**Озонотерапия в лечении обструктивного бронхита у детей**

**Клименко В.А.1, Высоцкая Е.В. 2, Давиденко Е.В. 1**

Украина, 1 - Харьковский национальный медицинский университет,

2 - Харьковский национальный университет радиоэлектроники

**Резюме.** Представлен обзор литературы об истории применения, эффективности терапии и механизмах действия озона. Представлены результаты собственного клинического исследования с оценкой эффективности внутривенного введения озонированного физиологического раствора у 40 детей грудного возраста с обструктивным бронхитом на фоне коморбитного состояния – перинатальной энцефалопатии. Доказано более быстрые ликвидация обструктивного синдрома и нормализация показателей фагоцитоза, интерлейкина-4, интерлейкина-8, иммуноглобулинов А и М у пациентов на фоне озонотерапии.

**Ключевые слова:** дети, обструктивный бронхит, перинатальная энцефалопатия, озонотерапия.

**Summary.** The review of literature data about ozone history of use, efficiency of therapy and mechanisms of action is presented. The results of own clinical research are presented. The estimation of efficiency of the ozonized physiological solution intravenous injection for 40 infant with comorbid condition (an obstructive bronchitis and perinatal encephalopathy) was done. The more rapid disappearance of obstructive syndrome and normalization of phagocytosis, interleukin-4, interleukin-8, IgA and IgM levels in patients with ozonetherapy were proved/

**Keywords:** children, obstructive bronchitis, perinatal encephalopathy, ozonetherapy.

Озон впервые был открыт и описан в 1840 году профессором Базельского университета Christian Friedrich Schönbein [

[[1]](#endnote-1)]. Изучение свойств нового газа выявило мощные окислительные свойства, что позволило использовать его для дезинфекции. Уже с XIX века озон применяется для обеззараживания воды, а в течение первой мировой войны (1914-18) он получил широкое распространение в медицине для дезинфекции ран ввиду выраженных дезинфицирующих свойств [[[2]](#endnote-2)].

Применительно действия на живой организм длительное время в медицине господствовала теория об исключительно токсическом, неблагоприятном эффекте озона. Сразу после открытия озона при изучении его физиологических эффектов было выявлено токсическое действие на респираторную систему при ингаляционном применении - боли в груди и раздражение слизистых оболочек. В эксперименте при дыхании озоном мелкие животные (мыши) погибали мгновенно, а более крупные (кролики) – в течение одного часа с симптомами поражения органов дыхания, сходными с отравлением хлорином [[[3]](#endnote-3), [[4]](#endnote-4)]. Общепризнанным и сегодня является токсическое действие озона на легкие при ингаляционном применении. Озон является повреждающим фактором смога и служит маркером неблагополучия экологической обстановки [[[5]](#endnote-5), [[6]](#endnote-6), [[7]](#endnote-7), [[8]](#endnote-8)].

Однако еще великий Парацельс писал, что «всё — яд, всё — лекарство; то и другое определяет только доза». Это положение нашло очередное подтверждение при изучении истории озонотерапии. Применительно к озону, необходимо добавить еще об учете пути введения вещества, от которого также зависят биологические эффекты.

Уже при первых попытках озонотерапии (первая мировая война) были отмечены и описаны гемодинамические и противовоспалительные эффекты озона [[[9]](#endnote-9), [[10]](#endnote-10)]. А с 1960-х годов началось активное изучение применения озона при лечении различных заболеваний [[[11]](#endnote-11)]. К концу XX века накопилось достаточно экспериментальных и клинических работ, подтверждающих эффективность озонотерапии. Озон началb применятm уже при большом количестве заболеваний – причем, не только наружно в виде озонированных водных и масляных растворов, но и энтерально для обработки ротовой полости, ректально, парентерально в виде внутрисуставных, внутривенных введений и при аутогемотерапии. Так, в руководстве Haug K.F. (1987 г.) показаниями к озонотерапии перечислены следующие нозологические формы и патологические состояния: абсцесс, гангрена, акне, пролежни, стоматиты, остеомиелиты, флебиты, сосудистая хирургия, аллергия, герпес, церебральный склероз, циркуляторные нарушения, высокий уровень холестерина, гепатит, цирроз печени, колиты, урологические заболевания, ревматические болезни, болезнь Паркинсона, онкологические заболевания и СПИД [[[12]](#endnote-12)].

