

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В МЕДИЦИНЕ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ

УДК 612.014.464:616—006

Поступила 20.04.2009 г.



Т.Г. Щербатюк, д.б.н., зав. кафедрой биологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению биологических эффектов озонотерапии. Описаны современные методы и способы озонотерапии, приведены известные показания данного метода окислительной терапии. Проанализированы основные фундаментальные представления о роли свободных радикалов в физиологических и патофизиологических условиях, отраженные в работах основоположников свободно-радикальной биологии. Проведен критический анализ данных, полученных при использовании озонотерапии в онкологии. Утверждается, что стимуляция пролиферации опухолевых клеток и опухолетоксическое действие активных форм кислорода определяются, во-первых, концентрацией озона, во-вторых, стадией роста (исходным уровнем свободно-радикальной активности) как опухоли, так и организма-опухоленосителя. Проанализированы проблемы озонотерапии и высказаны предложения по перспективам развития озонных технологий в биомедицине.

Ключевые слова: свободные радикалы, озонотерапия, опухолетоксическое действие озона.

English

Modern state of ozonotherapy in medicine. Perspectives of use in oncology

T.G. Sherbatyuk, BD, head of a biology chair

Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

The results of experimental and clinical investigations on the ozonotherapy biological effect study are summarized. The modern methods of ozonotherapy, well-known indications of the given oxidative therapy method are described. The basic fundamental ideas of the free radical role in physiologic and pathophysiologic conditions, reflected in works of the free-radical biology founders, are analyzed. A critical analysis of data, received at a use of ozonotherapy in oncology, is made. It is asserted, that a stimulation of the tumoral cell proliferation and a tumoral and toxic effect of the oxygen active forms are defined, first, by ozone concentration, second, a growth stage (initial level of a free-radical activity) both of tumor and the organism-carrier of tumor. The problems of ozonotherapy are analyzed and proposals are made on perspectives of the ozone technology development in biomedicine.

Key words: free radicals, ozonotherapy, tumoral and toxic effect of ozone.

Озонотерапия (ОТ) — активно развивающееся направление как клинической, так и профилактической медицины. Она относится к группе методов окислительной терапии, в которую входят как давно и достаточно широко используемые (гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение крови, лазерное излучение низкой интенсивности), так и новые методы, применяемые в последнее десятилетие (фотодинамическая терапия, использование доноров оксида азота для усиления терапевтической эффективности антибио-

тиков антрациклинового ряда — доксорубицина, синглетно-кислородная терапия) [1].

История ОТ с момента открытия озона немецким химиком Кристианом Фридрихом Шенбейном до создания международных специализированных озонотерапевтических клиник (как, например, на Кубе и в США) знает времена бурного расцвета и временного, но стойкого неприятия. Второй период истории ОТ, ознаменовавший ее возрождение на новом теоретически и экспериментально обоснованном уровне (что приве-

Для информации: Щербатюк Татьяна Григорьевна, тел. раб. 8(831)438-02-05; e-mail: ozone_stg@mail.ru.

ло впоследствии к широкому и активному распространению озонных технологий в медицине), связан также с работами врачей и исследователей Нижегородской государственной медицинской академии [2, 3]. Итогом более чем 25-летних комплексных клинико-экспериментальных исследований явились обоснование, разработка и внедрение в практическую медицину различных методов ОТ, которые успешно применяются более чем в 20 странах мира.

Медицинский озон — озono-кислородная смесь (ОКС), получаемая из медицинского кислорода путем его разложения в электрическом разряде и состоящая из 5% O_3 и 95% O_2 .

В зависимости от решаемой задачи в ОТ используют ОКС с концентрацией озона в диапазоне 0,1—100 мг/л (100—100 000 мкг/л) при скоростях выходных потоков смесей в диапазоне 0,1—1 л/мин [1, 2, 4].

