

БИООКСИЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания
Сибирского отделения РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения*

РЕЗЮМЕ

Представлены литературные данные об основных биологических эффектах медицинского озона, заключающихся в противогипоксическом, противовоспалительном, иммуностимулирующем действии. Анализ современного состояния исследовательских и практических работ по определению биологического действия и клинической эффективности озонотерапии при лечении хронических бронхолегочных заболеваний свидетельствует о патогенетической обоснованности применения озонотерапии в пульмонологии.

Ключевые слова: медицинский озон, озонотерапия, гипоксия, хронические заболевания легких.

SUMMARY

T.A.Gvozdenko, O.Ju.Kytikova, E.M.Ivanov

BIOOXIDATIVE TECHNOLOGIES IN PULMONOLOGY (REVIEW)

The references review about basic biological effects of medical ozone is given. These effects are antihypoxic, anti-inflammatory and immunostimulating. Analysis of modern theoretical and empirical works about biological activity and clinical effects of ozone therapy at the treatment of chronic pulmonary diseases is evidence of a pathogenetic justification of ozone therapy application in pulmonology.

Keywords: medical ozone, ozone therapy, hypoxia, chronic lung diseases.

Становление озонотерапии, как лечебной биоокислительной технологии, имеет 160-летнюю историю, демонстрирующую фундаментальность медико-биологических подходов к биоокислительному управлению болезнью [6, 17]. Несмотря на то, что основополагающими моментами в разработке, изучении механизмов действия и внедрении методов озонотерапии явились исследования зарубежных учёных (Германия, Италия, Франция, США, Австрия, Куба), история российской озонотерапии (Москва, Нижний Новгород) заслуживает не меньшего внимания благодаря выдающимся открытиям отечественных ученых [1, 7]. Проведен ряд научных исследований, доказывающих эффективность, безопасность и целесообразность использования озонотерапии в клинической медицине [2, 5, 22, 24]. Данная лечебная технология представляет собой активно развивающуюся область медицинских знаний, достаточно полно обеспеченную техническими средствами различного уровня сложности для решения задач практического здравоохранения по лечению социально-значимых заболеваний XXI века [17, 18].

Все разновидности биоокислительной терапии используются современной медициной для коррекции газового состава крови, преодоления состояний дефицита кислорода и лечения ассоциируемых с ними заболеваний. Показания формируют две принципиальные группы: заболевания, протекающие с нарушениями артериального кровообращения (периферического, церебрального, гериатрические патологии) и воспалительные заболевания различного генеза с наибольшей этиологической значимостью дефектов клеточного звена иммунной системы [6].

Противопоказаниями к применению озонотерапии являются: ранний период после различных, в т. ч. внутренних кровотечений; нарушения свертываемости крови; тромбоцитопения; гипертиреоз; декомпенсированные состояния (декомпенсированная сердечная недостаточность тяжелой степени, острые отравления, гипогликемическое состояние, экстремальные симпатикотонические и парасимпатикотонические реакции); врожденная недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (фавизм); индивидуальная непереносимость озона; судороги в анамнезе; хронический, часто рецидивирующий панкреатит; зависимость пациента от алкоголя, транквилизаторов и наркотиков [1, 2, 7, 18].

Возможные токсические эффекты озонотерапии изучались посредством измерения индуцируемого озонем гемолиза эритроцитов (показатель никогда не превышал 3,5%); возможного образования метгемоглобина (не был обнаружен ни в одном случае); морфологического разрушения эритроцитов (ниже 80 мкг озона/мл крови электронно-микроскопическим методом не обнаружено). Наряду с токсикологической оценкой в литературе поднимался вопрос о мутагенной активности озона. Анализ частоты хромосомных aberrаций в клетках костного мозга животных после ингаляционного воздействия озона показал отсутствие цитогенетической активности [6]. Анализ литературы свидетельствует о возможности проявления побочных реакций, связанных с проведением озонотерапии (общие неблагоприятные проявления, угнетение/активация кровообращения, одышка, легкий кашель, аллергические/гипокальциемические реакции, кожные реакции/местное тканевое раздражение, аритмия и т. д.). Причины побочных эффектов в подавляющем большинстве случаев связаны с неверной техникой проведения озонотерапии [1, 6]. По отношению к общему числу процедур уровень осложнений составляет 0,006%. По данным О.В.Масленникова число достоверных осложнений среди пациентов, пролеченных озоном, составляет 7 случаев на 1 миллион [17].

