

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/87/04>  
УДК 617:616-006]-084:[615.835.3:546.214]

# ОЗОНОТЕРАПИЯ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ ПО ДАННЫМ ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ

Т.Б. Комкова, В.Ф. Цхай, Л.Ю. Петров<sup>✉</sup>, И.А. Лызко

Сибирский государственный медицинский университет,  
Томск, Российская Федерация

### Аннотация

Эффективность озонотерапии при лечении онкопатологии заключается в доказанном процессе разрушения атипичных клеток за счет торможения анаэробного обмена веществ. Озон вызывает гибель раковых клеток, не затрагивая здоровые, так как они имеют собственную антиоксидантную систему защиты, а атипичные такой системой не обладают. Озонотерапия при онкопатологии является вспомогательным методом лечения, который предполагает воздействие кислородно-оzoneвого слоя на раковые клеточные структуры. Многочисленные клинические исследования подтверждают, что озонотерапия хорошо переносится и не вызывает отрицательных реакций в организме человека. К преимуществам озонотерапии относят: безопасность для здоровья человека, минимальное количество побочных эффектов, невысокую стоимость используемого оборудования для получения озонированного раствора и возможность применения в качестве онкопрофилактики. Кроме того, данный метод лечения показан людям, страдающим хроническими заболеваниями и нарушениями, повышающими онкологический риск, такими как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, угнетение иммунитета, нарушения менструального цикла и др. Применение озона в медицине очень перспективно за счет его противовоспалительного, иммуномодулирующего и противоопухолевого действия, а его гепатопротективный эффект позволяет сократить время нахождения больного в стационаре за счет уменьшения срока восстановления функций печени в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** озонотерапия, холангiocарцинома печени, онкопрофилактика.

**Конфликт интересов:** авторы подтверждают отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Комкова Т.Б., Цхай В.Ф., Петров Л.Ю., Лызко И.А. Озонотерапия как способ профилактики и лечения в хирургии и онкологии по данным обзора литературы // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2023. Т. 26, № 4. С. 35–48. doi 10.52581/1814-1471/87/04

## АИД ТО ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

# OZONE THERAPY AS A METHOD OF PREVENTION AND TREATMENT IN SURGERY AND ONCOLOGY (A LITERATURE REVIEW)

Т.В. Комкова, В.Ф. Цхай, Л.Ю. Петров<sup>✉</sup>, И.А. Лызко

Siberian State Medical University,  
Tomsk, Russian Federation

### Abstract

The effectiveness of ozone therapy in the treatment of cancer pathology lies in the proven process of destruction of atypical cells due to the inhibition of vicious anaerobic metabolism. Ozone selectively causes the death of cancer cells, since healthy cells have their own antioxidant defense system, while atypical cells do not. Ozone therapy

for cancer pathology is an auxiliary treatment method that involves the effect of the oxygen-ozone layer on cancerous cellular structures. Numerous clinical studies confirm that ozone therapy is well tolerated and is extremely rarely accompanied by side effects and does not cause negative reactions in the human body. The advantages of ozone therapy include: safety for human health, minimal side effects, proven effectiveness, low cost of equipment and the possibility of use as cancer prevention. In addition, this treatment method is indicated for people suffering from chronic diseases and disorders that increase the risk of cancer, such as atherosclerosis, hypertension, type 2 diabetes, obesity, immunosuppression, menstrual disorders, etc. The use of ozone in medicine is very promising due to its anti-inflammatory, immunomodulatory and antitumor effects, and its hepatoprotective effect makes it possible to reduce the patient's time in the hospital due to the rapid restoration of liver function in the postoperative period.

**Keywords:** *ozone therapy, liver cholangiocarcinoma, cancer prevention.*

**Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Komkova T.B., Tskhai V.F., Petrov L.Yu., Lyzko I.A. Ozone therapy as a method of prevention and treatment in surgery and oncology (a literature review). *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery.* 2023;26(4):36-49. doi 10.52581/1814-1471/87/04

Известные способы лечения злокачественных опухолей печени заключаются в выполнении оперативного вмешательства с последующим проведением адьювантной химиотерапии. При запущенных стадиях заболевания, особенно осложненной механической желтухой, лечение включает несколько этапов. Первым этапом производится декомпрессия желчных протоков с целью купирования желтухи. Далее осуществляется основной этап оперативного пособия, заключающийся в резекции печени либо выполнении желчеотводящей операции. Сложность лечения состоит в нарушении функций печени, которые приходится компенсировать в предоперационном периоде, а это занимает длительный период времени, за который происходит дальнейшее прогрессирование онкопатологии [1]. В последние годы появились данные о применении озона для лечения онкологических заболеваний. Доказано гепатотропное, паразитотропное и химиотерапевтическое его действие [2–4], что облегчает задачу врача в плане компенсации функции печени больного в послеоперационном периоде.

В патогенезе злокачественных опухолей рассматривается теория недостатка кислорода на клеточном уровне (О. Варбург, 1925) [5, 6]. Исходя из этого, в борьбе с онкологическими заболеваниями имеет значение насыщение тканей кислородом. Используя метод озонотерапии, можно оказывать действие на данное звено патогенеза онкологического процесса. Введенный в организм озон способствует оксигенации крови и тканей. Являясь активной формой кислорода (АФК), он оказывает антитоксическое, бактерицидное и противовирусное действие, уничтожая патогены вместе с поврежденными клетками.

Уникальность воздействия озона на раковую клетку и пораженную ткань заключается в том, что озон приводит к их саморазрушению за счет торможения порочного «бескислородного» обмена веществ, свойственного для атипичных клеток. Озон вызывает гибель раковых клеток, не затрагивая здоровые, так как они имеют свою антиоксидантную систему защиты, а атипичные такой системы не имеют. Но данное лечебное действие озона было обнаружено не сразу. В 1958 г. озон описывался как фактор, «воздействующий на человека, подобно радиации». Влияние озона и ионизирующего излучения на ткани организма связано с образованием АФК, а также свободных радикалов, которые вместе с АФК являются химически активными соединениями, стимулирующими окислительные процессы, способствующие развитию стресса [7, 8]. Кроме того, озон ведет к разрыву хромосом в культурах клеток человека подобно радиационному излучению [4]. Такие жесткие негативные эффекты возникают только при вдыхании озона [9].

В литературе приводятся данные о том, что в зависимости от концентрации озон может избирательно ингибировать рост различных опухолевых клеток человека (в легких, молочной железе и матке), не затрагивая неопухолевые клеточные линии [10–12], однако этот факт доказан только *in vitro*. В 2018 г. было описано цитотокическое действие озона на три клеточные линии рака яичников, однако результаты клинических исследований оказались недостоверными [13]. Озон оказывает потенцирующее действие на 5-фторурацил в клеточных линиях рака молочной железы и толстой кишки, а комбинированное их применение показало эффективность на клеточных линиях, ранее устойчивых к 5-фторурацилу [14].

В 2008 г. было установлено прямое влияние озона на культуры клеток нейробластомы, в которых озон дополнительно потенцировал действие цисплатина и этопозида [15]. Позднее появилась информация о том, что озон оказывает прямое цитотоксическое действие на раковые клетки толстой кишки человека и повышает эффективность цисплатина и 5-фторурацила [14].

