсibilизирует культуры к гемцитабину и паклитакселу [65].

В недавней экспериментальной работе, опубликованной в журнале “Annals of Translational Medicine” в 2021 году, было показано проапоптогенное влияние озона на линию клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека BEL7402 и SMMC7721 [66]. Клеточные культуры получали

озоновую экспозицию в дозах 5; 10; 15; 20; 30 и 40 мкг/мл, а затем инкубировались в течение 24; 36 и 48 часов, после чего цитотоксический эффект озона оценивался с использованием диагностической системы выявления живых клеток ССК-8, которая окрашивает жизнеспособные клеточные структуры в оранжевый цвет [66]. В результате была установлена редукция пролиферативной активности клеток от 50 до 80 %, зависящая от дозы. Значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) составило 4,867 мкг/мл [66]. С помощью набора красителей Акридина оранжевого/этидиум бромид (АО/ЕВ) был идентифицирован достоверный проапоптотический эффект озона на культуры, по сравнению с контрольной группой не получавшей экспозицию [66]. Методом проточной цитометрии был установлен факт остановки клеточного цикла в синтетической фазе митоза [66]. Микрокопирование препаратов, содержащих клетки, которые обрабатывались озоном, выявило их морфологические изменения, состоящие в изменениях формы клеток и ядра [66]. Озонированные клетки BEL7402 демонстрировали изменения в поляризации митохондриальных мембран и накапливали АФК [66]. Кроме того, методом вестерн-блоттинга были отмечены изменения протеома опухолевых клеток с увеличением экспрессии цитохрома С, каспазы-3, каспазы-9, p-JNK, диссоциированных комплексов поли(АДФ-рибоза)-полимераз и снижение синтеза BCL-2 [66].

В последние годы все больший исследовательский интерес к себе приковывают перспективы использования в терапевтических целях холодной плазмы (Non-thermal plasma, cold atmospheric plasma), технологии которой имеют высокий биомедицинский потенциал [67, 68]. Плазма представляет собой одно из четырех классических агрегатных состояний материи (наряду с жидким, твердым и газообразным) [69] и, по существу, является квазинейтральной ионизированной газообразной средой, которая содержит в себе заряженные частицы, в том числе ионы; свободные электроны; электронно-возбужденные атомы и молекулы,

включая озон; позитивно заряженные частицы, фотоны и другие [70, 71]. В череде экспериментальных работ на клеточных культурах был установлен высокий туморицидный потенциал холодной плазмы, который во многом обусловлен за счет присутствующего в ней озона и других АФК, а также азота [72]. Анализ эффектов обработки холодной плазмой клеточной линии цервикальной карциномы HeLa показал накопление АФК и азота в экстрацеллюлярном компоненте среды с последующей интернализацией этих высоко реакционноспособных агентов в цитоплазму и митохондрии, где они аккумулировались, индуцируя изменение поляризации митохондриальных мембран и активацию сигнальных каскадов апоптоза с-Jun NH₂-терминальной киназой (JNK) и p38 [72]. Воздействие гелиевой и воздушной плазм, а также изолированной озонной экспозиции на клеточную линию глиомы C6 оказывала цитотоксический эффект с явлениями дезинтеграции цитомембран и лизосом, а также интрацеллюлярной и интрамитохондриальной аккумуляции реактивных форм кислорода [73]. В культурах был идентифицирован маркер раннего апоптоза фосфатидилсерин и некритизированные клетки [73]. Получены данные об инициации апоптоза через сигнальный каскад ERK1/2/MAPK в клетках глиобластомы T98G при воздействии холодной плазмы [74]. Роль озона в контексте антинеопластического действия плазмы продемонстрирована Mokhtari и соавторами в 2018 году на клеточных линиях рака молочной железы SKBR3 и MCF7; рака поджелудочной железы ASPC-1; аденокарциномы легких A-549; остеосаркомы G-292 и карциномы толстой кишки SW742 [75]. Угнетающее воздействие плазмы на рост клеточных культур подтверждено на всех шести линиях. В основе ингибирующего эффекта лежало присутствие озона в среде [75]. Наиболее подверженными к действию плазмы оказались клетки SKBR3 и MCF7 (рак молочной железы), а наиболее резистентными — SW742 (карцинома толстой кишки). Выраженность ингибирующего эффекта на рост колонии зависела от времени экспозиции [75].

Еще одним свидетельством сенсibiliзирующих свойств озона к химиотерапевтическому агенту стало изучение комбинации доксорубицина и озона на клеточной линии MCF-7, фенотипически соответствующей клеткам опухоли молочной железы люминального А подтипа. В 2022 году Karagulle и соавторы продемонстрировали сенсibiliзирующее влияние озона к доксорубицину в качестве адьювантного агента в условиях последовательной коинкубации. Сначала культуры инкубировались в среде, насыщенной доксорубицином в течение суток в дозовом диапазоне (1—50 мкмоль/л) при температуре 37 °С с последующей инкубацией в среде, обогащенной озоном с концентрацией 30 мкг/мл [76]. В конечном счете был достоверно установлен факт увеличения цитотоксического эффекта комбинации доксорубицина с озоном в дозозависимой манере. Анализ жизнеспособности бластотрансформированных клеток методом МТТ-теста выявил ее снижение на 70 % по сравнению с контрольной группой при концентрации доксорубицина, соответствующей 50 мкмоль/л. Методом проточной цитометрии было установлено, что доксорубицин в комбинации с озоном оказывает более выраженное проапоптогенное воздействие на клетки MCF-7, по сравнению с инкубацией в условиях изолированного применения доксорубицина. Кроме того, иммуногистохимическими методами детектировалась экспрессия таких биомаркеров, как матриксная металлопротеиназа –2 и 9 (ММП), которым в последние годы вменяется прогностическая роль при раке молочной железы. Упомянутые ММП относятся к группе цинковых эндопептидаз, каталитическая функция которых связана с декомпозицией структур экстрацеллюлярного матрикса и базальных мембран, что вносит существенный вклад в метастазирование различных злокачественных опухолей, в том числе и рака молочной железы [76, 77].

В рамках экспериментальной работы Karagulle O.O. и коллег было продемонстрировано следующее: собственно доксорубицин не оказывал влияния на экспрессию опухолевыми клетками металлопротеиназ, в то время как сочетание

этого химиотерапевтического препарата с озоном в значительной степени способствовало снижению синтеза ММП-2 и ММП-9 [78]. Авторы работы, помимо всего прочего, изучили эффекты доксорубицина отдельно, а также его комбинацию с озоном на неопухолевую линию клеток L989, являющуюся дериватом мышечных фибробластов [78]. В результате были сделаны любопытные выводы, связанные с цитопротективными свойствами озона. Инкубация линии L989 в среде с доксорубицином индуцировала цитотоксический эффект последнего, в то время как комбинированная среда с озоном препятствовала снижению жизнеспособности клеток [78]. В этом же году были опубликованы результаты исследования Yildirim A.G. и коллег, посвященные изучению эффектов озонирования клеточной культуры MDA-MB-231, которая является разновидностью трижды негативного рака молочной железы. История линии MDA-MB-231 берет свое начало в 1973 году, когда у 51-летней больной, перенесшей радикальную мастэктомию в 1969 году, были выделены и культивированы клетки плеврального выпота [79, 80]. При этом пациентка получила курс полихимиотерапии по схеме циклофосфамид + адриамицин + аметоптерин за три недели до вмешательства в плевральную полость с дальнейшей культивацией вышеупомянутой линии [79, 80]. Характерной цитогенетической особенностью клеток MDA-MB-231 является анеуплоидия со средним количеством хромосом, стремящимся к триплоидному набору в диапазоне 60—70. В дальнейших исследованиях с развитием иммуногистохимических методов в патоморфологии было установлено, что культура MDA-MB-231 является разновидностью трижды негативного рака молочной железы [79, 80]. Yildirim A.G. и соавторы инкубировали вышеупомянутую линию в течение трех суток с ежедневной обработкой культур озонированным изотоническим раствором хлорида натрия тремя вариациями доз — 5, 10 и 20 мкг/мл в соответствии с исследуемыми группами [81]. При этом контрольная культура была интактной, в отношении которой не применялась обработка озонированным раствором [81]. Анализ полученных данных показал достоверное снижение жизнеспособности клеток

MDA-MB-231, пик которой зарегистрирован через 72 часа в группе с максимальной экспериментальной концентрацией 20 мкг/мл [81]. Коллектив авторов также изучил миграционные способности бластотрансформированных клеток методом «scratch assay», сущность которого заключается в оценке характера и динамики закрытия так называемой «искусственной раны» в монослое культуры [81]. Полученные сведения указывают на то, что тенденция к миграции опухолевых клеток снижается в результате озонирования, причем в наибольшей степени закрытие «раны» ингибируется в максимальной дозе озона (20 мкг/мл) [81].