Озоно-кислородные смеси производят с помощью специальных аппаратов — медицинских озонаторов. Для того, чтобы свести к минимуму токсическое влияние озона на организм и повысить его терапевтическую эффективность при использовании ОКС, необходимо знать точную концентрацию озона, общую дозу и время воздействия. Особенно важна используемая концент-

рация ОКС, получение которой возможно с помощью генераторов озона, обладающих обязательными характеристиками: отсутствие вредных примесей в выходной смеси, высокая точность и стабильность синтеза во всем диапазоне выходных концентраций озона и скоростей потоков. Отвечает предъявляемым требованиям и превосходит известные образцы соответствующего медицинского оборудования озонатор АОТ-НСК-01 — «С(А-16)», разработанный в Российском федеральном ядерном центре — Всероссийском НИИ экспериментальной физики (г. Саров) — совместно с Федеральным управлением медико-биологических и экстремальных проблем Минздрава РФ и Ассоциацией российских озонотерапевтов.

Биологическая активность озона, а отсюда и основные принципы его применения в медицине — это результат изменения свободно-радикального статуса организма в ответ на поступление активных кислородных и озоновых метаболитов от внешнего источника (рис. 1).

Активные формы кислорода (АФК) в зависимости от концентрации дают прямо противоположные биологические эффекты: при нормальной концентрации — регуляторный, при избыточной — токсический [5—7]. Это