Таким образом, можно сказать, что в экспериментальных клеточных структурах *in vitro* озон оказывает цитотоксическое действие различной интенсивности в зависимости от его концентрации, прямое действие на некоторые типы опухолей и в некоторых случаях он приводит к повышению эффективности лучевой терапии (ЛТ) и различных химиотерапевтических препаратов. Потенцирующее действие озона связывают с внутриклеточной продукцией АФК и свободных радикалов. Активные формы кислорода обладают канцерогенным действием из-за их способности стимулировать клеточную пролиферацию, повысить выживаемость и клеточную миграцию, а также они могут индуцировать повреждение ДНК, приводящее к генетическим повреждениям, способным провоцировать онкологию. Кроме того, АФК провоцируют старение и гибель патологических клеток и, следовательно, могут оказывать противоопухолевое действие [16]. Действительно, противоопухолевый эффект ЛТ и многих препаратов химиотерапии опосредован продукцией АФК и свободных радикалов в опухолевых клетках.

В человеческом организме опухолевые клетки поражают внутренние органы и инфильтрируют здоровые ткани, с которыми существуют сложные стереотаксические взаимоотношения, способные влиять на рост и метастазирование опухоли. Вследствие этого озон не может действовать непосредственно только на опухолевые клетки. Исключение составляют очень поверхностно расположенные и неинфилtrирующие опухоли кожи или слизистых оболочек. В качестве примера можно привести данные от 1998 г., когда на Кубе было проведено исследование с участием 70 больных раком предстательной железы (стадии T1 и T2), получавших ЛТ с одновременной ректальной инсуффляцией озона и без таковой. В группе пациентов, получавших ЛТ и озонотерапию, наблюдалось более значительное снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА), чем в группе пациентов, получавших только ЛТ [17].

При проведении системной озонотерапии возникает еще одна очень большая проблема, заключающаяся в подборе дозы озона, проникающего в системный кровоток. Концентрация озона и производимые им эффекты не подчиняются линейной зависимости: очень низкие кон-

центрации могут не иметь никакого воздействия, а очень высокие способны привести к стимулирующим воздействиям на опухолевую.

В 2008 г. появились описания двух доклинических испытаний озона в эксперименте на животных. В первом исследовании клетки асцитной карциномы Эрлиха и опухоли саркомы были имплантированы в глазное сплетение мышей. После этой процедуры животным осуществляли ректальные инсуффляции озона в течение 12 сеансов с использованием различных концентраций. При обеих опухолях наблюдалось значительное уменьшение количества метастазов в легкие с меньшим количеством опухолевых клеток с явлениями циторедукции у лабораторной мыши при высоких концентрациях озона [18]. Во втором доклиническом исследовании различные концентрации озона применялись внутрибрюшинно в течение 15 дней. Через 24 ч после последней обработки озоном клетки карциномы легкого Льюиса пересаживали подкожно. У животных, предварительно подвергнутых озонотерапии, наблюдалось торможение роста опухолевой ткани с тенденцией к лучшим результатам при использовании более низких концентраций озона. Кроме того, у мышей, получавших озон, признаков роста опухоли не было выявлено даже через 35 дней [19]. Лечебный эффект был опосредован стимулированием иммунной системы [20]. В ряде работ описано действие озона, как фактора, индуцирующего синтез простациклинов, а, как известно, последние обладают антиметастатическим эффектом [21, 22].

Непрямой эффект озонотерапии был клинически доказан в нескольких исследованиях V.A. Восси и соавт. Проведенные ими исследования показывают иммуномодулирующее действие озона на выработку различных типов цитокинов, таких как интерлейкины и интерферон, отвечающих за защиту от атипичных клеток [23, 24]. Иммуномодуляция, вызванная озонотерапией, носит неспецифичный характер. Механизм ее действия зависит от активности различных типов лимфоцитов и продукции различных типов цитокинов. На степень активности синтеза влияет функциональное состояние организма больного, его возраст, наличие хронической патологии. Имеется предположение, что низкие и средние концентрации озона в вводимом растворе могут повышать уровень цитокинов, производимых CD4+ ТН1-лимфоцитами, увеличивая соотношение ТН1/ТН2, в то время как более высокие концентрации озона могут снижать это соотношение [13, 17]. Кроме того, сочетание терапии моноклональными антителами и озонотерапии может дать достаточно значимый клинический эффект.

Исследование на животной модели (мыши, индуцированные раком прямой кишки), прове-

денное M. Franzini и соавт. (2017), показало цитотоксический эффект внутриопухолевого введения озонированной воды [14]. Эффект был опосредован местным иммуномодулирующим действием, вызванным озоном. Однако этот способ введения озона не нашел широкого клинического применения.

Озонотерапия при онкопатологии является вспомогательным методом лечения, который предполагает воздействие кислородно-оzoneвого слоя на раковые клеточные структуры, влияет на метаболические процессы атипичных клеток, ускоряет восстановление здоровых тканей. Методика может применяться в качестве профилактики у пациентов с повышенным риском развития онкологического заболевания.

В 1974 г. P. Hernuss и соавт., изучая карциносаркому Уолкера у крыс, обнаружили, что лучевая терапия в сочетании с озонотерапией дает значительно лучшие результаты, чем без такой. Ремиссия опухоли в группе животных, получавших АТ и озон, наблюдалась в 39% случаев, при этом в группе АТ без озона она отсутствовала, а через 6 мес после окончания эксперимента 17% обработанных озоном животных остались живы и не имели онкопатологии [25].

Режимы, дозы и способы введения озона в организм еще полностью не отработаны, но можно отметить, что озонотерапия не оказывает токсического действия. Так, в 1976 г. H.G. Grundner и соавт. в результате проведенных ими исследований не обнаружили радиосенсибилизирующего действия озона, введенного после АТ, у животных с клетками асцитной карциномы Эрлиха, несмотря на то, что ранее наблюдался усиливающий эффект *in vitro* [26].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о способности озона вызывать прямое повреждение опухолевых клеток, а также усиливать лечебные эффекты лучевой и химиотерапии в условиях *in vitro* в лаборатории на некоторых моделях животных. Воздействие озона на опухолевые клетки было доказано экспериментальным путем в условиях, значительно отличающихся от клинических. В клинической практике озон не вступает в непосредственный контакт с опухолевыми клетками, т.е. не оказывает на них прямого действия, а множественные эффекты озона обусловлены продуктами его распада, такими как перекись водорода и 4-гидроксиноненал [4, 9]. Эти вещества образуются в организме в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ), в условиях окислительного стресса и используются для передачи клеточных сигналов. Кроме того, косвенно озон стимулирует адаптивные механизмы, которые могут вызывать положительные изменения в организме, влияя на иммунную систему, стимулируя

кровоток и улучшая оксигенацию, а также снимая окислительный стресс. К доказанным эффектам озонотерапии относится повышение оксигенации опухолевой ткани, ведущее к ее регрессу. Данный эффект значительно более стойкий, чем при использовании барокамеры или карбогенового дыхания, а клиническая значимость контролируется с помощью полярографических датчиков [10]. Эти положительные стороны применения озона позволяют использовать его в качестве адьювантной противоопухолевой терапии.

Следует заметить, что озонотерапия не является самостоятельным средством борьбы с онкопатологией. Этот метод лечения дополняет химиотерапию, хирургические вмешательства и другие способы борьбы с заболеванием.

