

ПЕРСПЕКТИВЫ И ТРУДНОСТИ ЛОКАЛЬНОГО НАПРАВЛЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ГАЗООБРАЗНОГО ОЗОНА В МЕДИЦИНЕ И ХИРУРГИИ

Малков А.Б.¹, Винник Ю.С.¹, Якимов С.В.¹, Сергеева Е.Ю.¹, Шестакова Л.А.¹,
Теплякова О.В.¹

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации», Красноярск, Россия (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 1), e-mail: genesis-med@yandex.ru

Данный обзор начинается с краткого оглашения успехов современной озонотерапии в области хирургии. Все дальнейшее содержание статьи посвящено существующим достижениям в локальном хирургическом применении концентрированного газообразного озона и не достигнутым возможностям его локального направленного использования в медицинской и хирургической практике. В этой части статьи рассмотрены различные свойства в особенности концентрированного газообразного озона, используемые в клинической и экспериментальной хирургии, а также его преимущества перед озонированными растворами и другими антисептиками. Особое внимание уделено клиническим перспективам использования газообразного озона в абдоминальной хирургии, основанным на многочисленном экспериментальном материале. Далее в статье проводится оценка технических возможностей внедрения в хирургию устройств для локального воздействия открытой газовой струей высококонцентрированного озона в свете проблемы его дыхательной токсичности, а также существования сходных устройств, использующих озонированные растворы. Даны краткие технические характеристики медицинских и промышленных озонаторов и предъявляемые к ним требования безопасности, которые не позволяют полноценно осуществить предлагаемую технологию. Однако описаны изделия, позволяющие существующим медицинским озонаторам эффективно и безопасно работать с концентрированным газообразным озоном при его обособлении от атмосферы, а также приведены известные попытки клинического и экспериментального применения устройств для локальной направленной обработки биологических поверхностей газообразным озоном в различных областях медицины.

Ключевые слова: газообразный озон, высокая концентрация, токсичность, озонатор, струя, биологическая поверхность, предельно допустимая концентрация (ПДК).

PROSPECTS AND DIFFICULTIES OF THE LOCAL DIRECTED APPLICATION OF HIGH GASEOUS OZONE CONCENTRATIONS IN MEDICINE AND SURGERY

Malkov A.B.¹, Vinnik Y.S.¹, Yakimov S.V.¹, Sergeeva E.Y.¹, Shestakova L.A.¹,
Teplyakova O.V.¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia (660022, Krasnoyarsk, street Partisan Zheleznyak, building 1), e-mail: genesis-med@yandex.ru

This review is begun with short announcement of successes to modern ozonotherapy in area of surgery. All further maintenance of the article is sanctified to the existent achievements in local surgical application of the concentrated gaseous ozone and not attained possibilities of its local directed use in medical and surgical practice. In this part of the article the different properties of the concentrated gaseous ozone in particular, used in clinical and experimental surgery, and also its advantages before the ozonized solutions and other antiseptics are considered. The special attention is spared to the clinical prospects of the gaseous ozone use in abdominal surgery, based on numerous experimental material. Further in article the assessment of technical capabilities of introduction in surgery of devices for local influence by an overt gas stream of the high-concentrated ozone in the problem light of its respiratory toxicity, and also existence of the similar devices using ozonized solutions is carried out. Short technical characteristics of medical and industrial ozone generators and safety requirements imposed to them which don't allow to carry out fully offered technology are given. However, of the product described, allowing existing medical ozone generators operate efficiently and safely with a concentrated gaseous ozone in isolation from the atmosphere, and there are known attempts of clinical and experimental applications of devices for the local directional processing of biological surfaces with gaseous ozone in various fields of medicine.

Key words: gaseous ozone, high concentration, toxicity, ozone generator, gas stream, biological surface, maximum permissible concentration (MPC).

За последние годы возрос интерес к использованию озона в хирургии, что позволило улучшить эффективность и качество лечения и профилактики большого числа хирургических заболеваний, а также снизить затраты на их проведение [6,7].