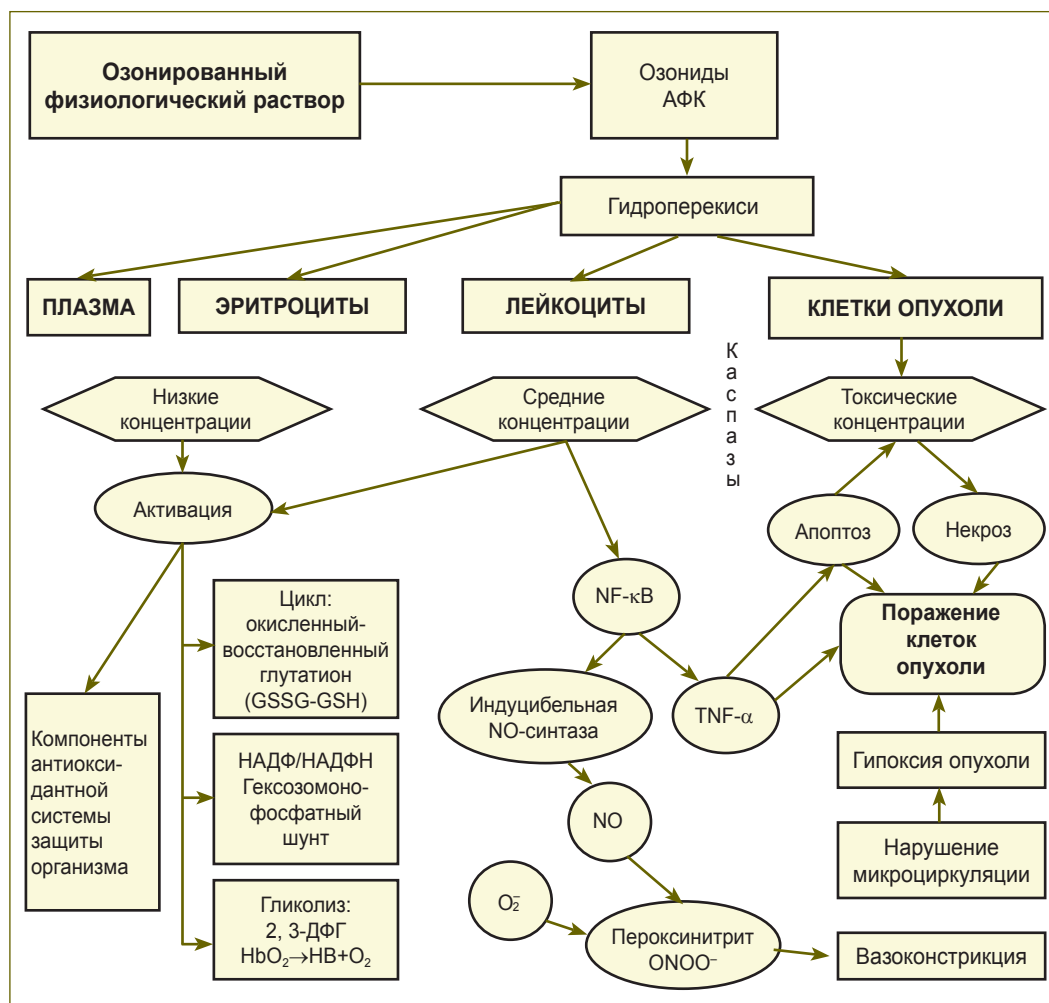


Рис. 1. Биологические эффекты озонотерапии

обусловлено тем, что низкие концентрации озона не проявляют токсического действия, так как свободные радикалы нейтрализуются антиоксидантной системой защиты организма, тогда как высокие концентрации вызывают чрезмерное насыщение свободными радикалами, что порождает окислительный стресс, приводящий к токсическому эффекту.

Таким образом, биологическая активность озона — это результат динамического равновесия, которое поддерживается прооксидантными свойствами производных озона, с одной стороны, и компонентами антиоксидантной системы защиты — с другой.

Фундаментальная основа эффектов озонотерапии — свободно-радикальная биология — наука, в развитие которой существенный вклад внесли отечественные ученые после пионерских исследований по теории цепных свободно-радикальных реакций, выполненных основателем Института химической физики РАН, лауреатом Нобелевской премии академиком Н.Н. Семеновым и его учениками (1956).

Согласно основным положениям свободно-радикальной биологии, свободно-радикальное окисление в норме непрерывно протекает во всех тканях живых организмов и свободно-радикальные реакции при их низкой интенсивности являются одним из типов нормальных метаболических процессов. Интенсификация свободно-радикальных процессов в тканях может быть следствием гиперпродукции свободных радикалов и (или) недостаточности антиоксидантной системы. Подобное физиологическое состояние клеток, сопряженное с нарушением нормальной регуляции свободно-радикальных реакций, называют «окислительным стрессом», являющимся универсальным механизмом клеточных повреждений, которые приводят к развитию разнообразных патологических состояний, получивших название «свободно-радикальные патологии» [7—12] (рис. 2). Поскольку известно, что в патогенезе более 100 болезней человека (и в их чис-

ле наиболее распространенные) свободные радикалы играют важную и даже решающую роль и так или иначе участвуют практически во всех болезнях человека, ибо тканевые повреждения сопровождаются и влекут за собой окислительный стресс [13, 14], становится очевидным, что поиск эффективных физиологических модуляторов окислительного стресса является необычайно актуальным.

В этом плане ОКС в низких концентрациях имеет колоссальный потенциал. Во-первых, она модулирует окислительно-восстановительные реакции, так как свободные радикалы нейтрализуются антиоксидантами; в данном случае умеренные концентрации озона являются стимуляторами антиоксидантной системы защиты организма, и происходит стимуляция кислородного метаболизма. Во-вторых, озонные технологии приводят к иммуномодулирующим эффектам, поскольку АФК действуют как мессенджеры при активации ядерного фактора транскрипции NF-κB, индуцируют экспрессию генов, в результате чего усиливается синтез белков, среди которых особый интерес представляют цитокины — низкомолекулярные белковые вещества, обладающие широким спектром биологического действия. В частности, фактор некроза опухоли, с одной стороны, является цитотоксичным по отношению к бластотрансформированным клеткам, а с другой, опосредованно, через активацию каспаз, может привести к апоптозу опухолевых клеток.