Для минимизации побочных эффектов при проведении озонотерапии важно соблюдать следующие

принципы: при локальном воздействии озонорасщепленной смеси следует избегать применения других медикаментов в том же самом месте; нельзя вводить какие-либо лекарственные вещества во флакон с озонированными растворами кристаллоидов или озонированной кровью; возможно озонирование только дистиллированной воды, растворов хлорида натрия и глюкозы, фурацилина, фурагина, рафинированных растительных масел; вспомогательное оборудование для озонотерапии должно производиться из стекла, полихлорвинила или пластмассы. Озонотерапия сочетается с приемом любых фармацевтических препаратов, кроме антикоагулянтов, и с проведением любых физиопроцедур [18]. Как свидетельствуют литературные данные, озонотерапия относится к физиотерапевтическим методам лечения с субъективно и объективно контролируемыми результатами.

Медицинский озон представляет собой смесь из чистого озона и молекулярного кислорода (концентрация озона от 1 до 100 мкг/мл). Высокий окислительно-восстановительный потенциал озона объясняет каскад физических и химических процессов, запускаемых при контакте озон-кислородной газовой смеси с кровью *in vivo* [6, 7]. Точками приложения действия озона в организме человека являются ненасыщенные жирные кислоты, аминокислотные остатки в пептидных структурах, свободные аминокислоты, коэнзим НАД. Взаимодействие озона с углеродной цепью ненасыщенных жирных кислот приводит к образованию аддукта, самопроизвольно распадающегося на цвиттер-ион и альдегид, рекомбинация которых приводит к образованию озонидов (короткоцепочечных гидрофильных пероксидов), способных проникать во внутриклеточное пространство. Известны два пути запуска внутриклеточных реакций: через взаимодействие гормонов с рецепторами и через изменение структуры липидного бислоя мембран с активацией системы внутриклеточных вторичных мессенджеров, передающих сигнал на геном. Именно фосфолипиды (фосфоинозитол) являются связующим звеном между рецепторами мембран и первым вторичным мессенджером – аденилатциклазной системой, контролирующей липазную и фосфолипазную активность. Взаимодействием озона с липидными компонентами клеточных мембран можно объяснить регуляторные эффекты озона, так как озониды запускают синтез биологически активных веществ [1].

Неоднократно отмечалось, что действие озона на субклеточные структуры осуществляется посредством его участия в реакциях перекисного окисления липидов (ПОЛ) [17]. Биологическая активность озона является результатом изменения свободнорадикального статуса организма в ответ на источник активных форм кислорода (АФК), которым является озонорасщепленная смесь [18]. Нарушение динамического равновесия происходит при воздействии высоких концентраций озона, вызывающих окислительный стресс и, как следствие, токсический эффект, тогда как воздействие низких концентраций не приводит к перенасыщению свободными радикалами, нейтрализующимися анти-

радикальной системой защиты. Многочисленными научными исследованиями показано, что терапевтические концентрации озона уменьшают интенсивность ПОЛ и стимулируют антиоксидантную защиту (АОЗ) [1]. Естественная начальная активация свободнорадикального окисления при введении в организм медицинского озона быстро компенсируется стимуляцией системы АОЗ. Причиной нормализации баланса системы ПОЛ-АОЗ может быть и повышение уровня липопротеидов высокой плотности, которые являются антиоксидантами. Очевидно, озон обладает способностью активировать липидный обмен (β -окисление жирных кислот) непосредственным взаимодействием с липидами в кровеносном русле и опосредованно за счет стимуляции АОЗ. В эритроцитах активация кислородзависимых процессов проявляется, в частности, повышением содержания НАДФН₂, который восстанавливает окисленный глутатион. В результате нормализуется ПОЛ, которое регулирует структурно-функциональное состояние мембран.