Озонотерапия показана также больным с предраковыми заболеваниями, поскольку большинство злокачественных опухолей развиваются на фоне длительно существующих предраковых состояний. Например, для рака желудка это хронический атрофический гастрит, толстой кишки – железистые полипы, пищевода – хронический атрофический эзофагит, полости рта – лейкоплакии, шейки матки – дисплазия, тела матки – железистая гиперплазия и т.д. [27–29].

Метод озонотерапии применим и для онкологических больных, которым ранее было проведено радикальное лечение по поводу злокачественной опухоли, так как эта категория пациентов входит в группу повышенного онкологического риска, потому что, согласно наблюдениям, у них более чем в 30% случаев развиваются злокачественные опухоли других локализаций [30, 31].

Обладая широкой вариабельностью биологических механизмов действия, незначительными побочными эффектами, при применении по строгим показаниям и использовании надежной аппаратуры, озон может принести большую пользу в лечении и реабилитации онкологических больных.

Кроме лечения онкопатологии, озонотерапию применяют с антимикробной целью. В механизме ее действия используется способность к разрушению бактерий, вирусов и других внутриклеточных паразитов (хламидии, уреаплазмы), грибов. Озон окисляет стенку патогена, причем делает это внутриклеточно. По эффективности он здесь сравним с антибиотиками. Кроме того, озон стимулирует размножение иммунных клеток и вызывает гибель микроорганизмов [3]. Таким образом, он обладает антисептическим действием, которое связано с окислительной деструкцией белков и липидов оболочки микроорганизмов.

Неразвитая антиоксидантная система бактерий не в состоянии противостоять огромному

количеству перекисных соединений, которые образуются в результате высокой концентрации озона. В то же время клетки человеческого организма обладают более устойчивой антиоксидантной системой и поэтому не повреждаются даже при высоком содержании озона в тканях. Озон, особенно в высоких концентрациях, обладает мутагенным действием на микроорганизмы, что делает практически невозможным развитие резистентности бактерий к нему. На этом действии основан метод пункционного лечения абсцессов печени: через дренаж, введенный под контролем компьютерной томографии (КТ), в полость абсцесса вводится озон, чем достигается быстрый лечебный эффект [15].

Чувствительностью к озону обладают и опухолевые клетки, однако их гибель вызывают только высокие концентрации газообразного озона (100 мг/л и более). Но все же опухолевые клетки более чувствительны к нему, чем здоровые, поэтому их гибель наступает раньше [4]. Данный факт делает перспективным использование высоких концентраций газообразного озона при онкологических заболеваниях.

Стимуляция тканевого дыхания в организме за счет введения озона приводит к усилиению выработки белков, гормонов, биологически активных веществ и цитокинов. Этим достигается стимуляция обмена веществ, повышается иммунный, энергетический статус организма, осуществляется профилактика болезней на молекулярном и клеточном уровнях.

Озонотерапия применяется также с целью детоксикации: при внутривенном введении озона циркулирующие в крови токсины, а также холестерин, билирубин и другие недоокисленные продукты обмена веществ, оказывающие токсическое действие, окисляются им и быстрее выводятся из организма. Этот метод может быть использован при лечении больных с механической желтухой. Кроме того, происходит задержка развития атеросклеротических бляшек в артериях мозга, сердца, конечностей. Мембранные клеток крови становятся мягкими, эластичными, повышается транспорт кровью кислорода и улучшается отдача его в ткани, что необходимо в сосудистой хирургии [1, 20].

Противовоспалительное действие озона заключается в проникновении его внутрь клетки и связывании с полиненасыщенными жирными кислотами, в результате чего образуются высокоактивные вещества – озониды, которые окисляют простагландин – биологически активные амины, участвующие в воспалительных реакциях, тем самым способствуют стиханию воспалительного процесса [21, 22].

Действие озона на иммунную систему заключается в повышении антиоксидантной кле-

точной активности за счет устранения свободных радикалов и других АФК, которые обнаруживаются в количествах, превышающих норму, при канцерогенных процессах [1, 4, 20]. Периодическое введение медицинского озона в организм (прекондиционирование) в нетоксичных дозах обеспечивает адаптацию тканей к окислительному стрессу с индукцией ферментов и активацией метаболических путей, поддерживающих сбалансированный путь окислительно-восстановительного равновесия и снижение ПОЛ [7, 8]. Насыщение тканей кислородом позволяет активировать клеточный метаболизм, который также включает запуск окислительных реакций. Это позволяет клетке бороться с повреждением в результате дефицита оксигенации, возникающего при канцерогенных процессах. Следует отметить, что в физиологических условиях образование и элиминация АФК строго регулируется эндогенными антиоксидантами и нейтрализаторами АФК с целью поддержания гомеостаза и предотвращения вредного воздействия окислительного стресса. Когда процесс ликвидации недоокисленных продуктов метаболизма несостоителен, происходит большее накопление АФК, в результате которого происходят необратимые изменения и гибель клеток, канцерогенез и фиброз. Все это губительно действует на злокачественные новообразования и снижает токсическое влияние продуктов обмена опухолевой ткани на организм [33].

Данные изучения функций клеточных мембран позволили установить, что мембранные липиды играют важную роль в регуляции жизнедеятельности клеток (проницаемости, рецепции, ферментативном катализе и др.). Мембранные главным образом участвуют в процессах ПОЛ. Продукты перекиси липидов, накапливаясь в результате активации свободнорадикального окисления, существенно изменяют функциональные свойства клеточных мембран и становятся одной из наиболее распространенных причин мембранодеструкции [4, 9, 34], в том числе при заболеваниях печени [21, 32, 34]. Перспективным направлением коррекции вышеуказанных процессов является применение озона, патогенетический эффект которого обусловлен высоким окислительно-восстановительным потенциалом [20].

Для доставки озона в клетку используется местная или системная озонотерапия. С целью системной озонотерапии производят внутрисосудистое введение озонированного физиологического раствора в объеме 200–400 мл (технология российской школы) или предварительно проозонированного небольшого количества (50–100 мл) аутокрови пациента (технология европейской школы). Эти методики применяются

для улучшения микроциркуляции крови и ее реологических свойств, стимуляции иммунной системы (в последнее время у пациентов с постковидным синдромом) [35].

При травмах и растяжениях мышц возможно локальное внутримышечное или подкожное введение озона в точки наибольшей болезненности. Также существуют ряд клинических исследований, в которых газообразный озон в высоких концентрациях применялся в качестве местного анальгетика. Так, газообразный озон в концентрациях до 20 мг/л физраствора вводили в область паравertebralных мышц с одной или двух сторон при грыжах межпозвонковых дисков, получая стойкий анальгетический эффект в течение трех недель у 68% больных [36].

Деструкцию грыжи межпозвонкового диска обеспечивают прицельным введением в нее газообразного озона в объеме нескольких миллилитров с концентрацией более 30 мг/л, а иногда и 50 мг/л. Положительные результаты отмечены более, чем у 80% больных. Данную процедуру иногда дополняют параганглионарным введением газообразного озона с целью дополнительной анальгезии [36].

Также разработаны методики прицельного введения под УЗИ-навигацией газообразного озона в концентрациях 40–80 мг/л при доброкачественных образованиях молочных желез [34].

Доказано цитостатическое действие газообразного озона при интраперитонеальном пути введения на экспериментальных моделях злокачественных опухолей [4]. Известны экспериментальные исследования местного противоонкологического и противоспаечного эффекта от внутрибрюшного озонирования брюшной полости [9].