Второй ключевой момент образования ядерного фактора транскрипции — активация синтеза индуцибельной NO-синтазы и увеличение продукции оксида азота. Это в присутствии супероксид-анион-радикала приводит к образованию пероксинитрита, вызывающего вазоконстрикцию микрососудов, что изменяет микроциркуляцию (см. рис. 1).

Итак, биологические эффекты озона объясняются биорегуляторной ролью свободных радикалов, решающей в активации иммунологического (через транс-



Рис. 2. Свободно-радикальные патологии [7]

крипцию фактора NF-κB [14, 15]) и биохимического (гексозо-монофосфатный шунт [16]) механизмов. Таким образом, озон определяет ориентацию обменных процессов, гормонально-вегетативного и иммунного статуса организма.

Поскольку эффекты ОТ дозозависимы, а параметры свободно-радикального гомеостаза, на который прежде всего направлено действие ОКС, индивидуальны и динамичны, то озонотерапевтические методы воздействия на организм необходимо проводить на фоне биохимического контроля состояния про- и антиоксидантной системы организма [17].

Применение озона в медицине основывается на двух принципиальных подходах, обусловленных его свойствами:

1) прямое действие озона, обнаруживаемое при наружном применении в виде дезинфекционной активности (бактерицидное, фунгицидное, вируцидное свойства, используемые для очищения ран, усиления антимикробной защиты организма и активации местной иммунитеты);

2) системный эффект вследствие индуцируемых озоном низких концентраций АФК (регуляция вазодилатации и вазоконстрикции, активация энергетического обмена, модуляция окислительно-восстановительно-го гомеостаза, иммуномодуляция).

На основании механизмов действия озона разработаны методы применения ОКС:

1) наружные, обеспечивающие прямое действие озона;

2) парентеральные, приводящие к системному действию озона.

К наружным методам введения ОКС относятся озоновое орошение в пластиковой камере, бальнеотерапия, различные варианты применения озонированных дистиллированной воды и оливкового масла, внутрисуставные и параартикулярные инъекции озона, регионарное лимфотропное введение ОКС.

К парентеральным методам введения относятся большая аутогемотерапия с ОКС (БАГТ), малая аутогемотерапия с ОКС (МАГТ), внутривенное и лимфотропное капельное введение озонасыщенного физиологического раствора, внутривенное и внутриартериальное введение, внутримышечные и подкожные инъекции, ректальные инфузии ОКС.

Озонотерапия в клинике внутренних болезней применяется при лечении гепатитов, хронических колитов, хронических гастритов и гастродуоденитов, язвенной болезни желудка, заболеваний органов дыхания (бронхиальной астмы, хронических бронхитов, пневмоний), ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета. Озон в урологии применяется при лечении хронических пиелонефритов и циститов. ОТ в клинике нервных болезней показана при остеохондрозе позвоночника, дисциркулярной энцефалопатии, заболеваниях периферической нервной системы. ОТ применяется в спортивной медицине и косметологии; в клинике ЛОР-болезней при остром и хроническом гнойных гайморитах, различных формах хронического тонзиллита, хронических средних отитах, сенсоневральной

патологии. В стоматологии ОТ применяется при лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области и пародонтопатиях. В дерматологии ОКС лечат грибковые поражения кожи и ногтей, герпетические инфекции, фурункулез, заболевания, передаваемые половым путем. Применение медицинского озона в практической гинекологии эффективно при воспалительных процессах внутренних половых органов, эндометритах, бактериальном вагинозе, эрозивных процессах шейки матки. В хирургической практике ОТ используют в лечении перитонитов, гнойных ран, трофических язв, пролежней, термических травм, гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры, болезней суставов и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Противопоказаниями для проведения ОТ считаются: нарушение свертываемости крови; гипертиреоз; судороги в анамнезе; индивидуальная непереносимость озона [16, 18, 19].

Накопленный опыт позволяет сделать вывод, что ОТ имеет теоретическое и экспериментальное обоснование, методологическую базу; отличается простотой и доступностью применения, небольшим числом противопоказаний, а также высокой медико-социальной и экономической эффективностью.