Данные транскриптомики, полученные методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, показали, что озонная экспозиция инициирует экспрессию таких генов, как p53, CASP9 и CASP3. В тоже время ген BCL2, роль которого состоит в ингибировании апоптоза [81], демонстрирует снижение экспрессии, степень которой примерно одинакова во всем диапазоне применяемых концентраций озона [82].

В последние годы в контексте разработки эффективных подходов к лечению трижды негативного рака молочной железы значительная роль отводится наноструктурам [83]. Так, Song и соавторы представили релизинг-систему, основанную на озон-содержащих наночастицах, из которых высвобождение озона контролируется микроволнами [83]. Ключевыми результатами исследования стало обнаружение достоверных синергетических противоопухолевых свойств разработанной наносистемы-носителя озона с анти-PD-1 антителами в моделях трижды негативного рака молочной железы как *in vitro*, так и *in vivo* [83].

Zheng D. и коллеги провели исследования свойств липосомо-подобных наноструктур, содержащих озон, в ходе которых установили их многообещающий антинеопластический потенциал. В ходе изучения липосомальных наносистем был установлен их синергизм с ионизирующим излучением, заключающийся в индукции апоптоза в клетках с опухолевой трансформацией как *in vitro*, так и *in vivo* [84, 85]. Исследовательским коллективом было изучено биораспределение озон-содержащих наноструктур на клеточном уровне методом флюоресцентной микроскопии — в цитозоле

отчетливо визуализировались меченые частицы, что наглядно демонстрирует способность данных наночастиц к интернализации в культуральные клетки мышиной карциномы молочной железы (линия 4T1), человеческой метастатической протоковой карциномы молочной железы (линия BT549) и человеческой метастатической аденокарциномы из плеврального выпота (линия MDA-468) [84, 85]. Авторы отмечают сенсibilизацию культуральных клеток к ионизирующему излучению в результате применения озонсодержащих наноструктур, увеличение степени инфильтрации микроокружения опухолей иммунокомпетентными клетками, а также ингибирование роста первичных опухолей и метастатических фокусов на моделях *in vivo* [84, 85].

В декабре 2023 года в журнале «Tissue and Cell» была опубликована работа Karagülle A.G. и соавторов, в рамках которой осуществлялось изучение эффектов озонотерапии на клеточной линии BT-474, которые являются дериватами клеток рака молочной железы люминального В подтипа [86, 87]. Концептуальной основой исследования стало изучение возможности сенсibilизации озном трансформированных клеток к химиотерапевтическому агенту из группы антрациклиновых антибиотиков доксорубину. В качестве контрольной клеточной культуры авторы использовали линию L929, фенотипически представляющую собой фибробласты [86, 87]. Применяя комбинацию доксорубина с озном в различных дозах, Karagülle O.O. и коллеги сообщают об увеличении проапоптогенного влияния доксорубина в комбинации с озном на опухолевую линию BT-474, в то время как в культуре нормальных фибробластов увеличение апоптоза не отмечалось. Вышеуказанная комбинация терапевтических средств снижала жизнеспособность опухолевых клеток BT-474 и, напротив, увеличивала таковую в случае с линией L929 [86, 87]. Таким образом, авторы работы заключили, что комбинация доксорубина с озном увеличивает антипролиферативное и проапоптогенное влияние первого на опухолевые клетки, в то время как цитотоксичность доксорубина в отношении нормальных клеток нивелируется озном [86, 87].

Эффекты, оказываемые озоном

№ п/п	Эффекты	Описание (модель/воздействие)	Ссылка
1.	Прооксидантные свойства	Улучшение микроциркуляции, стимуляция репаративных процессов, увеличение оксигенации тканей, снижение HIF-1α	[38–40]
2.	Умеренный окислительный стресс	Развитие цитопротективных реакций и нормализации редокс-статуса клеток, через активацию экспрессии супероксиддисмутазы, глутатион пероксидазы, глутатион S-трансферазы, каталазы, гемоксигеназы-1, НАДФН-хинон-оксидредуктазы, ферментов II фазы лекарственного метаболизма и других белков, влияющих на гомеостаз клетки	[52, 53]
3.	Повреждение генетического аппарата	Модель: кератин-образующие клетки HeLa; Воздействие: газовой смесью O ₂ /O ₃ с содержанием озона 8 ppm	[54]
4.	Антинеопластические свойства	Модель: культура клеток аденокарциномы легких, аденокарциномы молочной железы, карциносаркомы матки и карциномы эндометрия; Воздействие: воздух, содержащий озон в количестве 0,3–0,8 ppm в течение 8 дней. Линия нормальных фибробластов оставалась интактной в условиях экспозиции озоном в дозе 0,3–0,5 ppm.	[56]
5.	Радиосенсибилизирующие эффекты	Модель: культура клеток недифференцированной неклассифицированной овариальной карциномы, двух солидных овариальных аденокарцином и эндометриальной карциномы; Воздействие: озон в концентрациях 0,03 ppm, 0,1 ppm и 0,3 ppm и облучались изотопами ²²⁶ Ra, ¹⁹² Ir и ⁶⁰ Co в 100 единицах активности Rd	[57]
6.	Цитостатический эффект	Модель: культура клеток овариальной карциномы, воздействие: озон 0,03 ppm	[57]
7.	Цитопротективные свойства	Проявляются за счет регуляции металлопротеиназ, снижение синтеза ММП-2 и ММП-9	[78]
8.	Цитотоксический эффект	Модель: культура клеток овариальной карциномы; воздействие: озон 0,1 и 0,3 ppm; Модель: клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека BEL7402 и SMMC7721. Воздействие: озон 5; 10; 15; 20; 30 и 40 мкг/мл, инкубация в течение 24; 36 и 48 часов; Модель: клетки клеточной линии MCF-7, фенотипически соответствующей клеткам опухоли молочной железы люминального А подтипа. Воздействие: инкубация в среде, насыщенной доксорубицином в течение суток в дозовом диапазоне (1–50 мкмоль/л) при температуре 37 °С с последующей инкубацией в среде, обогащенной озоном с концентрацией 30 мкг/мл.	[57, 66, 76]
9.	Проапоптогенные свойства	За счёт индукции синтеза фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), оказывающего антитуморогенное влияние на некоторые опухоли; Модель: культура клеток цервикальной карциномы HeLa; Воздействие: озон в концентрации 0; 20; 30 и 40 мкг/мл. Эффекты озоновой экспозиции проверялись через разные интервалы времени: 0; 6; 18; 24; 30; 42 и 48 часов. Максимальная доза озона (40 мкг/мл) сопровождалась наиболее выраженным проапоптогенным влиянием.	[61–63]
10.	Влияние на химиорезистентность	Модель: клетки опухолей молочной железы, колоректального рака и глиом, резистентные к 5-фторурацилу; Воздействие: озоном в концентрациях 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ppm, а также его комбинацию с 5-фторурацилом в дозах 26 мкг/мл, 50 мкг/мл и 100 мкг/мл. Снижение резистентности к 5-фторурацилу имеет дозозависимый эффект в культурах рака молочной железы и колоректального рака, в случае с линией клеток глиомы подобный эффект не подтвердился; выявлена сенсбилизация озоном к 5-фторурацилу и цисплатину.	[58–64]