В зарубежных обзорных статьях приводятся единичные данные об успешном клиническом применении высоких концентраций газообразного озона при лечении больных с мезателиомой брюшины, злокачественными новообразованиями органов брюшной и плевральной полостей. Создается озоновый пневмоперитонеум либо озон в объеме до 2,5 л вводится в плевральную полость. Концентрация вводимого озона не должна превышать 20 мг/л [9].

К сожалению, редко встречаются работы, описывающие интраперитонеальное клиническое применение озона-кислородной смеси при перитонитах [37], хотя введение озонированного физиологического раствора в полости организма при гнойных процессах допустимо при лечении бактериального перитонита, эмпиемы плевры и заболеваниях лор-органов. При использовании озонированных растворов для промывания больших полостей организма сложность представляет создание закрытого контура.

Противопоказаниями для озонотерапии являются: аллергические реакции на озон; заболевания, сопровождающиеся гипокоагуляцией; гипертиреоз и тиреотоксикоз; эпилепсия; острая стадия инфаркта миокарда и хроническая алкогольная интоксикация.

В литературе имеются данные о положительном эффекте добавления эндобилиарной озонотерапии к стандартному лечению у 90 пациентов с печеночной недостаточностью на фоне механической желтухи, развившейся при раке печени. Озонотерапия способствовала более быстрому купированию печеночной дисфункции и эндогенной интоксикации [32].

Известно, что при оперативной или эндоскопической декомпрессии желчных протоков возможно прогрессирование печеночной недостаточности. При этом на первый план выходят вызванные проведенной резкой декомпрессией циркуляторные нарушения в печеночной паренхиме, которые проявляются синдромом цитолиза [21, 38]. Последний приводит к прогрессированию печеночной недостаточности, вплоть до развития некроза ткани печени. Циркуляторные нарушения в печеночной паренхиме при этом обусловлены скоростью билиарной декомпрессии и быстрым снижением давления в протоках. На фоне проводимой полихимиотерапии или после резекции печени они способны привести к манифестиации печеночной недостаточности, которая может иметь необратимый характер. Поэтому быструю декомпрессию рекомендуют нивелировать устройством, уменьшающим скорость снижения давления в протоках [32].

Озон обладает гепатопротективным действием, которое позволяет уменьшить сроки между этапами хирургического лечения больных с механической желтухой опухолевого генеза. С этой целью пациентам в предоперационном периоде возможно внутривенное введение озонированного физиологического раствора [1, 16, 21].

Несмотря на большое количество методик и способов применения газообразного озона в хирургии, локальное его применение во внешней среде считается невозможным по причине нестабильного состояния. Современная озоновая аппаратура позволяет использовать высококонцентрированный газообразный озон только в замкнутых камерах и контактирующих с телом приспособлениях, а также в естественных либо патологических полостях тела и просветах внутренних органов. В открытой полостной хирургии данный способ обработки тканей применить невозможно. Непреодолимым препятствием в осуществлении данной задачи является превышение предельно допустимой концентрации озона во вдыхаемом воздухе, влекущее за собой

токсические последствия для больных и персонала [39].

Газообразный озон широко применяется во время перевязок при локальном воздействии на обширные раны или трофические язвы с помощью различных герметизирующих устройств. В этом случае струя высококонцентрированного газообразного озона позволяет создать достаточное аэродинамическое давление, способствующее его глубокому проникновению в ткани без применения инвазивных манипуляций.

Лечение озонокислородными смесями выводит на новый уровень современные стандарты лечения. Метод дает качественно новое решение актуальных проблем терапии многих заболеваний, что основано на способности озона оказывать влияние на транспортировку и высвобождение кислорода в тканях, а также на его дезинфицирующих, антиоксидантных и реологических свойствах. Указанное обстоятельство обуславливает широкий диапазон показаний к озонотерапии, которая используется в онкологии, терапии, хирургии, акушерстве и гинекологии, дерматологии, стоматологии. Для озонотерапии характерна простота применения, высокая эффективность, хорошая переносимость и отсутствие побочных реакций. Кроме того, этот вид лечения экономически выгоден [39].

Применение озона в практической медицине долгое время сдерживалось сложившимся мнением о его токсичности, основанным на использовании высоких концентраций в промышленности. Однако в клинической практике концентрации озона на несколько порядков ниже токсичных. В пределах этих концентраций озон действует как терапевтическое средство и проявляет противовоспалительное, бактерицидное, вирицидное, фуницидное, анальгезирующее действие. Озонотерапия применяется для энтерального и парентерального введения озонированных смесей, аэрации в закрытых объемах, аппликаций с озонированными материалами. Важным условием лечения является доза вводимого озона, которая не должна превышать потенциал антиоксидантных ферментов [32, 37, 39].

В медицине возможно применение нескольких типов устройств, вырабатывающих медицинский озон. Озонирование воды – это способ ее очистки, используемый более 100 лет, широко применяемый в общественных бассейнах, банях, больницах и на промышленных предприятиях. Он заключается в использовании специального комплекса фильтров, устраняющих вредные вещества, такие как примеси металлов и хлора, и полностью дезинфицирующих жидкость, избавляя от бактерий и вирусов. Преимущество озонирования заключается в отсутствии необходимости в применении химически токсичных

реагентов, а также в полной безопасности полученной питьевой воды. Газ, насыщающий воду, производится путем формирования электрических разрядов. После этого он поступает в жидкость через систему труб. Попадая в воду, озон вступает в реакцию с примесями металлов, заставляя их выпадать в качестве осадка. Кроме того, он проникает через мембранные бактерий и вирусов, убивая их путем разрушения на уровне ДНК. Сам озон, хотя и является токсичным, распадается на кислород за 30–60 мин, поэтому по истечении этого времени вода считается полностью безопасной для питья [22].

Типичное медицинское устройство для озонирования (барботажа) дистиллированной воды, растворов и масел монтируется на стандартной емкости с резьбовой крышкой (в комплекте – специальная навинчивающаяся крышка, соединительная трубка и стеклянный аэратор (рассекатель).

Для изготовления озонированного раствора в пластиковую или стеклянную емкость наливают до 2,0 л дистиллированной воды. На емкость надевают специальную навинчивающуюся крышку с двумя клапанами. Входной клапан устройства соединяют полихлорвиниловой (ПХВ) трубкой со штуцером озонатора, подающего озонокислородную смесь (ОКС). В навинчивающуюся крышку надевают трубку с рассекателем для барботажа воды, обеспечивая герметичность соединения. Выходной штуцер соединяют ПХВ-трубкой с деструктором для удаления избытка ОКС. На озонаторе выставляют необходимую концентрацию ОКС, скорость потока, время барботажа, после чего озонатор включают. По окончании барботажа вода готова к применению.

В медицине, и в частности в хирургии, достаточно давно используются устройства для повышения проникающей способности озонированных растворов в полости и ткани организма. Растворенный в жидкости озон в высокой концентрации абсолютно безопасен даже при аэрозольном его распылении в атмосфере, а при введении в организм быстро разлагается.

Медицинские приборы для озонирования можно разделить на несколько групп: для озонирования окружающего воздуха, хирургических инструментов (например, в операционно-перевязочном блоке), для обработки поверхностных ран и для введения озона в полости организма. К первой группе относятся устройства, воздействующие озонированными растворами при помощи технологии «струйно-аэрозольный факел» или «акустический ветер». Принцип их работы основан на создании озона/NO-содержащих растворов для использования в качестве субстрата для озонирования очищенного воздуха [9, 37].