Следует отметить, что, несмотря на столь значительные успехи, некоторые ученые до сих пор воспринимают ОТ и получаемые результаты с недоверием и скептицизмом. Надо признать, что такое отношение объясняется как объективными, так и субъективными причинами. Очевидно, что любая зарождающаяся идея, несущая огромный потенциал, становится предметом единоборства конкурирующих сторон — сторон, прекрасно владеющих предметом и последовательно отстаивающих свои убеждения и интересы. Между этими полюсами находится достаточно инертная среда дилетантов, которая может определять общественное мнение и, как правило, «болеет за победителя». Любая экстрагированная из общего представления об озоне информация служит для манипулирования. Например, хорошо известный факт о повреждающем действии газообразного озона в концентрациях, превышающих ПДК, на органы дыхательной системы стал основным аргументом противников озона, постулирующих: «Озон — яд, его применение в медицине недопустимо». Хотя всем, кто знаком с принципами ОТ, понятно, что таким образом озон в медицине никогда не использовался. Веллио Боччи в 1997 г. сообщил о 4 случаях смерти вследствие легочной эмболии, которые имели место при непосредственном внутривенном введении ОКС [20]. И эта информация успешно пополнила пакет контраргументов противников ОТ, несмотря на то, что с 1983 г. данный метод введения озона был запрещен Европейским обществом озонотерапии. С другой стороны, необходимо признать, что и среди официальных последователей медицинского озона встречается немало исследователей, которые своим недобросовестным отношением к работе, стремлением во что бы то ни стало захватить пальму первенства дискредитируют ОТ. Остается лишь сожалеть об узости мышления «критиков» и недостойном поведении «сторонников».

Однако существуют и объективные причины осторожного отношения к озону в медицине. Во-первых, по мнению того же Веллио Боччи, озонотерапия часто проводится методом проб и ошибок и практически каждый врач стремится разработать свою собственную терапевтическую концепцию (Ozone-Handbook, 1997). Таким образом, несмотря на организацию ассоциаций разного уровня, среди озонотерапевтов до сих пор сохраняется определенная разобщенность.

Во-вторых, существование на рынке медицинского оборудования озонаторов разного качества, в том числе таких, которые работают нестабильно, приводит к тому, что нет объективных данных об истинности используемой концентрации озона. Кроме того, российским и европейским озонотерапевтам пока не удалось прийти к общему мнению в вопросе способа выражения концентрации озона. Все это недопустимо, поскольку, как и для любого другого лекарственного средства, в целях получения терапевтического эффекта и исключения токсического воздействия необходимо точное измерение и выражение концентрации.

В-третьих, пока у нас в стране очень мало научно-исследовательских центров, которые бы последовательно и всесторонне проводили работы по изучению механизмов действия озона в организме при различных патологических состояниях, в то время как практикующие врачи очень широко применяют озон во многих областях медицины. В итоге тех фундаментальных знаний, которые накоплены к настоящему времени, зачастую не хватает для понимания и объяснения наблюдаемых эффектов ОТ, а значит, и для закрепления ее успеха или исправления ошибок. Безусловно, за этим стоят и экономические проблемы: серьезные исследования требуют современного дорогостоящего оборудования, а государственная поддержка науки в силу разных обстоятельств минимальна; многочисленные коммерческие структуры, оказывающие озонотерапевтические услуги, пока работают по принципу самокупаемости. Однако, чем шире внедряется озон в практическую медицину, тем актуальнее становится потребность в основательной научно-исследовательской базе. В Нижнем Новгороде, например (идеолог С.П. Перетягин), разработано целое направление озонотерапии — использование озонированного физиологического раствора (ОФР), которое, кстати сказать, длительное время игнорировалось европейскими коллегами и только в последние годы стало не только признаваться, но и применяться в клинической практике. Однако до сих пор не удалось организовать работы по изучению качественного и количественного состава свободных радикалов, образующихся при озонировании физиологического раствора, а главное — не выработано точного представления о времени свободно-радикальной активности ОФР.