Table

Ozone exposition effects			
№	Effects	Description (model/treatment)	References
1.	Pro-oxidant properties	Ozone improves microcirculation, stimulates reparative processes, increases tissue oxygenation and downregulates HIF-1α	[38–40]
2.	Mild oxidative stress	Ozone induces cytoprotective reactions and normalize the redox status of cells via upregulation of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione S transferase, catalase, heme oxygenase I, NADH: ubiquinone oxidoreductase, phase II drug metabolizing enzymes and other proteins responsible for cell homeostasis	[52, 53]
3.	DNA damage	Model: Keratin-positive HeLa cells Treatment: O ₂ /O ₃ gas mixture with 8 ppm dose of ozone	[54]
4.	Antineoplastic properties	Model: lung and breast adenocarcinoma lines; carcinosarcoma of uterus line; endometrial carcinoma line Treatment: ozone exposition in dose of 0.3–0.8 ppm	[56]
5.	Effects of ozone on radioresistant cell lines	Model: cell line of undifferentiated and unclassified ovarian carcinoma; 2 solid ovarian adenocarcinoma; endometrial carcinoma Treatment: ozone exposition in dose of 0.03, 0.1 and 0.3 ppm with irradiation by ²²⁶ Ra, ¹⁹² Ir and ⁶⁰ Co (100 Rd units)	[57]
6.	Cytostatic effect	Model: cell culture of ovarian carcinoma. Treatment: ozone exposure in dose of 0.03 ppm	[57]
7.	Cytoprotective properties	Metalloproteinase regulation; downregulation of MMP-2 and MMP-9	[78]
8.	Cytotoxic effect	Model: cell culture of ovarian carcinoma. Treatment: ozone exposure in dose of 0.1 and 0.3 ppm; Model: hepatocellular carcinoma cell lines BEL7402 and SMMC7721. Treatment: ozone exposure in dose of 5, 10, 15, 20, 30 and 40 µg/ml with further incubation within 24, 36 and 48 hours; Model: the MCF-7 line which derives from cells of breast cancer of luminal A subtype. Treatment: incubation with doxorubicin in different doses (10–50 µmol/L), accompanied by ozone in doze of 30 µg/ml.	[57, 66, 76]
9.	Proapoptotic effect	Ozone exhibits proapoptotic effect via TNF-α induction, which, in turn, shares antitumorigenic properties in several malignant tumors. Model: HeLa cell line (cervical carcinoma). Treatment: ozone exposure at different concentrations 0, 20, 30 and 40 µg/ml. The effects of exposure have been verified after 0, 16, 18, 24, 30, 42 and 48 hours of incubation. The most pronounced effect was observed in the case of maximal dose (40 µg/ml).	[61–63]
10.	Effects of ozone on chemoresistant cell lines	Model: 5-fluorouracil-resistant cells of breast cancer, colorectal cancer and gliomas. Treatment: ozone exposure in concentrations of 0.1, 0.2, 0.5 and 1.0 ppm alone and combined with 5-fluorouracil in dose of 26 µg/ml, 50 µg/ml and 100 µg/ml. Dose-dependent reduction of chemoresistance was observed in breast and colorectal cancer cell lines, whereas lack of reduction of chemoresistance was evidenced in glioma lines.	[58, 64]

Животные модели озоновой экспозиции

В начале 70-х годов стали появляться данные о радиосенсибилизирующих свойствах озона в отношении экспериментальных опухолей лабораторных

животных [88—91]. В 1975 году Hernuss P. и соавторы, основываясь на результатах собственных исследований на животных моделях, предложили озон в качестве адъювантного компонента радиоте-

рапии в онкогинекологии [92]. В 1976 Grundner H.G. и соавторы выполнили череду экспериментальных работ, в ходе которых исследовались эффекты озона в комбинации с радиотерапией при канцероматозе брюшины лабораторных мышей. В двух первых экспериментах не было отмечено потенцирующего влияния озона при внутривенном введении и перитонеальных инсуффляциях на ионизирующее излучение [93, 94]. Тем не менее, этот же коллектив авторов в своей третьей работе, опубликованной в том же году, описал ингибирующее действие озона на культуру асцитных клеток Эрлиха, которое было наиболее выраженным в комбинации с радиотерапией [95].

В 2008 году было продемонстрировано анти-неопластическое влияние кислородно-озоновой смеси на животной модели сквамозной карциномы головы и шеи. Ксенографтная модель новообразования была получена путем инокуляции суспензии высоко агрессивных опухолевых клеток VX2 в количестве $1\text{--}2 \times 10^7$ в дорсальную поверхность средней трети правого уха новозеландских белых кроликов [96]. Инициация формирования опухоли и ее рост наблюдался в течение 14 дней, когда средний размер сформировавшихся опухолей составил $6,082 \text{ мм}^3 \pm 515 \text{ мм}^3$ [96]. В исследовании принимали участие 42 животных, которые были разделены случайным образом на 3 группы. Животные из первой группы ($n=14$) получали терапию O_3/O_2 ; в отношении кроликов из второй группы ($n=14$) применялась оксигенотерапия; третья группа ($n=14$) стала контрольной в отсутствии газовых инсуффляций. Животным из первой и второй групп осуществлялись интраперитонеальные инсуффляции O_3/O_2 и O_2 соответственно [96]. В результате интраперитонеальных инсуффляций O_3/O_2 в первой группе наблюдалась 7/14 выживаемость и отмечалась полная регрессия опухоли у 6 животных в отсутствие регионарных и отдаленных метастазов. Во второй группе с интраперитонеальной инсуффляцией кислорода выживаемость составляла 3/13 [96]. Один кролик погиб накануне предстоявшей оксигенотерапии в силу неизвестных причин. В двух случаях из трех выживших животных процесс нахо-

дился в состоянии ремиссии [96]. В третьей группе выжило лишь одно животное, в случае с которым установлена спонтанная регрессия опухоли. Инсуффляция кислорода или кислородно-озоновой смеси не сопровождалась побочными реакциями и не отражалась на стандартных параметрах крови [96]. Кроме того, животные из первой группы после интраперитонеальных инсуффляций демонстрировали толерантность к реимплантации опухолевых клеток, однако иммуносупрессивная терапия комбинацией дексаметазона и циклоспорина А вновь делала возможной перевиваемость опухоли [96].

В этом же году в журнале «Ozone: Science & Engineering» вышла работа, в которой были опубликованы данные о влиянии озона на кинетику диссеминации опухолевых клеток на метастатической модели [97]. Лабораторным мышам осуществлялась инокуляция клеток асцитной опухоли Эрлиха и клеток саркомы 37 в ретробульбарное кровеносное сплетение. После имплантации опухолевых клеток животным проводилась озонотерапия (1 мл) путем ректальных аппликаций в разных дозах O_3 : 9, 26 и 42 мг/л в течение 12 сеансов. Было установлено, что степень гематогенной диссеминации опухоли на фоне озонотерапии снижалась дозозависимым образом, по сравнению с контрольной группой, в отношении которой лечение не проводилось [97]. В случае с дозой 9 мг/л отмечалось снижение степени диссеминации в 1,75 раза; доза 26 мг/л и 42 мг/л демонстрировали ее снижение в 2,3 и 7 раз соответственно [97]. В другом эксперименте озонотерапия предшествовала инокуляции мышам клеток легочной карциномы Льюиса. На протяжении 15 дней животным осуществлялось интраперитонеальное введение озона в дозах 4; 11; 20 и 35 мг/л в объеме 80 мл/кг [97]. Через 24 часа с момента последней инъекции мышам подкожно вводился 1 миллион клеток легочной карциномы Льюиса, после чего производилась оценка динамики развития опухоли. Наилучшие результаты озонотерапии отмечены в минимальной дозе, соответствовавшей 4 мг/мл, при которой через 23 дня наблюдался наименьший объем опухоли $\approx 2300 \text{ мм}^3$, по сравнению с 11 мг/мл ($\approx 3000 \text{ мм}^3$), 20 мг/мл (4500 мм^3),

35 мг/мл ($\approx 3000 \text{ мм}^3$) и контрольной группой $\approx (6000 \text{ мм}^3)$ [97]. Экспериментальная серия предвзяла III фазу контролируемого рандомизированного клинического исследования на пациентах с раком предстательной железы, в рамках которого больным, проходившим радиотерапию ^{60}Co , также производились ректальные инсуффляции озона. Применение озона способствовало снижению побочных эффектов и уровня PSA в крови [97].