Озонированная кровь использовалась в лечении вирусных инфекций – доказано, что в присутствии озона освобождаются лимфокины и стимулируются мононуклеары [[[13]](#endnote-13)].

Особый интерес вызывают работы, где описано противоопухолевое действие озона [[[14]](#endnote-14)]. Например, в работе Zänker K.S (1990 г.) было показано, что *in vitro* озон повышает активность 5-fluorouracil при воздействии на химиорезистентные опухолевые клетки при раке молочной железы и кишечника [[[15]](#endnote-15)].

Сейчас изучение озонотерапии вступило в новую фазу – фазу доказательной медицины. Ряд описательных обзоров были опубликованы учеными из Италии, где они обобщили результаты собственных исследований по озонотерапии [[[16]](#endnote-16)]. Появились первые систематические обзоры научных исследований – например, в области стоматологии [[[17]](#endnote-17)] и ортопедии (лечение грыж межпозвоночных дисков) [[[18]](#endnote-18)].

Начато проведение контролируемых исследований по изучению эффективности озона – так, в базе данных контролируемых исследований зафиксировано два исследования по озонотерапии. Первое - NCT00832312 – находится во второй фазе – спонсируется Неґевским университетом Бен-Гуриона (Израиль) – посвящено применению озона при остеоартите коленного сустава [[[19]](#endnote-19)]. Второе - NCT00566007 – также находится во второй фазе – спонсируется Kovacs Foundation (Испания) – изучает эффективность озона в лечении грыжи позвоночника [[[20]](#endnote-20), [[21]](#endnote-21), [[22]](#endnote-22)].

Возрастающий интерес к применению озона привел к созданию региональных ассоциаций и Международной организации озонотерапии. Первая Международная встреча была организована Испанской ассоциацией медицинских профессионалов по озонотерапии (the Spanish Association of Medical Professionals in Ozone Therapy - AEPROMO) при поддержке Королевской Академии Медицины в Мадриде 2-4 июня 2010 г. Итогом встречи явилось создание Международного научного комитета по озонотерапии (the International Scientific Committee of Ozonetherapy - ISCO3), который возглавил итальянский профессор университета г. Сиена Velio Bocci, являющийся лидером в развитии озонотерапии и автором целого ряда фундаментальных руководств, последним из которых является второе издание книги “Ozone A New Medical Drug” (Springer, 2011).

Также на Международной встрече была принята Мадридская декларация (“Madrid Declaration on Ozone Therapy”) - первое руководство по озонотерапии. Декларация была подписана всеми участниками встречи – в 2010 г. их было десять: Азиатско-Европейский Союз озонотерапевтов, Европейская Кооперация медицинских обществ по озону, Американское общество кислородо – и озонотерапии, Интернациональная Медицинская Федерация по озону, Немецкое медицинское общество по применению озона в профилактике и терапии, Мексиканская Ассоциация по озонотерапии, Русская Ассоциация по озонотерапии, Научная Румынская Ассоциация озонотерапии, Испанская Ассоциация медицинских профессионалов в озонотерапии и Украинская Ассоциация озонотерапевтов [[[23]](#endnote-23)].

В настоящее время Мадридская декларация рассматривается как глобальная стратегия по озонотерапии – к марту 2013 г. она была переведена на 11 языков мира, признана и подписана 28 национальными ассоциациями и интернациональными федерациями Африки, Америки, Азии и Европы.

 В Мадридской декларации, базируясь на данных многолетних исследований, были определены основные нозологические формы, при которых показана озонотерапия. В зависимости от доказанной эффективности терапии, все заболевания были разделены на 3 группы:

1. Заболевания, при которых отмечена высокая эффективность:
2. остеомиелит, эмфизема, плевральная фистула, абсцесс, инфицированная рана, фарингит, хроническая язва, диабетическая стопа;
3. тяжелые ишемические поражения;
4. возрастная дегенерация сетчатки (атрофическая форма);
5. ортопедические болезни и остеоартрит;
6. синдром хронической усталости;
7. дентальный травматический первичный кариес, особенно у детей и хронические, рецидивирующие инфекции ротовой полости;
8. острые и хронические инфекционные болезни, особенно вызванные бактериями, резистентными к антибиотикам, вирусами, грибами - гепатит, СПИД, герпес, папилломатозный вирус, онихомикоз, кандидоз, криптоспоридиоз, бартолинит.
9. Болезни, при которых применение озона может улучшить общие результаты терапии, но необходимо сочетание с методами классической медицины. Рекомендованы дальнейшие исследования в этом направлении:
10. онкологические заболевания;
11. бронхиальная астма.
12. Болезни, при которых озонотерапия может быть полезной, исходя из теоретических предположений, но нет клинических доказательств эффективности данного вида терапии:
13. аутоиммунные болезни (рассеянный склероз, ревматоидный артрит, болезнь Крона);
14. сенильная деменция;
15. хроническое обструктивное заболевание легких, идиопатический фиброз легких, острый респираторный дистресс синдром;
16. болезни кожи (псориаз и атопический дерматит);
17. метастазы при онкологических заболеваниях;
18. сепсис.