Таким образом, оптимизация про- и антиоксидантной систем организма является одним из важных биологических эффектов системного воздействия озонотерапии, который реализуется через влияние на клеточные мембраны и заключается в нормализации баланса уровней продуктов ПОЛ и системы АОЗ.

В основе лечебных эффектов озона при широком спектре заболеваний заложены его свойства стимулятора цитокинов. Под действием озонотерапии обнаружено образование IFN- γ , IFN- β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α и других цитокинов, являющихся белковыми или полипептидными продуктами активированных клеток иммунной системы. При воздействии озона на кровь происходит образование АФК, как результата его мощной окислительной способности, что приводит к повышению уровня цитокинов, протеинов острой фазы, адгезионных молекул клеток, эритропоэтинов. Очевидно, что в основе важнейших окислительных свойств озона с участием процессов ПОЛ лежит регуляция именно иммунных функций [1, 6]. Озонотерапия дозозависима – низкие концентрации оказывают иммунокорректирующее действие, высокие – угнетают активность иммунных реакций. Низкие (терапевтические) концентрации озона способствуют накоплению на мембранах фагоцитирующих клеток (моноцитов, макрофагов) озонидов, стимулирующих в них синтез цитокинов и, как следствие, дальнейшую активацию системы неспецифической защиты, клеточный и гуморальный иммунитет. Высокие концентрации озона усиливают процессы ПОЛ клеточной мембраны фагоцитирующих клеток, а накопление конечных продуктов перекисного окисления ингибирует синтез цитокинов и, соответственно, активацию Т-хелперов, регулирующих выработку В-лимфоцитами антител [17].

Таким образом, генерация АФК при озонотерапии способствует активации как биохимического (гексозо-монофосфатный шунт), так и иммунологического механизмов.

Противогипоксический эффект – один из наиболее

мощных системных эффектов озонотерапии. Он проявляется через улучшение кислородного транспорта и за счет положительного влияния на процессы утилизации кислорода. Активация транспорта кислорода к тканям на фоне озонотерапии связана с возрастанием его парциального давления в артериальной и венозной крови, с повышением деформабельности эритроцитов и их способностью проникать в мелкие капилляры, с уменьшением связи гемоглобина с кислородом. Высвобождающее кислород действие озона за счет индукции 2,3-дифосфоглицерата и упрощенного отщепления кислорода от эритроцитов выполняет ключевую роль в оптимизации снабжения кислородом периферических тканей. Кровь в присутствии озона может поглощать в 2-10 раз больше кислорода, чем при обычных условиях, так как в этом случае кислород растворяется в плазме. В процессе озонотерапии происходит насыщение кислородом как сыворотки крови, так и эритроцитов. При проведении большой аутогемотерапии с озоном у всех пациентов показано статистически значимое повышение парциального давления кислорода в артериальной крови, снижение парциального давления углекислого газа и увеличение содержания гемоглобина. Озонотерапия обеспечивает усиленную отдачу кислорода недостаточно кровоснабжаемым тканям, что было подтверждено на основе анализа газового состава крови: парциальное давление кислорода в венозной крови после курса озонотерапии снижается с 40 до 20 мм рт. ст. Это означает, что в тканях, страдающих от недостаточности кровоснабжения, высвобождается больше кислорода – эффект, которого невозможно достичь с помощью медикаментов [17]. Важным в механизме противогипоксического действия является эффект вазодилатации, связанный с выделением эндотелиоцитами «эндотелиальных факторов расслабления сосудов», к которым относится оксид азота (NO). При введении в кровеносное русло терапевтических доз озона происходит активация фермента NO-синтазы, в результате чего образуется окись азота, обладающая сосудорасширяющим действием [6].

Таким образом, наиболее характерным действием озона на организм является влияние на кислородный метаболизм за счет уменьшения сродства гемоглобина к кислороду, уменьшения микровязкости мембран эритроцитов и вазодилатации путем активации NO-синтазы.