В 2014 году в журнале «Clinical Cancer Research» были опубликованы результаты исследования, подтверждающие антинеопластический эффект интраперитонеального введения кислородно-озоновой смеси в ксенографтной модели сквамозной карциномы головы и шеи, описанный Schulz и соавторами в 2008 году [98—100]. Индукция новообразования осуществлялась введением суспензии папилломавирус-ассоциированных VX2 клеток в уши новозеландских белых кроликов. В группе животных, которым вводилась кислородно-озоновая смесь, наблюдались изменения в кинетике опухолевого роста в сторону уменьшения объема и регрессии. После инокуляции малигнанных клеток пиковый объем новообразования приходился на 13 ± 2 день, составляя $\approx 2500 \text{ мм}^3$ [98—100]. Интраперитонеальная озонотерапия редуцировала рост опухоли, снижала ее объем до $\approx 500 \text{ мм}^3$ и препятствовала метастазированию. В группе животных, которым вводился озон, наблюдалось увеличение лейкоцитов в крови, а также увеличение степени инфильтрации опухоли CD3⁺ Т-лимфоцитами. Известно, что инфильтрация опухоли CD3⁺ и CD8⁺ клетками носит положительный прогностический характер и отражает противоопухолевый иммунный статус [98—100]. В рамках исследования был выполнен анализ экспрессии 84 генов, отражающих адаптивные изменения в микроокружении опухоли, кинетику воспалительных реакций и регуляцию различных звеньев иммунной системы [101].

В 2015 году Kızıltan H.S. и соавторы продемонстрировали эффективность комбинированной радио- и озонотерапии на экспериментальной модели канцероматоза брюшины. Швейцарским мышам-альбиносам ($n = 60$) произвели интрапери-

тонеальную инокуляцию 1.5×10^6 клеток асцитной карциномы Эрлиха [102]. Животные были разделены на 6 групп. Мышам из первой и второй групп выполнялись интраперитонеальные аппликации 1 мл кислородно-озоновой смесью (95 % O₂ и 5 % O₃) в течение 10 дней в дозе 20 и 40 мг/л соответственно. В отношении третьей группы осуществлялась радиотерапия ^{60}Co с фракционированием 200 сГр в день в течение 5 суток. Животным из четвертой и пятой групп проводилась радиотерапия в таком же режиме, а также озонотерапия методом интраперитонеальных аппликаций 1 мл в течение 10 дней в дозе 20 и 40 мг/л соответственно [102]. Шестая группа получала интраперитонеальную инокуляцию 0,9 % физиологического раствора в течение 10 дней [102]. Наилучшую выживаемость продемонстрировали мыши из пятой группы, получавшие комбинированную терапию ионизирующим излучением и озоном в максимальной дозе (40 мг/л) [102]. Выживаемость в течение 16 дней составила 80 %, в то время как в контрольной группе живых особей не осталось. В группах 1 (озон 20 мг/л) и 2 (озон 40 мг/л) выживаемость на 16 сутки составила 20 и 50 % соответственно, а в группе 3 с радиотерапией — 70 % [102]. Таким образом, комбинированная радиотерапия с озоном в высокой дозе продемонстрировала наилучший показатель выживаемости [102]. Было установлено, что изолированная озонотерапия или применение озона в сочетании с ионизирующим излучением оказывает редуцирующее воздействие на выраженность отека и обладает антинеопластическими свойствами [102].

В другом исследовании были показаны эффекты озонотерапии при внутриопухолевом введении озонированной воды. В качестве модельной системы использовалась инбредная линия лабораторных мышей самок BALB/c, которым были перевиты клетки карциномы прямой кишки RCB2657 (1×10^6) в дорсальную поверхность тела подкожно [103]. Позитивная индукция опухоли и достижение ей линейных размеров 7—10 мм являлись критерием отбора особей для экспериментальной работы. Животные были разделены на шесть групп:

1) интратуморальное введение озонированной воды с дозой озона 20,8 ммоль/л; 2) интратуморальное введение озонированной воды с дозой озона 41,6 ммоль/л; 3) интратуморальное введение озонированной воды с дозой озона 104 ммоль/л; 4) интратуморальное введение озонированной воды с дозой озона 208 ммоль/л; 5) группа животных, в отношении которых лечение не проводилось; 6) интратуморальное введение стерильной дистиллированной воды [103].

Было установлено, что внутриопухолевое введение озонированной воды оказывает селективный некрозогенный эффект в отношении тканей с опухолевой трансформацией в отсутствие альтеррирующего воздействия на интактные ткани [103]. Озонированная вода препятствовала росту опухоли и индуцировала возникновение некротических фокусов. По мнению коллектива авторов, реализация биологических эффектов озонированной воды связана с генерацией АФК [103]. В 2018 году стали известны результаты исследования комбинированной радио- и озонотерапии, которая проводилась на животной модели с нитрохиолиновой индукцией злокачественного новообразования языка. Оксид нитрохиолина (4NQO) широко известен как мутагенный агент, способный инициировать канцерогенез, и часто применяющийся в животных моделях рака языка [104, 105]. В данном случае индукция канцерогенеза была основана на добавлении 4NQO в питьевую воду крыс. Самки крыс в количестве 36 штук были разделены на 5 групп [106]. Первая группа включала в себя крыс с раком языка, в отношении которых не осуществлялось терапевтических мероприятий [106]. Вторая группа состояла из особей, в отношении которых проводилась радиотерапия (^{60}Co , фракционирование 500 сГр в день в течение 4 дней). Третья группа была представлена животными, которые получили комбинированное лечение озоном (кислородно-озоновая смесь: 95 % O_2 , 5 % O_3 , 1 мл) и ионизирующим излучением (^{60}Co , фракционирование 500 сГр в день в течение 4 дней), крысы из четвертой — лишь озонотерапию (кислородно-озоновая смесь: 95 % O_2 , 5 % O_3 , 1 мл) [106]. Пятая группа (контрольная) состояла из здоро-

вых особей, которым была произведена ректальная инъекция 5 мл физиологического раствора. Результатом исследования стало очевидное преимущество комбинации радиотерапии и озона [106]. Группа животных, в отношении которых осуществлялось комбинированное лечение, продемонстрировала более длительную выживаемость и менее выраженную степень гистопатологических изменений в опухоли языка [106].

Клинические исследования озонотерапии

Одно из первых клинических исследований, посвященных биологическим эффектам озонотерапии, в лечении злокачественных новообразований было выполнено в 2004 году в Испании [107, 108]. Концептуальная основа работы заключалась в коррекции гипоксических явлений в микроокружении опухоли и увеличении степени ее оксигенации. Известно, что гипоксическое состояние бластотрансформированных клеток является одной из ведущих причин резистентности опухоли к ионизирующему излучению и химиотерапии [109—111]. Таким образом, исходя из гипотетической возможности нормализовать парциальное напряжение кислорода в микроокружении опухоли, Clavo В. и соавторы изучали возможности аутогемотрансфузии озонированной крови для реализации этой задачи [112]. Исследование проводилось на группе больных ($n=18$) с опухолями головы и шеи ($n=14$); онкогинекологической нозологией ($n=2$) и метастазами в костные структуры грудной клетки ($n=2$), которым осуществляли забор 200 мл венозной крови. Затем кровь смешивалась с 200 мл кислородно-озоновой смеси и трансфузировалась больным. Аутогемотрансфузия крови, обработанной газовой смесью, повторялась 3 раза [112]. Парциальное напряжение кислорода в опухоли регистрировалось путем размещения электродов pO_2 -гистографа внутрь. Результатом исследовательской работы стало увеличение парциального давления кислорода в опухолях с низкой степенью оксигенации. Тем не менее, в отношении новообразований, в которых значения парциального давления кислорода составляли выше среднего показателя,

наблюдался противоположный эффект, связанный со снижением pO_2 [112]. В качестве биохимических механизмов, объясняющих оксигенирующий потенциал озона, авторы исследования предлагают так называемый эффект Бора, сопровождающийся смещением кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и высвобождением кислорода в тканях [112]. Несколькими месяцами позднее Clavo B. и соавторами были опубликованы данные о применении озона в качестве адъювантной терапии в лечении опухолей головы и шеи [113]. В течение трех лет авторы проводили компаративный анализ лечения 19 пациентов с нерезектабельными опухолями головы и шеи (стадия IV), которые были разделены на 2 группы: 1) больные, средний возраст которых составлял 54 года, с низкой степенью вовлеченности в процесс лимфатических узлов (8%), проходивших курсы химиорадиотерапии; 2) больные, средний возраст которых составлял 64 года, с большей степенью вовлеченности лимфатических узлов, худшим прогнозом, в отношении которых проводилась радиотерапия и озонотерапия аутогемотрансфузионно или методом ректальных инсуффляций [113]. Было установлено, что в группе больных с озонотерапией наблюдалось увеличение общей медианы выживаемости, которая составляла 8 месяцев по сравнению с первой группой (6 месяцев) [113].