Одновременное применение ультразвука с озонированием воздуха является одной из самых старых и надежных технологий, которая постоянно совершенствуется: от простейших универсальных аппаратов, работающих через промежуточные озонированные растворы, отдельно приготовленные и подаваемые через специальную магистраль, до узкоспециализированных ультразвуковых генераторов с одновременным приготовлением и подачей озонированных растворов в зону обработки с аспирацией и отведением наружу отработанного раствора.

Для выполнения хирургических манипуляций используются постоянно развивающиеся методики направленного воздействия потоком озонированных растворов. Данная технология применяется для внутривенностного, внутриорганных и эндоскопического воздействия озоновым потоком различной концентрации 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, безигольный инъектор «Струя-1» и др.) [9, 37, 39].

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. В медицинских озонаторах в качестве несущего газа применяются чистый кислород, очищенный воздух или концентрированная озона-воздушная смесь [4].

Для безопасного применения универсальных озонаторов должны предъявляться особые требования к помещениям, где находится установка. Они должны быть оборудованы системой вентиляции рабочей зоны и отвечать всем требованиям, предъявляемым для организации процедурного кабинета. Особым требованием безопасности, предъявляемым к медицинским озонаторам, является поддержание низких концентраций озона в воздухе рабочего помещения, которые не должны превышать предельно допустимые. В связи с этим максимальная производительность медицинских озонаторов резко ограничивается за счет скорости потока озона либо его концентрации. Кроме того, в медицинских генераторах обе эти характеристики находятся в обратно пропорциональной зависимости друг от друга.

Ни одна модель медицинского озонатора не способна создавать поток газообразного озона более 1 л/мин при его концентрации выше

40 мг/л. В связи с этим невозможно создать высоконапорную струю концентрированного газообразного озона [9]. Медицинские озонаторы не рассчитаны на большую производительность, поэтому в них не предусмотрена система для аспирации и струйной подачи озона, но имеются пассивные блоки для каталитического разложения озона, действующие только в условиях закрытого внешнего контура. Внешний контур у всех медицинских озонаторов вынесен за пределы генератора озона и служит для проведения газа через часть тела либо через раствор для приготовления озонированного препарата. Часть контура, непосредственно примыкая к зоне воздействия, представлена в качестве одноразового либо многоразового устройства для обеспечения контакта озона с биологической поверхностью. Для обработки поверхности тела используются разнообразные пластиковые приспособления в виде камер и насадок, герметично окаймляющих зону воздействия. При обработке стенок в просвете внутренних органов или полостей организма применяются специальные зонды и насадки, создающие герметичность просвета, по типу «закрытого контура» [9, 37].

Интересной является попытка создания некоторыми авторами приспособлений для дозированной подачи газообразного озона в полости тела, в частности в брюшную полость с целью создания пневмоперитонеума. Устройство позволяет контролировать показатели давления и снабжено системой очистки с аспирацией и элиминацией отработанного газа. Однако подобные устройства могут работать только в условиях полной герметичности полостей тела [9].

Самыми современными являются установки, сочетающие в себе возможность одновременной обработки биологических тканей газообразным озоном с приспособлением для контактной герметизации мест обработки тканей, трофических язв или инфицированных ран, так и с устройством для аспирации отработанного газа. Но выдаваемая ими низкая скорость потока озона не достаточна для дистанционного импульсного воздействия на ткани, так как напор ограничен из-за слабой производительности их озоновых генераторов. Данная причина, а также недостаточная мощность аспирации вынуждают производителей ограничивать дальность аэродинамического воздействия озона расстоянием контакта и формы герметизирующего приспособления от биологической поверхности, которая зависит от ее геометрии, рельефа и глубины залегания патологического процесса. Такие устройства применяются в хирургии в основном для обработки поверхностных ран и язв. При этом в качестве герметизирующего приспособления в них используются контейнер, пластина либо мешок из эластичного,

стойкого к озону материала, над которым устанавливают вытяжное устройство [22].

В доступной литературе крайне редко появляются сообщения об аппаратной обработке тканей концентрированным газообразным озоном в связи с невозможностью создания закрытого контура и изоляции рабочих помещений. Данные исследования не выходят за рамки экспериментов на животных, так как устройства выведения газа являются недостаточно совершенными в технологическом плане, а для обезвреживания продуктов распада озона используют обычную систему вытяжной вентиляции с фильтром. Поэтому чаще всего 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 [22, 32].

Таким образом, при всей перспективности местного использования газо-озоновой струи в хирургии на данный момент не существует технических средств, позволяющих эффективно и безопасно применять подобную технологию в клинических условиях, что является перспективным исследованием разработок будущего.

Суммируя все изложенное, системная и местная озонотерапия имеет следующие преимущества:

– метод легкодоступен для выполнения пациентам с онкопатологией, осложненной механической желтухой в предоперационном периоде,

что может сократить длительность предоперационной подготовки больного перед выполнением радикального оперативного лечения;

– не требует дорогостоящего оборудования;

– в результате местного и общего введения озонированного физраствора в послеоперационном периоде возможно проведение онкопрофилактики у больных с отягощенным онкологическим анамнезом;

– способствует сокращению сроков реабилитации больного после проведения химиолучевого лечения;

– может применяться для лечения и профилактики осложнений после лучевой терапии в виде местного лечения постлучевых язв;

– озонотерапия безопасна и проста в выполнении.

Применение метода озонотерапии при лечении онкопатологии печени способствует сокращению длительности этапного лечения осложненного течения заболевания от декомпрессии желчных протоков до восстановления функционального состояния печени. В связи с этим сокращается срок пребывания больного в стационаре за счет снижения сроков нормализации функционального состояния печени. Кроме того, возможно применение этого метода с целью онкопрофилактики и реабилитации людей, входящих в группу повышенного риска развития онкозаболевания.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бильченко С.В., Воронин В.М., Пархисенко Ю.А. Озонотерапия в лечении больных с механической желтухой // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. 2004. № 1 (18). С. 6–10.
2. Осипов Б.Б. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток в комбинации с озонотерапией в лечении экспериментального цирроза печени // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018. Т. 17, № 1. С. 81–90.
3. Кувакина Н.А., Перетягин С.П., Стручков А.А. Влияние озонированного физиологического раствора на течение синегнойной инфекции при генерализованном процессе в эксперименте // Биорадикалы и антиоксиданты. 2020. Т. 7, № 1. С. 72–82.
4. Конторщикова К.Н., Алясова А.В., Новиков В.В. Возможности использования озонотерапии в онкологической клинике // Биорадикалы и антиоксиданты. 2020. Т. 7, № 3. С. 157–173.
5. Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle // Naturwissenschaften. 1924. No. 12. S. 1131–1137. doi 10.1007/BF01504608
6. Warburg O., Wind F., Negelein E. The metabolism of tumors in the body // The Journal of General Physiology. 1927. No. 8. P. 519–530. doi: 10.1085/jgp.8.6.519
7. Кулагина Т.П., Гапеев А.Б., Ариповский А.В., Жукова Е.С., Щербатюк Т.Г. Жирнокислотный состав и активность антиоксидантных ферментов в тканях крыс при опухолевом росте в условиях воздействия озона // Актуальные вопросы биологической физики и химии. 2021. Т. 6, № 3. С. 482–486.
8. Кулагина Т.П., Жукова Е.С., Ариповский А.В., Щербатюк Т.Г., Гапеев А.Б. Действие озона на жирнокислотный состав и свободнорадикальную активность в тканях крыс при опухолевом росте // Биологические мембранны. 2022. Т. 39, № 6. С. 482–491. doi 10.31857/S0233475522060093
9. Ильинов А.В., Плахотникова А.М., Деулина В.В. Результаты доклинического исследования терапевтической эффективности и острой токсичности интраабдоминального применения высоких концентраций озоно-кислородной смеси // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2013 № 1 (30). С. 8–9.