Озонаттенуация (устранение болезнетворности возбудителя) имеет высокую эффективность в отношении как инфекционных, паразитарных и грибковых микроорганизмов, так и вирусных возбудителей. Бицидное действие молекул озона является результатом его действия на поверхности мембраны и озониндуцированной модификации внутриклеточного содержимого продуктами озонлиза мембранных липидов. В исследовании фунгицидного действия озона показана прямая зависимость чувствительности клеток кандиды к воздействию озона от стадий их роста (малые дозы стимулируют рост, большие угнетают). Впервые анти-вирусный эффект озона обнаружен на культуре лим-

фоцитов, зараженной HIV-1. Антивирусный механизм озонотерапии объясняется частичным разрушением оболочки вируса и потерей им своих свойств, ингибированием процесса транскрипции и трансляции вирусных белков, нарушением способности вируса соединяться с клетками-мишенями. Обнаружено, что озон способен инактивировать вирус как экстракорпорально, так и внутри клетки. Газ способен активировать синтез биологически активного пептида интерферона, защищающего клетки от проникновения вируса [1].

Противовоспалительный эффект озонотерапии связан со способностью озона окислять соединения, содержащие двойные связи, в частности арахидоновую кислоту и синтезируемые из нее простагландины, в большой концентрации участвующие в развитии и поддержании воспаления. Кроме того, озон уменьшает степень тканевой гипоксии и восстанавливает метаболические процессы в пораженных тканях в месте воспаления.

Дезинтоксикационный эффект озонотерапии проявляется через оптимизацию микросомальной системы гепатоцитов и усиление почечной фильтрации. В клетках печени отмечено накопление цитохрома P-450, каталаз, увеличение количества гранул гликогена, стимуляция выработки АТФ. Морфофункциональные изменения гепатоцитов заключаются в гиперплазии пероксисом, нормализации строения гладкого эндоплазматического ретикулума, уменьшении степени дистрофических изменений. Благодаря взаимосвязанной деятельности этих механизмов происходит улучшение многих функций печени, в том числе и антитоксической.

Озон воздействует на всех этапах сложной цепной ферментативной реакции, каковой является процесс свертывания крови, умеренно сдвигая систему коагуляционного гомеостаза в сторону снижения свертывающей способности крови и предотвращая внутрисосудистое тромбообразование, особенно в участках с замедленным кровотоком. Высокие дозы озона оказывают выраженный прокоагуляционный эффект на плазменное звено гемостаза (ускорение свертывания крови при инактивации антикоагулянтной активности и увеличении степени индуцированной агрегации тромбоцитов). Низкие дозировки оказывают гипокоагуляционный эффект на систему коагуляционного гомеостаза, с удлинением времени свертывания крови, увеличением антикоагулянтной и фибринолитической активности, снижением степени индуцированной агрегации тромбоцитов [17].

Таким образом, озонотерапия является эффективным неспецифическим лечебным средством, характеризующимся простотой применения, невысокой стоимостью и минимальными, в сравнении с традиционной лекарственной терапией, побочными эффектами. Ликвидация или уменьшение степени гипоксии и гипоксемии способствует улучшению функционирования практически всех органов и систем, что повышает уровень здоровья, резистентность организма к нарушающим устойчивость биообъекта факторам

среды. Достаточно полно разработаны методики применения озонотерапии в клинической медицине, рассчитан терапевтически безопасный диапазон концентраций [2, 5, 7, 15, 18, 24]. Однако данные дозировки требуют индивидуального назначения конкретному пациенту с учетом окислительно-восстановительного потенциала организма, длительности заболевания, активности процесса, характера сопутствующей патологии.

