

# ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИК-СПЕКТРОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ ЖИВОТНЫХ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ НА ФОНЕ СОВМЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ДОКСОРУБИЦИНА И ОЗОНА

УДК 591.2—006—073.584:612.014.464

Поступила 21.03.2011 г.

© **О.В. Красникова**, аспирант кафедры физиологии и биохимии человека и животных<sup>1</sup>;  
**А.С. Гордецов**, д.х.н., профессор, зав. кафедрой общей химии<sup>2</sup>;  
**К.Н. Конторщикова**, д.б.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики<sup>2</sup>;  
**В.Н. Крылов**, д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии и биохимии человека и животных<sup>1</sup>;  
**А.И. Сазанов**, аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского — Национальный исследовательский университет, Н. Новгород;

<sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

**Цель исследования** — поиск корреляционной зависимости параметров инфракрасных (ИК) спектров биологических тканей животных-опухоленосителей от изменения концентраций некоторых фосфорсодержащих метаболитов на фоне комплексного введения озона и доксорубина (ДР).

**Материалы и методы.** Экспериментальным животным — белым нелинейным крысам-самкам (n=45) со штаммом опухоли РМК-1 (рак молочной железы) внутрибрюшинно вводили озонированный физиологический раствор (ОФР) (с дозой озона 20 мкг на особь, 6 процедур через день), чередуя его с введением ДР (в дозе 0,04 мг на особь, 5 процедур через день). Животных включали в эксперимент на 45-е сутки после перевивки опухоли.

Исследование проводили с помощью метода ИК-спектроскопии биологических тканей.

**Заключение.** Введение ОФР, ДР, комплекса ДР+ОФР животным со штаммом опухоли РМК-1 изменяет параметры ИК-спектров печени, почек, легких, мозга, опухоли этих животных. Комплекс ДР+ОФР обладает более высоким терапевтическим эффектом в отличие от монохимиотерапии. Следовательно, озон можно рассматривать как химический агент, модифицирующий действие цитотоксического вещества и усиливающий поражение опухолевых клеток, что подчеркивает целесообразность проведения химиотерапии совместно с озонотерапией.

**Ключевые слова:** инфракрасная спектроскопия, рак молочной железы, доксорубин, озонированный физиологический раствор.

## English

## The change of infrared spectrum parameters of biological tissues of animals-carriers of tumours against the background of combined administration of doxorubicin and ozone

**O.V. Krasnikova**, Postgraduate, the Department of Human and Animal Physiology and Biochemistry<sup>1</sup>;  
**A.S. Gordetsov**, D.Ch.Sc., Professor, Head of the Department of General Chemistry<sup>2</sup>;  
**K.N. Kontorstchikova**, D.Bio.Sc., Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics<sup>2</sup>;  
**V.N. Krylov**, D.Bio.Sc., Professor, Head of the Department of Human and Animal Physiology and Biochemistry<sup>1</sup>;  
**A.I. Sazanov**, Postgraduate, the Department of Clinical Laboratory Diagnostics<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky — National Research University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

**The aim of the study** is the search of correlation dependence of infrared (IR) parameters of biological tissues of animals-carriers of tumours on concentration changes of some phosphorus-containing metabolites against the background of complex administration of ozone and doxorubicin (DR).

Для контактов: Красникова Ольга Владимировна, тел. моб. +7 908-165-72-88; e-mail: lala-g@yandex.ru.

**Materials and methods.** Experimental animals, white non-pedigree female rats ( $n=45$ ), with tumour strain BC-1 (breast cancer) were administered intraperitoneal introduction of ozonized physiological saline (OPS) (ozone dose: 20 mg per an animal, 6 procedures every other day) interchanging it with DR administration (dosage: 0.04 mg per an animal, 5 procedures every other day). The animals were involved into the experiment on the 45th day after tumour subinoculation.

The research was carried out using the technique of IR-spectroscopy of biological tissues.