 В настоящее время изучены основные механизмы действия озона. Учитывая, что озон – очень нестабильное вещество (период полураспада составляет 40 мин при температуре 20°C) и является мощным окислителем, его физиологические эффекты непосредственно связаны с продуктами, которые он генерирует через селективное взаимодействие с органическими соединениями, присутствующими в плазме и клеточных мембранах. При взаимодействии озона с липидами клеточных мембран происходят изменения в двойной углеродной связи полиненасыщенных жирных кислот c образованием органических пероксидов и озонидов, через которые реализуются биологические эффекты озона [[[24]](#endnote-24)]. Наиболее полно терапевтические эффекты озона были обобщены президентом Американской ассоциации озонотерапии Frank Shallenberger. Он выделяет 9 основных эффектов [[[25]](#endnote-25)]:

1. Стимуляция продукции лейкоцитов;
2. Антивирусный эффект;
3. Увеличение содержания кислорода в гемоглобине, улучшение их диссоциации и повышение оксигенации тканей;
4. Антинеопластическое действие;
5. Окисление и разрушение петрохимикалий – токсических веществ из нефтепродуктов;
6. Повышение эластичности мембран и резистентности эритроцитов;
7. Повышение продукции интерферона и фактора некроза опухолей (Tumor Necrosis Factor) с активацией противовирусной и противоопухолевой защиты;
8. Повышение активности антиоксидантных систем с нейтрализацией свободных радикалов;
9. Активация ферментов цикла трикарбоновых кислот (цикла Кре́бса) с улучшением энергетического обеспечения тканей и стимуляцией базисного метаболизма.

 Важнейшей заслугой Мадридской декларации явилось установление доз озонотерапии, т.е. стандартизация лечения. Доказан на молекулярном уровне различный механизм действия в зависимости от применяемой концентрации озона. Выделяют неэффективные, терапевтические и токсические дозы. Терапевтические концентрации составляют от 5 до 60 мкг/мл, и в свою очередь они подразделяются на 3 группы в зависимости от механизма действия. Низкие дозы, обладающие иммуномодулирующим эффектом, используются при болезнях, предполагающих вовлечение иммунной системы. Средние дозы, стимулирующие антиоксидантную ферментную систему, показаны при хронических дегенеративных болезнях, таких как диабет, атеросклероз, болезни Паркинсона, Альцгеймера, деменция. Высокие дозы, обладающие общим гермицидным (бактерицидным) эффектом, будут более всего эффективны при инфекционных процессах.

В клинике КУОЗ ОДКБ №1 г. Харькова на кафедре детской хирургии и анестезиологии (зав. – проф. В.Б. Давиденко) с 1990-х годов широко применяется озонотерапия в лечении целого ряда гнойно-септических заболеваний. Были выполнены научные диссертационные исследования, подтверждающие эффективность и безопасность метода при перитонитах у детей (Штыкер С.Ю., 2001 г.) [[[26]](#endnote-26)], в комплексном лечении врожденного гидронефроза у детей (Махер Абдалла Атиех Юсеф, 2003 г.) [[[27]](#endnote-27)].

В 2004-2013 гг. на кафедре пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета выполнена научная работа по изучению эффективности озонотерапии при обструктивном бронхите у детей раннего возраста на фоне перинатальной энцефалопатии - гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы.

Нозологические формы, при которых изучалась эффективность озонотерапии, относятся к первой группе болезней (по классификации Мадридской декларации) – это острые инфекционные заболевания (пункт 1.g) и ишемические поражения (пункт 1.b) – т.е. это та патология, где предполагается наивысший клинический эффект. Но в литературе отсутствуют данные о применении озона в этой возрастной группе (дети грудного возраста) и при наличии коморбитности состояний, что и составляет научную новизну проводимого исследования.