Данный всплеск популярности озонотерапии в хирургических специальностях объясняется выдающимися технологическими успехами в области производства медицинских озонаторов и вспомогательных систем, соответствующих высоким требованиям практической хирургии [11].

Местно, в области хирургического вмешательства, озон применяется во всех существующих формах агрегатных состояний, включая всевозможные растворы, масла и озono-кислородную газовую смесь, а также комбинации между этими формами [23,27,47].

Много внимания хирургами уделяется системному действию озона с применением преимущественно парэнтерального пути введения различных озонированных растворов, а также озонированной аутокрови и ее компонентов [16,32].

В последнее время в хирургических специальностях все чаще используются комбинации местного и системного применения озона, что увеличивает эффективность его всестороннего действия на организм [33].

Наиболее широкое применение озон нашел в абдоминальной хирургии, где гораздо более широким является арсенал методик его использования и путей введения. Достаточно распространены интраабдоминальный, внутрипросветный, внутритканевой, лимфатический пути введения, а также их сочетания [3,14,25].

Эра применения озона в медицине началась в первой половине двадцатого века именно с применения нерастворенных озono-кислородных и озono-воздушных смесей и до настоящего времени озон в своем первоначальном агрегатном состоянии занимает свою нишу в современной врачебной практике [2].

Так как газообразный озон применим преимущественно в виде местного воздействия, то на первое место выходят его антисептические, гемостатические, цитостатические и анестетические свойства, которые чаще всего бывают, востребованы в хирургических специальностях [9,13,38,43].

Газообразный озон имеет ряд физических преимуществ в сравнении с озонированными растворами и прочими жидкими антисептиками. Он, в отличие от жидкостей, не имеет поверхностного натяжения и обладает большей проникающей способностью, что очень важно при формировании микроорганизмами биопленок, устойчивых к большинству жидких антисептиков. Существует ряд зарубежных и отечественных работ, где газообразный озон превосходит озонированный раствор и другие жидкие антисептики в планктонных культурах микроорганизмов и на биопленках [31,39].

К тому же озон в нерастворенном в жидкости состоянии имеет неограниченный предел растворимости потенциал повышения концентрации, а вместе с ним и позитивных свойств при локальном применении [29].

Механизм антисептического действия газообразного озона неспецифичен и связан с окислительной деструкцией белков и липидов оболочки микроорганизмов. Слабая антиоксидантная система бактерий не в состоянии противостоять огромному количеству перекисных соединений, которое индуцируют высокие концентрации озона. В то же время эукариотические клетки человеческого организма обладают более совершенной антиоксидантной системой и поэтому не повреждаются даже при высоких концентрациях озона. Озон, особенно в высоких концентрациях, обладает мутагенным действием на микроорганизмы, что делает практически невозможным развитие резистентности бактерий к нему. Подобно микроорганизмам чувствительностью к озону обладают опухолевые клетки, однако их гибель вызывают только высокие концентрации газообразного озона (около 100 мг/л и выше). Но все же, опухолевые клетки обладают большей чувствительностью к озону, чем здоровые клетки, поэтому их гибель наступает раньше. Данный факт предвосхищает использование высоких концентраций газообразного озона в онкологии в случае, если будет доказана их безопасность [24,49].

Значительные концентраций озона, которые можно создать лишь в газообразном состоянии, также широко используются местно в хирургических специальностях. Чаще всего газообразный озон в концентрации 40-100 мг/л применяют в качестве идеального местного антисептика в гнойной хирургии [26].

Встречаются клинические работы, где газообразный озон в высоких концентрациях используется в качестве средства для местного гемостаза [9].

Также существует ряд клинических исследований, в которых газообразный озон в высоких концентрациях выступает в роли местного цитостатика и анальгетика, прицельно вводимого в проблемную зону. Так в частности газообразный озон вводят в триггерные точки паравертебральных мышц с одной или двух сторон при грыжах межпозвоночных дисков в концентрациях до 20 мг/л, получая стойкий анальгетический эффект в течение трех недель у 68% больных [42].