**Conclusion.** The administration of OPS, DR and OPS+DR complex to the animals with tumour strain BC-1 changes the parameters of IR spectra of the liver, kidneys, lungs, brain, tumour of these animals. OPS+DR complex has higher therapeutic effect compared to monochemotherapy. Therefore, ozone can be considered as a chemical agent modifying the cellular element action and enhancing tumour cells damage that emphasizes the feasibility of chemotherapy performed in combination with ozone therapy.

**Kew words:** infrared spectroscopy, breast cancer, doxorubicin, ozonized physiological saline.

Метод инфракрасной (ИК) спектроскопии широко используется в экспериментальной органической химии с середины прошлого века. Однако в клинической лабораторной диагностике он практически не применяется в связи с необычайной сложностью состава и строения биологических структур. В настоящее время известно лишь сравнительно небольшое количество научных работ, посвященных целенаправленному изучению ИК-спектров биологических жидкостей и тканей [1]. Вместе с тем метод ИК-спектроскопии может быть использован не только для идентификации отдельных химических соединений в сложных смесях, но и для оценки эффективности терапевтического воздействия лекарственных средств, озона или их комплексного применения [2]. Поскольку современные виды химических препаратов и особенно озон активно влияют на энергетические процессы в организме [3], изучение ИК-спектров биоптатов тканей в области поглощения фосфор-кислородных связей, содержащихся в макроэргических соединениях, фосфорилированных белках, фосфолипидах и других фосфатах [1], приобретает большое значение.

**Цель исследования** — поиск корреляционной зависимости параметров ИК-спектров биологических тканей животных-опухоленосителей от изменения концентраций некоторых фосфорсодержащих метаболитов на фоне комплексного введения озона и доxorубина.

**Материалы и методы.** Экспериментальная часть исследования выполнена на лабораторных животных — белых нелинейных крысах-самках (75 особей) массой  $200 \pm 10$  г. Эксперимент проводился в соответствии с требованиями нормативных правовых актов, регламентирующих выполнение исследований по безопасности и эффективности фармакологических веществ в РФ (Приказ МЗ РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» №267 от 19.06.2003 г.), и международных правовых и этических норм использования животных.

Модель неоплазии создавали путем перевивки опухолевого штамма рака молочной железы крысы (РМК-1), приобретенного в Онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва). Кусочки опухолевой ткани (диаметром 1 мм) с физиологическим раствором (0,5 мл) вводили подкожно в область правой подмышечной впадины крысе-реципиенту. Животных включали в эксперимент на 45-е сутки после

перевивки опухоли, объем которой к этому времени достигал  $6-8 \text{ см}^3$ .

Животные были разделены на 5 групп по 15 особей в каждой:

1-я группа (интактная) — здоровые животные;

2-я группа (контрольная) — крысы с неоплазией, не подвергавшиеся каким-либо лечебным воздействиям;

3-я группа (опытная 1) — крысы с неоплазией, получавшие в качестве лечебного средства химиопрепарат доxorубин (ДР) в дозе 0,04 мг на особь через день, всего 5 процедур; препарат вводился внутривентриально;

4-я группа (опытная 2) — крысы с неоплазией, которым внутривентриально вводили озонированный физиологический раствор (ОФР) в объеме 0,02 мл с дозой озона 20 мкг, всего выполнялось 6 процедур через день;

5-я группа (опытная 3) — крысы с неоплазией, которым вводили внутривентриально через день 5 доз ДР и 6 инъекций ОФР.

ОФР получали барботированием 0,9% NaCl озон-кислородной смесью с использованием серийного отечественного генератора озона фирмы «Квазар» (Н. Новгород). Концентрацию озона в физиологическом растворе определяли с помощью серийного отечественного анализатора концентраций «ИКОЖ-5» (ОАО «Электромашиностроительный завод Лепсе», г. Киров).

На 11-е сутки после начала эксперимента под эфирным наркозом осуществляли декапитацию животных и забор тканей: печени, почек, легких, мозга, опухолей.