Представленные литературные данные об основных биологических эффектах медицинского озона, формирующих классические показания для озонотерапии, свидетельствуют и о патогенетической обоснованности применения озонотерапии в пульмонологии, в частности, при хронической легочной патологии. Хронические обструктивные заболевания легких характеризуются нарушениями микроциркуляции, хронической гипоксией, хронической интоксикацией, активацией ПОЛ и вторичным иммунодефицитом [3, 9, 11, 13, 14, 16, 19, 20]. Патофизиологическое обоснование применения кислорода при хронической легочной патологии, особенно у больных с обструктивными поражениями с наличием дыхательной недостаточности, гипоксемией и гипоксией тканей, основывается на увеличении парциального давления кислорода в крови и повышении уровня тканевого дыхания. Клинический эффект введения кислорода через внутрисосудистую инфузию растворов объясняется активизацией биологического окисления через оксиредуктивные системы и оптимизацией тканевого дыхания, наблюдаемого при гипероксигенации артериальной крови за счет кислорода, как связанного с гемоглобином, так и растворенного в плазме. Применение кислорода ингаляционным способом имеет достаточно богатый опыт, однако его длительная подача в дыхательные пути оказывает токсический эффект. Токсическое действие кислорода проявляется в раздражении и воспалении слизистых оболочек бронхов, высушивании секрета, что способствует бронхообтурации, отеку бронхиол, разрушению сурфактанта и последующему ателектазированию альвеол. Оксигенация организма прямым введением кислорода в сосудистую систему не применяется из-за опасности газовой эмболии. Эффективным направлением в лечении хронических обструктивных заболеваний легких является длительная оксигенация (16-24 часа в сутки) в домашних условиях, однако имеется ряд технических и экономических ограничений к ее широкому использованию [25].

Озонотерапия является реальной альтернативой по эффективности, длительности и стоимости процедур в сравнении с длительной оксигенотерапией. При лечении бронхолегочных заболеваний используется не только противогипоксическое действие озона, но и противовоспалительное и иммуностимулирующее [5, 10, 21]. Несмотря на многолетний опыт применения озонотерапии в хирургической, гинекологической, стоматологической практике, озон в пульмонологии используется редко. При этом полученные рядом авторов результаты свидетельствуют о высокой эффективности различных методов озонотерапии – в/в вливания озо-

нированного физиологического раствора (ОФР), малой и большой аутогеомоозонотерапии, ректальной инсуффляции озонокислородной газовой смеси (ОКС), ингаляции с озонированной дистиллированной водой, подкожных инъекций озона и введения озонокислородной смеси в биологически активные точки в лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания, затяжном течении острого бронхита и пневмонии, туберкулезе легких [8, 10, 21, 23, 25, 26, 27]. Комбинация озонотерапии с лекарственными средствами или другими методами физиотерапии способна восстановить нарушенное функциональное состояние органов дыхания и способствовать улучшению качества жизни человека [5].

Респираторная ткань легкого содержит в избытке ненасыщенные жирные кислоты, которые являются субстратом ПОЛ, что при развитии патологического процесса повышает возможность протекания свободнорадикальных реакций в бронхолегочной системе [9, 11, 12]. Применение ОТ позволяет корректировать дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, сопровождающий течение бронхолегочных заболеваний. Купирование бронхоспазма происходит в результате дилатационного влияния на гладкую мускулатуру NO-радикала, образующегося в клетках эндотелия под действием озона. Существенной представляется способность озона к ликвидации гипоксии тканей, которая всегда имеется у больных бронхолегочными заболеваниями из-за развивающейся легочной недостаточности [17]. Вследствие гипоксии клетка получает энергию не через дыхательную цепь, а за счет процесса гликолиза. Закономерное увеличение лактата приводит к снижению уровня pH, потере мобильности эритроцитов и изменению их мембран, обуславливающих закупорку кровеносных сосудов. Прогрессирующее снижение pH способствует активации процессов свертывания крови, уменьшению подвижности тромбоцитов, повышает их агрегацию и концентрацию фибриногена. Замедление кровотока усугубляет недостаток кислорода в тканях, в капиллярах возникает неспецифическая мезенхимальная реакция, приводящая сначала к обратимым, а впоследствии к необратимым изменениям структуры стенок сосудов. Применение озонотерапии направлено на активацию механизмов транспорта кислорода и устранение гипоксии посредством увеличения диффузии и утилизации кислорода. Наиболее важным моментом является улучшение утилизации кислорода за счет не только повышения его парциального давления в артериальном русле и снижения парциального давления кислорода в венах, сколько за счет вмешательства в кислородный метаболизм с помощью реакционноактивных, метастабильных молекул озона и агрегированных протеиновых молекул [6, 17]. Улучшение кислородтранспортной функции крови при парентеральном введении ОКС, улучшение эритроцитами отдачи кислорода тканям, позитивные сдвиги в микроциркуляции и реологических характеристиках приводят к снятию гипоксемии и гипоксии тканей на достаточно длительное время. Именно с улучшением оксигенации крови связано уменьшение