И, наконец, в-четвертых — законы фармацевтического бизнеса. Именно жесткая и порой жестокая борьба на медикаментозном рынке в свое время нанесла существенный урон развитию ОТ.

Следует отметить, что перспективы использования озона в медицине имеют как общий, так и частный характер. К общим следует отнести следующие позиции:

1) понимание механизмов компенсации повреждений, вызванных окислительным стрессом, способствует правильному выбору стратегии при подготовке организма к воздействию свободных радикалов;

2) согласно положениям комплексной патогенетической терапии [21], дозы воздействий, характеризующихся потенцирующими связями, могут быть снижены, вследствие чего уменьшается вероятность побочных эффектов данных препаратов.

В связи с этим перспективным для практической медицины является изучение эффектов комбинированного использования озона с другими физико-химическими методами.

Частные вопросы перспектив развития ОТ касаются продолжения исследования эффектов применения озона при различных заболеваниях, например злокачественных новообразованиях.

Ранее в работах [1] и [22] был проведен анализ данных как о канцерогенном (рис. 3, 4), так и об антибластомном (рис. 1, 5) действии АФК, показаны возможности ограничения озонотерапии в лечении злокачественных новообразований.

Спустя 3 года после опубликования нами в материалах 2-го Международного симпозиума по применению озона (Гавана, 1997) сведений о том, что интра- и паратуморальное использование ОФР с концентрацией озона в газовой смеси 3000 мкг/л приводит к иницированию процессов перекисидации, снижению антиоксидантной активности саркомы-45 и увеличению продолжительности жизни животных-опухоленосителей, появилось сообщение кубино-испанского коллектива авторов о результатах применения локальной ОТ 28 онкологическим больным [24]. В 2004 г. этот же коллектив авторов сообщил о пилотном исследовании ОТ при оксигенации опухоли [25].

В собственных работах 1999—2006 гг. [1, 22, 26] автором был установлен терапевтический интервал концент-





Рис. 4. Универсальный механизм канцерогенеза [6,12]

раций озона для парентерального введения и доказано, что озон при комбинированном использовании с ионизирующим излучением (ИИ) и химиотерапией повышает эффективность противоопухолевой терапии. А именно, применение ОФР в качестве предлучевой подготовки животных с экспериментальными опухолями повышает уровень свободно-радикальных реакций в опухолевой ткани, что приводит к усилению повреждающего действия ИИ за счет повышения радиочувствительности опухоли; комбинированное использование парентерального введения ОФР и ИИ с меньшей дозой облучения эффективно как в плане дестабилизации свободно-радикального уровня бластотрансформированных клеток, так и в плане коррекции свободно-радикального баланса организма-опухоленосителя; комбинированное действие озон- и химиотерапии (5-фторурацил, доксорубин) тормозит рост экспериментальных опухолей

и увеличивает продолжительность жизни экспериментальных животных, а также позволяет снизить дозу доксорубина, не ослабляя противоопухолевое действие и снижая окислительную нагрузку на организм.

Клиницисты Нижегородской государственной медицинской академии показали, что озонотерапия после полихимиотерапии приводит к снижению токсических побочных эффектов цитостатиков [27], подтверждая хорошо известные эффекты детоксикации, вызываемые продуктами свободно-радикальных реакций [13, 28] (см. рис. 3), а в послеоперационном периоде — улучшает показатели гомеостаза онкологических больных [29].