Исследование проводили с помощью метода ИК-спектроскопии. Для обезвоживания тканей применяли диметилформамид (ДМФА) [4]. Кусочек каждой ткани в количестве 0,05—0,5 г помещали в пробирку с 2 мл ДМФА, нагревали на водяной бане при  $100-140^\circ\text{C}$  в течение 1—2 ч, удаляли растворитель, промывали образцы диэтиловым эфиром, высушивали на воздухе при комнатной температуре, снимали ИК-спектры поглощения в области  $1170-1025 \text{ см}^{-1}$  на спектрофотометре Specord 75 IR, в виде суспензии с вазелиновым маслом в окошках из ZnSe. За спектроскопические параметры принимали частные, полученные в результате деления высот пиков полос поглощения друг на друга:  $X=1125/1100$ ,  $Y=1165/1080$ ,  $Z=1080/1070$  [5]. Для оценки параметров ИК-спектра выбраны относительные условные единицы (отн. усл. ед.).

Полученные данные обработаны с помощью пакетов

прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel с использованием методов одномерной статистики.

Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — стандартное отклонение. Достоверность различий средних значений определяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Выборки считались принадлежащими к разным генеральным совокупностям при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования были изучены параметры ИК-спектров печени, почек, легких, мозга, опухолей крыс-опухоленосителей на фоне введения ОФР (с дозой озона 20 мкг на особь, 6 процедур через день), ДР (в дозе 0,04 мг на особь, 5 процедур через день), комплекса ОФР+ДР (6 и 5 инъекций соответственно через день) (табл. 1—5).

Расчет параметров ИК-спектров печени (табл. 1) показал, что значения параметров  $X_1$ ,  $Y_1$  в контрольной группе статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше по сравнению с группой здоровых животных, а параметра  $Z_1$  — ниже. Введение исследуемых препаратов снижает параметры  $X_1$ ,  $Y_1$  и приводит к повышению параметра  $Z_1$ . В рабочем атласе А. Norman (1978) показано, что полосе поглощения при  $1125 \text{ см}^{-1}$  соответствует глюкоза [6]. Таким образом, введение исследуемых веществ способствует уменьшению концентрации в печени глюкозы по сравнению с контролем, приближая ее к показателям нормы.

Известно, что в печени глюкоза окисляется по пентозофосфатному пути превращения, обеспечивающего клетки рибозой для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов [7]. Высокая концентрация глюкозы в печени животных контрольной группы приводит к увеличению выработки этих нуклеотидов, необходимых для синтеза макроэргических соединений, чем, возможно, и объясняется повышение параметра  $Y_1$  по отношению к здоровым животным. Предполагается, что полоса поглощения при  $1165 \text{ см}^{-1}$  является частью спектра нуклеозидтрифосфатов (аденозинтрифосфата — АТФ, гуанозинтрифосфата — ГТФ, уридинтрифосфата — УТФ, инозинтрифосфата — ИТФ, тимидинтрифосфата — ТТФ), так как содержание именно нуклеозидтрифосфатов снижается на фоне патологических процессов в организме при одновременном накоплении монофосфатов в плазме. Увеличение

Т а б л и ц а 1

**Значения параметров  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $Z_1$  ИК-спектров печени экспериментальных животных на фоне введения ДР, ОФР, ДР+ОФР, отн. усл. ед.**

Группы	$X_1$ (1125/1100)	$Y_1$ (1165/1080)	$Z_1$ (1080/1070)
Интактная	0,86±0,02	0,26±0,01	0,70±0,02
Контрольная	1,55±0,03*	0,67±0,02*	0,65±0,01*
Опытная 1	0,92±0,01**	0,57±0,02**	0,93±0,01**
Опытная 2	0,63±0,02**	0,52±0,01**	0,69±0,01**
Опытная 3	0,41±0,03**	0,34±0,01**	1,01±0,03**

\* — различия статистически значимы по сравнению с группой интактных животных ( $p \leq 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой контрольных животных ( $p \leq 0,05$ ).