одышки после каждой процедуры внутривенного введения ОФР, несмотря на отсутствие явного бронхолического эффекта по данным функции внешнего дыхания [23]. О.В.Масленниковым, К.Н.Контрощиковой [17, 18] при лечении ХОБЛ рекомендовано использование внутривенных инфузий ОФР, ректальных инсуффляций ОКС, процедур большой аутогеомоотерапии, введения ОКС в биологически активные точки, ингаляций с озонированной дистиллированной водой в сочетании с медикаментозной терапией. Курс лечения начинается с введения ОФР или ректальных инсуффляций, ежедневно 3-4 процедуры, при положительной динамике – 3-5 процедур через день, затем 1 раз в 2-3 дня, курсом 7-12 процедур. Ингаляции с озонированной дистиллированной водой проводятся 1-2 раза в день ежедневно в течение 10-15 дней [17, 18]. При пневмониях в комплексном лечении используется методика внутривенных инфузий 200 мл ОФР с концентрацией озона в газовой ОКС 1500 мкг/л, через день в количестве 5 процедур. При затяжном течении патологического процесса рекомендовано чередование внутривенных инфузий ОФР с внутримышечными инъекциями озона в количестве 100-200 мкг (объем газа 10 мл при концентрации озона на выходе 10-20 мг/л). К 3-м суткам отмечается регресс показателей эндотоксикоза – снижение лейкоцитарного индекса интоксикации, уровня молекул средней массы в плазме, нормализация температуры тела, к 6-7 суткам отмечается положительная аускультативная динамика, исчезают рестриктивные и обструктивные нарушения при исследовании функции внешнего дыхания. Укорачивается курс антибактериальной терапии и сроки лечения. Д.А.Рахимовой [21] показано выраженное уменьшение клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких, осложненной легочной гипертензией, достоверное улучшение параметров вентиляционной способности легких, диастолической функции правого желудочка сердца при применении внутривенных инфузий ОФР на фоне базисной терапии. Инфузионная озонотерапия (ОФР с концентрацией озона 1,5 мг/л, 10 процедур, проводимых через день), рекомендуемая в качестве дополнения к стандартному лечебному комплексу при бронхиальной астме, повышает его эффективность, способствует профилактике рецидивов и пролонгированию клинико-лабораторной ремиссии, корректирует биоаминные и иммунные нарушения [4].

Применение озонотерапии и искусственного пневмоперитонеума у больных, выделяющих возбудителей туберкулеза с полирезистентной и множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, привело к сокращению стационарного этапа лечения на 1,5-1,8 месяцев, уменьшению втрое вероятности возникновения побочных реакций, связанных с проведением химиотерапии [28]. Применение озонотерапии в начале интенсивной фазы стандартизированного антимикобактериального лечения больных деструктивным туберкулезом в ранние сроки приводит к нормализации количества сенситизированных к туберкулину Т-клеток, уменьшает ту-

беркулиновую чувствительность, нормализует показатели гуморального иммунитета [10]. Применение внутривенных инфузий ОФР при лечении затянувшихся пневмоний ускоряет сроки рассасывания инфильтративных изменений, позволяет на 2-3 недели раньше традиционной терапии добиться негативации мокроты при посевах *Mycoplasma pneumonia* и *Chlamydia pneumonia*, на 10 дней ускорить устранение кашля с мокротой [26, 27].