**Методика работы**

 Под наблюдением находилось 40 детей грудного возраста с острым обструктивным бронхитом на фоне сопутствующей патологии - перинатального поражения центральной нервной системы. Лечение пациентов проводилось согласно Протоколу лечения обструктивного бронхита (Приказ МОЗ Украины № 18 от 18.01.05 р.). Дополнительно 20 детей (после получения информированного согласия родителей) с первых суток госпитализации получали озонотерапию в виде внутривенных инъекций физиологического раствора, насыщенного озоно-кислородной смесью (ОКС). Эти дети составили основную группу.

 Для получения ОКС использовали универсальный медицинский озонатор серийного производства «OЗОН УМ – 80», который синтезирует озон из кислорода методом «барьерного разряда». Для приготовления озонированного физиологического раствора (ОФР) использовали флаконы с 0,9 % раствором натрия хлорида объемом 200 мл. После обработки пробки раствором антисептика в флакон вставляются две иголки: длинная (до дна флакона) и короткая. Длинная иголка предназначена для подачи ОКС в раствор - она присоединяется к выходному штуцеру озонатора. Короткая иголка выводит нерастворенную ОКС и присоединена к каталитическому деструктору. На озонаторе выставляются следующие параметры: скорость потока кислорода - 0,25 л/мин., время барботажа для флакона 200 мл. - 10 мин. При этом концентрация озона в растворе составляет 6-20 мг/л., что соответствует низким и среднетерапевтическим концентрациям, обладающим иммунотропным и антиоксидантным эффектами. ОФР используется «ex tempore». Курс лечения - 5 ежедневных внутривенных капельных введений из расчета 10 мл/кг веса со скоростью 40 капель в мин., но не более 50 мл, учитывая время распада озона (25 мин).

 При оценке клинической эффективности озонотерапии учитывали динамику интоксикационного синдрома (температура), обструктивного синдрома (частота дыхания, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, интенсивность дневного и ночного кашля, количество хрипов при аускультации легких), количество койко-дней в стационаре, субъективную оценку родителей по 10-бальной шкале. Интенсивность дневного и ночного кашля оценивалась по вербальной шкале Archer L.N, 1985. [[[28]](#endnote-28), [[29]](#endnote-29)].

Из параклинических критериев анализировали: динамику показателей клинического анализа крови, иммунологического анализа крови (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD20, IgА, IgМ, IgG, IgЕ, уровня циркулирующих иммунных комплексов, комплемента, фагоцитарной активности нейтрофилов). Также определяли уровни интерлейкинов 4 (ИЛ-4) и 8 (ИЛ-8) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

 Оценка клинической эффективности озонотерапии выполнена на 3, 5 и 7 сутки пребывания в стационаре, параклинические критерии анализировались двукратно (на момент поступления и через 7 дней терапии).

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики на персональном компьютере з применением программ «Excel» 2000», «Statgraphics».

 **Результаты работы**

 Под наблюдением было 12 девочек и 28 мальчиков. Средний возраст пациентов составил 6,97 ± 0,90 мес. В первые сутки заболевания поступило 8 детей (20 %), на 2-е сут. – 17 (45 %), на 3-ьи  - 9 (22,5 %), более трех – 5 (12,5 %) пациентов. Показаниями к госпитализации были дыхательная недостаточность (100 % больных), наличие синдрома интоксикации (80 %). При госпитализации у 31 (77,5 %) ребенка отмечена дыхательная недостаточность I степени и у 9 (22,5 %) детей - II степени.

 На фоне терапии нормализация температуры отмечена на 2,0 ± 0,25 и 2,8 ± 0,34 сутки (Р > 0,05), частоты дыхания – на 2,0 ± 0,32 и 3,35 ± 0,36 сутки (Р < 0,05) пребывания в стационаре у больных основной и контрольной групп соответственно. Анализ данных аускультации легких свидетельствует, что у больных основной группы с 4-ых суток терапии отмечена более выраженная положительная клиническая динамика (статистически значимые различия в числе пациентов с большим количеством хрипов над легкими). К 7-му дню лечения статистической разницы в количестве больных с большим / малым количеством хрипов не выявлено.