Т а б л и ц а 2

**Значения параметров  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $Z_2$  ИК-спектров почек экспериментальных животных на фоне введения ДР, ОФР, ДР+ОФР, отн. усл. ед.**

Группы	$X_2$ (1125/1100)	$Y_2$ (1165/1080)	$Z_2$ (1080/1070)
Интактная	0,50±0,04	0,88±0,01	0,59±0,01
Контрольная	0,75±0,03*	0,60±0,12*	0,75±0,02*
Опытная 1	0,89±0,01**	2,16±0,02**	0,58±0,01**
Опытная 2	0,22±0,02**	0,09±0,01**	1,11±0,01**
Опытная 3	0,33±0,02**	0,91±0,01**	0,86±0,02**

\* — различия статистически значимы по сравнению с группой интактных животных ( $p \leq 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой контрольных животных ( $p \leq 0,05$ ).

параметра  $Y_1$  в контрольной группе по сравнению со здоровыми животными, возможно, объясняется также уменьшением интенсивности полосы поглощения при  $1080 \text{ см}^{-1}$ , которую на данном этапе исследований отнести к какому-либо определенному фосфорсодержащему соединению не представляется возможным. Логично также предположить, что полоса поглощения при  $1070 \text{ см}^{-1}$  является частью спектра монофосфатов (аденозинмонофосфата — АМФ, гуанозинмонофосфата — ГМФ и др.), так как содержание именно нуклеозидмонофосфатов увеличивается при нарушении энергетического обмена. Как видно из табл. 1, параметр  $Z_1$  в контрольной группе уменьшается, а значит, уменьшается частное от деления высоты пика поглощения при  $1080 \text{ см}^{-1}$  на высоту пика при  $1070 \text{ см}^{-1}$ , т.е. содержание монофосфатов возрастает. Введение комплекса препаратов ДР+ОФР максимально приближает параметр  $Y_1$  к показателю нормы, и содержание монофосфатов в клетках печени значительно уменьшается. Эффект ОФР на фоне цитостатического воздействия на метаболизм клеток печени, по всей видимости, обусловлен влиянием озона и его радикальных форм, образующихся в физиологическом растворе, на обменные процессы в организме и опосредованно — на метаболические показатели клеток печени. Возможно также непосредственное воздействие на клетки печени радикальных форм озона, образующихся в растворе, и продуктов озонлиза. Существует мнение, что пероксиды — наиболее вероятные молекулы трансдукции сигнала озона на метаболизм клеток других органов при его системном влиянии на организм [8]. Также показан корректирующий эффект ОФР на функциональные изменения в клетках печени крыс-опухоленосителей на модели «саркома-45» [9]. Установлено, что под действием ОФР происходит нормализация содержания общих липидов, свободных жирных кислот в печени животных, а также возрастает уровень АМФ, АДФ в клетках печени крыс. Есть данные [10], что применение для оксигенации крови собак ОФР в процессе длительного искусственного кровообращения благоприятно влияет на состояние сосудистой стенки, снижая глубину нарушения микроциркуляции в печени.

Анализ ИК-спектров почек крыс показал, что значения параметров  $X_2$ ,  $Z_2$  в контрольной группе статисти-

чески значимо выше ( $p \leq 0,05$ ), а параметра  $Y_2$  — ниже ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с группой здоровых животных. Таким образом, уровень глюкозы в почках животных-опухоленосителей достоверно выше нормы при одновременном снижении уровня нуклеозидтрифосфатов и повышении монофосфатов. Введение исследуемых препаратов влияет на изменение параметров неоднородно: ДР увеличивает параметры  $X_2$ ,  $Y_2$ , а ОФР их резко снижает. Комплекс ДР+ОФР максимально приближает параметры  $X_2$ ,  $Y_2$  к значениям нормы. ОФР и комплекс ДР+ОФР способствуют снижению уровня монофосфатов в почках животных с окислительным стрессом, улучшая оксигенацию ткани, и обеспечивают стабилизацию клеточных мембран.