А.В. Алясова и К.Н. Контрщикова в 2006 г. [30], применив курсы полихимиотерапии в сочетании с ОФР 64 женщинам, страдающим раком молочной железы, пришли к выводу, что ОТ онкологических больных

позволяет улучшить качество их жизни: это проявляется снижением частоты и уменьшением выраженности побочного действия цитостатиков, в частности достоверным уменьшением частоты встречаемости лейкопений II—III степени тяжести. По мнению авторов, в результате обеспечиваются лучшие условия для проведения курсов полихимиотерапии, при этом не требуется сокращения доз вводимых цитостатических препаратов, сохраняется запланированная интенсивность проводимой терапии, не возникает нужды в дополнительном назначении или значительно снижается количество поддерживающих препаратов. Авторы, отмечая потенцирующее действие низких терапевтических доз озона в отношении противоопухолевого эффекта



Рис. 5. Регуляторная роль АФК [23]

цитостатиков и лучевой терапии, видят одним из механизмов действия торможение Fas-опосредованного апоптоза активированных Т- и В-лимфоцитов, тем самым подтверждая известные механизмы регуляторной роли АФК апоптоза (см. рис. 5) [23] и иммуномодулирующих эффектов озонотерапии [16, 20]. Авторы сообщают, что концентрация озона в ОКС для внутривенных инфузий ОФР подбиралась индивидуально, однако ни в одной из публикаций этого коллектива не указываются принципы такого подхода, используемые схемы лечения, что лишает возможности последователей ОТ повторить результаты, а ее противникам позволяет делать подобные высказывания: «...если Вы услышали, что “альтернативный” метод вызывал “волшебные” исцеления онкологических заболеваний, относитесь к этому скептически» [31].

При использовании озонных технологий в онкологии важно помнить, во-первых, один из постулатов свободно-радикальной биологии: «АФК — двуликий янус клеточного метаболизма — могут выполнять как сигнальную, так и повреждающую роль» [6], во-вторых, гипотезу академика Н.М. Эмануэля о том, что свободные радикалы играют ключевую роль в процессах злокачественного перерождения клеток и развитии опухоли (см. рис. 4).

Тканеспецифические и индивидуальные особенности ответа на внешнее воздействие и АФК-зависимые внутриклеточные механизмы его реализации необходимо учитывать при использовании методов окислительной терапии вообще и ОТ в частности. Однако до сих пор универсального диагностического подхода к оценке проантиоксидантного состояния организма не выработано, поэтому применение свободно-радикальной терапии будет ограничено, а соответствующие работы — иметь поисковый характер.

В результате выполнения экспериментальных работ, доказывающих, что озон в высоких концентрациях при наружном применении обладает противоопухолевым эффектом, а в комплексном использовании при парентеральном введении повышает эффективность противоопухолевых воздействий, стало очевидным, что стимуляция пролиферации опухолевых клеток и опухолетоксическое действие АФК определяются, во-первых, концентрацией озона, во-вторых, стадией роста (исходным уровнем свободно-радикальной активности) как опухоли, так и организма-опухоленосителя [1, 22, 26]. Продолжение исследований позволит установить возможности и ограничения применения озона в онкологии.