Деструкцию грыжи межпозвоночного диска обеспечивают прицельным введением в nucleus pulposus газообразного озона в объеме нескольких миллилитров с концентрацией более 30, а иногда и более 50 мг/л. Положительные результаты отмечены у более чем 80% больных. Данную процедуру иногда дополняют пераганглионарным введением газообразного озона с целью дополнительной аналгезии [46].

Также отечественными исследователями разработаны методики УЗИ-контролируемого прицельного введения газообразного озона в концентрациях 40-80 мг/л при доброкачественных хирургических образованиях молочных желез [17].

В абдоминальной хирургии клинически газообразный озон применяют парадоксально редко, ограничиваясь преимущественно направленной либо ненаправленной внутрипросветной инфузией озono-кислородной смеси [10,34].

Казуистически редко встречаются работы по интраперитонеальному клиническому применению озono-кислородной смеси [8].

Однако экспериментальных материалов по исследованию терапевтического воздействия озono-кислородной смеси на организм животных при ее внутрибрюшном введении достаточно много в зарубежной литературе. При этом у животных моделируется тот или иной патологический процесс как в самой брюшной полости, так и за ее пределами. Достаточно большое внимание уделяется прямому бактерицидному, а также системному противовоспалительному действию газообразного озона при его внутрибрюшном введении на животных моделях бактериального перитонита [35,44].

Имеются исследования дистанционного цитостатического действия газообразного озона интраперитонеального пути введения на экспериментальных моделях злокачественных опухолей [48].

Кроме того, существуют экспериментальные исследования местного противоишемического и противовоспалительного эффекта от внутрибрюшной газации озono-кислородной смеси [41,45].

Очень редко в зарубежных обзорных статьях появляются единичные сообщения об удачном клиническом применении относительно высоких концентраций газообразного озона при лечении больных с мезотелиомой брюшины, перитонеальным раком или перитонитом. При этом создается либо озоновый пневмоперитонеум, либо озон вводится в плевральную полость в объеме до 2,5 литров. Однако концентрации вводимого озона не превышают 20 мг/л [36].

Не смотря на огромное количество методик и способов применения газообразного озона в хирургии, локальное применение его высоких концентраций во внешней среде до настоящего времени считается невозможным. Современная озонная аппаратура позволяет использовать высококонцентрированный газообразный озон лишь в замкнутых пространствах различных контактирующих с телом приспособлений, а также в естественных либо патологических полостях тела и просветах внутренних органов. При этом в открытой полостной хирургии данный способ обработки тканей невозможно осуществить во время операции. Самым главным непреодолимым препятствием в осуществлении данной задачи

является очевидное превышение предельно допустимой концентрации (ПДК) озона во вдыхаемом воздухе, влекущее за собой токсические последствия для больных и персонала. [20,28].

Токсичность озона для человеческого организма известна достаточно давно и связана с его применением, в частности, в полимерной промышленности. При этом предвзятость отношения к озону, как к загрязнителю, определена многолетними профпатологическими наблюдениями, а также многочисленными экологическими исследованиями тропосферного озона, образующегося в результате фотохимической реакции из предшественников-загрязнителей окружающей среды. Несмотря на жесткие нормы ПДК во вдыхаемом воздухе, озон отнесен ВОЗ к веществам беспорогового действия. По разным данным озон обладает общетоксическим, раздражающим, канцерогенным, мутагенным, генотоксическим, гемолитическим, аллергическим действиями [1,15].

Между тем возможность локального направленного применения озона является весьма перспективным не только в хирургии, но и в других областях медицины. Струя высококонцентрированного газообразного озона позволит создать достаточное аэродинамическое давление, способствующее его глубокому проникновению в ткани без применения инструментальной инвазии. Но прицельный газовый напор серьезно затрудняет использование герметизирующих приспособлений, особенно при проведении подобных манипуляций в открытой брюшной полости.