Значения параметров  $X_3$ ,  $Y_3$ ,  $Z_3$  в ИК-спектрах мозга животных (табл. 3) в контрольной группе статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше по сравнению с группой здоровых животных. Это значит, что у животных с неоплазией концентрация глюкозы и нуклеозидтрифосфатов в мозге выше, чем их концентрация у здоровых организмов, при одновременном снижении уровня АМФ, ГМФ и других. Это объясняется тем, что высока скорость потребления головным мозгом глюкозы и кислорода, сопряженного с интенсивным образованием макроэргических соединений [11]. В целом соотношение адениновых нуклеотидов в тканях мозга и печени примерно одинаково. Введение комплекса ДР+ОФР максималь-

Таблица 3

**Значения параметров  $X_3$ ,  $Y_3$ ,  $Z_3$  ИК-спектров мозга экспериментальных животных на фоне введения ДР, ОФР, ДР+ОФР, отн. усл. ед.**

Группы	$X_3$ (1125/1100)	$Y_3$ (1165/1080)	$Z_3$ (1080/1070)
Интактная	0,10±0,07	0,26±0,01	0,59±0,03
Контрольная	0,60±0,13*	0,30±0,02*	0,71±0,02*
Опытная 1	0,45±0,02**	0,19±0,02**	0,65±0,01**
Опытная 2	0,94±0,10**	0,26±0,01**	0,64±0,01**
Опытная 3	0,40±0,03**	0,24±0,02**	0,91±0,05**

\* — различия статистически значимы по сравнению с группой интактных животных ( $p \leq 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой контрольных животных ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 4

**Значения параметров  $X_4$ ,  $Y_4$ ,  $Z_4$  ИК-спектров легких экспериментальных животных на фоне введения ДР, ОФР, ДР+ОФР, отн. усл. ед.**

Группы	$X_4$ (1125/1100)	$Y_4$ (1165/1080)	$Z_4$ (1080/1070)
Интактная	1,44±0,02	0,51±0,02	0,65±0,01
Контрольная	2,17±0,10*	0,67±0,02*	0,51±0,02*
Опытная 1	0,33±0,01**	0,46±0,02**	0,67±0,01**
Опытная 2	1,00±0,11**	0,39±0,01**	0,78±0,02**
Опытная 3	0,30±0,02**	0,30±0,02**	1,02±0,10**

\* — различия статистически значимы по сравнению с группой интактных животных ( $p \leq 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой контрольных животных ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 5

**Значения параметров  $X_5$ ,  $Y_5$ ,  $Z_5$  ИК-спектров опухолей экспериментальных животных на фоне введения ДР, ОФР, ДР+ОФР, отн. усл. ед.**

Группы	$X_5$ (1125/1100)	$Y_5$ (1165/1080)	$Z_5$ (1080/1070)
Контрольная	0,97±0,03	0,63±0,02	0,74±0,02
Опытная 1	0,88±0,01*	0,73±0,02*	0,50±0,01*
Опытная 2	0,92±0,02*	0,38±0,01*	0,89±0,01*
Опытная 3	0,81±0,03*	0,48±0,01*	0,74±0,01*

\* — различия статистически значимы по сравнению с группой контрольных животных ( $p \leq 0,05$ ).

но приближает параметры  $X_3$ ,  $Y_3$  к значениям нормы, способствует снижению уровня монофосфатов в мозге животных с неоплазией.

Значения параметров  $X_4$ ,  $Y_4$  ИК-спектров легких (табл. 4) в контрольной группе статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше, а параметра  $Z_4$  — ниже ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с группой здоровых животных, а значит, у животных-опухоленосителей концентрация глюкозы и нуклеозидтрифосфатов в легких выше, чем их концентрация у здоровых животных, при одновременном увеличении уровня АМФ, ГМФ. Введение исследуемых препаратов снижает параметры  $X_4$ ,  $Y_4$  и увеличивает параметр  $Z_4$ . Таким образом, ОФР способствует нормализации уровня глюкозы в ткани легких животных с онкогенезом, введение ДР нормализует уровень нуклеозидтрифосфатов; ДР+ОФР уменьшает концентрацию монофосфатов.