В 2007 году была показана эффективность озонотерапии в лечении бисфосфонат-ассоциированного остеонекроза челюсти у больных со множественной миеломой. Отмена бисфосфонатов и 15-дневный курс лечения, включавший в себя антибиотикотерапию амоксициллином с клавулановой кислотой и метронидазолом в сочетании с аппликативной озонотерапией, улучшали результаты хирургического лечения [114].

В 2008 году Menéndez S. и соавторы в рамках III фазы контролируемого рандомизированного клинического исследования провели анализ эффективности радиотерапии интракапсулярной аденокарциномы простаты. Больные были разделены на 2 группы: 1) радиотерапия ^{60}Co ($n = 35$); 2) радиотерапия ^{60}Co + ректальные инсуффляции озона ($n = 35$). Авторы отметили меньшее количество побочных эффек-

тов радиотерапии в виде радиодерматита, цистита и проктита, а также снижение уровня PSA в крови во второй группе пациентов с озонотерапией [97].

В 2012 году коллективом авторов из Италии были опубликованы данные в журнале «European Journal of Integrative Medicine» о применении озонотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого [115]. Больные ($n=40$) были разделены на две группы. В отношении пациентов из первой группы ($n=20$) осуществлялась аутогемотерапия озонированной кровью с содержанием озона 30 мкг/мл^{-1} раз в неделю в течение 12 недель; подкожные инъекции 1 мл фитопрепарата омелы белой (*Viscum album*) трижды в неделю на протяжении 12 недель; химиотерапевтическое лечение согласно итальянским рекомендациям [115]. Вторая группа пациентов была контрольной ($n=20$) и получала химиотерапевтическое лечение. Через 12 недель в первой группе наблюдалось улучшение качества жизни и снижение маркеров оксидативного стресса в крови [115].

В недавней работе Megele R. и соавторы приводят серию клинических случаев применения интратуморальной терапии O_2/O_3 в лечении больных глиобластомой, отмечая увеличение выживаемости больных [116].

Выводы

На многочисленных культурах опухолевых клеток, являющихся дериватами эпителиальных и мезенхимальных опухолей, глиом, неоплазмы смешанного гистогенеза (карциносаркома эндометрия), животных моделях (*Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Oryctolagus cuniculus*), а также в ходе клинических исследований (больные с опухолями головы и шеи, онкогинекологической нозологией, метастазами в костные структуры грудной клетки, множественной миеломой, раком простаты, немелкоклеточным раком легкого и глиобластомой) установлены положительные биологические эффекты озонотерапии, связанные с возможностью озона оказывать цитотоксическое и цитостатическое влияние на опухоли различного гистогенеза и локализаций,

а также сенсibiliзировать бластотрансформированные клетки к ионизирующему излучению и химиотерапевтическим агентам. Важным выводом по итогам обзора мировой литературы в контексте клинических исследований озонотерапии злокачественных новообразований является отсутствие значимых ограничений по использованию метода в виде токсичности и наличия побочных эффектов.

Библиографический список/References

- Larrañaga MD, Lewis RJ, Sr and Lewis, RA. *Hawley's Condensed Chemical Dictionary, Sixteenth Edition*. John Wiley & Sons, Inc. New Jersey. 2016. 1547 p. doi:10.1002/9781119312468.ch1
- Tanaka T, Morino Y. Coriolis interaction and anharmonic potential function of ozone from the microwave spectra in the excited vibrational states. *Journal of Molecular Spectroscopy*. 1970;33(3):538—551. doi:10.1016/0022-2852(70)90148-7.
- Sweet F, Kao MS, Lee SC, Hagar WL, Sweet WE. Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells. *Science*. 1980;209(4459):931—933. doi:10.1126/science.7403859
- Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011;2(1):66—70. doi:10.4103/0976-9668.82319
- Emami Nejad A, Najafgholian S, Rostami A, Sistani A, Shojaeifar S, Esparvarinha M, Nedaeinia R, Haghjooy Javanmard S, Taherian M, Ahmadlou M, Salehi R, Sadeghi B, Manian M. The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):62.
- Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist*. 2004;9(5):4—9. doi:10.1634/theoncologist.9-90005-4
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*. 2005;438(7070):932—936. doi:10.1038/nature04478
- Wigerup C, Pählman S, Bexell D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer. *Pharmacol Ther*. 2016;164:152—169. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.04.009
- Nakayama K, Kataoka N. Regulation of Gene Expression under Hypoxic Conditions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3278. doi:10.3390/ijms20133278
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE*. 2007;2007(407): cm8.
- Kaneko T, Dehari H, Sasaki T, Igarashi T, Ogi K, Okamoto JY, Kawata M, Kobayashi JI, Miyazaki A, Nakamori K, Hiratsuka H. Hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition is regulated by phosphorylation of GSK3- β via PI3 K/Akt signaling in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2016;122(6):719—730. doi: 10.1016/j.oooo.2016.06.008.
- Joseph JP, Harishankar MK, Pillai AA, Devi A. Hypoxia induced EMT: A review on the mechanism of tumor progression and metastasis in OSCC. *Oral Oncol*. 2018;80:23—32. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.03.004
- Nurwidya F, Takahashi F, Kobayashi I, Murakami A, Kato M, Minakata K, Nara T, Hashimoto M, Yagishita S, Baskoro H, Hidayat M, Shimada N, Takahashi K. Treatment with insulin-like growth factor 1 receptor inhibitor reverses hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;455(3—4):332—338. doi:10.1016/j.bbrc.2014.11.014
- Tam SY, Wu VWC, Law HKW. Hypoxia-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancers: HIF-1 α and Beyond. *Front Oncol*. 2020;10:486.
- Joseph JP, Harishankar MK, Pillai AA, Devi A. Hypoxia induced EMT: A review on the mechanism of tumor progression and metastasis in OSCC. *Oral Oncology*. 2018;80:23—32. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.03.004
- Gilkes DM, Bajpai S, Chaturvedi P, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts [retracted in: *J Biol Chem*. 2023;299(9):105144. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105144]. *J Biol Chem*. 2013;288(15):10819—10829. doi:10.1074/jbc.M112.442939
- Gilkes DM, Bajpai S, Wong CC, Chaturvedi P, Hubbi ME, Wirtz D, Semenza GL. Procollagen lysyl hydroxylase 2 is essential for hypoxia-induced breast cancer metastasis. *Mol Cancer Res*. 2013;11(5):456—466. doi:10.1158/1541-7786.MCR-12-0629
- Sada M, Ohuchida K, Horioka K, Okumura T, Moriyama T, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Mizumoto K, Oda Y, Nakamura M. Hypoxic stellate cells of pancreatic cancer stroma regulate extracellular matrix fiber organization and cancer cell motility. *Cancer Lett*. 2016;372(2):210—218. doi:10.1016/j.canlet.2016.01.016
- Eckert AW, Wickenhauser C, Salins PC, Kappler M, Bukur J, Seliger B. Clinical relevance of the tumor microenvironment and immune escape of oral squamous cell carcinoma. *J Transl Med*. 2016;14:85. doi:10.1186/s12967-016-0828-6
- Vito A, El-Sayes N, Mossman K. Hypoxia-Driven Immune Escape in the Tumor Microenvironment. *Cells*. 2020;9(4):992. doi:10.3390/cells9040992
- Noman MZ, Hasmim M, Messai Y, Terry S, Kieda C, Janji B, Chouaib S. Hypoxia: a key player in antitumor immune response. A Review in the Theme: Cellular Responses to Hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;309(9): C569—C579. doi:10.1152/ajpcell.00207.2015
- Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)*. 2015;3:83—92. doi:10.2147/HP.S93413
- Dengler VL, Galbraith M, Espinosa JM. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2014;49(1):1—15. doi:10.3109/10409238.2013.838205
- Yasuda H. Solid tumor physiology and hypoxia-induced chemo/radio-resistance: novel strategy for cancer therapy: nitric oxide donor as a therapeutic enhancer. *Nitric Oxide*. 2008;19(2):205—216. doi:10.1016/j.niox.2008.04.026
- Samanta D, Prabhakar NR, Semenza GL. Systems biology of oxygen homeostasis. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2017;9(4):10.1002/wsbm.1382. doi:10.1002/wsbm.1382
- Wang H, Jiang H, Van De Gucht M, De Ridder M. Hypoxic Radioresistance: Can ROS Be the Key to Overcome It? *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):112.