Вместе с тем, краткий анализ современного состояния исследовательских и практических работ по определению биологического действия и клинической эффективности озонотерапии при лечении хронических бронхолегочных заболеваний свидетельствует о том, что биологическое действие не всегда проявляется клинически и требует дальнейшего изучения для объяснения высоких результатов лечения. В целом, проблему интегрирования озонотерапии в научно-клиническую медицину нельзя считать окончательно решенной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород: Литера, 2003. 240 с.
2. Алясова А.В., Контрощикова К.Н., Шахов Б.Е. Озоновые технологии в лечении злокачественных опухолей. Н. Новгород: НижГМА, 2006. 204 с.
3. Иммунологические методы в прогнозировании течения хронической обструктивной болезни легких: информ. письмо, утв. на заседании коллегии Министерства здравоохранения Самарской области (протокол №3 от 01.06.2006 г.) / Бабанов С.А. [и др.]. Самара, 2006. 4 с.
4. Броницина Н.В. Влияние озонотерапии на уровни биоаминов слизистой оболочки бронхов и показатели иммунитета при бронхиальной астме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 35 с.
5. Бурдо К.Г., Кульмичев К.Г. Применение медицинского озона в пульмонологии детского возраста // Здравоохранение Дальнего Востока. 2006. № 1. С.52–55.
6. Демлов Р., Юнгманн М.-Т. Руководство по кислородной и озонотерапии. Практика, клиника, научные основы: пер. с нем. М.: Арнебия, 2005. 208 с.
7. Змызгова А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. М., 2003. 287 с.
8. Зубкова А.В. Внутривенная озонотерапия в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 35 с.
9. Иванов Е.М., Журавская Н.С. Актуальные вопросы хронического бронхита. Владивосток: ДВГАЭУ, 2005. 212 с.
10. Комплексное влияние химио- и озонотерапии на иммунный статус больных деструктивным туберкулезом легких / Иванов Г.А. [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2008. №2. С.20–23.
11. Нарушение метаболического статуса у пациен-

тов с хронической обструктивной болезнью легких / Калинина Е.П. [и др.] // Тер. архив. 2007. № 3. С.15–17.

12. Калинина Е.П. Регуляторные механизмы иммунного ответа при внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких у мужчин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2009. 35 с.

13. Кароли Н.А., Ребров А.П. Факторы риска смерти пациентов с ХОБЛ // Клиническая медицина. 2006. №9. С.24–27.

14. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2007. 45 с.

15. Качалина Т.С. Гречканов Г.О. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии. Н. Новгород: НижГМА, 2007. 60 с.

16. Малявин А.Г., Епифанов В.А., Глазкова И.И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 352 с.

17. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Практическая озонотерапия. Н.Новгород, 2006. 128 с.

18. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Грибова И.А. Руководство по озонотерапии. Н. Новгород: Вектор-тиС, 2008. 326 с.

19. Минкайлов К.М., Чамсудинов Н.У. Хроническая обструктивная болезнь легких // Актуальные вопросы пульмонологии. М., 2004. С.73–74.

20. Минкайлов К.М. Экологическая эпидемиология хронических болезней органов дыхания, ранняя диагностика и некоторые вопросы профилактики (клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Махачкала, 2006. 18 с.

21. Рахимова Д.А. Функциональное состояние кардиореспираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной легочной гипертензией, при применении озонотерапии // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2009. №6. С.10–11.

22. Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Медицинская технология / Серов В.Н. [и др.] // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2010. №3. С.47–55.

23. Стручков П.В. Физические факторы в коррекции гипоксических нарушений у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 35 с.

24. Сычева Е.И., Сафронова Н.А., Ишмуратова Т.В. Озонотерапия в санаторно-курортной практике при внутренних болезнях // Озон, активные формы кислорода и методы интенсивной терапии в медицине: материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Н.Новгород, 2009. С.175–178.

25. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера, 2008. 568 с.

26. Шмелев Е.И., Белянин И.И. Повышение эффективности лечения затянувшихся пневмоний с помощью внутривенных инфузий растворенного озона // Consilium medicum. 2009. №3. С.52–57.

27. Шмелев Е.И., Белянин И.И. Озонотерапия затянувшихся пневмоний // Рос. мед. журнал. 2010. №1. С.6–11.

28. Яковлева Л.П. Эффективность озонотерапии и искусственного пневмоперитонеума в лечении больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы туберкулезных возбудителей // Туберкулез и болезни легких. 2010. №11. С.43–48.

Поступила 06.06.2011

*Татьяна Александровна Гвозденко, директор НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г;
Tatiana A. Gvozdenko,
73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105;
E-mail: tagvozdenko@mail.ru*