Введение исследуемых препаратов снижает параметр  $X_5$  ИК-спектров опухоли (табл. 5), параметр  $Y_5$  увеличивается при введении ДР и уменьшается при введении ОФР, ДР+ОФР; параметр  $Z_5$  снижается при введении ДР, увеличивается при ОФР и не меняется при введении комплекса ДР+ОФР. Таким образом, вводимые препараты уменьшают уровень глюкозы в опухолевой ткани; ОФР, ДР+ОФР снижают уровень нуклеозидтрифосфатов; ДР приводит к увеличению АМФ, ГМФ в опухоли, тем самым нарушая энергетический обмен опухолевой ткани, разрушая ее структуру, что было также показано в работе [12]. Наличие нарушения нормальных биоэнергетических процессов в раковой клетке влечет за собой глубокие повреждения во всех звеньях обмена веществ. Возникающие продукты метаболизма раковых клеток, являющиеся для организма патологическими, существенным образом влияют на состояние обмена веществ в органах и тканях животных — носителей опухоли, непосредственно не поврежденных раковыми клетками, что и было установлено в данном исследовании. Противогипоксическое действие озона увеличивает поступление химиотерапевтического вещества к опухолевым клеткам.

**Заключение.** Введение озонированного физиологического раствора с дозой озона 20 мкг на особь, 6 процедур через день, доксорубицина в дозе 0,04 мг на особь, 5 процедур через день, комплекса ДР+ОФР — 6 и 5 инъекций соответственно, через день, животным со штаммом опухоли РМК-1 изменяет параметры ИК-



спектров печени, почек, легких, мозга, опухоли этих животных. Комплекс ДР+ОФР обладает высоким терапевтическим эффектом в отличие от монокимиотерапии. Следовательно, озон можно рассматривать как химический агент, модифицирующий действие цитотоксического вещества и усиливающий поражение опухолевых клеток, что подчеркивает целесообразность проведения химиотерапии совместно с озонотерапией.

## Литература

1. Гордецов А.С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей. *Соврем технол мед* 2010; 1: 84—98.
2. Гордецов А.С. Диагностическая ИК-спектроскопия. Настоящее и будущее. *Нижегородский мед журнал* 2002; 4: 95—98.
3. Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. *Перспективы применения в онкологии. Соврем технол мед* 2010; 1: 99—106.
4. Кукош В.И., Гордецов А.С., Скобелева С.Е., Павлова Е.К., Учугина А.Ф., Латяева В.Н., Мамаев Ю.П., Дергунов Ю.И. Способ подготовки биоптата для регистрации инфракрасных спектров при диагностике рака легкого. Патент №1803990 РФ, МПК 61 В10/00, G01N33/48. 1994.
5. Игнатъев А.А., Лаврова О.Л., Насонов С.В., Веселова О.Н., Веселова Ю.В., Терентьев И.Г., Буланов Г.А., Гордецов А.С., Петров А.Б., Фатыхов Р.Р. Способ диагностики рака молочной железы. Патент РФ №2249216 РФ, МПК А61В10/00. 2005.
6. Norman A. Working atlas of infrared spectroscopy. Boston; 1978; 73 p.
7. Северин Е.С., Алейников Т.Л., Осипов Е.В. Биохимия. М: Медицина; 2000; 168 с.
8. Карева Н.Н. Нарушения антиоксидантного статуса у больных лимфомами и возможности его коррекции. *Бюллетень СО РАМН* 2005; 3: 30—33.
9. Клинцева Е.С. Исследование эффективности озона, 5-фторурацила и доксорубицина в терапии экспериментальных опухолей. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Старая Купавна; 2007.
10. Алехина С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород: Литера; 2003; 240 с.
11. Ашмарин И.П., Антипенко А.Е., Ашапкин В.В. Нейрохимия. М: Медицина; 2001; 153 с.
12. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Терентьев И.Г., Иванова И.П., Кузнецов С.С., Сазанов А.И. Влияние низких терапевтических концентраций озонированного физиологического раствора на терапевтический патоморфоз опухоли в эксперименте. *Соврем технол мед* 2010; 4: 27—32.