27. Begg K, Tavassoli M. Inside the hypoxic tumour: reprogramming of the DDR and radioresistance. *Cell Death Discov.* 2020;6:77. doi:10.1038/s41420-020-00311-0.
28. De Ridder M, Verellen D, Verovski V, Storme G. Hypoxic tumor cell radiosensitization through nitric oxide. *Nitric Oxide.* 2008;19(2):164—169. doi:10.1016/j.niox.2008.04.015
29. Kabakov AE, Yakimova AO. Hypoxia-Induced Cancer Cell Responses Driving Radioresistance of Hypoxic Tumors: Approaches to Targeting and Radiosensitizing. *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1102. doi:10.3390/cancers13051102
30. Horsman MR, Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. *J Radiat Res.* 2016;57. doi:10.1093/jrr/rw007
31. Clarke RH, Moosa S, Anzivino M, Sistani A, Shojaeifar S, Esparvarinha M, Nedaenia R, Haghjooy Javanmard S, Taherian M, Ahmadlou M, Salehi R, Sadeghi B, Manian M. Sustained radiosensitization of hypoxic glioma cells after oxygen pretreatment in an animal model of glioblastoma and *in vitro* models of tumor hypoxia. *PLoS One.* 2014;9(10): e111199. doi:10.1371/journal.pone.0111199
32. Cosse JP, Michiels C. Tumour hypoxia affects the responsiveness of cancer cells to chemotherapy and promotes cancer progression. *Anticancer Agents Med Chem.* 2008;8(7):790—797. doi:10.2174/187152008785914798
33. Shannon AM, Bouchier-Hayes DJ, Condron CM, Toomey D. Tumour hypoxia, chemotherapeutic resistance and hypoxia-related therapies. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(4):297—307. doi:10.1016/s0305-7372(03)00003-3
34. Rohwer N, Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways. *Drug Resist Updat.* 2011;14(3):191—201. doi:10.1016/j.drug.2011.03.001.
35. Doktorova H, Hrabeta J, Khalil MA, Eckschlagler T. Hypoxia-induced chemoresistance in cancer cells: The role of not only HIF-1. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(2):166—177. doi:10.5507/bp.2015.025
36. Song X, Liu X, Chi W, Liu Y, Wei L, Wang X, Yu J. Hypoxia-induced resistance to cisplatin and doxorubicin in non-small cell lung cancer is inhibited by silencing of HIF-1 α gene. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;58(6):776—784. doi:10.1007/s00280-006-0224-7
37. Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, Shu Y. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer.* 2019;18(1):157. doi:10.1186/s12943-019-1089-9
38. Luongo M, Brigida AL, Mascolo L, Gaudino G. Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development. *Anticancer Res.* 2017;37(2):425—435. doi:10.21873/anticancer.11334
39. Güçlü A, Erken HA, Erken G, Dodurga Y, Yay A, Özçoban Ö, Şimşek H, Akçılar A, Koçak FE. The effects of ozone therapy on caspase pathways, TNF- α , and HIF-1 α in diabetic nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(3):441—450. doi:10.1007/s11255-015-1169-8
40. Sağlam E, Alınca SB, Celik TZ, Hacısalihoglu UP, Dogan MA. Evaluation of the effect of topical and systemic ozone application in periodontitis: an experimental study in rats. *J Appl Oral Sci.* 2019;28: e20190140. doi:10.1590/1678-7757-2019-0140
41. Bocci V. Oxygen-Ozone Therapy. *A Critical Evaluation. (Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publisher).* 2002. 314 p.
42. Moi P, Chan K, Asunis I, Cao A, Kan YW. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(21):9926—9930. doi:10.1073/pnas.91.21.9926
43. Howe KL, Achuthan P, Allen J. Ensembl 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1): D884-D891. doi:10.1093/nar/gkaa942
44. UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1): D480-D489. doi:10.1093/nar/gkaa1100
45. Amberger J, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Database issue): D793-D796. doi:10.1093/nar/gkn665
46. Chan JY, Cheung MC, Moi P, Chan K, Kan YW. Chromosomal localization of the human NF-E2 family of bZIP transcription factors by fluorescence *in situ* hybridization. *Hum Genet.* 1995;95(3):265—269. doi:10.1007/BF00225191
47. Huppke P, Weissbach S, Church JA, Schnur R, Krusen M, Dreha-Kulaczewski S, Kühn-Velten WN, Wolf A, Huppke B, Millan F, Begtrup A, Almusafri F, Thiele H, Altmüller J, Nürnberg P, Müller M, Gärtner J. Activating *de novo* mutations in NFE2L2 encoding NRF2 cause a multisystem disorder. *Nat Commun.* 2017;8(1):818. doi:10.1038/s41467-017-00932-7
48. Vomhof-Dekrey EE, Picklo MJ Sr. The Nrf2-antioxidant response element pathway: a target for regulating energy metabolism. *J Nutr Biochem.* 2012;23(10):1201—1206. doi:10.1016/j.jnutbio.2012.03.005
49. Kobayashi M, Yamamoto M. Nrf2-Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species. *Adv Enzyme Regul.* 2006; 46:113—140. doi:10.1016/j.advenzreg.2006.01.007.
50. Wang Y, Devereux W, Stewart TM, Casero RA Jr. Cloning and characterization of human polyamine-modulated factor-1, a transcriptional cofactor that regulates the transcription of the spermidine/spermine N(1)-acetyltransferase gene. *J Biol Chem.* 1999;274(31):22095—22101. doi:10.1074/jbc.274.31.22095
51. Kaitsuka T, Tomizawa K, Matsushita M. Transformation of eEF1B δ into heat-shock response transcription factor by alternative splicing. *EMBO Rep.* 2011;12(7):673—681. doi:10.1038/embor.2011.82
52. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res.* 2017;7(3):212—219. doi:10.4103/2045-9912.215752
53. Inal M, Dokumacioglu A, Özcelik E, Ucar O. The effects of ozone therapy and coenzyme Q10 combination on oxidative stress markers in healthy subjects. *Ir J Med Sci.* 2011;180(3):703—707. doi:10.1007/s11845-011-0675-7
54. Fetner RH. Ozone-induced chromosome breakage in human cell cultures. *Nature.* 1962;194:793—794. doi:10.1038/194793a0
55. Fetner RH, Ingols RS. A comparison of the bactericidal activity of ozone and chlorine against *Escherichia coli* at 1 degree. *J Gen Microbiol.* 1956;15(2):381—385. doi:10.1099/00221287-15-2-381.
56. Fetner RH. Chromosome Breakage in *Vicia faba* by Ozone. *Nature* 1958;181:504—505. doi.org:10.1038/181504a0
57. Karlic H, Kucera H, Metka M, Schönbauer M, Söregi G. Effect of ozone and ionizing radiation on an *in vitro* model — a pilot study of 4 gynecologic tumors. *Strahlenther Onkol.* 1987;163(1):37—42.