Однако в медицине и хирургии достаточно давно известны способы и устройства повышения проникающей способности озонированных растворов в ткани. Это связано с тем, что растворенный в жидкости озон в высокой концентрации абсолютно безопасен даже при аэрозольном его распылении в атмосфере. Например, использование ультразвука является одной из самых старых и проверенных технологий, претерпевшей значительные изменения от использования простейших универсальных аппаратов, работающих через промежуточные озонированные растворы, отдельно приготовленные и подаваемые через отдельную магистраль, до узкоспециализированных ультразвуковых генераторов с большим разнообразием волноводов-инструментов и тандемным приготовлением и подачей озонированных растворов в зону озвучивания с аспирацией и отведением отработанного раствора. Отдельно следует сказать о воздействии озонированными растворами при помощи технологии «струйно-аэрозольный факел» или «акустический ветер» и применении некоторыми авторами озон/NO-содержащих растворов при использовании в качестве субстрата для озонирования очищенного воздуха [4,18].

Не менее старыми и постоянно совершенствующимися являются методики направленного воздействия потоком озонированных растворов. Данная технология

характерна преимущественно для хирургических специальностей и применяется путем открытого, внутрисполостного, внутриорганного и эндоскопического воздействия озоновым напором различной дисперсности и давления. При этом различают такие способы воздействия озонированными растворами, как простая гидропрессивная обработка, гидропрессивный массаж и гидропрессивная некр- и фибринэктомия, производимые струей при помощи различных устройств (Струйный скальпель СС-1, УПР-01, безыгольный инъектор «Струя-1» и др.) [19].

В современных медицинских озоновых газогенераторах для выработки озона в различных концентрациях используются ультрафиолетовое излучение и электросинтез в газовом (коронарном) разряде. При этом второй способ более распространен ввиду своей надежности и рассчитан на более широкий диапазон концентраций. Медицинские озонаторы используют в качестве несущего газа чистый кислород, очищенный воздух или концентрированную озono-воздушную смесь [30].

Экономически и технически оправданным является изготовление универсальных, безопасных медицинских озонаторов для большого числа нозологий и способов применения озона. Поэтому система вентиляции рабочей зоны может не соответствовать жестким промышленным требованиям. Достаточным является соблюдение требований, предъявляемых к организации процедурного кабинета. Однако требованием безопасности, предъявляемым к медицинским озонаторам, является поддержание низких концентраций озона в воздухе рабочего помещения, которые не должны превышать ПДК. В связи с этим максимальная производительность медицинских озонаторов резко ограничивается за счет скорости потока либо концентрации озона. Кроме того, в медицинских генераторах обе этих характеристики находятся в обратно пропорциональной зависимости друг от друга. Ни одна новейшая или поддержанная модель медицинского озонатора не способна создавать поток газообразного озона более 1 л/мин при его концентрации выше 40 мг/л. Отсюда невозможность создания высоконапорной струи концентрированного газообразного озона [11,12].

В отличие от медицинских промышленные озонаторы не ограничены по производительности и отлажены под конкретные нужды того или иного производства. Однако к озонаторному оборудованию предъявляются повышенные требования безопасности в отношении вентиляции рабочих помещений. Так межгосударственный стандарт (ГОСТ 31829-2012), принятый в России 1 января 2014 года, гласит, что все помещения с озонаторным оборудованием должны быть оснащены приточно-вытяжной вентиляцией и датчиками концентрации озона. В помещениях должна быть предусмотрена аварийная вентиляция с автоматическим включением, а также звуковым и световым

сигналами, включающимися при содержании озона в рабочем помещении, равном 50% от ПДК. Управление по охране труда США (OSHA) придерживается сходных позиций и также рекомендует использование изолированных от внешней среды установок озонирования с выходом в атмосферу через декомпрессор выше уровня помещений (на крыше здания). Очевидно, что следование подобным требованиям значительно усложняет и удорожает технологию производства установок озонирования и вспомогательного оборудования, а также делает невозможным либо затруднительным практическое использование таких установок в медицинской практике [5,37].