 Оценка динамики дневного и ночного кашля по вербальной шкале Archer L.N., 1985 представлены на рис.1 та 2 соответственно.

P < 0,01

P < 0,01

Рис.1. Динамика дневного кашля при озонотерапии.

P < 0,01

P < 0,01

Рис.2. Динамика ночного кашля при озонотерапии.

 Продолжительность госпитализации была достоверно меньше у детей основной группы (количество койко-дней составило 7,65 ± 0,35 в сравнении с 10,6 ± 0,41 в группе контроля (Р < 0,001).

 При оценке родителями состояния ребенка по субъективной 10-бальной шкале отмечена тенденция к более быстрой нормализации состояния пациента на фоне озонотерапии без достоверной разницы между группами.

 Из параклинических критериев отмечено достоверно более быстрая нормализация показателей фагоцитоза, IgА, IgМ, ИЛ-4 и ИЛ-8 в иммунограмме, а также тенденция к более быстрой нормализации показателей клинического анализа крови (количества лейкоцитов и сдвига лейкоцитарной формулы влево) у детей, получавших озонотерапию.

 Побочных эффектов, дополнительного дискомфорта при проведении инъекций озонированного физиологического раствора не было выявлено ни в одном случае.

 **Выводы:**

1. Озонотерапия является перспективным методом лечения многих острых и хронических заболеваний.
2. Применение внутривенных инъекций озонированного физиологического раствора у детей грудного возраста с обструктивными бронхитами на фоне гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы позволяет повысить эффективность терапии путем сокращения сроков госпитализации больных и рисков, связанных с нозокомиальной инфекцией.