- (In German). [Karlic H, Kucera H, Metka M, Schönbauer M, Söregi G. Zur Wirkung von Ozon und ionisierender Strahlung am In-vitro-Modelleine Pilotstudie an vier gynäkologischen Tumoren *Strahlenther Onkol*. 1987;163(1):37—42.]
58. Zänker KS, Krocze R. *In vitro* synergistic activity of 5-fluorouracil with low-dose ozone against a chemoresistant tumor cell line and fresh human tumor cells. *Chemotherapy*. 1990;36(2):147—154. doi:10.1159/000238761
59. Washüttl J, Viebahn R, Steiner I. The influence of ozone on tumor tissue in comparison with healthy tissue. *Ozone Sci Engl*. 1990; 12:65—72.
60. Cannizzaro A, Verga Falzacappa CV, Martinelli M, Misiti S, Brunetti E, Bucci B. O(2/3) exposure inhibits cell progression affecting cyclin B1/cdk1 activity in SK-N-SH while induces apoptosis in SK-N-DZ neuroblastoma cells. *J Cell Physiol*. 2007;213(1):115—125. doi:10.1002/jcp.21097
61. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001;104(4):487—501. doi:10.1016/s0092-8674(01)00237-9
62. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119(3):651—665. doi:10.1182/blood-2011-04-325225
63. Mary VM, Lahijani HA, Khan FA. Ozone Induced Cell Death in HeLa cell Culture Mediated through Stimulation of TNF- Alpha. *MOJ Immunol* 2015;2(4): 00051. DOI: 10.15406/moji.2015.02.00051
64. Simonetti V, Quagliariello V, Giustetto P, Franzini M, Iaffaioli RV. Association of Ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in Regulation of Human Colon Cancer Cell Viability: *In Vitro* Anti-Inflammatory Properties of Ozone in Colon Cancer Cells Exposed to Lipopolysaccharides. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:7414083. doi:10.1155/2017/7414083
65. Luongo M, Marinelli O, Zeppa L, Aguzzi C, Morelli MB, Amantini C, Frassinetti A, di Costanzo M, Fanelli A, Santoni G, Nabissi M. Cannabidiol and Oxygen-Ozone Combination Induce Cytotoxicity in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Lines. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2774. doi:10.3390/cancers12102774
66. Tang S, Xu B, Li J, Zhong M, Hong Z, Zhao W, Zeng T, He X. Ozone induces BEL7402 cell apoptosis by increasing reactive oxygen species production and activating JNK. *Ann Transl Med*. 2021;9(15):1257. doi:10.21037/atm-21-3233
67. Adachi T. Molecular Mechanisms Underlying Cellular Responses to the Loading of Non-thermal Atmospheric Pressure Plasma-activated Solutions *Yakugaku Zasshi*. 2021;141(10):1185—1194. doi: 10.1248/yakushi.21-00134
68. Arjunan KP, Sharma VK, Ptasinska S. Effects of Atmospheric Pressure Plasmas on Isolated and Cellular DNA — A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16(2):2971—3016. <https://doi.org/10.3390/ijms16022971>
69. Tanaka H, Hori M. Medical applications of non-thermal atmospheric pressure plasma. *J Clin Biochem Nutr*. 2017;60(1):29—32. doi:10.3164/jcfn.16-67
70. Yousfi M, Merbahi N, Pathak A, Eichwald O. Low-temperature plasmas at atmospheric pressure: toward new pharmaceutical treatments in medicine. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014;28(2):123—135. doi:10.1111/fcp.12018
71. Kaushik NK, Kaushik N, Linh NN, Ghimire B, Pengkit A, Sornsakdanuphap J, Lee SJ, Choi EH. Plasma and Nanomaterials: Fabrication and Biomedical Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2019;9(1):98. doi:10.3390/nano9010098
72. Ahn HJ, Kim KI, Hoan NN, Kim CH, Moon E, Choi KS, Yang SS, Lee JS. Targeting cancer cells with reactive oxygen and nitrogen species generated by atmospheric-pressure air plasma. *PLoS One*. 2014;9(1): e86173. doi:10.1371/journal.pone.0086173
73. Lunov O, Zablotskii V, Churpita O, Chánová E, Syková E, Dejneka A, Kubinová S. Cell death induced by ozone and various non-thermal plasmas: therapeutic perspectives and limitations. *Sci Rep*. 2014;4:7129. doi:10.1038/srep07129
74. Kaushik N, Uddin N, Sim GB, Hong YJ, Baik KY, Kim CH, Lee SJ, Kaushik NK, Choi EH. Responses of solid tumor cells in DMEM to reactive oxygen species generated by non-thermal plasma and chemically induced ROS systems. *Sci Rep*. 2015;5:8587. doi:10.1038/srep08587
75. Mokhtari H, Farahmand L, Yaserian K, Jalili N, Majidzadeh-A K. The antiproliferative effects of cold atmospheric plasma-activated media on different cancer cell lines, the implication of ozone as a possible underlying mechanism. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6778—6782. doi:10.1002/jcp.27428
76. Jiang H, Li H. Prognostic values of tumoral MMP2 and MMP9 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):149. doi:10.1186/s12885-021-07860-2
77. Shishkina VV, Antakova LN, Zolotareva SN, Atyakshin DA. Matrix metalloproteinases in extracellular matrix remodeling: molecular, cellular and tissue aspects. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2022;11(3):93—108. doi:10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108. (In Russian). [Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Золотарева С.Н., Атякшин Д.А. Матриксные металлопротеиназы в ремоделировании внеклеточного матрикса: молекулярные, клеточные и тканевые аспекты. Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т.11. N. 3 P. 93—108. doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108.]
78. Karagülle OO, Yurttas AG. Ozone combined with doxorubicin exerts cytotoxic and anticancer effects on Luminal-A subtype human breast cancer cell line. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(4):507—513. doi:10.1590/1806-9282.20211193
79. Cailleau R, Young R, Olivé M, Reeves WJ Jr. Breast tumor cell lines from pleural effusions. *J Natl Cancer Inst*. 1974;53(3):661—674. doi:10.1093/jnci/53.3.661
80. Hero T, Bühler H, Kouam PN, Priesch-Grzeszowiak B, Lateit T, Adamietz IA. The Triple-negative Breast Cancer Cell Line MDA-MB 231 Is Specifically Inhibited by the Ionophore Salinomycin. *Anticancer Res*. 2019;39(6):2821—2827. doi:10.21873/anticancer.13410
81. Klanova M, Klener P. BCL-2 Proteins in Pathogenesis and Therapy of B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):938. doi:10.3390/cancers12040938
82. Yıldırım M, Erkişi S, Yılmaz H, Ünsal N, İnaç E, Tanrıver Y, Koçak P. The apoptotic effect of ozone therapy on mitochondrial activity of highly metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231 using *in vitro* approaches. *J Interv Med*. 2022;5(2):64—71. doi:10.1016/j.jimed.2022.03.004
83. Song L, Zheng D, Xu J, Xu T, Liu Z, Zhang H, Li Y, Peng Y, Shi H. Improvement of TNBC immune checkpoint blockade with a microwave-controlled ozone release nanosystem. *J Control Release*. 2022;351:954—969. doi:10.1016/j.jconrel.2022.09.053