Ввиду малой производительности медицинских озонаторов, в них не предусмотрены системы для аспирации и струйной подачи озона, хотя имеются пассивные блоки для каталитического разложения озона, действующие только в условиях создания закрытого внешнего контура. Данный внешний контур у всех медицинских озонаторов вынесен за пределы генератора озона и служит для проведения газа через часть тела либо через раствор с приготовлением озонированного препарата. Часть контура, непосредственно примыкая к зоне воздействия, представлена в качестве одноразового либо многоразового устройства для обеспечения соприкосновения озона с биологической поверхностью. Для обработки поверхности тела предусмотрены разнообразные пластиковые приспособления в виде процедурных камер и насадок, герметично окаймляющие зону обработки. При обработке стенок в просвете внутренних органов используются специальные зонды и насадки, создающие герметизм просвета, принимающего на себя роль части закрытого контура [28].

Интересным является попытка конструирования некоторыми авторами технологичных внешних приспособлений для дозированной подачи газообразного озона в полости тела, в частности в брюшную полость с целью создания пневмоперитонеума. Устройство позволяет контролировать и мониторировать показатели давления и снабжено системой очистки десуффляцией обратным потоком с элиминацией отработанного газа. Однако подобные устройства позволяют работать только в условиях полной герметичности полостей тела [20].

В последнее время в отдельных областях медицины стали появляться устройства для обработки биологических поверхностей газообразным озоном, сочетающие в себе как приспособления для неполной контактной герметизации места обработки, так и устройства для умеренной аспирации отработанного газа. Однако выдаваемая ими скорость потока озона не позволяет создать активную направленную струю газа для дистанционного импульсного воздействия на ткани, так как напор ограничен в рамках низкой производительности их озоновых генераторов. Данный аспект, а также недостаточная для открытого поглощения отработанного озона мощность аспирации, вынуждают производителей ограничивать дальность аэродинамического влияния озона расстоянием

контакта герметизирующего приспособления с биологической поверхностью, сильно завися от ее геометрии, рельефа и глубины залегания.

Такие устройства получили малое распространение в хирургии и используются в основном для обработки поверхностных ран. При этом в качестве герметизирующего приспособления в них используются пластина из эластичного стойкого к озону материала, над которой устанавливают громоздкое вытяжное устройство, связанное магистралью с деструктором [21].

Наиболее совершенные устройства данного типа представлены в стоматологии и применяются для эндодонтической антисептической обработки каналов зуба озон-кислородной газовой смесью. В качестве герметизирующего приспособления в них используют миниатюрную силиконовую капу, расположенную на конце компактного наконечника, связанного проводниками с озоновым генератором и с аспиратором через деструктор. Суммируя технические характеристики, нужно отметить, что данные устройства имеют очень узкую область применения, а также не выдают озонный поток более 1 л/мин и концентрацию озона выше 40 мг/л [40].

Наконец в литературе крайне редко появляются сообщения об открытой аппаратной обработке тканей концентрированным газообразным озоном без обособления выходящего потока озона от атмосферы рабочих помещений. Данные исследования редко выходят за рамки стендовых опытов и экспериментов на животных, так как устройства выведения газа являются несовершенными в технологическом плане, а для элиминации озона используют обычную систему вытяжной вентиляции с поглотителем. Поэтому авторы в целях безопасности не используют концентрации озона в смеси выше 5-10 мг/л. При этом скорость потока, направленного на биологическую поверхность, ограничена величиной не более 1 л/мин в пределах производительности озонатора [22].

Таким образом, при всей перспективности локального использования открытой газо-озоновой струи в медицине и хирургии, на данный момент времени не существует технических средств, позволяющих эффективно и безопасно применять подобную технологию в клинике, что является прерогативой будущего.

Список литературы

1. Абдрашитова Н.Ф. Влияние длительного воздействия озона на функциональную активность фагоцитов человека / Н.Ф. Абдрашитова, Ю.В. Балякин, Ю.А. Романов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. - №9. – С. 333-335.
2. Алехина С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк. – Нижний Новгород: Изд-во «Литра», 2003. – С. 3-11.