10. Clavo B., Rodrigues-Esparragon F., Rodrigues-Abreu D., Martinez-Sanchez G., Llontop P., et al. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: review and Prospects // *Antioxidants*. 2019. Vol. 8, No. 12. P. 588. doi 10.3390/antiox8120588
11. Borrelli E. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with oxygen ozone therapy and mistletoe: An integrative approach // *Eur. J. Integr. Med.* 2012. No. 4. P. 130. [Google Scholar]
12. Menendez S., Cepero J., Borrego L.R. Ozone therapy in cancer treatment: State of the art. *Ozone Sci. Eng.* 2008. Vol. 30. P. 398–404. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Clavo B., Santana-Rodriguez N., Llontop P., Gutierrez D., Suarez G., et al. Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2018. 2018, 7931849. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
14. Franzini M., Giustetto P., Iaffaioli V., Quagliariello V., Simonetti V. Association of ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in regulation of human colon cancer cell viability: *In vitro* anti-inflammatory properties of ozone in colon cancer cells exposed to lipopolysaccharides. Italy: Hindawi; 2017 July. [cited in 3/10/2017].
15. Re L., Mawsouf M.N., Menéndez S., et al. Ozone Therapy: Clinical and Basic Evidence of Its Therapeutic Potential // *Archives of Medical Research*. 2008. Vol. 39, Iss. 1. P. 17–26.
16. Шаназаров Н.А., Лисовская Н.Ю., Лисовский Е.В., Шакирова А.Ф. Возможности метода озонотерапии в реабилитации онкологических пациентов (обзор литературы) // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 2. С. 113–119.
17. Li J., Zeng T., Tang S., et al. Medical ozone induces proliferation and migration inhibition through ROS accumulation and PI3K/AKT/NF-κB suppression in human liver cancer cells *in vitro* // *Clin Transl Oncol.* 2021. Vol. 23. P. 1847–1856. doi 10.1007/s12094-021-02594-w
18. Akyüz C., Aslaner A., Bastürk A., Cakir T., Celik B., et al. Does intraperitoneal medical ozone preconditioning and treatment ameliorate the methotrexate induced nephrotoxicity in rats? // *International Journal of Clinical & Experimental Medicine.* 2015 October [cited in 7/10/2017]; 8(8). PubMed PMID: 26550330.
19. Aydin T., Akcakaya A., Günes A., İdin K., Hikmet A., et al. Medical Ozone and Radiotherapy in a Peritoneal, Ehrlich-Ascites, Tumor-cell Model // *Alternative Therapies in Health and Medicine.* 2015 Mar-Apr. Vol. 21, No. 2. P. 24–29.
20. Галеева Н.В., Фазылов В.Х., Валеева И.Х. Клинико-биохимическое обоснование озонотерапии при хронических вирусных гепатитах В и С // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, № 5. С. 751–756.
21. Рогальский А.В. Эффективность озонотерапии в комплексном лечении механической желтухи: дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2011. 116 с.
22. Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. Перспективы применения в онкологии // Современные технологии в медицине. 2010. № 1. С. 99–106.
23. Bocci V.A., Zanardi I., Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship // *Journal of Translational Medicine.* 2011. Vol. 9, article 66. View at: Publisher Site / Google Scholar.
24. Bocci V., Borrelli E., Travagli V., Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug // *Medicinal Research Reviews.* 2009. Vol 9, No. 4. P. 646–682. View at: Publisher Site / Google Scholar.
25. Hernuss P., Müller-Tyl E., Seitz W. Strahlensensibilisierender Effekt von Ozon im Tierversuch // *Strahlenther. Und Onkol.* 1974. Vol. 147. S. 91–96. [PubMed] [Google Scholar]
26. Grundner H.G., Bauer E., Tramer G., Utesch E. Animal experimental examinations concerning the application of ozone to non irradiated and to irradiated tumors. I. Intravenous ozone therapy of Crocker sarcoma 180 and of Ehrlich's carcinoma in the white mouse (German) // *Strahlentherapie und Onkologie.* 1976. Vol. 151, No. 4. P. 372–381.
27. Куликов А.Г., Максимов В.А. Нарушения микроциркуляции при гастроуденальной патологии и коррекция с помощью озонотерапии // Медицинский вестник МВД. 2021. № 2 (111). С. 66–71.
28. Маллаева Р.М. Влияние озонотерапии на состояние микробиоты кишечника // Современные вопросы биомедицины. 2018. Т. 2, № 1). С. 108–114.
29. Kachalina E., Kontorschikova E., Novikov V., Yanchenko O. The use of Ozonized Physiologic Saline in Gynecologic patients with Uterine Myoma and Endometrial Cancer in the Postsurgical Period // *ReOz: Revista Española de Ozonoterapia.* 2017. Vol. 7, No. 1. P. 77–81.
30. Rovira G., Clavo B., Perez J.L. Ozonoterapia tópica en el tratamiento de los retardos de cicatrización en pacientes oncológicos // *Revista de Oncología.* 1999. Vol. 1. P. 45–46.
31. Змызгова А.В., Максимова В.А. Клинические аспекты озонотерапии: Методические рекомендации. М., 2003. С. 6–9.
32. Коржева И.Ю. Эндобилиарная озонотерапия в комплексном лечении больных механической желтухой и холангитом при холедохолитиазе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 26 с.
33. Cebeci O., Dillioglugil M.O., Dillioglugil O., Keles M.E., Ozkan L., et al. Preventive Effect Of Intravesical Ozone Supplementation On N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Non-Muscle Invasive Bladder Cancer In Male Rats. 2017. Vol. 66, No. 3. P. 191–198. doi: 10.1538 / exanim. 16-0093. Epub 2017 Feb 22.

34. Li B., Liu C., Wang L., Li Y., Du Y., et al. The Value of Ozone in CT-Guided Drainage of Multiloculated Pyogenic Liver Abscesses: A Randomized Controlled Study // *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar 8;2018:1236974. doi 10.1155/2018/1236974

35. Ковальчук А.С., Ковальчук П.Н. Реабилитация пациентов при постковидном синдроме с применением озонокислородной смеси (патогенетическое обоснование) // Актуальные проблемы медицины: сб. тр. конф. 2022. Т. 2, Вып. 23. С. 181–184.

36. Zakharchuk M.P., Malynovskiy S.Lu. Use of Ozonotherapy in clinical practice // *Lik Sprava.* 2005 Jul-Sep. № 5-6. P. 10-17.

37. Винник Ю.С., Теплякова О.В., Малиновская Н.А., Кириченко А.К., Якимов С.В. и др. Доклиническая оценка безопасности локального использования направленного потока газообразного озона в абдоминальной хирургии // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2023. Т. 26, № 1 (84). С. 45–55.

38. Молодой Е.Г., Призенцов А.А., Дмитриенко А.А., Воробьев С.А., Машук А.Л., и др. Результат лечения пациентов с механической желтухой различной этиологии // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 30-летнему юбилею Гомельского гос. мед. ун-та: в 5 т. Гомель, 2020. Т. 1, Вып. 21. С. 60–63.