84. Zheng D, Li Y, Song L, Xu T. Improvement of radiotherapy with an ozone-carried liposome nano-system for synergizing cancer immune checkpoint blockade. *Nano Today*. 2022;47: 101675. doi:10.1016/j.nantod.2022.101675.
85. Zheng D, Li Y, Song L, Xu T. Ozone-loaded Pt(IV) prodrug self-assembled micelles with high bioavailability, low toxicity as a novel irradiation-controlled release treatment and the immune microenvironment editor for triple-negative breast cancer. *JCO*. 2023;41: e12575-e12575. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e12575
86. Karagülle OO, Yurttaş AG. Synergistic effects of ozone with doxorubicin on the proliferation, apoptosis and metastatic profile of luminal-B type human breast cancer cell line. *Tissue Cell*. 2023;85:102233. doi:10.1016/j.tice.2023.102233
87. Li Y, Pu R. Ozone Therapy for Breast Cancer: An Integrative Literature Review. *Integr Cancer Ther*. 2024;23:15347354241226667. doi:10.1177/15347354241226667
88. Studies on the effect of ozone on tumor growth and radiation effect (animal experiments). *Fortschr Geb Röntgenstr Nuclear Medicine*. 1972;12—14. (In German). [Teske HJ, Haller J, Badenberg B, Hoppe G. Untersuchungen zum Ozonwirkung auf Tumorwachstum und Strahlenwirkung (Tierversuche// *Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed*. 1972;12—14].
89. Teske HJ, Badenberg B, Hoffmann W. Animal experiments on the effect of ozone on tumor growth and on irradiation effect. *Radiotherapy*. 1973;145(2):155—160. (In German). [Teske HJ, Badenberg B, Hoffmann W. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Ozonwirkung auf Tumorwachstum und Bestrahlungseffekt// *Strahlentherapie*. 1973;145(2):155—160.]
90. Hernuss P, Müller-Tyl E, Seitz W. Effect of ozone in radiotherapy for malignant tumors in the animal experiment. *Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed*. 1973;0(0):196. (In German). [Hernuss P, Müller-Tyl E, Seitz W. Über den Ozonwirkung bei der Bestrahlung maligner Tumoren im Tierexperiment// *Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed*. 1973;0(0):196.]
91. Hernuss P, Müller-Tyl E, Seitz W. Radiosensitizing effect of ozone in animal experiment. *Radiotherapy*. 1974;147(1):91—96. (In German). [Hernuss P, Müller-Tyl E, Seitz W. Strahlensensibilisierender Effekt von Ozon im Tierversuch// *Strahlentherapie*. 1974;147(1):91—96.]
92. Hernuss P, Müller-Tyl E, Wicke L. Ozone and gynecologic radiotherapy. *Radiotherapy*. 1975;150(5):493—499. (In German). [Hernuss P, Müller-Tyl E, Wicke L. Ozon und gynäkologische Strahlentherapie// *Strahlentherapie*. 1975;150(5):493—499.]
93. Grundner HG, Bauer E, Tramer G, Utesch E. Animal experiment studies on the use of ozone in irradiated and non-irradiated tumors. I. Intravenous ozone therapy of Crocker's sarcoma 180 and Ehrlich carcinoma in the white mouse. *Radiotherapy*. 1976;151(4):372—381. (In German). [Grundner HG, Bauer E, Tramer G, Utesch E. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Anwendung von Ozon auf unbestrahlte und bestrahlte Tumoren. I. Intravenöse Ozonbehandlung des Crocker-Sarkoms 180 und des Ehrlich-Karzinoms der weissen Maus// *Strahlentherapie*. 1976;151(4):372—381.]
94. Grundner HG, Erler U. Animal experiments on ozone therapy of non-irradiated and irradiated tumors. II. Ehrlich ascites carcinoma in vivo. *Radiotherapy*. 1976;151(6):522—529. (In German). [Grundner HG, Erler U. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Anwendung von Ozon auf unbestrahlte und bestrahlte Tumoren. II. Ehrlich-Asziteskarzinom in vivo// *Strahlentherapie*. 1976;151(6):522—529.]
95. Grundner HG. Animal experiments on the use of ozone in irradiated and non-irradiated tumors. III. Ehrlich-ascite carcinoma cells in vitro. *Radiotherapy*. 1976;151(5):480—486. (In German). [Grundner HG. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Anwendung von Ozon auf unbestrahlte und bestrahlte Tumoren// *Strahlentherapie*. 1976;151(5):480—486.]
96. Schulz S, Häussler U, Mandic R, Heverhagen JT, Neubauer A, Dünne AA, Werner JA, Weihe E, Bette M. Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2008;122(10):2360—2367. doi:10.1002/ijc.23382
97. Menéndez S, Cepero J, Borrego L. Ozone Therapy in Cancer Treatment: State of the Art. *Ozone: Science & Engineering*. 2008;30(6):398—404. doi: 10.1080/01919510802473724
98. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011;105(1):93—103. doi:10.1038/bjc.2011.189
99. Wang E, Shibutani M, Nagahara H, Fukuoka T, Iseki Y, Okazaki Y, Kashiwagi S, Tanaka H, Maeda K. Prognostic value of the density of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer liver metastases. *Oncol Lett*. 2021;22(6):837. doi:10.3892/ol.2021.13098
100. Mei Z, Liu Y, Liu C, Cui A, Liang Z, Wang G, Peng H, Cui L, Li C. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1595—1605. doi:10.1038/bjc.2014.46
101. Rossmann A, Mandic R, Heinis J, Höffken H, Küssner O, Kinscherf R, Weihe E, Bette M. Intraperitoneal oxidative stress in rabbits with papillomavirus-associated head and neck cancer induces tumoricidal immune response that is adoptively transferable. *Clin Cancer Res*. 2014;20(16):4289—4301. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0677
102. Kızıltan HŞ, Bayir AG, Yucusan G, Eris AH, İdin K, Karatoprak C, Aydin T, Akcakaya A, Mayadagli A. Medical ozone and radiotherapy in a peritoneal, Erlich-ascites, tumor-cell model. *Altern Ther Health Med*. 2015;21(2):24—29.
103. Kuroda K, Azuma K, Mori T, Kawamoto K, Murahata Y, Tsuka T, Osaki T, Ito N, Imagawa T, Itoh F, Okamoto Y. The Safety and Anti-Tumor Effects of Ozonated Water in Vivo. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25108—25120. doi:10.3390/ijms161025108
104. Minicucci EM, Ribeiro DA, da Silva GN, Pardini MI, Montovani JC, Salvadori DM. The role of the TP53 gene during rat tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline 1-oxide. *Exp Toxicol Pathol*. 2011;63(5):483—489. doi:10.1016/j.etp.2010.03.009
105. Miranda SR, Noguti J, Carvalho JG, Oshima CT, Ribeiro DA. Oxidative DNA damage is a preliminary step during rat tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline 1-oxide. *J Mol Histol*. 2011;42(2):181—186. doi:10.1007/s10735-011-9323-9
106. Dogan R, Hafız AM, Kızıltan HS, Yenigun A, Buyukpinarbaslilili N, Eris AH, Ozturan O. Effectiveness of radiotherapy+ozone on tumoral tissue and survival in tongue cancer rat model. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(1):128—134. doi:10.1016/j.anl.2017.03.017

107. Singh V, Gupta R, Kumar S, Agarwal B. Role of Ozone Therapy and Cancer: Myth or Reality?. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2019;7(7). doi:10.18535/jmscr/v7i7.127.
108. Baeza-Noci J, Pinto-Bonilla R. Systemic Review: Ozone: A Potential New Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11796. doi:10.3390/ijms222111796
109. Boulefour W, Rowinski E, Louati S, Sotton S, Wozny AS, Moreno-Acosta P, Mery B, Rodriguez-Lafrasse C, Magne N. A Review of the Role of Hypoxia in Radioresistance in Cancer Therapy. *Med Sci Monit*. 2021;27: e934116. doi:10.12659/MSM.934116
110. Joseph JP, Harishankar MK, Pillai AA, Devi A. Hypoxia induced EMT: A review on the mechanism of tumor progression and metastasis in OSCC. *Oral Oncol*. 2018;80:23—32. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.03.004
111. Nagasawa H, Uto Y, Kirk KL, Hori H. Design of hypoxia-targeting drugs as new cancer chemotherapeutics. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(12):2335—2342. doi:10.1248/bpb.29.2335
112. Clavo B, Pérez JL, López L, Suárez G, Lloret M, Rodríguez V, Macías D, Santana M, Hernández MA, Martín-Oliva R, Robaina F. Ozone Therapy for Tumor Oxygenation: a Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004;1(1):93—98. doi:10.1093/ecam/neh009
113. Clavo B, Ruiz A, Lloret M, Suárez G, Macías D, Rodríguez V, Hernández MA, Martín-Oliva R, Quintero S, Cuyás JM, Robaina F. Adjuvant Ozonotherapy in Advanced Head and Neck Tumors: A Comparative Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004;1(3):321—325. doi:10.1093/ecam/neh038
114. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foà R. Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2007;92(9):1289—1290. doi:10.3324/haematol.11096
115. Borrelli E. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with oxygen ozone therapy and mistletoe: An integrative approach. *Eur. J. Integr. Med*. 2012;4: 130.
116. Megele R, Riemenschneider MJ, Dodoo-Schittko F, Feyrer M, Kleindienst A. Intra-tumoral treatment with oxygen-ozone in glioblastoma: A systematic literature search and results of a case series. *Oncol Lett*. 2018;16(5):5813—5822. doi:10.3892/ol.2018.9397

Ответственный за переписку: Антакова Любовь Николаевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории постгеномных исследований НИИ экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: tsvn@bk.ru

Андреев П.Ю. SPIN 1222-2565, ORCID 0000-0002-4123-9347
Мошуров И.П. SPIN 6907-2629, ORCID 0000-0003-1333-5638
Коротких Н.В. SPIN 2212-6667, ORCID 0000-0002-0308-513X
Шишкина В.В. SPIN 9339-7794, ORCID 0000-0001-9185-4578
Самойленко Т.В. SPIN 8023-5924, ORCID 0000-0001-9990-535X
Горюшкина Е.С. SPIN 1378-7608, ORCID 0000-0003-4813-8466
Антакова Л.Н. SPIN 3936-3381, ORCID 0000-0001-5212-1005

Corresponding author: Antakova Lyubov Nikolaevna — PhD, senior researcher at the laboratory of postgenomic research of the research institute of experimental biology and medicine of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 394036, Studencheskaya st., 10, Voronezh, Russian Federation. E-mail: tsvn@bk.ru

Andreev P. Yu ORCID 0000-0002-4123-9347
Moshurov I.P. ORCID 0000-0003-1333-5638
Korotkikh N.V ORCID 0000-0002-0308-513X
Shishkina V.V. ORCID 0000-0001-9185-4578
Goryushkina E.S. ORCID 0000-0001-9990-535X
Samoilenko T.V. ORCID 0000-0003-4813-8466
Antakova L.N. ORCID 0000-0001-5212-1005