**Список литературы**

1. The Madrid Declaration on Ozone Therapy / International Meeting of Schools of Ozonetherapy organized by AEPROMO, (Spanish Association of Medical Professionals in Ozone Therapy , an IMEOF member), at the Royal National Academy of Medicine in Madrid (June 3 and 4, 2010). // http://www.isco3.org/news.html#Apr192011 [↑](#endnote-ref-1)
2. [A. M. Elvis](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Elvis%20AM%5Bauth%5D) and [J. S. Ekta](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ekta%20JS%5Bauth%5D) Ozone therapy: A clinical review // J Nat Sci Biol Med. 2011 Jan-Jun; 2(1): 66–70. doi: [10.4103/0976-9668.82319](http://dx.doi.org/10.4103/0976-9668.82319) PMCID: PMC3312702 [↑](#endnote-ref-2)
3. Mordecai B. Rubin The history of ozone. The Schonberin period, 1839-1868 Bull. Hist. Chem., VOLUME 26, Number 1 (2001) - P.40-54 [↑](#endnote-ref-3)
4. C. F. Schцnbein Ueber verschiedene Zustande des Sauerstoffes // Ann. Chem. Pharm., 1854, 89: 257-300, footnote p 258. [↑](#endnote-ref-4)
5. United States Environmental Protection Agency.(2012). Ground Level Ozone Basic Information. Available at: <http://www.epa.gov/glo/basic.html>. Accessed 20th August 2012. [↑](#endnote-ref-5)
6. [Uysal N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Uysal%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12574695), [Schapira RM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schapira%20RM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12574695). Effects of ozone on lung function and lung diseases [Curr Opin Pulm Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574695/) 2003 Mar;9(2):144-50. PMID: 12574695 [PubMed - indexed for MEDLINE] [↑](#endnote-ref-6)
7. [Hollingsworth JW](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hollingsworth%20JW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17607006), [Kleeberger SR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kleeberger%20SR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17607006), [Foster WM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Foster%20WM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17607006). Ozone and pulmonary innate immunity. // [Proc Am Thorac Soc.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607006/) 2007 Jul;4(3):240-6. PMID: 17607006 [PubMed - indexed for MEDLINE] [↑](#endnote-ref-7)
8. Gabrielson EW, Yu XY, SpannhakeWE. Comparison of the toxic effects of hydrogen peroxide and ozone on cultured human bronchial epithelial cells. Env Health Persp 1994; (102)11: 972-974 [↑](#endnote-ref-8)
9. Shoemaker JM. Ozone therapy: History, physiology, indications, results. [cited in 2010]. Available from:<http://www.fullcircleequine.com/oz_therapy.pdf> . [↑](#endnote-ref-9)
10. McLean L. The miracle of ozone therapy. [cited in 2009 Jun]. Available from:<http://www.zeusinfoservice.com/Articles/TheMiracleofOzoneTherapy.pdf> . [↑](#endnote-ref-10)
11. Viebahn R. The use of ozone in Medicine. 2nd. Rev. Germany: Haugh Pub Ed., 1994: 7, 22, 100. Rilling SH. 30 years of ozone-oxygen therapy. [↑](#endnote-ref-11)
12. Haug KF, Heidelberg, Rilling S, Viebahn R. The use of Ozone in Medicine, classical medical ozone textbook. 11 edition 1987. [↑](#endnote-ref-12)
13. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1: Induction of interferon on human leucocytes. Haematologica. 1990;75:510–15.[[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2129118%22%20%5Ct%20%22pmc_ext)] [↑](#endnote-ref-13)
14. Washutti J, Viebahn R, Steiner I. The influence of ozone on tumor tissue in comparison with healthy tissue. Ozone Sci Engg. 1990;12:65–72. [↑](#endnote-ref-14)
15. Zänker KS, Kroczek R. In vitro synergistic activity of 5-fluorouracil with low-dose ozone against a chemoresistant tumor cell line and fresh human tumor cells. Int J Exp Clin Chemother. 1990;36:147–54.[[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2311442%22%20%5Ct%20%22pmc_ext)] [↑](#endnote-ref-15)
16. Re L, Mawsouf MN, Menéndez S, León OS, Sánchez GM, Hernández F. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential. Arch Med Res. 2008 Jan;39(1):17-26. Epub 2007 Sep 29. [↑](#endnote-ref-16)
17. Rickard GD, Richardson R, Johnson T, McColl D, Hooper L. Ozone therapy for the treatment of dental caries. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004153. [↑](#endnote-ref-17)
18. Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixera MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pain Physician. 2012 Mar-Apr;15(2):E115-29. [↑](#endnote-ref-18)
19. Intraarticular ozone therapy for pain control in osteoarthritis of the knee. [cited in 2010]. Available from:<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00832312?term=ozone+therapyandrank=2> [↑](#endnote-ref-19)
20. The Effect of Ozone Therapy for Lumbar Herniated Disc. [cited in 2010]. Available from:<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00566007?term=ozone+therapyandrank=1> . [↑](#endnote-ref-20)
21. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24:996– [↑](#endnote-ref-21)
22. D’Erme M, Scarchilli A, Artale AM. Ozone therapy in lumbar sciatic pain. Radiol Med. 1998;95:21–4.[[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9636722%22%20%5Ct%20%22pmc_ext)] [↑](#endnote-ref-22)
23. The Madrid Declaration on Ozone Therapy / International Meeting of Schools of Ozonetherapy organized by AEPROMO, (Spanish Association of Medical Professionals in Ozone Therapy , an IMEOF member), at the Royal National Academy of Medicine in Madrid (June 3 and 4, 2010). http://www.isco3.org/news.html#Apr192011 [↑](#endnote-ref-23)
24. Viebahn, R.: The biochemical process underlying ozone therapy. OzoNachrichten 1985; Heft 1/2: 18-22. [↑](#endnote-ref-24)
25. Shallenberger Frank Intravenous Ozone Therapy in HIV-related Disease // Proceedings: Fourth International Bio-Oxidative Medicine Conference, April 1993. [↑](#endnote-ref-25)
26. Штикер С.Ю. Підвищення ефективності санації черевної порожнини при загальних перитонітах у дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.09 «Дитяча хірургія» / С.Ю. Штикер ; Харківський нац. мед. ун-т. — Харків, 2001. — 20 с. [↑](#endnote-ref-26)
27. Махер Абдалла Атиех Юсеф Применение внутритканевого диадинамофореза антибиотиков и озонированного физиологического раствора в комплексном лечении врожденного гидронефроза у детей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.09 «Дитяча хірургія» / Махер Абдалла Атиех Юсеф; Харківський нац. мед. ун-т. — Харків, 2003. — 20 с*.* [↑](#endnote-ref-27)
28. Archer LN, Simpson H. Night cough counts and diarycard scores in asthma. Arch Dis Child 1985; 60: 473–474. [↑](#endnote-ref-28)
29. Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method. A.B. Chang, R.G. Newman, J.B. Carlin, P.D. Phelan ,C.F. Robertson. ERS Journals Ltd 1998.Eur Respir J 1998; 11: 462–466. [↑](#endnote-ref-29)