3. Влияние комбинированной озонотерапии на динамику белков острой фазы воспаления при распространенном перитоните / Н.Дж. Гаджиев, М.Я. Насиров, С.В. Сушков и др. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Том 11, №3. – С. 36-40.
4. Возможности озон-ультразвукового воздействия в комплексном лечении больных с инфицированным панкреонекрозом / В.С. Кононов, М.А. Нартайлаков, В.Д. Дорофеев и др. // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Том 88, №2. – С. 172-175.
5. ГОСТ 31829-2012. Оборудование озонаторное. Требования безопасности. Официальное издание. Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. Использование и издательское оформление. – М.: Стандартинформ, 2013. – 7 с.
6. Дробушевская А.И. Экономическая эффективность комбинированной озонотерапии в коррекции дисбаланса цитокинов у больных инфекциями кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета 2 типа / А.И. Дробушевская // Молодой организатор здравоохранения: сб. науч. ст. студентов и молодых учёных, посвящ. памяти проф. В. К. Сологуба. – Красноярск: Изд-во КрасГМУ, Версо, 2012. – С.104-108.
7. Ефименко Н.А. Озонотерапия в хирургической клинике / Н.А. Ефименко, Н.Е. Чернеховская: Монография. – М.: Изд-во РМАПО, 2005. – 160 с.
8. Иммуномоделирующий эффект сочетанного применения озонотерапии и эритроцитрных фармакоцитов при остром распространенном перитоните / С.А. Сатвалдиев, Е.А. Тайгулов, О.Г. Цой, Н.К. Жаров // Терапевтический вестник. – 2009. -№3(23). – С.327-328.
9. Инсуффляция озонкислородной смеси в эндоскопическом гемостазе у больных с гастродуоденальными кровотечениями / Ю.С. Винник, С.В. Миллер, О.А. Колесницкий и др. // Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии: сборник научных трудов научно-практической конференции. – Железногорск: Изд-во «Диамант», 2008. – С. 52-54.
10. Кашаева М.Д. Лечебная тактика при механической желтухе неопухолевой этиологии, осложненной острым гнойным холангитом / М.Д. Кашаева // Вестник Новгородского Государственного Университета. – 2013. – Том 1, №71. – С. 37-41.
11. Кипенский А.В. Генераторы озono-воздушной смеси серии OG / А.В. Кипенский, Х. Хариси, Е.И. Король // Материалы пятой украинско-русской научно-практической конференции, четвертой азиатско-европейской научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине». – Одесса, 2010. – С. 380-396.
12. Кузьмичев П.П. Клиническое применение медицинского озона в педиатрии / П.П. Кузьмичев, Н.Е. Кузьмичева. – Хабаровск: Изд-во центр ИПКСЗ, 2012. – С. 17-24.
13. Лебезев В.М. Применение озонотерапии в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом / В.М. Лебезев, М.Д. Крылов // Анналы хирургии. – 2000. - №5. – С. 59-62.