39. Малков А.Б., Винник Ю.С., Якимов С.В., Сергеева Е.Ю., Шестакова Л.А., Теплякова О.В. Перспективы и трудности локального направленного применения высоких концентраций газообразного озона медицине и хирургии // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-1.

## REFERENCES

1. Bilchenko S.V., Voronin V.M., Parkhisenko Yu.A. Ozonoterapiya v lechenii bol'nyh mehanicheskoy zheltukhoy [Ozone therapy in the treatment of patients with obstructive jaundice]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina – Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine Series.* 2004;1(18):6-10 (In Russ.).
2. Osipov B.B. Transplantatsiya mezenhimal'nyh stvolovyh kletok v kombinatsii s ozonoterapiyey v lechenii eksperimental'nogo tsirroza pecheni [Transplantation of mesenchymal stem cells combined with ozonotherapy in the treatment of experimental liver cirrhosis]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta – Vitebsk Medical Journal.* 2018;17(1):81-90 (In Russ.).
3. Kuvakina N.A., Peretyagin S.P., Struchkov A.A. Vliyaniye ozonirovannogo fiziologicheskogo rastvora na teleniye sinegnoynoy infektsii pri generalizovannom protsesse v eksperimente [Influence of ozonated saline solution on the course of *Pseudomonas* infection in the generalized process in the experiment]. *Bioradikaly i antioksidanty – Bioradicals and antioxidants.* 2020;7(1):72-82 (In Russ.).
4. Kontorshchikova K.N., Alyasova A.V., Novikov V.V. Vozmozhnosti ispol'zovaniya ozonoterapii v onkologicheskoy klinike [Opportunities for using ozone therapy in cancer clinic]. *Bioradikaly i antioksidanty – Bioradicals and antioxidants.* 2020;7(3):157-173 (In Russ.).
5. Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Naturwissenschaften.* 1924;12:1131-1137. doi: 10.1007/BF01504608
6. Warburg O., Wind F., Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *The Journal of General Physiology.* 1927; (8):519-530. doi: 10.1085/jgp.8.6.519
7. Kulagina T.P., Gapeyev A.B., Aripovskiy A.V., Zhukova E.S., Shcherbatyuk T.G. Zhirno-kislotnyi sostav i aktivnost' antioksidantnyh fermentov v tkanyah krys pri opukholevom roste v usloviyah vozdeystviya ozona [Fatty acid composition and activity of antioxidant enzymes in rat tissues during tumor growth under ozone exposure]. *Akтуal'nyye voprosy biologicheskoy fiziki i khimii – Russian Journal of Biological Physics and Chemistry.* 2021;6(3):482-486 (In Russ.).
8. Kulagina T.P., Zhukova E.S., Aripovskiy A.V., Shcherbatyuk T.G., Gapeyev A.B. Deystvie ozona na zhirnokislotnyi sostav i svobodnoradikal'nyu aktivnost' v tkanyah krys pri opukholevom roste [Effect of Ozone on the Fatty Acid Composition and Free Radical Activity in Rat Tissues during Tumor Growth]. *Biologičeskie membrany.* 2022;39(6):482-491 (In Russ.). doi: 10.31857/S0233475522060093
9. Iliyinov A.V., Plakhotnikova A.M., Deulina V.V. Rezul'taty doklinicheskogo issledovaniya terapevticheskoy effektivnosti i ostroy toksichnosti intraabdominal'nogo primeneniya wysokih koncentratsiy ozono-kislorodnoy smesi [Results of a preclinical study of the therapeutic efficacy and acute toxicity of intra-abdominal use of high concentrations of ozone-oxygen mixture]. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2013;1(30):8-9 (In Russ.).
10. Clavo B., Rodrigues-Esparragon F., Rodrigues-Abreu D., Martinez-Sanchez G., Llontop P., et al. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: review and Prospects. *Antioxidants.* 2019;8(12):588. doi 10.3390/antiox8120588
11. Borrelli E. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with oxygen ozone therapy and mistletoe: An integrative approach. *Eur. J. Integr. Med.* 2012;4:130. [Google Scholar]

12. Menendez S., Cepero J., Borrego L.R. Ozone therapy in cancer treatment: State of the art. *Ozone Sci. Eng.* 2008;30:398-404. [Google Scholar]
13. Clavo B., Santana-Rodríguez N., Llontop P., Gutiérrez D., Suárez G., et al. Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2018, 2018, 7931849. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
14. Franzini M., Giustetto P., Iaffaioli V., Quagliariello V., Simonetti V. Association of ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in regulation of human colon cancer cell viability: *In vitro* anti-inflammatory properties of ozone in colon cancer cells exposed to lipopolysaccharides. [Internet]. Italy: Hindawi; 2017 July. [cited in 3/10/2017].
15. Re L., Mawsouf M.N., Menéndez S., et al. Ozone Therapy: Clinical and Basic Evidence of Its Therapeutic Potential. *Archives of Medical Research.* 2008;39(1):17-26.
16. Shanazarov N.A., Lisovska N.Yu., Lisovsky E.V., Shakirova A.F. Vozmozhnosti metoda ozonoterapii v lechenii onkologicheskikh pacientov (obzor literature) [The capability of ozonotherapy in rehabilitation of oncological patients (literature review)]. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki – Scientific Review. Medical Sciences.* 2016;2:113-119 (In Russ.).
17. Li J., Zeng T., Tang S., et al. Medical ozone induces proliferation and migration inhibition through ROS accumulation and PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B suppression in human liver cancer cells in vitro. *Clin Transl Oncol.* 2021;23:1847-1856. doi: 10.1007/s12094-021-02594-w.
18. Akyüz C., Aslaner A., Bastürk A., Cakir T., Celik B., et al. Does intraperitoneal medical ozone preconditioning and treatment ameliorate the methotrexate induced nephrotoxicity in rats? *International Journal of Clinical & Experimental Medicine.* [Internet]. 2015 October [cited in 7/10/2017]; 8(8). PubMed PMID: 26550330.
19. Aydin T., Akcakaya A., Günes A., İdin K., Hikmet A., et al. Medical Ozone and Radiotherapy in a Peritoneal, Erlich-Ascites, Tumor-cell Model. *Alternative Therapies in Health and Medicine.* [Internet]. 2015 April [cited in 15/10/17]; 21(2):24-29.
20. Galeeva N.V., Fazylov V.Kh., Valeeva I.Kh. Kliniko-biohimicheskoye obosnovaniye ozonoterapii pri hronicheskikh virusnyh hepatitah V i S [Clinical and biochemical rationale for ozone therapy in patients with chronic viral hepatitis B and C]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal – Kazan Medical Journal.* 2014;95(5):751-756 (In Russ.).
21. Rogalsky A.V. *Effektivnost' ozonoterapii v kompleksnom lechenii mehanicheskoy zheltuhi. Dis. kand. med. nauk* [The effectiveness of ozone therapy in the complex treatment of obstructive jaundice]. Diss. Cand. Med. sci.]. Bishkek, 2011. 116 p. (In Russ.).
22. Sherbatyuk T.G. Sovremennoye sostoyaniye ozonoterapii v meditsine. Perspektivy primeneniya v onkologii [Modern state of ozonotherapy in medicine. Perspectives of use in oncology]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2010;1:99-106 (In Russ.).
23. Bocci V.A., Zanardi I., Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of Translational Medicine.* 2011;9:article 66. View at: Publisher Site / Google Scholar.
24. Bocci V., Borrelli E., Travagli V., Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal Research Reviews.* 2009;29(4):646-682. View at: Publisher Site / Google Scholar.
25. Hernuss P., Müller-Tyl E., Seitz W. Strahlensensibilisierender Effekt von Ozon im Tierversuch [Radiosensitizing effect of ozone in animal experiment]. *Strahlenther. Und Onkol.* 1974;147:91-96. [PubMed] [Google Scholar]
26. Grundner H.G., Bauer E., Tramer G., Utesch E. Animal experimental examinations concerning the application of ozone to non irradiated and to irradiated tumors. I. Intravenous ozone therapy of Crocker sarcoma 180 and of Ehrlich's carcinoma in the white mouse (German). *Strahlentherapie und Onkologie,* 1976;151(4):372-381.
27. Kulikov A.G., Maksimov V.A. Narusheniya mikrotsirkulyatsii pri gastroduodenal'noy patologii i korreksiya s pomoshch'yu ozonoterapii [Microcirculation disorders in gastroduodenal pathology and correction with ozone therapy]. *Meditsinskiy vestnik MVD – MIA Medical Bulletin.* 2021;2(111):66-71 (In Russ.).
28. Mallayeva R.M. Vliyaniye ozonoterapii na sostoyaniye mikrobioty kishechnika [The influence of ozone therapy on the condition of intestinal microbiota]. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny – Modern Issues of Biomedicine.* 2018;2(1):108-114 (In Russ.).
29. Kachalina E., Kontorschikova E., Novikov V., Yanchenko O. The use of Ozonized Physiologic Saline in Gynecologic patients with Uterine Myoma and Endometrial Cancer in the Postsurgical Period. *ReOz: Revista Española de Ozonoterapia.* 2017;7(1):77-81.
30. Rovira G., Clavo B., Perez J.L. Ozonoterapia tópica en el tratamiento de los retardos de cicatrización en pacientes oncológicos, *Revista de Oncología.* 1999;1:45-46.
31. Zmyzgova A.V., Maksimova V.A. Klinicheskiye aspekty ozonoterapii: Metodicheskiye rekomendatsii [Clinical aspects of ozone therapy: Guidelines], Moscow, 2003. P. 6-9 (In Russ.).
32. Korzheva I.Yu. *Endobiliarnaya ozonoterapiya v kompleksnom lechenii bol'nyh mehanicheskoy zheltuhoy i holangitom pri holedoholitiazze. Avtoref. dis. kand. med. nauk* [Endobiliary ozone therapy in the complex treatment of patients with obstructive jaundice and cholangitis with choledocholithiasis: Author. Dis. Cand. Med. sci.]. Moscow, 2002. 26 p. (In Russ.).