Литература

1. *Алехина С.П., Щербатюк Т.Г.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Саров: ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ; 2004; 244 с.
2. *Масленников О.В., Конторщикова К.Н.* Озонотерапия: внутренние болезни. Н. Новгород: НГМА, 1999; 56 с.
3. *Перетягин С.П.* Патолофизиологическое обоснование озонотерапии постгеморрагического периода. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Казань; 1991.
4. *Зайцев В.Я., Разумовский С.Д.* Озониды олефинов как относительно новый и весьма перспективный класс биологически активных соединений. В кн.: Озон в биологии и медицине. Материалы 1-й Украинско-русской науч.-практ. конф. Одесса; 2003; с. 9—11.
5. *Величковский Б.Т.* Свободно-радикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды. Вестник РАМН 2001; 6: 45—53.
6. *Коган А.Х., Грачев С.В., Елисеева С.В.* Модулирующая роль CO₂ в действии активных форм кислорода. М: ГЭ-ОТАР-Медиа; 2006; 224 с.
7. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н.* Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М: РКНПК МЗ РФ; 2001; 78 с.
8. *Барабой В.А.* Биоантиоксиданты. Киев: Книга плюс; 2006; 462 с.
9. *Величковский Б.Т.* Экологическая пульмонология (роль свободно-радикальных процессов). Екатеринбург: Издание ЕМНЦ ПОЗРПП Минздрава России; 2003; 141 с.
10. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы в биологических системах. Соросовский образовательный журнал 2000; 6(12): 13—19.
11. *Журавлев А.И.* Свободно-радикальная биология. М: Моск. вет. академия; 1993; 70 с.
12. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А.* Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008; 284 с.
13. *Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Шергин С.М.* Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика. Новосибирск: РАМН, Сибирское отделение; 1993; 181 с.
14. *Саприн А.Н.* Окислительный стресс как возможный универсальный этиологический фактор развития различных патологических процессов. В кн.: Национальная науч.-практ. конф. с международным участием «Свободные радикалы и болезни человека». Смоленск; 1999; с. 42—44.
15. *Zamora Z.B., Borrego A., López O.Y., Delgado R., González R., Menéndez S., Hernández F., Schulz S.* Effects of ozone oxidative preconditioning on TNF-alpha release and antioxidant-prooxidant intracellular balance in mice during endotoxic shock. *Mediators Inflamm* 2005 Feb, 24(1): 16—22.
16. *Rilling S., Vieban R.* The use of ozone in medicine. New York: Haug; 1987; 180 p.
17. *Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н.* Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб: Фолиант; 2000; 104 с.
18. *Змызгова А.В., Максимов В.А.* Клинические аспекты озонотерапии. М: НПЦ озонотерапии; 2003; 287 с.
19. *Rokitsansky O.* Klinik und biochemie der ozontherapie. *Ozontherapie* 1982; 3(52): 643—711.
20. *Vocci V.* Ozone as a bioregulator. *Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. J Biol Regulators and Homeostatic agents* 1997; 10(2/3): 31—53.
21. *Крыжановский Г.Н.* Дизрегуляторная патология. Патол физиология и экспер терапия 2002; 3: 2—19.

22. Щербатюк Т.Г. Озонотерапия злокачественных новообразований: за и против. Нижегородский мед журнал; 2003; 1: 52—56.
23. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал 2001; 4: 21—28.
24. Rovira G., Lopez L., Suarez G., Santana M., Clavo B., Perez J.L., Lloret M., Rodriguez V., Macias D., Hernandez M.A., Martin R., Robaina F. Local ozonotherapy for delayed scaring in cancer patients. In: 3d International Symposium on Ozone Application. Havana, Cuba; 2000; p. 43.
25. Clavo B., Pérez J.L., López L., Suárez G., Lloret M., Rodríguez V., Macías D., Santana M., Hernández M., Martín-Oliva R., Robaina F. Ozone therapy for tumor oxygenation: a pilot study. Evid Based Complement Alternat Med 2004 June; 1(1): 93—98.
26. Щербатюк Т.Г., Послов Г.А., Илларионов В.Ю. Озонотерапия собак при некоторых злокачественных новообразованиях. Ветеринария 1998; 7: 57—60.
27. Гречканев Г.О., Качалина Т.С. Озонотерапия в гинекологии (современное состояние вопроса). Нижегородский мед журнал. Приложение «Озонотерапия» 2003; с.112—115.
28. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты. М: Фирма «Слово»; 2006; 556 с.
29. Алясова А.В., Конторщикова К.Н. К вопросу озонотерапии при раке молочной железы. Нижегородский мед журнал. Приложение «Озонотерапия» 2003; с. 190—191.
30. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Шахов Б.Е. Озоновые технологии в лечении злокачественных опухолей. Н. Новгород: Изд-во НижГМА; 2006; 204 с.
31. Ernst E. A primer of complementary and alternative medicine commonly used by patients. The Medical Journal of Australia 2001; 174: 88—92.