14. Местная озонотерапия в хирургическом лечении больных эхинококкозом печени / Х.С. Бебезов, Б.Х. Бебезов, Н.Д. Мамашев и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – №3. – С.47.
15. Миляев В.А. Ядовитый озон. Новая экологическая угроза для России / В.А. Миляев, С.Н. Котельников // *Экология и жизнь*. – 2008. – №2(75). – С. 52-56.
16. Мумладзе Р.Б. Озонотерапия в коррекции свободнорадикальной и ферментной активности у больных перитонитом / Р.Б. Мумладзе, И.Т. Васильев, В.Н. Яковлев // *Клиническая анестезиология и реаниматология*. – 2009. – Том 6, №1. – С. 12-19.
17. Озоно-кислородная смесь в лечении кист молочной железы – альтернатива хирургическому лечению / Р.Б. Мумладзе, Н.Т. Дзукаева, С.Б. Запирова и др. // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. – 2012. – Том 1, №12.: 0421200015\0008.
18. Озон/NO-ультразвуковые технологии лечения в акушерстве и гинекологии / В.В. Педдер, А.А. Летучих, Т.М. Соколова и др.: Методические рекомендации. – Омск: Изд-во Полиграф. Центр «КАН», 2011. – 76 с.
19. Пархисенко Ю.А. Применение озонотерапии и гидропрессивных технологий в комплексе интенсивной терапии хирургического сепсиса / Ю.А. Пархисенко, А.А. Глухов // *Хирургия*. – 2001. – №4. – С. 55-58.
20. Пат. 2422166 Российская Федерация, МПК⁶ А61М31/00, А61М13/00. Система дозирования для озона или смеси озон/кислород / Херрманн В. – № 2009103287/14; заявл. 18.07.2007; опубл. 27.06.2011.
21. Пат. 2324467 Российская Федерация, МПК⁶ А61Н33/14. Способ обработки участка тела озоном / Варгузин А.А., Кирьянова В.В., Кияшко М.Н., Спичкин Г.Л., Чистов Е.К. – №2006121147/14; заявл. 14.06.2006; опубл. 20.05.2008.
22. Пат. 2123849 Российская Федерация, МПК⁶ А61К33/00, А61М13/00. Способ остановки капиллярно-паренхиматозных кровотечений / Кашперский А.А., Жуков В.А., Адамян А.А., Глянцев С.П., Макаров В.А. – №93044527/14; заявл. 08.09.1993; опубл. 27.12.1998.
23. Применение масла «озонид» в комплексном лечении острого парапроктита / М.Д. Ханевич, Б.П. Кудрявцев, Е.М. Фоминых, В.Н. Мормышев // *Достижения и проблемы современной клинической и экспериментальной хирургии: Материалы конференции хирургов России*. – Тверь, 2004. – С. 285-286.
24. Противоопухолевый эффект озона в условиях экспериментального онкогенеза / Т.Г. Щербатюк, К.Н. Конторщикова, В.С. Романов и др. // *Тезисы докладов 3 всероссийской научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине»*. – Новый Новгород, 1998. – С. 23-24.

25. Рагимов Р.М. Применение озонированного перфторана в комплексном лечении острых перитонитов и профилактике послеоперационных осложнений (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... док. мед. наук / Р.М. Рагимов. – Махачкала, 2010. – 42 с.
26. Самодай В.Г. Опыт использования кислородо-озоновой газовой смеси при лечении обширных дефектов мягких тканей нижних конечностей огнестрельного происхождения (по материалам боевых действий на территории Чеченской республики в период 1996-1998 гг. и 1999-2001 гг.) / В.Г. Самодай, И.В. Юшин, И.И. Шевелев // Материалы VIII всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Озон, активные формы кислорода и методы интенсивной терапии в медицине». – Н. Новгород, 2009. – С. 163-164.
27. Селицкий А.В. Применение растворов озона в комплексном лечении местных гнойно-воспалительных процессов у детей: Дис. ... канд. мед. наук / А.В. Селицкий. – М., 2009. – 109 с.
28. Сибельдина Л.А. Озонотерапия: современные подходы – уникальные возможности / Л.А. Сибельдина // Медицина и здоровье, спецвыпуск. – 2011. – С. 24-27.
29. Теплякова О.В. Чувствительность к местному антисептическому воздействию и способность к пленкообразованию ассоциантов инфицированного панкреонекроза *in vitro* / О.В. Теплякова // Актуальные вопросы современной хирургии: сборник научно-практических работ, посвященных 65-летию почетного профессора КрасГМУ Ю.С. Винника. – Красноярск: изд-во «Версо», 2013. – С. 111-114.
30. Техника и технология озонотерапии / А.Г. Богданов, А.А. Войтенко, С.В. Денбновецкий и др. // Украинский журнал медицинской техники и технологии. – 1994. – Том 1, №2. – С. 22-26.
31. Токсическое действие озона на микроорганизмы *staphylococcus aureus*, дрожжеподобные грибы *candida albicans* и споровые формы *bacillus subtilis* / И.А. Белых, И.П. Высеканцев, А.М. Грек и др. // Современные проблемы токсикологии. – 2010. - №2-3. – С. 45-49.
32. Цедрик Н.И. Применение системной озонотерапии в комплексном лечении и профилактике инфицированного панкреонекроза (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.И. Цедрик. – Красноярск, 2013. – 24 с.
33. Чандра-Д'Мелло Р. Возможности использования озонотерапии в эндохирургическом лечении больных с бесплодием трубно-перитонеального генеза / Р. Чандра-Д'Мелло, Г.О. Гречканев, Н.С. Перетягина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. - №1. – С. 19-22.