33. Cebeci O., Dillioglugil M.O., Dillioglugil O., Keles M.E., Ozkan L., et al. Preventive Efect Of Intravesical Ozone Supplementation On N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Non-Muscle Invasive Bladder Cancer In Male Rats. 2017 Aug 5;66(3):191-198. doi: 10.1538/expanim. 16-0093. Epub 2017 Feb 22.

34. Li B., Liu C., Wang L., Li Y., Du Y., et al. The Value of Ozone in CT-Guided Drainage of Multiloculated Pyogenic Liver Abscesses: A Randomized Controlled Study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar 8;2018:1236974. doi 10.1155/2018/1236974

35. Kovalchuk L.S., Kovalchuk P.N. Reabilitaciya pacientov pri postkovidnom sindrome s primeneniyem ozonokislorodnoy smesi (patogeneticheskoye obosnovaniye) [Rehabilitation of patients with post-COVID syndrome using an ozone-oxygen mixture (pathogenetic basis)]. *Aktual'nye problemy meditsiny: sb. trudov konferentsii* [Current problems of medicine, collection of conference proceedings]. 2022;2(23):181-184 (In Russ.).

36. Zakharch M.P., Malynovskiy S.Lu. Use of Ozonotherapy in clinical practice. *Lik Sprava.* 2005;5-6:10-7.

37. Vinnik Yu.S., Teplyakova O.V., Malinovskaya N.A., Kirichenko A.K., Yakimov S.V., et al. // Doklinicheskaya otsenka bezopasnosti lokal'nogo ispol'zovaniya napravленного потока газообразного озона в abdominal'noy hirurgii [Preclinical safety study of local use of the directed ozone gas flow in abdominal surgery]. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii – Issues of Reconstructive and Plastic Surgery.* 2023;26(1):45-55 (In Russ.).

38. Molodoy Ye.G., Prizentsov A.A., Dmitrienko A.A., Vorobiev S.A., Mashuk A.L., et al. Rezul'tat lecheniya pacientov s mehanicheskoy zheltuhoy razlichnoy etiologii [The result of treatment of patients with obstructive jaundice of various etiologies]. *Aktual'nye problemy meditsiny: Sb. nauchn. statey Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy 30-letnemu yubileyu Gomel'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Current problems of medicine, collection of scientific articles of the Republican scientific and practical conference with international participation dedicated to the 30<sup>th</sup> anniversary of Gomel State Medical University]. In 5 volumes. Vol. 1, Iss. 21. Gomel, 2020. P. 60–63 (In Russ.).

39. Malkov A.B., Vinnik Yu.S., Yakimov S.V., Sergeyeva Ye.Yu., Shestakova L.A., Teplyakova O.V. Perspektivy i trudnosti lokal'nogo napravленного примениния высоких концентраций газообразного озона в медицине и хирургии [Prospects and difficulties of local targeted use of high concentrations of ozone gas in medicine and surgery]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern Problems of Science and Education.* 2015;2-1.

#### Сведения об авторах

**Комкова Татьяна Борисовна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org//0000-0003-1622-2356>

e-mail: tatyana.bkomkova@gmail.com

**Цхай Валентина Фёдоровна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-9892-2825>

e-mail: valentinadistant@inbox.ru

**Петров Лев Юрьевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-7676-2410>

e-mail: petrovlev67@mail.ru

**Лызко Илья Анатольевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0009-0000-0151-8029>

e-mail: ilya50@yandex.ru

#### Information about authors

**Tatyana B. Komkova**, Dr. Med. sci., Professor, head of the Department of Surgical Diseases with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org//0000-0003-1622-2356>

e-mail: tatyana.bkomkova@gmail.com

**Valentina F. Tskhai**, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Surgical Diseases with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., Tomsk, 634050, Russia).  
<https://orcid.org/0000-0002-9892-2825>  
e-mail: valentinadistant@inbox.ru

**Lev Yu. Petrov**, Cand, Med. sci., Associate Professor, the Department of Surgical Diseases with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., Tomsk, 634050, Russia).  
<https://orcid.org/0000-0002-7676-2410>  
e-mail: petrovlev67@mail.ru

**Ilya A. Lyzko**, Cand, Med. sci., Associate Professor, the Department of Surgical Diseases with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., Tomsk, 634050, Russia).  
<https://orcid.org/0009-0000-0151-8029>  
e-mail: ilya50@yandex.ru

*Поступила в редакцию 25.09.2023; одобрена после рецензирования 14.11.2023; принята к публикации 05.12.2023*  
*The paper was submitted 25.09.2023; approved after reviewing 14.11.2023; accepted for publication 05.12.2023*