34. Якимов С.В. Лечение острого панкреатита методом озонотерапии (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... док. мед. наук / С.В. Якимов. – Красноярск, 2002. – 296 с.
35. Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum / R.A. Silva, J.E. Garotti, R.S. Silva et al. // *Acta Cir. Bras.* – 2009. – Vol. 24, №2. – P. 124-127.
36. Bocci, V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects / V. Bocci, I. Zanardi, V. Travagli // *Medical Gas Research.* – 2011. – Vol. 1, №6. – doi:10.1186/2045-9912-1-6.
37. Bollyky, L.J. Benefits of ozone treatment for bottled water / L.J. Bollyky // *Ozone News.* – 2003. – Vol. 31, №2. – P. 12-21.
38. CT-guided oxygen-ozone chemiodiscolysis: One-year follow-up in different type of disc disease. / N. Limbucci, F. Fasano, L. Sacchetti et al. // *Insights Into Imaging.* – 2010. - №1. – P. 156.
39. Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. / K.C. Huth, M. Quirling, S. Maier et al. // *Int. Endod. J.* – 2009. – Vol. 42, №1. – P. 3-13.
40. Efficacy of Ozone on Microorganisms in the Tooth Root Canal / K. Halbauer, K. Prskalo, B. Jankovic et al. // *Coll. Antropol.* – 2013. – Vol. 37, №1. – P. 101-107.
41. Intraperitoneal oxygen/ozone treatment decreases the formation of experimental postsurgical peritoneal adhesions and the levels/activity of the local ubiquitin-proteasome system. / C. Di. Filippo, A. Capuano, B. Rinaldi et al. // *Mediators Inflamm.* – 2011. – Vol. 2011. – doi:10.1155/2011-6067-1-8.
42. Paoloni, M. Intramuscular oxygen-ozonotherapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. / M. Paoloni, L. Di. Sante, A. Cacchio et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2009. – Vol. 34, №13. – P. 1137–1144.
43. Percutaneous treatment of non-contained lumbar disc herniation by injection of oxygen-ozone combined with collagenase. / Z. Wu, L.X. Wei, J. Li et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2009. – Vol. 72, №3. – P. 499-504.
44. Preconditioning with ozone/oxygen mixture induces reversion of some indicators of oxidative stress and prevents organic damage in rats with fecal peritonitis. / Z.Z. Rodriguez, D. Guanche, R.G. Alvarez et al. // *Acta Cir. Bras.* – 2009. – Vol. 24, №2. – P. 124-127.
45. Protective effect of intraperitoneal ozone application in experimental ovarian ischemia/reperfusion injury. / M.K. Aslan, O. Boybeyi, M.F. Senyucel et al. // *J. Pediatr. Surg.* – 2012. – Vol. 47, №9. – P. 1730-1734.

46. Results of combined intradiscal and periganglionic injection of medical ozone and periganglionic administration of steroids and anesthetic for the treatment of lumbar disk herniation: Effects on disk size and lumbar radiculopathy in 227 patients. / T. Lehnert, N.N.N. Naguib, N.-E.A. Nour-Eldin et al. // *Insights Into Imaging*. – 2010. - №1. – P. 289.
47. Treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) by medical ozone gas insufflation. A case report. / C.I. Ripamonti, M. Maniezzo, M.A. Pessi, S. Boldini // *Tumori*. – 2012. – Vol. 98, №3. – P. 72-75.
48. Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas / S. Schulz, U. Haussler, R. Mandic et al. // *Int. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 122, №10. – P. 2360-2367.
49. Viebahn-Hansler, R. Ozone therapy – the underlying therapeutical concept and models of efficacy. / R. Viebahn-Hansler // *Erfahrungs Heilkunde*. – 1991. – Vol. 4. – P. 40.

Рецензенты:

Волков Ю.М., д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением №1 НУЗ «Дорожной клинической больницы на станции Красноярск ОАО «РЖД», г. Красноярск;

Здзитовецкий Д.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.